



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Ирена М. Гиговска Димова

КАРДИОТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ НА ХЕМО И РАДИОТЕРАПИЈА ПРИ ТРЕТМАН НА КАРЦИНОМ НА ДОЈКА

Докторски труд

Скопје, 2025

**КАРДИОТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ НА ХЕМО И РАДИОТЕРАПИЈА ПРИ
ТРЕТМАН НА КАРЦИНОМ НА ДОЈКА**

Докторанд:

Д-р Ирена Гиговска Димова

Ментор:

Проф. Д-р Жаклина Цековска
Медицински факултет, Скопје

Комисија:

Проф. Д-р
Медицински факултет, Скопје

Проф. Д-р
Медицински факултет, Скопје

Проф. Д-р
Медицински факултет, Скопје

Проф. Д-р
Медицински факултет, Скопје

Проф. Д-р
Медицински факултет, Скопје

Датум на одбрана: _____

Научна област:

Медицински науки, клиничка медицина

На Дарја, мојата најголема радост

На Влатко, мојот сопруг, мојата друга половина, мојата најголема животна поддршка, кој со мене виде што значи да трча маратон

На вечен спомен на татко ми, мојата најголема болка, мојот ветар во грб, кој се надевам е горд на мене од некое поубаво место

Благодарност до мојата тетка, Д-р Олга Јотовска, која ме запозна со медицината и беше мојот идол, каков лекар и човек секогаш сакав да бидам

Благодарност до мојата менторка, Проф. Д-р. Жаклина Цековска, која неслучајно застана на мојот пат, да ми покаже колку е голема институцијата ментор и да ме потсетува колку треба да верувам во себе

Најголема благодарност до мојата ко-менторка Проф. Д-р Љубица Георгиевска-Исмаил, која од почеток веруваше во мене, несебично го делеше своето знаење, ме научи да бидам вистински и чесен докторанд и ме водеше низ целиот овој макотрпен процес. Без неа, сето ова ќе немаше ниту вовед, ниту заклучок

ИЗЈАВИ

Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање.

с.р.

Изјавувам дека електронската верзија на овој труд е идентична со печатената верзија.

С.р

КАРДИОТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ НА ХЕМО И РАДИОТЕРАПИЈА ПРИ ТРЕТМАН НА КАРЦИНОМ НА ДОЈКА

Абстракт

Вовед: Карциномот на дојка (КД) е најчестото малигно заболување кај женската популација, но прогнозата и севкупното преживување значајно се подобрува со современите терапевтски пристапи. Детекција, мониторинг и третман на кардиоваскуларните (КВ) заболувања асоцирани со кардиотоксичност (КТ) на хемотерапија (ХТ) и радиотерапија (РТ) се главен акцент на кардио-онкологијата. Левокоморната (ЛК) ејекциона фракција и одредување на срцеви биомаркери се стандардни методи за следење на ЛК систолна функција, а дијагностицирање на субклинички промени со определување на ЛК деформација се од огромно значење за рана дијагноза.

Цели: Целите на овој докторски труд беа: да се определат клиничките, биохемиски и ехокардиографски карактеристики на ЛК систолна и дијастолна функција, вклучително и лонгитудинална деформација кај пациенти кои отпочнуваат хемотерапија со различни протоколи и нивната меѓусебна поврзаност и да се определат значајни независни предиктори за развој на субклиничка ЛК дисфункција, како и временската рамка за нејзина појава и да се утврди сензитивноста, специфичноста и дополнителната вредност на определувањето на биохемиските маркери и ЛК деформација во однос на конвенционалните ехокардиографски параметри во предикцијата на постоење на субклиничка ЛК дисфункција.

Материјали и методи: Вкупно 100 пациентки со новодијагностициран КД отпочнуваа КТ третман преку Универзитетската Клиника за радиотерапија и онкологија со два основни протоколи: антрациклински (АТ) и/или херцептински. 57 пациентки се лекуваа и со радиотерапија. Базичната ризик стратификација согласно протоколот на лекување, функционалната миокардна проценка со помош на трансторакална ехокардиографија (ТТЕ), како и определување на високо сензитивен тропонин И- hsTnI се изведуваше во ГОБ 8-ми септември. Покрај анамнестички, демографски и клинички карактеристики, се изведуваше и 2Д ТТЕ со мерење и пресметување на стандардни параметри и користење на методата на “speckle tracking” во проценка на миокардна деформација (глобална и сегментна). Следењето се изведуваше од базичниот преглед до завршување на хемотерапевтскиот протокол.

Резултати: Пациентките беа на средна возраст од 55 години и најголем број беа во стадиум II и III на основната болест (90%). Сите пациентки почетно се лекуваа со АТ терапија, а средната индексирана доза изнесуваше 220,40 mg/m². 32 пациентки (32%) освен стандардниот ХТ протокол се лекуваа и со херцептин. Со РТ се лекуваа 57 пациентки. Најчести КВ ризик фактори беа артериска

хипертензија и дислипидемија, а по базичната ризик стратификација, пациентките со низок и среден АТ ризик беа застапени со 31% и 30% последователно, а по стратификација за херцептински ризик оние со умерен и висок ризик беа 20% и 12%, последователно. Сите биохемиски и ехокардиографски параметри вклучувајќи и ЛК лонгитудинална деформација (LS%) беа во референтни рамки на базичниот преглед. hsTnI значајно растеше кон крајот на АТ терапија, а кај пациентките кои се лекуваа со херцептин, неговите вредности беа највисоки на средина на лекувањето. Вредностите на hsTnI имаа значајна корелација само со назначениот АТ ризик. ЛК внатрешни димензии во дијастола (ЛКДд) и систола (ЛКДс) растеа кон последното мерење кај сите пациенти, а кај оние кои се лекуваа со херцептин ја надминуваа горната нормална вредност (ГНВ) кон крајот на терапијата. ЛКДс се забележа како независен предиктор за влошување на GLS% после терапија со АТ ($\beta=0,148$ (95%CI -0,282-(-0,014), $p=0,031$). Процентуалното зголемување на ЛКДд и ЛКДс кај пациентите кои се лекуваа со херцептин беше во корелација со назначениот херцептински ризик. ЛКЕФ% опаѓаше кај сите пациентки во тек на следењето. Над 10% намалување се забележа кај 8,2% од пациентите кои беа со низок и среден АТ ризик и 19,2% кај оние кои се лекуваа со херцептин. Во линеарната регресиона анализа, ЛКЕФ% се појави како независен предиктор за опаѓање/влошување на ФС%, GLS% и зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ кај пациентките кои се лекуваа со АТ и беа со низок и умерен ризик и кај пациентките кои се лекуваа со херцептин. Корелациите на параметрите кои ја отсликуваат систолната функција и назначениот АТ и херцептински ризик покажаа значајност за повеќето од вредностите. Дијастолната функција се влошуваше кај сите пациентки во тек на следењето, а Е/е' се појави како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% кај пациентките со висок ризик од херцептинска КТ. TAPSE имаше значајна корелација во однос на назначениот АТ и херцептински ризик. Појавата на МР се наголемуваше во тек на следењето кај сите пациентки, а најмногу 80,6%, кај оние кои се лекуваа со херцептин, при што на крај на следењето беше независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% после терапија кај обете групи. Вредностите на миокардната деформација се влошуваа кај сите пациентки кон крајната точка на следење. Се бележеше корелација на вредностите LS% со повисокиот АТ ризик, а корелација со назначениот херцептински ризик се бележеше само во апикалниот надолжен поглед. Глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) се јави како независен предиктор за намалување на ЛКЕФ% после терапија кај пациентките кои се лекуваа со АТ и имаа низок и умерен АТ ризик ($\beta=0,579\%$ (95%CI 0,163-0,994, $p=0,007$), кај пациентките кои се лекуваа со херцептин и имаа умерен КТ ризик ($\beta=1,108\%$ (95%CI 0,506-1,711, $p=0,001$), како и кај оние со висок ($\beta=1,297\%$ (95%CI 0,689-1,906, $p=0,002$). Над 15% влошување на GLS% кај пациентките со низок и среден АТ ризик, од базалното мерење до последниот преглед беше забележано кај 4 пациентки (6,55%), кај оние со висок ризик кај една пациентка (14,3%) и кај оние кои се лекуваа со херцептин кај 7 пациентки (22,4%). Во

мултиваријантна логистичка регресиона анализа ризикот од појава на субклиничка ЛК дисфункција беше 0,55 пати поголем доколку дојде до влошување на GLS% (OR=0,558; 95%CI 0.408-0,763, $p=0,0001$) со сензитивност и специфичност на моделот од 52% и 95% последователно, а кај пациентите кои се лекуваа со херцептин истиот ризик беше 1,46 пати поголем доколку дојде до поголема процентуална промена на GLS% (OR=1,464; 95%CI 1,059-2,2023, $p=0,021$) од базално до ниво по терапија. Крајно МДПКТ дијагностициравме кај вкупно 17% пациентки. Новонастанат пораст на hSTnI над ГНВ забележавме кај 6% од пациентките, а релативно влошување на GLS>15% од базално ниво до 12 месеци по завршување на терапијата, забележавме кај 12% од пациентките.

Заклучок: Нашата студија ја потврди хипотезата дека ехокардиографско следење со проценка на ЛК деформација, во комбинација со одредување на срцевите биомаркери, навестува рана детекција на субклиничка миокардна дисфункција кај пациентки со КД. Овој пристап овозможува идентификација на миокардната дисфункција поврзана со КТ терапија уште во најраниот стадиум, пред појавата на значајно опаѓање на ЛКЕФ% определена со конвенционална ТТЕ. Асимптоматско опаѓање на ЛКЕФ% е најчестиот наод кај пациентките кои се лекуваат со херцептин, а дијагностицирање на субклиничките нарушувања во првата година по завршување на лекувањето е клучна за севкупна добра прогноза кај овие пациентки.

Клучни зборови: карцином на дојка, кардиотоксичност, миокардна деформација, субклиничка лево-коморна дисфункција

CARDIOTOXIC EFFECTS OF CHEMO AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Abstract

Introduction: Breast cancer (BC) is the most common malignant disease in the female population, but the prognosis and overall survival are significantly improved with modern therapeutic approaches. Detection, monitoring and treatment of cardiovascular (CV) diseases associated with cardiotoxicity (CT) of chemotherapy and radiotherapy (RT) are the main focus of cardio-oncology. Left ventricular (LV) ejection fraction and determination of cardiac biomarkers are standard methods for monitoring LV systolic function, and diagnosis of subclinical changes by determining LV deformation are of great importance for early diagnosis.

Objectives: The objectives of this doctoral thesis were: to determine the clinical, biochemical and echocardiographic characteristics of LV systolic and diastolic function, including longitudinal deformation in patients starting chemotherapy with different protocols and their interrelationships, and to determine significant independent predictors for the development of subclinical LV dysfunction, as well as the time frame for its occurrence, and to determine the sensitivity, specificity and additional value of the determination of biochemical markers and LV deformation in relation to conventional echocardiographic parameters in the prediction of subclinical LV dysfunction.

Materials and methods: A total of 100 patients with newly diagnosed BC started CT treatment through the University Clinic for Radiotherapy and Oncology with two basic protocols: anthracycline (AT) and/or Herceptin. 57 patients were also treated with radiotherapy. Basic risk stratification according to the treatment protocol, functional myocardial assessment using transthoracic echocardiography (TTE), as well as determination of high sensitive troponin I (hsTnI) were performed in the CGH “8th September”. In addition to anamnestic, demographic and clinical characteristics, 2D TTE was also performed with measurement and calculation of standard parameters and use of the “speckle tracking” method in the assessment of myocardial deformation (global and segmental). Follow-up was performed from the basic examination until the completion of the chemotherapy protocol.

Results: The patients had a median age of 55 years and the majority were in stage II and III of the underlying disease (90%). All patients were initially treated with AT therapy, and the median AT indexed dose was 220.40 mg/m². 32 patients (32%) were treated with Herceptin in addition to the standard chemotherapy protocol. 57 patients were treated with RT. The most common CV risk factors were arterial hypertension and dyslipidemia, and according to the basic risk stratification, patients with low and medium AT risk were represented by 31% and 30%, respectively, and after stratification

for Herceptin risk, those with moderate and high risk were 20% and 12%, respectively. All biochemical and echocardiographic parameters including LV longitudinal strain (LS%) were within the reference ranges of the basic examination. hsTnI increased significantly towards the end of AT therapy, and in patients treated with Herceptin, its values were highest at mid-treatment. hsTnI values were significantly correlated only with the advanced AT risk. LV internal dimensions in diastole (LVD) and systole (LVS) increased towards the last measurement in all patients, and in those treated with Herceptin they exceeded the upper reference limit (URL) towards the end of therapy. LVS was observed as an independent predictor of deterioration in GLS% after AT therapy ($\beta=0.148$ (95%CI -0.282-(-0.014), $p=0.031$). The percentage increase in LVD and LVS in patients treated with Herceptin was correlated with the advanced herceptin risk. LVEF% declined in all patients during follow-up. A decrease of more than 10% was observed in 8.2% of patients with low and intermediate AT risk and 19.2% in those treated with Herceptin. In linear regression analysis, LVEF% emerged as an independent predictor of decline in FS%, GLS% and increase in the number of segments with $LS<13\%$ in patients treated with AT and at low and intermediate risk and in patients treated with herceptin. Correlations of parameters reflecting systolic function and advanced AT and herceptin risk showed significance for most of the values. Diastolic function deteriorated in all patients during follow-up, and E/e' emerged as an independent predictor of LVEF% deterioration in patients with high risk of herceptin CT. TAPSE had a significant correlation with advanced AT and herceptin risk. The occurrence of MR increased during follow-up in all patients, and most significantly, in 80.6% of those treated with herceptin, and at the end of follow-up it was an independent predictor of LVEF% deterioration after therapy in both groups. Myocardial strain values deteriorated in all patients towards the end of follow-up. There was a correlation of LS% values with higher AT risk, and a correlation with the advanced herceptin risk was noted only in the apical longitudinal view. Global longitudinal strain (GLS%) appeared as an independent predictor of reduction in LVEF% after therapy in patients treated with AT and had low and moderate AT risk ($\beta=0.579\%$ (95%CI 0.163-0.994, $p=0.007$), in patients treated with Herceptin and had moderate CT risk ($\beta=1.108\%$ (95%CI 0.506-1.711, $p=0.001$), as well as in those with high ($\beta=1.297\%$ (95%CI 0.689-1.906, $p=0.002$). Over 15% deterioration in GLS% in patients with low and moderate AT risk, from baseline measurement to the last examination was observed in 4 patients (6.55%), in those with high risk in one patient (14.3%) and in those treated with Herceptin in 7 patients (22.4%). In multivariate logistic regression analysis, the risk of subclinical LV dysfunction was 0.55 times higher if there was a deterioration in GLS% (OR=0.558; 95%CI 0.408-0.763, $p=0.0001$) with a sensitivity and specificity of the model of 52% and 95% respectively, and in patients treated with Herceptin, the same risk was 1.46 times higher if there was a greater percentage change in GLS% (OR=1.464; 95%CI 1.059-2.2023, $p=0.021$) from baseline to post-therapy level. Finally, we diagnosed cancer therapy-related cardiac dysfunction in a total of 17% of patients. A new increase in hSTnI above the URL was observed in 6% of patients, and a relative deterioration in

GLS>15% from the basal level up to 12 months after the end of therapy was observed in 12% of patients.

Conclusion: Our study confirmed the hypothesis that echocardiographic monitoring with LV deformation assessment, in combination with cardiac biomarkers, predicts early detection of subclinical myocardial dysfunction in patients with BC. This approach allows identification of CTRCD at the earliest stage, before the occurrence of a significant decline in LVEF% as determined by conventional TTE. Asymptomatic decline in LVEF% is the most common finding in patients treated with Herceptin, and diagnosis of subclinical dysfunction in the first year after completion of treatment is crucial for an overall good prognosis in these patients.

Keywords: breast cancer, cardiotoxicity, myocardial deformation, subclinical left ventricular dysfunction

СОДРЖИНА

1. Вовед	12
1.1. Епидемиологија и клиничко значење	12
1.2. Кардио-онкологија	15
1.3. Кардиоваскуларна токсичност	17
1.4. Дефиниција на миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија	21
1.5. Патофизиолошки механизми на миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксичност	22
1.6. Ризик стратификација за кардиоваскуларна токсичност пред отпочнување на канцер терапија кај пациентки со карцином на дојка	29
1.7. Протокол на следење и мониторирање на развој на миокардна дисфункција поврзана со канцер терапија	37
1.8. Дијагноза и терапевтски менаџмент	41
1.9. Кардиоваскуларна евалуација за време на првата година по комплетирање на кардиотоксичен третман кај пациентките со карцином на дојка	44
2. Мотив	47
3. Цели	49
4. Хипотеза	50
5. Материјали и методи	51
5.1. Критериуми за вклучување и исклучување од студијата	52
5.1.1. Инклузиони критериуми	52
5.1.2. Ексклузиони критериуми	52
5.2. Базична проценка пред отпочнување на кардиотоксична терапија	53
5.2.1. Базична кардио-онколошка проценка на ризик	54
5.3. Базични и контролни лабораториски испитувања	57
5.4. Базична трансторакална ехокардиографија и контролни следења	58
5.5. Протокол на следење	63
5.5.1. Следење на кардиоспецифични серумски биомаркери кај пациентките кои се лекуваа со антрациклинска терапија	63
5.5.2. Следење на кардиоспецифични серумски биомаркери кај пациентките кои после антрациклински протокол се лекуваа со her2/neu целна терапија	63
5.5.3. Ехокардиографско следење кај пациентките кои се лекуваа со антрациклинска терапија со/без дополнителна радиотерапија	64
5.5.4. Ехокардиографско следење кај пациентките кои после антрациклински протокол се лекуваа со her2/neu целна терапија со/без дополнителна радиотерапија	64
6. Статистичка обработка	65
7. Резултати	66
7.1. Базални карактеристики на испитуваната популација	66

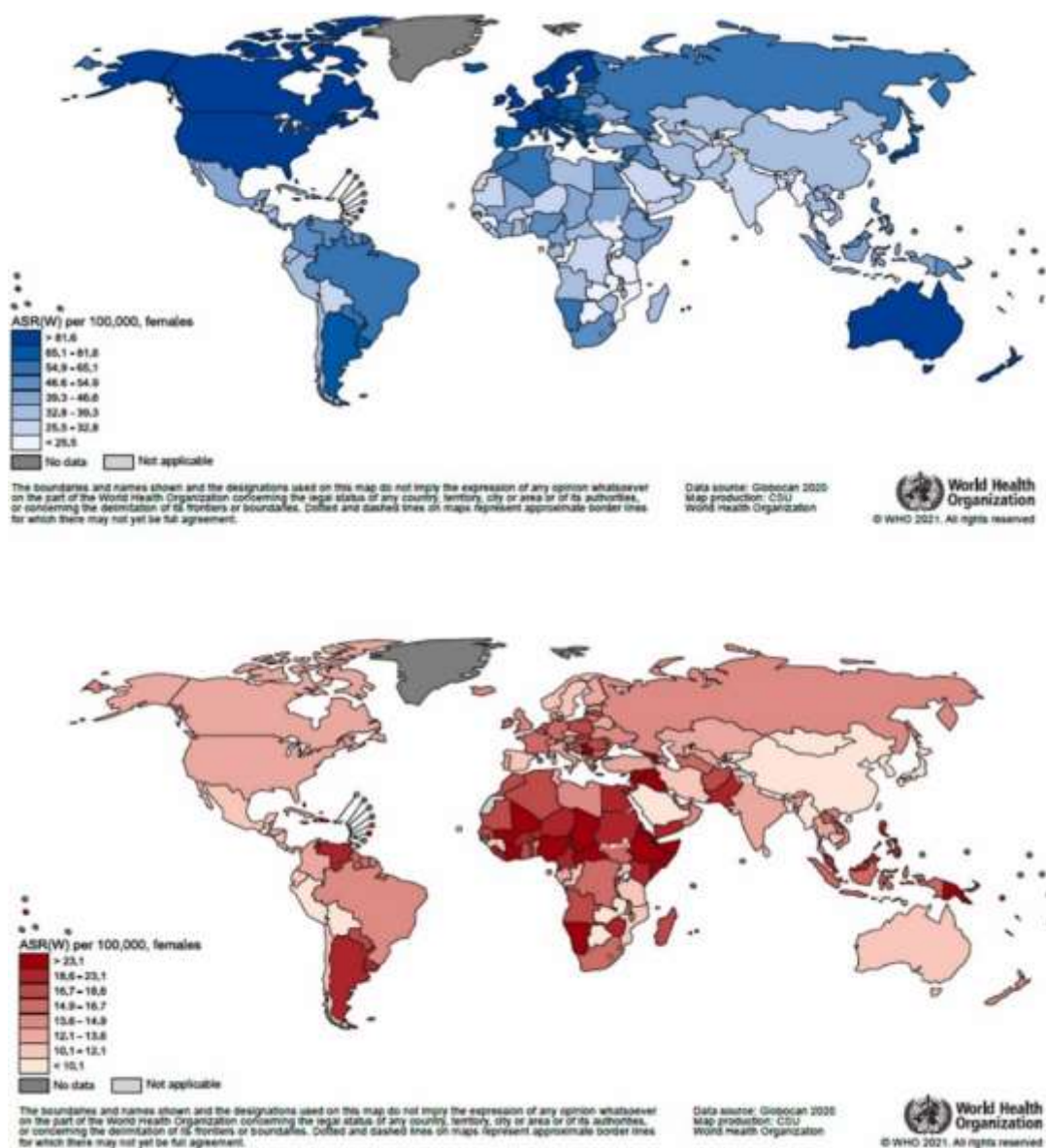
7.2. Терапија со антрациклин кај пациентки со низок и среден ризик од токсичност.....	74
7.2.1. Лабораториски параметри	74
7.2.2. Ниво и промена на лабораториските анализи согласно антрациклински ризик	75
7.2.3. Промена на ехокардиографските параметри во тек на терапија	77
7.2.4. Промена на ехокардиографските параметри согласно антрациклински ризик	93
7.3. Терапија со антрациклин кај пациентки со висок ризик од токсичност	122
7.3.1. Лабораториски параметри	122
7.3.2. Ехокардиографски параметри.....	126
7.4. Терапија со антрациклин и херцептин	146
7.4.1. Лабораториски параметри	146
7.4.1.1. Ниво и промена на лабораториските анализи согласно антрациклински ризик	148
7.4.1.2. Ниво и промена на лабораториските анализи согласно херцептински ризик	150
7.4.2. Промена на ехокардиографските параметри во тек на терапија	152
7.4.3. Промена на ехокардиографските параметри согласно херцептински ризик ...	175
7.5. Споредби на лабораториски и ехокардиографски параметри кај пациентките на антрациклинска терапија поделени согласно антрациклинскиот ризик на: низок, среден и висок	206
7.5.1. Лабораториски анализи	206
7.5.2. Ехокардиографски анализи	207
7.6. Определување на независни предиктори за субклиничка лк дисфункција кај пациентки на антрациклинска терапија	215
7.6.1. ЛК субклиничка систолна дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин	228
7.7. Определување на независни предиктори за субклиничка лк дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин и херцептин	233
7.7.1 ЛК субклиничка систолна дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин и херцептин	244
7.8. Терапија со антрациклин и/или херцептин и зрачна терапија	248
8. Дискусија	269
9. Ограничувања на студијата	335
10. Заклучоци	336
11. Примена на резултатите од истражувањето и очекуван научен придонес	347
12. Референци	349
13. Прилози	372

1. ВОВЕД

1.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И КЛИНИЧКО ЗНАЧЕЊЕ

Карциномот на дојка (КД) е најчестото малигно заболување кај женската популација на светско ниво и на ниво на нашата држава. Со 12% од новодијагностицираните случаи на малигни заболувања во светот на годишно ниво и околу 90,8% средно пет-годишно преживување според Светската здравствена организација (WHO), КД претставува најчестото малигно заболување во 2021 година (1). Кај женската популација КД претставува дури 30% од сите новорегистрирани случаи на карцином во Соединетите Американски Држави (САД) (2). По константен раст на инциденцата до 2000 година, во последните 20 години, во САД, инциденцата бележи значително опаѓање, од дури 7% во 2002-2003 година, а причината за истата се смета дека најверојатно е како резултат на контролирана употреба на хормон заместителната терапија. Во последните неколку години после Ковид-19 ерата, се следи лесно покачување на инциденцата од околу 0,5% на годишно ниво.

Инциденцата на КД варира согласно географското подрачје и индексот на човечки развој, со најголема инциденца во Австралија/Нов Зеланд, Северна Америка и поедини делови на Европа (Слика 1). Секоја една од осум жени во САД (околу 13%) ќе развие инвазивен КД за време на своето живеење. Според WHO во 2022 година КД бил најчест тип на малигно заболување кај женската популација во 157 од 185 земји во светот, со околу 670 000 смртни случаи на глобално ниво (1). Во САД во 2023 година се очекуваат нови 297 790 дијагностицирани пациентки со КД или вкупно 15,2% од сите новодијагностицирани малигни болни за таа година и 43 170 умрени или 7,1% од сите смртни случаи починати од карцином (3, 4). За оваа тековна 2024 година во САД, се очекуваат нови 310 720 случаи и нови 42 250 починати жени од оваа болест, а според GLOBOCAN базата на податоци се очекуваат над три милиони нови случаи во 2040 година и околу еден милион починати од истата на глобално ниво. (5)



Слика 1. Инциденца на карцином на дојка стандардизирана според возраст (горе, сино) и морталитет (доле, црвено) на 100 000 жени во 2020 година, според GLOBOCAN базата на податоци (5)

Заклучно со јануари 2022 година во САД живеат повеќе од 4 милиони жени со КД, актуелно на терапија или претходно лекувани. Средна возраст на дијагнозата е 63 години, а инциденцата расте со напреднатата возраст, со пик на дијагностицирање од од 55 до 74 години. Бројни ризик фактори (РФ) се прелистуваат низ литературата за појавата на КД, од кои само возраста и полот имаат директна релација. Фамилијарна оптовареност од прво колено по женска страна, здебеленост, ексцесивна употреба на алкохол, пушење, генетски наследни мутации, репродуктивна анамнеза, анамнеза за предходна зрачна експонираност,

пост-менопаузална хормон заместителна терапија се многу од останатите РФ кои се споменуваат (3). Но, според официјалната статистика, дури повеќе од половина од случаите немаат никаков специфичен РФ.

И во Република Северна Македонија, (PCM) КД е најчестото малигно заболување кај жените и најчеста причина за смрт (6). Според објавените податоци, РСМ спаѓа во земјите со средна стапка на инциденца, но со повисок морталитет. Во последниве 20 години трендот на новозаболени е во пораст, со инциденца од 75,34/100 000 жени во 2013 година и 80,92/100 000 во 2018 година (слика 2) (8), или секоја петта жена во РСМ е заболена од КД (7). Стапката на морталитет генерално стагнира (податоци до 2017 година), а во 2019 година била 26,4/100 000 жени (6). Во последниве три години, Ковид-19 кризата поради условите на ненавремено јавување на лекар доведе до “пад” на инциденцата од 74,74/100 000 жени во 2020 година и несигурни податоци за вкупниот морталитет (7).

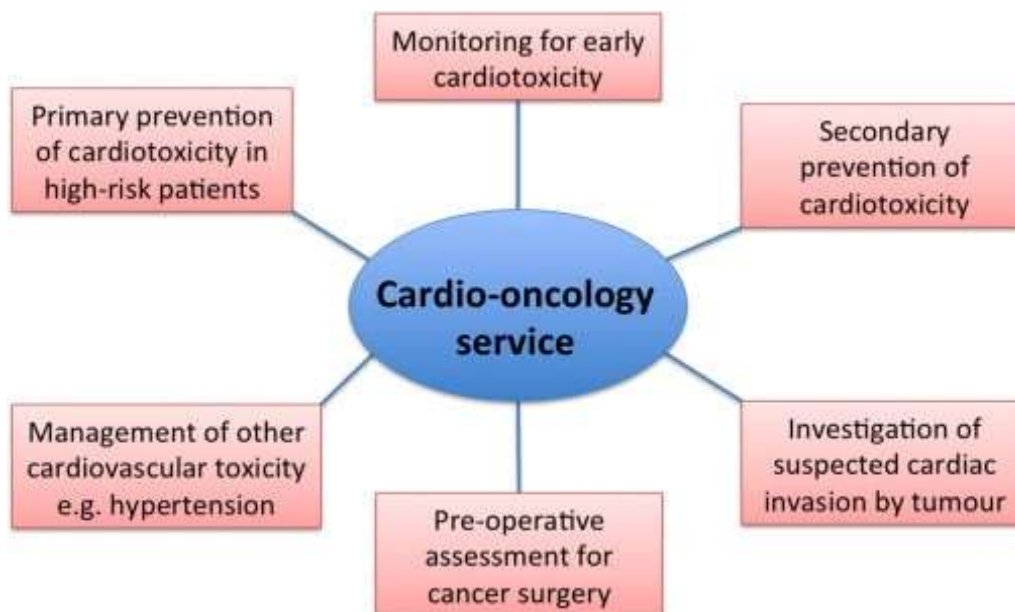


Слика 2. Инциденца на карцином на дојка во 2018 година според Интернационално Партнерство за Контрола на Канцер (ICCP) (8)

1.2. КАРДИО-ОНКОЛОГИЈА

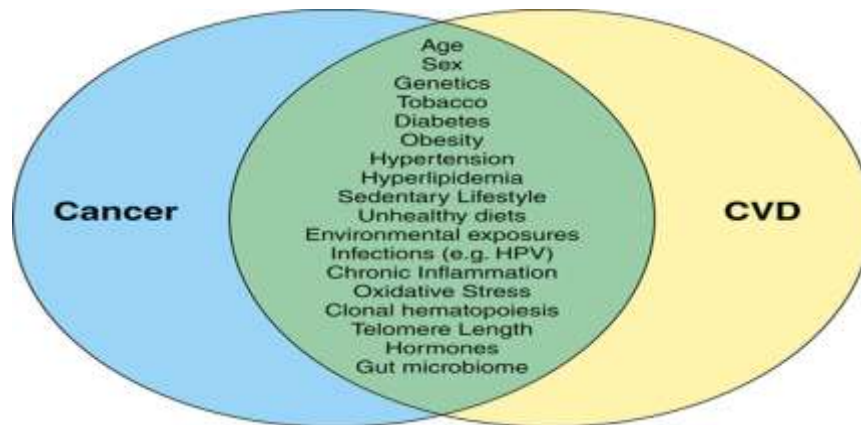
Напредокот на клиничката онкологија конечно доведе до опаѓање на севкупниот морталитет кај пациентите со малигни заболувања. Во последниве 30 години со воведување на нови и целни хемотерапевтици (ХТ), третманот на малигните болести рапидно се подобрува, со што се зголемуваат стапките на предизвикани ремисии и излекувани случаи, а карциномот сè повеќе станува хронична болест. Со подобрување на севкупното преживување кај овие пациенти, кардиотоксичните (КТ) ефекти од ХТ стануваат важна детерминанта за долгорочниот морбидитет и морталитет (9).

Кардио-онкологијата е нова гранка на интерес во клиничката кардиологија која се фокусира на детекција, мониторинг и третман на кардиоваскуларните заболувања (КВЗ) како главни аспекти на КТ на хемо и радиотерапијата (РТ) (11). Миокардната дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија (МДПКТ) е водечка причина за морбидитет и морталитет кај пациентите со КД, на страна од основната болест. Блиската соработка на клиничарите и формирање на кардио-онколошки тимови за интердисциплинарен пристап и редовно следење на пациентите (10), особено на оние на терапија со антрациклини (АТ) и HER2/neu целна терапија како најчести КТ агенси поврзани со миокардна дисфункција е главна алка во континуумот на грижата за болните од КД. Императив на кардио-онколошкиот тим е овозможување на пациентот да го добие најдобриот третман за канцер, во најбезбедни услови, со минимални КТ несакани ефекти, тежнење кон целосно комплетирање на онколошкиот третман и подобрување на севкупниот квалитетот на живот (слика 3) (11). Со продолжување на животниот век на пациентите со КД, а поради значајната КТ на терапевтските режими кои се применуваат, сè поизвесно е дека миокардната дисфункција ќе стане доминантен коморбидитет во борба против основната болест. На пример, кај пациентите со КД над 66 годишна возраст кои преживеале повеќе од пет години, КВЗ ја надминуваат малигната болест како водечка причина за смрт! (12)



Слика 3. Широк спектар на концепти на кардио-онколошки тим (13)

Зголемениот ризик од КВЗ кај пациентките со КД е како резултат на комбинација на заеднички РФ за КВЗ и карциномот, нивен забрзан развој особено во присуство на традиционалните кардиоваскуларни ризик фактори (КВРЗ), директниот ефект на КТ агенси врз кардиоваскуларниот (КВ) систем и секогаш послабата грижа на здравствениот систем за овие пациенти (14). Всушност, многу податоци одат во прилог на фактот дека КВЗ и карциномот делат заеднички предиспонирачки РФ: од пушење, возраст, дебелина, дислипидемија, конзумација на алкохол и физичка неактивност, па сè до новооткриени генетски РФ како клонална хематопоеза (слика 4) (15, 16). Токму затоа, контрола над модифицирачките РФ, како и раната детекција и превенција на сериозни миокардни нарушувања кај пациенти со етаблиран повисок КВ ризик е значаен предизвик на кардио-онкологијата, отворајќи огромна можност со нивното рано детектирање за навремено и робустно делување со цел превенција од дефинитивни КТ оштетувања и манифестна КВ болест.

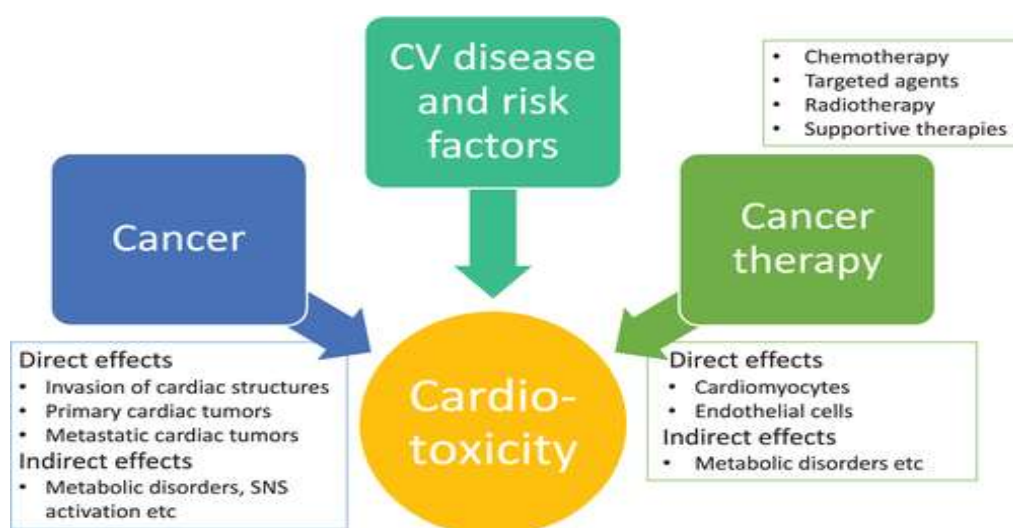


Слика 4. Патофизиолошки врски меѓу кардиоваскуларните заболувања и канцер (16)

1.3. КАРДИОВАСКУЛАРНА ТОКСИЧНОСТ

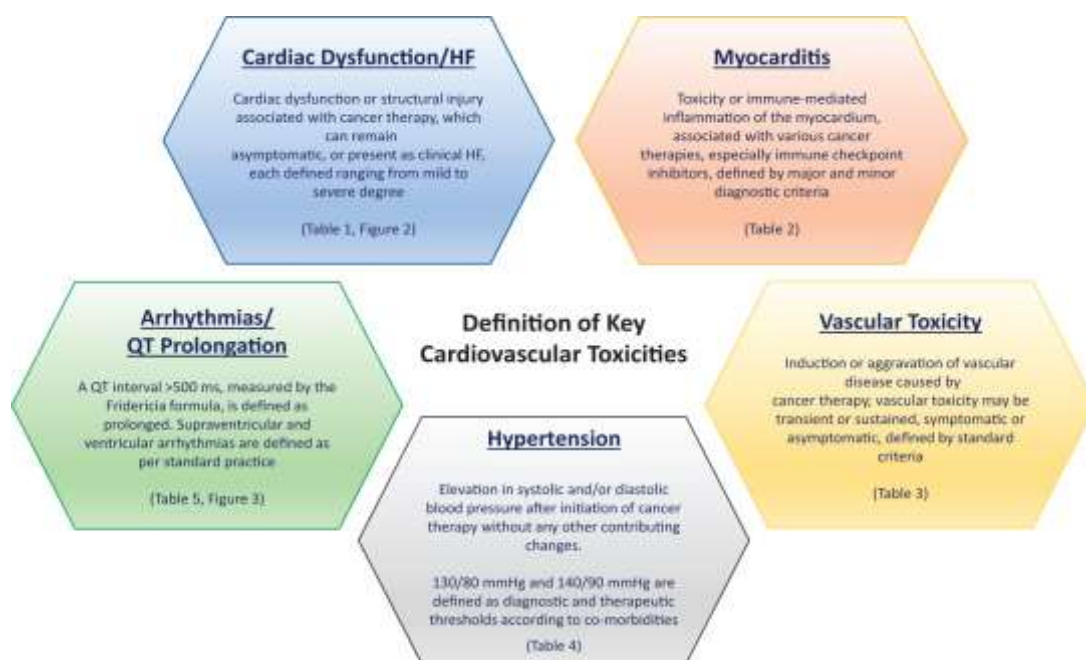
Иако е добро познато дека одредени ХТ агенси имаат силно КВ токсично дејство, и покрај бројните клинички студии кои се занимаваат со проблематиката на долгорочно следење на овие ефекти, КТ и нејзината импликација врз срцевото здравје е сè уште под бројни обсервации (17).

Според Националниот Институт за Канцер, КТ има многу јасна дефиниција: “токсичност која го афектира срцето” (18). Во клиничката пракса, КТ е комплексен и често препознаен ентитет, со мултифакториелна етиологија (слика 5), неизвесен исход и широка палета на клиничка презентација и е главен виновник за дисконтинуитет, некомплетирање и интерференца со онколошката терапија.



Слика 5. Детерминанти на кардиотоксичност кај пациентите со канцер (19)

Според најчестите клинички презентации, Интернационалното кардио-онколошко здружение (IC-OS) ја презентира КВ токсичност дефинирана во пет категории (20) (слика 6). Останатите ентитети како валвуларната и перикардна болест во склоп на КВ токсичност асоцирана со канцер терапија ги следат дефинициите како и оние за генералната кардиолошка популација (21).



Слика 6. Дефиниција на пет фокус ареи на кардиотоксичност – IC-OS consensus statement (20)

Според препораките пак на Кардио-онколошката група на Асоцијацијата за срцева слабост (HFA) при Европското кардиолошко здружение (ESC) во соработка со IC-OS од 2020 година, сумирани се седум категории на канцер терапија асоцирани со сигнификантен ризик за КВ токсичност, вклучувајќи ги лево-коморна (ЛК) дисфункција и срцевата слабост (СС) и пациентите кои се лекуваат по овие протоколи, треба да подложат на базична ризик стратификација и проценка за ризик од КТ (табела 1) (22).

Табела 1. Категории на канцер терапија асоцирани со КВ токсичност, подложни на КВ базична ризик проценка (22)

Тип на хемотерапија	Индикација	КВ токсичност
Антрациклинска хемотерапија (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin)	Дојка, лимфом, сарком, акутна леукемија	Срцева слабост и асимптоматска ЛКСД Преткоморна и коморна артерија
HER2 целна терапија (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, lapatinib, neratinib, tucatinib)	HER2+ карцином на дојка HER2+ карцином на желудник	Срцева слабост и асимптоматска ЛКСД ХТА
VEGF инхибитори TKIs (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib) и антитела (bevacizumab, ramucirumab)	VEGF TKIs: ренален, хепатоцелуларен, тироиден карцином, дебело црево, сарком, GIST Антитела: карцином на дојка, јајник, желудник, дебело црево, гастро – езофагелаен	ХТА Срцева слабост и асимптоматска ЛКСД Миокардна исхемија и инфаркт QTc продолжување
Повеќецелни киназа инхибитори: Втора/ трета генерација BCR-ABL TKIs (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib)	Хронична миелоична леукемија	Артериска тромбоза (МИ; мозочен удар, ПАОБ) ВТЕ, Пулмонална хипертензија ХТА, Атеросклероза, QTc продолжување Срцева слабост и асимптом. ЛКСД
Протеазомни инхибитори (carfilzomib, bortezomib, ixazomib) Имуномодулаторна терапија (lenalidomide, pomalidomide)	Мултипен миелом	Срцева слабост, Асимптоматска ЛКСД Миокардна исхемија и инфаркт Преткоморни и коморни аритмии ВТЕ, Артериска тромбоза, ХТА
Комбинирани RAF и MEK инх. (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib)	Raf мутиран меланом	Срцева слабост и асимптом. ЛКСД ХТА QTc продолжување
Терапија со андрогена супресија LHRH агонист (goserelin, leuporelin) антиандрогени (abiraterone)	карцином на простата ER+ карцином на дојка	Атеросклероза Миокардна исхемија и инфаркт Диабет и ХТА
Имунолошки целни инхибитори: Инх. на антипрограмирана клеточна смрт 1 (nivolumab, pembrolizumab) Инх. на атицитотоксични Т кл. асоциран протеин 4 (ipilimumab) Инх. на антипрограмирана лиганд-смрт 1 (avelumab, atezolizumab)	Меланом (метастатски и адјувантно) Метастатски ренален карцином, ситноклеточен и неситноклеточен белодробен карцином, рефрактерен Hodgkin's лимфом, метастатски тројно (-) карцином на дојка, уротелијален карцином, карцином на црн дроб, MMR (-) канцер	Миокардитис, фулминантен миокардит Перикардитис Неинфламаторна срцева слабост Коморни аритмии АВ блок АКС (атеросклеротична руптура на плака; васкулит)

AB- атрио-вентрикуларен; АКС- акутен коронарен синдром, ВТЕ- венски тромбемболизам, ER- естрогенски рецептор; ХТА- артериска хипертензија, GIST- тумор на гастроинтестинална строма; КВ – кардиоваскуларен, LHRH- гонадотропен ослободувачки хормон; ЛКСД- левокоморна систолна дисфункција; МИ- миокарден инфаркт, ПАОБ- периферна артериска оклузивна болест; TKI- инхибитор на тирозин киназа; VEGF- фактор на ендотелен васкуларен раст

Со резултати од пет-годишно искуство на активности како кардио-онколошка служба, Royal Brompton Hospital, предложува класификација на миокардна токсичност според презентацијата на ЛК дисфункција, со вклучување на рани функционални и биохемиски промени кои сугерираат КТ (23). Во поново време се издвојува и класификациски систем на категории од кардио-онколошки синдроми кои всушност ја прикажуваат врската кардиологија-онкологија како една целина и нераскинлив континуум. Интересно, со оваа класификација КВЗ и нивните дијагностички и терапевтски модалитети се издвојуваат како причина за про-онкогена средина и развој или напредување на канцер (24).

Сепак низ литературата најчесто се цитира класификацијата на КТ врз основа на патофизиолошките механизми на настанување, која по воведот на имунолошката терапија е и дополнително ревидирана (25) (табела 2).

Табела 2. Предложена класификација на кардиотоксичноста (25)

Тип 1	иреверзибилни миокардни оштетувања, дозно зависни (антрациклини)
Тип 2	реверзибилни миокардни оштетувања (трастузумаб)
Тип 3	асоцирана коронарна болест со радиоекспозиција и спазам (РТ, 5-ФУ)
Тип 4	останато - миокардитис и Такоцубо кардиомиопатија (5-ФУ, ТКИс)
Тип 5	индиректна кардиотоксичност секундарно на пореметено спроведување, аритмии и хипертензија (ibrutinib, fluorouracil, and platinum-based therapy)

5-FU- 5-fluorouracil; РТ- радиотерапија, TKIs, инхибитори на тирозин киназа

И покрај бројните студии во прилог на дефинирање и разработка на кардиотоксичност тип 1 и 2, кои значајно се разликуваат, сепак некои експертски анализи изјавуваат дека ваквата поделба е невистинита, неприфатлива и едноставно е “non-sense” (26).

При прегледот на базаите, поимот КТ, всушност најчесто се поистоветува со компликации од канцер терапијата во смисол на миокардна дисфункција и СС (14). МДПКТ претставува најчеста компликација кај пациентите со КД, која во најголем степен влијае на севкупниот исход и квалитет на живот кај овие болни и е од огромно значење нејзиното рано дијагностицирање и навремен третман.

1.4. ДЕФИНИЦИЈА НА МИОКАРДНА ДИСФУНКЦИЈА ПОВРЗАНА СО КАРДИОТОКСИЧНА ТЕРАПИЈА

Со инциденца од околу 10-15% од пациентите третирани со КТ агенси (25), кај оние на мултипли третмани и до 27%, МДПКТ е најнепосакуваната компликација од третманот на онколошките болни. Понова студија од 2024 година споменува кумулативна инциденца на умерена и тешка МДПКТ до 1,7%, а дури и до 49,2% на лесна асимптоматска МДПКТ, доколку се употребуваат сензитивни срцеви биомаркери (СБ) како покачен срцев тропонин (сТn) над 99-тата перцентила со вредности прилагодени специфично по пол во дијагноза на истата (27).

МДПКТ за прв пат се забележува уште во шеесетите години на минатиот век со широка употреба на АТ како вовед во ХТ (28). Клиничарите уште тогаш забележале дека со ограничување на дозата на АТ, инциденцата на индуцираната СС како несакан ефект може сериозно да се намали, а ендомиокардната биопсија и одредување на лево-коморната (ЛК) ејекциона фракција со сликовни методи се корисни алатки за детектирање на миокардната дисфункција и широко се употребувале подоцна во седумдесетите. МДПКТ сериозно се дефинира како ентитет во 1998 година со воведување на *trastuzumab* како главна терапевтска опција кај HER2/neu позитивните форми на КД.

Историски гледано, различни дефиниции за МДПКТ се наметнувале согласно практичните импликации и третманот на пациентите (29). Од тогаш до денес, релевантните европски и американски, кардиолошки, онколошки, ехокардиографски и здруженија за КВ визуелизација наметнуваат повеќе дефиниции за МДПКТ (25), но сите во основа се базираат на сериско намалување на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%). После официјалното издание на првите кардио-онколошки водичи во 2022 година на ESC во соработка со Европската Хематолошка Асоцијација (ЕНА), Европското Здружение за Терапевтска Радиологија и Онокологија (ESTRO) и IC-OS целиот спектар на КВ токсичност предизвикана од канцер терапија добива своја унифицирана дефиниција. Според истите, во дефиниција на МДПКТ, за прв пат, освен ЛКЕФ% како најприфатена алатка за проценка на ЛК систолна функција, дефиницијата ја надополнуваат пораст на кардијални биомаркери (сТn Т/І и натриуретски пептиди (НП): BNP- Б-

тип НП; NT-pro BNP- Н краен про Б-тип НП) и релативно опаѓање/влошување на глобална лонгитудинална деформација (global longitudinal strain- GLS%) на ЛК во дефиниција на лесната асимптоматска МДПКТ (21) (табела 3)

Табела 3. Дефиниција на миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија (21)

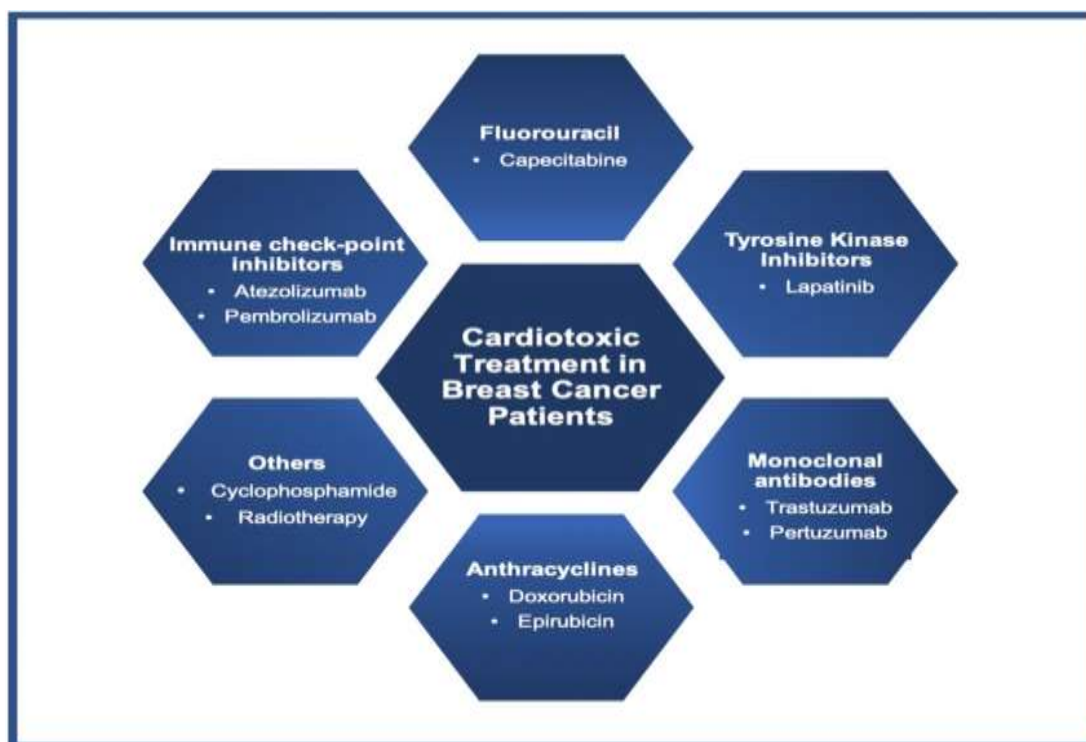
СИМПТОМАТСКА МДПКТ	многу тешка	СС која побарува инотропна поддршка, поддршка со механичка циркулација вклучувајќи и трансплантација
	тешка	Потреба од хоспитализација поради СС
	умерена	Потреба од интензивирање на диуретската и терапијата за СС во амбулантски услови
	лесна	Лесни симптоми на СС без потреба од интензивирање на терапијата
АСИМПТОМАТСКА МДПКТ	тешка	Новонастанато опаѓање на ЛКЕФ% <40%
	умерена	Новонастанато опаѓање на ЛКЕФ $\geq 10\%$ на вредности од 40-49% ИЛИ новонастанато опаѓање на ЛКЕФ <10% на вредности од 40-49% и ново релативно влошување на GLS% од >15% од базалните вредности ИЛИ новонастанат пораст на кардијални биомаркери
	лесна	ЛКЕФ >50% И ново релативно влошување на GLS% >15% од базичните вредности И/ИЛИ новонастанат пораст на кардијални биомаркери

GLS% - глобална лонгитудинална деформација, ЛКЕФ% - левокоморна ејекциона фракција, МДПКТ- миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија, СС - срцева слабост

1.5. ПАТОФИЗИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НА МИОКАРДНА ДИСФУНКЦИЈА ПОВРЗАНА СО КАРДИОТОКСИЧНОСТ

Миокардната дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија претставува најсериозна закана за пациентките со КД, согласно фактот дека скоро секој протокол за третман на истиот (конвенционална ХТ, РТ, целна имунолошка терапија) (слика 7) како најчест несакан ефект може да предизвика нарушена срцева функција. Ризикот од можна ЛК дисфункција е всушност хроничен процес. Преживеаните од канцер во детска возраст, третирани со АТ и/или медијастинална РТ имаат и до 15 пати севкупен поголем ризик за развој на СС во споредба со контролните групи (30).

Значителниот напредок во терапијата и третманот на КД, резултираше со редукција на релапс на болеста и намалување на морталитетот во име на наголемениот број на КВ компликации кои имаат директно влијание кај преживеаните од канцер. Предвидување на долгорочна прогноза на КВ компликации предизвикани од КТ често е неблагодарно и непредвидливо, бидејќи овие пациенти често се подложни на повеќе терапевтски модалитети со кумулативни несакани ефекти, лекувањето е долго и неизвесно, а како болест на постарата популација, импликациите од придружните коморбидитети, севкупниот КВ профил и генетската оптовареност дополнително го усложнуваат комплексниот и предизвикувачки пристап (31).



Слика 7. Терапија во третман на канцер на дојка асоцирана со кардиотоксичност (32)

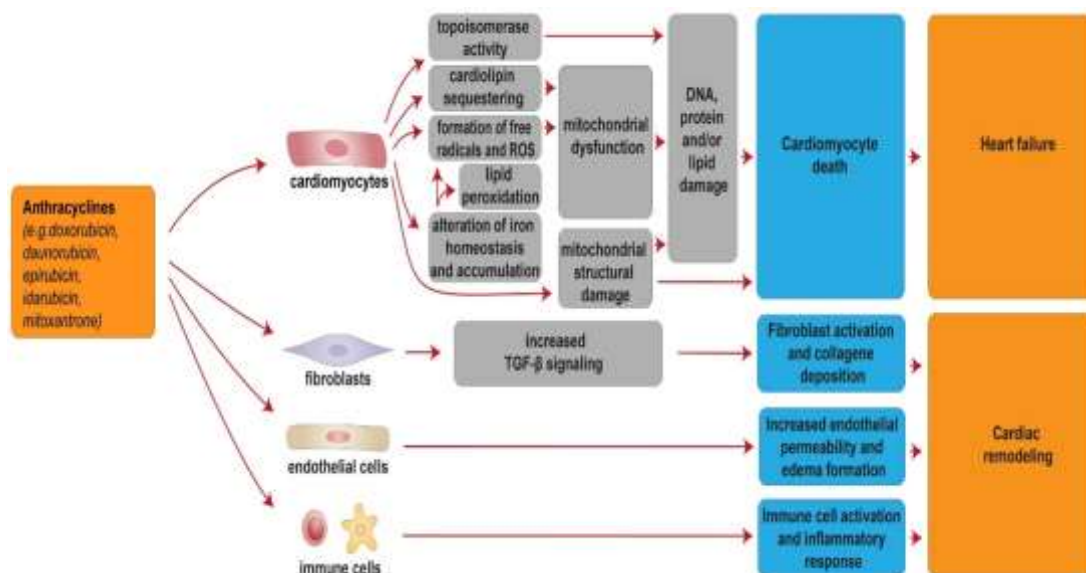
Во третманот на раните форми на КД најчесто применуваните ХТ протоколи задолжително вклучуваат АТ, а кај HER2/neu позитивните форми и целна имунолошка терапија. Токму овие две групи на канцер терапија се најчестите предизвикувачи на МДПКТ (табела 1). Презентирана како симптоматска или без симптоми; иреверзибилна/парцијално реверзибилна/реверзибилна; акутна/ суб-акутна/ хронична или недетерминирана; во основа на

патофизиолошките механизми на настанување лежат комплексни хемиско-молекуларни збиднувања (33).

АТ се одамна познати по својата кардиотоксичност (34). Со висока ефикасност во третманот на солидни тумори и хематолошки малигни заболувања и дури 3-5 пати поголема инциденца на манифестна КТ во однос на не-АТ режими, несаканите ефекти се чести, токсичноста е кумулативна, ирверзибилна и дозно зависна и може да се манифестира и многу години по завршување на терапијата (35). И покрај бројните студии кои сугерираат дека вкупни кумулативни дози до 240мг/м² се “безбедни” особено кај пациенти без пропратни РФ, повеќе податоци укажуваат на фактот дека ниедна АТ доза не е наивна и дека документирани срцеви промени со помош на миокардна биопсија се регистрирани само неколку часа после администрирање на единечна АТ доза (36). И според Cardinale и сор. (37) после следење од околу 5,2 години, со севкупна инциденца од околу 9%, кај 98% од испитуваните пациенти, АТ кардиотоксичност се јавила во текот на првата година и била асимптоматска. Токму затоа, АТ индуцираната кардиотоксичност сепак, најверојатно е феномен карактеризиран со прогресивно намалување на ЛКЕФ%. Манифестна или без клинички симптоми, често во контекст на презентација поттикната од други збирни фактори, АТ кардиотоксичност е водечка причина за ХТ кардиотоксичност (14).

Како типични претставници на **Тип 1 кардиотоксичност** – во основата на АТ кардиотоксичност се обсервира миокардна повреда и загуба на миоцитите, а ирверзибилните срцеви оштетувања настануваат како резултат на нарушување на кардиомиоцитниот метаболизам кои трајно води кон клеточна смрт. Генерирањето на реактивни слободни радикали и формирање на терциерни комплекси во кардиомиоцитите (топизомераза 2 β - антрацилин- ДНА) индуцираат прекини во двојната спирала на структурата на дезокси-рибоуклеинска киселина (ДНА), јадрени оштетувања и промени во транскрипциите одговорни за дефекти во митохондријалната биогенеза и алтерирање на митохондријалниот структурен интегритет (38). Ендомиокардните биопсии кај пациентите со тип 1 КТ покажуваат различен степен на миокардни оштетувања: од вакуолна дегенерација, дисрупција на миоцитната саркомера, липидна пероксидација на клеточната мембрана, кардиолипидна секвестрација,

нарушена хомеостаза на железото и негово кардиомиоцитно акумулирање и миофибриларна дезорганизација до иреверзибилни промени на фиброза, апоптоза и програмирана клеточна смрт (39) (слика 8).



Слика 8. Клеточни механизми на антрациклинска кардиотоксичност (38)

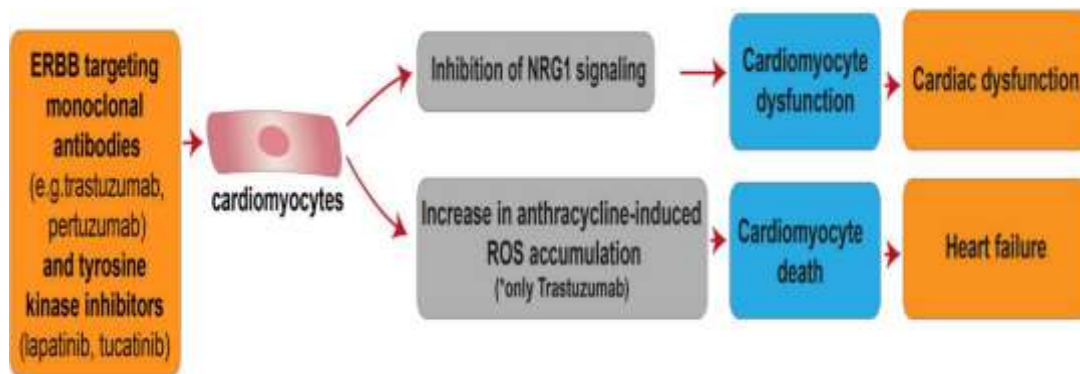
Независно од директните токсични оштетувања на кардиомиоцитите, АТ предизвикуваат и широк спектар на мал-адаптивни механизми и на другите кардијални структури: зголемување на ендотелната пермеабилност, стимулација на колагенска и миофибробластна продукција преку активација на β -трансформиращкиот фактор на раст, а преку ослободените реактивни оксидативни радикали и активација на инфламаторниот одговор и внатрешниот срцев имун систем. Преку овие механизми се објаснува патолошката ЛК ремоделација (40).

Кардиотоксичноста кај КД добива посебна димензија после воведување на *trastuzumab*-от во терапија кај пациентите со HER/2neu позитивните форми на КД пред повеќе од 20 години. Тогаш за прв пат било забележано дека несаканите ефекти предизвикани од новите агенци не ги следат истите механизми и динамика на појава на КТ како кај старата група на ХТ (41). Широката употреба на голема врата на целата група на HER2/neu инхибитори (human epidermal growth factor 2, ERBB2), како и инхибитори на тирозин киназата (ТКИс) битно го промени животниот век и исходот на овие болни, особено на напреднатите форми, со што предизвиканите КТ ефекти се наметнаа сè почесто во клиничката пракса (42).

Како претставници на тип 2 КТ агенци, нивната висока токсичност повеќе е поврзана со конкомитантната апликација после АТ употреба (секвенционален пристап), отколку дозната зависност и покрај два пати поголемата инциденца кај пациентите кои се лекувале со протокол од 24 месеци, компаративно со оние од 12 месеци (44). Според повеќе клинички испитувања, но повеќето кај млади лица, инциденцата е различна, од 7-34%; сепак, во клиничката пракса, каде нивната употреба обично е кај понапреднатите форми, со претходно исцрпени други тераписки модалитети а сите со КТ дејство и кај пациенти со мултипли КВ ризици, реалната инциденца во широките регистри знае да се најде и многу повисока (41, 43). Спротивно од ефектите на АТ, тип 2 КТ типично се манифестира за време на аплицираната терапија или непосредно и ретко се поврзува со ЛК дисфункција со доцен почеток и долгорочни последици, па обично е реверзибилна со прекин на терапијата или со отпочнување на терапија за СС согласно протоколите (14, 45-49).

Во основа на **Тип 2 кардиотоксичност** се забележуваат реверзибилни промени на миокардната функција, најчесто како резултат на транзиторна детериорација на контрактилните елементи на кардиомиоцитот, кои со прекин на терапијата и покрај долгата употреба со декади, прогресивна миокардна дисфункција не се презентира и функционалното миокардно опоравување е често. Дозно независна, сепак, комбинација на режимите, секвенционално или конкурентно, преку топоизомеразата 2 β како заеднички медијатор, делат иста цел за симултана токсичност со АТ и индицира зголемена клеточна смрт индиректно како резултат на нарушено животно милие и хомеостатски механизми на веќе маргинално компензирани клетки, водејќи до моментот дека и терапија со предимно КТ тип 2 може да води до иреверзибилни промени кон миокардната функција кај индивидуални случаи на мултипли тераписки режими. Главниот механизам на дејство е инхибиција на неурегулин/ ЕрбБ2 активирана сигнализација, која пак има заштитна улога за срцето со зголемување на неговата регенерација, регулација на срцевите инфламаторни, метаболни и фибротски процеси како и превенција од коморна дилатација. Со оваа блокада на неурегулин-1/ЕрбБ4/ЕрбБ2 од страна на HER2/neu целните антитела, доаѓа до слабеење на протективната, преживувачка каскада како одговор на стрес,

дисрегулација на кардиомиоцитните внатрешни механизми, како и алтерација на други екстрацелуларни, паракрини фактори, кои предиспонираат вулнерабилност и миокардна повреда и крајно слабеење на миокардот (33, 50-52).

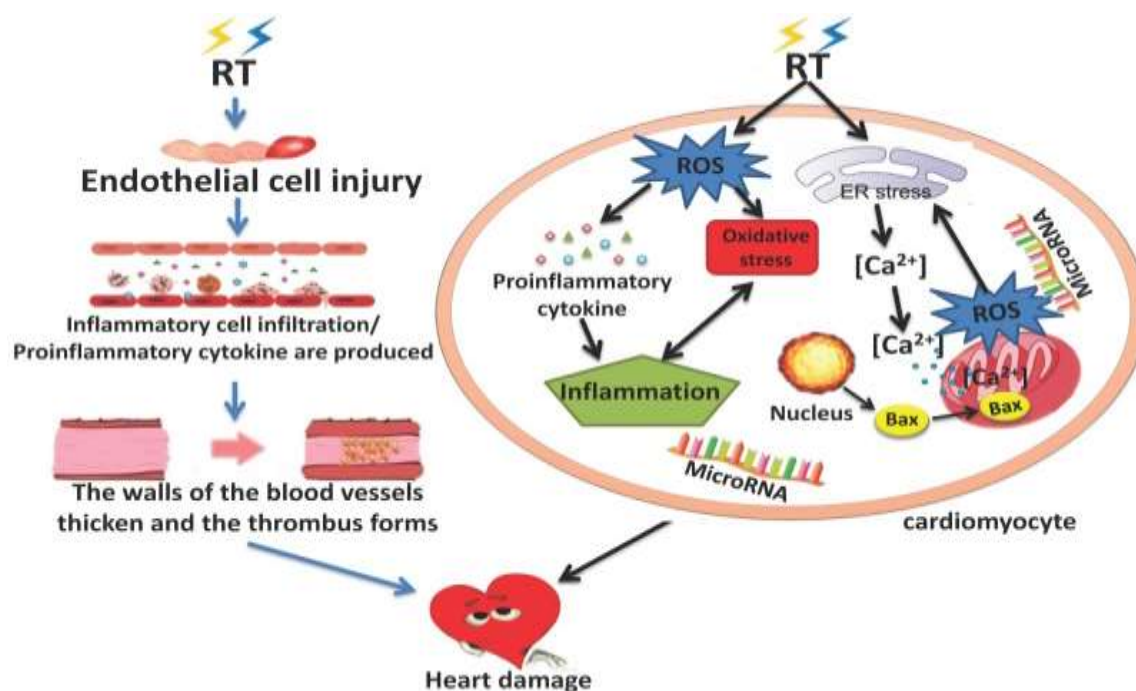


Слика 9. Клеточни механизми на кардиотоксичност предизвикана од HER2/neu целни моноклонални антитела (38)

Поради најчесто потребата од коадминистрација на АТ со HER2/neu целните протоколи, кога и инциденцата на КТ драстично се зголемува од 10% на дури 28% според некои студии (53), препораките на Европското здружение за медицинска онкологија (ESMO) советуваат одложување меѓу комплетирање на АТ и отпочнување на протокол со HER2/neu целна терапија (54), прецизна евалуација пред отпочнувањето и за време на целната терапија, како и отпочнување на терапија со инхибитор на ангиотензин конвертирачки ензим (АКЕ инхибитор) при новонастаната ЛК дисфункција или профилатички кај артериска хипертензија (ХТА) (45, 46, 55, 56).

Патофизиолошките механизми на миокардната дисфункција предизвикана со радиотерапија (МДПРТ) се комплексни и се одвиваат во широк временски дијапазон. Во основа се смета дека МДПРТ примарно е асоцирана со оштетување на ендотелот, промени кои во најраната фаза индуцираат проинфламаторна средина, со ослободување на мноштво цитокини и слободни реактивни оксидативни радикали и се јавуваат рано, само шест часа по радијациската експозиција (57). Компензаторните механизми овозможуваат едематозните и оштетени капилари почетно да пролиферираат, но прогресиентно доведуваат до капиларна дегенерација и трајно намалување на вкупната капиларна мрежа. Како резултат на истиот механизам, оштетениот ендотел предиспонира кон зголемена тромбоцитна активација и агрегација, зголемено ослободување на Вон-

Вилебрандов фактор и други проинфламаторни адхезивни фактори, промени во коагулационата каскада и формирање на микротромбоза. Кумулативно, намалениот број на капиларна мрежа која во исто време е и оштетена, со микротромботично, инфламаторно изменет ендотел, води севкупно до хипоксија, исхемија и срцево оштетување (58). Преголемата експресија на слободните радикали индуцираат функционирање на клетката во услови на оксидативен стрес, оштетување на макромолекуларните клеточни структури, нарушување на клеточната сигнална трансдукција и останатите клеточни физиолошки механизми. Промени во ситните клеточни органели како митохондрии и ендоплазматски ретикулум, липидна пероксидација, протеинско нарушување, алтерации на микро РНА (рибонуклеинска киселина), како и голем инфлукс на клеточен калциум, доведува до *circulus vitiosus* на инфламаторната каскада и услови за хроничен инфламаторен одговор (59). Долгорочните клеточни промени стимулираат фибробластна и колаген продукција, ткивна ремоделација, предвремено клеточно стареење, миокардна фиброза, апоптоза, индуцираат атеросклероза и трајно срцево оштетување (60) (слика 10).

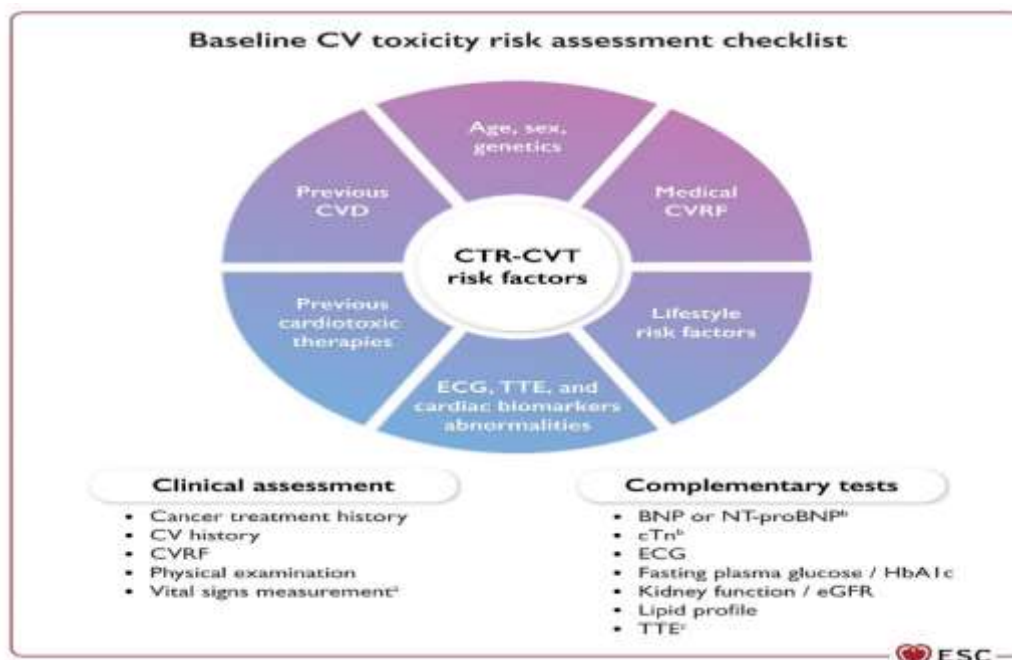


Слика 10. Патогенеза на миокардна дисфункција предизвикана од радиотерапија (57)

1.6. РИЗИК СТРАТИФИКАЦИЈА ЗА КАРДИОВСАКУЛАРНА ТОКСИЧНОСТ ПРЕД ОТПОЧНУВАЊЕ НА КАНЦЕР ТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО КАРЦИНОМ НА ДОЈКА

Првиот и најзначаен чекор во протоколот за водење на пациентите со КД е базична проценка на КВРЗ и класификација според степенот на ризик. Оптимизацијата на пред-егзистирачките и модифицирачки РФ со цел редуцирање на ризик од можни компликации за време на третманот со КТ терапија и после него е целта каде кардио-онколошкиот тим ја има всушност најважната улога во превенцијата и предикцијата на евентуална појава на МДПКТ. Со мулти-дисциплинарниот пристап не само што се намалува морбидитетот и морталитетот од КВЗ кај овие болни, но и се подобруваат крајните исходи од основната болест, овозможувајќи комплетирање на лекувањето.

Во основа, сумирани РФ од страна на пациентот (претходни КВЗ, животни навики и КВРФ) и РФ од страна на терапијата, заедно со демографските варијабли и заедно со сликовни и биохемиски базични проценки, пациентите се класифицираат во четири групи според степенот на ризик и тоа: пациенти со низок ризик, умерен ризик, висок ризик и многу висок ризик за развој на КТ (слика 11) (21).



Слика 11. Базична ризик стратификација за кардиоваскуларна токсичност (21)

Базичната ризик стратификација е предизвикувачка задача и бара персонализиран и оптимален пристап. Ризик стратификацијата ќе овозможи правилна одлука на онкологот за најбезбедниот избор на онколошка терапија, претпазливост кај пациентите со постоечки РФ за контрола над истите со засилени примарни мерки на превенција, а кај кардиологот насока за следење и мониторирање на високо ризичните пациенти и планирање на стратегии за понатамошно следење.

Физикалниот преглед и анамнезата опфаќаат документирање на виталните функции, преглед на РФ и животни навики, осврт врз симптоми кои може да сугерираат недијагностицирана СС или друго КВЗ со цел евентуални, дополнителни клинички иследувања. Профилирање на ризичен или високо ризичен пациент е само мотив за строга и редовна кардиолошка контрола, а никако причина за воздржување или прекин на потенцијално најдобрата онколошка терапија. (22)

Со етаблирање на седумте групи на канцер терапија со познато КТ дејство во 2020 година од страна на Кардио-онколошката работна група на Асоцијацијата за срцева слабост при ESC во колаборација со IC-OS, кај пациентките со ран стадиум на КД се предложува базична ризик стратификација за најчестите протоколи и тоа: АТ протокол и кај HER2/neu позитивните форми на КД - ризик стратификација за HER2/neu целните протоколи (*trastuzumab/pertuzumab* и инхибиторите на тирозин киназа) кои се асоцирани со сигнификантен ризик за КВЗ, вклучувајќи ја ЛК дисфункција и СС (22).

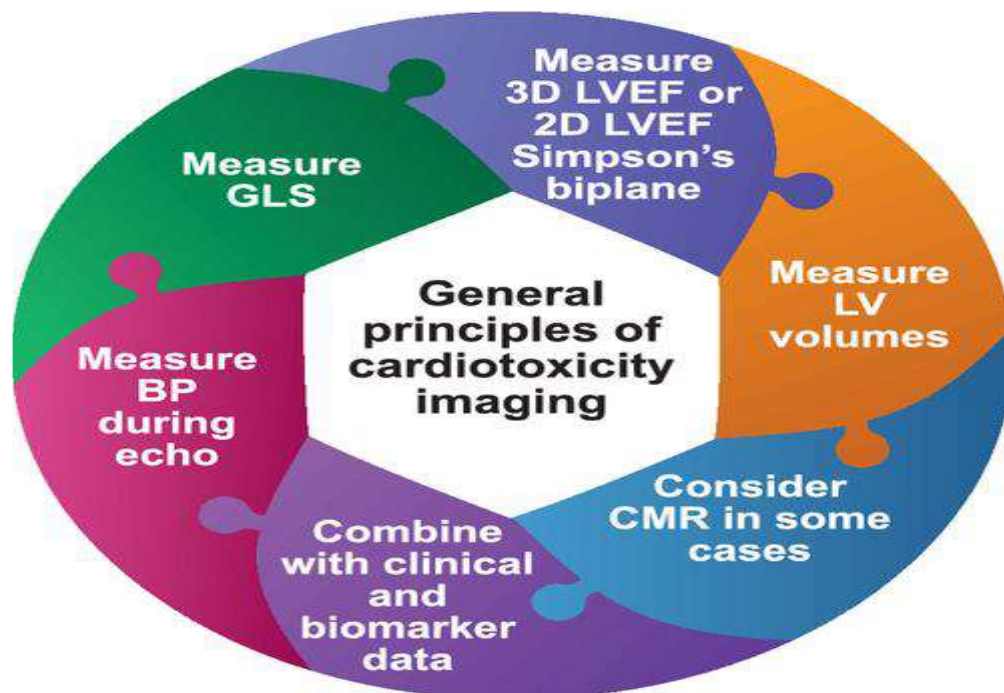
Кај пациентките со значајно базично намалена систолна функција, ЛКЕФ% <40%, лекувањето примарно се разгледува во склоп на кардио-онколошкиот тим со опции за не-АТ хемотерапевтски протоколи, како и за задолжителна терапија за СС, а согласно официјалните препораки за третман на овие болни (49).

Пациентите планирани за третман со АТ протокол и дијагностицирана СС, уште почетно спаѓаат во група на пациенти со многу висок ризик, и заедно со оние со базичен висок и многу висок ризик по другите основи, како и кај пациенти со претпоставен режим со високи вкупни кумулативни дози над 250мг/м² *doxorubicin* или еквивалент, се советува интензивен режим на КВ мониторирање (21).

Пациентите стратифицирани според протокол за администрање на HER2/ neu целна терапија често претходно применуваат АТ или друг тип КТ режими. Од стандарден протокол на следење на овие болни на секои три месеци, па се до бројни модификации согласно индивидуалните збирни фактори, оптимизација на РФ е клучна, имајќи го предвид фактот дека изборот на алтернативен режим за лекување кај пациентките со HER2/neu позитивен статус најчесто е невозможен (22, 61, 62).

Кај пациентите кои ќе се лекуваат со РТ која го инволвира срцето, покрај базична КВ ризик проценка со идентификација на претходни РФ, контрола на животни навики, едукација за здрав животен стил и стратегии во склоп на примарна превенција на КВЗ, според последните официјални препораки (63), ESC препорачува и 12 канален електрокардиограм и определување на десет-годишен ризик од фатални и нефатални КВЗ според SCORE2 и SCORE2-OP скор кај пациенти без претходни КВЗ и диабет (Systemic Coronary Risk Evaluation/Older People) (21).

Покрај основниот пристап, базичната ризик стратификација се комплетира со останати дијагностички и сликовни модалитети и истиот пристап се применува и за понатамошно следење, како и при евентуална појава на КТ (64) (слика 12).



Слика 12. Генерални принципи на сликовни иследувања за кардиотоксичитет (64)

Стандарден 12 канален електрокардиограм (ЕКГ) е препорачан кај сите пациенти кои отпочнуваат канцер терапија, како дел од базичната КВ ризик проценка. Иако неспецифичен и со ниска сензитивност, ЕКГ евидентира промени кои може да сугерираат можна исхемија, непрепознаена кардиомиопатија. ЕКГ претставува основен дијагностички метод за откривање кондуктивни абнормалности, аритмии и следење на пролонгирањето на QT интервалот, а со тоа безбедно водење и мониторирање на голема група КТ агенси од протоколите кои се администрираат кај пациентките со КД – инхибитори на тирозин киназа.

КВ сликовна проценка има голема улога во сите сегменти на следење кај пациентите кои се лекуваат од канцер. **Трансторакалната ехокардиографија (ТТЕ)** е прв метод на избор за проценка на срцевата функција кај пациентките со КД, а 2Д Симпсон модифицираната метода е препорачана за проценка на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и ЛК систолна функција. Базичната ТТЕ е препорачана и кај сите пациенти со висок и многу висок ризик за развој на КТ, пред отпочнување на канцер терапија. И покрај непобитната улога на ЛКЕФ% како прогностички индикатор во општата популација, дијагностичката вредност во рана детекција на КТ е контроверзна поради нејзиниот недостаток за проценка на суптилни промени: сложени геометриски калкулации, можна неадекватна визуелизација на врвот на срцето, невозможност за проценка на маргинални регионални сидни абнормални движења (САД), како и голема интринзична варијабилност во мерењата. Како дополнување, детектибилно опаѓање на ЛКЕФ% веќе значи сигнификантна загуба на миокардно ткиво во процесот на КТ и е знак за екстензивна миокардна повреда и манифестна СС (33).

Проценка на ЛКЕФ% со 2Д ТТЕ преку Симпсон методата се покажала дека има значајни варијации во мерењата (14, 66). Во својата студија, Wang и сор. (65) укажуваат дека дури и нормалната вредност на ЛКЕФ% во рамки на 5% намалување под долната граница, е поврзана со речиси трикратно зголемена инциденца на КВ настани кај пациенти третирани со АТ.

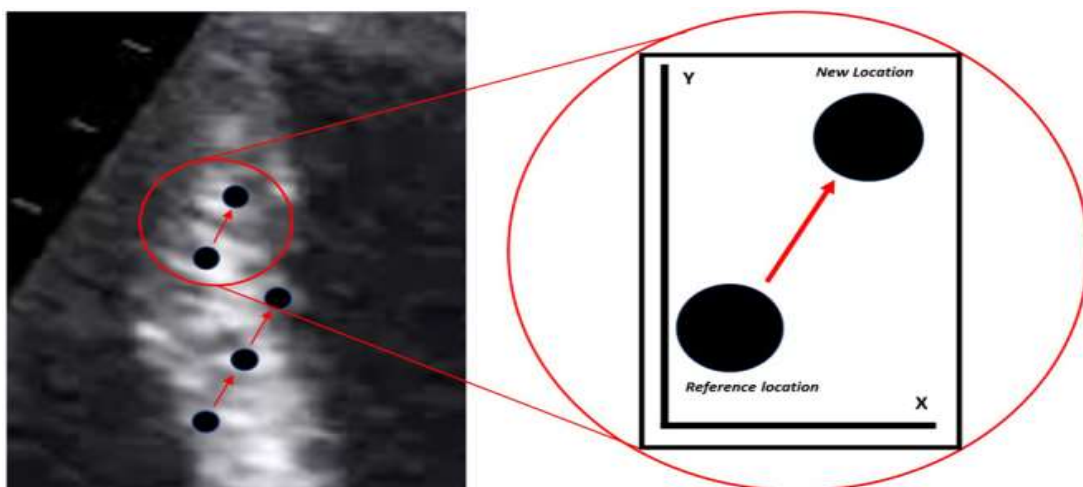
ТТЕ е најприменуваниот метод и за детектирање на другите компликации од КТ: од честите перикардни заболувања, функцијата на десната комора (ДК) и определување на пулмоналните притисоци, па се до доцните манифестации, како болести на валвуларниот апарат и акцелерирана атеросклероза.

Поради постоечките недостатоци на ТТЕ, официјалните препораки на ESC ја преферираат 3Д **ехокардиографијата** како ехокардиографски метод кој е супериорен за проценка на ЛКЕФ% кај пациентите со канцер (21). Истата претставува најпрецизна ехокардиографска метода и за определување на ЛК волуменски мерења. Бројни студии ја потврдуваат 3Д ехокардиографијата како оптимален сликовен метод, благодарение на ниската интра- и интер-обсерверска варијабилност, како и тест-ретест конзистентноста, овозможувајќи јасна дијагноза на суптилни промени на ЛКЕФ%. (33, 66, 67) Нејзината супериорна вредност особено се цени во прецизноста на одредување на граничните вредности на ЛКЕФ околу 50%, со ниво на точност компарабилно со срцевата магнетна резонанса (СМР). Ова е особено значајно кај пациенти преживеани од малигна болест во детството, кои се недијагностицирани за миокардна дисфункција со стандардната 2Д ТТЕ, како и за идентификување на субклинички форми на МДПКТ (68). Иако со мноштво ограничувања: од потреба на прецизни слики со висок квалитет и напредната инвестигаторска експертиза, до висока цена и поретка достапност, како и да е, секогаш кога е достапна сервиска 3Д ехокардиографска проценка на миокардната функција треба да биде форсирана како најпреферабилна сликовна метода (70).

Останатите сликовни модалитети, како што е контрастната ехокардиографија, препорачана од релевантните здруженија, како Американското здружение за ехокардиографија (ASE) и Европската асоцијација за кардиоваскуларни сликовни иследувања (EACVI) (71), за дополнување и подобрување на проценката на функцијата на ЛК при слаба сегментна визуелизација, како и радионуклидната ангиографија (МУГА), остануваат како последна опција кога конвенционалната ехокардиографија е недостапна, недијагностичка или со низок квалитет. СМР е референтен стандард во мерењата на срцевите волумени и ЛКЕФ%, но рутинската употреба во кардио-онколошкото следење е лимитирано поради несекојдневната достапност и високата цена (72). Во изолирани случаи кај пациенти со компромитиран квалитет на слика, по обемни хируршки интервенции и агресивна РТ, како и при дискрепантни резултати од други сликовни методи, СМР обезбедува прецизен приказ на коморните волумени, точна проценка на ЛКЕФ% и детекција на најсуптилните

промени во функцијата на ЛК и ДК. Најновите податоци всушност укажуваат дека СМР ги детектира најраните маркери на АТ индуцирана КТ: проценка на полуживот на интрацелуларна течност поврзано со големина на кардиомиоцитот и пролонгација на релаксационото време во T2 кое корелира со интракардио-миоцитниот едем. Зголемени АТ кумулативни дози се асоцирани и со намалување на ЛК маса (ЛКМ), што е директно поврзано со зголемен ризик од несакани КВ збиднувања (73). Особено значајна улога СМР има кај пациентите кои поради опаѓање на ЛКЕФ<50%, кардио-онколошкиот тим е пред одлука за прекинување на КТ протокол. Кај пациентите преживевани од карцином, СМР прецизно ги прикажува ткивните промени, вклучувајќи го зголемувањето на миокардниот екстрацелуларен волумен (ЕЦВ), што укажува на присуство на фиброза, а која директно корелира со клиничките симптоми, особено нарушена толеранција на напор (64, 74-77).

Широката интер и интраобсерверска варијабилност на ЛКЕФ% и до 10% според некои студии (66), го потврдува фактот дека ЛКЕФ% не е совршен параметар да се користи како единствен дијагностички пристап. Токму релативното опаѓање на ЛКЕФ% од 10% се зема како праг за дефинирање на МДПКТ, што создава потреба за имплементација на нови дијагностички методи со поголема сензитивност за предикција на субтилни систолни нарушувања. Проценка на **ЛК миокардната деформација** со метода на следење на точки (speckle tracking) претставува нова техника која ги надминува ограничувањата на конвенционалната 2Д ТТЕ.



Слика 13. Теоретски концепт на speckle tracking ехокардиографија (79)

Проценка на глобалната и регионална миокардна деформација, особено лонгитудиналната компонента (LS%) е високо сензитивна за одредување лесни алтерации на систолната функција на субклиничко ниво, со ниска интра- и интеробсерверска варијабилност <4% (37, 79, 80), Актуелните кардио-онколошки водичи на ESC предложуваат определување на глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) кај сите пациенти кои ќе се подложат на КТ третман, заедно со TTE, доколку е достапно. Сериските промени на GLS% ја дефинираат лесната и умерена форма на асимптоматска МДПКТ, поле каде со соодветен и ран терапевтски пристап се очекува целосно опоравување на срцевата функција. Определување на базичниот GLS% може да предвиди евентуална ЛК дисфункција кај пациентите кои се лекуваат со АТ и/или *trastuzumab*, а релативно влошување на GLS% >15% од базичните вредности се ценат како значајни во сериските следења и навестуваат опаѓање на ЛКЕФ%. (33, 82-83)

Во прилог на овие факти, бројни студии потврдуваат дека одредувањето на GLS% преставува сензитивен маркер за рана предикција на МДПКТ (69, 84, 85). Charbonnel со сор. (81), во студија спроведена на 86 пациенти покажуваат дека апсолутна вредност на $GLS\% < -17,45\%$ по спроведени ниски АТ дози е независен предиктор за идна АТ индуцирана КТ. Huey-Ru Tsai и сор. (86), ја истакнуваат значајноста на GLS%, кој е значајно редуциран во споредба со ЛКЕФ% кај пациенти по завршена РТ и АТ терапија во долгорочните следења, во однос на контролни групи на истата возраст. Базалната GLS% е независно асоцирана со срцеви збиднувања во просечно четири-годишно следење (87), а GLS% ја подобрува и ризик стратификацијата кај пациентите со СС, особено во границите на лесно и умерено намалени вредности (88). Кај преживеаните од канцер во детската возраст, најчестата промена во текот на ехокардиографските контроли е всушност сигнификантна редукција на GLS% со сочувана ЛКЕФ% (28% од пациентите) (14, 78).

До неодамна, во литературата се прелистувани неконклузивни заклучоци во однос на **кардијалните серумски биомаркери** (СБ) и нивната сензитивност за предикција на МДПКТ. Последниве неколку години релевантните кардиолошки и онколошки здруженија предложуваат мерење на СБ и тоа: cTnI/T и BNP/NT-pro BNP во комплетирање на базичната ризик стратификација пред отпочнување КТ

канцер третман (21, 89). Се смета значајно да се напомене дека прифатените референтни вредности за СБ во општата популација не се дефинирани за пациентите кои примаат канцер терапија, а на покачените вредности на СБ може да влијаат бројни екстра- кардиоваскуларни фактори. И покрај овие недостатоци, актуелните официјални кардио-онколошки водичи препорачуваат базално мерење на cTn и НП кај сите пациенти со канцер и ризик за развој на МДПКТ, доколку истите се достапни за понатамошно следење во текот на третманот и евентуално дијагностицирање МДПКТ.

Времето на биомаркерската евалуација е сè уште предмет на интензивни научни дискусии. Несомнено препорачана на почетокот на терапијата, зголемена вредност се толкува во контекст на претходно дефинирана КВ болест што го позиционира пациентот во група на пациенти кои почесто ќе се следат и можеби дополнително ќе се третираат. Актуелните препораки (21), исто како и за GLS%, ги вметнуваат порастот на СБ во дефиницијата на лесна и умерена форма на асимптоматска МДПКТ, со што крајно оваа стара и лесно изводлива алатка го најде своето големо место. Зголемени СБ во тек на КТ третман се директен маркер за идентификација на пациентите под зголемен ризик и особено оние кои би можеле да имаат корист од отпочнување на кардиопротективна терапија (90-92). Cardinale и сор. (93), покажуваат дека кај пациенти на високи дози КТ терапија, без сигнификантно опаѓање на ЛКЕФ% и само со 1% на срцеви збиднувања, cTn воопшто не бил зголемен. Кај оние со покачен cTn, особено после ХТ имало зголемена инциденца на несакани срцеви збиднувања, а кај оние со покачен cTn непосредно по ХТ и после еден месец, дури уште поголема. Оние, пак, со покачен cTn, кај кои следело и терапија со *trastuzumab*, почесто развивале и таков тип на КТ (94).

Кардијалните тропонини Т и И во рамките на 99 референтна перцентила и со речиси линеарна асоцијација отсликуваат миокардна повреда. Бројни студии, вклучувајќи и мета-анализа од 2020 година која анализира податоци од 61 студија (166), укажуваат на често покачување на СБ кај пациентите кои се лекуваат со АТ и/или HER2/neu целна терапија, а пациентите особено со покачени вредности на тропонин имаат значајно поголем ризик за развој на ЛК дисфункција. Базално покачени вредности на cTnI е независен предиктор за идна КТ, а пациентите

предиспонираат кон покомплициран клинички тек и повисока инциденца на големи несакани срцеви збиднувања (94-100).

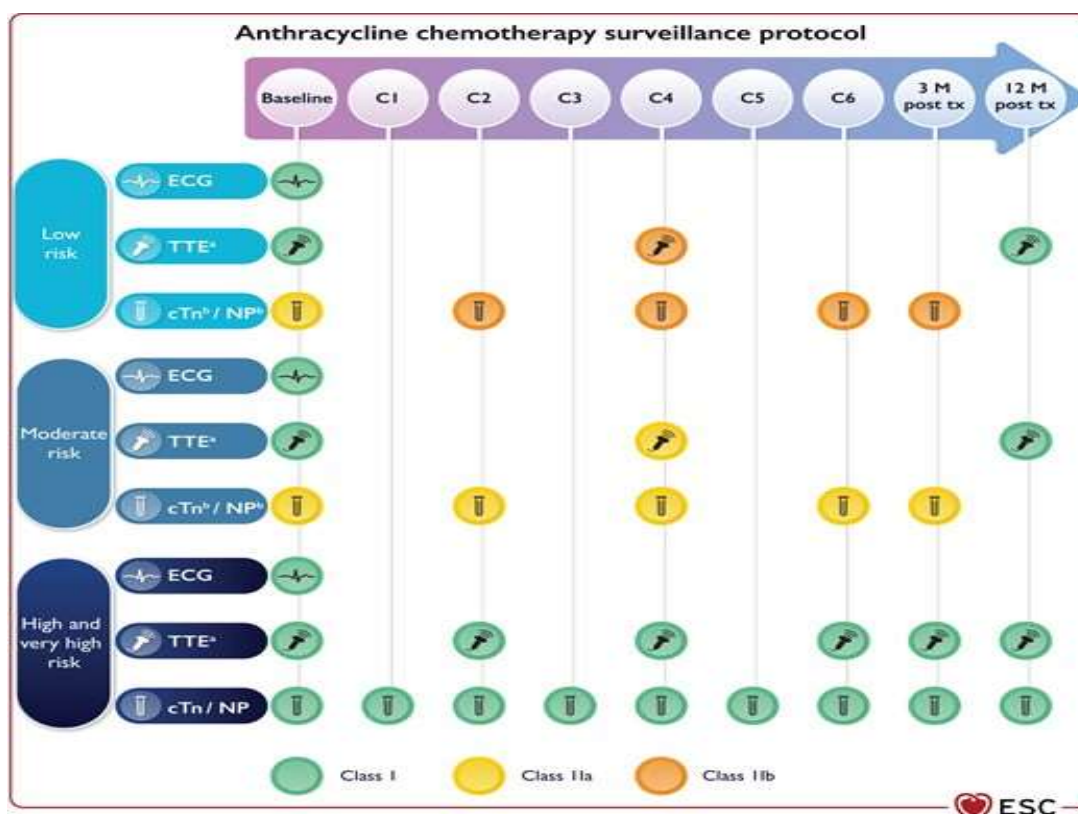
Натриуретичните пептиди (BNP и NT-proBNP) се единствени СБ кои со ниво на доказ IA се предложени од ESC и ACC/AHA (American college of cardiology/ American heart association) како највалидна, неинвазивна алатка за предикција на можна срцева СС (49). Со висока дијагностичка и прогностичка сензитивност, како маркер за проценка на зголемен ЛК притисок на полнење и крајно-дијастолен сиден стрес, дури и лесно зголемени вредности идентификуваат високо ризични пациенти, а зголемените вредности пред, за време на КТ третман, а и во понатамошното следење, директно корелираат со севкупниот морталитет кај пациентите со КД (89, 102-105). Неодамнешни студии (101), сугерираат на можна корелација на зголемени НП со дијастолна дисфункција повеќе отколку со систолно нарушување.

И крајно, комбинација на повеќе алатки во севкупната презентација на индивидуалниот ризичен профил на пациентот, ја прави веројатноста за точност најголема. Така, повеќе студии покажуваат дека комбинација на високо сензитивен тропонин и одредување на GLS% овозможува специфичност од 93% и негативна предиктивна вредност од 91% за предвидување КТ (33, 106-108).

1.7. ПРОТОКОЛ НА СЛЕДЕЊЕ И МОНИТОРИРАЊЕ НА РАЗВОЈ НА МИОКАРДНА ДИСФУНКЦИЈА ПОВРЗАНА СО КАНЦЕР ТЕРАПИЈА

Раната детекција на МДПКТ, нејзиното следење и навремено отпочнување на соодветен третман (64), се од клучна важност во однос на водењето на овие пациенти и значајно придонесуваат кон нејзино функционално опоравување (37). Континуираното следење и контрола на РФ од страна на пациентите, соодветниот третман на актуелните КВ коморбидитети, адаптирање на ХТ протоколи и спроведување мерки за превенција на КТ, јасно укажуваат на потребата од воспоставување функционален протокол за грижа кај пациентите со КД. Добра базична проценка ветува мудра предикција, тријажа на пациентите со повисок ризик, добар избор на соодветен терапевтски режими, но и аларм за рана детекција на субклинички абнормалности и мотив за зголемена честота на следење.

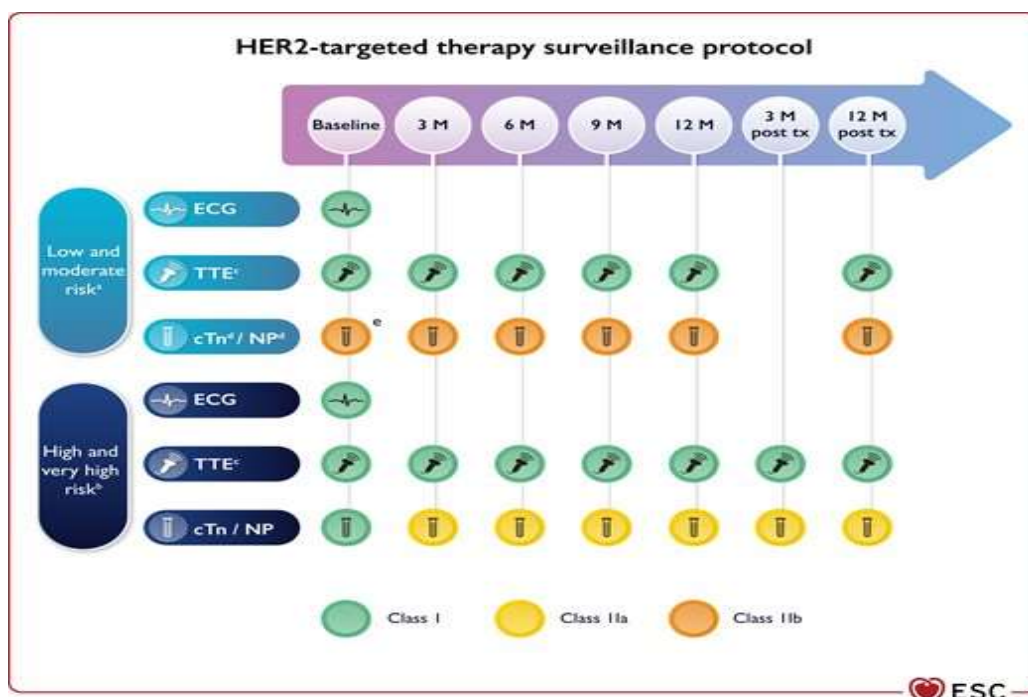
Протоколот за следење на пациентите кои се лекуваат со АТ опфаќа биомаркерско и сликовно следење согласно основниот КТ ризик (21). Со апсолутна препорака според релевантните здруженија, се препорачува базална ТТЕ пред отпочнување на третманот со КТ канцер терапија и контролна ТТЕ една година по завршување на третманот кај сите пациенти (слика 14). Кај високо и многу високо ризичните пациенти, ТТЕ се препорачува на секои два циклуса од протоколот и три месеца по завршување на терапијата. Базалното определување на СБ се препорачува кај пациенти со висок и многу висок ризик, а потоа и следење пред секој циклус на АТ терапија, како и три и дванаесет месеци по завршување на терапијата. Кај пациентите со умерен и лесен ризик од развој на КТ, следењето се спроведува со индивидуализиран пристап, при што кај сите треба да се земе предвид контрола при комплетирана вкупна кумулативна доза на doxorubicin од $\geq 250\text{mg}/\text{m}^2$ или еквивалент. (слика 14) (21).



Слика 14. Мониторинг на кардиоваскуларна токсичност кај пациенти кои се лекуваат со АТ хемотерапевтски протоколи (21)

Протоколот за следење на пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија, исто така опфаќа биомаркерско и сликовно следење согласно основниот ризик од развој на КТ. Базална ТТЕ се препорачува кај сите пациенти пред

отпочнување HER2/neu терапија, а потоа редовно следење на секои три месеци до комплетирање на терапијата (21). Со апсолутна индикација, базална евалуација на СБ со cTn и/или НП се препорачува кај пациентите со висок и многу висок КТ ризик (слика 15). Бидејќи пациентите кои се лекуваат со HER2/neu целен протокол, обично предходно биле подложени на АТ терапија, зголемени вредности на cTn пред отпочнување на терапијата ги идентификува пациентите со повисок ризик од развој на *trastuzumab* индуцирана КТ. Сериско одредување на СБ во тек на лекувањето со HER2/neu целна терапија треба да се разгледа кај пациентите со висок ризик.



Слика 15. Мониторинг на кардиоваскуларна токсичност кај пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целни протоколи (21)

Важно е да се напомене дека кај пациентките со КД кои ќе се лекуваат со HER2/neu целни протоколи, администрирање на предходна АТ терапија значително го зголемува ризикот од појава на МДПКТ. Секвенционалниот пристап (АТ терапија, после која следи HER2/neu целна терапија), значајно ја намалува инциденцата на МДПКТ наспроти конкомитантното употребување, што е потврдено преку повеќе научни студии (45, 46, 56).

Особено важна препорака при следењето на пациентите со КД е дека евалуацијата со СБ и останатите сликовни методи треба да се изведува користејќи го истиот модалитет во текот на целиот период на испитување. Ова овозможува

подобра компарабилност на резултатите, можност за најточна репродуцибилност и најниска интра- и интеробсервациска варијабилност. Препорачана е употреба на метода за која постои највисока експертиза, а промената на дијагностичките алатки не е препорачлива и треба да се избегнува (64).

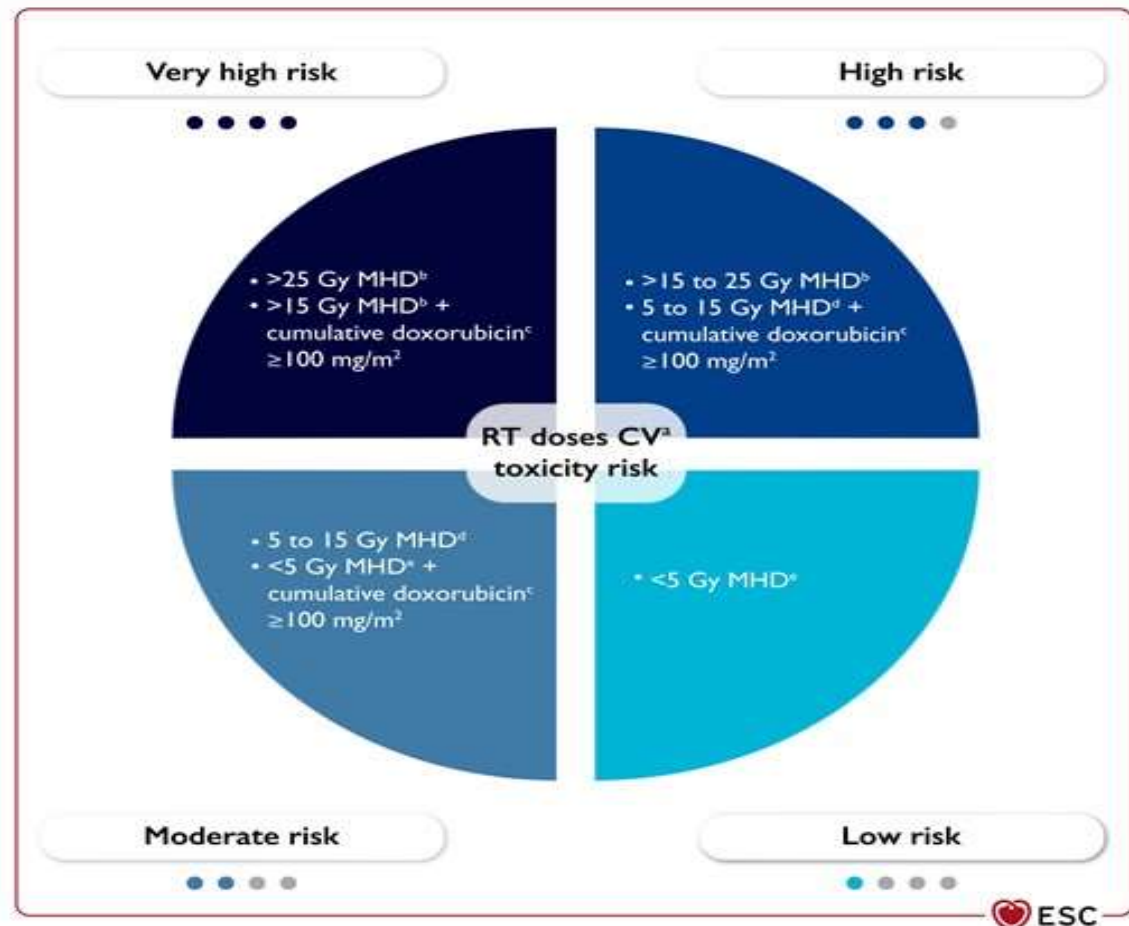
Пациентите со КД кои се лекуваат со РТ немаат дефиниран протокол за следење пред, за време и по завршување на РТ согласно актуелните препораки (21). МДПРТ е мултифакториелна (слика 16), и се базира првенствено на средната срцева радијациска доза (mean heart dose - MHD), а не на вкупната кумулативна доза, која не ја отсликува соодветно вистинската радијациска експозиција. Ризик статификација на секој пациент е индивидуална, а протоколот за следење го формулира онколошкиот тим согласно дозната и волуменска дистрибуција на РТ, КВРЗ и претходните КВЗ, опфатените специфични кардијални субструктури, типот на зрачната техника и стратегиите имплементирани за постигнување најбезбедна радијациска доза (109).



Слика 16. Ризик фактори за миокардна дисфункција предизвикана од радиотерапија (110)

Во дефинирање на протоколот и ризик стратификацијата кај пациентите кои се следат по лекување со РТ, значајна улога има анамнезата на претходно применетите КТ режими. АТ протоколи, после кои следи примена на РТ, го зголемува ризикот од РТ индуцирана КТ, каде и администрација на помала средна срцева радијациска доза го класифицира пациентот во повисока категорија на ризик (109) (слика 17).

Официјалните препораки околу следењето со сликовни методи на пациентите кои се лекуваат со РТ која го опфаќа срцето се неконзистентни и советуваат да се земе предвид базална ТТЕ само кај пациентите со претходна анамнеза на КВЗ. Сливовното следење по завршена РТ опфаќа сложени одлуки на индивидуализиран пристап (21).



Слика 17. Средна срцева доза и асоциран вкупен кардиоваскуларен токсичен ризик кај пациенти кои се лекуваат со радиотерапија (21)

1.8. ДИЈАГНОЗА И ТЕРАПЕВТСКИ МЕНАЏМЕНТ

Дијагнозата на МДПКТ отсекогаш била сложен и предизвикувачки ентитет. Нејзината дефиниција редовно се преиспитувала низ официјалните водичи, клинички испитувања и position statements, но скоро секогаш се базирала на промени во ЛКЕФ%. И покрај дебатата, која вредност на долната граница на ЛКЕФ% е клинички значајна, секогаш сигнификантно опаѓање на ЛКЕФ% било клучно за дијагнозата (25). Со официјалните и актуелни кардио-онколошки

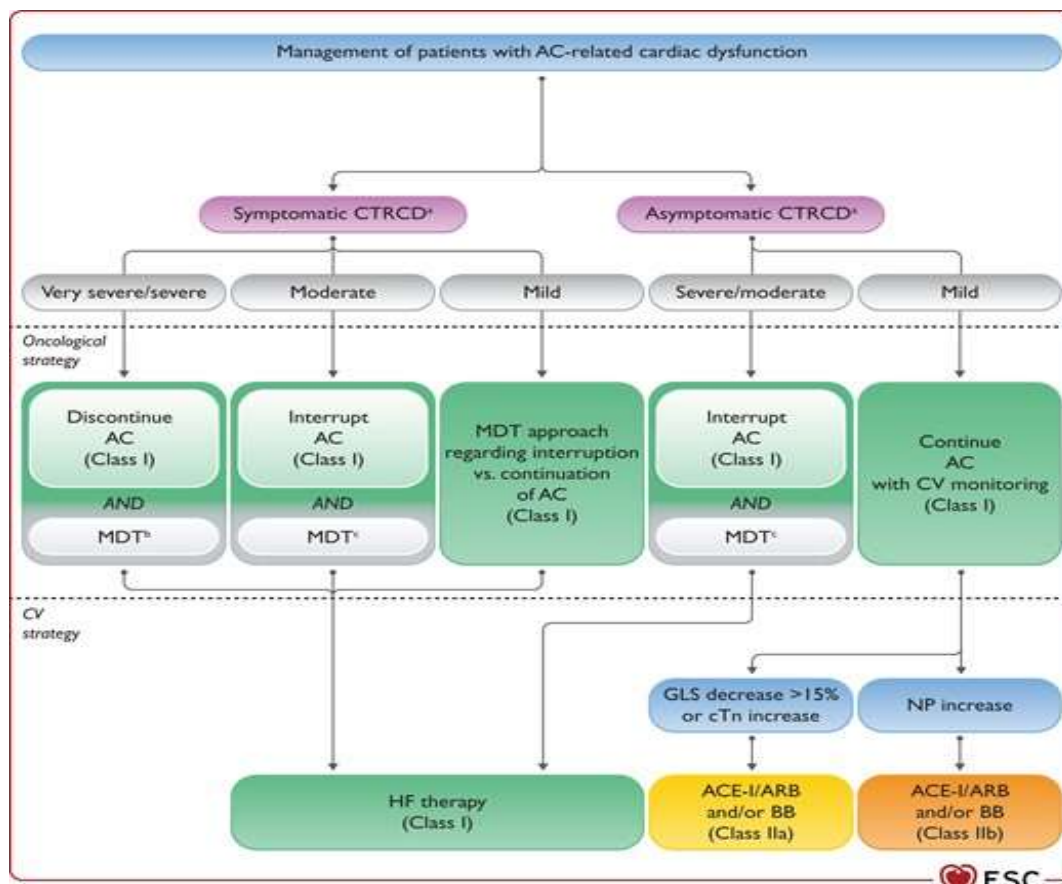
водичи, МДПКТ за прв пат јасно се дијагностицира како симптоматска или асимптоматска СС која опфаќа клинички синдром на кардинални симптоми и знаци, дефинирани според ESC препораките за дијагноза и третман на СС од 2021 година (49), како и одредување на ЛКЕФ%, срцеви биомаркери и GLS% и нивна динамика (табела 3) (21).

Единствено раната дијагноза на МДПКТ ветува добар третман и поволен севкупен исход на пациентот. Сите одлуки мора да се одвиваат во координиран и искусен, мултидисциплинарен, кардио-онколошки тим кои со главна цел да се обезбеди најдобар третман за пациентот ќе ги разгледува битните прашања: дали ќе се продолжи со актуелниот КТ протокол, одлука за отпочнување кардиолошка терапија, алтернативни опции за онколошки третман, анализа на успехот на претходната терапија, прогнозата на основната болест и cost-benefit согласно истата, и се разбира преференцата на пациентот (55, 111, 112). Секоја дилема се дискутира согласно клиничкиот статус на пациентот, а тежината на ЛК дисфункција ќе ги диктира евентуалните дополнителни дијагностички испитувања, каде СМР е златниот стандард при секоја понатамошна одлука (14, 33, 83, 106).

Кај АТ индуцираната миокардна дисфункција, траен прекин на АТ терапија е препорачана кај пациентите кои развиваат тешка симптоматска МДПКТ. Времено дисконтинуирање се препорачува кај пациентите кои развиваат тешка асимптоматска и умерена симптоматска и асимптоматска МДПКТ, а кај пациентите со лесна асимптоматска форма се препорачува продолжување на АТ терапија. Секоја одлука за евентуално повторно воведување на АТ кај пациентите со времен прекин на терапијата се разгледува исклучиво во склоп на мултидисциплинарен тим, по опоравување на срцевата функција со соодветен третман. Истиот тим ја разгледува и најдобрата одлука за прекин или продолжување на АТ терапија кај пациентите кои развиваат лесна симптоматска форма на МДПКТ. Кај пациентите кои ќе продолжат да се лекуваат со АТ протокол се советува зачестено следење и мониторирање (21).

Кај сите пациенти со симптоматска МДПКТ, како и кај пациентите со тешка и умерена форма на асимптоматска МДПКТ се отпочнува титрирана, таргетирана терапија за СС според актуелните препораки за дијагноза и третман на СС (49). И

кај пациентите со лесна форма на асимптоматска МДПКТ треба да се земе предвид опточнување на истата терапија (слика 18) (21).

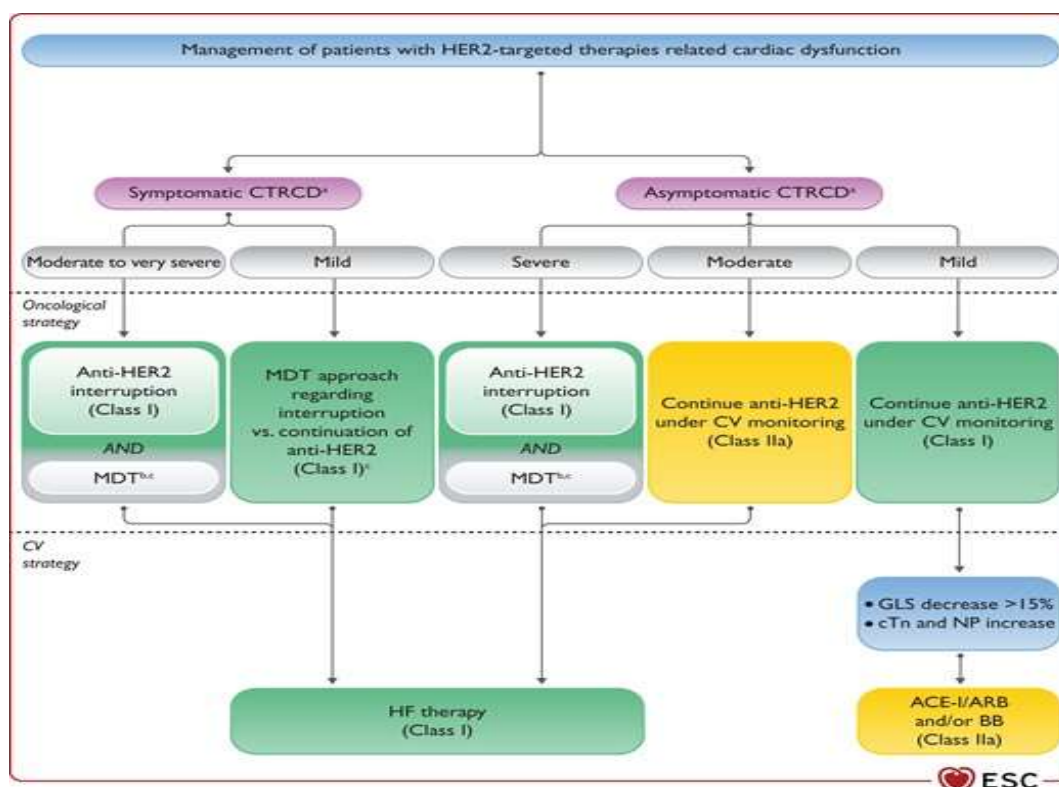


Слика 18. Менаџмент на антрациклински индуцирана миокардна дисфункција (21)

Кај миокардната дисфункција предизвикана од HER2/neu целна терапија времено прекинување се препорачува кај пациентите кои развиваат тешка и умерена симптоматска МДПКТ и тешка асимптоматска МДПКТ. Кај пациентите кои развиваат лесна симптоматска МДПКТ одлуката за прекин или продлжување на HER2/neu целната терапија се дискутира во склоп на кардио-онколошкиот тим, а кај оние со лесна форма на асимптоматска МДПКТ се препорачува продолжување на терапија со зачестени кардиолошки контроли.

Терапија за СС според последните препораки на ESC се опочнува кај сите пациенти со симптоматска МДПКТ, и кај оние со тешка и умерена форма на асимптоматска МДПКТ. Кај сите пациенти со времен прекин на HER2/neu целниот протокол, секогаш треба да се тежнее кон создавање услови за р-воспоставување на терапијата, а зачестеното следење од страна на кардиолог останува императив за пациентите и по завршување на HER2/neu целната

терапија. Останува прашањето за најдобра одлука околу продолжување на третманот кај асимптоматските пациенти со умерен степен на МДПКТ, кои всушност се и најчести во клиничката пракса, со секогаш огромната претпазливост “The cancer patient of today, does not become the heart patient of tomorrow” (21).



Слика 19. Менаџмент на миокардна дисфункција предизвикана од HER2/neu целна терапија (21)

Актуелно не постои ефективен третман за РТ индуцираната миокардна дисфункција. Превенцијата од пре-експонирање и усовршување на радијациските режими, со цел минимално оштетување на срцето околу туморската инвазија, како и оптимизација на модифицирачките КВРФ претставуваат сигурни мерки на превенција и најдобар третман (113).

1.9. КАРДИОВАСКУЛАРНА ЕВАЛУАЦИЈА ЗА ВРЕМЕ НА ПРВАТА ГОДИНА ПО КОМПЛЕТИРАЊЕ НА КАРДИОТОКСИЧЕН ТРЕТМАН КАЈ ПАЦИЕНТКИТЕ СО КАРЦИНОМ НА ДОЈКА

Канцер поврзаната КВ токсичност е динамичен процес кој се менува низ процесот на севкупното лекување. Комплексната КВ грижа е широко поле на

дебатирање, а лекувањето е континуум кој кај КД може да трае и повеќе години. Првата година по завршување на канцер токсичната терапија е највулнерабилниот период кај пациентките кои се лекуваат со дијагноза на КД и за кои се очекува добар долгорочен, севкупен исход. Во голема студија на пациентки со КД кои се лекуваат со АТ терапија, Cardinale и сор. (37) посочуваат дека кај 98% од пациентите кои развиле КТ, истата се манифестирала во тек на првата година од завршување на ХТ протокол. Инциденцата е поврзана со кумулативната АТ доза и вредноста на ЛКЕФ% на крајот на АТ терапија, а исходот најчесто корелирал со раната дијагноза на МДПКТ и навремениот почеток на кардиопротективна терапија.

Ризик проценката во тек на првата година по завршувањето на канцер терапијата ја диктира фреквенцата на долгорочното следење. Кај пациентите со висок ризик по завршување на терапијата, индицирано е продолжено КВ мониторирање. Проценката зависи од типот и времетраењето на спроведениот онколошки третман, вкупната кумулативна доза, претходни КВЗ и КВРФ, претходни канцер третмани и возраста на пациентот. Пациенти со висок ризик после канцер терапија кај КД се оние со висок или многу висок степен на ризик на базалната проценка, развој на умерена или тешка МДПКТ за време на терапијата, појава на нови симптоми или појава на абнормалности на ТТЕ и/или СБ на крај на терапевското следење кај асимптоматските пациенти и спроведен КТ третман со докажан висок ризик за долгорочни КВ компликации.

Пациентите кои се лекувале со АТ и/или HER2/neu целна терапија, задолжително се контролираат со ТТЕ една година по завршување на лекувањето. Кај високо ризичните пациенти лекувани со АТ протокол, контролата се проширува со определување и на СБ, а иста таква контрола се спроведува претходно и три месеци по завршување на терапијата. Кај високо ризичните пациенти лекувани со HER2/neu целен протокол препорачана е ТТЕ контрола и три месеци по завршување на терапијата.

Следењето во тек на првата година кај пациентите кои се лекувале со РТ, всушност нема јасни препораки. Според мултидисциплинарниот консензус на експертски мислења на IC-OS, препораките за овој временски интервал се однесуваат само за високо ризичните пациенти, кои според индивидуализиран

пристап, се советува да се контролираат со ТТЕ 6-12 месеци по завршување на РТ (114). Следењето на останатата КВ токсичност како перикардна и валвуларна болест, коронарна артериска болест и болести на спроводниот систем бараат мултимодалитетни сликовни иследувања и долгорочна евалуација (115, 116).

2. МОТИВ

Карциномот на дојката (КД) претставува најчестото малигно заболување кај женската популација во светот. Секоја осма жена во светот заболува од КД и тоа воедно претставува најчестата причина за смрт кај оваа популација. Просечната возраст на дијагностицирање е над 60 години, период кога кардиоваскуларните (КВ) коморбидитети кај овие пациенти се веќе значајно присутни. Според светската статистика околу 60% од пациентките со КД ќе се лекуваат со кардиотоксични (КТ) хемотерапевтски протоколи. Со зголемување на животниот век на овие болни, КВ заболувања се почесто се јавуваат како доминантен коморбидитет кај пациентките со КД, преживевани од основната болест. Миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија (МДПКТ), претставува најчестата форма на кардиотоксичност индуцирана од антрациклинска и HER/neu целна терапија. Појава на истата значително влијае на комплетирање на онколошката терапија, а со тоа и врз целокупниот исход од малигната болест. 2Д трансторакалната ехокардиографија (ТТЕ) е најдостапниот метод за проценка на срцевата функција, а пресметување на левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ%) е најупотребуваниот параметар за дефинирање и следење на систолни промени кај овие болни. Во исто време методата е семиквантитативна, со широка варијабилност меѓу испитувачите (inter-observer variability) и е инсуфициентна во проценка на субклинички нарушувања. Опаѓање на ЛКЕФ% често е доцна манифестација на ЛК систолна дисфункција, па истата не е идеален параметар за следење на пациенти кои се лекуваат со КТ терапија, како единствена дијагностичка опција. Сето ова наметнува потреба од примена на нови дијагностички модалитети со поголема сензитивност за предикција на субтилни систолни алтерации. Проценка на **ЛК миокардната деформација** со метода на следење на точки (speckle tracking) претставува нова техника која ги надминува ограничувањата на конвенционалната 2Д ТТЕ и е супериорна за одредување регионални и глобални систолни пореметувања, пред промена на ЛКЕФ%. Методата е лесно применлива и финансиски достапна, а во полето на кардио-онкологијата се повеќе се истакнува како значаен ентитет. Раната дијагноза на МДПКТ е од огромно значење за понатамошниот тек на лекувањето

на основната болест и комплетирање на хемотерапевтскиот протокол, евентуална промена на терапевтскиот режим, отпочнување на кардиопротективна терапија, како и проценка на динамиката на понатамошното следење на пациентите. Комбинираното следење на глобалната миокардна деформација (GLS%) и биомаркерската евалуација за миокардно оштетување преку срцевиот тропонин дополнително ја зголемуваат сензитивноста и негативната предиктивна вредност за дијагноза на МДПКТ. Следењето на сериските промени на GLS% е официјално препорачано со највисоко ниво на доказ како префериран модалитет за проценка на асимптоматски и рани нарушувања на миокардната функција кај пациентите со канцер според најновите препораки, па истражувања кои ја опфаќаат оваа метода се од исклучителна вредност и значење.

3. ЦЕЛИ

1. Да се определат клиничките, биохемиски и ехокардиографски карактеристики на ЛК систолна и дијастолна функција, вклучително ЛК лонгитудинална деформација кај пациенти кои се третираат со кардиотоксични агенси, пред, за време и по завршување на терапијата.
2. Да се определи меѓусебната поврзаност на клиничките, биохемиски и ехокардиографски карактеристики, вклучително и ЛК лонгитудинална деформација кај пациенти кои се третираат со кардиотоксични агенси, пред, за време и по завршување на терапијата.
3. Да се споредат клиничките, биохемиски и ехокардиографските карактеристики, вклучително ЛК лонгитудинална деформација кај пациентите кои примаат различни дози и се лекуваат со различни протоколи на кардиотоксични агенси и да се утврди нивната меѓусебна зависност.
4. Да се определи временската рамка на појава на ЛК субклиничка миокардна дисфункција со користење на биохемиски и ехокардиографски параметри, вклучително и ЛК лонгитудинална деформација.
5. Да се утврди сензитивноста, специфичноста и дополнителната вредност на определувањето на биохемиските маркери и ЛК деформација кај пациенти кои ќе отпочнуваат третман со кардиотоксични агенси во однос на конвенционалните ехокардиографски параметри на ЛК систолна и дијастолна функција во успешноста на предикцијата на постоење на субклиничка ЛК дисфункција.
6. Да се определат значајни независни клинички, биохемиски и/или ехокардиографски предиктори за развој на субклиничка ЛК дисфункција.
7. Да се утврдат значајни независни клинички, биохемиски и/или ехокардиографски предиктори, вклучително и ЛК лонгитудинална деформација на краткорочна прогноза (една година) на пациентите кои се третираат со кардиотоксична терапија.

4. ХИПОТЕЗА

Ехокардиографско следење со методата за проценка на левокоморната деформација, во комбинација со одредување на серумските кардијални биомаркери, навестува рана детекција на субклиничките миокардни нарушувања кај пациентки со карцином на дојка. Овој пристап овозможува идентификација на миокардната дисфункција поврзана со кардиотоксичната терапија уште во најраниот стадиум, пред појавата на значително опаѓање на левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ%) определена со конвенционална трансторакална ехокардиографија (ТТЕ).

5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во нашето истражување првично беа опфатени вкупно 142 пациентки со новодијагностициран карцином на дојка (КД). Од нив, по претходно дефинирани инклузии и ексклузии критериуми (види подолу), 101 пациентка го отпочна протоколот за следење во нашето истражување. Пациентките се лекуваа според два хемотерапевтски (ХТ) протоколи, кои најчесто се користат кај пациентки со КД како прва адјувантна ХТ линија: пациентките без експресија на HER2/neu онкогенот, односно HER2/neu негативни форми се лекуваа со антрациклински (АТ) протокол со или без радиотерапија (РТ), а пациентките со прекумерна експресија на HER2/neu онкогенот, односно HER2/neu позитивните форми на КД се лекуваа со истиот АТ протокол, по што следуваа целна терапија со *trastuzumab* по секвенционален пристап, со или без РТ. Една пациентка, на 73 годишна возраст, со новодијагностициран КД во стадиум IIВ, хормон негативен и HER2/neu позитивен, почина за време на лекувањето, веднаш по завршувањето на АТ протокол, а пред отпочнувањето на HER2/neu целната терапија и истата ја прикажавме како приказ на случај при дискусија на понатамошните резултати. Крајно, 100 пациентки со новооткриен КД, дијагностицирани според официјалните препораки на Европското здружение за медицинска онкологија (117) и Американското здружение за клиничка онкологија (118) и лекувани по протокол за основната болест со агенси кои имаат докажано кардиотоксично (КТ) дејство беа вклучени во оваа проспективна, аналитична - обсервациона студија. Пациентите се дијагностицираа и лекуваа со онколошкиот третман на Универзитетската Клиника за онкологија и радиотерапија - УКРО во Скопје, а функционалната миокардна проценка со помош на конвенционална 2Д трансторакална ехокардиографија и проценка на миокардната деформација, како и биохемиска проценка со кардијални биомаркери се изведуваше во ГОБ “8-ми Септември” во Скопје во период од 2022 - 2024 година.

Канцер терапијата и протоколот на онколошкото лекување го ординираше и следеше клинички онколог. Пациентите потоа беа реферирани за кардиоваскуларна (КВ) проценка и истата се изведуваше согласно актуелните официјални водичи и препораки за следење на пациенти со канцер кои се

лекуваат со КТ терапија од страна на клинички кардиолог (21). На почетокот на испитувањето на секој пациент детално му беше образложена целта на клиничкото иследување, динамиката на планираните контроли и само пациентите кои доброволно се сложија да учествуваат во студијата и потпишаа претходна информирана согласност, партиципираа понатаму. Испитувањето доби согласност од стручниот колегиум на УКРО и ГОБ 8-ми Септември, како и одобрување од Етичката Комисија на Медицинскиот Факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје.

5.1. КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ И ИСКЛУЧУВАЊЕ ОД СТУДИЈАТА

5.1.1. ИНКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

- пациенти со докажана малигна болест, кои се лекуваат од страна на онколог со канцер терапија со познато кардиотоксично дејство според препораките на Европското и Американско медицинско онколошко здружение ESMO/ASCO; (55)
- возраст над 18 год;
- Лево-коморна ејекциона фракција (ЛКЕФ%) > 40%;
- добар ехокардиографски прозорец;
- стадиум на болеста според кој се предвидува просечно преживување > 1 год.

5.1.2. ЕКСКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

- возраст под 18 год;
- пациенти со ЛКЕФ% <40%;
- значајна митрална или аортна болест (умерена или тешка);
- бремени жени и доилки;
- преткоморна фибрилација;
- пациенти со мутилантни цикатрикси и дефекти на преден ѕид на граден кош кои не се погодни за адекватна ехокардиографска визуелизација;
- нестабилни срцеви состојби (перикардна ефузија, акутен коронарен синдром, тешка срцева слабост);
- изразени ѕидни абнормални движења (САД скор над 1,5);

- пациенти кои не се способни да го разберат протоколот за работа и следење на истражувањето и кои не потпишаа претходна писмена информирана согласност;
- стадиум на болеста со проценето просечно преживување < 6 месеци.

Пациентките формираа главна истражувачка група со новодијагностициран КД, која за прв пат започнува третман со терапија со докажан КТ. Понатамошната поделба опфаќаше две подгрупи согласно применетиот основен ХТ протокол и тоа: пациентките со HER2/neu негативна форма на КД се лекуваа по 4AC+ taxol протокол, како најчест ХТ протокол кај новодијагностицираните случаи со КД, а кај пациентките со HER2/neu позитивен КД, по основниот протокол 4AC, следеше конкурентен режим на таксол во времетраење од 12 недели (спроведуван со дози еднаш неделно или на три-неделни интервали, по мислење на онкологот) и едно-годишен протокол со целна имунолошка терапија со *trastuzumab*. Дополнително, пациентките формираа и неколку субгрупи и тоа: според степенот на ризик од развој на КТ при базичната стратификација (пациенти со низок, умерен и висок ризик), како и пациентки третирани со/без РТ.

5.2. БАЗИЧНА ПРОЦЕНКА ПРЕД ОТПОЧНУВАЊЕ НА КАРДИОТОКСИЧНА ТЕРАПИЈА

Сите испитанички, вклучени во ова клиничко испитување следеа одреден протокол на базични иследувања и тоа:

ДЕМОГРАФСКИ И АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАТОЦИ:

1. Демографски карактеристики име, презиме, возраст, пол, етничка припадност.
2. Присуство на симптоми (брз замор, срцебиење, отоци по нозете, градна болка, малаксаност, забрзан, неправилен срцев ритам, повраќање, проливи....).
3. Присуство на КВ ризик фактори (артериска хипертензија, дијабет, здебеленост, дислипидемија, пушење, семејна анамнеза за предвремени кардиоваскуларни заболувања (КВЗ), хронична бубрежна слабост).

4. Постоене на документирано КВЗ (акутен коронарен синдром, коронарна реваскуларизација, каротидна и периферна артериска болест, цереброваскуларна болест).

5. Анамнеза за други минати и придружни заболувања: (хронична обструктивна белодробна болест, болести на штитната жлезда, гастроинтестинални заболувања придружени со знаци за хронична потхранетост, малапсорпција и хипоалбуминемија или знаци за зачестени цревни испразноци и повраќање.

6. Фармаколошка анамнеза: со акцент на актуелната кардиолошка терапија по било која индикација, а која може да има кардиопротективен ефект кај пациентките кои се лекуваат со КТ протокол, како и останата терапија, со познати интерреакции со хемотерапевтските агенсии или можност да предизвикуваат дехидратација, гадење, повраќање.

АНТРОПОМЕТРИСКИ МЕРЕЊА

Кај сите пациенти се пресметуваше: висина (см); телесна тежина (кг); body mass index (BMI) изразен како $BMI = kg/m^2$ и класификација на пациентите според СЗО во категории според дебелината; телесна површина, body surface area (BSA) по Mosteller формула $BSA (m^2) = \sqrt{\text{висина (cm)} * \text{тежина (kg)} / 3600}$.

ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД

Кај пациентите се извршуваше детален физикален преглед по системи, аускултација на срце и бели дробови, палпација на абдомен, мерење на крвен притисок, пулс, определување на присутни знаци на дехидрираност и намален екстрацелуларен волумен (намален тургор на кожа, обложен јазик, сува уста), како и евентуални знаци за СС (отоци на нозете, белодробни ркалки, зголемен црн дроб).

5.2.1. БАЗИЧНА КАРДИО-ОНКОЛОШКА ПРОЦЕНКА НА РИЗИК

Базичната кардио-онколошка проценка на ризик се извршуваше кај сите пациенти пред отпочнување на онколошкиот третман. Истата го следеше протоколот за АТ терапија кај сите пациенти, а кај HER2/neu позитивните кои

продолжуваа со имунолошка целна терапија, пред започнување на протоколот се спроведуваа ризик стратификација специфична за истиот. Проценката се извршуваше според претходно изготвени платформи на ESC (слика 20 и 21) (22) и опфаќаше:

- Ризик стратификацијата за АТ терапија се спроведуваа врз основа на анамнеза за претходни КВЗ, покачени срцеви биомаркери, демографски и КВ ризик фактори, претходен кардиотоксичен канцер третман и животни навики (слика 20).
- Ризик-стратификацијата за HER2/neu целната терапија се спроведуваа по истите принципи како за АТ протокол, при што дополнително се земаат предвид податоците за тековниот ХТ протокол, односно секвенцијалниот режим на HER2/neu-целна терапија по претходно завршен АТ протокол. (слика 21).

Според ризик стратификацијата, пациентите кои се лекуваа со АТ протокол (n=101) крајно беа класифицирани во: (слика 20)

1. пациенти со низок ризик:

- без ризик фактори;
- со еден умерен¹ ризик фактор;

2. пациенти со умерен ризик:

- пациенти со 2-4 умерени¹ ризик фактори;

3. пациенти со висок ризик:

- 1 или повеќе високи ризик фактори;
- пациенти со 5 или повеќе умерени ризик фактори;

Во нашата анализа немаше пациенти со многу висок ризик за АТ кардиотоксичност.

Базична кардиоваскуларна ризик стратификација
Антрациклинска Хемотерапија

Ризик фактори	Присутен ризик фактор	Степен на ризик	Ниво на доказ
Претходни КВЗ			
Срцева слабост или кардиомиопатија		Многу висок	В
Тешка валвуларна срцева болест		Висок	С
МИ или претходна коронарна ревакуларизација (PCI/CABG)		Висок	С
Стабилна ангина		Висок	С
ЛКЕФ < 50%		Висок	В
ЛКЕФ 50-54%		Умерен ²	С
Срцеви биомаркери (ако се достапни)			
Покачен базичен тропонин		Умерен ¹	С
Покачен базичен BNP или NT-proBNP		Умерен ¹	С
Демографски и КВ ризик фактори			
Возраст ≥ 80 години		Висок	В
Возраст 65-79 години		Умерен ²	В
Артериска хипертензија		Умерен ¹	В
Diabetes mellitus		Умерен ¹	С
Хронична бубрежна болест		Умерен ¹	С
Претходен кардиотоксичен третман за канцер			
Претходна АТ терапија		Висок	В
Претходна радиотерапија на лев дел од граден кош/медијастинум		Висок	С
Претходна хемотерапија без АТ		Умерен ¹	С
Животни навики			
Актуелен пушач или значајна анамнеза за поранешно пушење		Умерен ¹	С
Здебеленост (BMI > 30)		Умерен ¹	С
Ниво на ризик			

Базична кардиоваскуларна ризик стратификација
HER2 целна терапија (TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, T-DM1, LAPATINIB, NERATINIB)

Ризик фактори	Присутен ризик фактор	Степен на ризик	Ниво на доказ
Претходни КВЗ			
Срцева слабост или кардиомиопатија		Многу висок	С
МИ или CABG		Висок	В
Стабилна ангина		Висок	В
Тешка валвуларна срцева болест		Висок	С
ЛКЕФ < 50%		Висок	С
ЛКЕФ 50-54%		Умерен ²	В
Аритмија		Умерен ²	С
Срцеви биомаркери (ако се достапни)			
Покачен базичен тропонин		Умерен ²	В
Покачен базичен BNP или NT-proBNP		Умерен ²	С
Демографски и КВ ризик фактори			
Возраст ≥ 80 години		Висок	В
Возраст 65-79 години		Умерен ²	В
Артериска хипертензија		Умерен ¹	В
Diabetes mellitus		Умерен ¹	С
Хронична бубрежна болест		Умерен ¹	С
Актуелен хемотерапевтски протокол			
HER2/neu целна терапија после АТ		Умерен ¹	В
Претходен кардиотоксичен третман за канцер			
Претходна кардиотоксичност од trastuzumab		Многу висок	С
Претходна АТ терапија (далечна)		Умерен ²	В
Претходна радиотерапија на лев дел од граден кош/медијастинум		Умерен ²	С
Животни навики			
Актуелен пушач или значајна анамнеза за поранешно пушење		Умерен ¹	С
Здебеленост (BMI > 30)		Умерен ¹	С
Ниво на ризик			

АТ- антрациклини, BMI- body mass index; BNP- Б тип натриуретичен пептид; КВ- кардиоваскуларни, КВЗ- кардиоваскуларни заболувања, CABG- хируршка ревакуларизација на срцето; ЛКЕФ- левокоморна ејекциона фракција; МИ – миокарден инфаркт, NTproBNP - НТ про Б тип натриуретичен пептид; PCI - перкутана коронарна интервенција

Слика 20 и 21. Базична кардио-онколошка проценка на ризик кај пациенти на антрациклинска и HER2/neu целна терапија

Пациентките кои продолжија да се лекуваат и со HER2/neu целна терапија секвенционално после АТ терапија, дополнително следеа ризик стратификација и според таа платформа (слика 21). И таа класификација ги следеше истите принципи на бодирање како АТ терапија. Во нашата анализа имаше само

пациентки со умерен (n=20) и висок ризик (n=11) за развој на херцептинска кардиотоксичност.

ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЈА

Кај сите пациенти се изведуваше 12 канален електрокардиограм (ЕКГ) и се анализираше: срцев ритам (регуларен/нерегуларен), срцева фреквенца (удари/мин), присуство на евентуални промени во прилог на исхемија (ST-T промени), притисочно/волуменско оптоварување (хипертрофија, облик на напрегање), широчина на QRS комплекс (мм), присуство на блокови на гранки, присуство на нарушувања во спроведувањето и/или ритамот, како и должина на QT интервалот коригиран според срцевата фреквенца, а според формулата на Fridericia – QTc (mm).

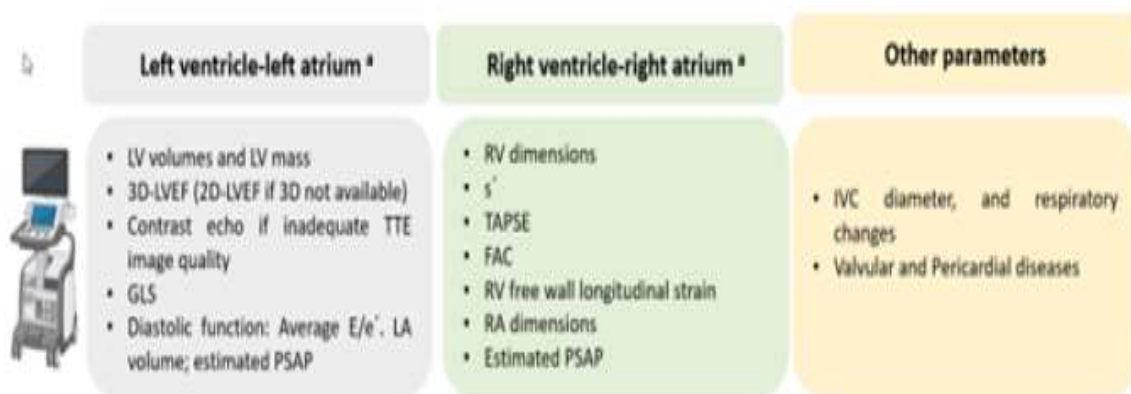
5.3. БАЗИЧНИ И КОНТРОЛНИ ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

Лабораториските анализи се изведуваа наутро со венепункција од антекубитална вена во седечка позиција. Иницијалните анализи се изведуваша заедно со останатите иследувања, а во склоп на базичната ризик стратификација, непосредно пред започнување на ХТ протокол и опфаќаше: комплетна крвна слика, гликемија на гладно, липиден профил, деградациони продукти, електролити, трансаминази и билирубински фракции, протеински статус, алкална фосфатаза, hsCRP, кардиоспецифични ензими и срцев биомаркер- Тропонин И. Во базичната евалуација се изработуваа и тироиден статус, мочна киселина, туморски маркери, а кај пациентите со дијабетес и HbA1c. Кај сите пациенти се пресметуваше и гломеруларна стапка на филтрација (GFR), според CKD-EPI 2021 формулата (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (119). Контролните лабораториски прегледи се извршуваа 24-48 часа по администрирањето на КТ терапија со истата постапка, а кај пациентите се определуваше: хемоглобин, деградациони продукти и електролити, албуминска фракција, трансаминази, кардиоспецифични ензими и срцев биомаркер hsTnI. Динамиката на испитувањата се одвиваше според претходно утврдениот протокол за следење на пациентите, а согласно базичната ризик стратификација (види подолу 5.5) И покрај широките лабораториски анализи кои се изведуваа кај сите

пациенти, во интерес на нашето истражување, а поради обемност на материјалите, во финалната анализа се обработуваа: AST/ALT (аспартат/аланин трансаминази), уреа и креатинин, албумини и високо сензитивен тропонин И (hsTnI).

5.4. БАЗИЧНА ТРАНСТОРАКАЛНА ЕХОКАРДИОГРАФИЈА И КОНТРОЛНИ СЛЕДЕЊА

Кај сите пациенти беше изведувана конвенционална 2Д трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) на апарат GE-Vivid 7 со користење на мултифреквентен трансдјусер. Со цел овозможување offline квантитативни анализи и пресметки врз основа на ехокардиографските податоци, прегледот се документираше во дигитална меморија на ехокардиографскиот апарат или снимање на компакт дискови, а потоа анализата се спроведуваше со обработка во посебен софтвер. Според препораките на референтните здруженија за кардиоваскуларна визуелизација и ехокардиографија (EACVI/ASE) се проценуваа и следеа следниве параметри: (71, 120)



Слика 22. Препорачани параметри за ехокардиографска евалуација на пациенти со канцер (21)

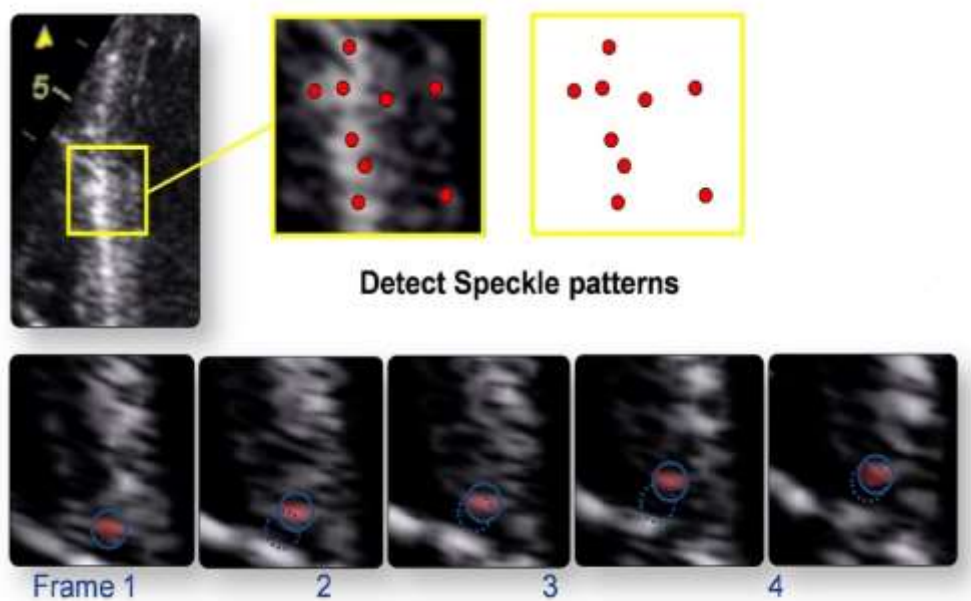
- проценка на внатрешните димензии на сите шуплини и тоа: лево-коморни (ЛК) крајно дијастолни/ крајно систолни внатрешни димензии, дебелина на сидот на ЛК (септален и заден) во дијастола, големина на десната комора (ДК) на базата, средишниот дел, десно- коморниот истечен тракт и висина во четири шуплински поглед (4ch), пресметување на голема и мала димензија на лева преткомора (ЛП) во четири и двошуплински поглед (2ch), пресметување на голема и мала димензија на десна преткомора (ДП) во 4ch, пресметување на

индексирана вредност на ДК, ЛП и ДП area според BSA, како и пресметување на индексиран ДП волумен.

- проценка на ЛК систолна функција со пресметување на: ЛК крајно-дијастолен и крајно-систолен волумен (ЛККДВ/ЛККСВ) и нормализирани за површина на телото (BSA), определување на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) со 2Д area-length метод по Simpson (нормални вредности ЛКЕФ% за мажи 52%, а за жени 54%), индексирани за површината на телото ударен (ml/m²) и минутен волумен на срцето (l/min/m²), големина на изместување на митралниот прстен кон врвот на срцето во систола (mitral annular plane of systolic excursion, MAPSE) на ниво на четири зида (страничен, септален, долен и преден) со m-mode, проценка на брзина на изместување на митралниот прстен кон врвот во систола (страничен и септален) со ткивен доплер (s' TDI); како и индекс на миокардна перформанса - Tei-index.
- проценка на сидни абнормални движења (САД) во 17-сегментен модел. Изразеноста на САД се оценуваше како појава на хипокинезија (скор 2), акинезија (скор 3), дискинезија (скор 4), додека нормалните движења имаа скор 1. САД скор индекс се пресметуваше како однос на сумата на збир од сите скорови пресметани за секој визуелизиран сегмент и поделени со бројот на визуелизирани сегменти.
- проценка на индексирана ЛК маса и релативна сидна дебелина (relative wall thickness -RWT);
- проценка на ЛК дијастолна функција – за таа цел беа евалуирани следниве параметри: проценка на брзини на трансмитрален проток (во рана дијастола - Е бран и во доцна дијастола - А бран), и Е/А односот, времето на забавување (DT) на брзината на раното дијастолно полнење, времетраење на доцното дијастолно полнење (времметраење на А бран), големина на изоволуметриското релаксационо време (IVRT), индексиран левопреткоморен волумен- LAVI (мл/м²), проценка на брзина на изместување на митралниот прстен кон врвот во дијастола со ткивен доплер (рано дијастолна е' и доцна дијастолна а' брзина), проценка на проток низ пулмоналните вени (S, D, S/D однос, Ar), пресметување на разлика меѓу траењето на преткоморниот резервен проток (Ar) и траење на А бранот на трансмитралниот проток (Ar-A), проценка на

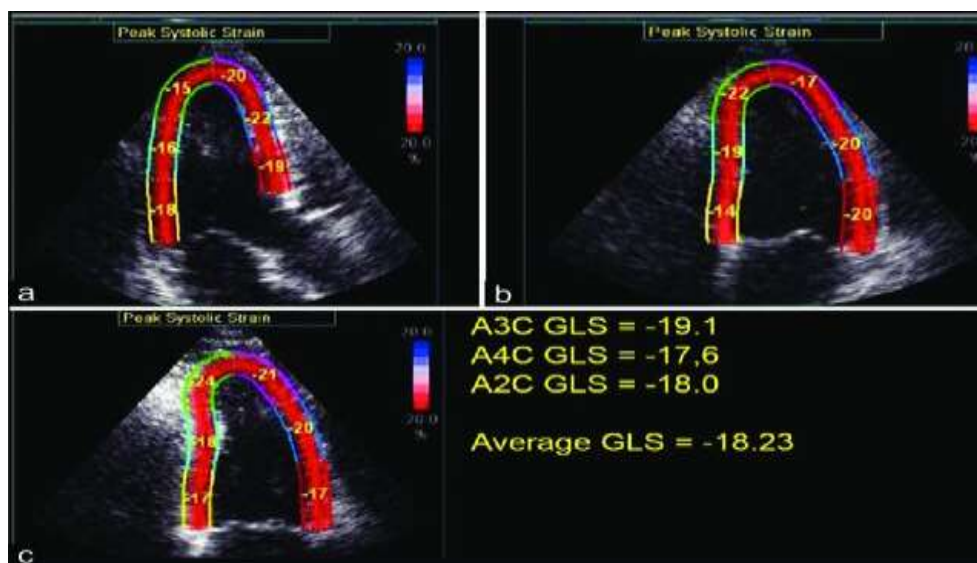
трикуспидна регургитација и апроксимативно одредување на пулмоналниот притисок во систола и дијастола со истовремена проценка на ДП притисок преку евалуација на дијаметарот и колапсибилноста на долната шуплива вена по маневр на вмршкување. Како изведен индекс се пресметување односот E/e' кој се зема како мерка за ЛК притисок на полнење и средниот ЛП притисок.

- проценка на деснокоморна функција (промена на фракционо скратување- $FAC\%$ како одраз на систолната функција на ДК, систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето со М-моде (tricuspid annular plane of systolic excursion, TAPSE), врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со ткивен доплер - ДКs' TDI, проценка на притисок во белодробната артерија во систола и дијастола, индиректно преку максималната брзина на трикуспидната регургитација и ДП притисок;
- проценка на валвуларниот апарат со евалуација на морфологијата, евентуални регургитантни млазеви и/или стеноза над сите устија и нивна изразеност, како и проценка на евентуално друга валвуларна патологија со користење на Колор Доплер ехокардиографија.
- проценка на присуство и изразеност на перикардна ефузија;
- проценка на ЛК деформација (глобална и сегментна) се изведуваше со користење на методата на следење на точки (speckle tracking), со помош на посебен компјутерски софтвер, а според важечките препораки на ехокардиографските здруженија на Европа и САД (121). Проценка на ЛК деформација се изведуваше на истиот комерцијално достапен сонографски апарат (GE-Vivid 7), на кој се изведуваше Off-line анализа на сите дигитално запомнети слики. Сите слики беа снимани со поголема честота на кадри (>50 frames/sec.) (слика 23).



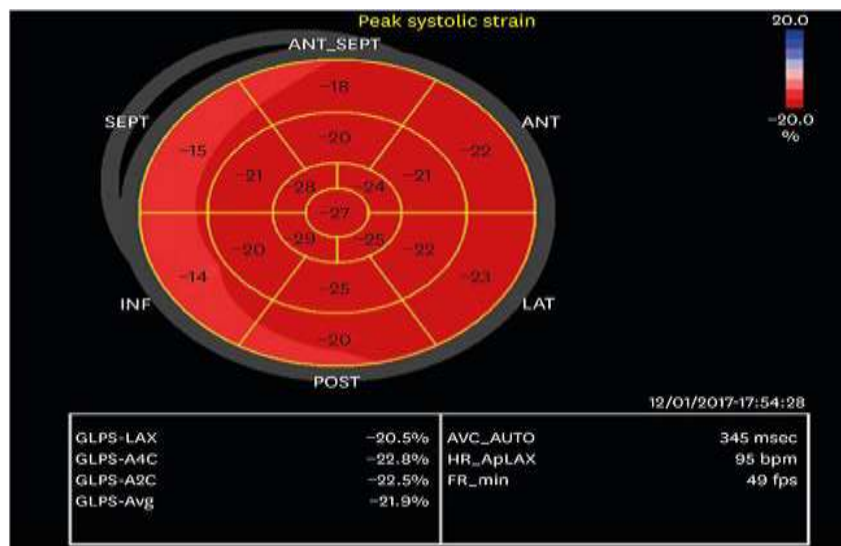
Слика 23. Следење на точки на последователни кадри со 2Д ехокардиографија (speckle pattern) (79)

Со користење компјутерски систем за анализа со можност за рачно разграничување на ендокардниот раб во крајна систола, можност за рачно подесување на регионот од интерес и можност за корекција на автоматизираното исцртување од страна на апаратот, се обезбедуваа супериорни анализи за сите сегменти кои беа автоматски одобрени и потврдени од системот и соодветно вклучени во анализата. Глобалната и сегментната проценка на врвната систолна лонгитудинална ЛК миокардна деформација (негативна деформација од базата на срцето кон врвот) се пресметуваше од апикален двошуплински (A2c), четиришуплински поглед (A4c) и поглед по долга оска (APLAX) (слика 24). Компјутерската анализа на сегментната деформација, деформацијата по погледи и крајно глобалната лонгитудинална ЛК деформација (GLS%) се проценуваше преку 17 сегментен модел на поделба на ЛК т.н. “bull-eye” (слика 25).



Слика 24. Speckle tracking ехокардиографија- приказ на базални, средни и апикални сегменти во три погледи при определување ЛК лонгитудинална деформација (79)

При тоа во 17 сегментниот модел на поделба на ЛК, секој сегмент беше индивидуално анализиран, а крајно се добиваше процент на деформација за секој од трите анализирани погледи и збирно глобална, просечна вредност (global longitudinal strain, GLS%) (слика 25)



Слика 25. Глобална и сегментна ЛК деформација во 17 сегментен модел т.н. “bull eye” – нормални вредности (сопствен материјал)

Глобалната и сегментна врвна систолна лонгитудинална деформација се претставува со негативна процентуална вредност и референтните вредности се разликуваат согласно ехокардиографскиот апарат на кои се определуваат (вендор специфични), но генерално, вредностите се ценат нормални во рамки за GLS%= -

21%, односно долни граници за нормални вредности ќе се ценат од -16,7% за мажи и -18,5% за жени, а за апаратот Vivid 7 GE на кои што се вршеа нашите мерења, долна нормална вредност изнесуваше -17% (71, 121, 122).

5.5. Протокол на следење

Пациентките во ова клиничко иследување имаа повеќе контролни прегледи и следеа одредена динамика, а спроведена според протоколите на референтните кардио-онколошки водичи во зависност од терапијата која беше администрирана (21, 64, 89). Кај пациентките кои се лекуваа по АТ протокол, вкупното следење траеше 12 месеци по завршување на ХТ протокол, а пациентките кои продолжуваа со HER2/неу целна терапија, следењето траеше и за цело време на тој протокол, т.е. вкупно 12 месеци. Пациентките кои се третираа и со РТ, следењето од 12 месеци се толкуваше по завршување на таа терапија. Деталниот протокол на следење ги опфаќаше следниве контроли:

5.5.1. Следење на кардиоспецифични серумски биомаркери кај пациентките кои се лекуваа со антрациклинска терапија

- пациентките со низок и среден ризик за развој на АТ кардиотоксичност се следеа по ист протокол. Евалуација на серумски биомаркери (СБ) се изведуваше пред почетокот на терапијата и после четвртиот комплетиран АТ циклус (крај на АТ терапија) или вкупно две контроли.
- пациентките со висок ризик за развој на АТ кардиотоксичност имаа вкупно седум лабораториски контроли. Евалуација со СБ се изведуваше пред почетокот на АТ терапија, после секој АТ циклус (вкупно четири), три месеци по завршување на АТ терапија и дванаесет месеци по завршување на АТ терапија.

5.5.2. Следење на кардиоспецифични серумски биомаркери кај пациентките кои после антрациклински протокол се лекуваа со HER2/неу целна терапија

- пациентките со умерен и висок ризик за развој на херцептинска кардиотоксичност се следеа по ист протокол. Евалуација на серумски биомаркери (СБ) се изведуваше пред почетокот на терапијата (АТ), после четвртиот комплетиран АТ циклус (крај на АТ терапија, кој воедно беше и почеток на

HER2/neu целната терапија со херцептин), шест месеци од започнувањето на херцептинската терапија и 12 месеци од започнувањето на херцептинската терапија (крај на HER2/neu целната терапија) или вкупно четири контроли.

5.5.3. Ехокардиографско следење кај пациентките кои се лекуваа со антрациклинска терапија со/без дополнителна радиотерапија

- пациентките со низок и среден ризик за развој на АТ кардиотоксичност се следеа по ист протокол. Ехокардиографска евалуација се изведуваше пред почетокот на терапијата, после четвртиот комплетиран АТ циклус (крај на АТ терапија) и 12 месеци по завршување на КТ терапија или вкупно три контроли. Кај пациентите кои се лекуваа и со зрачна терапија, последната ехокардиографска контрола се изведуваше 12 месеци по нејзиното завршување.

- кај пациентките со висок ризик за развој на АТ кардиотоксичност ехокардиографска евалуација се изведуваше пред почетокот на терапијата, после вториот комплетиран АТ циклус, после четвртиот комплетиран АТ циклус (крај на АТ терапија), три месеци по завршување на КТ терапија и крајно 12 месеци по завршување на КТ терапија или вкупно пет контролни прегледи. Кај пациентите кои се лекуваа и со зрачна терапија, последната ехокардиографска контрола се изведуваше 12 месеци по нејзиното завршување.

5.5.4. Ехокардиографско следење кај пациентките кои после антрациклински протокол се лекуваа со HER2/neu целна терапија со/без дополнителна радиотерапија

- пациентките со умерен и висок ризик за развој на херцептинска кардиотоксичност се следеа по ист протокол. Ехокардиографска евалуација се изведуваше пред почетокот на АТ терапија, после четвртиот комплетиран АТ циклус (крај на АТ терапија, кој воедно беше и почеток на HER2/neu целната терапија со херцептин), а потоа на секои 3 месеци од херцептинскиот протокол т.е. после три, шест, девет и дванаесет месеци од отпочнување на херцептинската терапија или вкупно шест ехокардиографски контроли. Доколку пациентките дополнително се лекуваа со зрачна терапија, истата не влијаше на гораневедениот протокол на следење.

6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Категориските обележја ќе бидат претставувани во проценти, а континуираните со средна вредност $\pm$ стандардна девијација (SD). Споредбата меѓу две групи (два различни третмани) на континуирани параметри ќе биде правена со непараметрискиот Mann-Whitney U тест на рангови, а меѓу повеќе групи (различна временска рамка на третман) со употреба на анализа на варијансата ANOVA и користење на post hoc мултиплата споредба на Bonferroni. Категориските параметри ќе бидат споредувани со помош на Pearson Chi-square тест. Промените на биохемиските и ехокардиографски параметри, вклучително и ЛК деформација во однос на базалната вредност ќе се анализираат со употреба на Wilcoxon's signed rank test. Поврзаноста меѓу клиничките, биохемиските и/или ехокардиографските параметри ќе бидат испитувани со помош на Pearson и/или Spearman корелација. Повеќекратна логистичка регресиона анализа со користење на клинички, биохемиски и ехокардиографски параметри ќе биде изведена за утврдување на независни предиктори за појава на кардиотоксичност. Area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) анализа на криви ќе биде изведена со цел да се квантифицира дополнителната вредност на параметрите, нивната сензитивност и специфичност, како и гранични (cut-off) вредности. Времето ослободено од појава на несакани збиднувања ќе биде определувано со Kaplan-Meier криви, а нивната споредба со log-rank тест. Значајни предиктори за краткорочната прогноза ќе бидат определувани со Cox-ова регресиона анализа.

Интраобсервер варијабилноста на ехокардиографските мерења, поточно на ЛК лонгитудинална деформација ќе бидат калкулирани со Intraclass Correlation Coefficient (ICC) преку проценка на 20 селектирани наоди во две различни времиња (прилики) од страна на истиот ехокардиографер.

За сите тестови, вредноста на $p \leq 0.05$ ќе се смета за статистички значајна. Податоците ќе бидат анализирани со користење на SPSS компјутерската програма верзија 25.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

7. РЕЗУЛТАТИ

Со цел да ги реализираме зададените цели, регрутиравме 101 пациентки со дијагностициран карцином на дојка. Едната пациентка која почина поради што не можевме да ја следиме до крај, ќе биде претставена како посебен случај на крајот од претставувањето на сите резултати. Базалните карактеристики на останатите 100 пациентки дадени се на табела 4.

7.1. Базални карактеристики на испитуваната популација

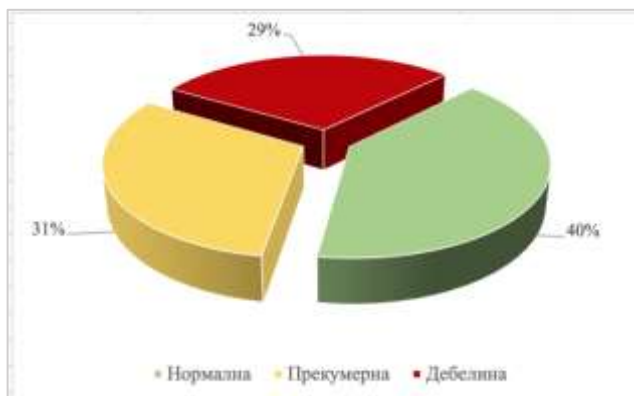
Пациентките беа на средна возраст од 55 години, односно на минимум 34 години и максимум 77 години и доминантно од македонско етничко потекло. Индексот на телесна маса (ИТМ) средно покажуваше дека се работи за пациентки со прекумерна телесна тежина. Процентуалната застапеност на различните вредности на ИТМ покажаа дека прекумерната телесна тежина и дебелината беа застапени со значителен процент (31,0% и 29,0%, последователно) во однос на оние со нормален ИТМ (графикон 1). Од ризик факторите за кардиоваскуларни заболувања (КВЗ) во испитуваната популација најчесто беа застапени хипертензијата (49,0%) и дислипидемијата (42,0%). Регуларната физичка активност отсутствуваше кај дури 78,0% од пациентките, а беше присутна кај само 4% од нив (графикон 2). КВЗ беа присутни кај една од пациентките, цереброваскуларен инсулт (ЦВИ) кај 2 од нив, но ниту една немаше миокарден инфаркт или ангина пекторис. NYHA класификацијата покажа дека сите пациентки беа во класа I. Знаци на срцева слабост беа присутни само кај две пациентки. Кај сите пациентки постоеше регуларен срцев ритам, QRS комплексот изнесуваше $< 0,12$ s, а на електрокардиограмот не беше регистрирана ST-сегмент денивелација. QTc интервалот изнесуваше околу 408 ms. Кај ниедна од пациентките не постоеа знаци за дехидратација.

Табела 4. Базални карактеристики на 101 испитаници.

Возраст (год)	55,06 $\pm$ 11,21
Минимум-максимум	34-77
Етничка припадност (n/%)	
Македонка	72/72,0
Албанка	21/21
Друго	7/7,0
ИТМ (kg/m ²)	27,21 $\pm$ 4,87
Минимум-максимум	18,80-41,80
Поделба на пациентки според големина на	

ИТМ (n/%)	
Нормална тежина (18,5-24,9 kg/m ²)	40/40,0
Прекумерна тежина (25,0-29,9 kg/m ²)	31/31,0
Дебелина (> 30 kg/m ²)	29/29,0
КВЗ (n/%)	1/1,0
ЦВИ (n/%)	2/2,0
Хипертензија (n/%)	49/49,0
Дијабетес мелитус (n/%)	12/12,0
Дислипидемија (n/%)	42/42,0
Пушење (n/%)	28/28,0
Физичка активност (n/%)	
Нема	78/78,0
Нередовно	18/18,0
Редовно	4/4,0
Семејна анам. за КВЗ (n/%)	11/11,0
ХОББ	1/1,0
КПс (mmHg)	129,80±14,68
КПд (mmHg)	79,60±7,81
Пулс (удари/мин)	77,50±10,60
Температура (C°)	36,56±0,98
Срцева слабост (n/%)	2/2,0
NYHA (n/%) -Класа I	100/100
QTc на ЕКГ (ms)	408,07±20,82

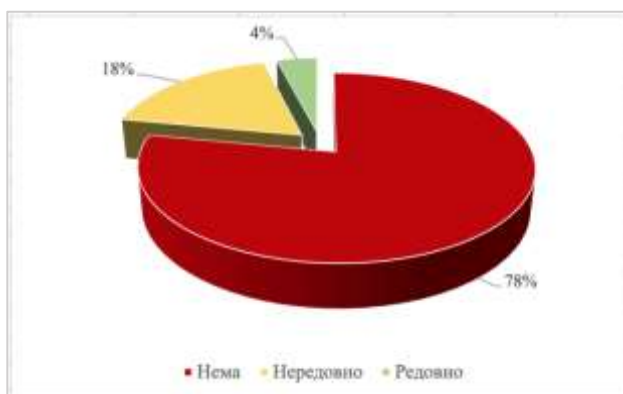
ИТМ=индекс на телесна маса, КВЗ=кардиоваскуларни заболувања; ЦВИ=цереброваскуларен инсулт; ХОББ= хронична обструктивна белодробна болест, КПс=крвен притисок систолен, КПд=крвен притисок дијастолен, NYHA=New York Heart Association.



Графикон 1. Графички приказ на процентуална распределеност на пациентките според индексот на телесна маса.

Анализата на карактеристиките на актуелната болест и нејзиниот третман, дадени на табела 5, покажаа дека радикална мастектомија е изведена кај 57 пациентки (57,0%), од кои десна кај 47,4% и лева кај 52,6%. Лимфаденектомија била изведена кај 93,6%, а конзервирачки оперативни техники (квадрантектимија, туморектомија) кај 48,0% од пациентките.

Дистрибуцијата на пациентките по стадиуми на болеста, дадена на табела 5 и графикон 3, покажа дека најчесто пациентките беа стратификувани во стадиумите: IIa (20,0%), IIb (25,0%), IIIa (22,0%) и IIIc (21,0%). Далечни метастази се забележани кај 6,0% од пациентките.



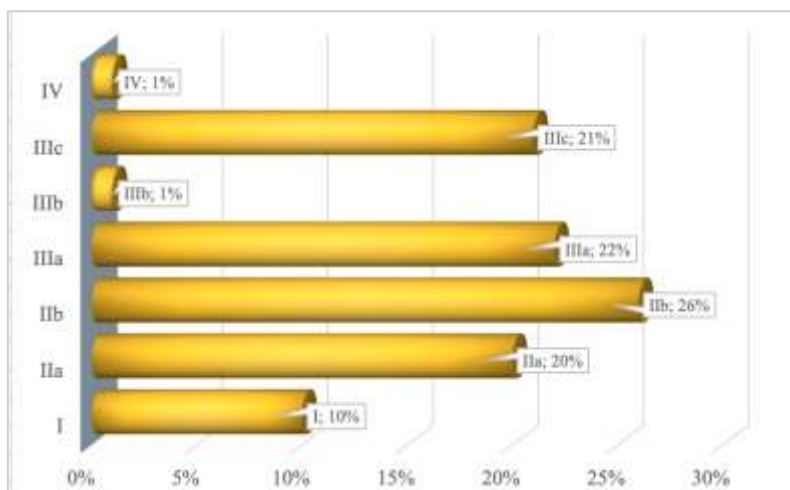
Графикон 2. Графички приказ на процентуална распределеност на пациентките според нивото на физичка активност.

Табела 5. Карактеристики на актуелната болест и нејзиниот третман.

Радикална мастектомија (n/%)	57/57,0
десна	27/47,4
лева	30/52,6
Лимфаденектомија (n/%)	88/93,6
Др. тип на оперативен третман (n/%)	48/48,0
Метастази далечни (n/%)	6/6,0
Стадиум на болеста (n/%)	
I	10/10,0
IIa	20/20,0
IIb	26/26,0
IIIa	22/22,0
IIIb	1/1,0
IIIc	21/21,0
IV	1/1,0
HER+ (n/%)	32/32,0%
Зрачна терапија	57/57,0
Вкупна доза на цитостатик (mg)	396,14±40,21
Минимум-максимум	280-480
Вкупна индексирана доза (mg/m ²)	220,40±13,88
Минимум-максимум	177,8-247,0
Антрациклински ризик за сите пац. (n/%)	
Низок	31/47,0
Умерен	30/46,0
Висок	7/7,0
HER ризик кај позитивни пац (n/%)	
Умерен	20/62,5
Висок	12/37,5

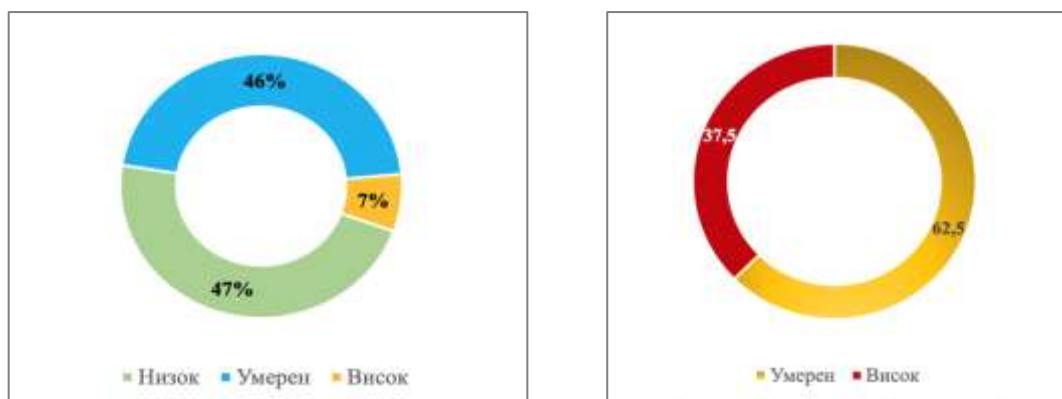
HER= рецептор за хуман епидермален фактор на растење

Рецептор за хуман епидермален фактор на растење 2 – HER2 (human epidermal growth factor receptor) беше присутен (позитивни) кај 32 пациентки, односно 32,0%. Со зрачна терапија се лекуваа 57 пациентки или 57,0% од испитаниците. Хемотерапевтскиот протокол беше иницијално идентичен за сите, но вкупната доза на цитостатикот и нејзината индексирана вредност се разликуваа од пациентка до пациентка со средни вредности, минимални и максимални, дадени на табела 5.



Графикон 3. Процентуалната застапеност на стадиумите на актуелната болест.

Проценката на антрациклинскиот ризик во целата испитувана кохорта, дадена на табела 5 и графикон 4, покажа дека пациентките со низок ризик беа застапени со 47%, а оние со умерен (среден) ризик 46%, односно со висок ризик 7,0% од нив. Во однос на HER2 ризикот, даден на табела 5 и графикон 4, со умерен (среден) ризик беа 20 пациентки или 62,5% од HER2 позитивните пациентки, а со висок ризик 12 пациентки или 37,5% од нив.



Графикон 4. Процентуална застапеност на антрациклински ризик (лево) и HER ризик (десно)

Во однос на стандардната терапија, дадена на табела 6, кај оние пациентки кои примаа терапија најмногу застапени беа АКЕ-инхибиторите (42,0%), речиси со многу сличен процент беа застапени бета блокаторите (27,0%), статините (26%) и антиагрегантната терапија (23,0%) и нешто помалку диуретиците (18,0%) и калциум канал блокаторите (16,0%).

Табела 6. Стандардна терапија која пациентките ја примаат.

ББ (n/%)	27/27,0
АКЕИ (n/%)	42/42,0
ККБ (n/%)	16/16,0
Диуретик (n/%)	18/18,0
Статин (n/%)	26/26,0
Антиагрегенси (n/%)	23/23,0

ББ=бета блокатори, АКЕИ=ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори, ККБ=калциум канал блокатори.

Лабораториските базални анализи кај испитуваната кохорта, дадени на табела 7, покажаа средни вредности, кои беа во референтните рамки.

Табела 7. Базални нивоа на измерените или изведените вредности на параметрите во крвта.

Параметри	Ср.вредност $\pm$ SD
AST (U/l)	23,42 $\pm$ 9,48
ALT (U/l)	26,23 $\pm$ 13,49
Уреа (mmol/l)	4,68 $\pm$ 1,38
Креатинин (mmol/l)	64,18 $\pm$ 11,57
Албумин (g/l)	43,02 $\pm$ 5,70
Тропонин (ng/ml)	0,31 $\pm$ 0,13
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	95,31 $\pm$ 16,06

SD=стандардна девијација; AST=аспартат трансфераза; ALT= аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Измерени ехокардиографски базални вредности на следените параметри

Кај пациентките базалните вредности при првата посета (преглед/мерење) покажаа дека сите вредности на внатрешните димензии и волумените измерени во дијастола и систола на левите кавитети, како и дебелините на меѓукоморната преграда и задниот сид покажаа вредности кои се движеа во референтните рамки (табела 8).

Резултатите од мерењата на димензиите и волумените на левата преткомора (ЛП) дадени на табела 9 покажуваа вредности кои беа во референтни рамки. Исто така, параметрите кои ја определуваат дијастолната функција беа во референтни рамки (табела 9), односно покажаа дека се работи за кохорта во принцип со нормална дијастолна функција и со нормален притисок на полнење (Е/е') на левата комора (ЛК).

Табела 8. Ехокардиографски параметри на внатрешните димензии на ЛК и лево коморната систолна функција измерени на базално ниво и нивна референтна вредност.

Параметар	Прв преглед n=101	Референтна вредност
ЛКДд(mm)	49,37±3,61	≤ 52 (ж)
ЛКДс (mm)	30,97±3,39	≤ 35 (ж)
МКПд (mm)	9,61±1,56	6-9 (ж)
ЗСд (mm)	8,72±1,19	6-9 (ж)
ЛККДВ (ml)	87,99±13,14	≤ 106 (ж)
ЛККДВИ (ml/m2)	49,10±8,07	≤ 61 (ж)
ЛККСВ (ml)	29,85±7,67	≤ 42 (ж)
ЛККСВИ (ml/m2)	16,71±4,45	≤ 24 (ж)
ЛКМ (g)	161,56±41,99	≤ 162 (ж)
ЛКМИ (g/m2)	89,61±19,84	≤ 95 (ж)
RWT (mm)	0,35±0,42	≤ 0,42
ЛКЕФ (%)	66,06±4,51	≥ 52 (ж)
ФС (%)	37,20±3,72	>35
Teiindex	0,44±0,03	< 0,39
УВ (ml)	58,43±7,48	
УВИ (ml/m2)	32,79±4,96	≥ 23 (ж)
МВ (L/min)	4,60±0,91	
МВИ (L/min/m2)	2,59±0,54	2 - 4
САДи	1,01±0,04	1,0
MAPSE (mm)		
Страничен сид	16,22±1,93	10
Септум	13,94±1,71	
Долен сид	15,23±2,02	
Преден сид	14,17±2,11	
Просек	14,89±1,53	
s'TDI		
Септум	9,01±1,66	> 6
Страничен сид	10,63±2,00	
Просек	9,81±1,76	

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=заден сид во дијастола; ЛККДВ= лево коморен крајно-дијастолен волумен; ЛККДВИ=левокоморен крајнодијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВ= левокоморен крајносистолен волумен; ЛККСВИ=левокоморен крајно систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМ=левокоморна маса; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површина на телото; RWT= релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index= myocardial performance index- MPI; УВ= ударен волумен; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МВ= минутен волумен; МВИ=индексирани за површина на телото минутен волумен; САДи= индекс на сидни абнормални движења; MAPSE=систолно движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Ехокардиографската проценка на десните кавитети, функцијата на десната комора (ДК) како глобална (FAC), така и регионална (TAPSE, s'TDI), како и димензиите и волумените на десната преткомора (ДП), дадени на табела 10, покажаа средни вредности кои се наоѓаа во референтни рамки. Висината на

пулмоналниот притисок во систола и дијастола, прикажан како средна вредност, исто така покажа нормални вредности.

Табела 9. Ехокардиографски внатрешни димензии и функција на ЛП и параметри на дијастолна функција измерени на базално ниво и нивна референтна вредност.

Параметар	M ± SD	Референтни вредности
ЛП (mm)	31,96±3,45	≤ 38 (ж)
ЛПВ (ml)	34,71±7,80	
ЛПВИ (ml/m ²)	19,48±4,18	≤ 34
E (cm/s)	72,79±15,03	60-80
E/A	0,97±0,28	≥ 0,8 < 2,0
DT (ms)	213,00±32,46	160-220
IVRT (ms)	91,79±11,24	>70 < 100
S/D	1,51±0,23	> 1,0
Ar (cm/s)	30,41±3,01	
Ar-A траење (ms)	-43,91±13,01	< 30
e' септум (cm/s)	9,58±2,83	> 7
e' страничен сид (cm/s)	11,76±3,26	> 10
e' просек (cm/s)	10,66±2,94	> 8
a' септум (cm/s)	11,43±2,54	>10
a' страничен сид (cm/s)	12,15±2,94	>10
a' просек (cm/s)	11,79±2,51	>10
E/e' s	8,06±2,24	< 10
E/e' l	6,54±1,91	< 10
E/e' просек	7,37±2,08	< 10

ЛП=лева преткомора; ЛПВИ= левопреткоморна димензија индексирана за површината на телото; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површина на тело; E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT= изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и проток на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= брзина мерена на ниво на митрален прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер; a'= брзина мерена на ниво на митрален прстен во доцна дијастола со Ткивен Доплер; E/e'-s-однос на ниво на септум, E/e' l-однос на ниво на страничен сид

Табела 10. Ехокардиографски внатрешни димензии на десна преткомора и комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок измерени на базално ниво и нивна референтна вредност.

Параметар	M ± SD	Референтни вредности
ДП (mm)	29,27± 2,93	< 44
ДПВ (ml)	26,89± 5,01	<34
ДПВи (ml/m ²)	15,01 ± 2,65	< 21 (ж)
ДК база (mm)	29,46± 2,66	25-41
ДКИТ (mm)	28,61 ± 3,76	< 28
TAPSE (mm)	21,68 ± 2,58	> 17
ДКs'TDI (ms)	13,66 ± 1,77	> 9,5
FAC (%)	43,04 ± 4,84	> 35
ПАПс (mmHg)	19,17 ± 5,74	< 35

ПАПд (mmHg)	4,75 ± 1,24	4-12

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВи= десно преткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; FAC= промена на фракционата ареа; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд= пулмонален дијастолен притисок.

Резултатите од анализата на димензиите на аортата и присуството на валвуларна регургитација дадени се на табела 11. Димензиите на аортата како на ниво на Валсалва, така и во асцендентниот дел беа во граници на нормала. Аортна валвуларна регургитација (АР) при првиот преглед, односно на базално ниво беше присутна кај 5 испитаници (5%), а митрална регургитација (МР) кај 16 испитаници (15,8%).

Табела 11. Ехокардиографски параметри на димензии на асцендентна аорта и присуство на валвуларна болест.

Параметар	M ± SD
Ао Валсалва (mm)	30,77±8,15
Ао асценд. (mm)	30,07±4,168
АР присутна (n/%)	5/5,0
МР присутна (n/%)	16/16,0

Ао=аорта; АР=аортна регургитација; МР=митрална регургитација.

Референтната вредност за лонгитудиналната деформација за апаратот кој го користевме (General Electric-GE) беа следниве: средна од - 21,5% до -21,2%; најниска граница на нормална вредност: од -18% до -17%.

Резултатите од мерењата на трите различни ехокардиографски погледи, но и вредноста земена како глобална покажа нормални вредности во однос на референтните (табела 12). Сегменти со ЛК лонгитудинална деформација (LS-longitudinal strain) од < 13% забележавме кај 51 испитаник (51%), што значи кај половина од кохортата. Бројот, пак, на сегменти со LS < 13% беше средно 1,2, односно максималниот број достигаше 8 (табела 8).

Табела 12. Ехокардиографски параметри на миокардна деформација ЛК измерени на базално ниво и нивна референтна вредност.

Параметар	M ± SD	Рефер.
ЛК APLAX (%)	-20,06 ± 2,49	-21,5% ДНВ -17%
ЛК A4c (%)	-20,32 ± 2,95	
ЛК A2c (%)	-20,14 ± 2,57	
ЛК GLS (%)	-20,15 ± 2,23	
Сегм. со ЛК LS < 13% (n/%)	51/51,0	-
Број на сегм. со ЛК LS < 13%	1,13 ± 1,62	0-8

APLAX=апикален надолжен пресек; A4с= апикален 4- шуплински поглед; A2с= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација; ДНВ=долна нормална вредност за апарат GE.

7.2. Терапија со антрациклини кај пациентки со низок и среден ризик од токсичност

7.2.1. Лабораториски параметри

Промената на следените лабораториски параметри пред почеток на терапијата со антрациклин и после последната доза, дадена е на табела 13. Резултатите покажаа дека после терапијата дојде до пораст на црнодробните ензими со статистичка значајност само за вредноста на ALT ($p=0,005$). Уреата беше речиси непроменлива, а креатининот статистички значајно порасна во однос на базалната вредност ($p=0,003$).

Табела 13. Промена на лабораториски параметри во две точки на следење (пред и по антрациклинска терапија).

Параметар	Пред терапија (I) n=61	После терапија (II) n=61
AST (U/l)	21,24±7,27	22,25±7,48
	p=H3	
ALT (U/l)	24,67±12,22	28,43±10,64
	II vs. I (>)=0,005	
Уреа (mmol/l)	4,62±1,38	4,62±1,31
	p=H3	
Креатинин (mmol/l)	63,62±11,52	66,44±9,59
	II vs. I (>)=0,003	
Албумин (g/l)	44,14±4,20	41,73±3,58
	II vs. I (<)=0,0001	
Тропонин (ng/ml)	0,30±0,11	0,78±0,17
	II vs. I (>)=0,0001	
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	96,16±16,07	93,41±15,16
	II vs. I (<)=0,016	

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

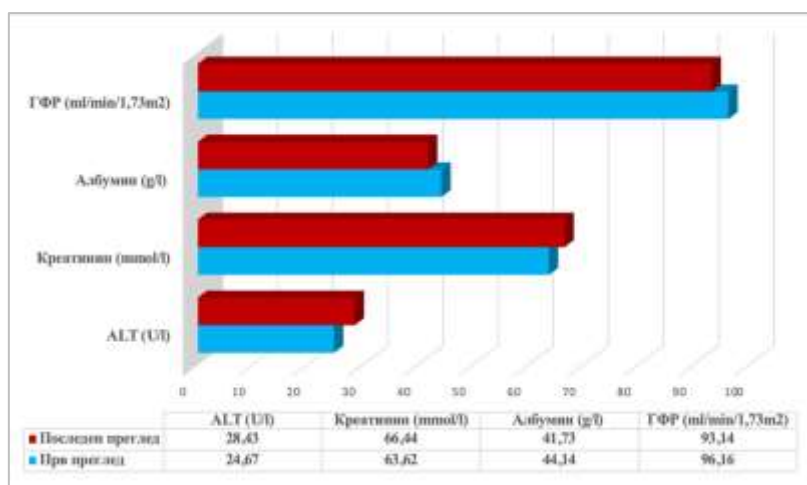
Албуминот, чија средна вредност беше во референтни рамки (34,0-50,0 g/l), мерен по завршување на терапијата покажа статистички значајна редукција ($p=0,0001$) во однос на базалната вредност, додека тропонинот покажа статистички значаен пораст ($p=0,0001$) во однос на базалната вредност (графикон 5). Максималниот пораст изнесуваше 1,770 ng/ml и беше забележан само кај една пациентка (1,6%). Средната вредност на порастот на тропонинот од базалната вредност изнесуваше $-0,48 \pm 0,18$ ng/ml, односно минималниот пораст беше -1,58, а максималниот -0,03 ng/ml.

Гломеруларната филтрациона рата покажа намалување на вредноста после завршување на терапијата ($p=0,016$) во однос на базалната вредност, но сè уште беше во рамки на нормална бубрежна функција.

Значајните промени на лабораториските анализи претставени се и графички на графикон 5 и графикон 6.



Графикон 5. Графички приказ на промената на вредноста на тропонинот во крвта при првиот и последен преглед.



Графикон 6. Графички приказ на промената на вредностите на ALT, креатинин и албумин во серум и нивото на ГФР при првиот и последен преглед.

7.2.2. Ниво и промена на лабораториските анализи согласно антрациклински ризик

Евалуацијата на испитуваните лабораториски анализи поделени според антрациклински ризик за токсичност на: низок и среден ризик, покажа дека нивото на AST, уреата и тропонинот измерени на базално ниво значајно беа повисоки, односно ГФР беше значајно помала кај испитаниците со среден антрациклински ризик во однос на оние со лесен (табела 14).

Табела 14. Ниво на следените лабораториски параметри поделени според изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
AST (U/l) базална	19,42±5,62	23,13±8,33	0,046
AST (U/l) по терапија	20,35±4,59	24,20±9,29	0,044
ALT (U/l) базална	23,92±11,85	25,45±12,75	0,632
ALT (U/l) по терапија	25,10±10,82	31,87±9,43	0,012
Уреа (mmol/l) базална	4,16±1,00	5,09±1,55	0,008
Уреа (mmol/l) по терапија	4,04±1,10	5,98±3,76	0,008
Креатинин (mmol/l) базален	61,43±10,84	65,81±11,94	0,142
Креатинин (mmol/l) по терап.	62,47±7,44	70,55±9,94	0,001
Албумин (g/l) базален	44,14±3,99	41,13±4,49	0,994
Албумин (g/l) по терапија	44,20±3,62	41,25±3,52	0,301
Тропонин (ng/ml) базален	0,24±0,08	0,36±0,11	0,0001
Тропонин (ng/ml) по терапија	0,71±0,12	0,85±0,19	0,001
ГФР (ml/min/1,73 m ²) базална	102,45±14,58	89,66±15,12	0,001
ГФР (ml/min/1,73 m ²) по терап.	101,07±11,97	85,50±14,13	0,0001

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Лабораториските анализи измерени по завршување на терапијата покажаа дека нивото на AST, ALT, уреата, креатининот и тропонинот беа значајно повисоки, односно ГФР беше значајно помала кај испитаниците со среден антрациклински ризик во однос на оние со лесен (табела 14). Нивото на албумин беше статистички незначајно пониско како на почетокот, така и после завршување на терапијата кај испитаниците поделени според антрациклински низок и среден ризик (табела 14).

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 15. Промената не покажа статистички значајни разлики ниту во еден од испитуваните параметри, односно промената имаше гранична значајност само во однос на нивото на ALT (p=0,064).

Корелација на лабораториските параметри со антрациклинскиот ризик измерени во двете точки на следење (пред и после терапија) дадена е на табела 16. Притоа постоеше статистички значајна корелација на поизразениот антрациклински ризик со поголемото ниво на: AST и ALT после терапија, уреа пред и после терапија, креатинин после терапија и на тропонин пред и после терапија (графикон 7). Поизразениот антрациклински ризик беше статистички значајно поврзан со пониското ниво на ГФР пред и после терапија, додека

значајна поврзаност со пониското ниво на албумини отсутствуваше како пред, така и после терапија.

Табела 15. Процентуална промена на нивото на следените лабораториски параметри поделени според изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност.

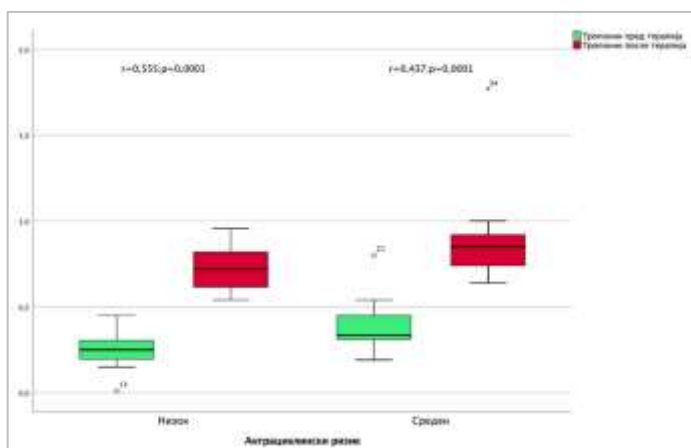
Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
AST (U/l) промена	-0,92 ±6,31	-1,06±5,50	0,857
ALT (U/l) промена	-1,17±13,91	-6,42±8,68	0,064
Уреа (mmol/l) промена	0,21±1,16	-0,89±4,14	0,183
Креатинин (mmol/l) промена	-1,45±12,66	-0,89±4,14	0,600
Албумин (g/l) промена	1,93±5,28	2,88±4,20	0,655
Тропонин (ng/ml) промена	-0,47±0,13	-0,49±0,23	0,623
ГФР (ml/min/1,73 m2) промена	1,38±15,22	4,16±8,97	0,702

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Табела 16. Корелација на следените лабораториски параметри со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Базално ниво	После терапија
AST (U/l)	-	r=0,264;p=0,039
ALT (U/l)	-	r=0,304;p=0,017
Уреа (mmol/l)	r=0,298;p=0,021	r=0,2559;p=0,0001
Креатинин (mmol/l)	-	r=0,425;p=0,001
Албумин (g/l)	-	-
Тропонин (ng/ml)	r=0,555;p=0,0001	r=0,437;p=0,0001
ГФР (ml/min/1,73 m2)	r=-0,468;p=0,0001	r=-0,510;p=0,0001

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.



Графикон 7. Графички приказ на корелациите на нивото на тропонин во серум согласно антрациклинскиот ризик пред и после терапија.

7.2.3. Промена на ехокардиографските параметри во тек на терапија

Пациентките кои примаа исклучиво антрациклински терапевтски протокол и беа со низок и умерен ризик за токсичност од терапијата, беа ехокардиографски

следени на базално ниво (прв преглед), после четвртиот -последен циклус (втор преглед) и после 12 месеци (трет преглед) од завршување на терапијата.

Анализата на промените на следените параметри на димензиите и волумените на левата комора (ЛК), како и систолната ЛК функција дадена е на табела 17.

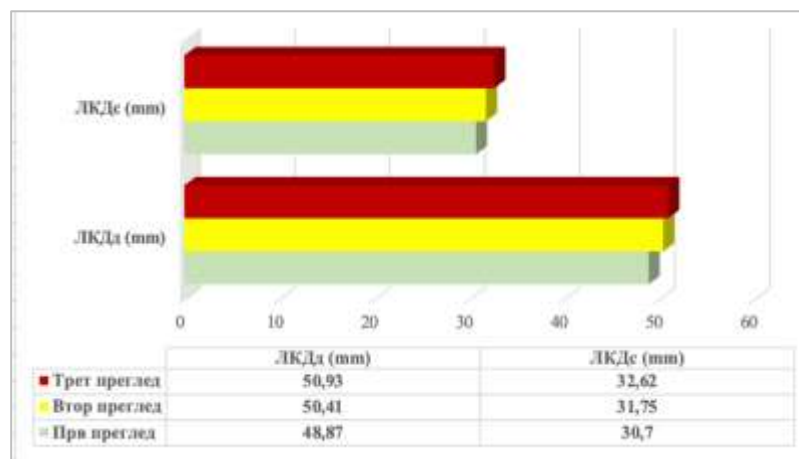
Димензиите на ЛК во дијастола покажаа пораст од првиот до последниот преглед со статистичка значајност меѓу базалниот (прв) преглед и вториот, односно во однос на последниот, додека разлика во димензијата отсутуваше во споредбата на вториот и последниот преглед. Димензиите на ЛК во систола исто така покажаа пораст од првиот до последниот преглед со статистичка значајност меѓу сите нив поединечно во сите три точки на следење (графикон 8). И покрај зголемувањето на димензиите, тие останаа во референтни рамки.

Табела 17. Промена на ехокардиографските параметри на левокоморните димензии и волумени, како и систолна функција во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци по антрациклинска терапија).

Параметар	Прв преглед n=61	Втор преглед n=61	Трет преглед n=61
ЛКДд (mm)	48,87±3,46	50,41±3,40	50,93±3,48
	II vs. I (>)=0,005; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (~)=0,172		
ЛКДс (mm)	30,70±3,38	31,75±2,90	32,62±3,25
	II vs. I (>)=0,025; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,032		
МКПд (mm)	9,38±1,51	9,39±1,47	9,15±1,36
	p=H3		
3Сд (mm)	8,59±1,20	8,34±1,29	7,89±1,73
	II vs. I (<)=0,093; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,001		
ЛККДВ (ml)	85,25±11,18	88,95±11,66	95,92±11,53
	II vs. I (>)=0,005; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001		
ЛККДВИ (ml/m2)	47,95±6,86	50,11±6,96	53,86±5,62
	II vs. I (>)=0,003; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001		
ЛККСВ (ml)	28,74±5,92	30,77±5,69	33,54±6,69
	II vs. I (>)=0,006; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,001		
ЛККСВИ (ml/m2)	16,20±3,2	17,27±2,96	18,78±3,28
	II vs. I (>)=0,010; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,001		
ЛКМ (g)	154,30±38,86	159,24±35,93	152,54±36,28
	p=H3		
ЛКМИ (g/m2)	85,91±17,24	88,38±18,25	85,01±16,46
	p=H3		
RWT (mm)	0,35±0,04	0,33±0,05	0,30±0,04
	II vs. I (<)=0,005; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
ЛКЕФ (%)	66,08±4,32	64,84±4,01	64,98±4,22
	II vs. I (<)=0,017; III vs. I (<)=0,032; III vs. II (~)=0,851		

ФС (%)	37,15±3,82	36,87±3,61	35,87±3,21
	II vs. I (~)=0,518; III vs. I (<)=0,004; III vs. II (<)=0,009		
Teiindex	0,43±0,03	0,44±0,02	0,43±0,02
	p=H3		
УВ (ml)	57,07±6,83	58,84±7,80	62,72±7,46
	II vs. I (>)=0,049; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (>)=0,002		
УВИ (ml/m2)	32,18±4,74	33,21±5,06	35,25±3,87
	II vs. I (>)=0,040; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,002		
МВ (L/min)	4,59±0,94	4,85±1,02	4,95±0,87
	II vs. I (>)=0,025; III vs. I (>)=0,001; III vs. II (~)=0,287		
МВИ (L/min/m2)	2,58±0,53	2,73±0,55	2,78±0,47
	II vs. I (>)=0,023; III vs. I (>)=0,001; III vs. II (~)=0,320		
САДи	1,01±0,04	1,01±0,04	1,01±0,04
	p=H3		
MAPSE (mm)			
Страничен сид	16,23±1,93	15,20±1,77	14,74±1,55
Септум	14,00±1,74	13,16±1,62	12,62±1,24
Долен сид	15,46±2,17	14,48±1,72	14,05±1,59
Преден сид	14,28±2,16	13,36±1,51	13,02±1,51
Просек	14,99±1,62	14,04±1,36	13,63±1,28
Страничен сид	II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,012		
Септум	II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,006		
Долен сид	II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,072		
Преден сид	II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (~)=0,128		
Просек	II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,001		
s'TDI (cm/s)			
Септум	9,07±1,60	8,97±1,35	8,25±1,20
Страничен сид	10,74±1,89	10,56±1,89	9,66±1,53
Просек	9,89±1,67	9,77±1,52	8,96±1,29
Септум	II vs. I (~)=0,364; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
Страничен сид	II vs. I (~)=0,189; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
Просек	II vs. I (~)=0,234; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=заден сид во дијастола; ЛККДВ= левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛККДВИ=левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМ=левокоморна маса; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површината на телото; RWT= релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС= фракционо скратување; Tei index=myocardial performance index- MPI; УВ= ударен волумен; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МВ= минутен волумен; МВИ=индексирани за површина на телото минутен волумен; САДи= индекс на сидни абнормални движења; MAPSE=систолено движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.



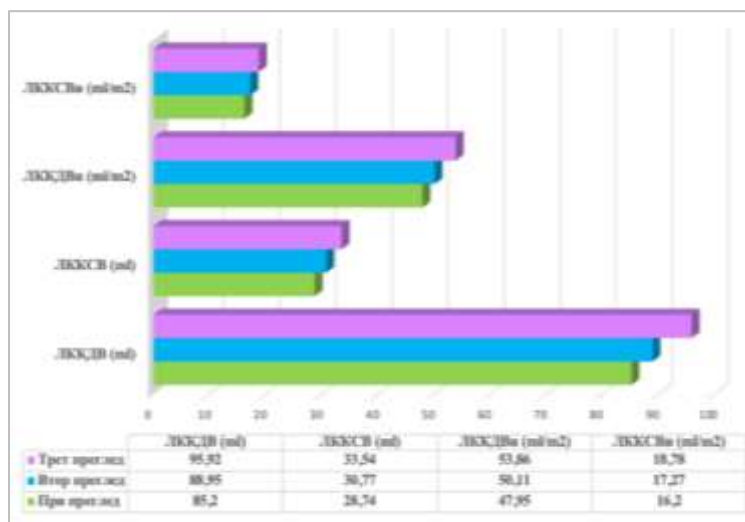
Графикон 8. Промена на внатрешните димензии на ЛК во дијастола и систола во трите временски точки на следење.

Согласно Препораките за следење на овие пациентки, направивме и евалуација на процентуалната промена на параметрите кои покажаа значајни отстапувања од базалните вредности после 12 месеци од завршување на терапијата. Така, процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во дијастола, од базално ниво до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклински протокол, кај 61 пациентка изнесуваше средно $-4,57 \pm 8,40\%$ (максимум $-28,89\%$). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 11 пациентки, односно кај 19,7% од вкупниот број ($n=61$), а 5% зголемување кај 23 пациентки, односно кај 47,5% од вкупниот број ($n=61$).

Процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во систола, од базално ниво до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклински протокол, кај 61 пациентка изнесуваше средно $-6,96 \pm 11,33\%$ (максимум $-36,67\%$). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 21 пациентка, односно кај 39,3% од вкупниот број ($n=61$), а 5% зголемување кај 32 пациентки, односно кај 62,3% од вкупниот број ($n=61$).

Иако дебелината на меѓупреткоморната преграда (МКП) во дијастола покажа намалување при последниот преглед во однос на базалниот и вториот, сепак, статистички значајна разлика не беше најдена меѓу прегледите (табела 17). Дебелината на задниот сид (3S) во дијастола покажа намалување на секој нареден преглед со присутна стистичка значајност во споредба на базалниот и последниот преглед, односно вториот и последниот преглед (табела 17).

ЛК крајни волумени во дијастола и систола дадени во апсолутна бројка и/или индексирани за површината на телото покажаа значаен пораст од првиот до последниот преглед, но сè уште во референтни рамки, со статистичка значајност меѓу сите нив поединечно во сите три точки на следење (табела 17, графикон 9).



Графикон 9. Промена на крајните волумени на ЛК во дијастола и систола дадени како апсолутна бројка и индексирани за површината на телото во трите временски точки на следење.

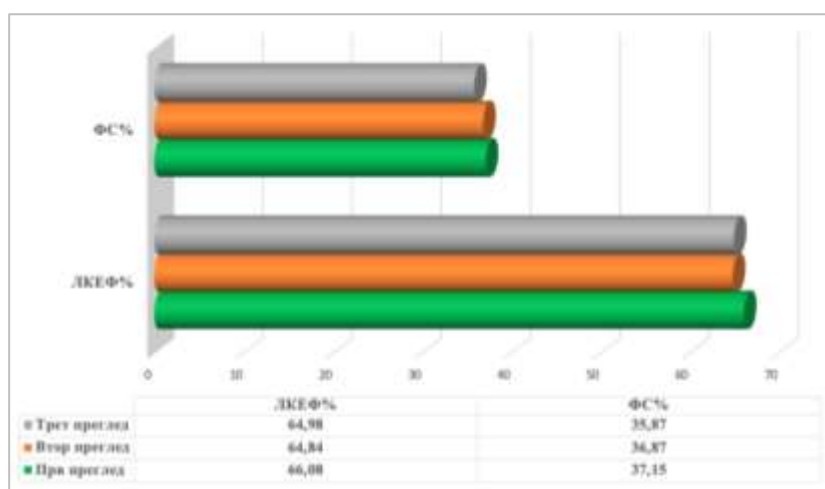
Процентуалното зголемување на ЛК крајно дијастолен волумен индексирани за површината на телото, до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклински протокол, кај 61 пациентка изнесуваше средно - $13,84 \pm 15,56\%$ (максимум -47,42%). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во дијастола беше најдено кај 34 пациентки, односно кај 55,7% од од вкупниот број ($n=61$), а 5% зголемување кај 42 пациентки, односно кај 68,9% од вкупниот број ($n=61$).

Процентуалното зголемување на ЛК крајно систолен волумен индексирани за површината на телото, од базално ниво до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклини, кај 61 пациентка изнесуваше средно - $18,63 \pm 24,54\%$ (максимум -94,78%). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во систола беше најдено кај 35 пациентки, односно кај 59,0% од од вкупниот број ($n=61$), а 5% зголемување кај 42 пациентки, односно кај 70,5% од вкупниот број ($n=61$).

ЛК маса дадена како апсолутна бројка и/или индексирани за површината на телото покажа отсуство на статистички значајни разлики во последователните мерења кои беа во референтни рамки. Релативната дебелина на сидот на ЛК

(RWT) покажа сукцесивно намалување од првиот до последниот преглед со значајни разлики меѓу мерењата (табела 17).

Левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ%) покажа статистички значајно намалување од првиот до вториот преглед, но потоа остана стабилна во референтни рамки (табела 17, графикон 10), додека фракционото скратување (ФС%) покажа статистички незначајно намалување од првиот до вториот преглед, за потоа да се намали со статистичка значајност како во однос на првиот, така и во однос на вториот преглед (табела 17, графикон 10). Tei-index-от (MPI) покажа отсуство на значајни промени во трите временски точки на следење (табела 17).



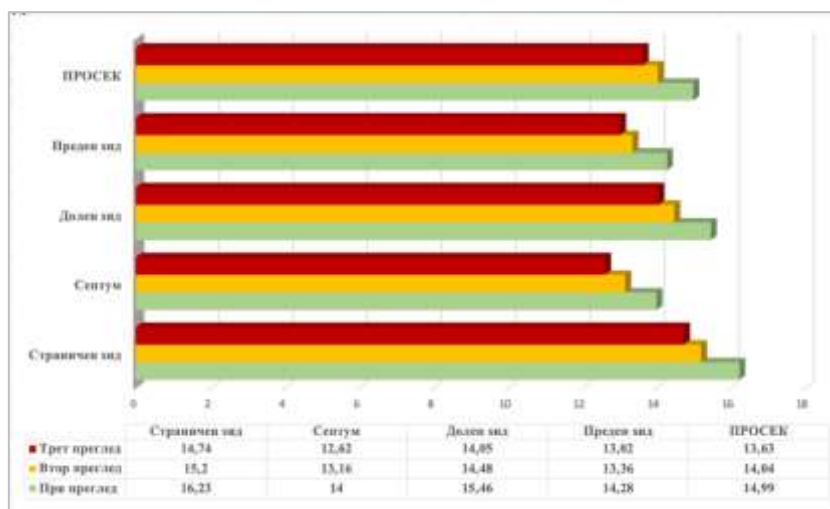
Графикон 10. Промена на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и фракционото скратување (ФС%) во трите временски точки на следење.

Процентуалното намалување на ЛКЕФ% од базално ниво до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклински протокол, кај 61 пациентка изнесуваше средно $1,46 \pm 6,54\%$ (максимално опаѓање од $15,28\%$). Над $\geq 5\%$ намалување на ЛКЕФ% беше најдено кај 18 пациентки или $29,5\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$), односно над $\geq 10\%$ намалување на ЛКЕФ% кај 5 пациентки или $8,2\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$).

Ударниот (УВ) и минутниот волумен (МВ) дадени како апсолутна бројка и/или индексирани за површината на телото покажаа сукцесивно зголемување во трите точки на следење со статистички значајни разлики меѓу трите мерење за УВ, додека за МВ отсуствуваше статистички значајна разлика само во однос на второто и последното мерење.

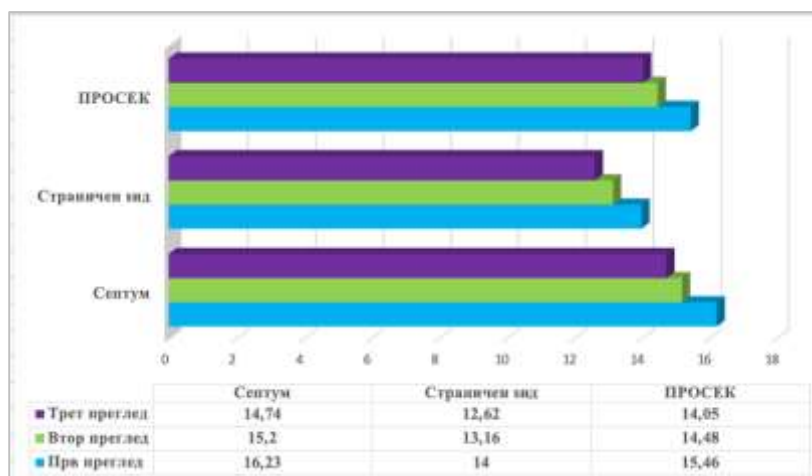
Скорот на сидните абнормални движења (САД) на 17 сегменти на ЛК беше идентичен во сите три точки на следење, додека систолното движење на

митралниот прстен кон врвот на срцето (MAPSE) покажа сукцесивно намалување во трите точки на следење со статистичка значајност меѓу нив (табела 17, графикон 11). Статистички незначајни разлики меѓу второто и последното мерење имаше само на ниво на долниот и предниот сид.



Графикон 11. Промена на систолно движење на митралниот прстен кон врвот на срцето мерено на ниво на страничен сид, септум, долен и преден сид, како и дадена како просек од четирите сида (MAPSE) во трите временски точки на следење.

Анализата на врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (s'TDI) покажа сукцесивно намалување во тек на трите мерења со најниски вредности на последното мерење. Статистички значајни разлики отсутствуваа само во однос на првото со второто мерење на ниво на септумот и страничниот сид, но и земени како просек (табела 17, графикон 12).



Графикон 12. Промена на врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (s'TDI) во трите временски точки на следење.

Анализата на промените на следените параметри на димензиите и волумените на левата преткомора (ЛП), како и дијастолната ЛК функција дадена е на табела 18.

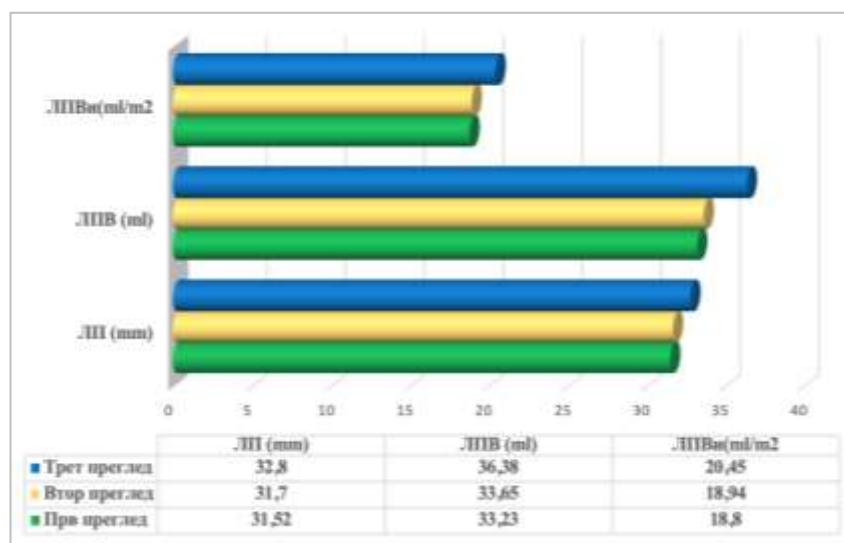
Внатрешните димензии на ЛП и ЛП волумени дадени како апсолутна бројка, односно индексирани за површината на телото покажаа пораст од првиот до последниот преглед со статистичка значајност меѓу првиот и третиот и вториот и третиот преглед, додека разлика во димензијата отсутуваше при споредбата на првиот и вториот преглед (табела 18, графикон 13). И покрај порастот со тек на време, сепак, вредностите на сите параметри останаа во референтни рамки.

Табела 18. Промена на ехокардиографските параметри на лева преткомора и дијастолна функција во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци по антрациклинска терапија).

Параметар	Прв преглед n=61	Втор преглед n=61	Трет преглед n=61
ЛП (mm)	31,52±3,49	31,70±2,98	32,80±2,76
	II vs. I (~)=0,750; III vs. I (>)=0,004; III vs. II (>)=0,011		
ЛПВ (ml)	33,23±7,28	33,65±6,04	36,38±6,47
	II vs. I (~)=0,223; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001		
ЛПВИ (ml/m ²)	18,80±3,98	18,94±3,50	20,45±3,38
	II vs. I (~)=0,311; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001		
E (cm/s)	74,18±16,36	69,48±14,17	68,26±15,14
	II vs. I (<)=0,013; III vs. I (<)=0,005; III vs. II (~)=0,534		
E/A	0,98±0,28	0,87 ±0,22	0,90±0,30
	II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,005; III vs. II (~)=0,593		
DT (ms)	213,00±29,61	212,54±30,14	214,93±28,915
	p=H3		
IVRT (ms)	89,80±11,63	90,34±9,12	95,209±8,45
	II vs. I (~)=0,482; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001		
S/D	1,50±0,22	1,57±0,24	1,54±0,22
	p=H3		
Ar (cm/s)	30,38±2,91	30,77±2,66	31,21±2,28
	II vs. I (~)=0,354; III vs. I (>)=0,018; III vs. II (~)=0,130		
Ar-A траење (ms)	-44,85±14,28	-42,92±12,65	-32,98±11,39
	II vs. I (~)=0,296; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
e' септум (cm/s)	9,93±2,93	9,77±2,82	8,66±2,70
	II vs. I (~)=0,504; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
e' страничен сид (cm/s)	12,31±3,13	11,54±3,02	11,08±3,67
	II vs. I (<)=0,015; III vs. I (<)=0,001; III vs. II (<)=0,032		
e' просек (cm/s)	11,12±2,93	10,65±2,78	9,80±3,03
	II vs. I (<)=0,091; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
a' септум (cm/s)	11,62±2,48	12,20±2,44	11,67±2,90
	p=H3		
a' страничен сид (cm/s)	12,13±2,95	12,67±3,36	12,48±2,74
	p=H3		
a' просек (cm/s)	11,87±2,53	12,44±2,53	12,07±2,45
	p=H3		
E/e' s	7,90±2,21	7,51±1,91	8,33±2,09

	II vs. I (~)=0,192; III vs. I (>)=0,093; III vs. II (>)=0,001		
E/e' 1	6,26±1,55	6,24±1,40	6,53±1,52
	II vs. I (~)=0,950; III vs. I (>)=0,098; III vs. II (>)=0,054		
E/e' просек	7,20±2,00	6,86±1,57	7,44±1,72
	II vs. I (~)=0,308; III vs. I (>)=0,003; III vs. II (>)=0,003		

ЛП=лева преткомора; ЛПИ= левопреткоморна димензија индексирана за површината на телото; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; Е = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; А = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; IVRT= изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер; a'= брзина мерена на ниво на митралниот прстен во доцна дијастола со Ткивен Доплер; E/e's-однос на ниво на септум, E/e' 1-однос на ниво на страничен сид.



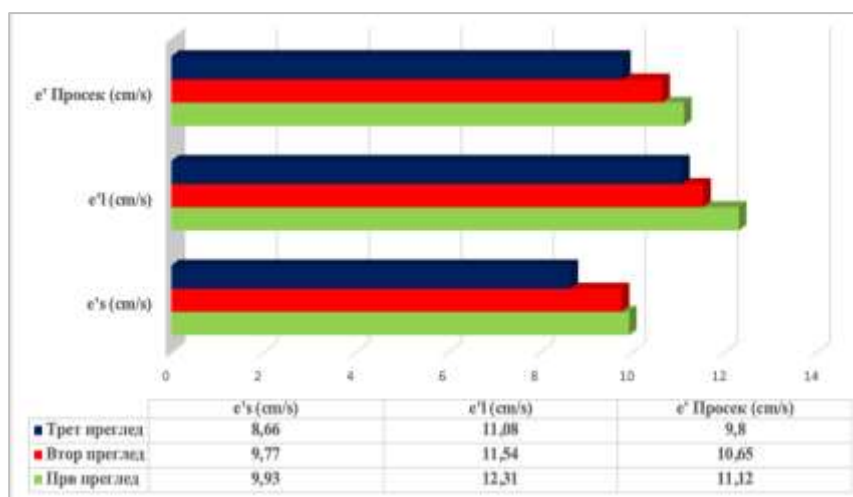
Графикон 13. Промена на внатрешната димензија и волуменот на ЛП како апсолутна бројка и индексиран за површината на телото во трите временски точки на следење

Анализата на трансмитралниот проток покажа сукцесивно намалување на брзината на Е бранот, намалување на Е/А односот и продолжување на децелерационото време(DT) и времето на интервентрикуларна релаксација (IVRT) од првиот до третиот преглед (табела 18). Статистички значајни разлики постоеја меѓу првиот и вториот, односно првиот и третиот преглед за Е бранот и односот Е/А, додека разлики отсутуваа за споредбата на вториот и третиот преглед. Отсуство на статистички значајни разлики постоеја за DT, додека за IVRT значајни разлики беа добиени за споредба на третиот преглед со првиот и вториот, додека таа разлика отсутуваше при споредба на првиот и вториот преглед.

Во однос на протокот низ пулмоналните вени, статистички значајни разлики во мерењата на трите временски точки отсутуваа за односот S/D (однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола). Брзината на

реверзниот проток низ пулмоналните вени (Ar), пак, покажа зголемување со тек на време со статистички значајни разлики меѓу првото и третото мерење, додека разликата Ar-A (разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција) покажа намалување на негативноста со статистички значајни разлики меѓу третото мерење во споредба со првото и второто (табела 18).

Брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во рана дијастола мерена со Ткивен Доплер (e') на ниво на септум, страничен сид и земен како просек покажа сукцесивно опаѓање во трите временски точки на следење со статистички значајни разлики во мерењата меѓу третото и првото, односно второ мерење, со исклучок на брзината на ниво на септум и земена како просек меѓу првото и второ мерење кога отсутствуваше значајна разлика меѓу нив (табела 18, графикон 14).

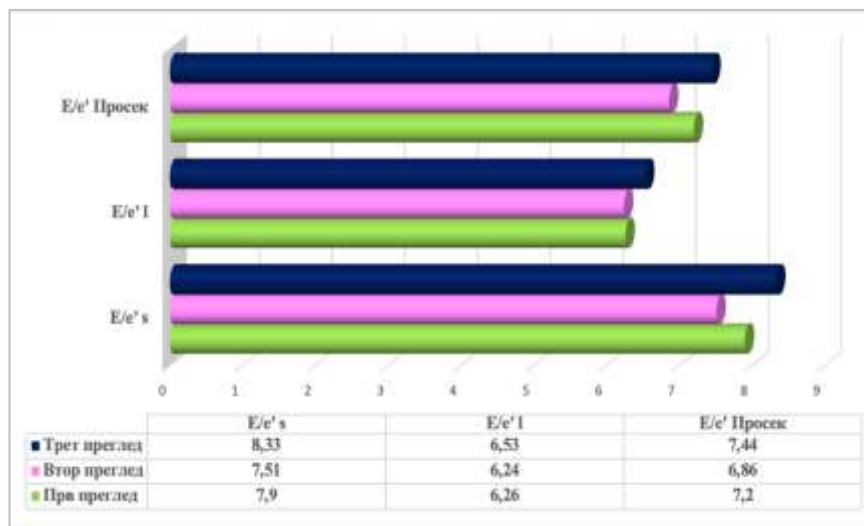


Графикон 14. Промена на e' TDI на ниво на септум, страничен сид и дадена како просек во трите временски точки на следење.

Статистички значајни разлики во брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во доцна дијастола мерена со Ткивен Доплер (a') отсутствуваа на кое било ниво (септум, страничен сид и просек) (табела 18).

И најпосле во однос на проценката на ЛК крутост преку проценка на ЛК притисок на полнење претставен со соодносот E/e' , мерењата покажаа пораст на притисокот после 12 месеци на следење (трето мерење) било на ниво на септум, односно на страничниот сид во однос на второто мерење (статистички значајно), односно во однос на првото мерење за поединечните сидови (гранична

статистичка значајност), но статистички значајно кога просекот на притисокот се земаше предвид (табела 18, графикон 15). Како и да е, сите мерења беа во референтни рамки.



Графикон 15. Промена на E/e' односот на ниво на септум, страничен сид и даден како просек во трите временски точки на следење.

Процентуалното зголемување на E/e' земен како просек од базално ниво до ниво после завршување на терапијата со антрациклински протокол, кај 61 пациентка изнесуваше средно $-6,35 \pm 23,39\%$ (максимален пораст од $-63,37$). Над $\geq 5\%$ зголемување на просечната вредност на E/e' беше најдено кај 28 пациентки или $45,9\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$), односно над $\geq 10\%$ зголемување кај 24 пациентки или $39,34\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите, волумените и функцијата на десното срце** дадена е на табела 19.

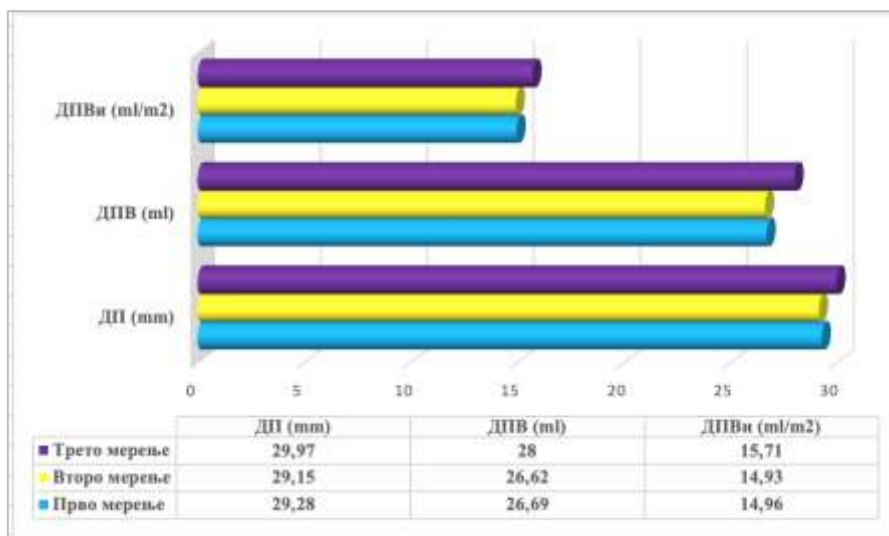
Табела 19. Промена на ехокардиографските параметри на десна преткомора, десна комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци по антрациклинска терапија).

Параметар	Прв преглед n=61	Втор преглед n=61	Трет преглед n=61
ДП (mm)	$29,28 \pm 3,00$	$29,15 \pm 2,56$	$29,97 \pm 2,64$
	II vs. I ($\sim$)=0,692; III vs. I ($>$)=0,026; III vs. II ($>$)=0,022		
ДПВ (ml)	$26,69 \pm 4,71$	$26,62 \pm 4,52$	$28,00 \pm 3,90$
	II vs. I ($\sim$)=0,974; III vs. I ($>$)=0,001; III vs. II ($>$)=0,0001		
ДПВи (ml/m ²)	$14,96 \pm 2,50$	$14,93 \pm 2,22$	$15,71 \pm 1,92$
	II vs. I ($\sim$)=0,971; III vs. I ($>$)=0,001; III vs. II ($>$)=0,0001		
ДК (mm)	$29,36 \pm 3,01$	$28,97 \pm 2,58$	$29,62 \pm 2,15$
	II vs. I ($\sim$)=0,526; III vs. I ($\sim$)=0,435; III vs. II ($>$)=0,040		
ДКИТ (mm)	$28,31 \pm 3,99$	$29,07 \pm 2,73$	$30,49 \pm 2,55$
	II vs. I ($>$)=0,003; III vs. I ($>$)=0,0001; III vs. II ($>$)=0,0001		

TAPSE (mm)	21,57 ± 2,64	21,23 ± 2,50	20,46 ± 1,98
	II vs. I (~)=0,297; III vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,013		
FAC (%)	42,85 ± 4,83	42,88 ± 4,39	42,16 ± 3,95
	p=H3		
ДКs'TDI (ms)	13,61 ± 1,86	13,97 ± 2,22	13,00 ± 1,41
	II vs. I (~)=0,159; III vs. I (<)=0,013; III vs. II (<)=0,001		
ПАПс (mmHg)	18,61 ± 5,58	17,90 ± 5,13	18,09 ± 5,17
	p=H3		
ПАПд (mmHg)	4,76 ± 1,21	4,55 ± 0,73	4,10 ± 1,32
	II vs. I (~)=0,349; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		

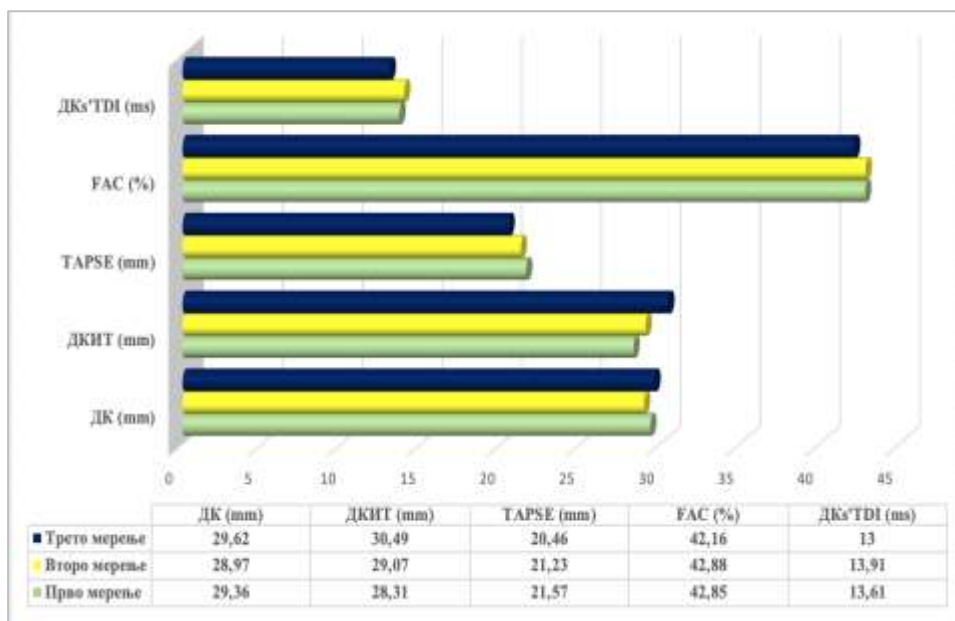
ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВи= десно преткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспиден прстен кон врвот на срцето; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; FAC= промена на фракционата ареа; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок

Внатрешните димензии на десната преткомора (ДП) и ДП волумен даден како апсолутна бројка (ДПВ) и/или индексиран за површината на телото (ДПВи) покажаа зголемување при последното мерење кое беше статистички значајно поголемо во однос на базалните мерења (прво мерење) и второто мерење (табела 19, графикон 16).



Графикон 16. Графички приказ на деснопреткоморни димензии и волумени во трите временски точки на следење.

Внатрешните димензии на десната комора (ДК) мерени на базата покажаа зголемување при последното мерење кое беше статистички значајно поголемо во однос второто мерење (табела 19, графикон 17), додека вредноста на ДК мерена на истечниот тракт (ДКИТ) покажа сукцесивно зголемување со тек на време при што постоеше статистички значајна разлика во мерењата во трите временски точки меѓу себе (табела 19, графикон 17).



Графикон 17. Графички приказ на внатрешните димензии и функцијата на десната комора во трите временски точки на следење.

Проценката, пак, на регионалната ДК функција преку мерење на систолното движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето (TAPSE) и врвната ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер (ДКs'TDI) покажа сукцесивно намалување со тек на време, при што мерењето во крајната точка на следење (трето мерење) беше со статистичка значајност помало во однос на првото и второто мерење (табела 19, графикон 17). Мерењето на глобалната ДК функција (FAC%) покажа намалување во крајната точка на следење (трето мерење), но не постоеше статистички значајна разлика меѓу мерењата (табела 19).

Промената на пулмоналниот притисок во систола не покажа значајни промени во трите временски точки на следење, додека притисокот во дијастола покажа значајно опаѓање во крајната точка на следење (трето мерење), со статистички значајна разлика во однос на првото и второто мерење (табела 19).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите на асцендентната аорта и присуството на валвуларна болест дадена е на табела 20.**

Аортата на ниво на Валсалва покажа незначајно зголемување од базалната вредност до онаа измерена после 12 месеци (трето мерење) која беше најголема, но оваа вредност значајно се разликуваше само во однос на онаа измерена при

вториот преглед (табела 20). Асцендентната аорта покажа лесно зголемување на третото мерење, но без значајна разлика во однос на базалното и второто мерење (табела 20).

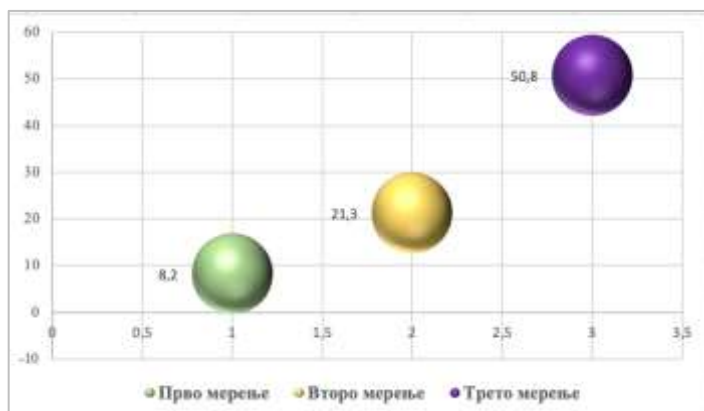
Табела 20. Ехокардиографски параметри на димензии на асцендентна аорта и присуство на валвуларна болест во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци по антрациклинска терапија).

Параметар	Прв преглед n=61	Втор преглед n=61	Трет преглед n=61
АоВалсалва (mm)	29,56±2,69	29,41±2,61	29,75±2,30
	II vs. I (~)=0,159; III vs. I (~)=0,363; III vs. II (>)=0,033		
Аоасценд (mm)	30,21±2,99	30,07±2,62	30,36±2,62
	p=НЗ		
АР присутна (n/%)	3/4,9	4/6,6	4/6,6
	p=НЗ		
МР присутна (n/%)	5/8,2	13/21,3	31/50,8
	II vs. I (>)=0,005; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001		

Ао=аорта; АР=аортна регургитација; МР=митрална регургитација.

Аортна регургитација постоеше на базално ниво кај 3 пациентки (4,9%) и се покачи на 4 (6,6%) при второто мерење, останувајќи со идентична застапеност и на третото мерење така што не доведе до статистички значајна разлика меѓу трите мерења.

Митралната регургитација, од друга страна, пак, покажа сукцесивно зголемување од базалната застапеност од 8,2% или застапеност кај 5 пациентки, покажувајќи застапеност од 21,3% (13 пациентки) при второто мерење, односно застапеност од 50,8% (31 пациентка) 12 месеци после прекин на терапијата, што предизвика појава на статистички значајна разлика меѓу сите три мерења едно во однос на друго (табела 20, графикон 18).



Графикон 18. Процентуална застапеност на митрална регургитација (МР) во трите временски точки на следење.

Анализата на промените на следените параметри на ЛК деформација дадени се на табела 21.

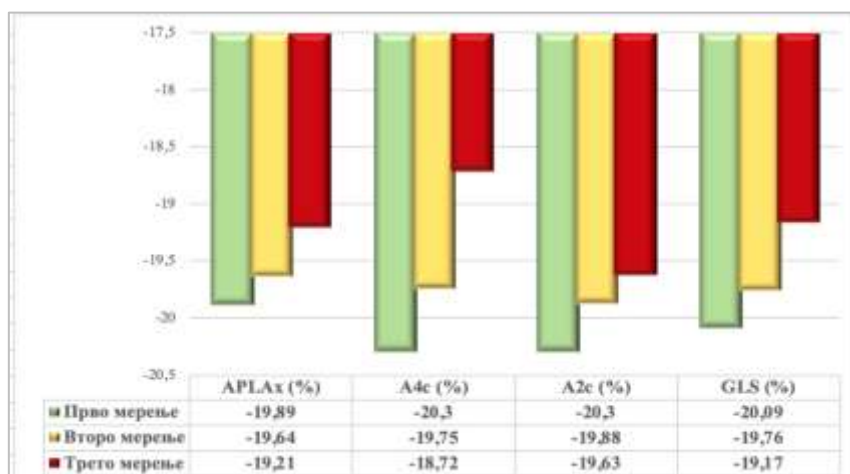
Процентуалните вредности на ЛК миокардната деформација земени како средна вредност и измерени на кој било пресек и/или земени како глобална ЛК деформација покажаа сукцесивно зголемување на деформацијата, односно намалување на негативноста (влошување) со најниски вредности 12 месеци по завршување на антрациклинскиот протокол (трето мерење) (табела 21, графикон 19).

Табела 21. Ехокардиографски параметри на миокардна деформација ЛК измерени на базално ниво во трите точки на следење (пред, за време и по антрациклинска терапија).

Параметар	Прв преглед n=61	Втор преглед n=61	Трет преглед n=61
ЛК APLAX (%)	-19,89 ± 2,68	-19,64 ± 2,71	-19,21 ± 2,53
	II vs. I (~)=0,373; III vs. I (<)=0,017; III vs. II (<)=0,072		
ЛК A4c (%)	-20,30 ± 3,07	-19,75 ± 2,50	-18,72 ± 2,41
	II vs. I (~)=0,005; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		
ЛК A2c (%)	-20,16 ± 2,76	-19,88 ± 2,84	-19,63 ± 2,27
	p=НЗ		
ЛК GLS (%)	-20,09 ± 2,33	-19,76 ± 2,37	-19,17 ± 2,15
	II vs. I (~)=0,176; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,001		
Сег. LS < 13% (n/%)	35/57,4	30/49,2	38/62,3
	II vs. I (~)=0,371; III vs. I (>)=0,014; III vs. II (~)=0,117		
Бр сег. LS < 13%	0,98 ± 1,52	1,21 ± 1,75	1,92 ± 2,29
	II vs. I (~)=0,138; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,002		

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.

Притоа, на ниво на надолжен тришуплински пресек (APLAX) постоеше статистички значајна разлика на третото мерење во однос на првото и второто (гранична значајност), на ниво на четиришуплински апикален пресек (A4c) значајна разлика постоеше меѓу сите три мерења, додека на ниво на двошуплински апикален пресек (A2c), иако третото мерење беше најниско, сепак статистички значајни разлики не беа забележани (табела 21, графикон 19).



Графикон 19. Приказ на процентуалната застапеност на ЛК миокардната деформација во трите временски точки на следење.

Глобалната ЛК деформација (GLS%) покажа сукцесивно зголемување на деформацијата, односно намалување на негативноста (позитивизирање/ влошување) со најниски вредности после 12 месеци (трето мерење) земени како средна вредност (табела 21, графикон 19), но статистички значајна разлика беше најдена само на третото мерење во однос на првото и второто.

Процентот на присутни сегменти со $<13\%$ миокардна деформација значајно се зголеми после 12 месеци (трето мерење) во однос на почетното (базално) мерење ($p=0,014$), како што и сукцесивно се зголемуваше и нивниот апсолутен број од првото до третото мерење, покажувајќи статистички значајни разлики на бројот при третото мерење во однос на првото и второто (табела 21).

Процентуалното влошување (позитивизирање) на GLS% од базално ниво до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклински протокол на лекување, кај 61 пациентка изнесуваше средно $3,98 \pm 7,12\%$ (максимално влошување од $19,90\%$). Над $\geq 15\%$ позитивизирање (влошување) на GLS% беше најдено кај 4 пациентки или $6,55\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$), односно над $\geq 10\%$ позитивизирање (влошување) на GLS% кај 12 пациентки или $19,67\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$). Само $\geq 5\%$ позитивизирање (влошување) на GLS% беше најдено кај 28 пациентки или $45,90\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=61$).

7.2.4. Промена на ехокардиографските параметри согласно антрациклински ризик

Лева комора: димензии, волумени, функција

Евалуацијата на испитуваните ехокардиографски параметри на ЛК кај пациентките кои беа на антрациклинска терапија, а поделени според антрациклински ризик за токсичност на низок и среден ризик и мерени во три временски точки на следење, дадена е на табела 22.

Левокоморните внатрешни димензии во дијастола и систола, за кои уште на табела 17 покажавме дека растат сукцесивно и се најголеми измерени после 12 месеци од третманот, истото се потврди и кога кохортата од 61 пациент ја поделивме согласно ризикот од антрациклинска токсичност. Меѓутоа, иако вредноста на ЛК внатрешна димензија во дијастола беше најголема при третото мерење кај пациентките со среден антрациклински ризик, таа статистички значајно не се разликуваше од онаа кај пациентките со низок ризик. Од друга страна, пак, вредноста на ЛК внатрешна димензија во систола при третото мерење беше значајно поголема од измерената димензија кај пациентките со низок ризик.

Кога направивме анализа на вредностите на внатрешните димензии во три временски точки на следење меѓу себе (Paired-Samples T Test) и за секој ризик посебно, ги добивме резултатите на табела 22 кои покажаа постоење на значајни разлики меѓу димензиите измерени базално во однос на второто и третото мерење кои беа поголеми како за кохортата со низок, така и за онаа со среден ризик.

Табела 22. Споредба на ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и функција кај испитаниците поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ЛКДд (mm) прв преглед (I)	47,97±3,45	49,80±3,26	0,038
ЛКДд (mm) втор преглед (II)	49,61±3,43	51,23±3,23	0,063
ЛКДд (mm) трет преглед (III)	50,26±3,19	51,63±3,68	0,124
II vs. I (>)=0,027; III vs. I (>)=0,002; III vs. II (~)=0,398		II vs. I (>)=0,037; III vs. I (>)=0,025; III vs. II (~)=0,556	
ЛКДс (mm) прв преглед	29,35±3,45	32,10±2,72	0,001
ЛКДс (mm) втор преглед	30,32±2,25	33,23±2,78	0,0001
ЛКДс (mm) трет преглед	31,71±2,69	33,57±3,54	0,024
II vs. I (>)=0,081; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,009		II vs. I (>)=0,053; III vs. I (>)=0,028; III vs. II (~)=0,567	

МКПд (mm) прв преглед	8,65±1,19	10,17±1,34	0,0001
МКПд (mm) втор преглед	8,61±1,05	10,17±1,53	0,0001
МКПд (mm) трет преглед	8,45±1,20	9,87±1,13	0,0001
p=H3		p=H3	
3Sд (mm) прв преглед	8,39±1,05	8,80±1,32	0,182
3Sд (mm) втор преглед	7,71±1,10	9,00±1,14	0,0001
3Sд (mm) трет преглед	7,10±0,97	8,70±1,96	0,0001
II vs. I (<)=0,001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,014		p=H3	
RWT (mm) прв преглед	0,35±0,45	0,35±0,04	0,977
RWT (mm) втор преглед	0,31±0,04	0,34±0,04	0,005
RWT (mm) трет преглед	0,28±0,04	0,32±0,02	0,0001
p=H3		II vs. I (<)=0,004; III vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,004	
ЛКМИ (g/m2) прв преглед	80,45±14,08	91,57±18,58	0,011
ЛКМИ (g/m2) втор преглед	80,06±16,51	96,98±16,01	0,0001
ЛКМИ (g/m2) трет преглед	77,79±13,30	92,47±16,25	0,0001
II vs. I (<)=0,001; III vs. I (<)=0,001; III vs. II (<)=0,005		II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,007; III vs. II (<)=0,001	
ЛККДВИ(ml/m2) прв преглед	48,99±7,26	46,87±6,35	0,231
ЛККДВИ(ml/m2) втор преглед	52,04±6,68	48,11±6,79	0,027
ЛККДВИ(ml/m2) трет преглед	55,41±5,58	52,27±5,28	0,028
II vs. I (>)=0,030; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,022		II vs. I (>)=0,092; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001	
ЛККСВИ(ml/m2) прв преглед	16,04±3,15	16,36±3,30	0,705
ЛККСВИ(ml/m2) втор преглед	17,00±2,83	17,55±3,11	0,481
ЛККСВИ(ml/m2) трет преглед	18,41±3,31	19,16±3,25	0,377
II vs. I (~)=0,166; III vs. I (>)=0,003; III vs. II (>)=0,037		II vs. I (>)=0,019; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,006	
ЛКЕФ (%) прв преглед	68,10±3,80	64,00±3,86	0,0001
ЛКЕФ (%) втор преглед	66,81±3,32	62,80±3,67	0,0001
ЛКЕФ (%) трет преглед	66,61±4,32	63,30±3,91	0,030
II vs. I (~)=0,107; III vs. I (<)=0,080; III vs. II (~)=0,794		II vs. I (<)=0,079; III vs. I (~)=0,361; III vs. II (~)=0,530	
ФС (%) прв преглед	38,74±4,38	35,50±2,19	0,010
ФС (%) втор преглед	38,65±3,59	35,03±2,61	0,0001
ФС (%) трет преглед	36,87±2,97	34,83±3,14	0,012
II vs. I (~)=0,880; III vs. I (>)=0,002; III vs. II (>)=0,001		p=H3	
Teiindex прв преглед	0,42±0,37	0,45±0,02	0,0001
Teiindex втор преглед	0,42±0,02	0,45±0,02	0,0001
Teiindex трет преглед	0,42±0,02	0,45±0,02	0,0001
p=H3		p=H3	
УВИ (ml/m2) прв преглед	33,68±4,71	30,63±4,31	0,011
УВИ (ml/m2) втор преглед	35,07±4,43	31,29±5,02	0,003
УВИ (ml/m2) трет преглед	37,13±3,58	33,30±3,17	0,0001
II vs. I (>)=0,092; III vs. I (>)=0,001; III vs. II (>)=0,025		II vs. I (~)=0,208; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,022	
МВИ (L/min/m2) прв преглед	2,72±0,52	2,44±0,51	0,042

МБИ (L/min/m ²) втор преглед	2,86±0,51	2,59±0,57	0,053
МБИ (L/min/m ²) прв преглед	2,92±0,41	2,64±0,50	0,021
II vs. I (>)=0,040; III vs. I (>)=0,047; III vs. II (~)=0,538		II vs. I (>)=0,084; III vs. I (>)=0,017; III vs. II (~)=0,590	
MAPSE пр (mm) прв преглед	15,50±1,59	14,45±1,49	0,010
MAPSE пр (mm) втор преглед	14,40±1,38	13,68±1,26	0,039
MAPSE пр (mm) трет преглед	14,15±1,23	13,10±1,12	0,001
II vs. I (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (~)=0,180		II vs. I (<)=0,040; III vs. I (<)=0,047; III vs. II (~)=0,538	
s'TDI пр (cm/s) прв преглед	10,23±1,63	9,55±1,66	0,722
s'TDI пр (cm/s) втор преглед	10,17±1,35	9,35±1,60	0,033
s'TDI пр (cm/s) трет преглед	9,29±0,91	8,63±1,53	0,046
II vs. I (~)=0,787; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001		II vs. I (~)=0,304; III vs. I (<)=0,001; III vs. II (<)=0,001	

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=заден сид во дијастола; ЛККДВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површината на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index=myocardial performance index- MPI; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МБИ=индексирани за површина на телото минутен волумен; MAPSE=систолен движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Анализата на дебелините на септумот и задниот сид во дијастола покажа нивно сукцесивно намалување во трите временски точки на мерење како за оние со низок, така и за оние со среден ризик од антрациклинска токсичност, но вредностите беа значајно поголеми кај пациентките со среден во однос на оние со низок ризик (табела 22). Отсуствуваше значајна разлика меѓу дебелините на ЗС измерени во базални услови кај пациентките со низок и среден ризик.

Кога направивме анализа на дебелините на септумот и задниот сид во три временски точки на следење меѓу себе (Paired-Samples T Test) и за секој ризик посебно, ги добивме резултатите на табела 18 кои покажаа отсуство на разлики меѓу дебелините на септумот измерени во трите временски точки како за кохортата со низок, така и за онаа со среден ризик. Во однос на дебелините на задниот сид, разлики отсуствуваа кај пациентките со среден ризик, додека кај оние со низок ризик постоеа значајни разлики меѓу димензиите измерени во сите три временски точки меѓу себе.

Релативната дебелина на сидовите (RWT) покажа сукцесивно намалување во трите временски точки на мерење како за оние со низок, така и за оние со среден ризик од антрациклинска токсичност, но вредностите на RWT беа значајно поголеми кај пациентките со среден во однос на оние со низок ризик (табела 18).

Отсуствуваше значајна разлика меѓу RWT измерена во базални услови кај пациентките со низок и среден ризик.

Кога направивме анализа на RWT во три временски точки на следење меѓу себе (Paired-Samples T Test) и за секој ризик посебно, ги добивме резултатите на табела 22 кои покажаа отсуство на разлики за кохортата со низок ризик, додека кај оние со умерен ризик постоеа значајни разлики меѓу RWT во сите три временски точки меѓу себе.

Анализата на големините на индексираната ЛК маса (ЛКМи) во трите временски точки на следење кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност, покажа дека постоеше значајно сукцесивно намалување на ЛКМИ како за оние со низок, така и за оние со среден ризик, но вредностите на ЛКМИ беа значајно поголеми кај пациентките со среден во однос на оние со низок ризик (табела 22).

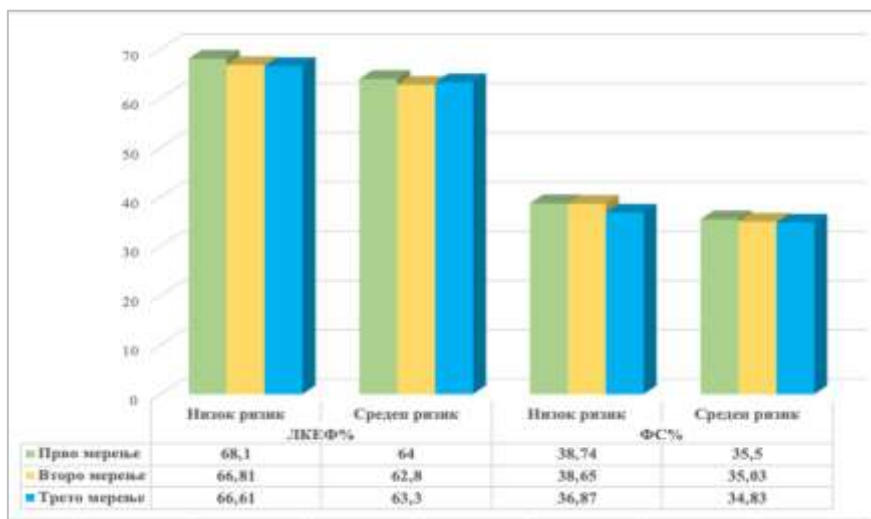
Кога направивме анализа на ЛКМИ во три временски точки на следење меѓу себе (Paired-Samples T Test) и за секој ризик посебно, ги добивме резултатите на табела 22 кои покажаа постоење на значајни разлики меѓу себе во сите три временски точки, како за пациентките со низок, така и за оние со среден ризик од антрациклинска токсичност.

Левокоморните крајни волумени индексирани за површината на телото во дијастола и систола покажаа сукцесивно зголемување во трите точки на следење било кај пациентките со низок или оние со умерен ризик на антрациклинска токсичност, но не постоеше значајна разлика во вредностите на волумените во систола во зависност од ризикот. Меѓутоа, кај пациентките со умерен ризик, вредностите на волумените во дијастола беа пониски, додека вредностите на волумените во систола беа поголеми-изразени како средна вредност (табела 22).

Кога направивме анализа на индексираниите волумени во три временски точки на следење меѓу себе (Paired-Samples T Test) и за секој ризик посебно, ги добивме резултатите на табела 22 кои покажаа постоење на значајни разлики меѓу себе во сите три временски точки, како за пациентките со низок, така и за оние со среден ризик од антрациклинска токсичност. Отсуствуваше значајна разлика само во споредбата на вредности измерени во базално ниво и при второто мерење на крајно систолниот волумен кај пациентките со низок ризик, односно постоеше

гранично значајна разлика меѓу вредностите измерени во базално ниво и при второто мерење на крајно дијастолниот волумен кај пациентките со среден ризик.

Анализата на ЛКЕФ% и ФС% покажа дека кај пациентките со умерен антрациклински ризик нивните вредности во трите временски точки на следење се значајно пониски во однос на пациентките со низок ризик (табела 22, графикон 20). Меѓутоа, меѓусебните споредби на вредностите на ЛКЕФ% во трите временски точки на следење не покажаа значајни разлики, или разликите беа гранични, како кај пациентките со низок, така и кај оние со умерен ризик од антрациклинска токсичност (Табела 22). Значајно помали вредности на ФС% беа измерени по прекин на терапијата во однос на базалното ниво и второто мерење само кај пациентките со низок ризик.



Графикон 20. Приказ на измерени вредности на левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и левокоморно фракционо скратување (ФС%) кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Во однос на Teiindex-от, истиот покажа значајно повисоки вредности кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик, но не постоеше воопшто промена на вредностите мерени во трите временски точки на следење како кај оние со низок, така и кај оние со среден ризик од антрациклинска токсичност. Истовремено отсутствуваше значајна меѓусебна разлика во трите временски точки на следење за обата ризици (табела 22).

Анализата на индексираниот ударен (УВИ) и минутен волумен (МВИ) покажа дека кај пациентките со умерен антрациклински ризик нивните вредности во трите временски точки на следење беа значајно пониски во однос на

пациентките со низок ризик, иако покажуваа сукцесивен пораст со тек на време (табела 22). Меѓусебните споредби на вредностите во трите временски точки на следење покажаа значајни меѓусебни разлики само при споредба на вредностите измерени при третото мерење во однос на оние во базални услови или при второто мерење, како кај пациентките со низок, така и кај оние со висок ризик од антрациклинска токсичност (Табела 22).

Во однос на MAPSE земено како просек од четирите сида, анализата покажа дека вредностите беа значајно помали кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик и дека тие сукцесивно се намалуваа мерени во трите точки на следење (табела 22). Анализата на меѓусебните споредби покажа статистички значајни разлики меѓу мерењата на базално ниво и второто мерење, односно мерењето после 12 месеци (трето) како кај пациентките со низок, така и кај оние со висок ризик од антрациклинска токсичност (табела 22).

Анализата на мерењата на s'TDI земено како просек од два сида, покажа дека вредностите беа значајно помали кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик (освен за мерењето на базално ниво каде значајна разлика отсутствуваше) и дека тие сукцесивно се намалуваа мерени во трите временски точки на следење (табела 22). Анализата на меѓусебните споредби покажа постоење на статистички значајни разлики меѓу мерењата после 12 месеци (трето мерење) во однос на мерењето на базално ниво и второто мерење како кај пациентките со низок, така и кај оние со висок ризик од антрациклинска токсичност (табела 22).

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 23. Статистички значајни разлики отсутствуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај повеќето од следените параметри на ЛК димензии, волумени и функција. Значајна процентуално намалување беше забележано само во однос на дебелината на 3S и RWT кај пациентките со низок ризик.

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на поголемите стандардни девијации што укажува на големите отстапувања од средните вредности за одреден параметар.

Кога направиме корелација на ризикот од антрациклинска токсичност и следените ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и функција во трите временски точки на следење, ги добивме корелациите дадени на табела 24.

Табела 23. Процентуална промена на нивото на следените ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и функција кај испитаниците поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ЛКДд (mm) % промена	-5,13 ±8,15	-3,98±8,76	0,598
ЛКДс (mm) % промена	-8,93±11,30	-4,92±11,19	0,169
МКПд (mm) % промена	1,27±13,06	1,63±13,06	0,916
3S (mm) % промена	14,43±13,91	-0,07±22,61	0,004
RWT % промена	18,19±15,59	6,39±9,81	0,001
ЛКМи (g/m ²) % промена	1,98±15,68	-3,66±22,05	0,252
ЛККСВИ (ml/m ²) % промена	-14,99±17,97	-12,66±12,82	0,563
ЛККСВИ (ml/m ²) % промена	-17,90±27,56	-19,39±21,42	0,814
ЛКЕФ (%) % промена	2,01±6,79	0,90±6,33	0,513
ФС (%) % промена	4,23±7,84	1,70±8,73	0,238
Teiindex % промена	-1,66±11,67	0,92±6,43	0,290
УВИ (ml/m ²) % промена	-11,93±16,90	-10,16±14,22	0,660
МВИ (L/min/m ²) % промена	-10,22±20,48	-10,13±18,53	0,986
MAPSE просек (mm) % промена	8,32±7,12	8,81±9,19	0,816
s'TDI просек (cm/s) % промена	7,57±13,20	8,59±14,00	0,771

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Sд=задан сид во дијастола; ЛККСВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексиран за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирана за површина на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index= myocardial performance index- MPI; УВИ=индексиран за површина на телото ударен волумен; МВИ=индексиран за површина на телото минутен волумен; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер

Притоа, параметрите измерени на базално ниво покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот антрациклински ризик и поголемите внатрешни димензии во дијастола и систола, поголемата дебелина на септумот и ЛКМИ, поголемиот Teiindex и пониската ЛКЕФ%, ЛКФС%, УВИ и МВИ, како и просекот на MAPSE (табела 24).

Табела 24. Корелација на ехокардиографските параметри на ЛК димензии, волумени и функција со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

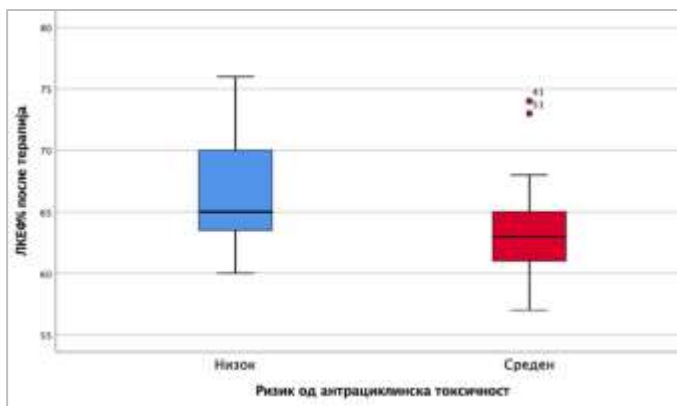
Параметар	Базално ниво	Второ мерење	Трето мерење
ЛКДд (mm)	r=0,267;p=0,038	r=0,240;p=0,063	-
ЛКДс (mm)	r=0,409;p=0,001	r=0,505;p=0,0001	r=0,288;p=0,024
МКПд (mm)	r=0,516;p=0,0001	r=0,520;p=0,0001	r=0,523;p=0,0001
3S (mm)	-	r=0,504;p=0,0001	r=0,466;p=0,0001
RWT	-	r=0,358;p=0,005	r=0,520;p=0,0001

ЛКМи (g/m2)	r=0,325;p=0,011	r=0,467;p=0,0001	r=0,450;p=0,0001
ЛККДВИ (ml/m2)	-	r=-0,284;p=0,027	r=-0,282;p=0,028
ЛККСВИ (ml/m2)	-	-	-
ЛКЕФ (%)	r=-0,477;p=0,0001	r=-0,503;p=0,0001	r=-0,378;p=0,003
ФС (%)	r=-0,427;p=0,001	r=-0,503;p=0,001	r=-0,321;p=0,012
Teiindex	r=0,490;p=0,0001	r=0,444;p=0,0001	r=0,478;p=0,0001
УВИ (ml/m2)	r=-0,324;p=0,011	r=-0,376;p=0,003	r=-0,497;p=0,0001
МВИ (L/min/m2)	r=-0,261;p=0,042	r=-0,249;p=0,053	r=-0,296;p=0,021
MAPSE просек (mm)	r=-0,326;p=0,010	r=-0,265;p=0,039	r=-0,413;p=0,001
s'TDI просек (cm/s)	-	r=-0,273;p=0,032	r=-0,256;p=0,046
Процентуална промена			
3S (mm)	r=-0,367;p=0,004		
RWT	r=-0,417;p=0,001		

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Sд=задан сид во дијастола; ЛККДВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површина на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index= myocardial performance index- MPI; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МВИ= индексирани за површина на телото минутен волумен; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Параметрите при второто мерење покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот антрациклински ризик и поголемите внатрешни димензии во дијастола и систола, поголемата дебелина на септумот и 3S, поголемата RWT и ЛКМИ, поголемиот Teiindex и понискиот индексирани крајно-дијастолен волумен, пониската ЛКЕФ%, ЛКФС%, УВИ и МВИ, како и просекот на MAPSE и просекот на s'TDI (табела 24).

Параметрите измерени после 12 месеци од почеток на третманот (трето мерење) покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот антрациклински ризик и поголемите внатрешни димензии во систола, поголемата дебелина на септумот и 3S, поголемата RWT и ЛКМИ, поголемиот Teiindex и понискиот индексирани крајно-дијастолен волумен, пониската ЛКЕФ% (графикон 21), ЛКФС%, УВИ и МВИ, како и просекот на MAPSE и просекот на s'TDI (табела 24).



Графикон 21. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и ЛКЕФ% 12 месеци после терапија ($r=-0,378$; $p=0,003$).

Процентуалната промена на мерените параметри на ЛК димензии, волумени и функција, покажа постоење на значајни корелации само меѓу поголемиот антрациклински ризик и процентуалната промена на 3S и RWT (табела 24).

Лева преткомора и дијастолна функција

Евалуацијата на испитуваните ехокардиографски параметри на левата преткомора (ЛП) и дијастолна функција кај пациентките кои беа на антрациклинска терапија, а поделени според антрациклински ризик за токсичност, во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци по терапијата) дадени се на табела 25.

Внатрешната димензија на левата преткомора (ЛП) и индексираниот ЛП волумен мерени во трите временски точки на следење покажаа сукцесивно лесно зголемување, но средните вредности не се разликуваа меѓу пациентките со низок и/или среден ризик во која било временска точка, иако средната апсолутна бројка беше најголема при третото мерење кај пациентките со среден ризик. Меѓусебната споредба (Paired-Samples T test) покажа поголеми вредности на ЛП и ЛПВИ при третото мерење во однос на второто кај пациентките со низок ризик, додека кај оние со среден ризик меѓусебната споредба покажа и значајни разлики меѓу третото и второто, односно првото мерење (табела 25).

Табела 25. Споредба на ехокардиографски параметри на ЛП и дијастолна функција кај пациентките поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ЛП (mm) прв преглед (I)	31,87±3,76	31,17±3,21	0,436
ЛП (mm) втор преглед (II)	31,63±3,10	31,77±2,90	0,859
ЛП (mm) трет преглед (III)	32,58±2,95	33,03±2,58	0,527
II vs. I (~)=0,711; III vs. I (~)=0,306; III vs. II (>)=0,051		II vs. I (~)=0,271; III vs. I (>)=0,005; III vs. II (>)=0,068	
ЛПВИ (ml/m2) прв преглед	18,77±4,19	18,84±3,83	0,944
ЛПВИ (ml/m2) втор преглед	18,92±3,25	18,96±3,79	0,969
ЛПВИ (ml/m2) трет преглед	19,91±3,44	20,99±3,29	0,216
II vs. I (~)=0,772; III vs. I (>)=0,074; III vs. II (>)=0,036		II vs. I (~)=0,780; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001	
E (cm/s) прв преглед	82,16±17,27	73,50±11,77	0,0001
E (cm/s) втор преглед	75,45±13,83	71,06±14,24	0,001
E (cm/s) трет преглед	74,58±13,83	69,88±11,41	0,001
II vs. I (<)=0,013; III vs. I (<)=0,024; III vs. II (~)=0,705		p=H3	

E/A прв преглед	1,14±0,25	0,82±0,22	0,0001
E/A втор преглед	1,02±0,21	0,73±0,11	0,0001
E/A трет преглед	1,08±0,33	0,71±0,10	0,0001
p=H3		p=H3	
DT (ms) прв преглед	197,68±23,96	228,83±26,65	0,0001
DT (ms) втор преглед	196,19±23,39	229,43±27,06	0,0001
DT (ms) трет преглед	197,32±23,43	233,13±22,08	0,0001
p=H3		p=H3	
IVRT (ms) прв преглед	87,13±14,72	92,57±6,33	0,068
IVRT (ms) втор преглед	87,57±8,86	93,13±8,80	0,018
IVRT (ms) трет преглед	91,53±7,62	98,87±7,71	0,0001
II vs. I (~)=0,867; III vs. I (~)=0,153; III vs. II (>)=0,042		II vs. I (~)=0,719; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,001	
S/D прв преглед	1,44±0,19	1,56±0,23	0,046
S/D втор преглед	1,46±0,19	1,68±0,24	0,0001
S/D трет преглед	1,53±0,20	1,55±0,04	0,720
II vs. I (~)=0,930; III vs. I (<)=0,001; III vs. II (<)=0,007		II vs. I (>)=0,021; III vs. I (~)=0,868; III vs. II (<)=0,054	
Ar (cm/s) прв преглед	29,74±2,92	31,03±2,81	0,084
Ar (cm/s) втор преглед	30,19±2,12	31,37±3,04	0,085
Ar (cm/s) трет преглед	30,48±2,27	31,97±2,05	0,010
p=H3		p=H3	
Ar-A траење (ms) прв преглед	-48,39±16,40	-41,20±10,80	0,049
Ar-A траење (ms) втор преглед	-48,06±11,75	-37,60±11,43	0,001
Ar-A траење (ms) трет преглед	-37,32±9,43	-28,50±11,64	0,002
II vs. I (~)=0,930; III vs. I (<)=0,001; III vs. II (<)=0,007		II vs. I (~)=0,168; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,002	
e' септум (cm/s) прв преглед	11,52±2,65	8,30±2,26	0,0001
e' септум (cm/s) втор преглед	11,19±2,78	8,30±2,00	0,0001
e' септум (cm/s) трет преглед	10,03±2,65	7,23±1,94	0,0001
II vs. I (~)=0,400; III vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,009		II vs. I (~)=0,606; III vs. I (<)=0,074; III vs. II (<)=0,010	
e' стр. сид (cm/s) прв преглед	14,13±2,81	10,43±2,22	0,0001
e' стр. сид (cm/s) втор преглед	12,97±3,15	10,07±2,05	0,0001
e' стр. сид (cm/s) трет преглед	12,97±3,85	9,13±2,20	0,0001
p=H3		p=H3	
e' просек (cm/s) прв преглед	12,82±2,62	9,36±2,09	0,0001
e' просек (cm/s) втор преглед	12,08±2,75	9,18±1,93	0,0001
e' просек (cm/s) трет преглед	11,35±3,06	8,20±2,04	0,0001
p=H3		p=H3	
E/e' просек прв преглед	6,85±1,87	8,25±2,34	0,167
E/e' просек втор преглед	6,54±1,47	7,60±2,32	0,108
E/e' просек трет преглед	6,90±1,31	8,82±2,74	0,012
p=H3		p=H3	

ЛП=лева преткомора; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'-однос земен како просек од двата сида.

Анализата на параметрите на трансмитралниот проток регистриран со 2Д Доплер, а претставен со E бран, односот E/A, DT и IVRT покажа сукцесивно

намалување на висината на Е бранот и Е/А односот како кај пациентките со низок, така и кај оние со среден ризик со регистрирање на значајно пониски вредности на обата параметри кај пациентките со умерен ризик во однос на оние со низок ризик во трите точки на следење. Кога направивме анализа на измерените вредности на Е бранот во трите временски точки на следење, кај пациентките со низок ризик постоеше значајна разлика меѓу мерењето во базални услови во однос на измерените вредности при второто и трето мерење, додека значајни меѓусебни разлики не беа најдени за оние со среден ризик (табела 25). Исто така, меѓусебните споредби за односот Е/А покажаа отсуство на значајни разлики во трите временски точки на мерење (табела 25).

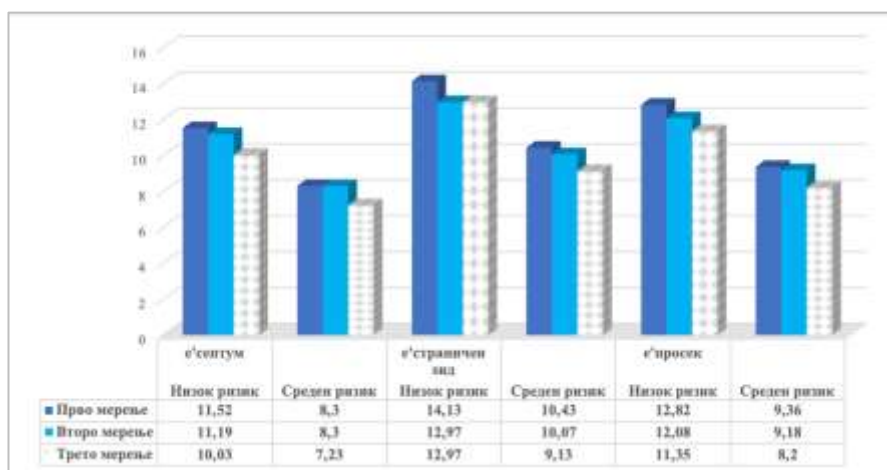
Измерената средна вредност на времето на децелерација на транзитралниот проток (DT) покажа негово сукцесивно продолжување во обете групи на пациентки, но и значајно подолго траење кај оние со среден ризик во однос на оние со низок во сите три временски точки на следење. Меѓусебната споредба како кај оние со низок, така и кај оние со среден ризик покажа отсуство на значајни разлики (табела 25)

Од друга страна, пак, измерената средна вредност на интер-вентрикуларното време на релаксација (IVRT) покажа негово сукцесивно продолжување во обете групи на пациентки, но и негово значајно подолго траење кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик во сите три временски точки на следење (табела 25). Меѓусебната споредба кај пациентките со низок ризик покажа значајна разлика само на вредностите при третото мерење во однос на второто, а кај пациентките со среден ризик постоеше значајна разлика на третото мерење во однос на првото и второто (табела 25).

Анализата на протокот на пулмоналните вени покажа сукцесивно зголемување на односот S/D, зголемување на брзината на реверзниот проток (Ar) и пораст на разликата во траењето на протокот низ пулмоналните вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција (Ar-A) во трите временски точки на следење. Вредностите на сите три параметри беа повисоки кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик, но некои беа статистички значајни, некои беа со гранична значајност, односно за некои отсуствуваше значајна разлика (табела 25). Меѓусебната споредба во трите

временски точки на следење покажа различни резултати. Кај пациентките со низок ризик, S/D односот беше најголем при третото мерење и значајно се разликуваше во однос на првото и второто, додека кај пациентките со среден ризик, S/D односот беше најголем при второто мерење и значајно се разликуваше во однос на првото и третото (табела 25). Меѓусебни разлики отсутствуваа за Ar како кај оние со низок, така и кај оние со среден ризик. И Ar-A покажа сукцесивен пораст (позитивизирање) во обете групи на пациентки, но со значајно повисоки вредности кај пациентките со среден ризик (табела 25). Највисоки вредности се регистрираа при третото мерење во обете групи на пациентки и значајно се разликуваше од првото и второ мерење.

Ткивната брзина на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето регистрирана со Ткивен Доплер во рана дијастола (e') на ниво на септум, страничен сид и земена како просек, покажа сукцесивно намалување во трите точки на следење во обете групи на пациентки, но и негова значајно помала брзина кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик во сите три временски точки на следење (табела 25, графикон 22). Само во однос на e' измерен на ниво на септум постоеше значајна разлика на вредностите измерени при третото мерење во однос на првото и второто мерење како кај пациентките со низок, така и кај оние со среден ризик од антрациклинска токсичност (табела 25). Останатите меѓусебни врски не покажаа статистички значајни разлики.



Графикон 22. Приказ на измерени вредности на e'TDI кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

И на крајот, E/e' како одраз на ЛК притисок на полнење, односно изразеност на ЛК крутост како манифестација на дијастолна дисфункција, покажа

повисоки вредности кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик со статистичка значајност при третото мерење (табела 25).

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 26. Статистички значајни разлики отсутуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај сите следени параметри на ЛП и дијастолна функција иако промените беа многу поголеми кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик кога се сметаа само средните вредности. Но, тука е важно да се земе превид следново укажување:

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на многу големите стандардни девијации кои се појавија, што укажува на поголеми отстапувања од средните вредности за речиси сите измерени параметри на ЛП и дијастолна функција.

Табела 26. Процентуална промена на параметри на ЛП и дијастолна функција кај испитаниците поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ЛП (mm) % промена	-3,21 ±11,93	-6,74±10,63	0,228
ЛПВИ (ml/m2) % промена	-9,18±21,47	-12,92±12,02	0,407
E (cm/s) % промена	6,75±21,19	5,16±18,09	0,754
E/A % промена	5,37±21,39	8,80±19,29	0,514
DT (ms) % промена	-0,61±12,39	-2,89±12,84	0,485
IVRT (ms) % промена	-6,59±16,34	-6,99±7,78	0,905
S/D % промена	-6,71±15,05	-0,98±20,21	0,213
Ar (cm/s) % промена	-3,11±9,37	-3,68±10,12	0,820
Ar-A траење (ms) % промена	7,82±56,90	25,21±40,63	0,176
e' септум (cm/s) % промена	11,19±20,98	9,30±25,81	0,754
e' стр. сид (cm/s) % промена	7,82±21,14	11,17±18,41	0,513
e' просек (cm/s) % промена	10,48±19,77	10,74±20,38	0,960
E/e' просек % промена	-4,81±23,57	-9,10±23,52	0,480

ЛП=лева преткомора; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмонални вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'-однос земен како просек од двата сида.

Кога направиме корелација на ризикот од антрациклинска токсичност и следените ехокардиографски параметри на ЛП и дијастолна дисфункција во трите

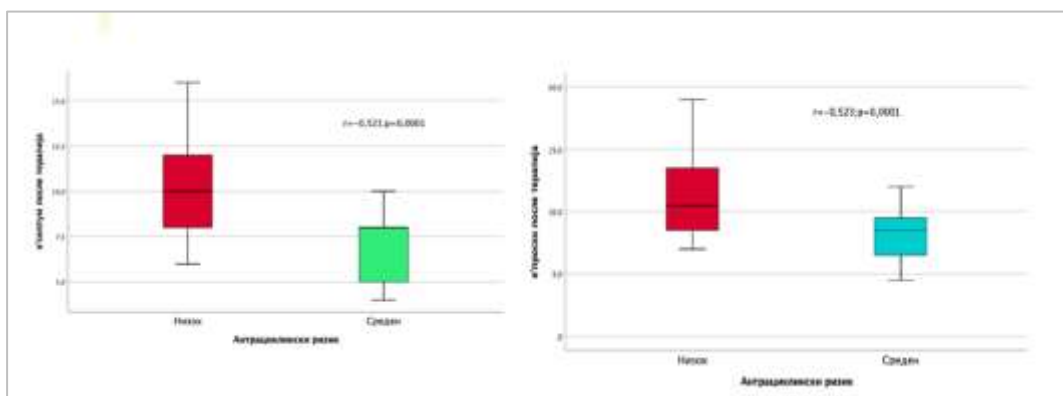
временски точки на следење, ги добивме корелациите за пациентките на терапија со антрациклин дадени на табела 27.

Табела 27. Корелација на ехокардиографските параметри на ЛП и дијастолна функција со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Базално ниво	Второ мерење	Трето мерење
ЛП (mm)	-	-	-
ЛПВИ (ml/m ²)	-	-	-
E (cm/s)	r=-0,500;p=0,0001	r=-0,432;p=0,001	r=-0,427;p=0,001
E/A	r=-0,565;p=0,0001	r=-0,651;p=0,0001	r=-0,597;p=0,0001
DT (ms)	r=0,530;p=0,0001	r=0,556;p=0,0001	r=0,624;p=0,0001
IVRT (ms)	r=0,236;p=0,068	r=0,303;p=0,018	r=0,437;p=0,0001
S/D	r=0,257;p=0,046	r=0,452;p=0,0001	-
Ar (cm/s)	r=0,223;p=0,084	r=0,222;p=0,085	r=0,328;p=0,010
Ar-A траење (ms)	r=0,254;p=0,049	r=0,417;p=0,001	r=0,390;p=0,002
e' септум (cm/s)	r=-0,552;p=0,0001	r=-0,516;p=0,0001	r=-0,521;p=0,0001
e' стр. сид (cm/s)	r=-0,595;p=0,0001	r=-0,483;p=0,0001	r=-0,526;p=0,0001
e' просек (cm/s)	r=-0,594;p=0,0001	r=-0,525;p=0,0001	r=-0,523;p=0,0001
E/e' просек	-	-	r=0,320;p=0,012

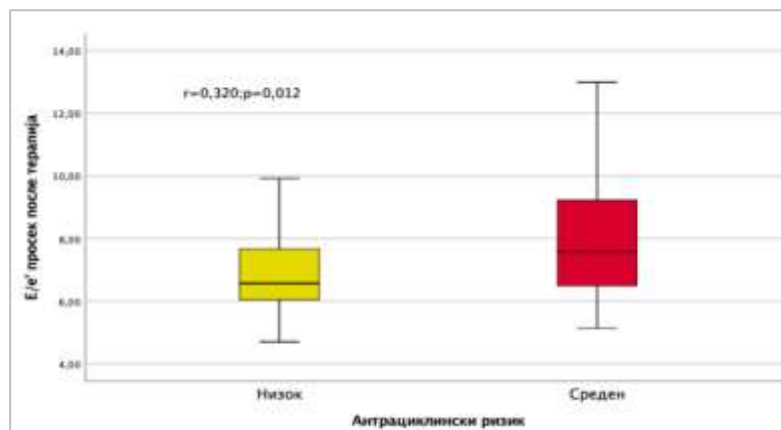
ЛП=лева преткомора; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмонални вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'-однос земен како просек од двата сида.

Притоа, параметрите измерени на базално ниво покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот антрациклински ризик и пониската брзина на Е бранот, помалиот однос E/A и помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек (графикон 23). Поголемиот ризик беше значајно поврзан со подолгото траење на DT и IVRT, поголем однос S/D, поголемата брзина на Ar и поголемата разлика на Ar-A (табела 27)



Графикон 23. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и e' септум (лево) и e' просек (десно) после 12 месеци од почеток на третманот.

Параметрите измерени при второто мерење покажаа идентични корелации како при мерењето на базално ниво, додека при третото мерење кое беше речиси идентично со другите две мерења, отсутствуваше корелација со односот S/D, но се појави значајна корелација меѓу ризикот од антрациклинска токсичност и E/e' односот кој беше повисок доколку се работеше за поголем ризик (табела 27, графикон 24).



Графикон 24. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и E/e' земен како просек после 12 месеци од завршеток на третманот.

Десна преткомора, десна комора и пулмонален притисок

Евалуацијата на испитуваните ехокардиографски параметри на десната преткомора (ДП), десната комора (ДК), како и пулмоналниот притисок кај пациентките кои беа на антрациклинска терапија, а поделени според антрациклински ризик за токсичност, во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци по антрациклинска терапија), дадени се на табела 28.

Внатрешната димензија на ДП, индексираниот волумен на ДП (ДПВИ) и внатрешната димензија на ДК мерена на база мерени во трите временски точки на следење, покажаа зголемување на вредностите при третото мерење во обете групи на пациентки. Меѓусебната споредба (Paired-Samples T test) покажа значајно поголеми вредности на ДП и индексирани ДП волумен при третото мерење во однос на првото и второ мерење кај оние со лесен ризик, додека кај оние со умерен ризик вакви значајни споредби отсутствуваа. Од друга страна, пак, внатрешната димензија на ДКИТ покажа сукцесивно зголемување во трите точки на следење во обете групи на пациентки со највисоката вредност на ДКИТ во третото мерење која значајно се разликуваше во однос на првото и второто

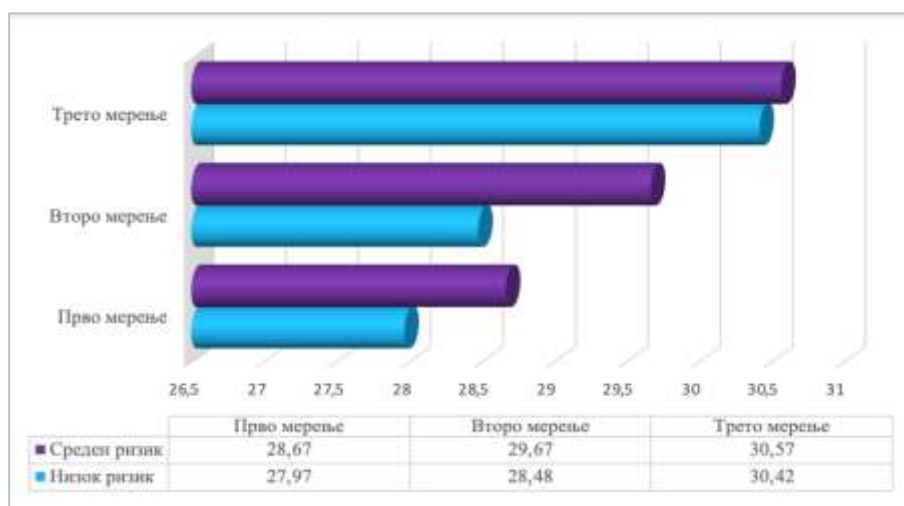
мерење кај пациентките со низок ризик, а кај пациентките со умерен ризик имаше значајна разлика и меѓу второто и првото мерење (табела 28, графикон 25). Споредбата на вредностите на сите овие параметри меѓу пациентките со низок и среден ризик не покажа статистички значајни разлики (табела 28).

Табела 28. Промена на ехокардиографските параметри на десна преткомора, десна комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок кај пациентките поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ДП (mm) прв преглед	29,32±3,08	29,86±3,13	0,909
ДП (mm) втор преглед	29,23±2,34	29,29±3,81	0,811
ДП (mm) трет преглед	30,32±2,90	30,57±2,29	0,290
II vs. I (~)=0,855; III vs. I (>)=0,085; III vs. II (>)=0,024		p=H3	
ДПВИ (ml/m2) прв преглед	15,29±2,76	15,52±2,03	0,313
ДПВИ (ml/m2) втор преглед	15,26±2,04	15,03±2,37	0,249
ДПВИ (ml/m2) трет преглед	16,04±2,20	15,59±1,99	0,175
II vs. I (~)=0,930; III vs. I (>)=0,026; III vs. II (>)=0,0001		p=H3	
ДК (mm) прв преглед	29,19±2,48	29,53±3,51	0,663
ДК (mm) втор преглед	28,87±2,32	29,07±2,87	0,771
ДК (mm) трет преглед	29,42±1,97	29,83±2,45	0,470
p=H3		p=H3	
ДКИТ (mm) прв преглед	27,97±4,48	28,67±3,44	0,449
ДКИТ (mm) втор преглед	28,48±2,17	29,67±3,13	0,091
ДКИТ (mm) трет преглед	30,42±2,27	30,57±2,84	0,824
II vs. I (~)=0,434; III vs. I (>)=0,005; III vs. II (>)=0,0001		II vs. I (>)=0,026; III vs. I (>)=0,001; III vs. II (>)=0,071	
TAPSE (mm) прв преглед	22,42±2,80	20,70±2,18	0,010
TAPSE (mm) втор преглед	22,26±2,56	20,17±1,96	0,001
TAPSE (mm) трет преглед	21,19±2,04	19,70±1,64	0,003
II vs. I (~)=0,715; III vs. I (<)=0,029; III vs. II (<)=0,028		II vs. I (~)=0,322; III vs. I (<)=0,008; III vs. II (~)=0,156	
FAC (%) прв преглед	42,52±4,50	43,18±5,20	0,600
FAC (%) втор преглед	43,54±4,99	42,21±3,63	0,241
FAC (%) трет преглед	43,11±4,24	41,17±3,43	0,055
p=H3		II vs. I (<)=0,098; III vs. I (<)=0,008; III vs. II (<)=0,018	
DKs'TDI (ms) прв преглед	14,00±1,69	13,20±1,97	0,094
DKs'TDI (ms) втор преглед	14,32±1,95	13,60±2,44	0,207
DKs'TDI (ms) трет преглед	13,03±1,37	12,97±1,47	0,858
II vs. I (~)=0,277; III vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,001		p=H3	
ПАПс (mmHg) прв преглед	17,83±5,15	19,42±5,97	0,270
ПАПс (mmHg) втор преглед	17,91±4,88	17,89±5,46	0,992
ПАПс (mmHg) трет преглед	18,89±5,06	17,27±5,23	0,222
p=H3		p=H3	
ПАПд (mmHg) прв преглед	4,50±0,79	5,03±1,50	0,094

ПАПд (mmHg) втор преглед	4,63±0,80	4,64±0,64	0,356
ПАПд (mmHg) трет преглед	4,26±1,81	3,94±0,38	0,336
p=H3		II vs. I (<)=0,035; III vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,0001	

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВи= десно преткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; FAC= промена на фракциона ареа; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок



Графикон 25. Приказ на измерени вредности на ДКИТ кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Големината на TAPSE во обете групи на пациентки покажа сукцесивно намалување во трите временски точки на следење со значајно пониски вредности во групата со среден ризик (табела 28, графикон 26). Меѓусебната анализа на вредностите во трите временски точки на следење покажа значајно помали вредности во третото мерење во однос на второто и првото.

Големината на фракционото скратување на ДК (FAC%) за разлика од групата на пациентки со лесен ризик каде не постоеше значајно намалување во трите точки на следење, во групата со среден ризик покажа негово сукцесивно и значајно намалување меѓу мерењата, при што измерената вредност во третото мерење беше со гранична значајност помала во однос на пациентките со низок ризик (табела 28)

Третото мерење покажа најниски вредности и на s'TDI на ниво на трикуспидниот прстен во обете групи на пациентки, со значајна разлика меѓу третото и прво, односно второ мерење, но само кај пациентките со лесен ризик (табела 28). Значајни разлики меѓу групите на лесен и среден ризик не беа најдени.



Графикон 26. Приказ на измерени вредности на TAPSE кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Пулмоналниот притисок во систола покажа променливи вредности без значајни разлики меѓу двете групи пациентки и без значајни разлики во мерењата во трите временски точки на следење како кај пациентките со лесен, така и кај оние со среден ризик. Од друга страна, пак, пулмоналниот притисок во дијастола покажа значајно сукцесивно намалување во групата со среден ризик со најниски вредности во третото мерење и значајно се разликуваа во сите временски точки, но значајна разлика во однос на истите мерења кај пациентките со лесен ризик не постоела.

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 29. Статистички значајни разлики отсутствуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај повеќето од следените параметри на ДК димензии, волумени и функција. Значајно процентуално намалување беше забележано само во однос на FAC% и пулмоналниот притисок во дијастола и систола кај пациентките со среден ризик, додека процентуално значајно намалување беше забележано за s'TDI кај пациентките со низок ризик.

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на поголемите стандардни девијации што укажува на големите отстапувања од средните вредности за одреден параметар.

Табела 29. Процентуална промена на параметри на ДП, ДК и пулмонален притисок кај испитаниците поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ДП (mm)	-2,87 ±10,21	0,95±10,24	0,466
ДПВИ (ml/m2)	-6,39±12,32	-6,27±11,52	0,969
ДК (mm)	-1,36±9,89	-1,68±7,80	0,888
ДКИТ (mm)	-10,68±14,36	-7,39±10,45	0,312
TAPSE (mm)	4,31±12,94	4,21±9,01	0,972
FAC (%)	-2,03±11,20	3,94±8,33	0,022
s'TDI (ms)	6,13±10,72	0,24±15,33	0,084
ПАПс (mmHg)	-11,45±34,10	5,48±31,90	0,050
ПАПд (mmHg)	1,31±51,46	17,94±14,93	0,094

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВИ= десно преткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; FAC= промена на фракциона ареа; ДКs'TDI= врна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок.

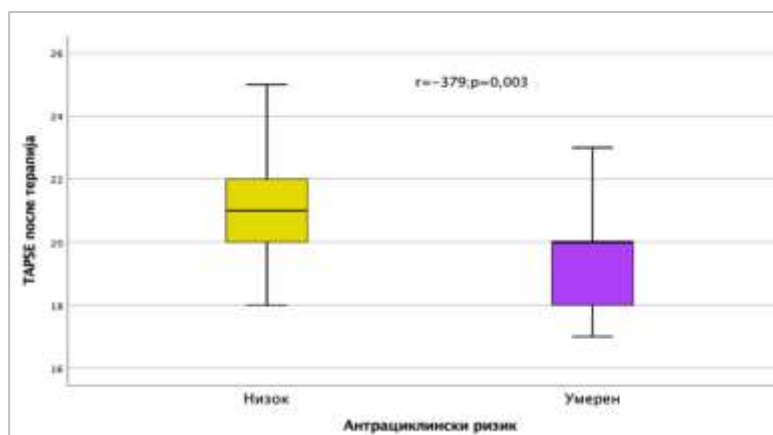
На табела 30 ги прикажавме само статистички значајните корелации на ризикот од антрациклинска токсичност и следените ехокардиографски параметри на десното срце во трите временски точки на следење.

Табела 30. Статистички значајни или со гранична значајност корелации на ехокардиографските параметри на десно срце со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

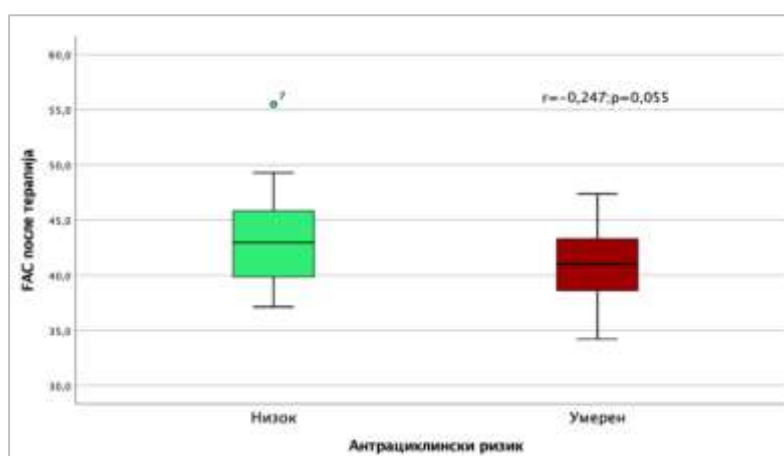
Параметар	Базално ниво	Второ мерење	Трето мерење
TAPSE (mm)	r=-0,328;p=0,010	r=-0,421;p=0,001	r=-0,379;p=0,003
FAC (%)	-	-	r=-0,247;p=0,055

TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; FAC= промена на фракционата ареа.

Анализата на корелациите покажа дека поголемиот антрациклински ризик е поврзан со значајно намалување на систолното движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето (TAPSE) во трите точки на следење (пред, за време и 12 месеци од завршеток на антрациклинската терапија) (табела 30, графикон 27), додека намалувањето на FAC% беше значајно поврзано со поизразениот антрациклински ризик само при третото мерење (табела 30, графикон 28).



Графикон 27. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и TAPSE земен како просек после 12 месеци од почеток на третман.



Графикон 28. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и FAC% земен како просек после 12 месеци од завршеток на третман.

Аорта и валвуларен апарат

Промената на големината на аортната валвула било на ниво на Валсалва или во асцендентниот дел, не покажа значајни промени со тек на време, односно во трите временски точки на следење како кај оние со низок, така и кај оние со среден ризик (табела 31).

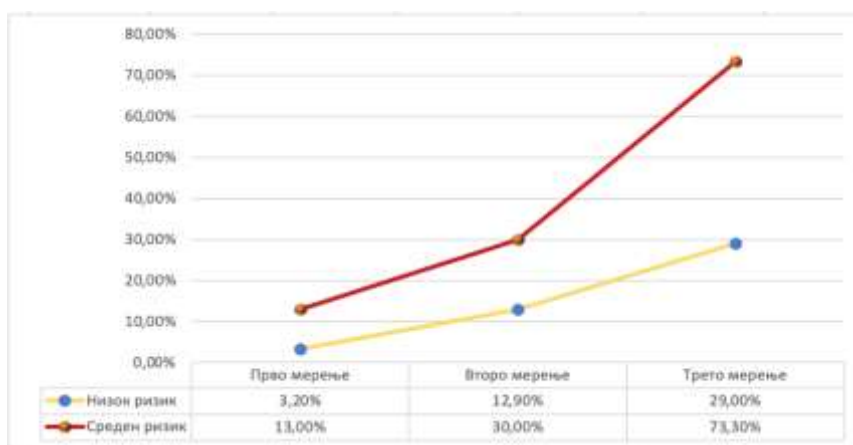
Аортна регургитација не беше регистрирана кај пациентките со низок антрациклински ризик на кое било временско ниво на следење, додека кај оние со среден ризик постоеше кај 3 пациентки на базално ниво, и потоа се појави кај уште еден пациент при второто мерење, останувајќи непроменета до после 12 месеци од почеток на третманот (табела 31). Ова создаде статистички значајна разлика меѓу групите поделени согласно антрациклинскиот ризик.

Табела 31. Промена на ехокардиографските параметри на аорта и валвуларна регургитација кај пациентките поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
AoVals. (mm) прв преглед	29,13±2,79	30,00±2,57	0,909
AoVals. (mm) втор преглед	28,81±2,77	30,03±2,31	0,811
AoVals. (mm) трет преглед	29,06±2,55	30,47±1,77	0,290
p=H3		p=H3	
Aoasc (mm) прв преглед	28,45±5,72	31,03±2,44	0,313
Aoasc (mm) втор преглед	29,45±2,96	30,70±2,08	0,249
Aoasc (mm) трет преглед	29,68±2,89	31,07±2,13	0,175
p=H3		p=H3	
AP (n/%) прв преглед	-	3/4,9	0,073
AP (n/%) втор преглед	-	4/13,3	0,036
AP (n/%) трет преглед	-	4/13,3	0,036
p=H3		p=H3	
MP (n/%) прв преглед	1/3,2	4/13,3	0,154
MP (n/%) втор преглед	4/12,9	9/30,0	0,106
MP (n/%) трет преглед	9/29,0	22/73,3	0,0001
II vs. I (>)=0,083; III vs. I (>)=0,005; III vs. II (>)=0,059		II vs. I (>)=0,025; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001	

Ao=аорта; Vals=Валсалва; Asc=асцендентен дел; AP=аортна регургитација; MP=митрална регургитација.

Митрална регургитација постоеше на базално ниво во обете групи на пациентки, а потоа сукцесивно се зголемуваше во обете групи, но значајно со поголем процент на застапеност кај пациентките со среден ризик (табела 31, графикон 29).



Графикон 29. Процентуална застапеност на митрална регургитација (MP) кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност следени во три временски точки.

Процентуалната застапеност на MP беше значајно поголема кај пациентките со среден ризик при третото мерење во однос на оние со лесен ризик

во истата точка на следење, а истовремено МР беше значајно почесто застапена при третото мерење во однос на првото и второто.

Анализата на корелациите дадена на табела 32 покажа дека поголемиот антрациклински ризик е поврзан со значајно или гранично значајно зголемување на димензиите на аортата на ниво на Валсалва и асцендентниот дел, со присуството на аортна регургитација при второто и третото мерење и појавата на МР при третото мерење.

Табела 32. Статистички значајни или со гранична значајност корелации на ехокардиографските параметри на димензиите на аортата и аортната и митрална регургитација со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Базално ниво	Второ мерење	Трето мерење
AoVals. (mm)	$r=0,237; p=0,066$	$r=0,240; p=0,063$	$r=0,307; p=0,016$
Aoasc (mm)	$r=0,284; p=0,026$	-	$r=0,267; p=0,037$
AP (%)	-	$r=0,269; p=0,036$	$r=0,269; p=0,036$
MP (%)	-	-	$r=0,443; p=0,0001$

Ao=аорта; Vals=Валсалва; Asc=асцендентен дел; AP=аортна регургитација; MP=митрална регургитација.

Левокоморна деформација

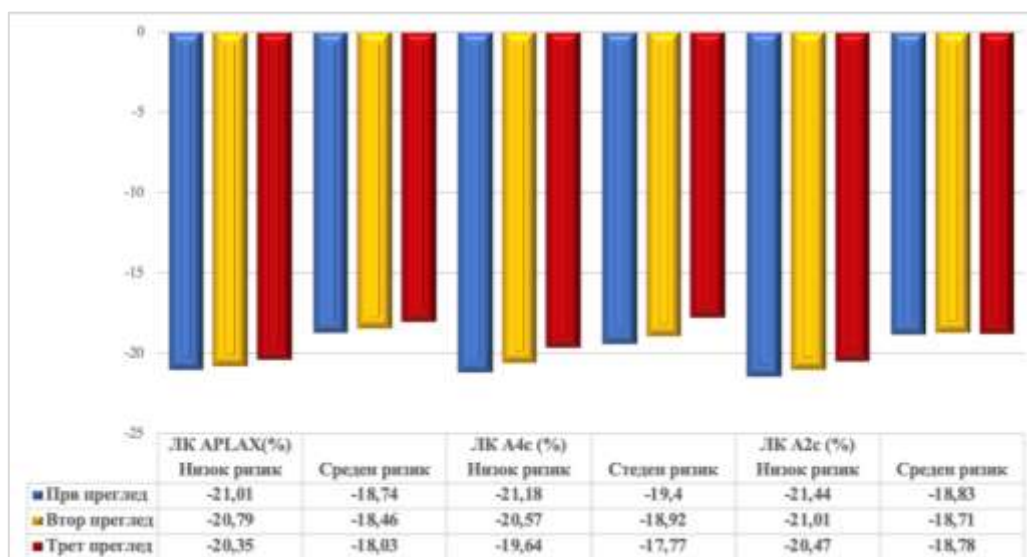
Левокоморната деформација беше евалуирана во три ехокардиографски пресеци и дадена како глобална со проценка на присуство на сегменти со деформација < 13%, како и бројот на овие сегменти во три временски точки на следење кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност на низок и среден. Резултатите се дадени на табела 33.

Табела 33. Промена на ехокардиографските параметри на левокоморната деформација кај пациентките поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ЛК APLAX (%) прв преглед	-21,01±2,29	-18,74±2,59	0,001
ЛК APLAX (%) втор преглед	-20,79±2,30	-18,46±2,62	0,001
ЛК APLAX (%) трет преглед	-20,35±1,99	-18,03±2,51	0,0001
p=H3		p=H3	
ЛК A4c (%) прв преглед	-21,18±2,14	-19,40±3,55	0,023
ЛК A4c (%) втор преглед	-20,57±2,46	-18,92±2,30	0,009
ЛК A4c (%) трет преглед	-19,64±2,37	-17,77±2,09	0,002
II vs. I (~)=0,155; III vs. I (>)=0,002; III vs. II (>)=0,020		II vs. I (~)=0,343; III vs. I (>)=0,003; III vs. II (>)=0,001	
ЛК A2c (%) прв преглед	-21,44±2,33	-18,83±2,57	0,0001
ЛК A2c (%) втор преглед	-21,01±2,60	-18,71±2,61	0,001
ЛК A2c (%) трет преглед	-20,47±2,45	-18,78±1,71	0,003
II vs. I (~)=0,215; III vs. I (>)=0,014;		p=H3	

III vs. II (~)=0,198			
ЛК GLS (%) прв преглед	-21,20±1,88	-18,95±2,22	0,0001
ЛК GLS (%) втор преглед	-20,79±2,08	-18,70±2,20	0,0001
ЛК GLS (%) трет преглед	-20,15±1,98	-18,16±1,84	0,0001
II vs. I (~)=0,195; III vs. I (>)=0,002; III vs. II (>)=0,030		II vs. I (~)=0,336; III vs. I (>)=0,002; III vs. II (>)=0,011	
Сег. LS < 13% (n/%) прв прег	25/80,6	10/33,3	0,0001
Сег. LS < 13% (n/%) втор прег	12/38,7	18/60,0	0,080
Сег. LS < 13% (n/%) трет прег	17/54,8	21/70,0	0,169
II vs. I (<)=0,058; III vs. I (<)=0,002; III vs. II (~)=0,166		p=H3	
Бр сег. LS < 13% прв преглед	0,29±0,69	1,70±1,0	0,0001
Бр сег. LS < 13% втор преглед	0,61±0,84	1,83±2,19	0,006
Бр сег. LS < 13% трет преглед	1,16±1,43	2,70±1,80	0,008
II vs. I (>)=0,048; III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,019		II vs. I (~)=0,724; III vs. I (>)=0,042; III vs. II (>)=0,034	

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.

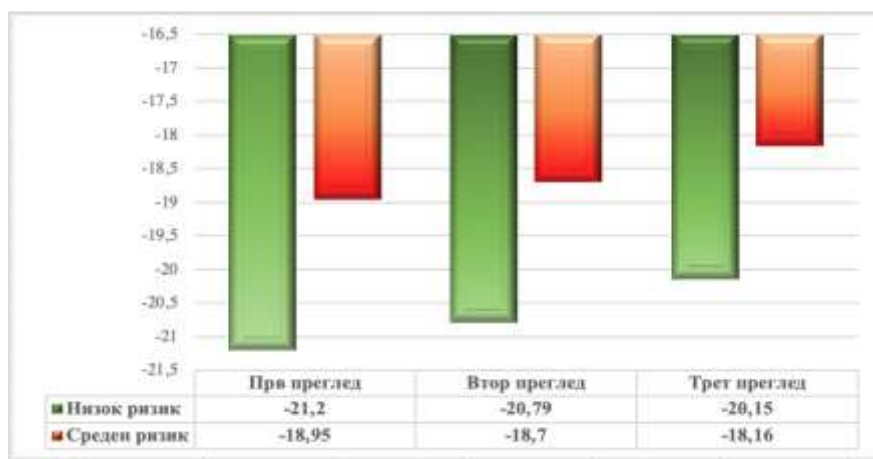


Графикон 30. Приказ на измерени вредности на ЛК деформација во трите ехокардиографски пресеци кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Левокоморната деформација мерена на трите ехокардиографски пресеци, но земена и како глобална (GLS%), покажа сукцесивно влошување (позитивизирање) во трите временски точки на следење со најлоши (најпозитивни) вредности при третото мерење, односно мерењето после 12 месеци од почетокот на третманот како кај пациентките со низок, така и кај оние со среден ризик (табела 33, графикони 30 и 31). Но, статистички значајни разлики меѓу мерењата во трите временски точки на следење беа најдени само при споредба на третото мерење со првото и второто за ЛКА4с (%) и за GLS (%) во

обете групи и третото мерење во споредба со првото за ЛКА2с (%) во групата со низок ризик (табела 33).

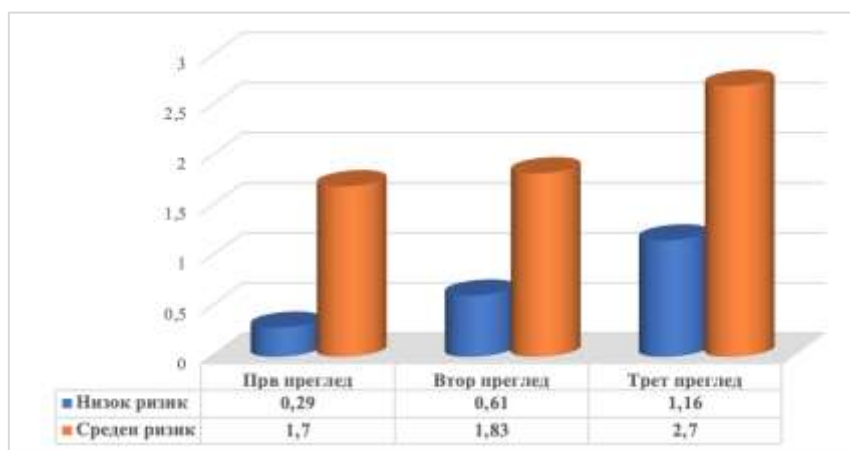
Пациентките со среден ризик имаа статистички значајно полоши (повеќе позитивни) резултати на ЛК деформација во однос на оние со лесен ризик, мерени на ниво на сите при пресеци и глобално, во трите временски точки на следење.



Графикон 31. Приказ на измерени вредности на глобалната ЛК деформација кај пациентките поделени според ризикот од антрацилинска токсичност во трите временски точки на следење.

Процентуална застапеност на наоди од ЛК миокардна деформација со присутни сегменти со деформација од $< 13\%$, кај пациентките со лесен ризик покажаа прво намалување при второто мерење, а потоа зголемување при третото мерење, но овој пораст беше без статистичка значајност. Од друга страна, пак, кај пациентките со среден ризик, процентуалната застапеност на наоди од ЛК миокардна деформација со присутни сегменти со деформација од $< 13\%$ сукцесивно се зголемуваше при трите временски точки на следење, но без статистички значајна разлика меѓу мерењата. Пациентките со среден ризик имаа поголем процент на вакви сегменти при второто и третото мерење во однос на оние со лесен ризик, но значајна разлика не беше најдена.

И на крајот, бројот на присутни сегменти со деформација од $< 13\%$ сукцесивно се зголемуваше во трите временски точки на следење во обете групи на пациентки, достигнувајќи најголема бројка во третото мерење што значајно се разликуваше во однос на првото и второ мерење. Истовремено, пациентките со среден ризик имаа и значајно поголем број на вакви сегменти на кое било ниво на мерење (графикон 32).



Графикон 32. Приказ на бројот на сегменти со ЛК деформација < 13% кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 34.

Табела 34. Процентуална промена на параметри на левокоморната деформација кај пациентките поделени согласно ризикот за антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
ЛК APLAX (%)	2,36 ±11,84	3,10±11,15	0,805
ЛК A4c (%)	6,69±11,49	6,70±13,37	0,999
ЛК A2c (%)	4,21±9,64	-0,72±10,66	0,063
GLS (%)	4,72±7,72	3,78±6,28	0,604

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација.

Статистички значајни разлики отсутуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај параметрите на ЛК деформација определувани на ниво на трите пресеци и земена како глобална. GLS% покажа влошување од средно 4,72% кај пациентките со низок ризик, односно средно 3,78% кај оние со среден ризик, што навидум изгледа парадоксално, но треба да се има предвид дека оние со среден ризик имаа и значајно пониски почетни вредности на GLS%.

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на поголемите стандардни девијации што укажува на големите отстапувања од средните вредности за одреден параметар.

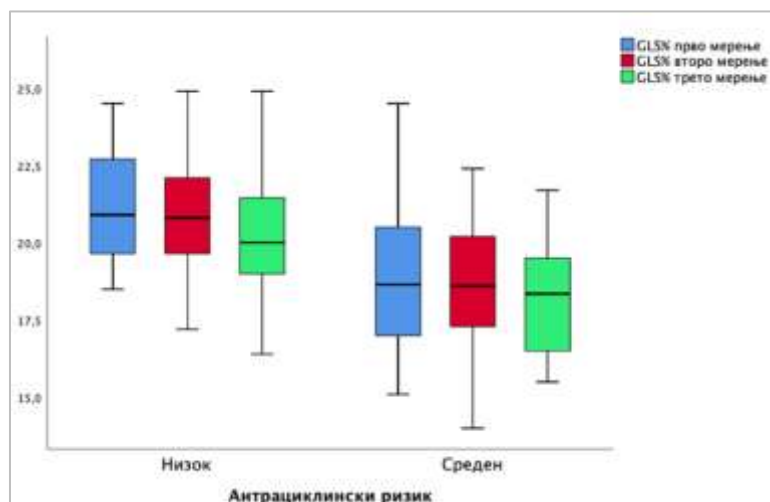
Анализата на корелациите дадена на табела 35 покажа дека поголемиот антрациклински ризик е поврзан со значајно позитивизирање (влошување) на ЛК

деформација мерена на кој било ехокардиографски пресек и земена како глобална во сите три временски точки на следење (табела 35 графикони 33 и 34).

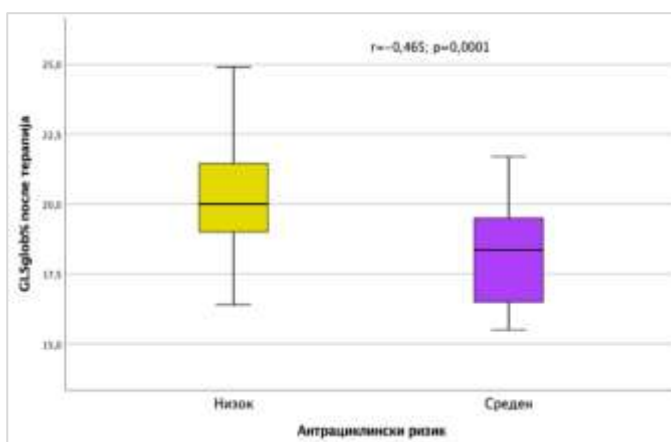
Табела 35. Статистички значајни корелации на ехокардиографските параметри на ЛК деформација со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Параметар	Базално ниво	Второ мерење	Трето мерење
ЛК APLAX (%)	$r=-0,427;p=0,001$	$r=-0,432;p=0,001$	$r=-0,462;p=0,0001$
ЛК A4c (%)	$r=-0,292;p=0,023$	$r=-0,332;p=0,009$	$r=-0,390;p=0,002$
ЛК A2c (%)	$r=-0,475;p=0,0001$	$r=-0,409;p=0,001$	$r=-0,375;p=0,003$
GLS (%)	$r=-0,486;p=0,0001$	$r=-0,445;p=0,0001$	$r=-0,465;p=0,0001$
Cer. LS < 13%	$r=0,478;p=0,0001$	-	-
Бр cer. LS < 13%	$r=0,467;p=0,0001$	$r=0,351;p=0,006$	$r=0,338;p=0,008$

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.



Графикон 33. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и ЛК GLS% земен како просек во три временски точки на следење



Графикон 34. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност и ЛК GLS% земен како просек при третото мерење, односно после 12 месеци од завршеток на третм

Зголеменото присуство на сегменти со ЛК деформација од <13% беше поврзано со поголем антрациклински ризик само при првото мерење, додека поголемиот број на овие сегменти беше значајно поврзан со поголемиот антрациклински ризик во секоја од трите временски точки на следење.

Корелации на следените ехокардиографски параметри со тропонин и вкупна антрациклинска доза кај пациентките кои беа на третман со антрациклини и имаа низок и среден ризик од антрациклинска токсичност

Статистички значајните и/или оние со гранична значајност корелации на следените ехокардиографски параметри регистрирани после 12 месеци од завршетокот на третманот (трето мерење) со нивото на тропонин измерено после терапија, дадени се на табела 36.

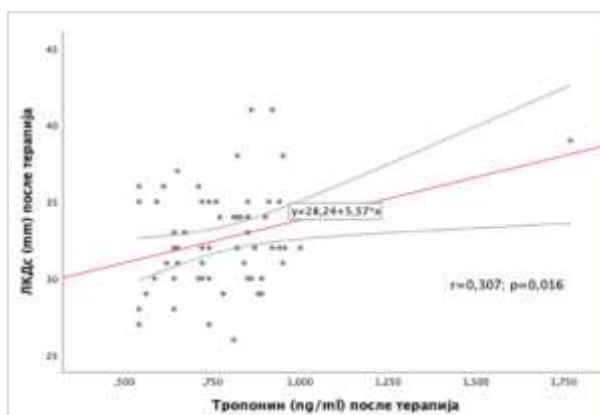
Табела 36. Значајни и гранично значајни корелации на ехокардиографски параметри регистрирани после 12 месеци од завршеток на третман (трето мерење) со нивото на тропонин измерено после терапија.

Параметар	Тропонин (ng/ml)
ЛКДд (mm)	r=0,317;p=0,077
ЛКДс (mm)	r=0,307;p=0,016
МКПд (mm)	r=0,304;p=0,017
3S (mm)	r=0,316;p=0,013
RWT	r=0,271;p=0,035
ЛКМи (g/m ²)	r=0,337;p=0,008
ЛККДВИ (ml/m ²)	-
ЛККСВИ (ml/m ²)	r=0,362;p=0,004
ЛКЕФ (%)	r=-0,431;p=0,001
ФС (%)	r=-0,356;p=0,005
Teiindex	r=0,323;p=0,011
MAPSE просек	r=-0,301;p=0,018
s'TDI просек (cm/s)	-
ЛПВИ (ml/m ²)	r=0,394;p=0,025
E (cm/s)	r=-0,225;p=0,081
E/A	r=-0,356;p=0,005
DT (ms)	r=0,294;p=0,021
IVRT (ms)	r=0,256;p=0,048
e' септум (cm/s)	r=-0,403;p=0,022
e' стр. сид (cm/s)	r=-0,427;p=0,015
e' просек (cm/s)	r=-0,414;p=0,019
E/e' просек	-
ДП (mm)	r=0,287;p=0,025
ДКб (mm)	r=0,412;p=0,009
TAPSE (mm)	r=-0,329;p=0,010
ЛК APLAX (%)	r=-0,349;p=0,006
ЛК A4c (%)	r=-0,412;p=0,001
ЛК A2c (%)	r=-0,245;p=0,057
GLS (%)	r=-0,365;p=0,004

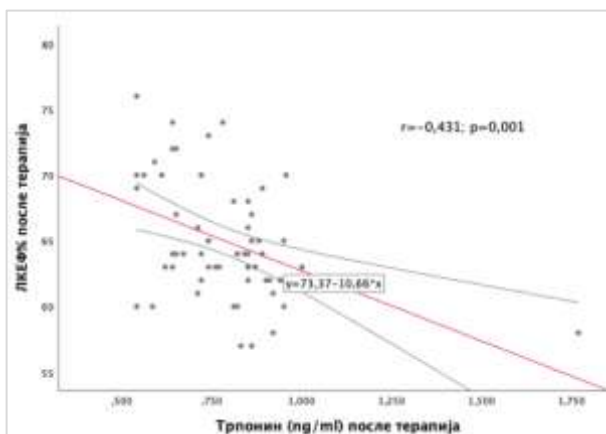
Сег. LS < 13%	-
Бр сег. LS < 13%	r=0,329;p=0,010

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс= левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд= меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=заден сид во дијастола; ЛККДВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексиран за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирана за површината на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index=myocardial performance index- MPI; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер, ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; Е= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; А= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; IVRT= изоволуметриско релаксационо време; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'-однос земен како просек од двата сида, ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДКс= внатрешна димензија на десна комора на база; TAPSE= систолично движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; APLAX=апикален надолжен пресек; A4с= апикален 4- шуплински поглед; A2с= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација

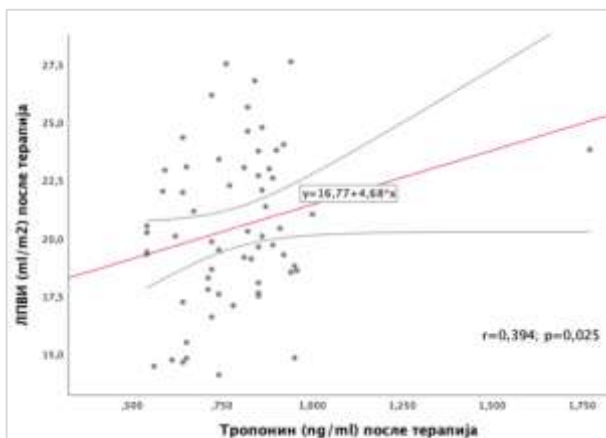
Анализата на корелациите со нивото на тропонин измерено после терапија дадени на табела 32, покажа значајна поврзаност на неговата повисока вредност со следниве параметри на ЛК димензии и систолна функција измерени после завршување на терапијата: повисоката внатрешна ЛК димензија во дијастола и систола (графикон 35), зголемените дебелени на септумот и задниот сид, зголемената релативна дебелина на сидовите, зголемената индексирана ЛК маса и индексираниот крајно систолен волумен на ЛК, пониските ЛКЕФ% (графикон 36) и ФС%, повисокиот Teiindex и пониската просечна вредност на MAPSE. Натаму, неговата повисока вредност со параметрите на ЛП и дијастолна функција измерени после завршување на терапијата покажаа поврзаност со: поголемиот индексиран ЛП волумен (графикон 37), понискиот Е бран и Е/А односот, продолжените DT и IVRT, како и пониските вредности на e'TDI мерен на обата сида и земен како просек (графикон 38). Во однос на десното срце, повисоката вредност на тропонинот беше поврзана со поголемата внатрешна димензија на ДП, на ДК измерена на база и пониската вредност на TAPSE (графикон 39). Во однос на ЛК деформација измерена на трите ехокардиографски пресеци и земена како глобална, повисоката вредност на тропонинот беше значајно поврзана со повеќе позитивната нејзина вредност, односно нејзиното влошување (графикон 40). Но, истовремено повисоката вредност на тропонинот значеше и поголем број на сегменти со ЛК деформација од < 13%.



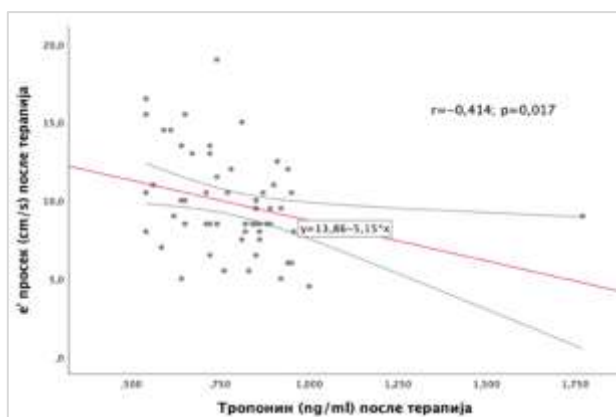
Графикон 35. Графички приказ на корелацијата на нивото на тропонин и ЛК внатрешна димензија во систола земена како средна вредност за цела група после 12 месеци од завршеток на третман.



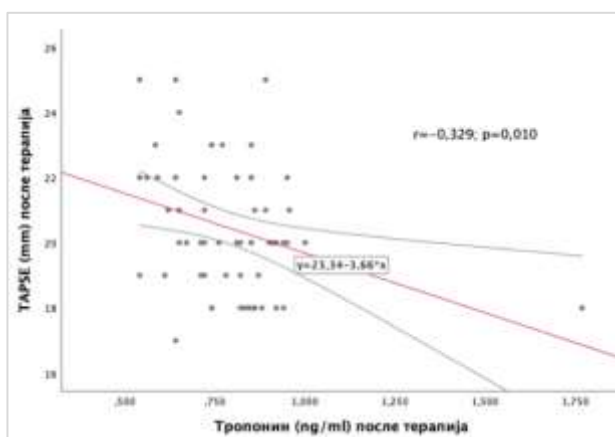
Графикон 36. Графички приказ на корелацијата на нивото на тропонин и ЛКЕФ% земена како средна вредност за цела група после 12 месеци од завршеток на третман.



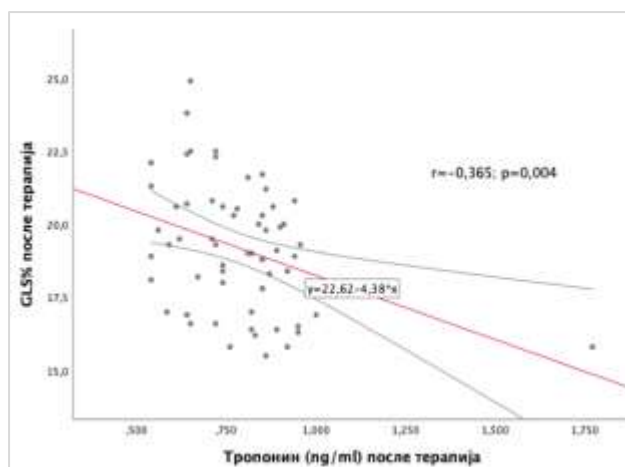
Графикон 37. Графички приказ на корелацијата на нивото на тропонин и ЛП индексирани волумен земен како средна вредност за цела група после 12 месеци од завршеток на третман.



Графикон 38. Графички приказ на корелацијата на нивото на тропонин и големината на просечната вредност на е'TDI земена како средна вредност за цела група после 12 месеци од завршеток на третман.



Графикон 39. Графички приказ на корелацијата на нивото на тропонин и TAPSE земен како средна вредност за цела група после 12 месеци од завршеток на третман.



Графикон 40. Графички приказ на корелацијата на нивото на тропонин и GLS% земена како средна вредност за цела група после 12 месеци од завршеток на третман.

Анализата на корелациите на вкупното количество на цитостатик-антрациклин индексирано за површината на телото дадена на табела 36, покажа значајна поврзаност на неговото поголемо вкупно количество со намалената дебелина на заден сид ($r = -0,327$; $p = 0,010$) и намалена релативна дебелина на сидовите на ЛК ($r = -0,344$; $p = 0,007$), додека останатите корелации покажаа отсуство на статистичка значајност.

7.3. Терапија со антрациклини кај пациентки со висок ризик од токсичност

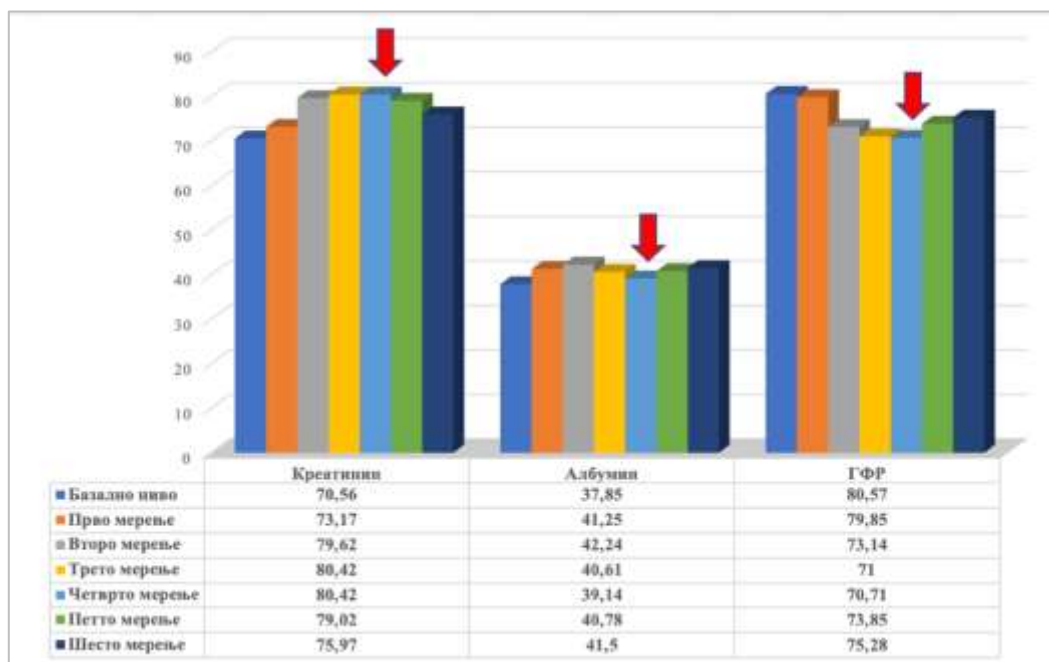
7.3.1. Лабораториски параметри

Промената на следените лабораториски параметри пред почеток на терапијата со антрациклин, после секој циклус (прв, втор, трет и четврт), после 3 месеци (петти преглед) и 12 месеци (шести преглед) од почеток на третманот, дадена е на табела 37.

Споредбата на седумте мерења меѓу себе, покажа намалување на нивото на ензимот AST при четвртото, петтото и шесто мерење во однос на базалното ниво, но статистички значајна разлика меѓу нив не беше најдена (табела 37). Во однос на ензимот ALT тој покажа највисоки вредности при третото и четврто мерење за потоа да опадне, но со вредност повисока од базалната. Статистичката анализа покажа разлики со гранична значајност меѓу вредностите од првото до четвртото мерење (со исклучок на споредбата на третото со базалното ниво кое имаше значајни разлики) кои беа повисоки во однос на базалната вредност (табела 37).

Иако нивото на уреа во крв при петтото и шесто мерење беше повисоко во однос на сите други, а особено во однос на второто и четвртото мерење кои беа најниски, сепак, статистички значајна разлика меѓу нив не беше најдена (табела 37).

Нивото на креатинин во серум се зголемуваше од базалното до четвртото мерење, а потоа почна да опаѓа при петтото и шесто мерење (последно). Така, значајни разлики беа најдени на второто, третото и четвртото мерење во однос на базалното ниво на креатинин, третото и четвртото во однос на првото, третото и четвртото во однос на последното, шесто мерење (гранична значајност) (табела 37, графикон 41).



Графикон 41. Графички приказ на нивоата на креатинин и албумин во серум, како и пресметаната ГФР во седум временски точки на мерење. Четвртото мерење е обележано со црвена стрелка и го покажува највисокото ниво на креатинин и најниските вредности на албуминот и ГФР.

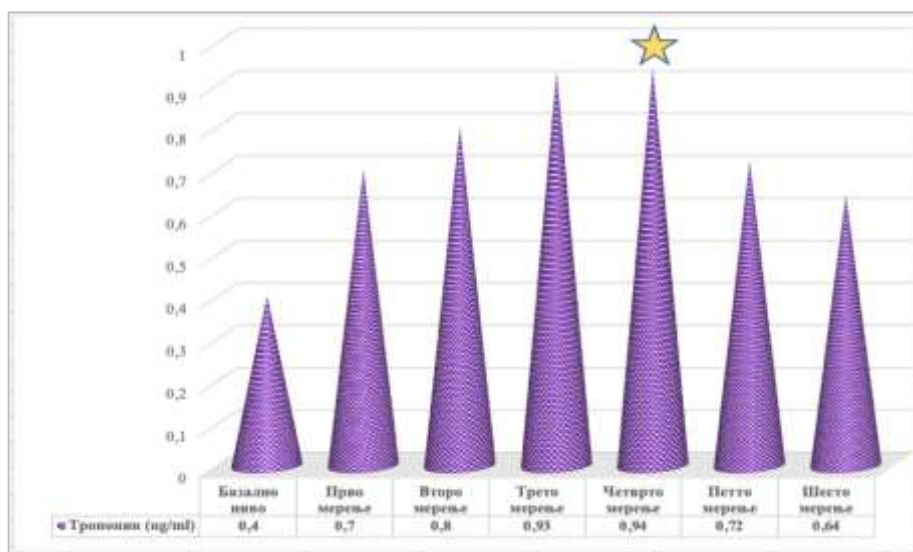
Табела 37. Споредба на следените лабораториските параметри во 7 временски точки.

Параметар	Базал. мерење n=7	Прво мерење n=7	Второ мерење n=7	Трето мерење n=7	Четв. мерење n=7	3 мес. по тер. n=7	12 мес. по тер. n=7
AST (U/l)	25,83±14,41	23,81±7,91	26,00±9,52	23,86±4,67	23,29±3,94	21,62±3,35	20,29±1,60
p=H3							
ALT (U/l)	23,43±11,50	32,04±12,94	29,85±13,03	36,00±10,27	33,14±11,05	29,43±10,78	27,57±7,89
I vs. Б (>)=0,076; II vs. Б (>)=0,062; III vs. Б (>)=0,016; IV vs. Б (>)=0,077							
Уреа (mmol/l)	4,90 ±1,66	4,69 ±1,34	4,68±1,20	4,95 ±1,10	4,68 ±1,28	5,27 ±1,23	6,08 ±1,80
p=H3							
Креатинин (mmol/l)	70,56 ±15,78	73,17 ±11,53	79,62 ±17,03	80,42 ±13,32	80,42 ±12,29	79,02 ±23,63	75,97 ±11,39
II vs. Б (>)=0,008; III vs. Б (>)=0,0007; IV vs. Б (>)=0,006; III vs. I (>)=0,005; IV vs. I (>)=0,004; III vs. VI (>)=0,004; IV vs VI (>)=0,087							
Албумин (g/l)	37,85 ±10,49	41,25 ±4,50	42,24 ±3,12	40,61 ±2,64	39,14 ±3,16	40,78 ±3,97	41,50 ±4,27
II vs. Б (>)=0,011; IV vs. II (<)=0,044							
Тропонин (ng/ml)	0,40 ±0,69	0,70 ±0,09	0,80 ±0,16	0,93 ±0,04	0,94 ±0,04	0,72±0,05	0,64 ±0,10
II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; VI vs. Б (>)=0,001; II vs. I (>)=0,001; III vs. I (>)=0,010; IV vs. I (>)=0,002; IV vs. II (>)=0,002; V vs. II (>)=0,04; VI vs. II (<)=0,008; III vs. V (>)=0,0001; III vs. VI (>)=0,0001; V vs. VI (>)=0,069							
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	80,57 ±17,85	79,85±16,13	73,14±17,77	71,00±14,04	70,71±12,89	73,85±20,39	75,28 ±12,93
II vs. Б (<)=0,038; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б (<)=0,007; II vs. I (<)=0,039; III vs. I (<)=0,009; IV vs. I (<)=0,006							

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Албуминот во серум покажа пораст при првото и второ мерење, но потоа почна да опаѓа при третото и четврто мерење, за да 3 и 12 месеци после третманот покаже повторен пораст (табела 37). Значајни разлики постоеја меѓу второто и базалното мерење на албуминот (второто повисоко од базалното), како и меѓу четвртото и второ мерење (графикон 41).

Нивото на тропонин во серум покажа сукцесивен пораст од базалното до четвртото мерење кога имаше највисока вредност, за да потоа во петтото и шесто покаже опаѓање, но на повисоко ниво од базалното (табела 37, графикон 42).



Графикон 42. Графички приказ на нивоата на тропонинот во седум временски точки на следење. Четвртото мерење е обележано со жолта ѕвездичка.

Анализата покажа постоење на статистички значајно повисоки вредности на тропонинот од првото до шестото мерење во однос на базалното, значајно повисоки вредности на тропонинот од второто до четвртото мерење во однос на првото, значајно повисоки вредности на тропонинот на четвртото и петтото мерење во однос на второто мерење, односно значајно пониски вредности на шестото во однос на второто мерење. И крајно, значајно повисоки вредности на третото мерење во однос на петтото и шестото мерење, како и петтото во однос на шестото мерење. Максимален пораст изнесуваше 1,010 ng/ml и беше забележан само кај една пациентка (14,3%), после третиот циклус антрациклинска терапија.

Во однос на ГФР, таа покажа сукцесивно опаѓање од базалното до нивото измерено при четвртиот преглед, за да потоа повторно почне да расте на петтото и шесто мерење (табела 37, графикон 41). Значајни разлики беа најдени меѓу пониските вредности на второто, третото и четвртото мерење во однос на

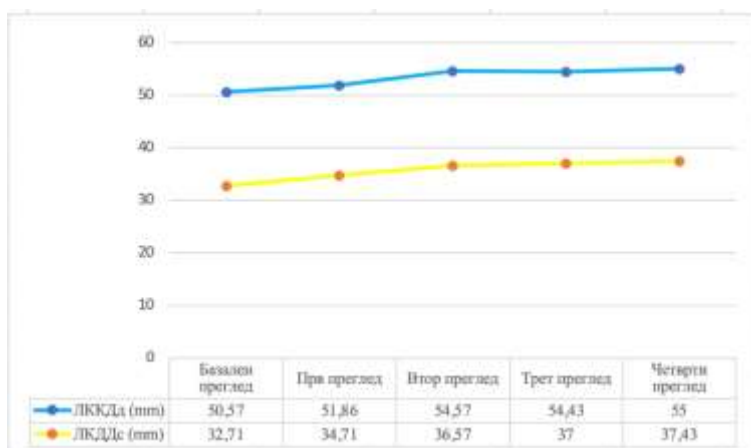
базалното кое беше поголемо, и меѓу пониските вредности на второто, третото и четвртото мерење во однос на првото мерење кои беше поголемо.

7.3.2. Ехокардиографски параметри

Пациентките (вкупно 7) кои примаа исклучиво антрациклински терапевтски протокол и беа со висок ризик за токсичност од терапијата, беа ехокардиографски следени на **базално ниво, на средина на терапија (прв преглед), после завршување на терапија (втор преглед), после 3 месеци од завршување на терапија (трет преглед) и после 12 месеци од завршување на терапија (четврти преглед).**

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите и волумените на левата комора (ЛК), како и систолната ЛК функција** дадена е на **табела 38.**

Димензиите на ЛК во дијастола и систола покажаа сукцесивен пораст од базалниот до последниот-четврти преглед кога димензиите беа најголеми (табела 38, графикон 34). Од вториот преглед натаму средните вредности на димензиите ги надминуваа референтните вредности (≤ 52 mm за дијастола, ≤ 35 mm за систола). Статистичка значајна разлика беше најдена за дијастолната димензија меѓу мерењето во базални услови кога димензијата беше најмала во однос на вториот, третиот и четвртиот преглед кога дијастолната димензија беше најголема. Статистички значајна разлика беше најдена за систолната димензија меѓу базалниот преглед кога димензијата беше најмала и првиот, вториот, третиот и четвртиот преглед на кој димензијата беше најголема (табела 38, графикон 43).



Графикон 43. Промена на внатрешните димензии на ЛК во дијастола и систола во петте временски точки на следење.

Табела 38. Ехокардиографските параметри на левокоморните димензии и волумени, како и систолна функција во петте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=7	Прв преглед n=7	Втор преглед n=7	Трет преглед n=7	Четврти преглед n=7
ЛКДд (mm)	50,57±2,63	51,86±3,80	54,57±3,99	54,43±2,76	55,00±3,16
II vs. Б (>)=0,034; III vs. Б (<)=0,047; IV vs. Б (<)=0,028					
ЛКДс (mm)	32,71±3,52	34,71±2,98	36,57±4,11	37,00±2,58	37,43±3,50
I vs. Б (>)=0,039; II vs. Б (>)=0,027; III vs. Б (>)=0,041; IV vs. Б (>)=0,028					
МКПд (mm)	10,71±1,25	10,71±1,49	10,43±0,78	10,14±1,06	9,57±1,27
III vs. Б (<)=0,041; IV vs. Б (<)=0,038; IV vs. I (<)=0,005; IV vs. II (<)=0,017; IV vs. III (<)=0,030					
ЗСд (mm)	9,14±0,90	8,86±1,34	9,14±1,06	9,00±0,81	8,71±0,95
p=H3					
ЛККДВ (ml)	91,43±22,78	91,43±10,72	98,43±5,94	100,43±9,62	102,29±9,37
II vs. I (>)=0,051; III vs. I (>)=0,037; IV vs. I (>)=0,019					
ЛККДВИ(ml/m2)	48,70±11,82	48,75±6,02	52,45±2,93	53,52±5,63	54,52±4,21
II vs. I (>)=0,053; III vs. I (>)=0,047; IV vs. I (>)=0,019; IV vs. II (>)=0,0001					
ЛККСВ (ml)	36,29±17,84	33,86±5,75	36,57±3,59	41,14±5,01	41,29±8,82
II vs. I (>)=0,046; III vs. I (>)=0,010; IV vs. I (>)=0,012; III vs. II (>)=0,014					
ЛККСВИ(ml/m2)	20,31±11,85	18,05±3,12	19,58±2,04	21,96±2,50	21,95±4,40
II vs. I (>)=0,025; III vs. I (>)=0,010; IV vs. I (>)=0,011; III vs. II (>)=0,019					
ЛКМ (g)	184,68±28,10	189,05±35,09	204,50±22,07	196,15±20,33	190,74±27,87
p=H3					
ЛКМИ (g/m2)	98,26±13,52	100,36±16,17	109,00±12,04	104,49±10,13	101,67±14,90
p=H3					
RWT (mm)	0,35±0,03	0,34±0,04	0,34±0,05	0,33±0,03	0,32±0,05
p=H3					
ЛКЕФ (%)	63,00±5,94	62,43±4,75	61,86±3,38	58,57±4,11	59,43±5,71
III vs. Б (<)=0,027; IV vs. Б (<)=0,056; III vs. I (<)=0,013; III vs. II (<)=0,021					
ФС (%)	35,43±4,27	32,57±2,50	32,86±3,23	31,57±1,27	32,00±3,05
I vs. Б (<)=0,025; II vs. Б (<)=0,035; III vs. Б (<)=0,054; IV vs. Б (<)=0,078					
Teiindex	0,44±0,02	0,44±0,02	0,44±0,03	0,43±0,03	0,44±0,02
p=H3					
УВ (ml)	55,29±6,18	57,57±6,21	61,43±4,99	59,29±6,29	61,00±2,82

p=H3					
УВИ (ml/m2)	29,49±,55	30,70±3,54	32,72±2,43	31,71±3,75	32,51±1,64
p=H3					
МВ (L/min)	4,08±0,81	4,56±1,21	4,44±0,56	4,33±0,67	4,33±0,75
p=H3					
МВИ(L/min/m2)	2,17±0,42	2,43±0,65	2,36±0,26	2,31±0,35	2,30±0,38
p=H3					
САДи	1,05±0,09	1,05±0,09	1,05±0,09	1,06±0,13	1,06±0,13
p=H3					
MAPSE (mm)					
Стран. сид	15,29±170	14,00±1,41	14,29±1,70	13,86±1,46	13,14±0,90
Септум	12,86±1,46	11,57±1,13	12,57±1,71	12,14±1,34	11,43±0,78
Долен сид	14,78±1,66	14,25±1,76	13,81±1,71	13,59±1,73	13,47±1,74
Преден сид	14,14±1,86	12,86±1,06	12,71±1,60	12,57±1,13	12,71±1,38
Просек	14,39±0,87	13,10±0,99	13,30±1,40	12,96±1,26	12,46±0,60
Стран. сид	I vs. Б (<)=0,022; IV vs. Б (<)=0,006; I vs. II (<)=0,009; IV vs. II (<)=0,047				
Септум	I vs. Б (<)=0,035; IV vs. Б (<)=0,094; I vs. II (<)=0,086				
Долен сид	I vs. Б (<)=0,042; II vs. Б (<)=0,0001; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б (<)=0,001; II vs. I (<)=0,028; III vs. I (<)=0,009; IV vs. I (<)=0,011				
Преден сид	I vs. Б (<)=0,012; II vs. Б (<)=0,008; III vs. Б (<)=0,005; IV vs. Б (<)=0,094				
Просек	I vs. Б (<)=0,005; II vs. Б (<)=0,058; III vs. Б (<)=0,010; IV vs. Б (<)=0,0001; IV vs. I (<)=0,038; III vs. II (<)=0,095; IV vs. II (<)=0,059				
s'TDI (cm/s)					
Септум	8,00±1,15	7,71±0,95	7,57±1,13	7,29±1,11	7,00±0,81
Стран. сид	9,43±1,71	9,29±1,60	8,43±1,90	8,29±1,38	8,00±1,15
Просек	8,71±1,25	8,50±1,25	8,00±1,47	7,78±1,14	7,50±0,86
Септум	IV vs. I (<)=0,094				
Стран. сид	IV vs. Б (<)=0,058; II vs. I (<)=0,078; IV vs. I (<)=0,063				
Просек	II vs. Б (<)=0,094; III vs. Б (<)=0,059; IV vs. Б (<)=0,047; IV vs. I (<)=0,062				

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=заден сид во дијастола; ЛККДВ= левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛККДВИ=левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМ=левокоморна маса; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површината на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index= myocardial performance index- MPI; УВ= ударен волумен; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МВ= минутен волумен; МВИ=индексирани за површина на телото минутен волумен; САДи= индекс на сидни абнормални движења; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во дијастола, од базално ниво до ниво после 3 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај пациентките со висок ризик изнесуваше средно $-7,90 \pm 8,33\%$ (максимум $-20,41\%$). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 3 пациентки, односно кај 42,9% од вкупниот број ($n=7$), а 5% зголемување кај 5 пациентки, односно кај 71,4%. Процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во дијастола, од базално ниво до ниво после 12 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај пациентките со висок ризик изнесуваше средно $-8,99 \pm 8,34\%$ (максимум $-20,41\%$). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 3 пациентки, односно кај 42,9% од вкупниот број ($n=7$), а над 5% зголемување кај 4 пациентки, односно кај 57,1% од вкупниот број ($n=7$).

Процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во систола, од базално ниво до ниво после 3 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај пациентките со висок ризик изнесуваше средно $-14,00 \pm 13,01\%$ (максимум $-32,26\%$). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 4 пациентки, односно кај 57,1% од вкупниот број ($n=7$), а над 5% зголемување кај 6 пациентки, односно кај 85,7%. Процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во дијастола, од базално ниво до ниво после 12 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај пациентките со висок ризик изнесуваше средно $-15,24 \pm 14,47\%$ (максимум $-35,48\%$). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 3 пациентки, односно кај 42,9% од вкупниот број ($n=7$), а над 5% зголемување кај 6 пациентки, односно кај 85,7% од вкупниот број ($n=7$).

Статистички значајни разлики во големината на промените на димензиите на ЛК во дијастола и систола меѓу 3 и 12 месеци не се најдени ($p=0,555$; $p=0,650$; последователно).

Дебелината на меѓупреткоморната преграда (МКП) во дијастола покажа сукцесивно намалување во временските точки на следење со најголема димензија при базалното мерење и најниска после 12 месеци следење (четврти преглед) (табела 38). Така, статистички значајно помала дебелина на МКП беше утврдена при третиот преглед во однос на базалниот, односно при четвртиот преглед во однос на сите други (табела 38).

Дебелината на задниот сид (3S) во дијастола покажа намалување на првиот, третиот и четвртиот преглед во однос на базалната вредност, но статистичка значајна разлика не беше најдена (табела 38).

Средната вредност на ЛК крајни волумени во дијастола дадена во апсолутна бројка и/или индексирана за површината на телото покажа пораст од првиот до последниот преглед, но сè уште во референтни рамки, со статистичка значајност меѓу првото мерење кое беше речиси идентично со базалното кое имаше значајно помал волумен во однос на второто, третото и четвртото мерење (табела 38, графикон 44). Четвртото мерење на индексираниот дијастолен волумен беше значајно поголемо и во однос на второто мерење.



Графикон 44. Промена на крајните волумени на ЛК во дијастола и систола дадени како апсолутна бројка и индексирани за површина на телото во петте временски точки на следење.

Средната вредност на ЛК крајни волумени во систола дадена во апсолутна бројка и/или индексирана за површината на телото покажа најголем пораст при третото и четвртото мерење во однос на базалното мерење и особено во однос на првото мерење (на средина на третман) кога беше измерен најмал волумен, но највисоките вредности беа и натаму во референтните. Статистички значајна разлика беше најдена меѓу најмалиот измерен волумен при првото мерење и оние во второт, третото и четвртото, односно волуменот при третото мерење беше значајно најголем во однос на второто мерење (табела 38, графикон 44).

Процентуалното зголемување на ЛК крајно дијастолен волумен индексиран за површината на телото, од базално ниво до ниво после 3 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки со висок ризик изнесуваше средно $-15,02 \pm 26,21\%$ (максимум $-42,68\%$). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во дијастола беше најдено кај 5 пациентки, односно кај 71,4% од вкупниот број ($n=7$) со идентичен број и процент за зголемување од 5%.

Процентуалното зголемување на ЛК крајно дијастолен волумен индексиран за површината на телото, од базално ниво до ниво после 12 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки со висок ризик изнесуваше средно $-16,33 \pm 22,92\%$ (максимум $-38,08\%$). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во дијастола беше најдено кај 5 пациентки, односно кај 71,4% од вкупниот број ($n=7$) со идентичен број и процент за зголемување од 5%.

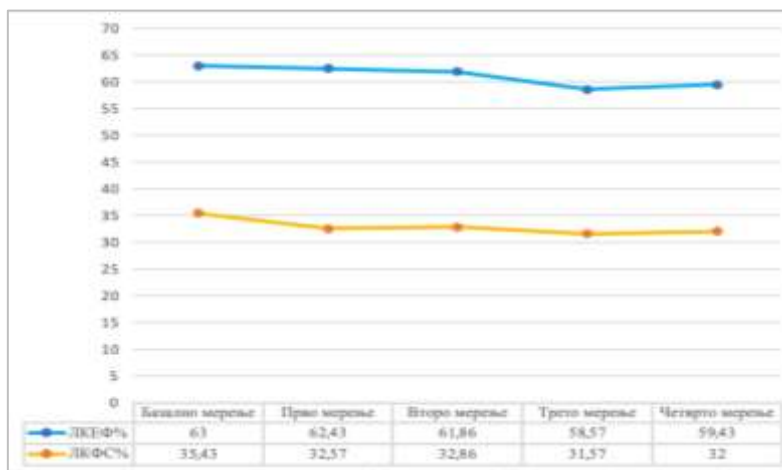
Процентуалното зголемување на ЛК крајно систолен волумен индексиран за површината на телото, од базално ниво до ниво после 3 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки со висок ризик изнесуваше средно $-28,25 \pm 44,21\%$ (максимум $-75,70\%$). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во дијастола беше најдено кај 5 пациентки, односно кај 71,4% од вкупниот број ($n=7$) со идентичен број и процент за зголемување од 5%.

Процентуалното зголемување на ЛК крајно дијастолен волумен индексиран за површината на телото, од базално ниво до ниво после 12 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки со висок ризик изнесуваше средно $-24,49 \pm 39,55\%$ (максимум $-76,44\%$). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во дијастола беше најдено кај 5 пациентки, односно кај 71,4% од вкупниот број ($n=7$) со идентичен број и процент за зголемување од 5%.

ЛК маса дадена како апсолутна бројка и/или индексирана за површината на телото покажа пораст во првото и второ мерење од базалната вредност, но потоа во третото и четврто мерење, значи по 3 и 12 месеци од прекин на терапијата покажа опаѓање, но остана над базалната вредност. Сите пет мерења покажаа средна вредност на индексираната ЛК маса која беше над референтната. Статистичката анализа не покажа значајни разлики меѓу мерењата (табела 38).

Релативната дебелина на сидот на ЛК (RWT) покажа сукцесивно намалување од базалното до последното-четврто мерење, но отсутствуваа значајни разлики меѓу мерењата (табела 38).

Левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ) покажа статистички значајно сукцесивно намалување од базалното до четвртото мерење, но за цело време беше во референтни рамки (табела 38, графикон 45). Постоеше статистички значајно помала вредност на ЛКЕФ% на третото и четвртото мерење во однос на базалната вредност, како и на третото мерење кое беше помало во однос на првото и второто



Графикон 45. Промена на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и фракционото скратување (ФС%) во петте временски точки на следење.

Процентуалното намалување на ЛКЕФ% од базално до ниво 3 месеци после завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки со висок ризик изнесуваше средно $6,70 \pm 5,87\%$ (максимално опаѓање од $16,67\%$). Над $\geq 10\%$ намалување на ЛКЕФ% беше забележано кај 2 пациентки или кај $28,6\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=7$). Намалување од $\geq 5\%$ на ЛКЕФ% беше најдено кај 4 пациентки или $57,1\%$. Процентуалното намалување на ЛКЕФ% од базално до ниво после 12 месеци од завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки со висок ризик изнесуваше средно $5,47 \pm 6,29\%$ (максимум $16,67\%$). Над $\geq 10\%$ намалување на ЛКЕФ% беше забележано кај една пациентка или кај $14,3\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=7$). Намалување од $\geq 5\%$ на ЛКЕФ% беше најдено кај 3 пациентки или $42,9\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=7$).

Фракционото скратување (ФС) покажа намалување од базалното мерење до четвртото мерење и сите измерени вредности од првото до четвртото беа под референтните рамки (табела 38, графикон 45). Статистичката анализата на секој од мерењата меѓу себе покажа постоење на значајно пониски вредности на првото, второто, третото (гранична значајност) и четвртото (гранична значајност) во споредба со базалната вредност.

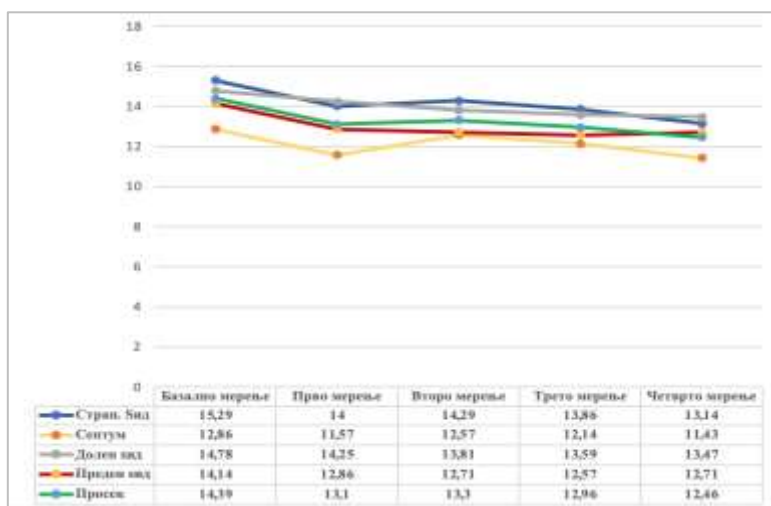
Tei-index-от (MPI) беше во референтни рамки во сите пет мерења кои беа речиси идентични, така што отсуствуваа статистички значајни разлики меѓу мерењата (табела 38).

Ударниот (УВ) и минутниот волумен (МВ) дадени како апсолутна бројка и/или индексирани за површината на телото беа во референтни рамки во сите пет

мерења. Показаа сукцесивно зголемување во петте точки на следење со мала разлика меѓу себе, така што отсутствуваше статистички значајна разлика меѓу мерењата.

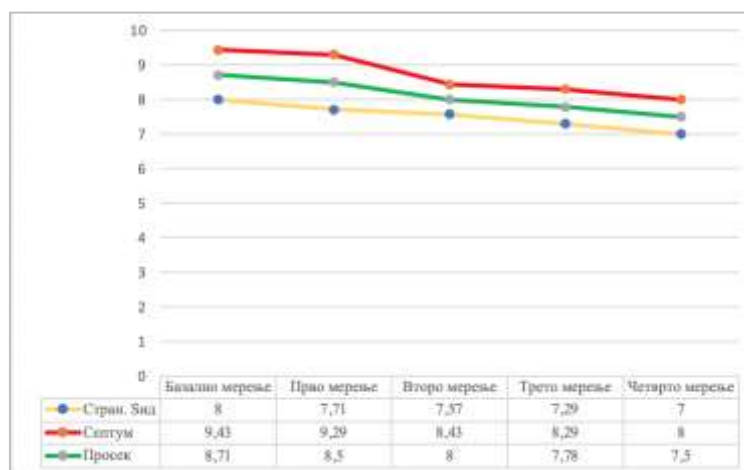
Скорот на сидните абнормални движења (САД) на 17 сегменти на ЛК беше речиси идентичен во сите пет точки на следење, лесно над референтната вредност со статистички незначајно зголемување при третото и четврто мерење (табела 38).

Систолното движење на митралниот прстен кон врвот на срцето (MAPSE) покажа намалување од базалната вредност во петте точки на следење измерено на кој било сид и/или земено како просек и за цело време беше во референтни рамки. Беа забележани статистички значајно пониски вредности на сите мерења во однос на базалното, но и меѓу нив, од кои најмногу разлики се забележаа во однос на MAPSE измерен на долниот сид и земен како просек (табела 38, графикон 46).



Графикон 46. Промена на систолно движење на митралниот прстен кон врвот на срцето мерено на ниво на страничен сид, септум, долен и преден сид, како и дадена како просек од четирите сида (MAPSE) во петте временски точки на следење.

Анализата на врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (s'TDI) покажа сукцесивно намалување во тек на петте мерења со најниски вредности на последното мерење (табела 38, графикон 47). Како на базалното мерење, така и сите следни мерења покажаа вредности на s'TDI кои беа во референтните рамки (>6 cm/s). Анализата покажа постоење на статистички значајно пониски вредности на четвртото мерење во однос на базалното и првото, но и разлики на третото со базалното мерење, како и второто во однос на базалното и првото мерење (табела 38).



Графикон 47. Промена на врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (s'TDI) во петте временски точки на следење.

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите и волумените на левата преткомора (ЛП), како и дијастолната ЛК функција** дадена е на табела 39.

Внатрешните димензии на ЛП покажаа незначајно намалување на вториот и трет преглед со зголемување на последниот преглед, но не повеќе од базалната вредност. Сите мерења беа во референтни рамки (табела 39).

ЛП волумени дадени како апсолутна бројка, односно индексирани за површината на телото покажаа пораст од првиот до последниот преглед со статистичка значајност меѓу третиот и четвртиот преглед само за неиндексираниот ЛП волумен (табела 39). И покрај порастот со тек на време, сепак, вредностите на сите параметри останаа во референтни рамки.

Анализата на трансмитралниот проток прикажана на табела 39 покажа незначаен почетен пораст на брзината на Е бранот до второто мерење, а потоа незначајно намалување, но се беше во референтни рамки. Е/А односот кој во сите мерења беше понизок од референтната рамка покажа незначајно намалување при четвртото мерење. Беше забележано значајно иницијално скратување на децелерационото време (DT) при првото мерење во однос на базалното, за потоа дојде до продолжување на DT во третото (имаше најдолго траење) и четвртото мерење при што значајно се разликуваа во однос на базалното и првото, односно второто мерење.

Сите измерени вредности на DT беа подолги од референтната рамка.

Табела 39. Промена на ехокардиографските параметри на лева преткомора и дијастолна функција во петте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=7	Прв преглед n=7	Втор преглед n=7	Трет преглед n=7	Четврти преглед n=7
ЛП (mm)	34,29±6,44	34,14±5,87	32,43±2,99	32,86±2,47	33,43±3,15
p=H3					
ЛПВ (ml)	41,33±13,00	41,41±12,69	42,618±11,02	42,07±9,09	44,61±10,05
IV vs. III (>)=0,048					
ЛПВИ (ml/m2)	21,96±6,56	21,95±6,25	22,60±5,25	22,34±4,31	23,05±5,65
p=H3					
E (cm/s)	57,43±13,45	60,14±10,90	61,71±13,22	58,57±12,81	57,71±13,52
p=H3					
E/A	0,69±0,15	0,68 ±0,15	0,69±0,07	0,69 ±0,08	0,66±0,15
p=H3					
DT (ms)	251,00±29,41	235,00±27,46	249,00±16,91	256,29±23,19	254,29±13,59
I vs. Б (<)=0,040; III vs. I (>)=0,086; IV vs. I (>)=0,059; III vs. II (>)=0,066					
IVRT (ms)	104,29±4,92	98,14±5,95	103,14±6,71	101,00±5,74	103,57±4,68
I vs. Б (<)=0,073; III vs. I (>)=0,058; IV vs. I (>)=0,036					
S/D	1,71±0,38	1,60±0,20	1,61±0,25	1,67±0,14	1,55±0,26
p=H3					
Ar (cm/s)	31,71±6,15	31,43±2,07	30,00±2,44	31,14±2,61	30,86±1,95
p=H3					
Ar-A траење (ms)	-42,00±20,43	-30,57±13,18	-42,86±23,09	-30,43±13,89	-21,57±11,57
IV vs. Б (>)=0,012; III vs. II (>)=0,050; IV vs. II (>)=0,072					
e' септум (cm/s)	7,0±1,29	6,29±0,95	5,86±1,34	5,86±0,9	5,71±1,13
IV vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,078					
e' стран. сид (cm/s)	7,71±1,60	7,71±1,60	7,86±1,21	7,00±0,57	7,0±1,15
III vs. II (<)=0,045; IV vs. II (<)=0,017					
e' просек (cm/s)	7,35±0,98	7,00±1,25	6,85±1,24	6,42±0,67	6,35±1,06
III vs. Б (<)=0,021; IV vs. Б (<)=0,038					
a' септум (cm/s)	12,00±2,58	11,14±1,95	12,00±1,73	11,43±1,90	10,43±2,50

p=H3					
а' стран. сид (cm/s)	12,71±2,43	12,43±2,82	13,14±3,02	12,86±1,86	12,29±3,25
p=H3					
а' просек (cm/s)	12,35±1,59	11,78±2,19	12,57±2,20	12,14±1,49	11,35±2,51
I vs. II (<)=0,052					
E/e' s	8,41±2,14	9,79±2,55	10,99±3,83	10,25±2,94	10,67±3,81
II vs. Б (>)=0,075; III vs. Б (>)=0,016					
E/e' l	8,05±3,59	8,21±2,93	8,03±2,44	8,42±2,02	8,58±2,65
p=H3					
E/e' просек	8,23±2,63	9,00±2,71	9,51±3,09	9,33±2,43	9,62±3,15
III vs. Б (>)=0,003					

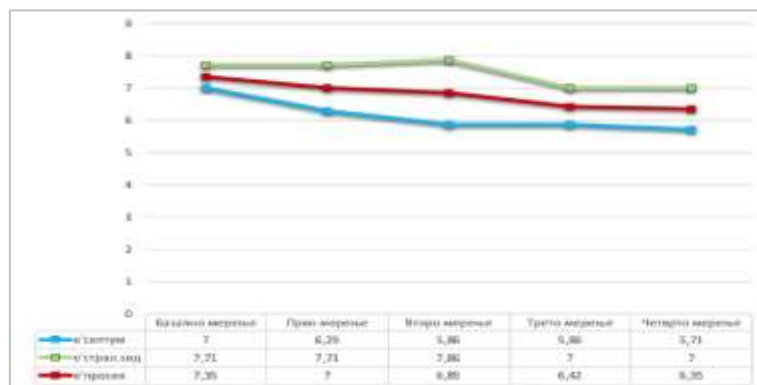
ЛП=лева преткомора; ЛПИ= левопреткоморна димензија индексирана за површината на телото; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; IVRT= изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ag= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ag-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер; а'= брзина мерена на ниво на митралниот прстен во доцна дијастола со Ткивен Доплер; E/e's-однос на ниво на септум, E/e'l-однос на ниво на страничен сид.

Интервентрикуларното релаксационо време (IVRT) покажа продолжување од референтната рамка во базални услови за да при првото мерење со гранична значајност се скрати и дојде во референтни рамки. Во третото и четврто мерење беше продолжено и со гранична значајност за третото и со значајност за четвртото мерење се разликуваше од првото мерење кое рековме беше во референтни рамки.

Во однос на измерените вредности на протокот низ пулмоналните вени дадени на табела 39, статистички значајни разлики во мерењата на петте временски точки отсуствуваа за односот S/D (во референтни рамки за сите мерења) и брзината на реверзниот проток низ пулмоналните вени (Ar).

Разликата Ar-A покажа намалување на негативноста најмногу при четвртото мерење при што статистички значајно се разликуваше во однос на базалното и второто (гранична значајност), а третото мерење беше со значајно поголема позитивност во однос на второто мерење.

Брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во рана дијастола мерена со Ткивен Доплер (e') на ниво на септум, страничен сид и земена како просек покажа сукцесивно опаѓање во петте временски точки на следење со најниска брзина на четвртото мерење (табела 39, графикон 48). Статистистички значајни разлики во мерењата беа најдени за септален сид: меѓу четвртото и базалното мерење, односно меѓу третото и првото мерење (гранична значајност); за страничен сид: меѓу третото и четвртото мерење во однос на второто и за брзина земена како просек: третото и четвртото мерење беше значајно пониско во однос на базалната вредност.



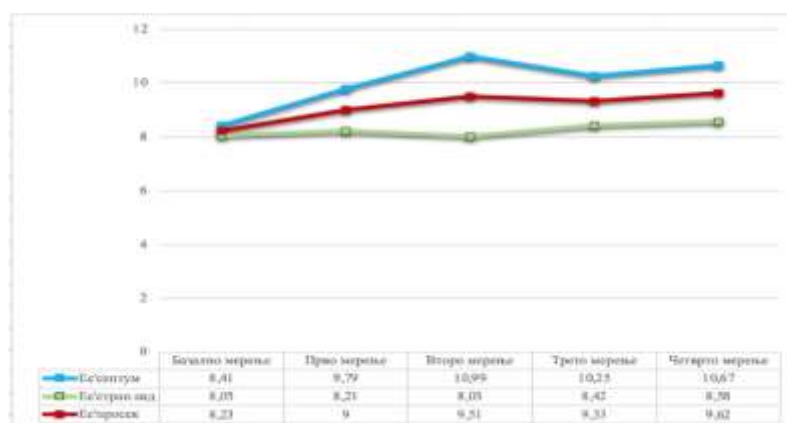
Графикон 48. Промена на e' на ниво на септум, страничен сид и дадена како просек во петте временски точки на следење.

Процентуалното намалување на брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во рана дијастола мерена со Ткивен Доплер (e') земена

како просек од двата зида, од базално ниво до ниво 3 месеци после завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки изнесуваше средно $11,83 \pm 9,68\%$ (максимално опаѓање од 25%). Над $\geq 5\%$ намалување на е' беше најдено кај 5 пациентки или кај 71,4% од вкупниот број на испитаници ($n=7$), односно над $\geq 10\%$ намалување беше најдено кај 4 пациентки или кај 57,1%. Процентуалното намалување на е' земена како просек од двата зида, од базално ниво до ниво 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки изнесуваше средно $13,00 \pm 13,50\%$ (максимално опаѓање од 28,57%). Над $\geq 5\%$ намалување на е' беше најдено кај 5 пациентки или 71,4% од вкупниот број на испитаници ($n=7$), односно над $\geq 10\%$ намалување на е' кај 4 пациентки или 57,1% од вкупниот број на испитаници ($n=7$).

Во однос на брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во доцна дијастола мерена со Ткивен Доплер (а') на ниво на септум покажа незначајно сукцесивно намалување, а на ниво на страничен сид и брзината земена како просек покажа варијабилни средни вредности, сепак најниски при четвртото мерење, но без статистичка значајност во однос на останатите мерења (табела 39).

И најпосле во однос на проценката на ЛК крутост преку проценка на ЛК притисок на полнење претставен со соодносот Е/е', мерењата покажаа најголем пораст на односот при второто (после прекин на терапија) и четвртото мерење (после 12 месеци на следење) било на ниво на септум, страничниот сид или односот изразен како просек (табела 39, графикон 49).



Графикон 49. Промена на притисокот на полнење на ЛК претставен со Е/е' односот на ниво на септум, страничен сид и даден како просек во петте временски точки на следење.

Мерењата на Е/е' само на ниво на септум после терапија, на 3 и 12 месеци од завршување на третманот беа над референтите рамки, додека другите беа во

референтни рамки. Постоеше статистички гранична или значајна разлика само на второто и третото мерење во однос на базалното на ниво на септум, и третото во однос на базалното мерење кога Е/е' беше земен како просек (табела 39).

Процентуалното зголемување на Е/е' земен како просек од базално ниво до ниво после 3 месеци од завршување на терапијата со антрацилин, кај 7 пациентки изнесуваше средно $-15,33 \pm 9,83\%$ (максимален пораст од $-27,39\%$). Над $\geq 5\%$ зголемување на Е/е' беше најдено кај 6 пациентки или $85,7\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=7$), односно над $\geq 10\%$ зголемување на Е/е' кај 5 пациентки или кај $71,4\%$. Процентуалното зголемување на Е/е' земен како просек од базално ниво до ниво 12 месеци после завршување на терапијата со антрацилин, кај 7 пациентки изнесуваше средно $-23,91 \pm 45,84\%$ (максимален пораст од $-72,77\%$). Над $\geq 5\%$ зголемување на Е/е' беше најдено кај 4 пациентки или $57,1\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=7$), односно над $\geq 10\%$ зголемување кај истите 5 пациентки или $71,4\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=7$).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите, волумените и функцијата на десното срце дадена е на табела 40.**

Внатрешните димензии на десната преткомора (ДП) и ДП волумен даден како апсолутна бројка (ДПВ) и/или индексиран за површината на телото (ДПВи) покажаа сукцесивно зголемување со најголема постигната вредност при последното мерење (табела 40, графикон 41), но сите беа во референтни рамки. Статистичката анализа на парови покажа постоење на значајно поголеми внатрешни димензии на ДП при третото мерење (3 месеци после терапија) во однос на базалното, првото и второто мерење, односно значајно поголема димензија на ДП при четвртото мерење во однос на првото.

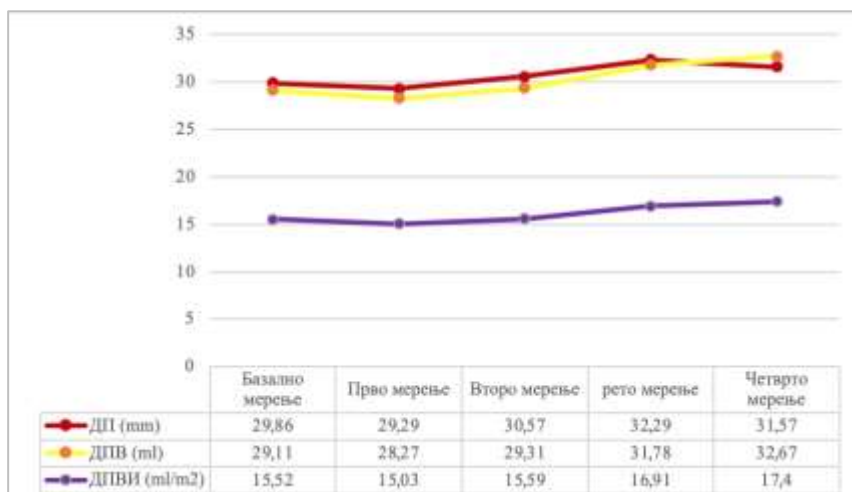
Анализата на мерењата меѓу себе во петте точки на следење на ДПВ и ДПВИ даде речиси идентични резултати покажувајќи постоење на значајно поголеми димензии на третото мерење во однос на базалното, првото и второто и идентичено за четвртото мерење (табела 40, графикон 50).

Внатрешните димензии на десната комора (ДК) мерени на базата покажаа сукцесивно зголемување со најголема димензија измерена при последното мерење, но во референтни рамки (табела 40).

Табела 40. Промена на ехокардиографските параметри на десна преткомора, десна комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок во петте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=7	Прв преглед n=7	Втор преглед n=7	Трет преглед n=7	Четврти преглед n=7
ДП (mm)	29,86± 3,13	29,29± 3,81	30,57± 2,29	32,29± 2,62	31,57± 3,15
	III vs. Б (>)=0,088; III vs. I (>)=0,031; IV vs. I (>)=0,034; III vs. II (>)=0,030				
ДПВ (ml)	29,11± 3,71	28,27± 5,01	29,31± 4,19	31,78± 4,08	32,67± 4,47
	III vs. Б (>)=0,054; IV vs. Б (>)=0,011; III vs. I (>)=0,004; IV vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,008; IV vs. II (>)=0,005				
ДПВи (ml/m ²)	15,52 ± 2,03	15,03 ± 2,37	15,59 ± 1,99	16,91 ± 1,88	17,40 ± 2,18
	III vs. Б (>)=0,055; IV vs. Б (>)=0,010; III vs. I (>)=0,004; IV vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,009; IV vs. II (>)=0,006				
ДКб (mm)	30,43± 2,87	28,71± 4,68	31,29± 1,25	31,86± 1,46	32,29± 1,97
	III vs. I (>)=0,054; IV vs. I (>)=0,038				
ДКИТ (mm)	26,86 ± 4,25	25,86± 8,63	29,00 ± 4,58	30,29 ± 4,15	30,43 ± 3,78
	III vs. Б (>)=0,057; IV vs. Б (>)=0,013				
TAPSE (mm)	21,14 ± 2,67	20,00 ± 1,82	19,29 ± 1,60	18,71 ± 1,49	19,43 ± 2,07
	II vs. Б (<)=0,052; III vs. Б (<)=0,024; III vs. I (<)=0,022; IV vs. I (<)=0,30				
FAC (%)	43,08 ± 6,54	41,24 ± 4,39	41,21 ± 4,46	40,31 ± 5,10	40,07 ± 4,78
	p=H3				
ДКs'TDI (ms)	12,86 ± 2,34	13,43 ± 1,39	13,43 ± 1,81	13,43 ± 2,07	13,29 ± 1,89
	p=H3				
ПАПс (mmHg)	18,41 ± 4,66	17,77 ± 7,06	17,87 ± 3,64	21,04 ± 4,29	21,76 ± 2,80
	IV vs. II (>)=0,040				
ПАПд (mmHg)	4,13 ± 0,25	4,18 ± 0,52	4,42 ± 0,82	4,78 ± 1,17	4,08 ± 0,34
	p=H3				

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВи= деснопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДКб= внатрешна димензија на десна комора на база; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; FAC= промена на фракционата ареа; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок

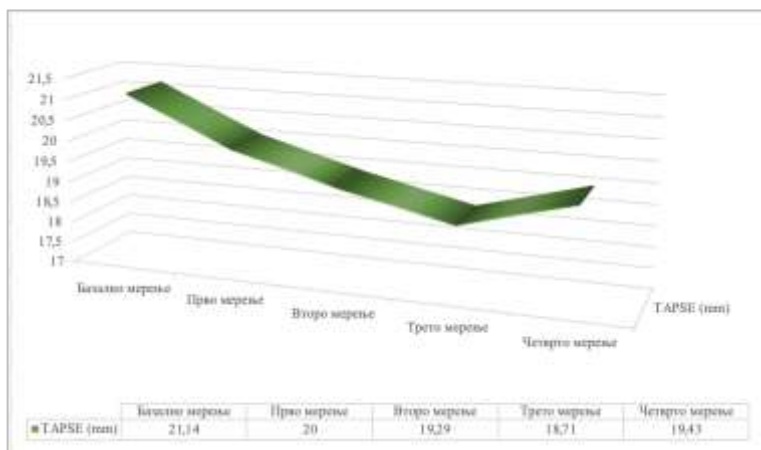


Графикон 50. Графички приказ на деснопреткоморни димензии и волумени во петте временски точки на следење.

Димензиите на ДК на базата измерени при третото и четвртото мерење значајно беа поголеми во однос на првото мерење (табела 40).

Вредноста на ДК мерена на истечниот тракт (ДКИТ) покажа зголемување при што на второто, третото и четвртото мерење ги надмина референтните рамки. Вредностите на третото и четвртото мерење статистички значајно беа поголеми од измерените димензии базално (табела 40).

Проценката, пак, на регионалната ДК функција преку мерење на TAPSE и ДКs'TDI покажа сукцесивно намалување на TAPSE (табела 40, графикон 51), додека вредноста на ДКs'TDI остана речиси идентична во тек на временските точки на следење (табела 40). Анализата покажа постоење на статистички значајно помала вредност при второто и трето мерење во однос на базалното, односно третото и четвртото мерење во однос на првото (табела 40).



Графикон 51. Графички приказ на средните вредности на TAPSE во петте временски точки на следење.

Мерењето на глобалната ДК функција (FAC%) покажа намалување во крајната точка на следење (четврто мерење), но не постоеше статистички значајна разлика во однос на петте мерења кои сите беа во референтни рамки (табела 40).

Пулмоналниот крвен притисок во систола покажа зголемување во крајната точка на следење и статистички значајно се разликуваше во однос на второто мерење, но како и да е сите мерења беа во референтни рамки. Притисокот во дијастола покажа речиси идентични вредности за време на следењето (табела 40).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите на асцендентната аорта и присуството на валвуларна болест** дадена е на табела 41.

Аортата на ниво на Валсалва покажа речиси идентична големина во петте точки на следење, а асцендентната покажа незначајно зголемување од базалната вредност до онаа измерена како најголема после 12 месеци (четврто мерење), но без статистички значајни разлики меѓу кое било мерење (табела 41).

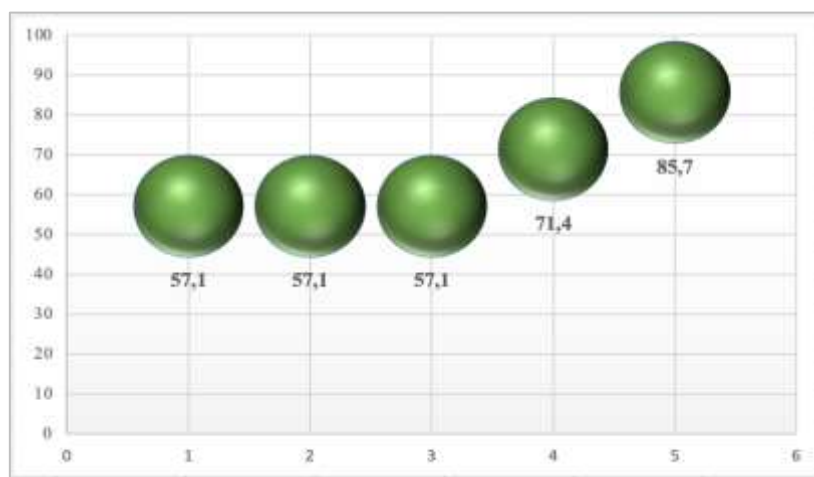
Аортна регургитација не постоеше на базално ниво, а потоа се појави кај една пациентка во првото мерење, но процентот на присуство не се зголеми.

Митралната регургитација, од друга страна, пак, покажа сукцесивно зголемување од базалното, првото и второто мерење кога постоеше кај 4 пациентки или кај 57,1% од испитаниците, за да при третото мерење се појави кај 5 пациентки или кај 71,4% од испитаниците, односно при четвртото мерење се појави кај 6 пациентки или кај 85,7% од вкупно 7 испитаници (табела 41, графикон 52), но статистички значајна разлика меѓу сите три мерења едно во однос на друго не беше најдена.

Табела 41. Ехокардиографски параметри на димензии на асцендентна аорта и присуство на валвуларна болест во петте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=7	Прв преглед n=7	Втор преглед n=7	Трет преглед n=7	Четврти преглед n=7
АоВалсал.(mm)	31,43±3,10	31,14±3,02	30,86±3,07	31,43±2,07	31,57±1,13
	p=H3				
Аоасценд (mm)	30,71±3,54	30,57±3,64	31,00±3,16	32,14±2,79	32,29±2,05
	p=H3				
АР прис. (n/%)	0	1/14,3	1/14,3	1/14,3	1/14,3
	p=H3				
МР прис. (n/%)	4/57,1	4/57,1	4/57,1	5/71,4	6/85,7
	p=H3				

Ао=аорта; АР=аортна регургитација; МР=митрална регургитација.



Графикон 52. Процентуална застапеност на митрална регургитација (МР) во петте временски точки на следење.

Анализата на промените на следените параметри на **ЛК деформација** дадени се на табела 42.

Процентуалните вредности на ЛК миокардната деформација измерени на кој било пресек и/или земени како глобална ЛК деформација покажаа сукцесивно зголемување на деформацијата, односно намалување на негативноста со најниски вредности 12 месеци од давање на терапијата, со исклучок на двошуплинскиот пресек кој достигна најпозитивни вредности при третото мерење, односно 3 месеци од прекин на терапијата (табела 42, графикон 53).

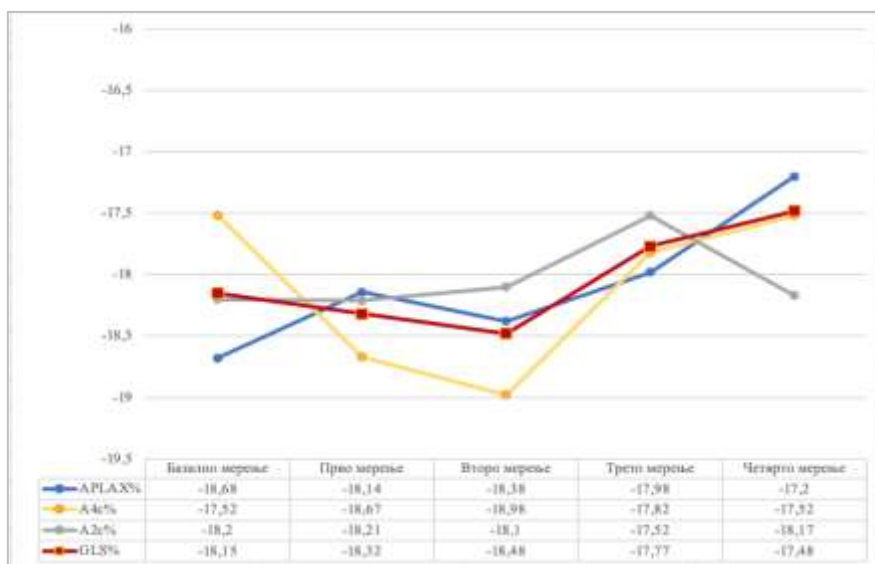
Притоа, на ниво на надолжен тришуплински пресек (APLAX) постоеше разлика со гранична значајност на четвртото мерење во однос на базалната вредност и второто мерење, на ниво на четиришуплински апикален пресек (A4c) значајна разлика постоеше само меѓу четвртото и второ мерење, додека на ниво на двошуплински апикален пресек (A2c), статистички значајни разлики не беа забележани (табела 42).

Табела 42. Ехокардиографски параметри на миокардна деформација ЛК измерени на базално ниво.

Параметар	Баз. преглед n=7	Прв преглед n=7	Втор преглед n=7	Трет преглед n=7	Чет. преглед n=7
ЛК APLAX (%)	-18,68 ± 1,25	-18,14 ± 3,74	-18,38 ± 1,88	-17,98 ± 1,82	-17,20 ± 1,90
IV vs. Б (>)=0,099; IV vs. II (<)=0,051					
ЛК A4c (%)	-17,52 ± 2,49	-18,67 ± 3,31	-18,98 ± 2,63	-17,82 ± 2,77	-17,52 ± 2,49
IV vs. II (<)=0,034					
ЛК A2c (%)	-18,20 ± 1,53	-18,21 ± 2,74	-18,10 ± 2,26	-17,52 ± 1,70	-18,17 ± 2,04
p=H3					
ЛК GLS (%)	-18,15 ± 1,35	-18,32 ± 2,99	-18,48 ± 2,14	-17,77 ± 1,79	-17,48 ± 1,72
III vs. II (>)=0,023; IV vs. II (>)=0,062					

Сер. LS < 13% (n/%)	1/14,3	5/71,4	5/71,4	5/71,4	6/85,7
	p=H3				
Бр сер. LS < 13%	3,14 ± 2,67	3,00 ± 2,70	2,57 ± 2,63	3,14 ± 2,67	5,43 ± 3,25
	IV vs. I (>)=0,067; IV vs. II (>)=0,038; IV vs. III (>)=0,097				

APLAX=апикален надолжен пресек; A4с= апикален 4- шуплински поглед; A2с= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.



Графикон 53. Приказ на процентуалната застапеност на ЛК миокардната деформација во петте временски точки на следење.

Глобалната ЛК деформација (GLS%) земена како средна вредност покажа сукцесивно зголемување на деформацијата, односно намалување на негативноста (позитивизирање) со најниски вредности после 12 месеци од прекин на терапијата (четврто мерење) (табела 42, графикон 53). Статистички значајна разлика беше најдена меѓу третото и четврто мерење во однос на второто кое беше со највисока негативна вредност.

Сите вредности на ЛК деформација беа во рамки на долната нормална вредност од најмалку -17%.

Процентот на присутни сегменти со <13% миокардна деформација незначајно се зголеми после 12 месеци од прекин на терапијата во однос на почетното (базално) мерење (табела 42). Апсолутниот број на сегменти со ЛК деформација < 13% покажа најголеми средни вредности при последното мерење (четврто) кои со гранична значајност беа поголеми во однос на првото и третото мерење, а со значајност во однос на второто (табела 42).

Процентуалното влошување (позитивизирање) на GLS% од базално ниво до 3 месеци после завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки

изнесуваше средно $1,86 \pm 10,33\%$ (максимално влошување од $13,53\%$). Позитивизирање (влошување) од $\geq 15\%$ на GLS% не беше најдено, позитивизирање (влошување) од $\geq 10\%$ на GLS% беше најдено кај еден пациент или кај $14,3\%$ од испитаниците, и позитивизирање (влошување) на GLS% од $\geq 5\%$ беше најдено кај 3 пациентки или кај $42,9\%$ од испитаниците.

Процентуалното влошување (позитивизирање) на GLS% од базално ниво до 12 месеци после завршување на терапијата со антрациклини, кај 7 пациентки изнесуваше средно $3,28 \pm 11,38\%$ (максимално влошување од $18,84\%$). Позитивизирање (влошување) од $\geq 15\%$ на GLS% беше најдено кај еден пациент или кај $14,3\%$, позитивизирање (влошување) од $\geq 10\%$ на GLS% беше најдено кај еден пациент или кај $14,3\%$ од испитаниците, и позитивизирање (влошување) на GLS% од $\geq 5\%$ беше најдено кај 3 пациентки или кај $42,9\%$ од испитаниците.

Корелации на следените ехокардиографски параметри со тропонин и вкупна антрациклинска доза кај пациентките кои беа на третман со антрациклини и имаа висок ризик од антрациклинска токсичност

Статистички значајните и/или оние со гранична значајност корелации на следените ехокардиографски параметри регистрирани после 3 и 12 месеци од почеток на третман со нивото на тропонин измерено после терапија и вкупната доза на антрациклин, дадени се на табела 43.

Табела 43. Значајни и гранично значајни корелации на ехокардиографски параметри регистрирани после 3 и 12 месеци од завршеток на третман со нивото на тропонин измерено после терапија и вкупната примена доза на антрациклин индексирани за површина на телото.

Параметар	Тропонин (ng/ml)		Вк. индексирани доза (mg/m ²)	
	После 3 м	После 12 м	После 3 м	После 12 м
ЛКДд (mm)	$r=0,824; p=0,023$	-	$r=0,775; p=0,041$	-
ЛКДс (mm)	$r=0,735; p=0,060$	-	$r=0,778; p=0,039$	-
МКПд (mm)	$r=-0,681; p=0,092$	-	-	-
RWT	$r=-0,681; p=0,092$	-	-	-
Teiindex	$r=0,842; p=0,018$		$r=0,679; p=0,094$	$r=0,767; p=0,044$
ДК s'TDI (cm/s)	-	$r=-0,724; p=0,064$	$r=-0,982; p=0,0001$	$r=-0,837; p=0,019$
TAPSE (mm)	-	-	-	$r=-0,739; p=0,058$

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; RWT=релативна сидна дебелина; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер; TAPSE= систолно движење на трикуспиден прстен

Анализата на корелациите со нивото на тропонин измерено после терапија дадени на табела 43, покажа значајна поврзаност на неговата повисока вредност

после 3 месеци од завршување на третманот со антрациклин, со повисоката внатрешна ЛК димензија во дијастола и систола, со намалената дебелина на септумот и намалената релативна дебелина на сидовите (RWT) и со повисок Teiindex. После 12 месеци од завршување на третманот со антрациклин, повисока вредност на последното мерење на тропонин беше значајно поврзано само со намалената брзина на s'TDI на десната комора.

Анализата на корелациите со вкупната доза на цитостатикот индексирана за површината на телото дадени на табела 43, покажа значајна поврзаност на неговата повисока доза после 3 месеци од завршување на третманот со антрациклин, со повисоката внатрешна ЛК димензија во дијастола и систола, со повисок Teiindex и со намалената брзина на s'TDI на десната комора. После 12 месеци од завршување на третманот со антрациклин, повисоката доза на цитостатикот беше значајно поврзана со повисокиот Teiindex, намалената брзина на s'TDI на десната комора и со намаленото систолно движење на трикуспидниот прстен (TAPSE).

Иако не постоеше статистички значајна поврзаност на нивоата на тропонин и вкупната доза на цитостатикот со ЛКЕФ% и ЛК деформација, сепак во оваа група на пациентки со висок ризик од антрациклинска токсичност постоеше тенденција кон намалување на ЛКЕФ% и позитивизирање на ЛК деформација со зголемување на нивото на тропонин, односно дозата на цитостатикот.

7.4. Терапија со антрациклини и херцептин

7.4.1. Лабораториски параметри

Промената на следените лабораториски параметри: базална вредност пред почеток на терапијата со антрациклин, прво мерење по завршување на терапија со антрациклин, второ мерење на средина на циклус со херцептин и трето мерење после завршување на терапија со херцептин, дадена е на табела 44.

Споредбата на четирите мерења меѓу себе, покажа значајно намалување на нивото на ензимот AST при првото и третото мерење во однос на базалното, односно при третото мерење во однос на второто (табела 44). Во однос на ензимот ALT тој покажа сукцесивен пораст во трите последователни мерења од базалното

со највисоки вредности при третото мерење кои беа значајно повисоки во однос на првото и второ мерење (табела 44).

Табела 44. Споредба на следените лабораториските параметри во 4 временски точки.

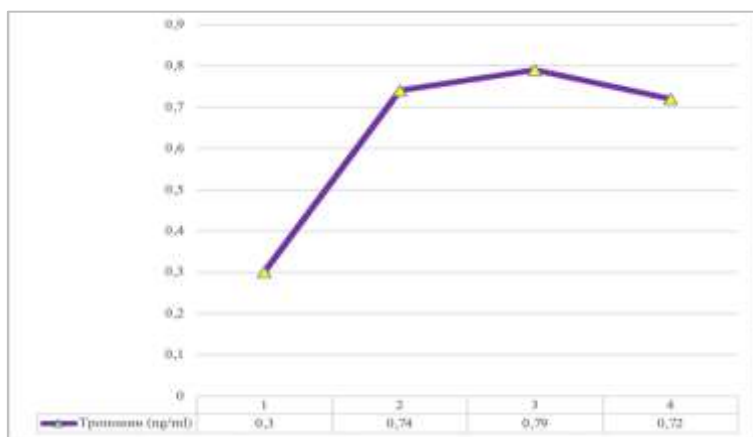
Параметар	Базално мер.	Прво мер.	Второ мер.	Трето мер.
AST (U/l)	27,39±10,97	22,13±6,72	24,63±6,80	21,97±5,15
	I vs. Б (<)=0,009; III vs. Б (<)=0,007; III vs. II (<)=0,043			
ALT (U/l)	30,49±15,48	31,09±10,03	33,27±10,97	34,53±9,56
	III vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001			
Уреа (mmol/l)	4,77±1,36	4,55 ±1,15	4,77±1,32	4,94±0,96
	III vs. I (>)=0,037			
Креатинин (mmol/l)	63,55±10,68	65,42±11,83	66,70±11,33	66,63±11,19
	II vs. Б (>)=0,058; III vs. Б (>)=0,012			
Албумин (g/l)	42,16±6,28	40,45±3,24	41,86±2,38	41,93±3,76
	II vs. I (>)=0,037; III vs. I (>)=0,046			
Тропонин (ng/ml)	0,30 ±0,17	0,74 ±0,19	0,79 ±0,16	0,72 ±0,15
	I vs. Б (>)=0,0001; II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,0001; III vs. II (<)=0,079			
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	97,05 ±14,65	95,25±17,26	93,69±16,94	93,77±16,49
	III vs. Б (<)=0,013			

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата

Највисоко ниво на уреата во крв беше измерено при третото мерење кое статистички значајно беше поголемо во однос на првото (табела 44), а нивото на креатинин во серум се зголемуваше од базалното до третото мерење кога имаше најголема вредност при што статистички значајни разлики беа најдени меѓу второто и третото мерење кои беа поголеми, во однос на базалното (табела 44).

Албуминот во серум покажа опаѓање од базалното до следните мерења со најголемо опаѓање по завршување на антрациклинската терапија (прво мерење) за да потоа лесно порасне, но не успеа да ја достигне средната базална вредност. Така, се регистрираше значајна разлика меѓу второто и трето мерење во однос на најниското ниво на првото мерење (табела 44).

Нивото на тропонин во серум покажа сукцесивен пораст од базалното до второто мерење кога беше највисоко, за да потоа опадне, но и натаму беше над базалната вредност (табела 44, графикон 54). Анализата покажа постоење на статистички значајно повисоки вредности на тропонинот на првото, второто и третото мерење во однос на базалното, како и третото мерење во однос на второто мерење.



Графикон 54. Графички приказ на нивоата на тропонинот во четирите временски точки на следење.

Во однос на ГФР таа покажа сукцесивно опаѓање од базалното до нивото измерено при третото мерење (табела 44). Значајни разлики беа најдени меѓу пониските вредности на третото мерење во однос на базалното кое беше поголемо.

7.4.1.1. Ниво и промена на лабораториските анализи согласно антрациклински ризик

Евалуацијата на испитуваните лабораториски анализи поделени според антрациклински ризик за токсичност на: низок и среден ризик, кај пациентките по прекин на антрациклинска терапија (прво мерење) и по прекин на терапија со херцептин (трето мерење), покажа (табела 45) дека кај пациентките со среден ризик во споредба со оние со низок ризик: нивоата на AST и ALT по антрациклинската терапија беа незначајно помали, односно по прекин на терапијата со херцептин беа незначајно поголеми.

Табела 45. Ниво на следените лабораториски параметри поделени според изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност, а мерени по прекин на антрациклинската терапија, односно по прекин на терапијата со херцептин.

Параметар	Низок ризик n=15	Среден ризик n=16	p
AST (U/l) по антрац. терапија	22,80±6,48	21,51±7,09	0,601
AST (U/l) по херцептин терапија	21,14±4,53	22,75±5,71	0,393
ALT (U/l) по антрац. терапија	32,07±10,77	30,17±9,54	0,608
ALT (U/l) по по херцептин терапија	32,83±9,92	36,13±9,24	0,346
Уреа (mmol/l) по антрац. терапија	4,26±0,68	4,81±1,44	0,192
Уреа (mmol/l) по херцептин терапија	4,40±0,67	5,45±0,92	0,001
Креатинин (mmol/l) по антрац. терапија	62,16±6,08	68,48±14,99	0,139
Креатинин (mmol/l) по херцептин терапија	63,66±8,10	69,42±13,12	0,155

Албумин (g/l) по антрац. терапија	41,00±3,14	39,93±3,35	0,369
Албумин (g/l) по херцептин терапија	42,01±4,06	41,85±3,60	0,903
Тропонин (ng/ml) по антрац. терапија	0,67±0,19	0,81±0,18	0,051
Тропонин (ng/ml) по херцептин терапија	0,72±0,12	0,73±0,19	0,841
ГФР (ml/min/1,73 m ²) по антрац. терапија	103,53±10,16	87,50±19,15	0,007
ГФР (ml/min/1,73 m ²) по херцепт. терапија	100,40±10,03	87,56±19,11	0,028

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Кај пациентките со среден ризик, уреата во крвта по антрациклинската терапија незначајно порасна во однос на оние со низок ризик, додека по терапијата на херцептин овој пораст беше со статистичка значајност. Креатининот незначајно порасна по прекин на обата третмани кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик. Нивото на албумин беше статистички незначајно пониско кај пациентките со среден ризик било да беше мерен по антрациклинска терапија или по терапија со херцептин. Тропонинот во серум значајно порасна кај пациентките со среден ризик во однос на оние со низок ризик после антрациклинската терапија, додека овој пораст беше статистички незначаен по примање на терапија со херцептин. ГФР имаше речиси идентична вредност по прекин на обата третмани кај пациентите со умерен ризик, додека покажа значајно опаѓање во групата со висок ризик за речиси идентични вредности како по прекин на антрациклинската терапија, така и по прекин на терапијата со херцептин.

Корелацијата на лабораториските параметри со антрациклинскиот ризик измерени во три точки на следење (базално ниво, по прекин на антрациклин и по прекин на херцептин) дадена е на табела 46.

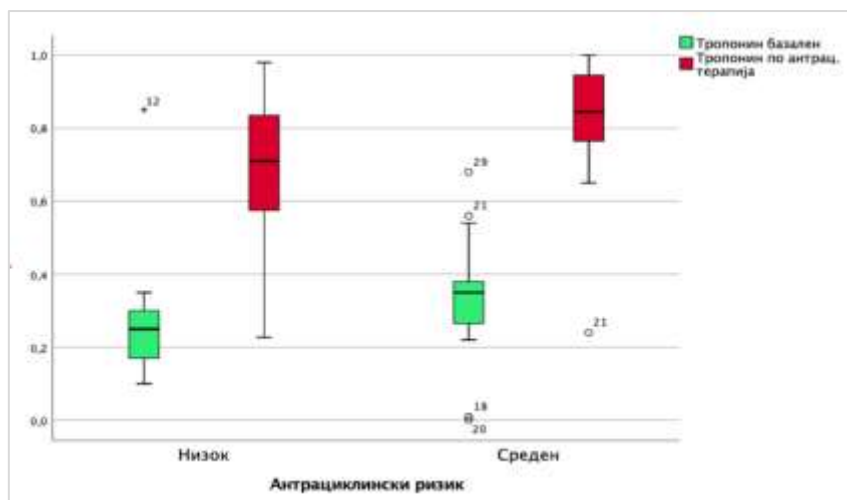
Табела 46. Значајни и гранично значајни корелации на следените лабораториски параметри со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Базално ниво	По терапија со антрациклин (прво мерење)	По терапија со херцептин (трето мерење)
Уреа (mmol/l)	-	-	r=0,552;p=0,001
Креатинин (mmol/l)	-	r=0,332;p=0,068	-
Тропонин (ng/ml)	r=0,383;p=0,033	r=0,441;p=0,013	-
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	r=-0,314;p=0,085	r=-0,472;p=0,007	r=-0,395;p=0,028

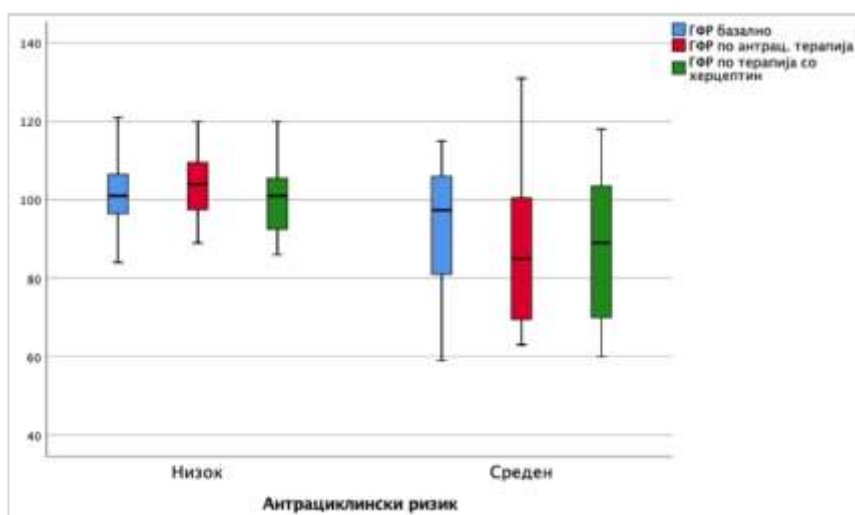
AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Поизразениот антрациклински ризик беше поврзан во базални услови со: поголемото ниво на тропонин и пониското ниво на ГФР; по терапија со антрациклин со: повисоки нивоа на креатинин и тропонин и пониско ниво на

ГФР; и по терапија со херцептин: со повисоко ниво на уреа и пониско ниво на ГФР (табела 46, графикони 55 и 56).



Графикон 55. Графички приказ на корелациите на нивото на тропонин во серум согласно антрациклинскиот ризик пред и после терапија со антрациклин.



Графикон 56. Графички приказ на корелациите на висината на ГФР согласно антрациклинскиот ризик пред и после терапија со антрациклин, односно после терапија со херцептин.

7.4.1.2. Ниво и промена на лабораториските анализи согласно херцептински ризик

Евалуацијата на испитуваните лабораториски анализи поделени според херцептински ризик за токсичност на: умерен и висок ризик, кај пациентките на средина од третманот со херцептин (второ мерење) и по прекин на терапија со херцептин (трето мерење), покажа (табела 47) дека кај пациентките со висок во споредба со оние со умерен ризик нивоата на AST и ALT мерени на средина или

по терапија со херцептин беа незначајно повисоки, додека нивото на уреа и креатинин во истите точки на мерење беа значајно повисоки. Албуминот во крвта покажа незначаен пораст на средината од терапија со херцептин, за да потоа незначајно опадне на крајот од терапијата. Иако нивото на тропонин во крвта се намалуваше од првата кон втората точка, намалувањето немаше статистичка значајност, а кај пациентите со висок ризик имаше поголеми абсолютни вредности од оние со умерен ризик. ГФР која имаше речиси идентична вредност на средина и по терапија со херцептин, покажа значајно пониски вредности кај пациентите со висок ризик во однос на оние со умерен.

Табела 47. Ниво на следените лабораториски параметри поделени според изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност, а мерени на средина од терапија со херцептин и по прекин на терапијата со херцептин.

Параметар	Умерен ризик n=20	Висок ризик n=11	p
AST (U/l) ср. од херц. терапија	24,50±5,94	24,86±8,49	0,889
AST (U/l) по херц. терапија	21,80±4,70	22,27±6,11	0,812
ALT (U/l) ср. од херц. терапија	32,75±9,06	34,22±14,26	0,726
ALT (U/l) по херц. терапија	32,67±9,44	37,91±9,24	0,148
Уреа (mmol/l) ср. од херц. терапија	4,32±1,01	5,59±1,47	0,008
Уреа (mmol/l) по херц. терапија	4,59±0,76	5,58±0,98	0,004
Креатинин (mmol/l) ср. од херц. терапија	63,17±8,06	73,14±13,81	0,016
Креатинин (mmol/l) по херц. терапија	62,78±8,30	73,63±12,71	0,007
Албумин (g/l) ср. од херц. терапија	41,33±1,93	42,82±2,89	0,096
Албумин (g/l) по херц. терапија	42,22±3,76	41,40±3,90	0,574
Тропонин (ng/ml) ср. од херц. терапија	0,76±0,15	0,83±0,17	0,331
Тропонин (ng/ml) по херц. терапија	0,72±0,12	0,74±0,21	0,664
ГФР (ml/min/1,73 m ²) ср. од херц. терапија	100,83±12,17	80,72±17,11	0,001
ГФР (ml/min/1,73 m ²) по херц. терапија	100,85±10,12	80,90±18,41	0,001

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

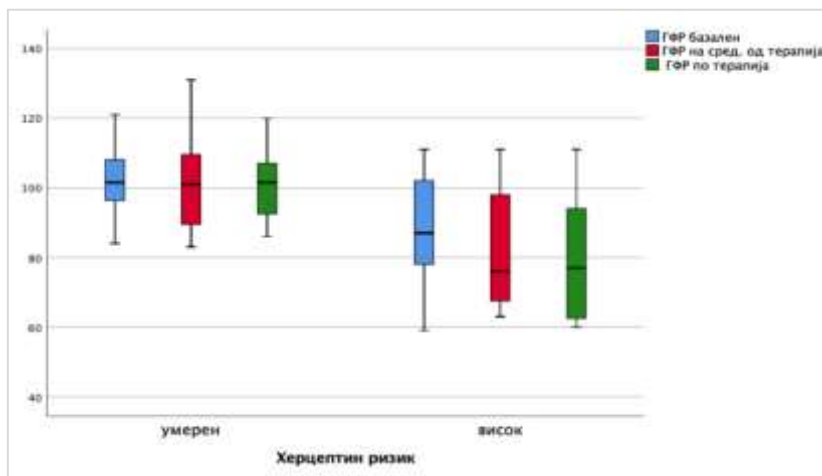
Корелацијата на лабораториските параметри со херцептински ризик измерени во три точки на следење (базално ниво, на средина и по прекин на терапија со херцептин) дадена е на табела 48.

Табела 48. Значајни и гранично значајни корелации на следените лабораториски параметри со изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност.

Параметар	Базално ниво	Среде терапија со херцептин (прво мерење)	По терапија со херцептин (трето мерење)
Уреа (mmol/l)	r=0,368;p=0,042	r=0,466;p=0,008	r=0,500;p=0,004
Креатинин (mmol/l)	-	r=0,428;p=0,016	-
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	r=-0,475;p=0,007	r=-0,577;p=0,001	r=-0,588;p=0,001

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Поизразениот херцептински ризик беше поврзан во базални услови со: поголемото ниво на уреа и пониското ниво на ГФР; на средина од терапија со херцептин со: повисоки нивоа на уреа и креатинин, како и пониско ниво на ГФР; и по терапија со херцептин: со повисоко ниво на уреа и пониско ниво на ГФР (табела 48, графикон 57).



Графикон 57. Графички приказ на корелациите на висината на ГФР согласно ризикот од херцептин токсичност пред, на средина и после терапија со херцептин.

7.4.2. Промена на ехокардиографските параметри во тек на терапија

Пациентките кои се лекуваа со антрациклински протокол, а потоа секвенционално херцептин, беа ехокардиографски следени на **базално ниво, прв преглед** после завршување на антрациклинска терапија, **втор преглед** на 3 месеци од примање херцептин, **трет преглед** на 6 месеци од примање на херцептин, **четврти преглед** на 9 месеци од примање на херцептин и **петти преглед** по завршување на херцептин (одговара и на 12 месеци од завршување на антрациклинска терапија).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите и волумените на левата комора (ЛК), како и систолната ЛК функција** дадена е на табела 49.

Димензиите на ЛК во дијастола и систола земени како средна вредност покажаа слаб пораст од базалното до првото мерење по прекин на антрациклинската терапија. Потоа дојде до слаб пораст со речиси идентични вредности при второто и трето мерење, за да димензиите пораснат при четвртото и особено петтото мерење кога имаа вредности над референтните (табела 49, графикон 58).

Табела 49. Промена на ехокардиографските параметри на левокоморните димензии и волумени, како и систолна функција во шесте точки на следење.

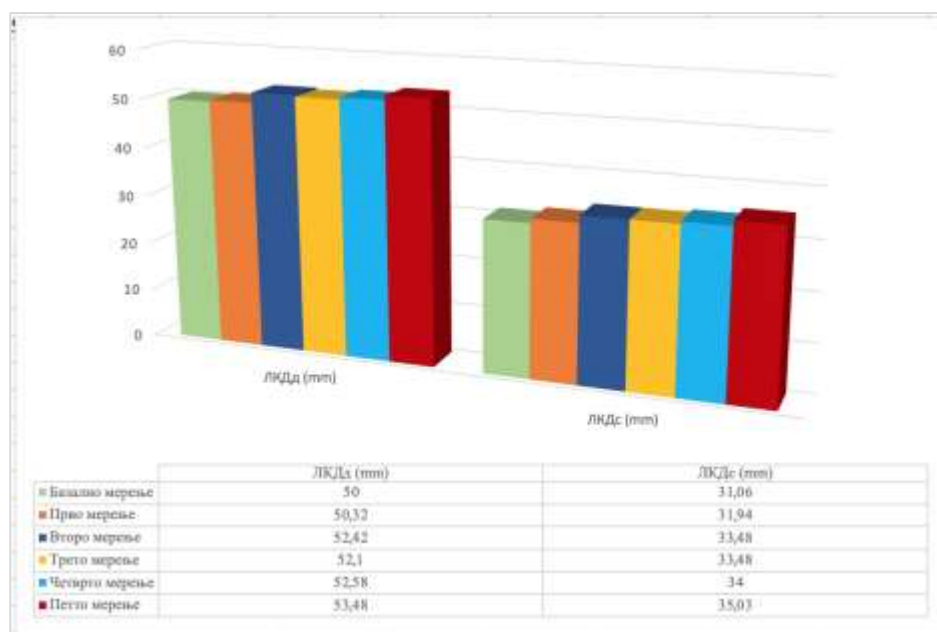
Параметар	Базален преглед n=31	Прв преглед n=31	Втор преглед n=31	Трет преглед n=31	Четврти преглед n=31	Пети преглед n=31
ЛКДд (mm)	50,00±4,02	50,32±3,99	52,42±3,44	52,10±4,30	52,58±3,29	53,48±3,56
	II vs. Б (>)=0,002; III vs. Б (>)=0,010; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,010; IV vs. I (>)=0,010; V vs. I (>)=0,0001; V vs. III (>)=0,065					
ЛКДс (mm)	31,06±3,46	31,94±3,44	33,48±3,10	33,48±3,71	34,00±2,76	35,03±3,03
	II vs. Б (>)=0,001; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,005; III vs. I (>)=0,008; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,010; V vs. IV (>)=0,020					
МКПд (mm)	9,81±1,64	9,71±1,48	9,55±1,28	9,58±1,28	9,23±1,60	9,23±1,60
	IV vs. Б (<)=0,004; V vs. Б (<)=0,006; IV vs. I (<)=0,002; V vs. I (<)=0,009; IV vs. II (<)=0,057; V vs. II (<)=0,067; IV vs. III (<)=0,039; V vs. III (<)=0,039					
ЗСд (mm)	8,87±1,23	8,71±1,32	8,58±1,20	8,13±1,14	7,94±1,26	7,74±1,29
	III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,003; IV vs. I (<)=0,005; V vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,011; IV vs. II (<)=0,0021; V vs. II (<)=0,001; V vs. III (<)=0,063					
ЛККДВ (ml)	92,52±13,27	93,97±13,09	99,03±12,50	101,32±15,46	101,42±13,93	104,03±9,91
	II vs. Б (>)=0,011; III vs. Б (>)=0,002; IV vs. Б (>)=0,001; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,006; III vs. I (>)=0,004; IV vs. I (>)=0,001; V vs. I (>)=0,001; IV vs. II (>)=0,042					
ЛККДВИ (ml/m ²)	51,34±9,21	52,95±7,86	54,72±10,03	56,95±8,13	56,93±7,07	58,42±5,60
	II vs. Б (>)=0,073; III vs. Б (>)=0,002; IV vs. Б (>)=0,001; V vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,004; IV vs. I (>)=0,001; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,037					
ЛККСВ (ml)	30,48±6,89	30,65±6,98	35,03±5,86	35,97±6,41	36,71±7,22	37,94±6,14
	II vs. Б (>)=0,001; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,000; V vs. II (>)=0,022					
ЛККСВИ (ml/m ²)	16,84±3,59	19,08±9,81	19,69±3,27	20,15±3,34	20,55±3,57	21,31±3,49
	II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,022					
ЛКМ (g)	169,99±48,18	167,37±49,05	174,41±43,58	169,73±44,16	163,43±41,87	166,33±41,05
	IV vs. II (<)=0,010; V vs. II (<)=0,073					
ЛКМИ (g/m ²)	94,46±24,30	93,21±24,49	98,33±22,41	94,54±22,01	91,78±21,71	93,07±21,44
	II vs. I (>)=0,067; IV vs. II (<)=0,010; V vs. II (<)=0,051					

RWT (mm)	0,35±0,04	0,34±0,04	0,32±0,03	0,31±0,03	0,30±0,04	0,29±0,04
	II vs. Б (<)=0,003; III vs. Б (<)=0,010; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; II vs. I (<)=0,076; III vs. I (<)=0,001; IV vs. I (<)=0,003; V vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,019; IV vs. II (<)=0,003; V vs. II (<)=0,001; V vs. III (<)=0,009					
ЛКЕФ (%)	66,77±4,44	66,40±4,10	64,74±3,15	64,35±3,49	63,48±3,70	63,42±3,61
	II vs. Б (<)=0,001; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,001; II vs. I (<)=0,020; III vs. I (<)=0,004; IV vs. I (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,050; IV vs. II (<)=0,060; V vs. III (<)=0,068					
ФС (%)	37,71±3,43	36,55±3,15	35,81±2,48	35,55±3,12	35,03±2,60	33,87±2,96
	I vs. Б (<)=0,056; II vs. Б (<)=0,004; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,074; IV vs. I (<)=0,002; V vs. I (<)=0,0001; V vs. III (<)=0,002; V vs. IV (<)=0,005					
Teiindex	0,44±0,02	0,44±0,02	0,44±0,03	0,43±0,03	0,44±0,02	0,43±0,02
	III vs. I (<)=0,036					
УВ (ml)	61,84±8,11	62,74±9,31	64,52±7,98	65,26±9,80	64,65±8,81	66,13±5,64
	II vs. Б (>)=0,061; III vs. Б (>)=0,040; IV vs. Б (>)=0,037; V vs. Б (>)=0,014					
УВИ (ml/m2)	34,73±5,17	35,41±6,17	36,36±5,72	36,67±5,58	36,33±4,85	37,19±3,17
	II vs. Б (>)=0,052; III vs. Б (>)=0,047; IV vs. Б (>)=0,042; V vs. Б (>)=0,010					
MB (L/min)	4,72±0,87	4,96±1,00	5,00±0,80	4,87±0,98	4,80±0,88	4,91±0,77
	II vs. Б (>)=0,057					
МВИ (L/min/m2)	2,68±0,56	2,80±0,60	2,83±0,57	2,74±0,58	2,70±0,49	3,05±1,69
	II vs. Б (>)=0,083; II vs. IV (>)=0,073					
SAДи	1,00 за сите					
	p=H3					
MAPSE (mm)						
Страничен сид	16,52±1,89	15,61±2,26	14,81±1,70	14,87±1,78	14,74±1,61	14,58±1,31
Септум	14,13±1,62	13,29±1,46	12,94±1,54	12,61±1,62	12,87±1,64	12,16±1,50
Долен сид	14,81±1,68	14,23±1,78	13,81±1,74	13,58±1,76	13,48±1,76	12,94±1,71
Преден сид	14,00±2,11	13,39±1,80	13,34±1,45	13,26±1,89	13,29±1,71	12,84±1,57
Просек	14,87±1,45	14,12±1,52	13,72±1,23	13,58±1,42	13,59±1,39	13,12±1,21
Страничен сид	I vs. Б (<)=0,001; II vs. Б (<)=0,0001; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; II vs. I (<)=0,002; III vs. I (<)=0,025; IV vs. I (<)=0,029; V vs. I (<)=0,004					
Септум	I vs. Б (<)=0,001; II vs. Б (<)=0,0001; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,003; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,017; V vs. I					

	(<)=0,0001 V vs. II (<)=0,003; V vs. IV (<)=0,018					
Долен сид	I vs. Б (<)=0,029; II vs. Б (<)=0,0001; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; II vs. I (<)=0,040; III vs. I (<)=0,013; IV vs. I (<)=0,18; V vs. I (<)=0,002; V vs. III (<)=0,010; V vs. IV (<)=0,013					
Преден сид	I vs. Б (<)=0,068; II vs. Б (<)=0,037; V vs. Б (<)=0,006; V vs. IV (<)=0,020					
Просек	I vs. Б (<)=0,0001; II vs. Б (<)=0,0001; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; II vs. I (<)=0,005; III vs. I (<)=0,007; IV vs. I (<)=0,028; V vs. I (<)=0,0001; V vs. II (<)=0,003; V vs. III (<)=0,007; V vs. IV (<)=0,003					
s'TDI (cm/s)						
Септум	9,26±1,71	8,77±1,82	8,48±1,45	8,16±1,34	7,90±1,30	7,42±1,14
Страничен сид	10,84±1,82	10,45±1,99	10,05±1,93	9,61±1,60	9,13±1,60	8,48±1,22
Просек	10,04±1,85	9,59±1,84	9,25±1,60	8,85±1,37	8,51±1,36	7,95±1,09
Септум	I vs. Б (<)=0,049; II vs. Б (<)=0,005; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,012; IV vs. I (<)=0,004; V vs. I (<)=0,0001; IV vs. II (<)=0,014; V vs. II (<)=0,0001; V vs. III (<)=0,0001; V vs. IV (<)=0,001					
Страничен сид	I vs. Б (<)=0,070; II vs. Б (<)=0,008; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; II vs. I (<)=0,036; III vs. I (<)=0,001; IV vs. I (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,026; IV vs. II (<)=0,001; V vs. II (<)=0,0001; IV vs. III (<)=0,009; V vs. III (<)=0,0001; V vs. IV (<)=0,001					
Просек	I vs. Б (<)=0,038; II vs. Б (<)=0,003; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,002; IV vs. I (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,0001; III vs. II (<)=0,016; IV vs. II (<)=0,002; V vs. II (<)=0,0001; IV vs. III (<)=0,018; V vs. III (<)=0,0001; V vs. IV (<)=0,0001					

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Сд=заден сид во дијастола; ЛККДВ= левокоморен крајно-дијастолен волумен; ЛККДВИ=левокоморен крајно-дијастолен волумен индексиран за површина на телото; ЛККСВ=левокоморен крајно-систолен волумен; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКМ=левокоморна маса; ЛКМИ= левокоморна маса индексирана за површината на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index=myocardial performance index- MPI; УВ= ударен волумен; УВИ=индексиран за површина на телото ударен волумен; МВ= минутен волумен; МВИ=индексиран за површина на телото минутен волумен; САДи= индекс на сидни абнормални движења; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Статистичката анализа на споредбата на парови покажа постоење на значајно поголеми дијастолни и систолни димензии при второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното и првото мерење, како и петтото мерење во однос на третото за дијастолната димензија, односно во однос на второто и четвртото за систолна димензија.



Графикон 58. Промена на внатрешните димензии на ЛК во дијастола и систола во шесте временски точки на следење.

Согласно Препораките за следење на овие пациентки, направивме и евалуација на процентуалната промена на параметрите кои покажаа значајни отстапувања од базалните вредности по завршување на терапијата со херцептин.

Така, процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во дијастола, од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин (петто мерење), кај 31 пациентка изнесуваше средно $-7,40 \pm 8,64\%$ (максимум -26,67%). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 9 пациентки, односно кај 28,8% од вкупниот број ($n=31$), а 5% зголемување кај 19 пациентки, односно кај 60,8% од вкупниот број ($n=31$).

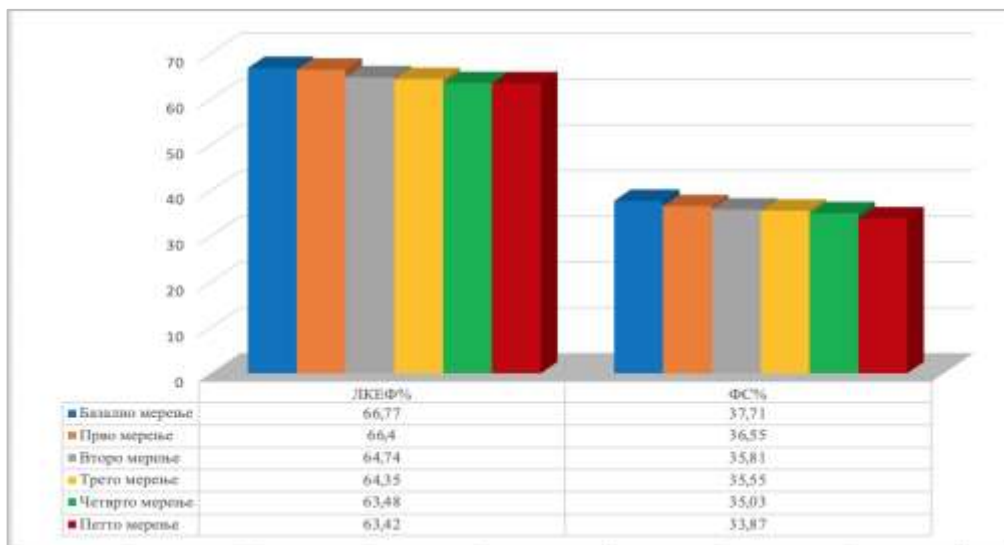
Процентуалното зголемување на ЛК внатрешна димензија во систола, од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин (петто мерење), кај 31 пациентка изнесуваше средно $-13,73 \pm 12,84\%$ (максимум -38,46%). Над 10% зголемување на димензијата беше најдено кај 17 пациентки, односно кај 54,4% од

вкупниот број (n=31), а 5% зголемување кај 23 пациентки, односно кај 73,6% од вкупниот број (n=61).

Дебелината на меѓупреткоморната преграда (МКП) во дијастола покажа намалување до второто мерење, лесен пораст при третото и намалување со идентични вредности при четвртото и петтото мерење (табела 49).

Статистичката анализа покажа значајно помали дебелини на МКП при четвртото и петтото мерење во однос на базалното, првото, второто и трето мерење. Дебелината на задниот ѕид (3S) во дијастола покажа сукцесивно намалување на секое наредно мерење од базалното до петтото со значајно помали дебелини на 3S при третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното, првото и второ мерење, односно петтото мерење во однос на третото.

ЛК крајни волумени во дијастола и систола дадени во апсолутна бројка и/или индексирани за површината на телото покажаа значаен пораст од базалното до последното, петтото мерење кога беа и најголеми, но сè уште во референтни рамки (табела 49, графикон 59).



Графикон 59. Промена на крајните волумени на ЛК во дијастола и систола дадени како апсолутна бројка и индексирани за површина на телото во шесте временски точки на следење.

Анализата покажа постоење на статистички значајно поголеми вредности на овие параметри при второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното, второто (само за апсолутната вредност на волумените), третото, четвртото и петтото мерење во однос првото (отсуствување кај индексираниот крајно систолен волумен) и четвртото мерење во однос на второто кај крајно

дијастолниот волумен, односно петтото мерење во однос на второто кај крајно систолниот волумен и обата индексирани волумени (табела 49).

Процентуалното зголемување на ЛК индексиран крајно-дијастолен волумен, од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин (петто мерење), кај 31 пациентка изнесуваше средно $-16,60 \pm 19,37\%$ (максимум $-68,60\%$). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во дијастола беше најдено кај 16 пациентки, односно кај 51,2% од вкупниот број ($n=31$), а 5% зголемување кај 22 пациентки, односно кај 70,4% од вкупниот број ($n=31$).

Процентуалното зголемување на ЛК индексиран крајно-систолен волумен, од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин (петто мерење), кај 31 пациентка изнесуваше средно $-31,97 \pm 33,91\%$ (максимум $-115,04\%$). Над 10% зголемување на индексираниот волумен во систола беше најдено кај 23 пациентки, односно кај 73,6% од од вкупниот број ($n=31$), а 5% зголемување кај 26 пациентки, односно кај 83,2% од вкупниот број ($n=31$).

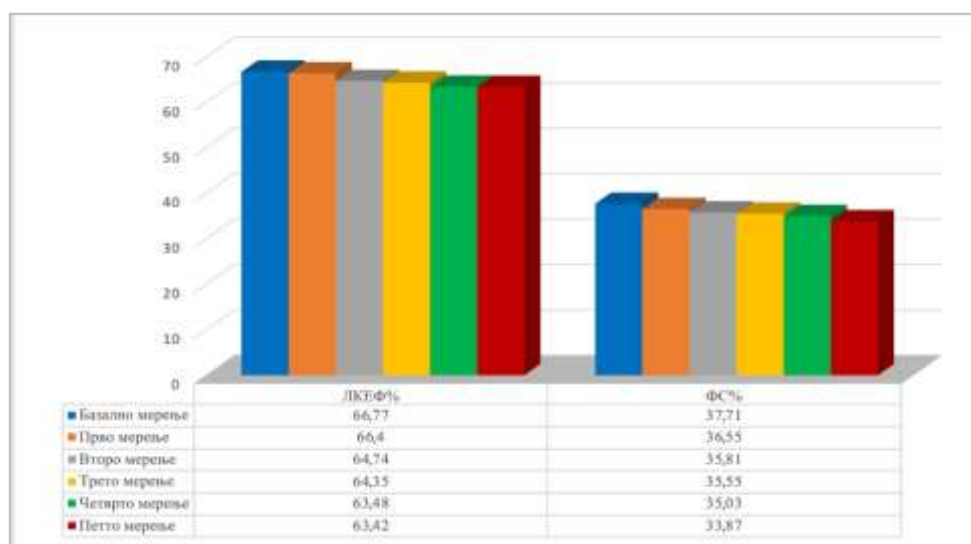
ЛК маса дадена како апсолутна бројка беше над референтните рамки при сите шест мерења, со значаен пораст при второто мерење, а потоа забележа сукцесивно опаѓање до последното петто мерење. Статистичката анализа покажа значајна разлика само меѓу четвртото и петтото мерење при кое се забележи значајно помала ЛК маса во однос на второто мерење кое покажа значајно поголема ЛК маса (табела 49). Индексираната вредност на ЛК маса покажа иницијално опаѓање (прво мерење), за да при второто мерење покаже пораст над референтната вредност и потоа почна да се намалува при третото и четвртото мерење, за да при петтото мерење незначајно се покачи над четвртото мерење, но остана под базалната вредност. Статистички значајни разлики се забележаа меѓу второто мерење кое беше значајно поголемо во однос на првото, четвртото и петтото мерење кои беа значајно помали во однос на второто (табела 49).

Релативната дебелина на сидот на ЛК (RWT) покажа сукцесивно намалување од првиот до последниот преглед со значајни разлики меѓу мерењата меѓу себе (табела 49).

Левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ) покажа статистички значајно сукцесивно намалување од базалното до петтото мерење (табела 49, графикон 60), но сепак беше во референтни рамки при сите мерења. Анализата покажа постоење

на статистички значајно пониски вредности при второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното и првото мерење, третото и четвртото (гранична значајност) во однос на второто и петтото во однос на третото (гранична значајност).

Фракционото скратување покажа, статистички значајно сукцесивно намалување од базалното до петтото мерење (табела 49, графикон 60) кога имаше најниска вредност и единствено тоа беше под референтните рамки. Статистички значајно пониски вредности беа најдени при првото, второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното, третото, четвртото и петтото во однос на првото мерење, и петтото во однос на третото и четвртото мерење.



Графикон 60. Промена на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и фракционото скратување (ФС%) во шесте временски точки на следење.

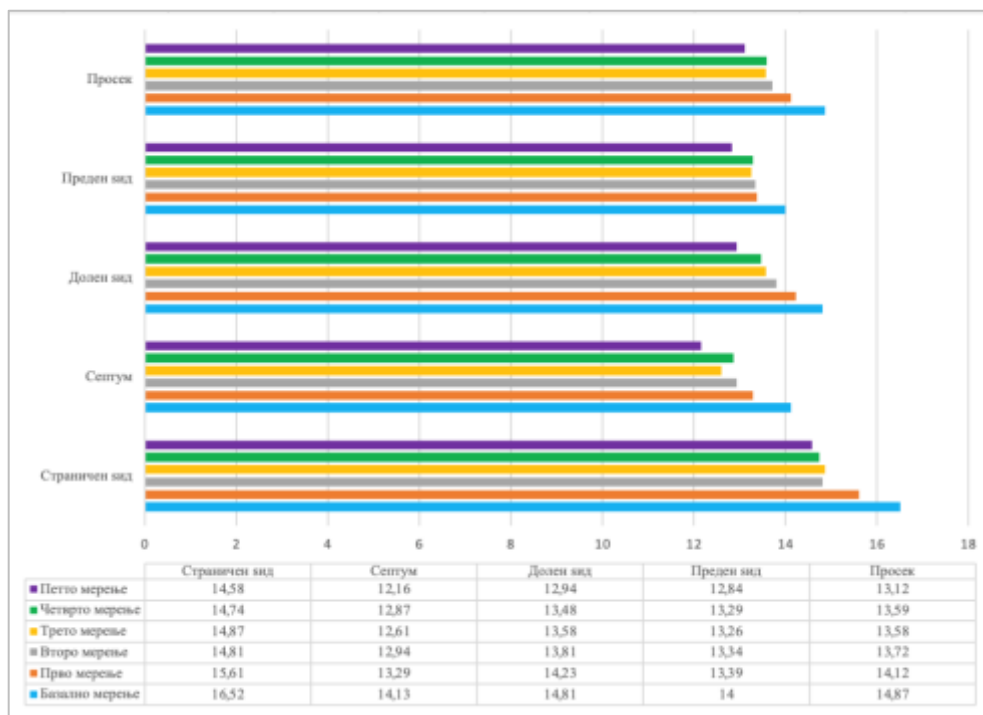
Процентуалното намалување на ЛКЕФ% од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин (петто мерење), кај 31 пациентка изнесуваше средно $4,69 \pm 7,44\%$ (максимално опаѓање од 18,92%). Над $\geq 10\%$ намалување на ЛКЕФ% беше најдено кај 6 пациентки или 19,2% од вкупниот број на испитаници ($n=31$), односно намалување од $\geq 5\%$ кај 17 пациентки или 54,4% од вкупниот број на испитаници ($n=31$).

Tei-index-от (MPI) покажа речиси идентични вредности за сите мерења кои беа над референтните рамки со статистички значајно помала вредност при третото мерење во однос на првото мерење (табела 49).

Ударниот (УВ) и минутниот волумен (МВ) дадени како апсолутна бројка и/или индексирани за површината на телото покажаа сукцесивно зголемување во шесте точки на следење, но беа за цело време во референтни рамки (табела 49). Статистички значајно поголеми вредности беа забележани за УВ и неговата индексирана вредност (УВИ) на второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното. МВ и неговото индексирана вредност (МВИ) покажаа лесно сукцесивно зголемување со постоење на гранични значајно повисоки вредности при второто во однос на базалното мерење, како и на второто во однос на четвртото мерење (само за МВИ).

Скорот на сидните абнормални движења (САД) на 17 сегменти на ЛК беше идентичен во сите шест точки на следење и изнесуваше единица (референтна бројка). Сите мерења, сепак, беа во референтни рамки.

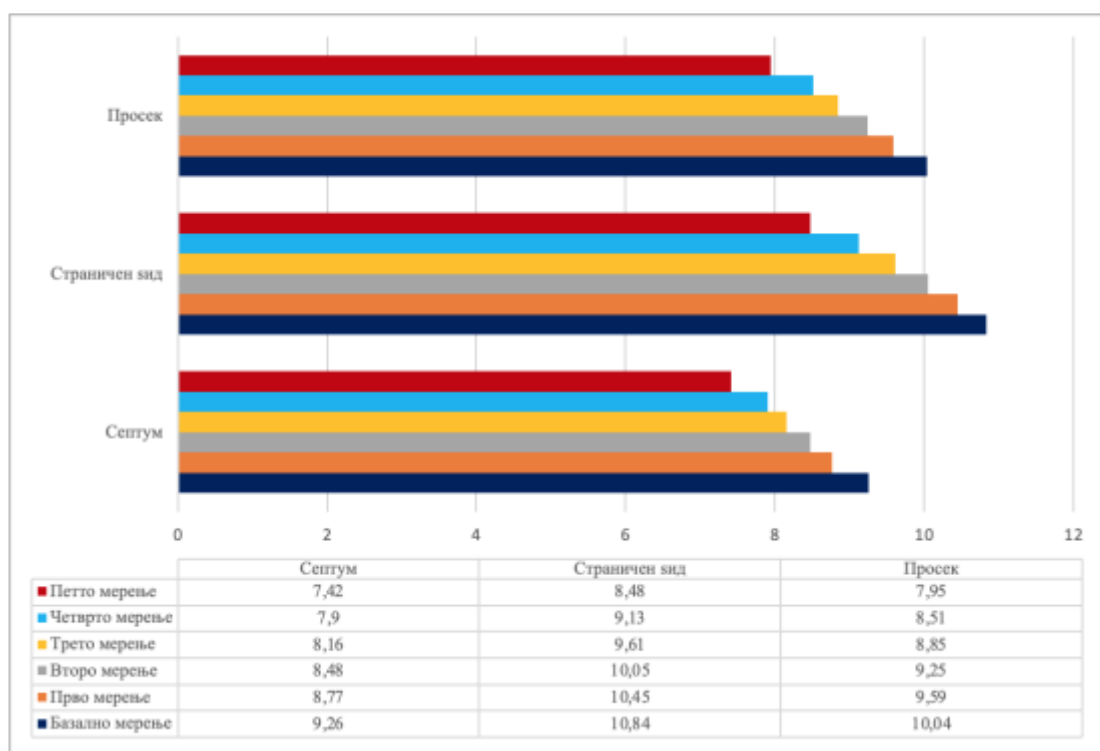
Статистички значајно пониски вредности на MAPSE беа измерени на сите нивоа при првото, второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното (за предниот сид отсутствуваше значајна разлика на третото и четвртото мерење) (табела 49, графикон 61).



Графикон 61. Промена на систолно движење на митралниот прстен кон врвот на срцето мерено на ниво на страничен сид, септум, долен и преден сид, како и дадена како просек од четирите сида (MAPSE) во шесте временски точки на следење.

На ниво на страничниот и долниот сид како и вредноста земена како просек постоеше значајно пониска вредност на MAPSE на второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на првото, а на ниво на септумот, третото и петтото мерење покажаа значајно помали вредности во однос на првото. На ниво на септумот петтото мерење беше значајно помало во однос на второто и четвртото; на ниво на долен сид, петтото мерење беше значајно помало во однос на третото и четвртото; на ниво на преден сид, петтото мерење беше значајно помало во однос на четвртото; и вредноста земена како просек беше значајно помала при петтото во однос на второто, третото и четвртото мерење (табела 49).

Анализата на врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (s'TDI) покажа сукцесивно намалување во тек на шесте мерења со најниски вредности на последното мерење на ниво на септум, страничен сид и при мерењето земено како просек, иако сите мерења беа во референтни рамки (табела 49, графикон 62).



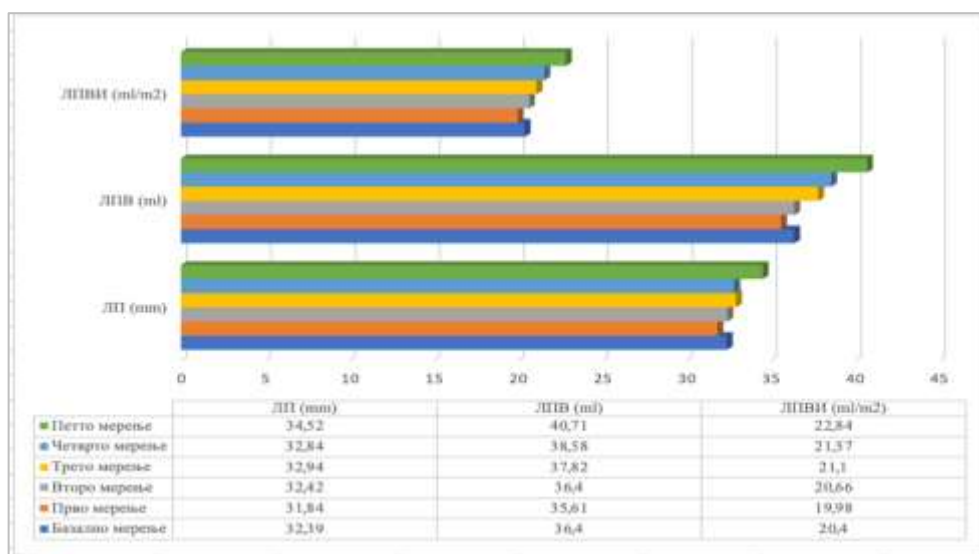
Графикон 62. Промена на врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер (s'TDI) во шесте временски точки на следење.

Статистистички значајно пониски вредности на s'TDI беа измерени на сите нивоа при првото, второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното. Натаму, второто (само на ниво на страничен сид), третото, четвртото и

петтото мерење беа значајно помали во однос на првото. Третото (отсуствуваше значајност на ниво на септум), четвртото и петтото мерење беа значајно помали во однос на второто мерење. И на ниво на септум: петтото мерење беше значајно помало во однос на третото и четвртото; на ниво на страничен сид: четвртото и петтото мерење беа значајно помали во однос на третото, а петтото беше значајно помало во однос на четвртото мерење; и на крајот вредностите на s'TDI како просек беа значајно помали на четвртото и петтото мерење во однос на третото, како и петтото мерење во однос на четвртото мерење (табела 49).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите и волумените на левата преткомора (ЛП), како и дијастолната ЛК функција** дадена е на табела 50.

Внатрешните димензии на ЛП и ЛП волумени дадени како апсолутна бројка, односно индексирани за површина на телото покажаа пораст од базалниот до последниот преглед кој имаше најголеми достигнати димензии (табела 50, графикон 63). Статистичката анализа покажа постоење на значајно повисоки вредности на ЛП при петтото мерење во однос на сите останати, како и третото и четврто мерење во однос на првото. ЛП волумен (ЛПВ), пак, беше значајно поголем при првото, второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното, односно второто, третото, четвртото и петтото во однос на првото мерење. ЛПВ беше значајно поголем при третото, четвртото и петтото мерење во однос на второто, како и петтото мерење во однос на третото и четвртото.



Графикон 63. Промена на внатрешната димензија и волуменот на ЛП даден како апсолутна бројка и индексирани за површината на телото во шесте временски точки на следење.

Табела 50. Промена на ехокардиографските параметри на лева преткомора и дијастолна функција во шесте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=31	Прв преглед n=31	Втор преглед n=31	Трет преглед n=31	Четврти преглед n=31	Пети преглед n=31
ЛП (mm)	32,39±2,14	31,84±2,73	32,42±2,50	32,94±2,19	32,84±2,41	34,52±2,09
	V vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,023; IV vs. I (>)=0,068; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,0001; V vs. III (>)=0,001; V vs. IV (>)=0,002					
ЛПВ (ml)	36,40±6,41	35,61±6,82	36,40±6,41	37,82±6,98	38,58±6,57	40,71±7,10
	I vs. Б (>)=0,077; II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,041; IV vs. Б (>)=0,003; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,019; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,003; IV vs. II (>)=0,010; V vs. II (>)=0,0001; V vs. III (>)=0,0001; V vs. IV (>)=0,008					
ЛПВИ (ml/m ²)	20,40±3,67	19,98±3,71	20,66±3,76	21,10±3,48	21,57±3,21	22,84±3,76
	III vs. Б (>)=0,074; IV vs. Б (>)=0,005; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,028; III vs. I (>)=0,001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,078; IV vs. II (>)=0,016; V vs. II (>)=0,0001; IV vs. III (>)=0,071; V vs. III (>)=0,0001; V vs. IV (>)=0,004					
Е (cm/s)	73,19±10,55	70,32±13,45	72,06±11,45	72,35±15,34	71,58±15,28	73,74±14,45
	p=H3					
Е/А	1,02±0,28	0,98 ±0,32	0,97±0,23	0,94±0,22	1,01±0,28	0,99±0,25
	p=H3					
DT (ms)	205,00±33,71	202,61±29,82	193,03±49,54	203,84±30,07	204,23±27,64	210,42±25,70
	V vs. I (>)=0,064; V vs. II (>)=0,031					
IVRT (ms)	92,48±9,59	92,43±8,21	94,71±9,41	94,35±8,64	95,57±7,22	95,97±6,26
	V vs. Б (>)=0,048; V vs. I (>)=0,035					
S/D	1,48±0,22	1,49±0,21	1,43±0,28	1,44±0,21	1,39±0,22	1,48±0,22
	IV vs. Б (<)=0,053; IV vs. I (<)=0,028; IV vs. III (<)=0,030; IV vs. V (<)=0,035					
Ar (cm/s)	30,13±2,21	29,90±2,32	30,16±2,13	30,23±1,83	30,84±1,79	29,78±5,93
	IV vs. I (>)=0,025; IV vs. II (>)=0,0001					
Ar-A траење (ms)	-42,39±7,86	-47,71±11,30	-36,26±9,98	-35,35±11,30	-35,13±9,28	-34,87±8,05
	I vs. Б (>)=0,022; II vs. Б (>)=0,015; III vs. Б (>)=0,004; IV vs. Б (>)=0,003; V vs. Б (>)=0,001; II vs. I (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,003; V vs. I (>)=0,001					

e' септум (cm/s)	9,55±2,61	9,55±2,65	9,06±2,2,39	8,32±2,54	8,81±2,34	8,23±2,72
	III vs. Б (<)=0,002; IV vs. Б (<)=0,064; V vs. Б (<)=0,001; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,048; V vs. I (>)=0,003; III vs. II (<)=0,009; V vs. II (<)=0,039; V vs. IV (<)=0,059					
e' страничен сид (cm/s)	11,65±3,22	11,68±3,05	11,48±3,03	11,26±3,25	10,94±3,23	10,68±3,05
	V vs. Б (<)=0,007; IV vs. I (<)=0,078; V vs. I (<)=0,008; V vs. II (<)=0,017					
e' просек (cm/s)	10,58±2,83	10,61±2,80	10,32±2,60	9,79±2,81	9,87±2,71	9,45±2,79
	III vs. Б (<)=0,017; IV vs. Б (<)=0,062; V vs. Б (<)=0,001; III vs. I (<)=0,003; IV vs. I (<)=0,043; V vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,034; V vs. II (<)=0,013					
a' септум (cm/s)	11,16±2,35	11,45±2,55	12,06±2,52	11,08±3,67	10,74±2,39	9,81±1,85
	V vs. Б (<)=0,015; V vs. I (<)=0,002; V vs. II (<)=0,087; V vs. III (<)=0,060; V vs. IV (<)=0,030					
a' страничен сид (cm/s)	12,19±3,04	12,94±3,40	11,82±2,19	12,06±2,52	11,55±2,51	11,26±2,19
	II vs. I (<)=0,026; IV vs. I (<)=0,026; V vs. I (<)=0,008					
a' просек (cm/s)	11,67±2,50	12,19±2,62	11,23±1,93	11,12±2,04	10,98±2,03	10,53±1,62
	V vs. Б (<)=0,029; II vs. I (<)=0,028; III vs. I (<)=0,025; IV vs. I (<)=0,020; V vs. I (<)=0,001					
E/e' s	8,16±2,30	8,04±2,34	8,59±3,08	9,21±3,10	8,62±2,90	9,81±3,21
	III vs. Б (<)=0,020; V vs. Б (<)=0,003; III vs. I (<)=0,042; V vs. I (<)=0,002; V vs. II (<)=0,028; V vs. IV (<)=0,017					
E/e' l	6,71±1,98	6,54±2,03	6,85±2,08	6,83±2,08	6,95±2,02	7,41±2,04
	V vs. I (<)=0,026					
E/e' просек	7,44±2,09	7,29±2,12	7,64±2,61	8,13±2,47	7,76±2,36	8,58±2,48
	III vs. Б (<)=0,038; V vs. Б (<)=0,012; III vs. I (<)=0,062; V vs. I (<)=0,003; V vs. II (<)=0,031; V vs. IV (<)=0,027					

ЛП=лева преткомора; ЛПИ= левопреткоморна димензија индексирана за површината на телото; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT=децелерационо време; IVRT= изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер; a'= брзина мерена на ниво на митралниот прстен во доцна дијастола со Ткивен Доплер; E/e's-однос на ниво на септум, E/e'l-однос на ниво на страничен сид.

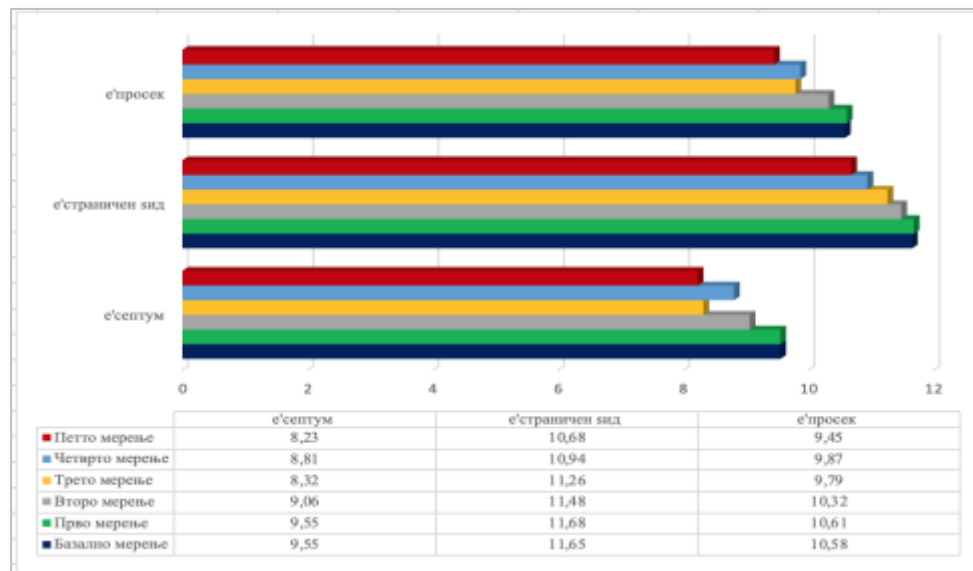
Левопреткоморниот волумен индексиран за површината на телото (ЛПВИ) со статистичка значајност беше поголем при третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното, односно второто, третото, четвртото и петтото во однос на првото мерење. ЛПВИ при третото, четвртото и петтото мерење беше значајно поголем во однос на второто, четвртото и петто во однос на третото мерење и најпосле петтото во однос на четвртото мерење. И покрај порастот на димензиите сите мерења беа во референтни рамки.

Анализата на трансмитралниот проток покажа варијабилна брзината на Е-бранот и E/A односот кои беа во референтни рамки и не покажаа значајни отстапувања, ниту разлики меѓусебе (табела 50). Беше забележано при петтото мерење значајно продолжување на децелерационото време (DT) во однос на првото и второто, но во референтни рамки, а времето на интервентрикуларната релаксација (IVRT) од базалното до последното мерење се продолжуваше (табела 50) покажувајќи значајна разлика само на петтото мерење во однос на базалното и прво мерење, но и натаму во референтни рамки.

Во однос на протокот низ пулмоналните вени, статистички значајно намалување на односот S/D беше забележано при четвртото мерење кое беше помало во однос на базалното, првото, третото и петтото (табела 50). Брзината на реверзниот проток низ пулмоналните вени (Ar) беше речиси идентична со тек на време, достигнувајќи најниски вредности при петтото мерење, но значајни разлики беа најдени на првото и второто мерење кои беа помали во однос на четвртото кое имаше најголема вредност (табела 50). Разликата Ar-A (разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и проток на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција) беше во референтни рамки на сите нивоа на мерење и покажа намалување на негативноста со тек на време со најниска негативност при петтото мерење. Статистичката анализа покажа постоење на значајно помалку негативни вредности при првото, второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното и првото (табела 50).

Брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во рана дијастола мерена со Ткивен Доплер (e') на ниво на септум, страничен сид и земен како просек покажа сукцесивно опаѓање од базалното до последното петто мерење, иако во референтни рамки за сите мерења (табела 50, графикон 64).

Статистистички значајно пониски вредности беа забележани при третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното и првото, односно третото мерење во однос на второто за е' на ниво на септум и земен како просек, значајно пониско петто мерење во однос на базалното, првото и второ за е' на страничен сид, односно пониско петто мерење во однос на второто за за е' на ниво на септум и земен како просек, како и пониско петто мерење во однос на четвртото.

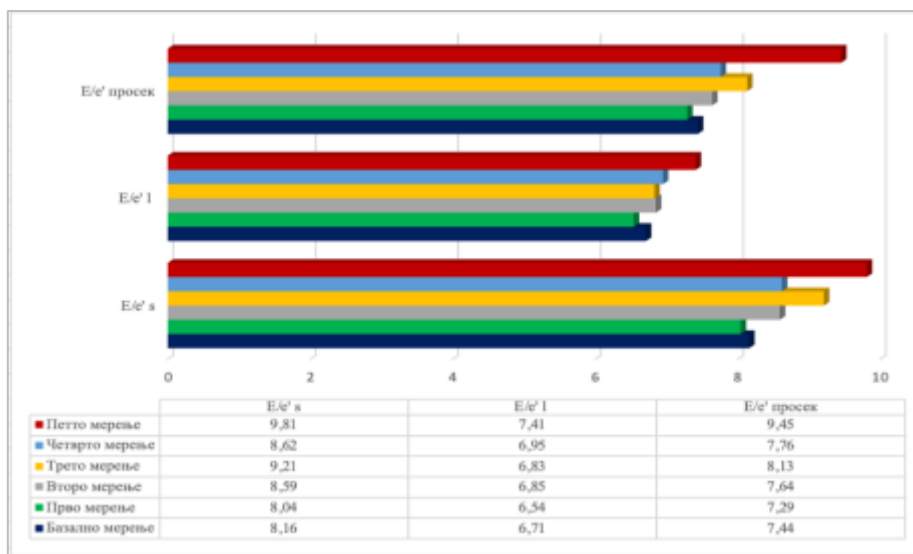


Графикон 64. Промена на брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во рана дијастола мерена со Ткивен Доплер (е') на ниво на септум, страничен сид и дадена како просек во шесте временски точки на следење.

Брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во доцна дијастола мерена со Ткивен Доплер (а') на ниво на септум, страничен сид и земен како просек покажа сукцесивно опаѓање од базалното до последното петто мерење кое покажа најниски вредности, нешто пониски од референтните при петтото мерење на ниво на септум (табела 50). Статистичката анализа покажа постоење на значајно пониски вредности при петтото мерење во однос на базалното за а' на ниво на септум; значајно пониски вредности при петтото мерење во однос на првото, второто, третото и четвртото мерење за а' на ниво на септум; значајно пониски вредности на второто, четвртото и петтото мерење во однос на првото за а' на страничен сид; и а' земен како просек покажа постоење на значајно пониски вредности при петтото мерење во однос на базалното, односно второто, третото и четвртото и петтото мерење во однос на првото.

И најпосле во однос на проценката на ЛК крутост преку проценка на ЛК притисок на полнење претставен со соодносот Е/е', мерењата покажаа пораст на

притисокот со тек на време со највисоки вредности при петтото мерење било на ниво на септум, страничниот сид или земен како просек (табела 50, графикон 65).



Графикон 65. Промена на притисокот на полнење претставен со E/e' односот на ниво на септум, страничен сид и даден како просек во шесте временски точки на следење.

Анализата покажа дека вредноста на односот E/e' беше значајно повисока при третото и петтото мерење во однос на базалното и првото мерење, како и петтото мерење во однос на второто и четвртото за односот на ниво на септум и земен како просек. Односот E/e' на ниво на страничниот сид покажа статистички значајно повисоки вредности само на петтото мерење во однос на првото.

Процентуалното зголемување на E/e' земен како просек од базално ниво до ниво после завршување на терапијата со херцептин, кај 31 пациентка изнесуваше средно $-19,26 \pm 34,66\%$ (максимален пораст од $-113,12$). Над $\geq 10\%$ зголемување на просечната вредност на E/e' беше најдено кај 13 пациентки или $41,6\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=31$), односно над $\geq 5\%$ зголемување на E/e' кај 17 пациентки или $54,4\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=31$).

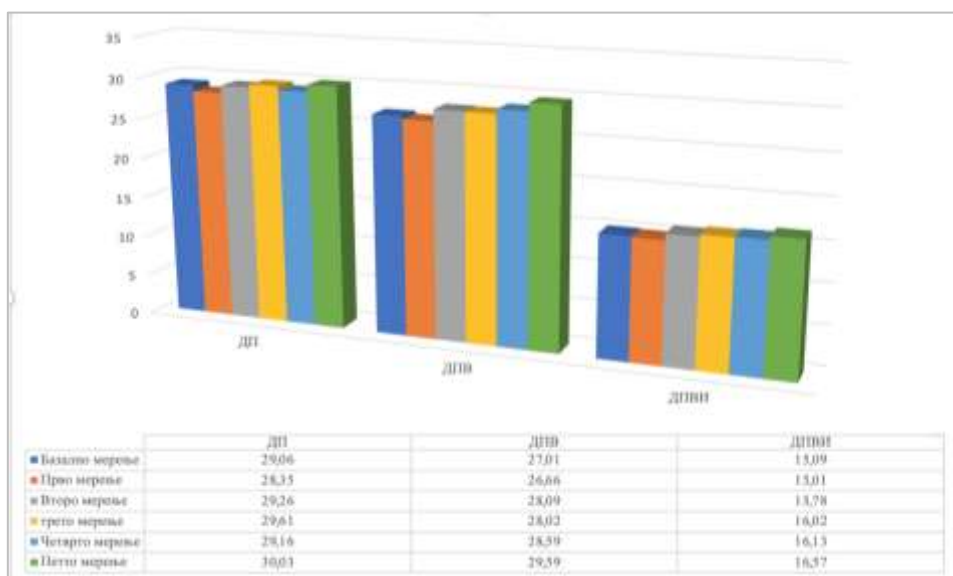
Анализата на промените на следените параметри на **димензиите, волумените и функцијата на десното срце дадена е на табела 51.**

Внатрешните димензии на десната преткомора (ДП) и ДП волумен даден како апсолутна бројка (ДПВ) и/или индексан за површината на телото (ДПВи) покажаа зголемување при последното мерење (табела 51, графикон 66), но сите измерени средни вредности беа во референтни рамки.

Табела 51. Промена на ехокардиографските параметри на десна преткомора, десна комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок во шесте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=31	Прв преглед n=31	Втор преглед n=31	Трет преглед n=31	Четврти преглед n=31	Петти преглед n=31
ДП (mm)	29,06± 2,87	28,35± 2,72	29,26± 2,52	29,61± 1,87	29,16± 2,39	30,03± 2,12
	II vs. I (>)=0,025; III vs. I (>)=0,010; V vs. I (>)=0,005					
ДПВ (ml)	27,01± 5,75	26,66± 4,30	28,09± 4,02	28,02± 6,51	28,59± 4,35	29,59± 5,12
	IV vs. Б (>)=0,011; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,002; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,011; V vs. IV (>)=0,023					
ДПВИ (ml/m2)	15,09 ± 3,05	15,01 ± 2,70	15,78 ± 2,53	16,02 ± 2,27	16,13 ± 2,24	16,57 ± 2,53
	III vs. Б (>)=0,002; IV vs. Б (>)=0,004; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,003; III vs. I (>)=0,001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,015; V vs. IV (>)=0,070					
ДК (mm)	29,48± 1,84	28,97± 2,08	30,13± 1,70	29,81± 2,04	30,26± 1,75	30,35± 2,00
	IV vs. Б (>)=0,048; V vs. Б (>)=0,053; II vs. I (>)=0,006; III vs. I (>)=0,066; IV vs. I (>)=0,011; V vs. I (>)=0,007					
ДКИТ (mm)	29,55 ± 3,06	29,42 ± 2,56	29,65 ± 5,46	31,81 ± 2,30	32,06 ± 2,19	32,19 ± 2,31
	III vs. Б (>)=0,001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,003; IV vs. II (>)=0,008; V vs. II (>)=0,013					
TAPSE (mm)	22,13 ± 2,41	20,81 ± 2,49	20,65 ± 1,97	20,42 ± 1,76	20,36 ± 2,04	19,90 ± 1,75
	I vs. Б (<)=0,001; II vs. Б (<)=0,001; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,039					
FAC (%)	43,51 ± 4,66	43,24 ± 4,61	41,86 ± 4,17	41,53 ± 3,49	40,84 ± 3,77	40,43 ± 3,22
	III vs. Б (<)=0,023; IV vs. Б (<)=0,015; V vs. Б (<)=0,002; II vs. I (<)=0,068; III vs. I (<)=0,028; IV vs. I (<)=0,007; V vs. I (<)=0,002; V vs. II (<)=0,077; V vs. III (<)=0,007					
ДКs'TDI (ms)	13,94 ± 1,45	13,61 ± 2,10	13,61 ± 1,72	12,87 ± 1,91	13,64 ± 4,76	12,29 ± 1,65
	III vs. Б (<)=0,005; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,006; V vs. I (<)=0,002					
ПАПс (mmHg)	20,70 ± 6,09	18,03 ± 6,18	19,89 ± 5,80	20,42 ± 4,82	19,97 ± 5,27	20,61 ± 5,99
	I vs. Б (<)=0,010; III vs. I (>)=0,016; IV vs. I (>)=0,068; V vs. I (>)=0,014					
ПАПд (mmHg)	4,91 ± 1,44	5,21 ± 1,90	4,31 ± 0,53	4,03 ± 0,51	4,03 ± 0,84	3,98 ± 0,46
	II vs. Б (<)=0,0281; III vs. Б (<)=0,003; IV vs. Б (<)=0,0007; V vs. Б (<)=0,002; II vs. I (<)=0,006; III vs. I (<)=0,001; IV vs. I (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,002; III vs. II (<)=0,013; IV vs. II (<)=0,060; V vs. II (<)=0,022					

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВИ= деснопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; FAC= промена на фракционата ареа; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок.



Графикон 66. Графички приказ на деснопреткоморни димензии и волумени во шесте временски точки на следење.

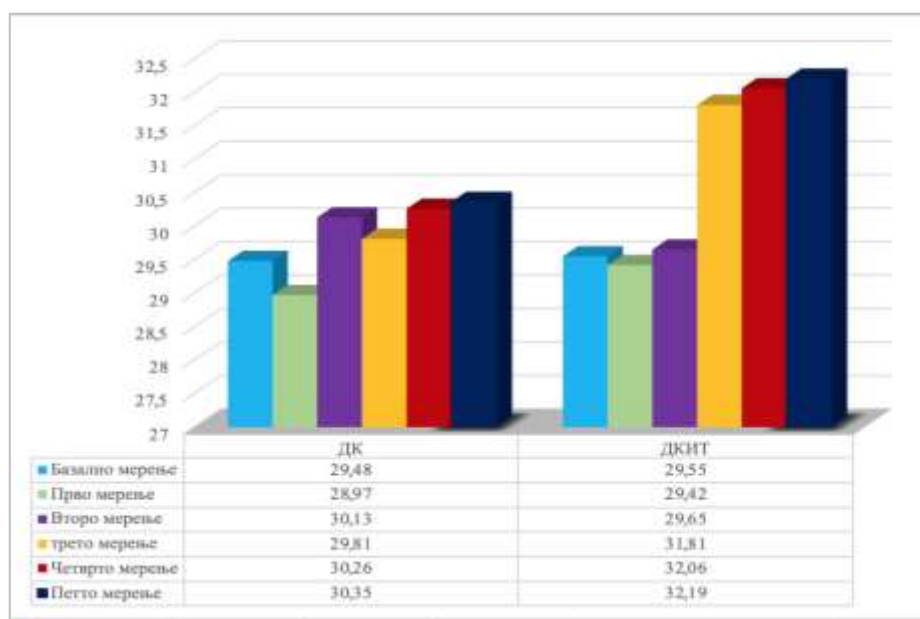
Статистички значајни разлики во однос на димензијата на ДП беа најдени на второто, третото и петтото мерење кои беа поголеми во однос на првото. Средните вредности на ДПВ во шесте временски точки покажаа значајно повисоки вредности на: четвртото и петтото мерење во однос на базалното; второто, четвртото и петтото мерење во однос на првото мерење и петтото мерење во однос на второто и четвртото.

Во однос на ДП индексирани волумени, анализата покажа значајно повисоки вредности на: третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното; второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на првото мерење; петтото мерење во однос на второто и петтото мерење во однос на четвртото.

Внатрешната димензија на десната комора (ДК) мерена на базата после измерената базална вредност покажа опаѓање при првото мерење, а потоа се покачуваше достигнувајќи најголема вредност при последното мерење, но сè уште беше во референтни рамки. Значајно поголема димензија на ДК мерена на база беше најдена при четвртото и петтото мерење во однос на базалното и второто, третото, четвртото и петтото во однос на првото мерење (табела 51, графикон 67).

Вредноста на ДК мерена на истечниот тракт (ДКИТ) покажа сукцесивно зголемување со тек на време со најголема вредност при последното мерење. Сите мерења беа над референтните рамки (<28 mm). Значајно поголема димензија на ДКИТ беше најдена при третото, четвртото и петтото мерење во однос на

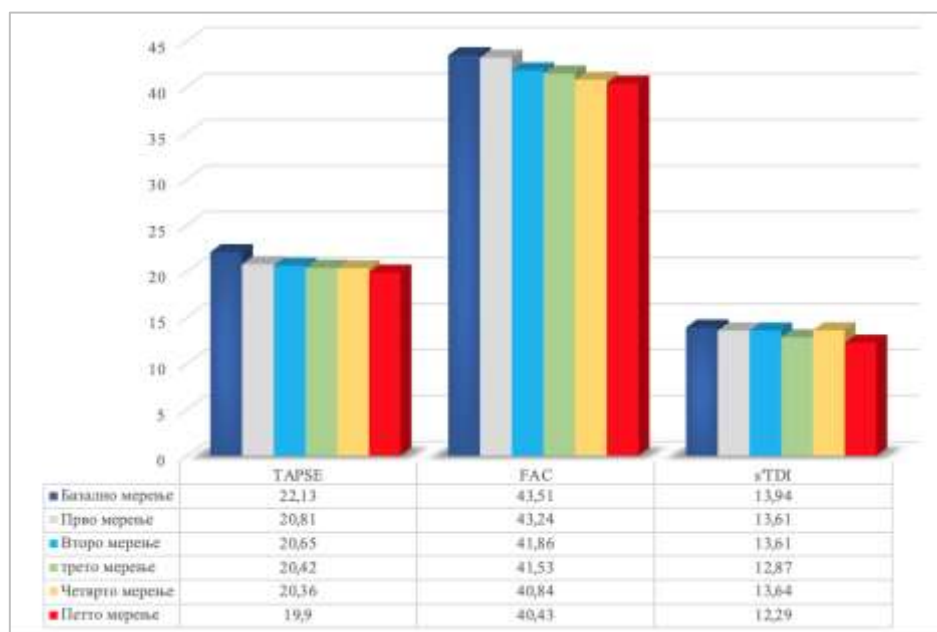
базалното; третото, четвртото и петтото во однос на првото мерење и третото, четвртото и петтото мерење во однос на второто (табела 51, графикон 67).



Графикон 67. Графички приказ на внатрешните димензии на десната комора на ниво на база и истекен тракт во шесте временски точки на следење.

Проценката, пак, на регионалната ДК функција преку мерење на TAPSE и ДКs'TDI покажа сукцесивно намалување со тек на време, при што мерењето во крајната точка на следење (петтото мерење) беше со најмала вредност (табела 51, графикон 68). Сите средни измерени вредности беа во референтни рамки. Статистички значајно пониски вредности на TAPSE беа забележани при првото, второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното, како и на петтото мерење во однос на првото. Во однос на ДКs'TDI, статистички значајно пониски вредности беа забележани при третото и петтото мерење во однос на базалното и првото мерење.

Мерењето на глобалната ДК функција (FAC%) покажа сукцесивно намалување со тек на време со најниски вредности во крајната точка на следење (петто мерење), но без оглед на ова сите мерења беа во референтни рамки (табела 51, графикон 68). Статистички значајно пониски вредности на FAC% беа забележани при третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното; второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на првото, како и на петтото мерење во однос на второто (гранична значајност) и третото мерење.



Графикон 68. Графички приказ на регионалната и глобална функција на десната комора во шесте временски точки на следење.

Промената на пулмоналниот крвен притисок во систола не покажа големи промени иако статистички значајно пониска вредност имаше при првото мерење во однос на базалното, односно поголема вредност при третото, четвртото и петтото мерење во однос на првото (табела 51). Промената на пулмоналниот крвен притисок во дијастола покажа сукцесивно намалување со тек на време со најниски вредности при петтото мерење (табела 51). Статистички значајно пониски негови вредности беа забележани при второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното и првото; и третото, четвртото и петтото мерење во однос на второто.

Анализата на промените на следените параметри на димензиите на асцендентната аорта и присуство на валвуларна болест дадена е на табела 52.

Аортата на ниво на Валсалва покажа речиси идентични вредности со тек на време (табела 52) со значајно помали вредности на првото во однос на базалното мерење, како и на петтото во однос на второто. И асцендентната аорта покажа речиси идентични вредности со тек на време при што второто мерење покажа највисоки вредности кои значајно се разликуваа во однос на базалното и првото.

Аортна регургитација постоеше на базално ниво кај 2 пациентки (6,5%) и се покачи на 4 (12,9%) при првото мерење, односно на 6 (19,4%) при второто

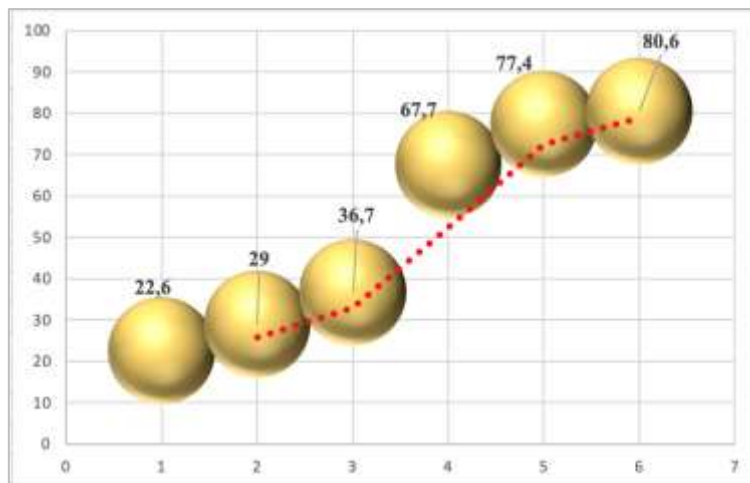
мерење, останувајќи со идентична застапеност и на третото мерење и четврто мерење, за да потоа се регистрира само кај 4 пациентки (12,9%) (табела 52), што доведе до статистички значајна разлика само меѓу второто мерење и базалното.

Табела 52. Ехокардиографски параметри на димензии на асцендентна аорта и присуство на валвуларна болест во шесте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=31	Прв преглед n=31	Втор преглед n=31	Трет преглед n=31	Четврти преглед n=31	Петти преглед n=31
АоВалсалва (mm)	30,61±2,47	30,00±2,75	30,65±2,40	30,27±2,30	30,29±2,00	30,06±2,44
	I vs. Б (<)=0,028; V vs. II (<)=0,039					
Аоасценд (mm)	30,71±2,99	30,35±3,30	31,23±3,04	30,97±3,12	31,13±3,06	31,00±3,17
	II vs. Б (<)=0,037; II vs. I (>)=0,039					
АР присутна (n/%)	2/6,5	4/12,9	6/19,4	6/19,4	6/19,4	4/12,9
	II vs. Б (<)=0,043					
МР присутна (n/%)	7/22,6	9/29,0	11/36,7	21/67,7	24/77,4	25/80,6
	II vs. Б (>)=0,043; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,0001; IV vs. II (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,0001					

Ао=аорта; АР=аортна регургитација; МР=митрална регургитација.

Митралната регургитација, од друга страна, покажа сукцесивно зголемување од базалната застапеност кај 7 пациентки или во 22,6% до присуство кај 25 пациентки или во 80,6% на случаи при последното/петто мерење со повеќе статистички значајни промени кон базалното, првото и второто мерење (табела 52, графикон 69).



Графикон 69. Процентуална застапеност на митрална регургитација (МР) во шесте временски точки на следење.

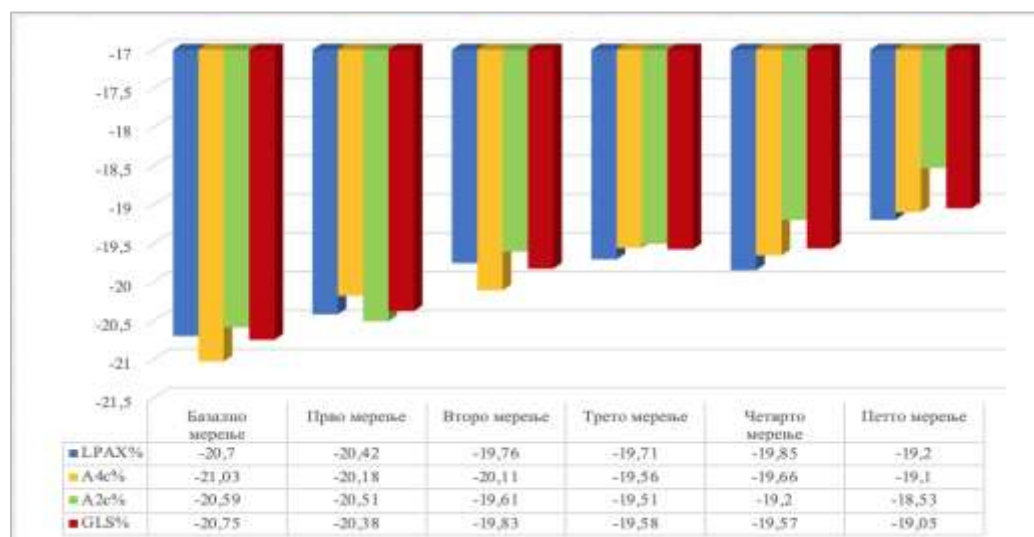
Анализата на промените на следените параметри на **ЛК деформација** дадени се на табела 53.

Табела 53. Ехокардиографски параметри на миокардна деформација ЛК измерени во шесте точки на следење.

Параметар	Базален преглед n=31	Прв преглед n=31	Втор преглед n=31	Трет преглед n=31	Четврти преглед n=31	Петти преглед n=31
ЛК APLAX (%)	-20,70 ± 2,22	-20,42 ± 2,20	-19,76 ± 1,68	-19,71 ± 1,64	-19,85 ± 1,90	-19,20 ± 1,73
	II vs. Б (>)=0,002; III vs. Б (>)=0,019; IV vs. Б (>)=0,035; V vs. Б (>)=0,004; II vs. I (>)=0,019; III vs. I (>)=0,021; IV vs. I (>)=0,065; V vs. I (>)=0,010;					
ЛК A4c (%)	-21,03 ± 2,54	-20,18 ± 1,94	-20,11 ± 1,95	-19,56 ± 1,71	-19,66 ± 1,96	-19,10 ± 1,90
	I vs. Б (>)=0,050; II vs. Б (>)=0,019; III vs. Б (>)=0,002; IV vs. Б (>)=0,010; V vs. Б (>)=0,001; V vs. I (>)=0,024; V vs. II (>)=0,029					
ЛК A2c (%)	-20,59 ± 2,20	-20,51 ± 2,60	-19,61 ± 2,35	-19,51 ± 1,87	-19,20 ± 1,83	-18,53 ± 2,27
	II vs. Б (>)=0,006; III vs. Б (>)=0,016; IV vs. Б (>)=0,007; V vs. Б (>)=0,005; II vs. I (>)=0,016; III vs. I (>)=0,008; IV vs. I (>)=0,005; V vs. I (>)=0,020					
ЛК GLS (%)	-20,75 ± 1,95	-20,38 ± 1,94	-19,83 ± 1,70	-19,58 ± 1,38	-19,57 ± 1,51	-19,05 ± 1,52
	II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,001; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,006; III vs. I (>)=0,001; IV vs. I (>)=0,006; V vs. I (>)=0,001; V vs. II (>)=0,037; V vs. IV (>)=0,057					
Сер. LS < 13% (n/%)	14/45,2	13/41,9	18/58,1	21/67,7	23/74,2	21/67,7
	III vs. I (>)=0,043; IV vs. I (>)=0,005; V vs. I (>)=0,043					
Бр сер. LS < 13%	0,97 ± 1,27	0,84 ± 1,06	1,00 ± 1,09	1,29 ± 1,21	1,35 ± 1,27	1,58 ± 1,87
	V vs. Б (>)=0,065; III vs. I (>)=0,065; IV vs. I (>)=0,043; V vs. I (>)=0,022; V vs. II (>)=0,062					

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.

Процентуалните вредности на ЛК миокардната деформација измерени на кој било пресек и/или земени како глобална ЛК деформација покажаа сукцесивно зголемување на деформацијата, односно намалување на негативноста со најниски средни вредности на петтото мерење или мерење изведено по прекин на терапијата со херцептин (табела 53, графикон 70).



Графикон 70. Приказ на процентуалната застапеност на ЛК миокардната деформација во шесте временски точки на следење.

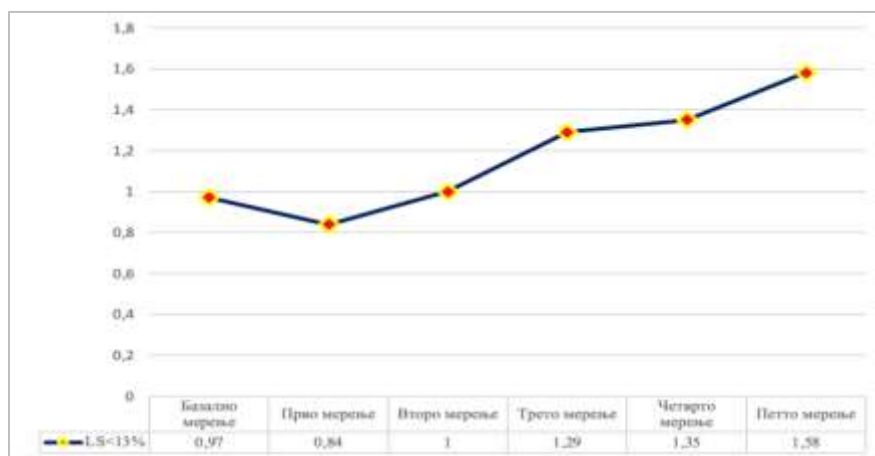
Статистичката анализа покажа постоење на значајно позитивизирани вредности на GLS% при второто, третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното и првото, како и при петтото мерење во однос на второто и четвртото (табела 53)

Иако сите средни вредности на ЛК деформација беа под референтната вредност од -21,5%, сепак, сите мерења беа над долната нормална вредност од -17%.

Процентот на присутни сегменти со <13% миокардна деформација значајно се зголеми со тек на време во однос на почетното (базално) мерење покажувајќи значајно поголемо присуство при третото, четвртото и петтото мерење во однос на базалното (табела 53, графикон 70).

Апсолутниот број на сегменти со ЛК деформација <13% сукцесивно се зголемуваше со тек на време покажувајќи значајно поголем број на сегменти при петтото мерење во однос на базалното, односно при третото, четвртото и петтото

мерење во однос на првото, како и петтото мерење во однос на второто (гранична значајност) (табела 53, графикон 71).



Графикон 71. Приказ на бројот на сегменти со ЛК миокардната деформација < 13% во шесте временски точки на следење.

Процентуалното влошување (позитивизирање) на GLS% од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин, кај 31 пациентка изнесуваше средно $7,64 \pm 7,12\%$ (максимално влошување од $27,24\%$). Над $\geq 15\%$ позитивизирање (влошување) на GLS% беше најдено кај 7 пациентки или $22,4\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=31$), односно над $\geq 10\%$ влошување на GLS% кај 12 пациентки или $38,4\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=31$). Само $\geq 5\%$ позитивизирање (влошување) на GLS% беше најдено кај 16 пациентки или $51,2\%$ од вкупниот број на испитаници ($n=31$).

7.4.3. Промена на ехокардиографските параметри согласно херцептински ризик

Лева комора: димензии, волумени, функција

Евалуацијата на испитуваните ехокардиографски параметри на левата комора кај пациентките кои беа според ризикот за токсичност од херцептин поделени на среден и висок ризик, а мерени во шесте временски точки на следење, дадена е на табела 54.

Табела 54. Споредба на ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и функција кај испитаниците поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
ЛКДд (mm) базал. преглед	48,65±3,81	52,45±3,26	0,009
ЛКДд (mm) I преглед	49,35±4,18	52,09±3,04	0,067
ЛКДд (mm) II преглед	51,85±3,70	53,45±2,77	0,220
ЛКДд (mm) III преглед	50,70±4,40	54,64±2,80	0,012
ЛКДд (mm) IV преглед	51,80±3,60	54,00±2,09	0,075
ЛКДд (mm) V преглед	53,10±3,78	54,18±3,18	0,428
II vs. Б (>)=0,003; III vs. Б (>)=0,046; IV vs. Б (>)=0,003; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,003; IV vs. I (>)=0,007; V vs. I (>)=0,0001; V vs. III (>)=0,018		IV vs. Б (>)=0,057; III vs. I (>)=0,047; IV vs. I (>)=0,014	
ЛКДс (mm) базал. преглед	29,75±3,37	33,45±2,16	0,003
ЛКДс (mm) I преглед	31,20±3,62	33,27±2,76	0,086
ЛКДс (mm) II преглед	33,10±3,14	34,18±3,06	0,363
ЛКДс (mm) III преглед	32,50±3,87	35,27±2,72	0,028
ЛКДс (mm) IV преглед	33,25±2,77	35,36±2,29	0,032
ЛКДс (mm) V преглед	34,75±3,09	35,55±3,01	0,495
I vs. Б (>)=0,041; II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; II vs. I (>)=0,011; III vs. I (>)=0,063; IV vs. I (>)=0,004; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,031; V vs. III (>)=0,008; V vs. IV (>)=0,018		IV vs. Б (>)=0,012; V vs. Б (>)=0,020; III vs. I (>)=0,069; IV vs. I (>)=0,0007; V vs. I (>)=0,024	
МКПд (mm) баз. преглед	9,50±1,44	10,82±1,53	0,008
МКПд (mm) I преглед	9,20±1,24	10,64±1,50	0,008
МКПд (mm) II преглед	9,10±1,16	10,36±1,12	0,007
МКПд (mm) III преглед	9,15±1,18	10,36±1,12	0,009
МКПд (mm) IV преглед	8,60±1,31	10,36±1,50	0,002
МКПд (mm) V преглед	8,55±1,43	10,45±1,12	0,001
IV vs. Б (<)=0,019; V vs. Б (<)=0,007; IV vs. I (<)=0,007; V vs. I (<)=0,008; IV vs. II (<)=0,029; V vs. II (<)=0,017; IV vs. III (<)=0,012; V vs. III (<)=0,007		II vs. Б (<)=0,052	
3Сд (mm) базален преглед	8,50±1,10	9,55±1,21	0,021
3Сд (mm) I преглед	8,30±1,30	9,45±1,03	0,017
3Сд (mm) II преглед	8,35±1,13	9,00±1,26	0,154
3Сд (mm) III преглед	7,80±1,15	8,73±0,90	0,029
3Сд (mm) IV преглед	7,75±1,20	8,27±1,34	0,278
3Сд (mm) V преглед	7,60±1,04	8,00±1,67	0,418
III vs. Б (>)=0,001; IV vs. Б (>)=0,004; V vs. Б (>)=0,001; III vs. I (>)=0,056; V vs. I (>)=0,007; III vs. II (>)=0,017; IV vs. II (>)=0,004; V vs. II (>)=0,004		III vs. Б (<)=0,011; IV vs. Б (<)=0,026; V vs. Б (<)=0,004; III vs. I (<)=0,012; IV vs. I (<)=0,011; V vs. I (<)=0,007	
RWT (mm) базал. преглед	0,34±0,04	0,36±0,04	0,340
RWT (mm) I преглед	0,33±0,04	0,35±0,05	0,384
RWT (mm) II преглед	0,32±0,03	0,33±0,03	0,320
RWT (mm) III преглед	0,30±0,03	0,32±0,02	0,234
RWT (mm) IV преглед	0,30±0,03	0,30±0,04	0,656

RWT (mm) V преглед	0,28±0,03	0,29±0,06	0,668
II vs. Б (<)=0,022; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,001; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,008; IV vs. I (<)=0,022; V vs. I (<)=0,001; III vs. II (<)=0,025; IV vs. II (<)=0,012; V vs. II (<)=0,001; V vs. III (<)=0,044		IV vs. Б (<)=0,011; V vs. Б (<)=0,015; III vs. I (<)=0,062; V vs. I (<)=0,028	
ЛКМИ (g/m2) базал.прег.	86,16±20,83	109,56±23,62	0,008
ЛКМИ (g/m2) I преглед	87,05±22,90	104,41±24,26	0,057
ЛКМИ (g/m2) II преглед	94,53±23,38	105,24±19,65	0,208
ЛКМИ (g/m2) III преглед	87,73±22,69	106,91±14,63	0,018
ЛКМИ (g/m2) IV преглед	86,12±20,20	102,08±21,38	0,048
ЛКМИ (g/m2) V преглед	88,52±21,47	102,36±19,65	0,112
II vs. Б (<)=0,038; V vs. I (<)=0,0001; IV vs. II (<)=0,005		V vs. Б (<)=0,047; V vs. I (<)=0,0001	
ЛККДВИ (ml/m2) базал.пр.	52,83±9,77	48,62±7,78	0,230
ЛККДВИ (ml/m2) I прегл.	55,18±7,97	48,89±6,07	0,031
ЛККДВИ(ml/m2) II прегл.	56,68±11,22	51,17±6,43	0,147
ЛККДВИ(ml/m2) III прегл.	58,00±7,60	55,04±9,06	0,340
ЛККДВИ(ml/m2) IV прегл.	58,57±7,59	53,94±5,03	0,052
ЛККДВИ (ml/m2) V прегл.	59,36±6,22	56,73±3,95	0,216
III vs. Б (>)=0,026; IV vs. Б (>)=0,016; V vs. Б (>)=0,004; IV vs. I (>)=0,022; V vs. I (>)=0,030		III vs. Б (>)=0,039; IV vs. Б (>)=0,012; V vs. Б (>)=0,001; III vs. I (>)=0,021; IV vs. I (>)=0,001; V vs. I (>)=0,0001; III vs. IV vs. II (>)=0,026; V vs. II (>)=0,006; IV vs. V (>)=0,024	
ЛККСВИ (ml/m2) базал.пр.	17,17±3,45	16,23±3,94	0,493
ЛККСВИ (ml/m2) I преглед	20,08±11,96	17,27±3,33	0,454
ЛККСВИ (ml/m2) II прегл.	20,46±3,31	18,25±2,93	0,073
ЛККСВИ (ml/m2) III прегл.	20,20±3,53	20,08±3,13	0,925
ЛККСВИ(ml/m2) IV прегл.	20,43±3,71	20,77±3,48	0,806
ЛККСВИ (ml/m2) V прегл.	21,52±3,71	20,94±3,19	0,666
II vs. Б (>)=0,001; III vs. Б (>)=0,001; IV vs. Б (>)=0,006; V vs. Б (>)=0,001		III vs. Б (>)=0,006; IV vs. Б (>)=0,003; V vs. Б (>)=0,001; III vs. I (>)=0,003; IV vs. I (>)=0,004; V vs. I (>)=0,004; IV vs. II vs. II (>)=0,018; V vs. II (>)=0,004	
ЛКЕФ (%) базален преглед	67,50±4,50	65,45±4,22	0,226
ЛКЕФ (%) I преглед	67,67±3,94	64,09±3,44	0,017
ЛКЕФ (%) II преглед	65,10±3,30	64,09±2,87	0,403
ЛКЕФ (%) III преглед	65,05±3,37	63,09±3,50	0,138
ЛКЕФ (%) IV преглед	64,55±3,41	61,55±3,56	0,028
ЛКЕФ (%) V преглед	63,80±3,59	62,73±3,71	0,438
II vs. Б (<)=0,004; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б (<)=0,005; V vs. Б (<)=0,008; II vs. I (<)=0,003; III vs. I (<)=0,003; IV vs. I (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,003		III vs. Б (<)=0,012; IV vs. Б (<)=0,016; V vs. Б (<)=0,074; IV vs. I (<)=0,028; IV vs. II (<)=0,026	
ФС (%) базален преглед	38,50±3,72	36,27±2,37	0,052
ФС (%) I преглед	37,00±3,32	35,73±2,76	0,289
ФС (%) II преглед	36,00±2,31	35,45±2,84	0,567
ФС (%) III преглед	35,95±3,13	34,82±3,12	0,344
ФС (%) IV преглед	35,70±2,15	33,82±2,99	0,052
ФС (%) V преглед	34,30±2,40	33,09±3,78	0,285
II vs. Б (<)=0,005; III vs. Б (<)=0,001; IV vs. Б		IV vs. Б (<)=0,025; V vs. Б (<)=0,029; IV vs. I	

(<)=0,001; V vs. Б (<)=0,0001; IV vs. I (<)=0,035; V vs. I (<)=0,004; V vs. II (<)=0,019; V vs. III (<)=0,019; V vs. IV (<)=0,007		(<)=0,026; V vs. I (<)=0,033; IV vs. II (<)=0,072; V vs. II (<)=0,071; IV vs. III (<)=0,026; V vs. III (<)=0,053	
Teiindex базален преглед	0,44±0,02	0,44±0,02	0,557
Teiindex I преглед	0,44±0,02	0,46±0,02	0,049
Teiindex II преглед	0,43±0,02	0,45±0,03	0,073
Teiindex III преглед	0,42±0,03	0,44±0,02	0,089
Teiindex IV преглед	0,43±0,02	0,45±0,03	0,270
Teiindex V преглед	0,43±0,02	0,44±0,03	0,499
p=H3		p=H3	
УВИ (ml/m2) базал. прегл.	36,13±5,05	32,19±4,56	0,040
УВИ (ml/m2) I преглед	37,56±6,16	31,50±4,00	0,007
УВИ (ml/m2) II преглед	38,29±5,59	32,86±4,25	0,009
УВИ (ml/m2) III преглед	37,57±4,95	35,03±6,48	0,230
УВИ (ml/m2) IV преглед	38,05±4,91	33,05±2,91	0,006
УВИ (ml/m2) V преглед	37,99±3,37	35,73±2,20	0,037
II vs. Б (>)=0,063		V vs. Б (>)=0,01; 8 IV vs. I (>)=0,032; V vs. I (>)=0,007; V vs. II (>)=0,024; IV vs. V (>)=0,029	
МВИ (L/min/m2) базал. пр.	2,79±0,51	2,49±0,61	0,154
МВИ (L/min/m2) I преглед	2,89±0,58	2,62±0,63	0,239
МВИ (L/min/m2) II преглед	2,99±0,55	2,55±0,50	0,039
МВИ (L/min/m2) III прегл.	2,81±0,53	2,61±0,69	0,377
МВИ (L/min/m2) IV прегл.	2,77±0,50	2,56±0,47	0,418
МВИ (L/min/m2) V преглед	3,25±2,06	2,69±0,47	0,387
IV vs. II (<)=0,063		p=H3	
MAPSE пр (mm) базал. пр.	15,07±1,50	14,50±1,35	0,302
MAPSE пр (mm) I преглед	14,40±1,56	13,63±1,37	0,189
MAPSE пр (mm) II преглед	13,91±1,23	13,38±1,21	0,263
MAPSE пр (mm) III прегл.	13,70±1,37	13,36±1,55	0,539
MAPSE пр (mm) IV прегл.	13,66±1,30	13,47±1,60	0,730
MAPSE пр (mm) V преглед	13,30±1,14	12,81±1,34	0,300
I vs. Б (<)=0,004; II vs. Б (<)=0,0001; III vs. Б (<)=0,0001; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; II vs. I (<)=0,0001; V vs. II (<)=0,014; V vs. IV (<)=0,062		I vs. Б (<)=0,028; II vs. Б (<)=0,005; V vs. Б (<)=0,006; V vs. I (<)=0,027; V vs. III (<)=0,022; V vs. IV (<)=0,016	
s'TDI пр (cm/s) базал. прег.	10,37±1,88	9,45±1,72	0,191
s'TDI пр (cm/s) I преглед	9,90±2,04	9,04±1,31	0,222
s'TDI пр (cm/s) II преглед	9,45±1,53	8,90±1,72	0,377
s'TDI пр (cm/s) III преглед	9,07±1,25	8,45±1,54	0,235
s'TDI пр (cm/s) IV преглед	8,72±1,20	8,13±1,59	0,257
s'TDI пр (cm/s) V преглед	8,10±0,98	7,68±1,27	0,315
II vs. Б (<)=0,011; III vs. Б (<)=0,002; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; III vs. I (<)=0,011; IV vs. I (<)=0,006; V vs. I (<)=0,0001; IV vs. II (<)=0,033; V vs. II (<)=0,0001; V vs. III (<)= 0,0001; V vs. IV (<)=0,0001		IV vs. Б (<)=0,020; V vs. Б (<)=0,0001; IV vs. I (<)=0,002; V vs. I (<)=0,0001; IV vs. II (<)=0,011; V vs. II (<)=0,001; V vs. III (<)=0,026	

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Sд= заден сид во дијастола; ЛККДВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексиран за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирана за површина на телото; RWT= релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index =myocardial performance index- MPI; УВИ=индексиран за површина на телото ударен волумен; МВИ=индексиран за површина на телото

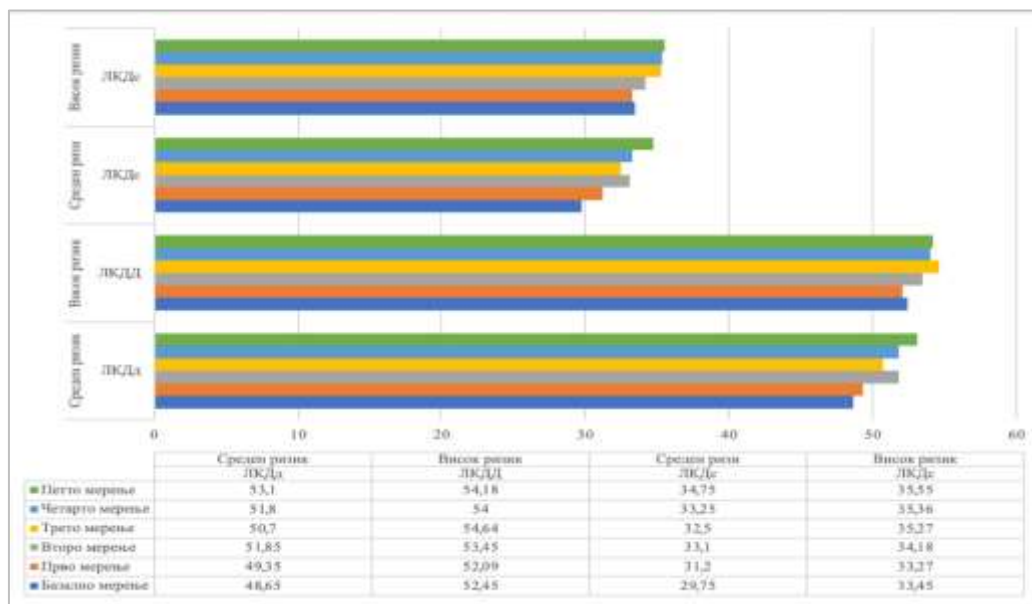
минутен волумен; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Левокоморните внатрешни димензии во дијастола и систола, за кои веќе на табела 49 покажавме дека растат со тек на време, покажаа исто така зголемување кога кохортата од 31 пациент ја поделивме согласно ризикот од херцептинска токсичност. Пациентките со висок ризик достигнуваа најголеми димензии уште од третото до петтото мерење, но сепак беа најголеми во петтото мерење и што е важно тие пациентки уште од базалното мерење имаа внатрешна дијастолна димензија над референтната рамка (табела 54). Пациентките со среден ризик дури во последното петто мерење ја достигнуваа внатрешната дијастолна димензија над референтната рамка (табела 54). Анализата покажа дека димензиите на ЛК во дијастола беа значајно поголеми во групата со висок ризик само при базалното и третото мерење, односно со гранична значајност при првото и четвртото мерење во однос на помалите вредности кај оние со среден ризик (табела 54, графикон 72).

Анализата на внатрешните ЛК димензии во систола покажа значајно поголеми вредности кај пациентките со висок ризик во однос на оние со среден ризик при базалното, третото и четвртото мерење (табела 54). Овие пациентки уште во третото мерење ја достигнуваа референтната рамка и потоа ја надминуваа во сите останати мерења, додека пациентките со среден ризик не ја достигнуваа воопшто. Кога направивме анализа на вредностите на внатрешните димензии во шесте временски точки на следење меѓу себе (Paired-Samples T Test) добивме значајни меѓусебни разлики особено кај пациентките со среден ризик, додека повеќето од нив отсутнуваа кај пациентките со висок ризик дадени на табела 54.

Анализата на дебелините на септумот и задниот сид во дијастола покажа нивно сукцесивно намалување во шесте временски точки на следење кај пациентките со среден ризик и висок ризик во однос на задниот сид, но кај оние со висок ризик септумот покажа речиси идентични резултати од второто до четвртото мерење и за цело време беше над референтната рамка (табела 54). Постоеа значајно помали дебелини на септумот измерени во сите шест точки на следење кај пациентките со среден во однос на оние со висок ризик, додека значајно помали дебелини на задниот

сид беа забележани кај пациентките со среден во однос на оние со висок ризик само при базалното, првото и трето мерење. Кога направивме анализа на дебелините на септумот и задниот сид во шесте временски точки на следење меѓу себе, добивме значајни меѓусебни разлики особено кај пациентките со среден, додека повеќето од нив отсутвуваа кај пациентките со висок ризик во однос на септумот (табела 54).



Графикон 72. Приказ на измерени вредности на ЛК внатрешни димензии во дијастола и систола кај пациентките поделени според ризик од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Релативната дебелина на сидовите (RWT) покажа сукцесивно намалување во шесте временски точки на следење како за оние со умерен, така и за оние со среден ризик од херцептинска токсичност, но вредностите на RWT значајно не се разликуваа согласно изразеноста на ризикот (табела 54). Меѓусебната разлика на вредностите измерени во шесте точки на следење покажа значајни разлики повеќе кај пациентките со умерен, отколку кај оние со висок ризик (табела 54).

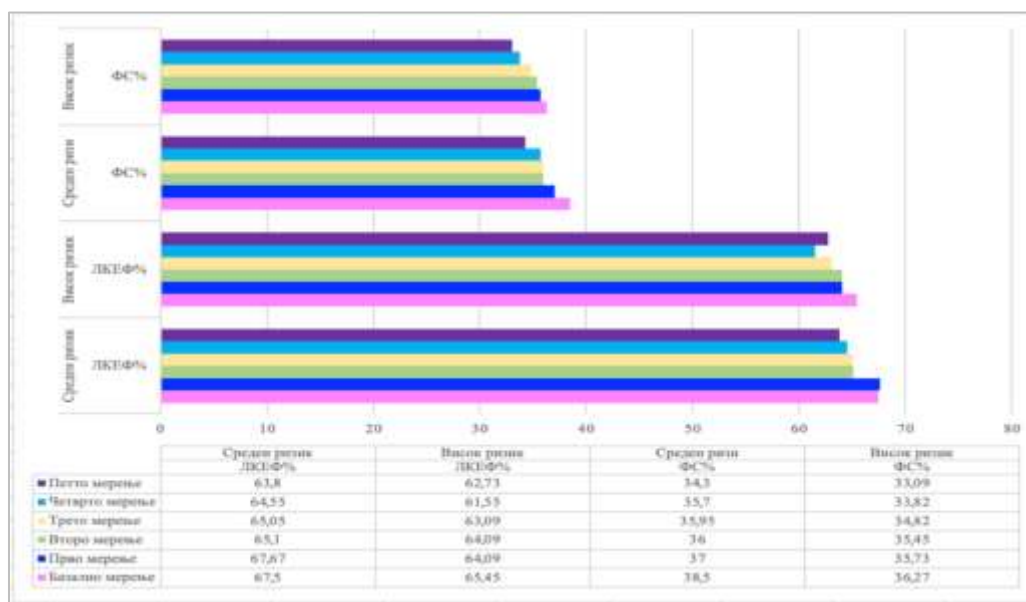
Анализата на големините на индексираната ЛК маса (ЛКМи) покажа варијабилни вредности кај пациентките со умерен ризик кои имаа помали вредности на ЛК маса во однос на оние со висок ризик кои за цело време имаа вредности над референтната рамка, додека кај оние со висок ризик сукцесивно се намалувааше достигнувајќи најниски вредности при петтото мерење. Анализата покажа значајно повисоки вредности на индексирана ЛК маса кај пациентките со висок ризик при

базалното, третото и четвртото мерење (табела 54). Меѓусебната разлика на вредностите измерени во шесте точки на следење покажа значајни разлики на второто во однос на базалното, петтото во однос на првото и четвртото во однос на второто мерење кај пациентките со среден ризик, додека кај пациентките со висок ризик постоеше значајна разлика меѓу петтото и базалното, односно прво мерење.

Левокоморните крајни волумени индексирани за површината на телото во дијастола и систола покажаа сукцесивно зголемување во шесте точки на следење кај пациентките со умерен и висок ризик за херцептинска токсичност, но кај пациентките со висок ризик постоеа поголем број статистички значајни промени во однос на оние со среден во текот на следењето. Кај пациентките со среден ризик, вредностите на волумените во дијастола беа поголеми во однос на оние со висок, но со статистички поголема вредност само при првото и четвртото мерење. Вредностите на индексираниите волумени во систола мерени во шесте временски точки на следење не покажаа статистички значајни разлики меѓу пациентките согласно ризикот од херцептинска токсичност (табела 54). Меѓусебната разлика на вредностите измерени во шесте точки на следење покажа повеќе значајни разлики дадени на табела 54.

Анализата на ЛКЕФ% и ФС% покажа сукцесивно опаѓање со тек на време, при што кај оние со висок ризик вредностите беа во принцип пониски во споредба со оние со среден ризик во сите шест точки на следење, но статистички значајна разлика е забележана само во споредба на првото и четвртото мерење за ЛКЕФ%, односно за базалното и четврто мерење за ФС% (табела 54, графикон 73). ЛКЕФ% остана за цело време во референтни рамки, додека ФС% се намали под референтната рамка од третото мерење натаму кај оние со висок ризик, а кај пациентките со среден ризик се намали под референтната рамка дури во петтото мерење. Меѓусебните споредби на вредностите на ЛКЕФ% и ФС% во шесте временски точки на следење покажаа значајни разлики на повеќето мерења меѓу себе (Табела 54).

Teiindex-от покажа речиси идентични вредности во обете групи на пациентки со значајно повисоки вредности само во групата со висок ризик при првото мерење. Истовремено отсутствуваше значајна меѓусебна разлика во шесте временски точки на следење на следење за обата ризици (табела 54).



Графикон 73. Приказ на измерени вредности на левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и левокоморно фракционно скратување (ФС%) кај пациентките поделени според ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење

Анализата на индексираните ударен (УВИ) и минутен волумен (МВИ) покажа дека кај пациентките поделени според изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност доаѓа до нивни пораст во обете групи, но вредностите на УВИ беа значајно пониски речиси при сите мерења со исклучок на третото кај пациентките со висок ризик. МВИ иако беше помал во групата со висок ризик статистички значајно се разликуваше во однос на оние со среден ризик само при второто мерење (табела 54). Меѓусебните споредби на вредностите во шесте временски точки на следење покажаа ограничен број на меѓусебни значајни разлики (табела 54).

Во однос на MAPSE земено како просек од четирите сида, анализата покажа дека вредностите сукцесивно се намалуваат во обете групи на пациентки, со статистички незначајно помали вредности во групата со висок ризик (табела 54). Анализата на меѓусебните споредби во шесте временски точки на следење покажа статистички значајни голем број на разлики дадени на табела 54.

Анализата на мерењата на s'TDI земено како просек од два сида, покажа дека вредностите сукцесивно се намалуваат со тек на време за обете групи на пациентки, но иако помали во групата со висок, сепак значајно не се разликуваа во однос на оние

со среден ризик. Анализата на меѓусебните споредби покажа постоење на голем број статистички значајни разлики меѓу мерењата (табела 54).

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 55. Статистички значајни разлики отсутуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај повеќето од следените параметри. Значајна процентуално зголемување беше забележано само во однос на ЛК внатрешни димензии во систола и дијастола, како и со гранична значајност промената на индексираниот ЛКМ која значајно опаѓаше кај пациентките со висок ризик, додека забележа пораст кај оние со среден ризик.

Табела 55. Процентуална промена на нивото на следените ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и функција кај испитаниците поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
ЛКДд (mm) % промена	-9,54 ± 8,98	-3,50 ± 6,68	0,044
ЛКДс (mm) % промена	-17,79 ± 13,46	-6,34 ± 7,60	0,005
МКПд (mm) % промена	7,10 ± 11,56	2,22 ± 13,80	0,303
3S (mm) % промена	9,96 ± 11,19	16,12 ± 14,42	0,196
RWT % промена	16,57 ± 13,79	18,41 ± 17,80	0,751
ЛКМи (g/m ²) % промена	-4,09 ± 17,80	6,27 ± 12,54	0,070
ЛККДВИ (ml/m ²) % промена	-15,47 ± 21,67	-18,64 ± 15,04	0,671
ЛККСВИ (ml/m ²) % промена	-30,77 ± 36,74	-34,17 ± 29,61	0,795
ЛКЕФ (%) % промена	5,10 ± 7,95	3,94 ± 6,72	0,684
ФС (%) % промена	10,28 ± 9,15	8,49 ± 11,37	0,636
Tei index % промена	-0,42 ± 8,01	0,42 ± 7,92	0,999
УВИ (ml/m ²) % промена	-6,73 ± 15,52	-12,89 ± 15,71	0,302
МВИ (L/min/m ²) % промена	-16,11 ± 57,34	-10,85 ± 18,41	0,771
MAPSE просек (mm) % промена	11,38 ± 6,99	11,07 ± 10,77	0,925
s'TDI просек (cm/s) % промена	20,11 ± 13,44	18,04 ± 9,10	0,653

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Sд=задан сид во дијастола; ЛККДВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површина на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index=myocardial performance index- MPI; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МВИ=индексирани за површина на телото минутен волумен; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на поголемите стандардни девијации што укажува на големите отстапувања од средните вредности за одреден параметар.

Кога направиме корелација на ризикот од херцептинска токсичност и следените ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и функција во шесте временски точки на следење, ги добивме корелациите за пациентките на терапија со херцептин дадени на табела 56.

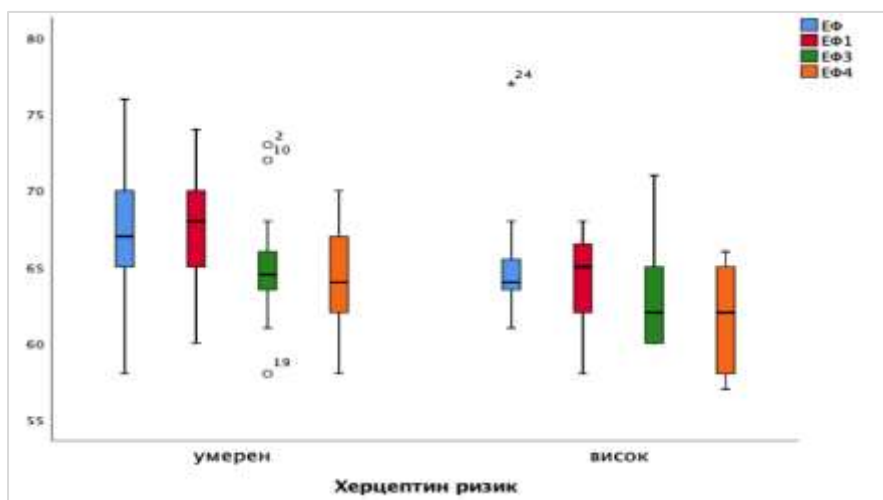
Табела 56. Значајна и гранично значајна корелација на ехокардиографските параметри на ЛК димензии, волумени и функција со изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Базално ниво	Прво мерење	Второ мерење	Трето мерење	Четврто мерење	Петто мерење
ЛКДд (mm)	r=0,460; p=0,009	r=0,334; p=0,067	-	r=0,444; p=0,012	r=0,325; p=0,070	-
ЛКДс (mm)	r=0,520; p=0,003	-	-	r=0,363; p=0,045	r=0,371; p=0,040	-
МКПд (mm)	r=0,465; p=0,008	r=0,470; p=0,008	r=0,478; p=0,007	r=0,459; p=0,009	r=0,534; p=0,002	r=0,577; p=0,001
3S (mm)	r=0,413; p=0,021	r=0,425; p=0,017	-	r=0,393; p=0,029	-	-
ЛКМи (g/m ²)	r=0,468; p=0,008	r=0,377; p=0,037	-	r=0,424; p=0,018	r=0,358; p=0,048	r=0,324; p=0,075
ЛККДВИ (ml/m ²)	-	r=-0,388; p=0,031	r=-0,407; p=0,023	-	r=-0,318; p=0,081	-
ЛККСВИ (ml/m ²)	-	-	r=-0,327; p=0,073	-	-	-
ЛКЕФ (%)	r=-0,318; p=0,081	r=-0,424; p=0,017	-	r=-0,308; p=0,092	r=-0,394; p=0,028	-
ФС (%)	r=-0,315; p=0,084	-	-	-	r=-0,377; p=0,037	-
Teiindex	-	r=0,357; p=0,049	r=0,326; p=0,073	r=0,304; p=0,097	-	-
УВИ (ml/m ²)	r=-0,371; p=0,040	r=-0,478; p=0,007	r=-0,461; p=0,009	-	r=-0,483; p=0,006	r=-0,358; p=0,048
МВИ (L/min/m ²)	-	-	r=-0,372; p=0,039	-	-	-
Процентуална промена						
ЛКДд (mm)	r=0,340;p=0,062					
ЛКДс (mm)	r=-0,433;p=0,015					

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Sд=заден сид во дијастола; ЛККДВИ= левокоморен крајно-дијастолен волумен индексан за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексан за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексана за површината на телото; RWT= релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index= myocardial performance index- MPI; УВИ=индексан за површина на телото ударен волумен; МВИ=индексан за површина на телото минутен волумен; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.

Притоа, параметрите измерени на базално ниво покажаа значајни корелации меѓу (табела 56): поголемиот херцептински ризик и поголемите внатрешни димензии

на левата комора во дијастола и систола, поголемата дебелина на септумот и 3S, поголемата ЛКМИ, пониската ЛКЕФ% (графикон 74) и ЛКФС% и понизок УВИ.



Графикон 74. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност и ЛКЕФ% при базалното (ЕФ), првото (ЕФ1), третото (ЕФ3) и четврто (ЕФ4) мерење.

Параметрите при првото мерење покажаа значајни корелации меѓу (табела 56): поголемиот херцептински ризик и поголемите внатрешни димензии во дијастола, поголемата дебелина на септумот, 3S и ЛКМИ, понискиот индексирен крајно-дијастолен волумен, пониските ЛКЕФ% (графикон 74) и УВИ и поголемиот Teiindex.

Параметрите при второто мерење покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот херцептински ризик и поголемата дебелина на септумот, понискиот индексирен крајно-дијастолен и систолен волумен (гранична значајност) и пониските УВИ и МВИ (табела 56), како и поголемиот Teiindex (гранична значајност)

Параметрите при третото мерење покажаа значајни корелации меѓу (табела 56): поголемиот херцептински ризик и поголемите внатрешни димензии во дијастола и систола, поголемата дебелина на септумот и 3S, поголемата ЛКМИ, пониската ЛКЕФ% (гранична значајност, графикон 74) и поголемиот Teiindex (гранична значајност).

Параметрите при четвртото мерење покажаа значајни корелации меѓу (табела 56): поголемиот херцептински ризик и поголемите внатрешни димензии во дијастола и систола, поголемата дебелина на септумот и ЛКМИ, понискиот индексирен крајно-

дијастолен волумен (гранична значајност), пониските ЛКЕФ% (графикон 74), ФС% и УВи.

Параметрите измерени по завршувањето на терапија со херцептин (петто мерење) покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот херцептински ризик и поголемата дебелина на септумот и ЛКМИ (гранична значајност) и понискиот УВИ (табела 56).

Процентуалната промена на мерените параметри на ЛК димензии, волумени и функција, покажаа постоење на значајни корелации само меѓу поголемиот херцептински ризик и процентуалната промена на внатрешните димензии во дијастола и систола на ЛК (табела 56).

Лева преткомора и дијастолна функција

Евалуацијата на испитуваните ехокардиографски параметри на левата преткомора (ЛП) и дијастолна функција кај пациентките кои беа според ризикот за токсичност од херцептин поделени на среден и висок ризик, а мерени во шесте временски точки на следење, дадена е на табела 57

Внатрешната димензија на левата преткомора (ЛП) и индексираниот ЛП волумен мерени во шесте временски точки на следење покажаа сукцесивно лесно зголемување со највисоки вредности при последното петто мерење, сите вредности беа во референтни рамки и средните вредности не се разликуваа меѓу пациентките со среден и/или висок ризик во која било временска точка. Меѓусебната споредба (Paired-Samples T test) покажа значајно поголеми вредности на ЛП и ЛПВИ при петтото мерење во однос на базалното и другите мерења (табела 57).

Табела 57. Споредба на ехокардиографски параметри на ЛП и дијастолна функција кај пациентките поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
ЛП (mm) базален преглед	32,15±2,00	32,82±2,40	0,415
ЛП (mm) прв преглед (I)	32,20±2,82	31,18±2,56	0,329
ЛП (mm) втор преглед (II)	32,25±2,67	32,73±2,24	0,619
ЛП (mm) трет преглед (III)	33,05±2,13	32,73±2,37	0,702
ЛП (mm) четврти преглед (IV)	32,65±2,43	33,18±2,44	0,565
ЛП (mm) петти преглед (V)	34,40±2,32	34,73±1,67	0,685

V vs. Б (>)=0,003; V vs. I (>)=0,001; V vs. II (>)= 0,005; V vs. III (>)=0,034; V vs. IV (>)=0,015		V vs. Б (>)=0,043; IV vs. I (>)=0,043; V vs. I (>)=0,007; V vs. II (>)=0,029; V vs. III (>)=0,017	
ЛПВИ (ml/m2) базален преглед	19,91±3,75	21,28±3,53	0,331
ЛПВИ (ml/m2) прв преглед (I)	19,76±3,92	20,38±3,42	0,664
ЛПВИ (ml/m2) втор преглед (II)	20,41±3,89	21,85±3,38	0,216
ЛПВИ (ml/m2) трет прегл. (III)	20,68±3,55	21,13±3,64	0,383
ЛПВИ (ml/m2) четвр. прег. (IV)	21,09±3,03	22,45±3,48	0,265
ЛПВИ (ml/m2) петти прег. (V)	22,26±3,65	23,90±3,90	0,252
IV vs. Б (>)=0,041; V vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,013; IV vs. I (>)=0,009; V vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,0001; V vs. III (>)=0,0001; V vs. IV (>)=0,010;		I vs. Б (<)=0,013; IV vs. Б (>)=0,057; V vs. Б (<)=0,021; III vs. I (>)=0,043; IV vs. I (>)=0,006; V vs. I (>)=0,005; IV vs. II (>)=0,012; V vs. II (>)=0,005; V vs. III (>)=0,032	
E (cm/s) базален преглед	73,95±10,96	71,82±10,11	0,599
E (cm/s) прв преглед (I)	72,80±13,47	65,82±12,77	0,171
E (cm/s) втор преглед (II)	70,70±10,88	74,55±12,48	0,379
E (cm/s) трет преглед (III)	71,70±14,68	73,55±17,15	0,755
E (cm/s) четврти преглед (IV)	73,90±14,40	67,36±16,63	0,262
E (cm/s) петти преглед (V)	75,05±11,80	71,36±18,76	0,506
p=H3		II vs. I (>)=0,042	
E/A базален преглед	1,08±0,29	0,90±0,23	0,085
E/A прв преглед (I)	1,10±0,31	0,77±0,24	0,006
E/A втор преглед (II)	1,02±0,22	0,89±0,23	0,139
E/A трет преглед (III)	0,99±0,20	0,86±0,23	0,122
E/A четврти преглед (IV)	1,05±0,28	0,85±0,23	0,049
E/A петти преглед (V)	1,08±0,22	0,82±0,22	0,005
p=H3		p=H3	
DT (ms) базален преглед	196,15±34,39	221,09±26,85	0,047
DT (ms) прв преглед (I)	194,55±28,05	217,27±28,41	0,040
DT (ms) втор преглед (II)	180,20±51,35	216,36±37,74	0,050
DT (ms) трет преглед (III)	195,80±25,30	218,45±33,64	0,043
DT (ms) четврти преглед (IV)	197,45±27,99	216,55±23,33	0,054
DT (ms) петти преглед (V)	201,70±22,85	226,27±23,69	0,008
p=H3		p=H3	
IVRT (ms) базален преглед	92,55±9,55	92,36±10,12	0,960
IVRT (ms) прв преглед (I)	91,50±8,73	94,09±7,27	0,410
IVRT (ms) втор преглед (II)	93,50±9,37	96,91±9,53	0,343
IVRT (ms) трет преглед (III)	93,10±7,61	96,64±10,25	0,283
IVRT (ms) четврти преглед (IV)	94,21±8,14	97,91±4,74	0,181
IVRT (ms) петти преглед (V)	93,75±5,79	100,00±5,11	0,006
p=H3		V vs. Б (>)=0,012; V vs. I (>)=0,007	
S/D базален преглед	1,45±0,16	1,54±0,29	0,310
S/D прв преглед (I)	1,54±0,23	1,42±0,14	0,150
S/D втор преглед (II)	1,42±0,19	1,47±0,40	0,650
S/D трет преглед (III)	1,44±0,15	1,45±0,30	0,874
S/D четврти преглед (IV)	1,38±0,20	1,41±0,26	0,725
S/D петти преглед (V)	1,49±0,26	1,46±0,34	0,760
III vs. I (<)=0,039; IV vs. I (<)=0,005; IV vs. V (<)=0,030		p=H3	
Ar (cm/s) базален преглед	30,00±1,97	30,36±2,69	0,670
Ar (cm/s) прв преглед (I)	29,35±2,13	30,91±2,42	0,074

Ar (cm/s) втор преглед (II)	30,10±2,04	30,27±2,37	0,833
Ar (cm/s) трет преглед (III)	30,35±2,20	30,00±0,89	0,620
Ar (cm/s) четврти преглед (IV)	30,60±1,87	31,27±1,61	0,325
Ar (cm/s) петти преглед (V)	28,81±7,08	31,55±2,52	0,227
IV vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,027; V vs. II (>)=0,0001		IV vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,0001; IV vs. III (>)=0,040; V vs. III (>)=0,043	
Ar-A траење (ms) базал. прег.	-44,00±8,15	-39,45±6,66	0,126
Ar-A траење (ms) прв прег. (I)	-49,85±10,42	-43,82±12,29	0,159
Ar-A траење (ms) втор прег. (II)	-36,90±7,97	-35,09±13,27	0,637
Ar-A траење (ms) трет прег. (III)	-37,15±12,15	-32,09±9,18	0,239
Ar-A траење (ms) четв. прег. (IV)	-35,50±10,22	-34,82±7,71	0,893
Ar-A траење (ms) пет. прег. (V)	-35,20±8,83	-34,27±6,76	0,765
II vs. Б (>)=0,016; III vs. Б (>)=0,039; IV vs. Б (>)=0,010; V vs. Б (>)=0,006; II vs. I (>)=0,001; III vs. I (>)=0,003; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001		III vs. Б (>)=0,048; III vs. I (>)=0,031; IV vs. I (>)=0,033; V vs. I (>)=0,080	
e' септум (cm/s) базал. преглед	10,30±2,77	8,18±1,66	0,029
e' септум (cm/s) прв преглед (I)	10,35±2,87	8,09±1,37	0,021
e' септум (cm/s) втор прегл. (II)	10,05±2,11	7,27±1,79	0,001
e' септум (cm/s) трет прегл. (III)	9,05±2,60	7,00±1,89	0,018
e' септум (cm/s) чет. прегл. (IV)	9,75±2,19	7,09±1,51	0,0001
e' септум (cm/s) пет. прегл. (V)	9,10±2,80	6,64±1,74	0,005
III vs. Б (<)=0,019; V vs. Б (<)=0,027; III vs. I (<)=0,002; V vs. I (<)=0,038; IV vs. II (<)=0,016		II vs. Б (<)=0,043; III vs. Б (<)=0,034; IV vs. Б (<)=0,031; V vs. Б (<)=0,001; II vs. I (<)=0,055; III vs. I (<)=0,038; IV vs. I (<)=0,002; V vs. I (<)=0,020	
e' стр. (cm/s) базал. преглед	12,70±3,38	9,73±1,73	0,011
e' стр. (cm/s) прв преглед (I)	12,70±3,19	9,82±1,66	0,003
e' стр. (cm/s) втор преглед (II)	12,60±2,87	9,45±2,20	0,002
e' стр. (cm/s) трет преглед (III)	12,20±3,48	9,55±1,91	0,011
e' стр. (cm/s) чет. преглед (IV)	12,15±3,21	8,73±1,84	0,001
e' стр. (cm/s) петти преглед (V)	11,45±3,36	9,27±1,55	0,020
V vs. Б (<)=0,011; V vs. I (<)=0,021; V vs. II (<)=0,012		IV vs. Б (<)=0,041; IV vs. I (<)=0,019; IV vs. III (<)=0,031	
e' просек (cm/s) базал. преглед	11,50±2,97	8,90±1,59	0,012
e' просек (cm/s) прв преглед (I)	11,52±2,97	8,95±1,43	0,003
e' просек (cm/s) втор прегл. (II)	11,40±2,34	8,36±1,85	0,001
e' просек (cm/s) трет прегл. (III)	10,62±2,95	8,27±1,77	0,010
e' просек (cm/s) чет. прег. (IV)	10,95±2,61	7,90±1,57	0,0001
e' просек (cm/s) петти прег. (V)	10,27±3,01	7,95±1,52	0,008
V vs. Б (<)=0,010; III vs. I (<)=0,022; V vs. I (<)=0,018; III vs. II (<)=0,031; V vs. II (<)=0,026		IV vs. Б (<)=0,020; V vs. Б (<)=0,024; II vs. I (<)=0,052; III vs. I (<)=0,049; IV vs. I (<)=0,001; V vs. I (<)=0,031	
E/e' просек базал. преглед	6,96±2,12	8,31±1,81	0,075
E/e' просек прв преглед (I)	7,16±2,45	7,53±1,42	0,603
E/e' просек втор преглед (II)	6,62±1,89	9,49±2,82	0,002
E/e' просек трет преглед (III)	7,20±1,65	9,82±2,89	0,003
E/e' просек чет. преглед (IV)	7,12±1,65	8,92±3,05	0,040
E/e' просек петти преглед (V)	8,04±2,01	9,56±3,03	0,106
V vs. Б (>)=0,042; V vs. II (>)=0,004; V vs. IV (>)=0,041		II vs. Б (>)=0,020; III vs. Б (>)=0,013; II vs. I (>)=0,023; III vs. I (>)=0,022; V vs. I	

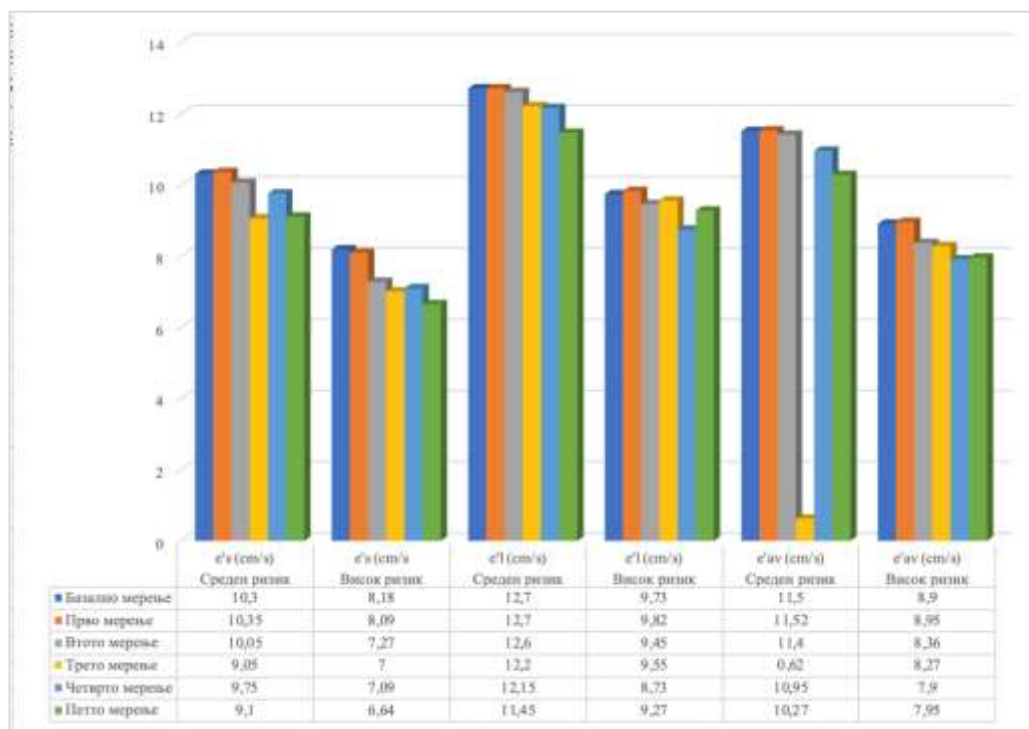
ЛП=лева преткомора; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексирани за површината на телото; E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'-однос земен како просек од двата сида.

Анализата на параметрите на трансмитралниот проток регистриран со 2Д Доплер, а претставени со E бран, односот E/A, DT и IVRT покажа варијабилни вредности кои опаѓаа и растеа, со малку појасно сукцесивно продолжување на IVRT со тек на време, но кои не беа одраз на некое убедливо нарушување. Патем, значајни разлики меѓу групите со среден и висок ризик имаше во однос на вредностите на E/A при првото, четвртото и петтото мерење кои беа помали во групата со висок ризик; вредностите на DT при сите мерења кои беа подолги во групата со висок ризик; и во однос на IVRT кое беше подолго при петтото мерење во групата со висок ризик (табела 57). Кога направивме анализа на измерените вредности во шесте временски точки на следење, статистички разлики меѓу мерењата најдовме во групата со висок ризик за висина на E бранот кој беше значајно повисок при второто во однос на првото мерење и кај пациентките со висок ризик во однос на должината на IVRT кој беше значајно подолг при петтото мерење во однос на базалното и првото (табела 57)

Анализата на протокот на пулмоналните вени покажа сукцесивно намалување на односот S/D во двете групи на испитаници со среден и висок ризик, зголемување на брзината на реверзниот проток (Ar) во групата со висок ризик и намалување во групата со среден ризик, и пораст на разликата во траењето на протокот низ пулмоналните вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција (Ar-A) во шесте временски точки на следење, но сите вредности беа во референтни рамки (табела 57). Ваквите вредности доведоа до постоење на значајни разлики при меѓусебната споредба во шесте временски точки на следење кои во зависност од параметарот беа и различно застапени (табела 57), но во крајна линија без значајни реперкусии врз дијастолната функција на ЛК.

Ткивната брзина на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето регистрирана со Ткивен Доплер во рана дијастола (e') на ниво на септум, страничен

сид и земена како просек, покажа сукцесивно намалување во шесте точки на следење во обете групи на пациентки, но и негова значајно помала брзина кај пациентките со висок ризик во однос на оние со среден ризик во сите шест временски точки на следење со најниски вредности при петтото мерење во обете групи (табела 57, графикон 75). При петтото мерење кај пациентките со висок ризик средната вредност на e' на ниво на септум покажа вредности под референтната рамка, сите шест мерења за e' на страничниот сид беа под референтната рамка, како што беа и четвртото и петтото мерење кај пациентките со висок ризик на e' земен како просек (табела 57). Споредбите на мерењата во шесте временски точки на следење во обете групи покажаа повеќе значајни меѓусебни разлики како во однос на базалните вредности, така и во однос на првото, второто или третото мерење (табела 57).



Графикон 75. Приказ на измерени вредности на e' измерен со Ткивен Доплер кај пациентките поделени според ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

И на крајот, E/e' како одраз на ЛК притисок на полнење, односно изразеност на ЛК крутост како манифестација на дијастолна дисфункција, покажа повисоки вредности кај пациентките со висок ризик во однос на оние со среден со статистичка значајност при базалното, второ, трето и четврто мерење (табела 57). E/e' како просек

од обата зида беше највисок при петтото мерење во обете групи при што постоеја значајни разлики во групата со умерен ризик, додека кај оние со висок ризик разликите повеќе се однесуваа на второто и третото мерење во однос на другите.

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 58. Статистички значајни разлики отсутнуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај сите следени параметри на ЛП и дијастолна функција. Но, тука е важно да се земе превид следново укажување:

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на многу големите стандардни девијации кои се појавија, што укажува на поголеми отстапувања од средните вредности за речиси сите измерени параметри на ЛП и дијастолна функција.

Табела 58. Процентуална промена на параметри на ЛП и дијастолна функција кај испитаниците поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
ЛП (mm) % промена	-7,36±9,69	-6,27±8,49	0,757
ЛПВИ (ml/m ²) % промена	-12,78±11,31	-13,17±15,56	0,936
E (cm/s) % промена	-2,80±18,49	0,06±25,01	0,718
E/A % промена	-5,68±29,90	7,79±20,39	0,194
DT (ms) % промена	-4,77±15,01	-2,90±9,07	0,711
IVRT (ms) % промена	-2,21±11,59	-9,23±11,02	0,112
S/D % промена	-4,07±19,51	3,81±19,87	0,294
Ag (cm/s) % промена	3,44±25,02	-4,61±11,45	0,323
Ag-A траење (ms) % промена	16,67±27,12	10,27±26,72	0,533
e' септум (cm/s) % промена	9,97±19,05	18,58±12,36	0,189
e' страничен сид (cm/s) % промена	8,66±16,51	2,66±20,31	0,380
e' просек (cm/s) % промена	9,61±16,10	9,56±15,11	0,993
E/e' просек % промена	-21,02±36,32	-16,06±32,88	0,710

ЛП=лева преткомора; ЛПВИ = максимален левопреткоморен волумен индексан за површината на телото; E = брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A = брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ag= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ag-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'-однос земен како просек од двата зида.

Кога направиме корелација на ризикот од херцептинска токсичност и следените ехокардиографски параметри на ЛП и дијастолна дисфункција во шесте

временски точки на следење, добивме значајни и гранично значајни корелации дадени на табела 59.

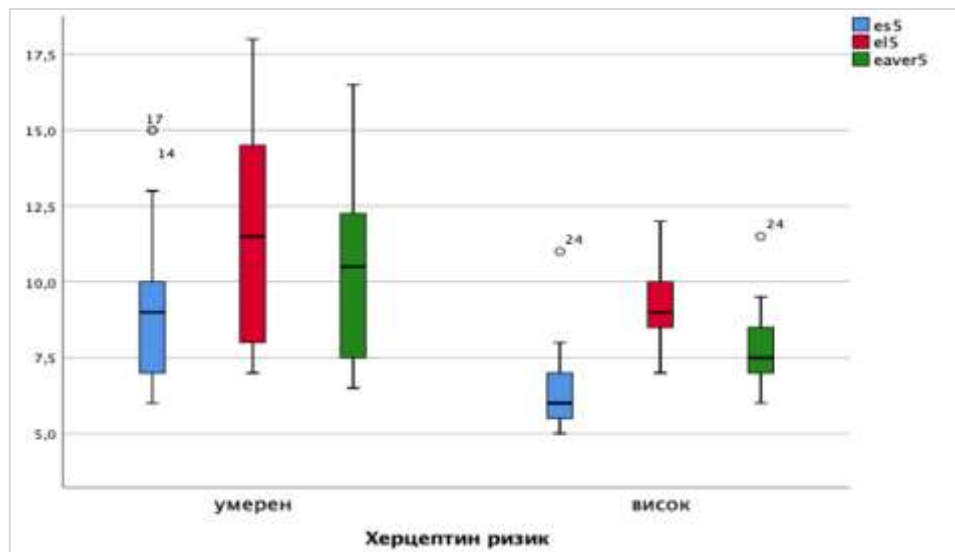
Табела 59. Значајни и гранично значајани корелации на ехокардиографските параметри на ЛП и дијастолна функција со изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Базално ниво	Прво мерење	Второ мерење	Трето мерење	Четврто мерење	Петто мерење
E/A	-	r=-0,481; p=0,006	-	-	r=-0,356; p=0,049	r=-0,488; p=0,005
DT (ms)	r=0,377; p=0,037	r=0,374; p=0,040	r=0,355; p=0,0540	r=0,366; p=0,043	r=0,336; p=0,065	r=0,465; p=0,008
IVRT (ms)	-	-	-	-	-	r=0,485; p=0,006
e' септум (cm/s)	r=-0,393; p=0,029	r=-0,414; p=0,021	r=-0,564; p=0,001	r=-0,391; p=0,029	r=-0,552; p=0,001	r=-0,4395; p=0,013
e' стр. сид (cm/s)	r=-0,449; p=0,011	r=-0,458; p=0,010	r=-0,505; p=0,004	r=-0,397; p=0,027	r=-0,515; p=0,003	r=-0,351; p=0,053
e' просек (cm/s)	r=-0,445; p=0,012	r=-0,46; p=0,012	r=-0,566; p=0,001	r=-0,407; p=0,023	r=-0,546; p=0,002	r=-0,404; p=0,024
E/e' просек	r=0,411; p=0,022	-	r=0,532; p=0,002	r=0,514; p=0,003	r=0,370; p=0,040	-

E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'- однос земен како просек од двата сида.

Притоа, параметрите измерени на базално ниво покажаа значајни корелации меѓу: поголемиот херцептински ризик и подолгото траење на DT, помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек, како и поголемиот E/e' однос (ЛК притисок на полнење); при првото мерење меѓу поголемиот херцептински ризик и помалиот однос E/A, подолгото траење на DT, помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек; при второто мерење меѓу поголемиот херцептински ризик и подолгото траење на DT, помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек и поголемиот E/e' однос; при третото мерење меѓу поголемиот херцептински ризик и подолгото траење на DT, помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек и поголемиот E/e' однос; при четвртото мерење меѓу поголемиот херцептински ризик и помалиот однос E/A, подолгото траење на DT, помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек и поголемиот E/e' однос (ЛК притисок на полнење) и при петтото мерење меѓу поголемиот херцептински ризик и помалиот однос E/A, подолгото траење на DT и IVRT, помалата брзина e' на обата сида и измерен како просек (графикон 76).

Сепак, е' вредноста, односно нејзината помала вредност измерена на обата сида и земена како просек беше значајно поврзана со поголемиот херцептинскиот ризик на сите временски нивоа на мерење.



Графикон 76. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност и ткивната брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на ниво на септум, страничен сид и земена како просек.

Десна преткомора, десна комора и пулмонален притисок

Евалуацијата на испитуваните ехокардиографски параметри на десната преткомора (ДП), десната комора (ДК), како и пулмоналниот притисок кај пациентките кои беа на терапија со херцептин, а поделени според херцептински ризик за токсичност на оние со среден и висок ризик, во шесте точки на следење, дадени се на табела 60.

Табела 60. Промена на ехокардиографските параметри на десна преткомора, десна комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок кај пациентките поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
ДП (mm) базален преглед	28,80±2,96	29,55±2,77	0,499
ДП (mm) прв преглед	28,95±2,85	27,27±2,19	0,080
ДП (mm) втор преглед	29,90±2,53	28,09±2,16	0,047
ДП (mm) трет преглед	29,25±1,48	30,27±2,37	0,149
ДП (mm) четврти преглед	29,55±2,54	28,45±2,01	0,200
ДП (mm) петти преглед	30,10±1,68	29,91±2,84	0,815

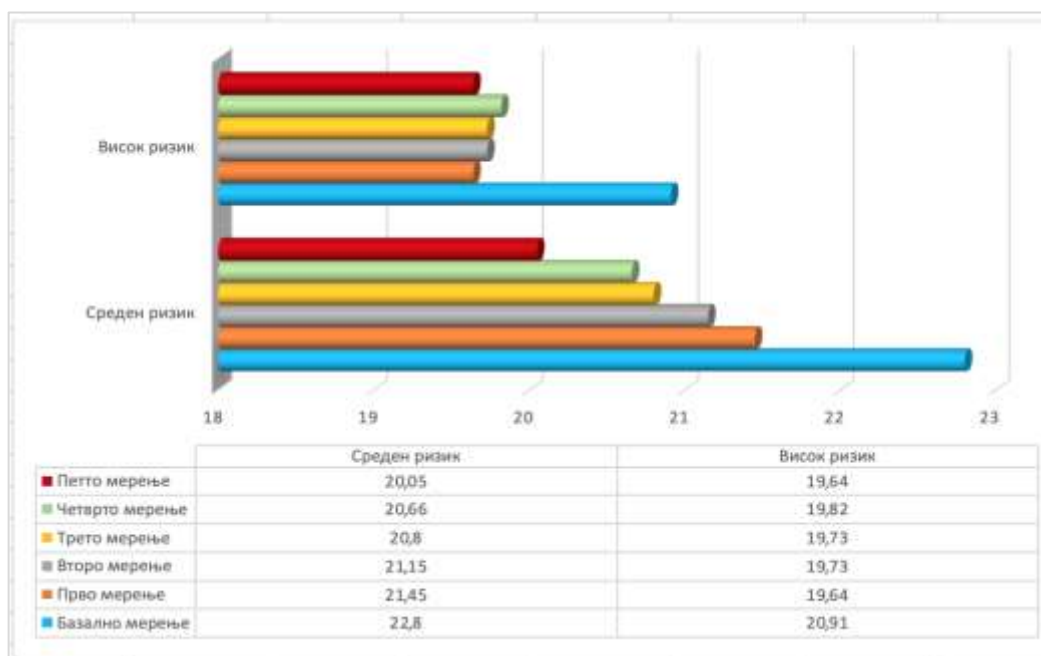
V vs. III (>)=0,040		I vs. Б (<)=0,004; III vs. I (>)=0,003; V vs. I (>)=0,017; III vs. II (>)=0,001; V vs. II (>)=0,036; IV vs. III (>)=0,040	
ДПВИ (ml/m2) база. преглед	14,94±3,26	15,35±2,77	0,725
ДПВИ (ml/m2) прв преглед	15,43±2,94	14,26±2,14	0,256
ДПВИ (ml/m2) втор преглед	16,16±2,83	15,08±1,79	0,264
ДПВИ (ml/m2) трет преглед	15,90±2,40	16,73±2,00	0,342
ДПВИ (ml/m2) четв. преглед	16,13±2,54	16,12±1,69	0,986
ДПВИ (ml/m2) петти преглед	16,42±2,64	16,84±2,42	0,656
II vs. Б (>)=0,022; III vs. Б (>)=0,029; IV vs. Б (>)=0,004; V vs. Б (>)=0,001; II vs. I (>)=0,034; IV vs. I (>)=0,034; V vs. I (>)=0,019; V vs. III (>)=0,052		I vs. Б (>)=0,015; III vs. Б (>)=0,044; V vs. Б (>)=0,021; II vs. I (>)=0,046; III vs. I (>)=0,0001; IV vs. I (>)=0,004; V vs. I (>)=0,001; III vs. II (>)=0,0001; IV vs. II (>)=0,001; V vs. II (>)=0,001	
ДК (mm) базален преглед	29,35±1,92	29,73±1,73	0,594
ДК (mm) прв преглед	28,70±2,27	29,45±1,69	0,345
ДК (mm) втор преглед	30,50±1,76	29,45±1,44	0,087
ДК (mm) трет преглед	29,65±2,18	30,09±1,81	0,574
ДК (mm) четврти преглед	30,35±1,87	30,09±1,57	0,700
ДК (mm) петти преглед	30,55±2,28	30,00±1,41	0,475
II vs. Б (>)=0,025; V vs. Б (>)=0,044; II vs. I (>)=0,003; IV vs. I (>)=0,022; V vs. I (>)=0,009; III vs. II (>)=0,043; V vs. II (>)=0,025		p=H3	
ДКИТ (mm) базален преглед	29,25±2,90	30,09±3,41	0,474
ДКИТ (mm) прв преглед	29,10±2,51	30,00±2,68	0,359
ДКИТ (mm) втор преглед	30,20±1,85	28,64±9,02	0,465
ДКИТ (mm) трет преглед	31,30±2,10	32,73±2,45	0,099
ДКИТ (mm) четврти преглед	32,15±2,18	31,91±2,30	0,775
ДКИТ (mm) петти преглед	32,25±2,31	32,09±2,42	0,858
III vs. Б (>)=0,019; IV vs. Б (>)=0,001; V vs. Б (>)=0,001; III vs. I (>)=0,001; IV vs. I (>)=0,0001; V vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,016; IV vs. II (>)=0,0001; V vs. II (>)=0,0001; IV vs. III (>)=0,037; V vs. III (>)=0,012		III vs. Б (>)=0,011; III vs. I (>)=0,002; IV vs. I (>)=0,019; V vs. I (>)=0,009	
TAPSE (mm) базален преглед	22,80±2,50	20,91±1,75	0,035
TAPSE (mm) прв преглед	21,45±2,37	19,64±2,37	0,051
TAPSE (mm) втор преглед	21,15±1,81	19,73±2,00	0,053
TAPSE (mm) трет преглед	20,80±1,39	19,73±2,19	0,107
TAPSE (mm) четвр. преглед	20,66±1,60	19,82±2,67	0,282
TAPSE (mm) петти преглед	20,05±1,31	19,64±2,42	0,540
I vs. Б (<)=0,007; II vs. Б (<)=0,003; III vs. Б (<)=0,002; IV vs. Б (<)=0,0001; V vs. Б (<)=0,0001; V vs. I (<)=0,016; V vs. II (<)=0,047		p=H3	
FAС (%) базален преглед	43,59±5,13	43,37±5,13	0,901
FAС (%) прв преглед	43,77±4,53	42,29±4,83	0,402
FAС (%) втор преглед	42,01±4,28	41,59±4,16	0,797
FAС (%) трет преглед	41,48±3,21	41,62±4,11	0,913
FAС (%) четврти преглед	40,97±3,63	40,60±4,19	0,799
FAС (%) петти преглед	40,61±2,73	40,11±4,10	0,690
V vs. Б (<)= 0,022; III vs. I (<)=0,022; IV vs. I		IV vs. Б (<)=0,056; V vs. Б (<)=0,028;	

(<)=0,021; V vs. I (<)=0,008		V vs. III (<)=0,024	
ДКs'TDI (ms) базал. преглед	14,05±1,31	13,73±1,73	0,565
ДКs'TDI (ms) прв преглед	13,35±1,92	14,09±2,42	0,358
ДКs'TDI (ms) втор преглед	13,30±1,21	14,18±2,35	0,178
ДКs'TDI (ms) трет преглед	12,60±1,60	13,36±2,37	0,295
ДКs'TDI (ms) четвр. преглед	13,93±5,49	13,09±3,20	0,645
ДКs'TDI (ms) петти преглед	12,55±1,46	11,82±1,94	0,291
II vs. Б (<)=0,018; III vs. Б (<)=0,002; V vs. Б (<)=0,004; III vs. I (<)=0,028; III vs. II (<)=0,040		V vs. Б (<)=0,012; V vs. I (<)=0,003; V vs. II (<)=0,002; V vs. III (<)=0,018	
ПАПс (mmHg) базал. преглед	19,24±5,10	23,35±7,07	0,072
ПАПс (mmHg) прв преглед	16,74±5,09	20,37±7,48	0,120
ПАПс (mmHg) втор преглед	18,82±5,25	21,85±6,48	0,169
ПАПс (mmHg) трет преглед	19,88±4,46	21,41±5,49	0,405
ПАПс (mmHg) четвр. преглед	18,92±4,97	21,88±5,49	0,138
ПАПс (mmHg) петти преглед	19,46±5,97	22,70±5,71	0,154
III vs. I (<)=0,003		p=H3	
ПАПд (mmHg) базал преглед	4,97±1,69	4,78±0,74	0,725
ПАПд (mmHg) прв преглед	5,45±2,23	4,73±0,85	0,332
ПАПд (mmHg) втор преглед	4,15±0,48	4,59±0,54	0,030
ПАПд (mmHg) трет преглед	3,94±0,46	4,19±0,57	0,194
ПАПд (mmHg) четвр. преглед	3,87±0,61	4,31±1,14	0,164
ПАПд (mmHg) петти преглед	3,99±0,54	3,95±0,28	0,796
II vs. Б (<)=0,045; III vs. Б (<)=0,020; IV vs. Б (<)=0,017; V vs. Б (<)=0,028; II vs. I (<)=0,008; III vs. I (<)=0,003; IV vs. I (<)=0,001; V vs. I (<)=0,013; IV vs. II (<)=0,033		III vs. Б (<)=0,029; V vs. Б (<)=0,001; V vs. I (<)=0,029; V vs. II (<)=0,004	

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВИ= деснопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето ; FAC= промена на фракционата ареа; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок.

Внатрешната димензија на ДП, индексираниот волумен на ДП (ДПВИ) и внатрешната димензија на ДК мерена на база и при истечниот тракт мерени во шесте временски точки на следење, покажаа зголемување на вредностите со најголеми вредности достигнати при последното, петто мерење во обете групи на пациентки (табела 60). Меѓусебната споредба (Paired-Samples T test) освен за ДК мерена на базата, кај пациентките со висок ризик каде покажа отсуство на значајни разлики меѓу поедините мерења, анализата на останатите мерења во обете групи покажа постоење на значајни споредби на повеќе нивоа, но најчесто при споредбата на петтото мерење со базалното, првото или второ мерење (табела 60). Вредностите на сите мерења во обете групи беа во референтни рамки.

Големината на TAPSE која беше во референтни рамки во обете групи, сепак покажа значајно пониски вредности во групата со висок ризик при базалното, првото и второто мерење (табела 60, графикон 77). Вредностите на TAPSE во обете групи sukcesивно со тек на време се намалуваа, но покажаа значајни меѓусебни споредби на мерењата само во групата со среден ризик (табела 60).



Графикон 77. Приказ на измерени вредности на TAPSE кај пациентките поделени според ризикот од антрациклинска токсичност во трите временски точки на следење.

Големината на фракционото скратување на ДК (FAC%) sukcesивно се намалуваше во шесте точки на следење во обете групи на пациентки, но меѓугрупни разлики неа беа забележани, а меѓусебните споредби на мерењата покажаа постоење на разлики главно на четвртото и петтото мерење со базалното првото или трето мерење (табела 60). Вредностите на FAC% беа во референтни рамки во обете групи на пациентки.

SUCCESSIVNO NAMALUVANJE SO TEK NA VREME BEŠE ZABELEŽANO I VO ODNOS NA s'TDI SO NAJNISKI VREDNOSTI KOI BEA DOСТИГНАТИ ПРИ ПЕТТОТО МЕРЕЊЕ ВО ОБЕТЕ ГРУПИ НА ПАЦИЕНТКИ БЕЗ ДА ИМА СТАТИСТИЧКИ ЗНАЧАЈНА МЕЃУГРУПНА РАЗЛИКА ПРИ КОЕ БИЛО ОД ШЕСТЕ МЕРЕЊА (ТАБЕЛА 56). МЕЃУСЕБНИТЕ СПОРЕДБИ НА МЕРЕЊАТА ПОКАЖАА ПОСТОЕЊЕ НА

разлики на мерењата во обете групи на повеќе ниво (табела 60). Вредностите на s'TDI беа во референтни рамки во обете групи на пациентки.

Пулмоналниот притисок во систола покажа променливи вредности без значајни разлики меѓу двете групи пациентки и без во принцип значајни разлики во мерењата во шесте временски точки на следење како кај пациентките со среден, така и кај оние со висок ризик (табела 60). Од друга страна, пак, пулмоналниот притисок во дијастола покажа значајно сукцесивно намалување во обете групи на пациентки со најниски вредности во петтото мерење, но со отсуство на значајни меѓугрупни разлики. Значајни разлики во мерењата имаше главно во групата со среден ризик, но и петтото мерење во групата со висок ризик беше значајно помало во однос на базалното, првото и второ мерење (табела 60).

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 61.

Табела 61. Процентуална промена на параметри на ДП, ДК и пулмонален притисок кај испитаниците поделени согласно ризикот од херцептинска токсичност.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
ДП (mm)	-5,55 ±12,18	-1,81±11,05	0,406
ДПВИ (ml/m2)	-11,73±12,94	-10,89±12,85	0,863
ДКбаза (mm)	-4,36±8,69	-1,22±7,67	0,325
ДКИТ (mm)	-11,19±13,24	-7,56±11,53	0,451
TAPSE (mm)	11,03±11,52	5,54±13,69	0,245
FAC (%)	5,72±11,52	7,18±9,48	0,725
s'TDI (ms)	9,88±13,23	13,20±14,57	0,523
ПАПс (mmHg)	-6,65±39,34	-2,38±30,99	0,759
ПАПд (mmHg)	13,95±21,59	16,26±9,79	0,740

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВИ= деснопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; FAC= промена на фракционата ареа; ДКs'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со ткивен Доплер; ПАПс=пулмонален систолен притисок; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок.

Статистички значајни разлики отсуствуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај сите следени параметри на ДК димензии, волумени и функција. Поголема промена на вредностите кај пациентките со висок ризик во однос на оние со среден ризик беше забележана во однос на вредностите на FAC%, s'TDI и ПАПд.

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на поголемите стандардни девијации што укажува на големите отстапувања од средните вредности за одреден параметар.

На табела 62 прикажани се значајните корелации на поголемиот херцептински ризик со помалите вредности на TAPSE при базалното, прво и второ мерење, односно со поголемата вредност на дијастолниот пулмонален притисок само при второто мерење (табела 62).

Табела 62. Статистички значајни корелации на ехокардиографските параметри на десно срце со изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Базално ниво	Прво мерење	Второ мерење	Трето мерење	Четврто мерење	Петто мерење
TAPSE (mm)	$r=-0,380$; $p=0,035$	$r=-0,353$; $p=0,051$	$r=-0,350$; $p=0,033$	-	-	-
ПАПд (mmHg)	-	-	$r=0,389$; $p=0,030$	-	-	-

TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; ПАПд=пулмонален дијастолен притисок.

Аорта и валвуларен апарат

Големината на аортната валвула на ниво на Валсалва (табела 63) покажа променливи вредности со тек на време, без значајни во обете групи на пациентки (кај оние со среден ризик се покажа значајно намалување на димензијата при петтото мерење во однос на базалното и второто). Сите димензии беа во референтни рамки и само при третото мерење постоеше статистички значајно поголема димензија во групата со висок во однос на оние со среден ризик.

Големината на аортата на ниво на асцендентниот дел покажа поголеми димензии во групата со висок во однос на оние со низок ризик и значајно се разликуваа во третото, четвртото и петтото мерење, но и натаму беа во референтни рамки (табела 63). Пораст на димензијата со тек на време особено беше забележан во групата со висок ризик каде постоеше статистички значајна разлика меѓу второто, третото, четвртото и петтото во однос на базалното, односно четвртото во однос на првото мерење.

Аортна регургитација покажа променлива фреквенција на присуство без значајна разлика меѓу групите со среден и висок ризик, односно без значајна разлика меѓу мерењата со тек на време (табела 63).

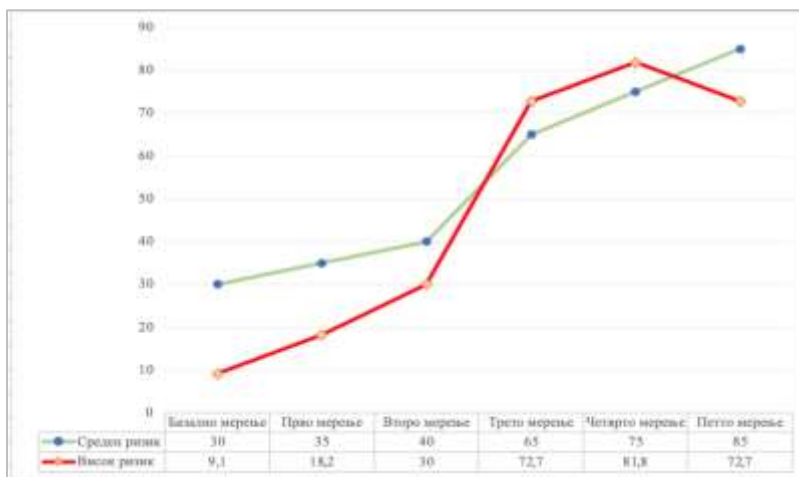
Присуство на митрална регургитација покажа сукцесивно зголемување на честотата на присуство со тек на време во обете групи на пациентки, со најголема застапеност во петтото мерење, но без статистички значајна разлика меѓу групите на кое било ниво на мерење (табела 63, графикон 78).

Табела 63. Промена на ехокардиографските параметри аорта и валвуларна регургитација кај пациентките поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Среден ризик n=20	Висок ризик n=11	p
AoVals. (mm) баз. преглед	30,20±2,44	31,36±2,46	0,215
AoVals.(mm) прв преглед	29,80±2,62	30,36±3,58	0,595
AoVals. (mm) втор преглед	30,30±2,40	31,27±2,37	0,288
AoVals. (mm) трет преглед	29,63±2,21	31,36±2,11	0,045
AoVals. (mm) четв. преглед	30,00±2,10	30,82±1,77	0,284
AoVals. (mm) петти преглед	29,55±2,25	31,00±2,60	0,116
V vs. Б (<)=0,044; V vs. II (<)=0,028		p=H3	
Aoasc (mm) базален преглед	30,30±2,92	31,45±3,11	0,312
Aoasc.(mm) прв преглед	29,85±2,97	31,27±3,79	0,258
Aoasc. (mm) втор преглед	30,70±3,02	32,18±2,96	0,199
Aoasc. (mm) трет преглед	30,05±2,73	32,55±3,23	0,033
Aoasc. (mm) четв. преглед	30,20±2,68	32,82±3,09	0,020
Aoasc. (mm) петти преглед	30,05±2,68	32,73±3,37	0,022
p=H3		II vs. Б (>)=0,024; III vs. Б (>)=0,045; IV vs. Б (>)=0,027; V vs. Б (>)=0,035; IV vs. I (>)=0,053	
AP (n/%) базален преглед	1/5	1/9,1	0,591
AP (n/%) прв преглед	2/10	2/18,2	0,447
AP (n/%) втор преглед	4/20	2/18,2	0,646
AP (n/%) трет преглед	3/15	3/27,3	0,354
AP (n/%) четврти преглед	2/10	4/36,4	0,098
AP (n/%) петти преглед	2/10	2/18,2	0,447
p=H3		p=H3	
MP (n/%) базален преглед	6/30	1/9,1	0,192
MP (n/%) прв преглед	7/35	2/18,2	0,289
MP (n/%) втор преглед	8/40	3/30	0,452
MP (n/%) трет преглед	13/65	8/72,7	0,490
MP (n/%) четврти преглед	15/75	9/81,8	0,516
MP (n/%) петти преглед	17/85	8/72,7	0,354
III vs. Б (>)=0,005; IV vs. Б (>)=0,001; V vs. Б (>)=0,0001; III vs. I (>)=0,010; IV vs. I (>)=0,002; V vs. I (>)=0,0001; III vs. II (>)=0,021; IV vs. II (>)=0,005; V vs. II (>)=0,001; V vs. III (>)=0,042		III vs. Б (>)=0,002; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,002; III vs. I (>)=0,006; IV vs. I (>)=0,002; V vs. I (>)=0,006; III vs. II (>)=0,037; IV vs. II (>)=0,015; V vs. II (>)=0,037	

Ao=аорта; Vals=Валсалва; Asc=асцендентен дел; AP=аортна регургитација; MP=митрална регургитација.

Од друга страна, анализата на споредбата на мерењата со тек на време во обете групи на испитаници покажа бројни значајни разлики главно во однос на базалното, првото и второ мерење каде застапеноста на МР беше помала во однос на третото, четвртото и петтото мерење.



Графикон 78. Процентуална застапеност на митрална регургитација (МР) кај пациентките поделени согласно ризикот од херцептинска токсичност следени во шест временски точки.

Анализата на корелациите дадена на табела 64, покажа дека поголемиот херцептински ризик е поврзан со значајно зголемување на димензиите на аортата на ниво на Валсалва во третото мерење и на асцендентниот дел во третото, четвртото и петтото мерење.

Табела 64. Статистички значајни корелации на ехокардиографските параметри на димензиите на аортата со изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност во временските точки на следење каде се појави значајност.

Параметар	Трето мерење	Четврто мерење	Петто мерење
AoVals. (mm)	r=0,369;p=0,045	-	-
Aoasc (mm)	r=0,391;p=0,033	r=0,416;p=0,020	r=0,410;p=0,022

Ao=аорта; Vals=Валсалва; Asc=асцендентен дел.

Левокоморна деформација

Левокоморната деформација беше евалуирана во три ехокардиографски пресеци и дадена како глобална со проценка на присуство на сегменти со деформација < 13%, како и бројот на овие сегменти во шест временски точки на

следење кај пациентки поделени според ризикот од херцептинска токсичност. Резултатите се дадени на табела 65.

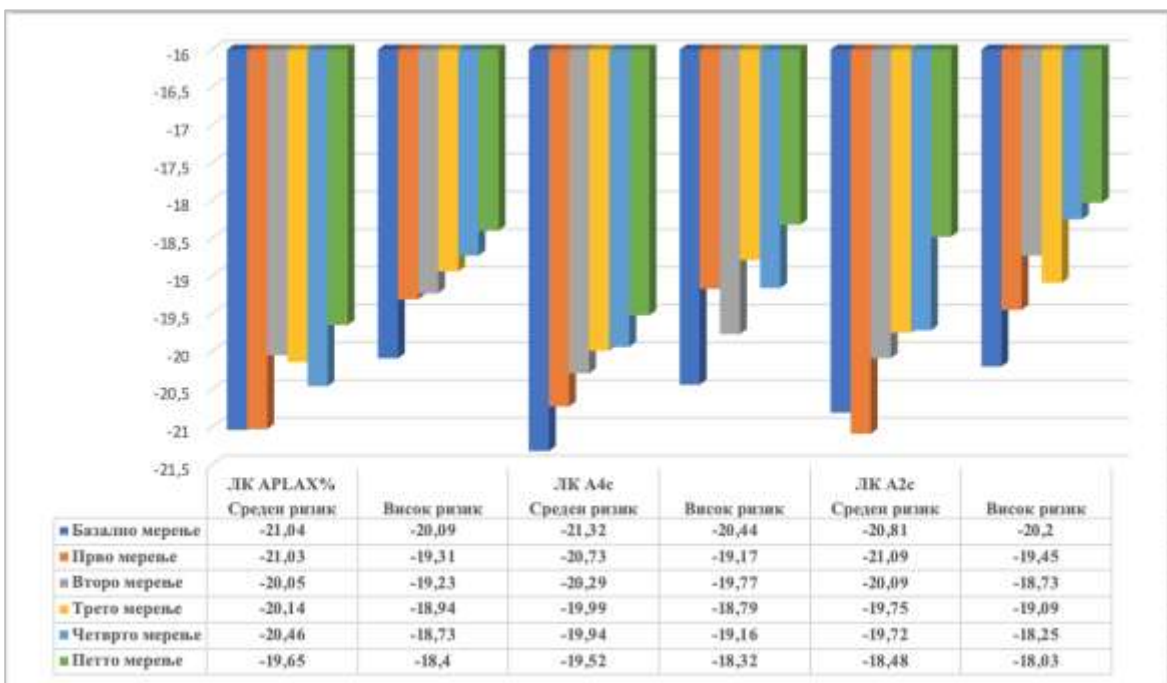
Табела 65. Промена на ехокардиографските параметри на левокоморната деформација кај пациентките поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Среден ризик n=31	Висок ризик n=30	p
ЛК APLAX (%) базал. преглед	-21,04±2,54	-20,09±1,35	0,185
ЛК APLAX (%) прв преглед	-21,03±2,29	-19,31±1,58	0,021
ЛК APLAX (%) втор преглед	-20,05±1,94	-19,23±0,95	0,127
ЛК APLAX (%) трет преглед	-20,14±1,75	-18,94±1,11	0,028
ЛК APLAX (%) четв. преглед	-20,46±2,03	-18,73±0,89	0,003
ЛК APLAX (%) петти преглед	-19,65±1,48	-18,40±1,92	0,053
II vs. Б (>)=0,011; V vs. Б (>)=0,043; II vs. I (>)=0,002; III vs. I (>)=0,037; V vs. I (>)=0,033		IV vs. Б (>)=0,048; V vs. Б (>)=0,049	
ЛК A4c (%) базален преглед	-21,32±2,56	-20,44±2,52	0,366
ЛК A4c (%) прв преглед	-20,73±2,04	-19,17±1,28	0,014
ЛК A4c (%) втор преглед	-20,29±2,18	-19,77±1,48	0,438
ЛК A4c (%) трет преглед	-19,99±1,75	-18,79±1,40	0,047
ЛК A4c (%) четв. преглед	-19,94±2,10	-19,16±1,63	0,265
ЛК A4c (%) петти преглед	-19,52±1,72	-18,32±2,06	0,119
II vs. Б (>)=0,036; III vs. Б (>)=0,011; IV vs. Б (>)=0,037; V vs. Б (>)=0,004; V vs. I (>)=0,047		III vs. II (>)=0,039; V vs. IV (>)=0,046	
ЛК A2c (%) базален преглед	-20,81±2,38	-20,20±1,89	0,438
ЛК A2c (%) прв преглед	-21,09±2,97	-19,45±1,30	0,043
ЛК A2c (%) втор преглед	-20,09±2,56	-18,73±1,67	0,086
ЛК A2c (%) трет преглед	-19,75±1,88	-19,09±1,87	0,361
ЛК A2c (%) четв. преглед	-19,72±1,80	-18,25±1,54	0,025
ЛК A2c (%) петти преглед	-18,48±2,56	-18,63±1,74	0,847
V vs. Б (>)=0,004; II vs. I (>)=0,032; II vs. I (>)=0,007; III vs. I (>)=0,055; V vs. I (>)=0,010; V vs. II (>)=0,048; V vs. IV (>)=0,053		II vs. Б (>)=0,013; IV vs. Б (>)=0,022; IV vs. I (>)=0,038	
ЛК GLS (%) базален преглед	-21,06±2,23	-20,20±1,22	0,181
ЛК GLS (%) прв преглед	-20,96±2,14	-19,31±0,84	0,005
ЛК GLS (%) втор преглед	-20,15±1,97	-19,24±0,84	0,086
ЛК GLS (%) трет преглед	-19,94±1,50	-18,93±0,86	0,025
ЛК GLS (%) четв. преглед	-20,05±1,54	-18,71±1,04	0,008
ЛК GLS (%) петти преглед	-19,37±1,47	-18,47±1,49	0,124
II vs. Б (>)=0,005; III vs. Б (>)=0,016; IV vs. Б (>)=0,043; V vs. Б (>)=0,005; II vs. I (>)=0,003; III vs. I (>)=0,004; IV vs. I (>)=0,004; V vs. I (>)=0,004		I vs. Б (>)=0,022; II vs. Б (>)=0,007; III vs. Б (>)=0,008; IV vs. Б (>)=0,04005; V vs. Б (>)=0,014; IV vs. I (>)=0,021; IV vs. II (>)=0,055	
Сег. LS < 13% (n/%) баз. прег.	11/55,0	3/27,3	0,134
Сег. LS < 13% (n/%) прв прег.	8/40,0	5/45,5	0,532
Сег. LS < 13% (n/%) втор прег.	10/50,0	8/72,7	0,200
Сег. LS < 13% (n/%) трет прег.	14/70,0	7/63,6	0,510
Сег. LS < 13% (n/%) четв. прег.	16/80,0	7/63,6	0,281

Сег. LS < 13% (n/%) петти прегл.	12/60,0	9/81,8	0,202
IV vs. Б (>)=0,015; IV vs. I (>)=0,017; IV vs. II (>)=0,055		p=H3	
Бр сег. LS < 13% баз. преглед	0,80±1,15	1,27±1,48	0,374
Бр сег. LS < 13% прв преглед	0,70±0,97	1,09±1,22	0,374
Бр сег. LS < 13% втор прегл.	0,75±0,91	1,45±1,29	0,129
Бр сег. LS < 13% трет прегл.	1,20±1,05	1,45±1,50	0,626
Бр сег. LS < 13% четв. прегл.	1,30±1,17	1,45±1,50	0,772
Бр сег. LS < 13% петти прегл.	1,10±1,21	2,45±2,54	0,053
IV vs. II (>)=0,045		p=H3	

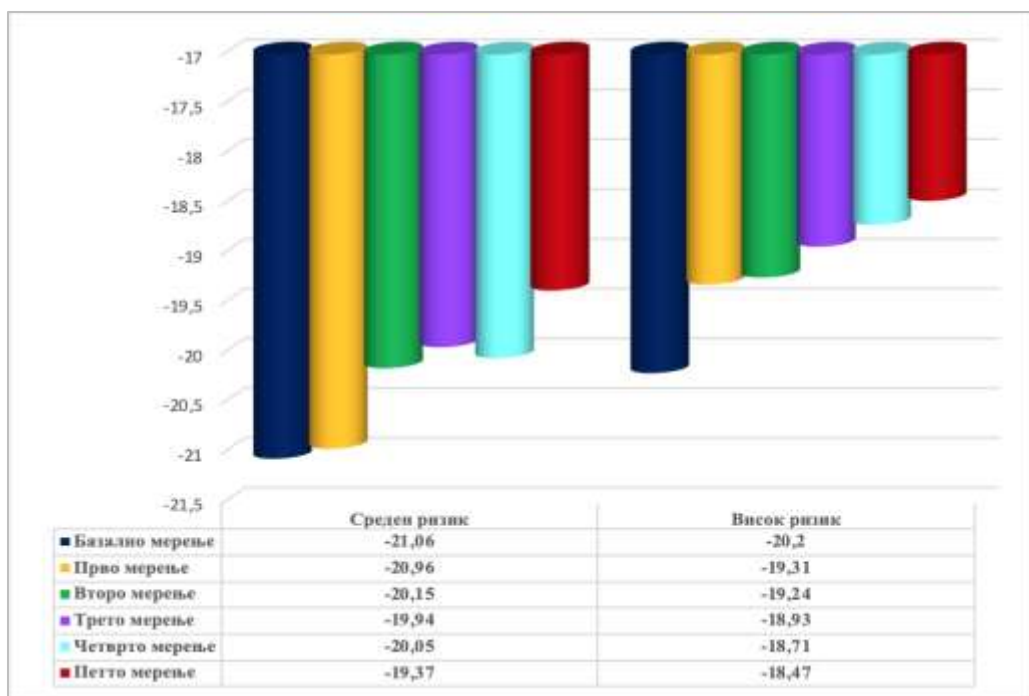
APLAX=апикален надолжен пресек; A4с= апикален 4- шуплински поглед; A2с= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.

Левокоморната деформација мерена во трите ехокардиографски прозорци, но и како глобала вредност (GLS%), покажа сукцесивно влошување (позитивизирање) во шесте временски точки на следење со најлоши (најпозитивни) вредности при последното-петто мерење, односно мерењето после прекин на третманот како кај пациентките со среден, така и кај оние со висок ризик (табела 65, графикони 79 и 80). Во сите мерења ЛК деформација беше под референтната вредност од -21,5%, но ниту во едно од мерењата не достигна вредност под долната нормална вредност од -17%.



Графикон 79. Приказ на измерени вредности на ЛК деформација во трите ехокардиографски пресеци (APLAX, A4с, A2) кај пациентките поделени според ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Статистички значајни разлики меѓу групите со среден и висок ризик беа најдени при следниве мерења: за APLAX% при првото, трето, четврто и петто мерење (гранична значајност); за A4c при првото и трето мерење, како и за A2c при првото и четвртото мерење (табела 65). Постоеја повеќе значајни споредби на мерењата во рамките на двете групи главно во однос на базалното и/или првото мерење. Пациентките со висок ризик имаа статистички значајно полоши (повеќе позитивни) резултати на GLS% во однос на оние со среден ризик при првото, третото и четвртото мерење (табела 65). Постоеја повеќе значајни споредби на мерењата во рамките на двете групи главно во однос на базалното и/или првото мерење.



Графикон 80. Приказ на измерени вредности на глобалната ЛК деформација (GLS%) кај пациентките поделени според ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Процентуална застапеност на наоди од ЛК миокардна деформација со присутни сегменти со деформација од $< 13\%$, кај пациентките со среден ризик беа променливи, додека кај оние со висок ризик покажаа сукцесивен пораст со тек на време и највисока застапеност имаше при последното-петто мерење. Не постоеше статистички значајна разлика меѓу двете групи на херцептински ризик. Значајни споредби на мерењата во групата со висок ризик отсутнуваа, а во групата со среден

ризик четвртото мерење имаше значајно поголема застапеност на сегменти со деформација од < 13% во однос на базалното, првото и второто мерење.

И на крајот, бројот на присутни сегменти со деформација од < 13% покажа променливи вредности во групата со среден ризик и малку повеќе регуларен тренд кон зголемување во групата со висок ризик, но статистички значајни разлики не се најдоа меѓу групите. Значајни разлики меѓу мерењата отсутствуваа во групата со висок ризик, додека кај оние со среден ризик имаше значајна разлика само меѓу четвртото (поголем број) и второто (помал број) мерење.

Големината на процентуалната промена на параметрите од базално (пред терапија) до ниво по завршување на терапијата, дадена е на табела 66. Статистички значајни разлики отсутствуваа меѓу процентуалните вредности на промената кај параметрите на ЛК деформација определувани на ниво на трите пресеци и земена како глобална. GLS% покажа влошување од средно 7,27% кај пациентките со среден ризик, односно 8,31% кај оние со висок ризик.

Табела 66. Процентуална промена на параметри на левокоморната деформација кај пациентките поделени согласно ризикот за херцептинска токсичност.

Параметар	Среден ризик n=31	Висок ризик n=30	p
ЛК APLAX (%)	5,46 ±12,12	7,98±11,36	0,579
ЛК A4c (%)	7,64±9,90	8,98±15,98	0,774
ЛК A2c (%)	10,38±14,44	6,93±12,85	0,514
GLS (%)	7,27±9,93	8,31±8,93	0,775

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација.

Укажување: Отсуството на статистички значајни разлики на процентуалната промена на мерените параметри може да се должи на поголемите стандардни девијации што укажува на големите отстапувања од средните вредности за одреден параметар.

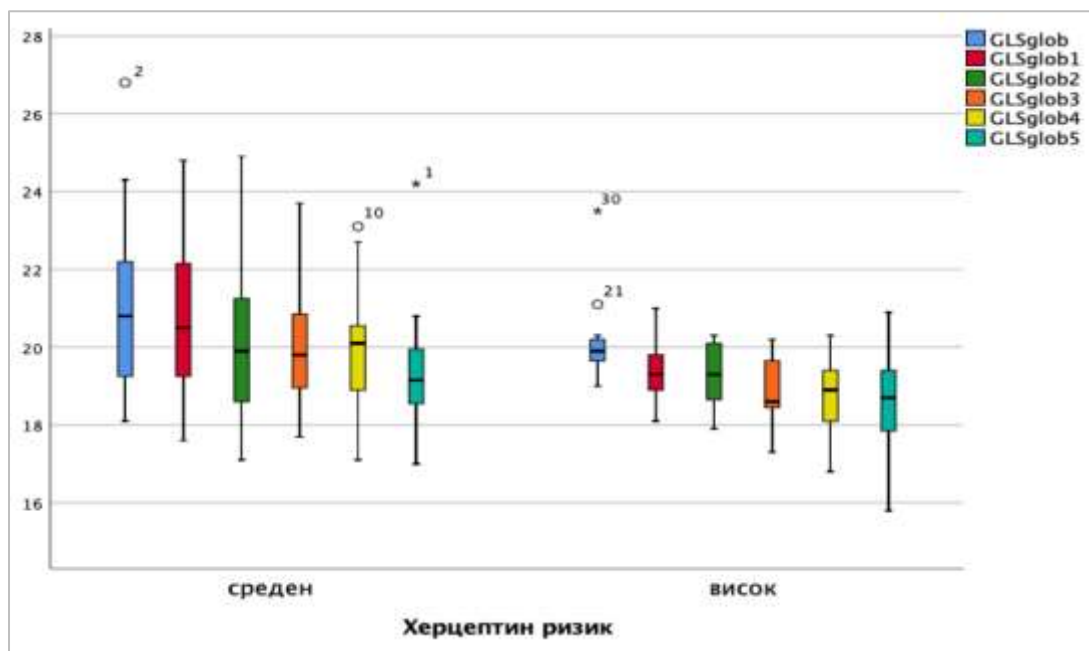
Анализата на корелациите дадена на табела 67 покажа дека поголемиот херцептински ризик е поврзан со значајно позитивизирање (влошување) на ЛК деформација мерена на кој било ехокардиографски пресек и земена како глобална при првото, третото четвртото и петтото мерење во однос на сите или дел од мерењата (табела 67, графикони 33 и 34). Бројот на сегменти со лонгитудинална

деформација под 13% беше значајно поголем доколку ризикот од херцептинска токсичност е повисок при петтото мерење.

Табела 67. Статистички значајни и гранично значајни корелации на ехокардиографските параметри на ЛК деформација со изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност во шесте временски точки на следење.

Параметар	Прво мерење	Трето мерење	Четврто мерење	Петто мерење
ЛК APLAX (%)	$r=-0,378;p=0,036$	$r=-0,354;p=0,051$	$r=-0,443;p=0,013$	$r=-0,351;p=0,053$
ЛК A4c (%)	$r=-0,391;p=0,030$	$r=-0,341;p=0,060$	-	-
ЛК A2c (%)	$r=-0,305;p=0,095$	-	$r=-0,389;p=0,031$	-
GLS (%)	$r=-0,412;p=0,021$	$r=-0,353;p=0,052$	$r=-0,428;p=0,016$	-
Бр. LS < 13%	-	-	-	$r=0,351;p=0,053$

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.



Графикон 81. Графички приказ на корелацијата на изразеноста на ризикот од херцептинска токсичност и ЛК GLS% земен како просек во шесте временски точки на следење.

Корелации на следените ехокардиографски параметри со тропонин кај пациентките на третман со херцептин

Анализата покажа отсуство на статистички значајни и/или гранично значајни корелации на следените ехокардиографски параметри регистрирани после завршеток на третман (петто мерење) со херцептин со нивото на тропонин измерено после терапија.

7.5. Споредби на лабораториски и ехокардиографски параметри кај пациентките на антрациклинска терапија поделени согласно антрациклинскиот ризик на: низок, среден и висок

7.5.1. Лабораториски анализи

Со користење на статистичката анализа на повеќе групи (ANOVA) направивме споредба на лабораториските анализи при последниот преглед. Притоа, на табела 64 прикажани се сите лабораториски анализи кои покажаа статистички значајни разлики меѓу трите групи испитаници во однос на нивоата во крвта на ALT, уреа, креатинин, тропонин и ГФР (табела 68).

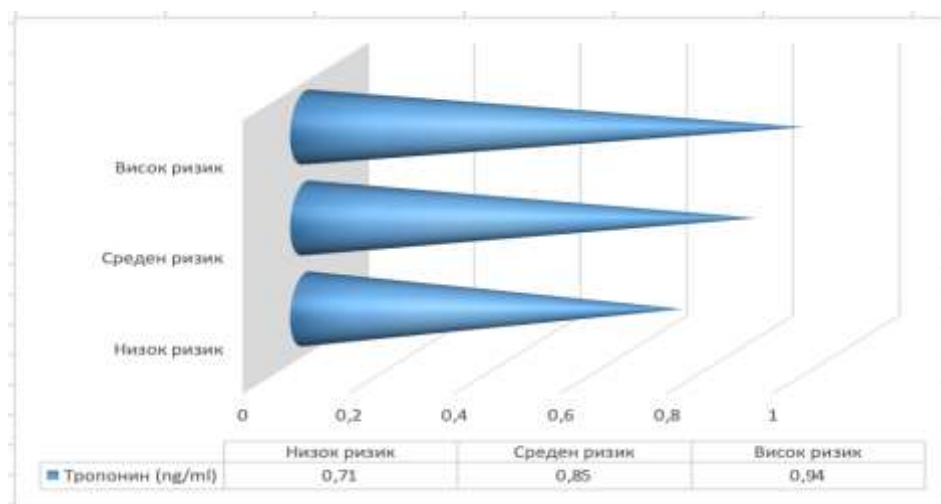
Табела 68. Споредба на средните вредности на испитуваните лабораториски параметри при последното мерење кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	Висок ризик n=7	p
AST (U/l)	20,35±4,59	24,20±9,29	23,29±3,94	0,105
ALT (U/l)	25,10±10,82	31,87±9,43	33,14±11,05	0,023
	Н.р. vs. С.р.=0,037			
Уреа (mmol/l)	4,04±1,10	5,98±3,76	4,68±1,28	0,020
	Н.р. vs. С.р.=0,017			
Креатинин (mmol/l)	62,47±7,44	70,55±9,94	80,42±12,29	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,003; Н.р. vs. В.р.=0,0001; С.р. vs. В.р.=0,037			
Албумин (g/l)	42,20±3,62	41,25±3,52	39,14±3,16	0,115
Тропонин (ng/ml)	0,71±0,12	0,85±0,19	0,94±0,04	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,003; Н.р. vs. В.р.=0,003			
ГФР (ml/min/1,73 m ²)	101,07±11,97	85,50±14,13	70,71±12,89	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,0001; С.р. vs. В.р.=0,027			

AST=аспартат трансфераза; ALT=аланин трансфераза; ГФР=гломеруларна филтрациона рата.

Споредбата на нивоа на ALT кај испитаниците покажа највисоки средни вредности во групата со висок антрациклински ризик, но статистички значајна разлика беше забележана само во споредбата на низок со среден ризик. Уреата имаше највисоки вредности во групата со среден ризик и статистички значајно се разликуваше во однос на оние со низок ризик. Креатининот достигна највисоки вредности во групата со висок ризик, а статистички значајни разлики беа забележани при споредбата на оние со низок во однос на тие со среден и висок ризик, односно оние со среден во однос на оние со висок ризик. Албуминот достигна најниски

вредности во групата со висок ризик, но статистички значајни разлики не беа забележани меѓу испитаниците поделени според антрациклински ризик. Тропонинот беше највисок во групата со висок ризик (графикон 82), а статистички значајни разлики беа забележани меѓу пациентките со низок во однос на оние со среден и висок ризик. ГФР забележа најниски вредности во групата со висок ризик, а статистички значајни разлики беа забележани меѓу оние со низок во однос на среден и висок ризик, односно оние со среден во однос на висок ризик.



Графикон 82. Графички приказ на нивото на тропонин измерено кај пациентките со ниско, средно и високо ниво на антрациклинска токсичност по прекин на терапијата.

7.5.2. Ехокардиографски анализи

Со користење на статистичката анализа на повеќе групи (ANOVA) и користење на post hoc мултиплата споредба на Bonferroni, направивме споредба на ехокардиографските измерени параметри при последниот преглед (вториот кај пациентки со низок и среден ризик и четвртиот кај пациентки со висок ризик). Притоа, табеларно се прикажани само оние параметри за кои добивме значајни разлики меѓу групите.

Димензии, волумени и систолна функција на лева комора

Анализата на меѓугрупната споредба и статистички значајните споредби дадени се на табела 69. Притоа забележлива е значајна промена на параметрите во групата со среден, односно висок ризик каде ги добивме вредностите кои би укажувале дека се случува ефект на антрациклинска токсичност.

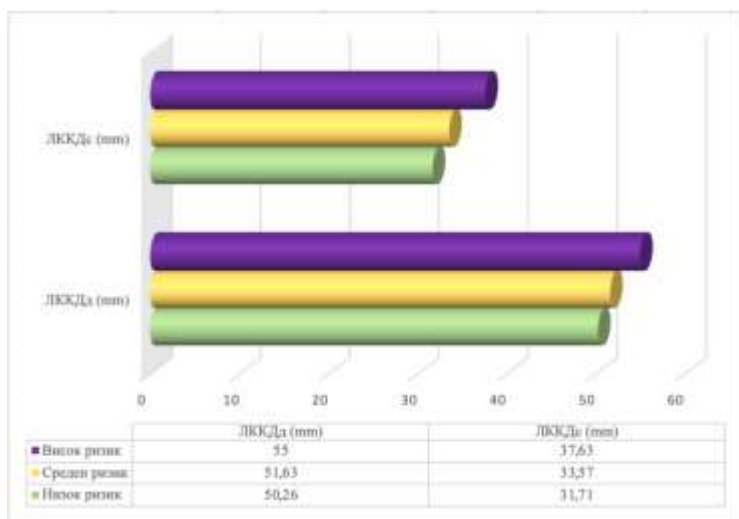
Табела 69. Приказ на статистички значајни средни вредности на споредбата на испитуваните ехокардиографски параметри на ЛК димензии, волумени и ЛК систолна функција при последното мерење кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	Висок ризик n=7	p
ЛКДд (mm)	50,26±3,19	51,63±3,68	55,00±3,16	0,005
	Н.р. vs. В.р.=0,004			
ЛКДс (mm)	31,71±2,69	33,57±3,54	37,63±3,50	0,0001
	Н.р. vs. В.р.=0,004; С.р. vs. В.р.=0,015			
МКПд (mm)	8,45±1,20	9,87±1,13	9,57±1,27	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001			
3Сд (mm)	7,10±0,97	8,70±1,96	8,71±0,95	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,037			
ЛККСВИ (ml/m2)	18,41±3,31	19,18±3,25	21,95±4,40	0,052
	Н.р. vs. В.р.=0,047			
ЛКМИ (g/m2)	77,79±13,30	92,47±16,25	101,67±14,90	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,001; Н.р. vs. В.р.=0,001			
RWT (mm)	0,28±0,04	0,32±0,02	0,32±0,05	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,027			
ЛКЕФ (%)	66,61±4,32	63,30±3,91	59,43±5,71	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,011; Н.р. vs. В.р.=0,001			
ФС (%)	36,87±2,97	34,83±3,14	32,00±3,05	0,001
	Н.р. vs. С.р.=0,034; Н.р. vs. В.р.=0,001			
Teiindex	0,42±0,02	0,45±0,27	0,45±0,01	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,008			
УВИ (ml/m2)	37,13±3,58	33,30±3,17	32,51±1,64	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,004			
МВИ (L/min/m2)	2,92±0,41	2,64±0,50	2,30±0,38	0,003
	Н.р. vs. В.р.=0,005			
САДи	1,0±0,00	1,01±0,62	1,06±0,13	0,025
	Н.р. vs. В.р.=0,022			
MAPSE просек (mm)	14,15±1,23	13,10±1,12	12,46±0,60	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,002; Н.р. vs. В.р.=0,002			
s'TDI просек (cm/s)	9,29±0,91	8,63±1,53	7,50±0,86	0,002
	Н.р. vs. В.р.=0,003			

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; 3Сд=задан сид во дијастола; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексиран за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирана за површината на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index =myocardial performance index- MPI; УВИ=индексиран за површина на телото ударен волумен; МВИ= индексиран за површина на телото минутен волумен; САДи= индекс на сидни абнормални движења; MAPSE= систолно движење на митралниот прстен; s'TDI= врвна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.Н.р.= низок ризик; С.р.=среден ризик; В.р.= висок ризик.

Кај пациентките со висок ризик дојде до пораст над референтната рамка на внатрешната димензија на ЛК во дијастола и систола (графикон 83), на индексираната ЛК маса и скорот на САД, односно опаѓање под референтната рамка на ЛКФС% (графикон 84) и Teiindex-от. Дојде до опаѓање и на ЛКЕФ% (графикон

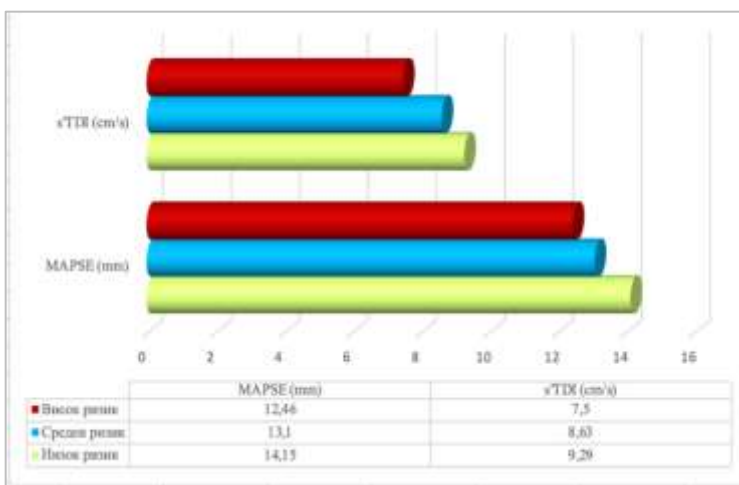
84), на просечната вредност на MAPSE и на просечната вредност на s'TDI (графикон 85), но нивните средни вредности, сепак, беа во референтни рамки.



Графикон 83. Приказ на вредностите на ЛК внатрешни димензии во дијастола и систола кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.



Графикон 84. Приказ на вредностите на ЛКЖФ%, ФС% и УВи кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.



Графикон 85. Приказ на вредностите на MAPSE земено како просек и s'TDI како просек кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.

Димензии, волумени на ЛП и параметри на дијастолна функција на лева комора

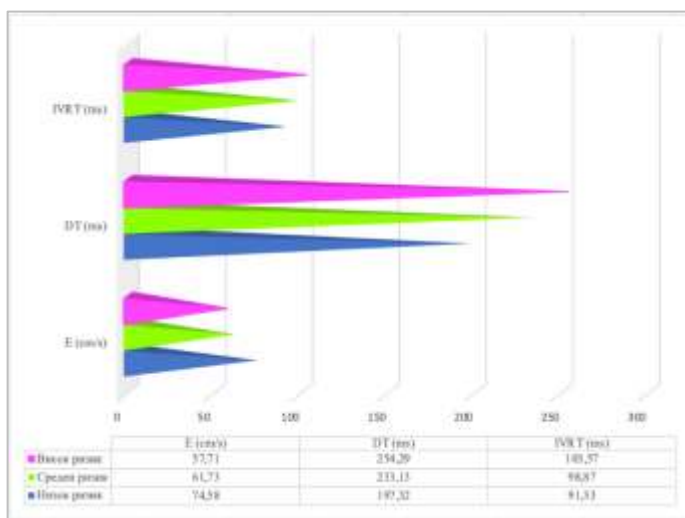
Анализата на меѓугрупната споредба и статистички значајните споредби дадени се на табела 70. Отсуство на статистички значајна меѓугрупна анализа беше забележана во однос на внатрешните димензии и волумените на ЛП, иако тие беа највисоки во групата со висок ризик, но во референтни рамки.

Табела 70. Приказ на статистички значајни средни вредности на споредбата на испитуваните ехокардиографски параметри на ЛК дијастолна функција при последното мерење кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност.

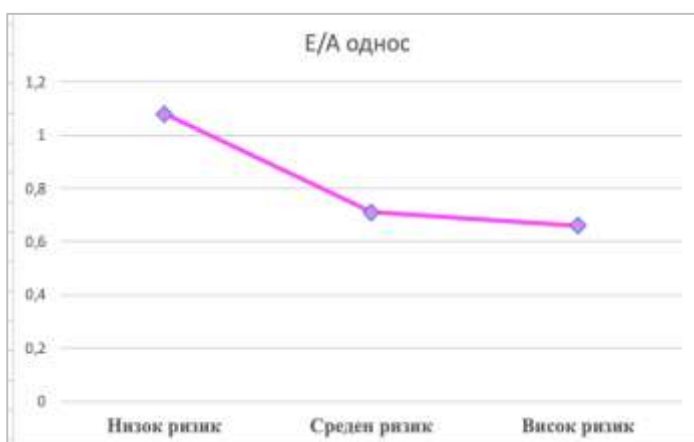
Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	Висок ризик n=7	p
E (cm/s)	74,58±15,32	61,73±12,04	57,71±13,52	0,001
	Н.р. vs. В.р.=0,002; С.р. vs. В.р.=0,014			
E/A	1,08±0,33	0,71±0,10	0,66±0,15	0,0001
	Н.р. vs. В.р.=0,0001; С.р. vs. В.р.=0,0001			
DT (ms)	197,32±23,43	233,13±22,08	254,29±13,59	0,0001
	Н.р. vs. В.р.=0,0001; С.р. vs. В.р.=0,0001			
IVRT (ms)	91,53±7,6	98,87±7,71	103,57±4,68	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,001; Н.р. vs. В.р.=0,001			
Ar (cm/s)	30,48±2,27	31,97±2,05	30,86±1,95	0,030
	Н.р. vs. С.р.=0,027			
Ar-A (ms)	-37,32±9,43	-28,50±11,64	-21,57±11,57	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,006; Н.р. vs. В.р.=0,002			
e' септум (cm/s)	10,03±2,65	7,23±1,94	5,71±1,11	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,0001			
e' стр. сид (cm/s)	12,97±3,85	9,13±2,20	7,00±1,15	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,0001			
e' просек (cm/s)	11,35±3,06	8,20±2,04	6,35±1,06	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,0001			
E/e' просек	6,90±1,31	8,00±1,93	9,62±3,15	0,002
	Н.р. vs. В.р.=0,002			

E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ar-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'- однос земен како просек од двата сида.

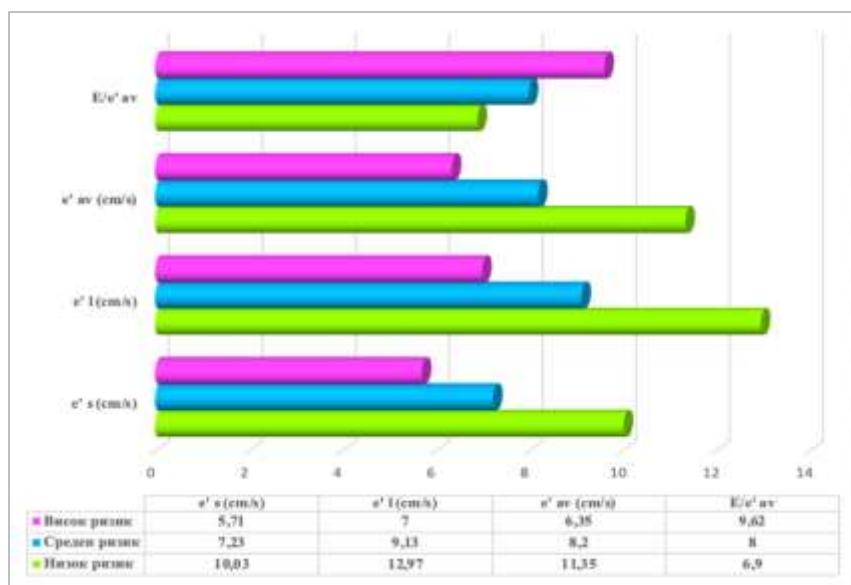
Во однос на параметрите на трансмитралниот проток, кај пациентките со висок ризик големината на E бранот беше најниска и под референтната рамка, беше забележан најнизок E/A однос кој беше под референтната рамка, и беа измерени со најдолго траење DT и IVRT, обата над референтните рамки (табела 70, графикони 86 и 87).



Графикон 86. Приказ на вредностите на параметрите на транзитралниот проток (E бран и DT) и IVRT кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.



Графикон 87. Приказ на вредностите на E/A односот на транзитралниот проток кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.



Графикон 88. Приказ на вредностите на e' од обата зида и земена како просек, како и E/e' односот кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.

Сите овие параметри на трансмитралниот проток измерени кај пациентките со висок ризик беа во прилог на постоење на дијастолна дисфункција од почетен степен (нарушена релаксација). Во прилог на дијастолна дисфункција беше и наодот на значајно редуцирани вредности (под референтните рамки) на ткивната брзина на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер мерена на двата сида и земена како просек, како и зголемената вредност на E/e' односот кој покажуваше средна вредност до почетно зголемување над референтната рамка (графикон 88).

Димензии, волумени на ДП и ДК, како и параметри на функција на десна комора

Анализа на споредбите на ДП волумени, ДК димензии и функција, но само тие со статистичка значајност или гранична значајност, дадени се на табела 71.

Табела 71. Приказ на статистички значајни средните вредности на споредбата на испитуваните ехокардиографски параметри на ДП и ДК димензии и волумени, како и параметри на ДК функција при последното мерење кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	Висок ризик n=7	P
ДПВи (ml/m ²)	16,04±2,20	15,37±1,55	17,40±2,18	0,044
	С.р. vs. В.р.=0,047			
ДКб (mm)	29,42±1,97	29,83±2,45	32,296±1,97	0,011
	Н.р. vs. В.р.=0,008; С.р. vs. В.р.=0,030			
TAPSE (mm)	21,19±2,04	19,70±1,64	19,43±2,07	0,005
	Н.р. vs. С.р.=0,008			
FAC%	43,11±4,24	41,17±3,43	40,07±4,78	0,075
ПАПс (mmHg)	18,89±5,06	17,27±5,23	21,76±2,80	0,088

ДПВи= деснопреткоморен волумен индексирен за површина на телото; ДКб= внатрешна димензија на десна комора на база; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; FAC= промена на фракционата ареа; ПАПс= пулмонален систолен притисок.

Сите следени параметри беа во референтни рамки. ДП индексирен волумен при последното мерење покажа значајно зголемување во групата со висок во однос на оние со среден ризик, како што покажа и внатрешната димензија на ДК мерена на базата која беше значајно зголемена во групата со висок во однос на оние со низок и среден ризик (Табела 71). TAPSE покажа редукција во групата со среден и висок ризик со значајно помала вредност на оние со среден во однос на пациентките со низок ризик (тие со висок ризик имаа најниски вредности, но и повисока стандардна девијација). И на крајот, FAC% покажа опаѓање со зголемување на антрациклинскиот

ризик, но со гранична статистичка значајност на разликите, како што впрочем беше и со ПАП во систола кој покажа највисоки вредности во групата со висок ризик, но постоеше разлика меѓу изразеноста на ризикот со гранична значајност.

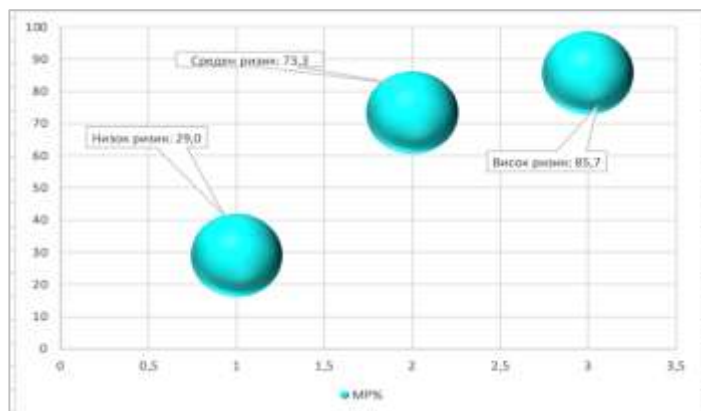
Димензии на аорта и присутни валвуларни регургитантни млазеви

Анализата на споредбите на димензиите на аортата на ниво на Валсалва, односно асцендентниот дел, како и фреквентноста на присуството на митралната регургитација која покажа статистичка значајност во честотата на појавата, дадени се на табела 72 и графикон 89.

Табела 72. Приказ на статистички значајни средни вредности на споредбата на испитуваните ехокардиографски параметри на аортата и фреквентноста на појавата на митрална регургитација кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	Висок ризик n=7	p
AoVals. (mm)	29,06±2,55	30,47±1,577	31,57±1,13	0,006
	Н.р. vs. С.р.=0,037; Н.р. vs. В.р.=0,020			
Aoasc (mm)	29,68±2,89	31,07±2,13	32,296±2,05	0,019
	Н.р. vs. В.р.=0,046			
MP (n/%)	9/29,0	22/73,3	6/85,7	0,0001
	Н.р. vs. С.р.=0,001; Н.р. vs. В.р.=0,011			

Ao= аорта; Vals= Валсалва; Asc= асцендентен дел; MP= митрална регургитација.



Графикон 89. Графички приказ на процентуална застапеност на митрална регургитација (MP) кај пациентките поделени според изразеноста на антрициклинскиот ризик.

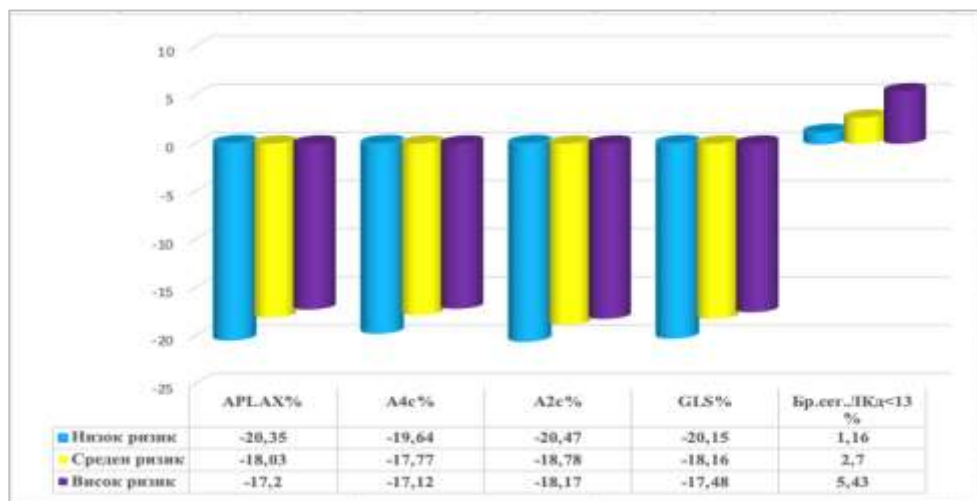
Левокоморна деформација

Левокоморната деформација беше евалуирана во три ехокардиографски пресеци и дадена како глобална, со проценка на бројот на сегменти со деформација < 13%, кај пациентки поделени според ризикот од антрациклинска токсичност на низок, среден и висок. Резултатите на споредбите дадени се на табела 73.

Табела 73. Приказ на статистички значајни средни вредности на споредбата на испитуваните ехокардиографски параметри на ЛК деформација кај пациентките поделени согласно ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	Висок ризик n=7	p
ЛК APLAX (%)	-20,35±1,99	-18,03±2,51	17,20±1,90	p=0,0001
Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,004				
ЛК A4c (%)	-19,64±2,37	-17,77±2,09	-17,12±1,81	p=0,002
Н.р. vs. С.р.=0,005; Н.р. vs. В.р.=0,025				
ЛК A2c (%)	-20,47±2,45	-18,78±1,71	-18,17±2,04	p=0,003
Н.р. vs. С.р.=0,008; Н.р. vs. В.р.=0,035				
GLS (%)	-20,15±1,98	-18,16±1,84	-17,48±1,72	p=0,0001
Н.р. vs. С.р.=0,0001; Н.р. vs. В.р.=0,004				
Бр. LS < 13%	1,16±1,46	2,70±2,73	5,43±2,61	p=0,0001
Н.р. vs. С.р.=0,034; Н.р. vs. В.р.=0,0001; С.р. vs. В.р.=0,019				

APLAX=апикален надолжен пресек; A4c= апикален 4- шуплински поглед; A2c= апикален 2- шуплински поглед; GLS=глобална лонгитудинална деформација; LS=лонгитудинална деформација.



Графикон 90. Графички приказ на процентуална застапеност на ЛК деформација во трите ехокардиографски пресеци и дадена глобално, како и бројот на сегменти со ЛК деформација <13% кај пациентките поделени според изразеноста на антрациклинскиот ризик.

Резултатите покажаа статистички значајно најмногу позитивизирани вредности за сите мерења на ЛК деформација кај пациентките со висок ризик- значи најлоша деформација, како и најголем број на сегменти со ЛК деформација < 13% (табела 73, графикон 90) во однос на оние со низок и/или среден ризик. Кај пациентките со среден и висок ризик, ЛК деформација беше под референтната вредност, но сè уште над долната нормална референтна вредност од -17%.

7.6. Определување на независни предиктори за субклиничка ЛК дисфункција кај пациентки на антрациклинска терапија

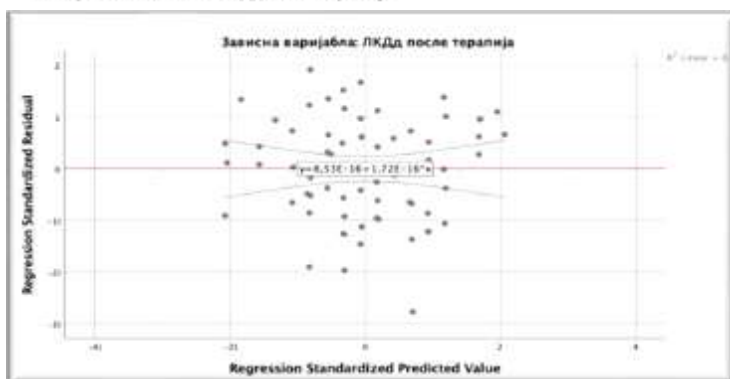
Направивме линеарна регресиона анализа во која како зависни варијабли внесувавме ехокардиографски параметри кои покажаа значајни нарушувања и беа под референтната рамка после терапијата со антрациклин и имплицираа евентуална ЛК систолна и/или дијастолна дисфункција. Како независни варијабли ги внесовме параметрите кои покажаа значајни или гранично значајни корелации со овие параметри, а беа измерени после прекин на терапија со антрациклин: вкупната доза на антрациклин, антрациклинскиот ризик, ниво на тропонин и ГФР при прекин на терапија, а од ехокардиографските параметри измерени при прекин на терапија: ЛКЕФ, ЛКФС, s'TDI, SAD, e'TDI како просек, E/e' како просек, присуство на МР, GLS% и број на сегменти со LS<13%.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ЛК внатрешна димензија во дијастола (ЛКДд) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКДд после терапија се појавија (табела 74, графикон 91): ЛК фракционо скратување (ФС) и вкупната доза на цитостатик.

Табела 74. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДд после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	72,558	3,942		18,404	,000	64,687	80,429
	ФС после терапија	-,598	,111	-,554	-5,403	,000	-,819	-,377
2	(Constant)	60,798	5,311		11,448	,000	50,191	71,405
	ФС после терапија	-,579	,104	-,536	-5,548	,000	-,787	-,370
	Вкупна доза на цитостатик (mg)	,028	,009	,299	3,094	,003	,010	,046

a. Dependent Variable: ЛКДд после терапија



Графикон 91. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКДд после терапија како зависна варијабла и ФС% и вкупна доза на цитостатик (mg) како независни варијабли.

Притоа, за секој процент на намалување на ФС% доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,578 mm (95%CI -0,789-(0,370), $p=0,0001$) и за секоја единица mg на зголемување на дозата на цитостатикот доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,028 mm (95%CI 0,10-0,046, $p=0,003$) (табела 74 и графикон 91).

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКДд после терапија се појавија (табела 75, графикон 92): Бројот на сегменти со LS од $< 13\%$ и вкупната доза на цитостатик

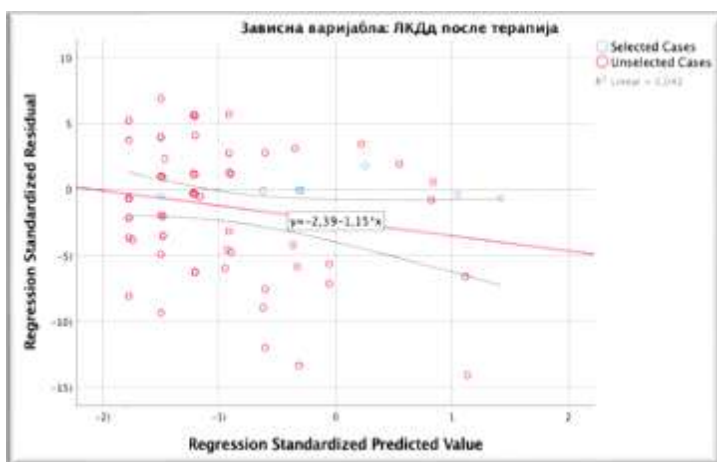
Притоа, за секоја единица зголемување на бројот на сегменти со LS $<13\%$ доаѓа до зголемување на ЛКДд после терапија за 0,910 mm (95%CI 0,674-1,146, $p=0,0001$) и за секоја единица mg на зголемување на дозата на цитостатикот доаѓа до зголемување на ЛКДд после терапија за 0,021 mm (95%CI 0,000-0,043, $p=0,050$) и (табела 75 и графикон 92).

Табела 75. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДд после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок антрациклински ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	49,973	,806		62,002	,000	47,901	52,045
	Бр. сег. со LS $<13\%$ после терапија	,926	,130	,954	7,135	,001	,592	1,260
2	(Constant)	41,771	2,999		13,929	,000	33,445	50,097
	Бр. сег. со LS $<13\%$ после терапија	,910	,085	,937	10,705	,000	,674	1,146
	Вкупна доза цитостатик	,021	,008	,243	2,778	,050	,000	,043

a. Dependent Variable: ЛКДд после терапија

b. Selecting only cases for which Типгрупа = висок ризик



Графикон 92. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКДд после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик и бројот на сегменти со LS $<13\%$ и вкупна доза на цитостатик (mg) како независни варијабли.

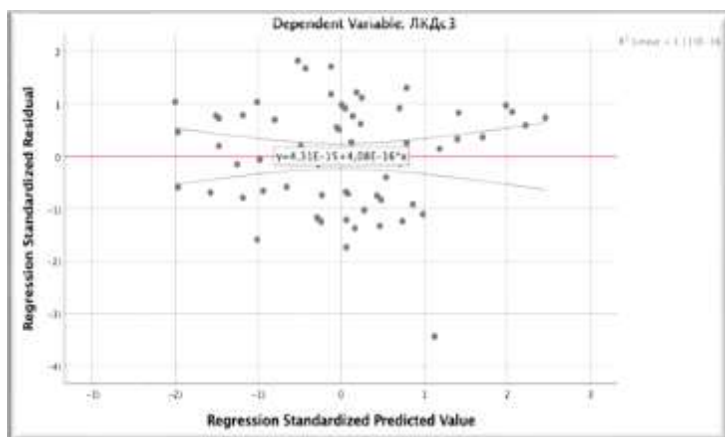
Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ЛК внатрешна димензија во систола (ЛКДс) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКДд после терапија се појавија (табела 76, графикон 93): ЛК фракционо скратување (ФС), вкупната доза на цитостатик и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација од $< 13\%$.

Притоа, за секој процент на намалување на ФС% доаѓа до зголемување на ЛКДс после терапија за 0,751 mm (95%CI -0,920-(0,581), $p=0,0001$), за секоја единица mg на зголемување на дозата на цитостатикот доаѓа до зголемување на ЛКДс после терапија за 0,016 mm (95%CI 0,004-0,028, $p=0,009$), и за секоја единица зголемување на бројот на сегменти со $LS<13\%$ доаѓа до зголемување на ЛКДс после терапија за 0,232 mm (95%CI 0,012-0,452, $p=0,039$) (табела 76 и графикон 93).

Табела 76. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДс после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	63,850	2,648		24,115	,000	58,564	69,137
	ФС% после терапија	-,866	,074	-,820	-11,659	,000	-1,015	-,718
2	(Constant)	56,588	3,607		15,687	,000	49,384	63,792
	ФС% после терапија	-,855	,071	-,809	-12,065	,000	-,996	-,713
	Вкупна доза на цитостатик	,017	,006	,189	2,813	,006	,005	,030
3	(Constant)	52,822	3,945		13,391	,000	44,942	60,702
	ФС% после терапија	-,751	,085	-,711	-8,853	,000	-,920	-,581
	Вкупна доза на цитостатик	,016	,006	,176	2,689	,009	,004	,028
	Бр. сегменти на $LS<13\%$ после терапија	,232	,110	,170	2,105	,039	,012	,452

a. Dependent Variable: ЛКДс после терапија



Графикон 93. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКДс после терапија како зависна варијабла и ФС% после терапија, вкупна доза на цитостатик (mg) и бројот на сегменти со $LS<13\%$ како независни варијабли.

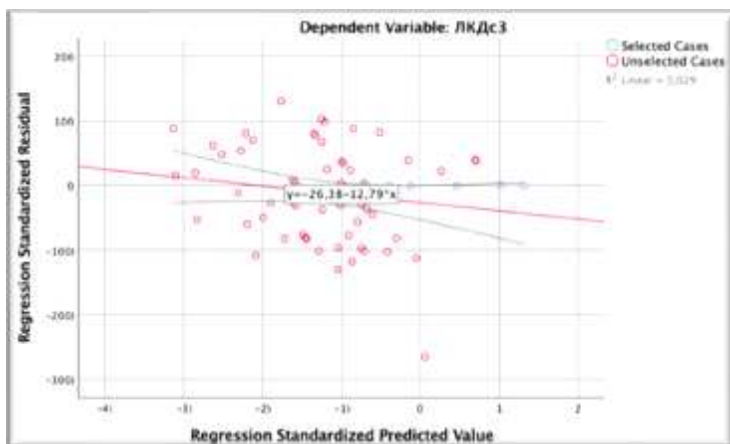
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКДс после терапија се појавија (табела 77, графикон 94): ФС%, бројот на сегменти со LS од < 13%, односот Е/е' како просек и GLS%, сите мерени после терапија.

Табела 77. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДс после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	72,857	4,323		16,852	,000	61,743	83,971
	ФС% после терапија	-1,107	,135	-,965	-8,227	,000	-1,453	-,761
2	(Constant)	59,665	2,892		20,629	,000	51,634	67,695
	ФС% после терапија	-,765	,080	-,667	-9,557	,001	-,988	-,543
	Бр. сег. со LS<13% после терапија	,416	,075	,387	5,540	,005	,207	,624
3	(Constant)	60,800	,751		80,973	,000	58,410	63,189
	ФС% после терапија	-,822	,022	-,716	-37,919	,000	-,891	-,753
	Бр. сег. со LS<13% после терапија	,256	,028	,238	9,070	,003	,166	,346
	Е/е'просек после терапија	,160	,021	,144	7,665	,005	,093	,226
4	(Constant)	58,669	,437		134,267	,000	56,789	60,549
	ФС% после терапија	-,829	,007	-,722	-126,711	,000	-,857	-,801
	Бр. сег. со LS<13% после терапија	,282	,010	,263	29,548	,001	,241	,324
	Е/е'просек после терапија	,189	,008	,170	23,591	,002	,154	,223
	GLS% после терапија	,111	,020	,055	5,667	,030	,027	,194

a. Dependent Variable: ЛКДс после терапија

b. Selecting only cases for which Типгрупа = Висок ризик



Графикон 94. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛККс после терапија како зависна варијабла и ФС%, бројот на сегменти со LS<13%, Е/е' и GLS% после терапија како независни варијабли кај пациентки со висок ризик.

Притоа, секоја единица процент опаѓање на ФС% доаѓа до зголемување на ЛКДс после терапија за 0,829 mm (95%CI -0,857-(-0,851), p=0,0001), за секоја единица зголемување на бројот на сегменти со LS<13% доаѓа до зголемување на

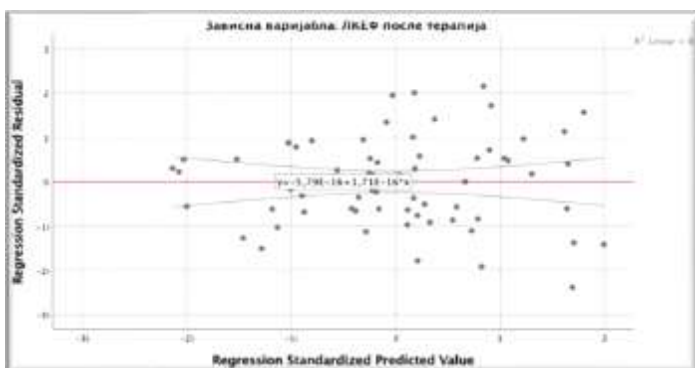
ЛКДс после терапија за 0,282 mm (95%CI 0,241-0,324, $p=0,001$), за секоја единица пораст на односот E/e' даден како просечна вредност од обата сида, а измерен после терапија, доаѓа до зголемување на ЛКДс после терапија за 0,189 mm (95%CI 0,154-0,223, $p=0,002$) и за секоја единица процент на пораст (позитивизирање) на GLS% доаѓа до зголемување на ЛКДс после терапија за 0,111 mm (95%CI 0,027-0,194, $p=0,030$), (табела 77 и графикон 94).

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ЛКЕФ% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКЕФ% после терапија се појавија (табела 78, графикон 95): $\Phi C\%$, GLS% и присуство на митрална регургитација (MP), сите измерени после терапија.

Табела 78. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	26,304	4,134		6,363	,000	18,051	34,556
	ΦC после терапија	1,074	,116	,752	9,260	,000	,843	1,306
2	(Constant)	22,704	4,065		5,585	,000	14,586	30,822
	ΦC после терапија	,827	,136	,578	6,089	,000	,556	1,098
	GLSglob% после терапија	,652	,212	,292	3,071	,003	,228	1,075
3	(Constant)	25,353	4,109		6,170	,000	17,145	33,562
	ΦC после терапија	,817	,132	,571	6,201	,000	,554	1,080
	GLSglob% после терапија	,579	,208	,259	2,779	,007	,163	,994
	MP после терапија	-1,661	,730	-,173	-2,275	,026	-3,121	-,202

a. Dependent Variable: ЛКЕФ после терапија



Графикон 95. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла и $\Phi C\%$, GLS% и MP измерени после терапија како независни варијабли.

Притоа, за секоја единица опаѓање на $\Phi C\%$ доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 0,817 % (95%CI 0,554-1,080, $p=0,0001$), за секоја единица опаѓање

на GLS% (позитивизирање/влошување) доаѓа до намалување на ЛКЕФ% после терапија за 0,579 % (95%CI 0,163-0,994, $p=0,007$) и за секоја единица процент на отсуство на МР, доаѓа до зголемување на ЛКЕФ% после терапија за 1,661% (95%CI -3,121-(-0,202), $p=0,026$) (табела 78, графикон 95).

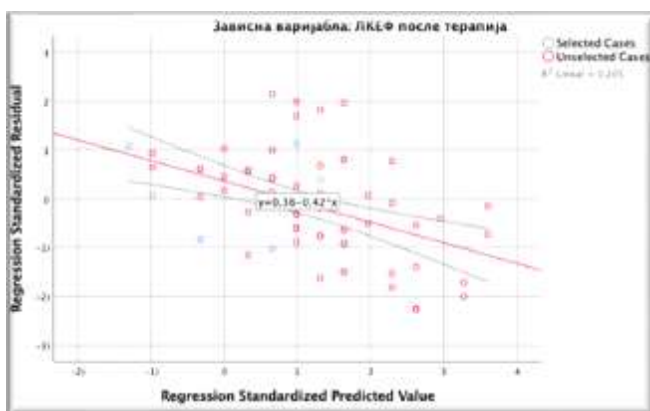
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека ФС% се појави како единствена независна варијабла за големината на ЛКЕФ% после терапија (табела 79, графикон 96). Притоа, за секоја единица опаѓање на ФС% доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 1,554% (95% CI 0,358-2,749, $p=0,021$) (табела 79, графикон 95)

Табела 79. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	9,714	14,939		,650	,544	-28,688	48,117
	ФС после терапија	1,554	,465	,831	3,341	,021	,358	2,749

a. Dependent Variable: ЛКЕФ после терапија

b. Selecting only cases for which Типгрупа = Висок ризик



Графикон 95. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла и ФС% после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ФС% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ФС% после терапија се појавија: ЛКЕФ% и бројот на сегменти со лонгитудинална деформација (LS) < 13% измерена после терапија (табела 80, графикон 96).

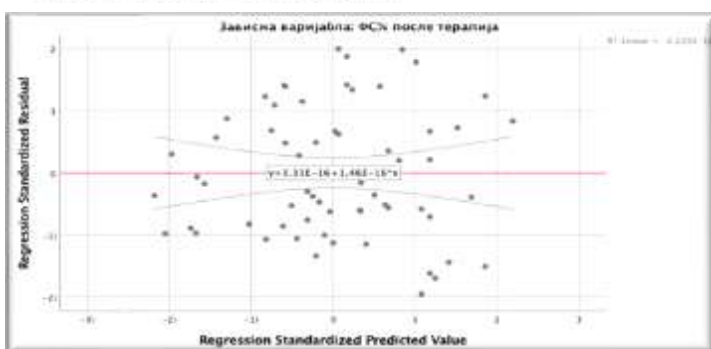
Притоа, за секоја единица опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање на ФС% после терапија за 0,439% (95%CI 0,301-0,577, $p=0,0001$) и за секоја единица

зголемување на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ доаѓа до опаѓање на $ФС\%$ после терапија за $0,270\%$ ($95\%CI -0,524-(-0,015)$, $p=0,038$) (табела 80, графикон 96).

Табела 80. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на $ФС\%$ после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,591	3,669		,434	,666	-5,733	8,916
	ЛКЕФ% после терапија	,526	,057	,752	9,260	,000	,413	,639
2	(Constant)	7,816	4,632		1,688	,096	-1,434	17,067
	ЛКЕФ% после терапија	,439	,069	,627	6,360	,000	,301	,577
	Бр. сег. со $LS < 13\%$	-,270	,127	-,209	-2,114	,038	-,524	-,015

a. Dependent Variable: $ФС\%$ после терапија



Графикон 96. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на $ФС\%$ после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% и бројот на сегменти со $LS < 13\%$ измерени после терапија како независни варијабли.

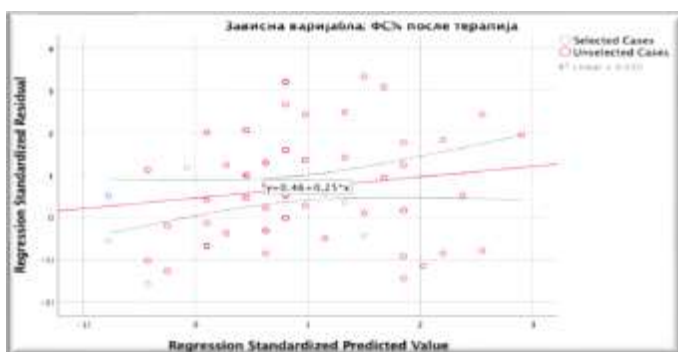
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека ЛКЕФ% се појави како независна варијабла за големината на $ФС\%$ после терапија (табела 81, графикон 97).

Табела 81. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на $ФС\%$ после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	5,582	7,939		,703	,513	-14,825	25,990
	ЛКЕФ% после терапија	,445	,133	,831	3,341	,021	,102	,787

a. Dependent Variable: $ФС\%$ после терапија

b. Selecting only cases for which Типгрупа = Висок ризик



Графикон 97. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на $ФС\%$ после терапија како зависна варијабла и $ФС\%$ после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Притоа, за секоја единица опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање на ФС% после терапија за 0,445 % (95%CI 0,102-0,787, $p=0,021$) (табела 81, графикон 97).

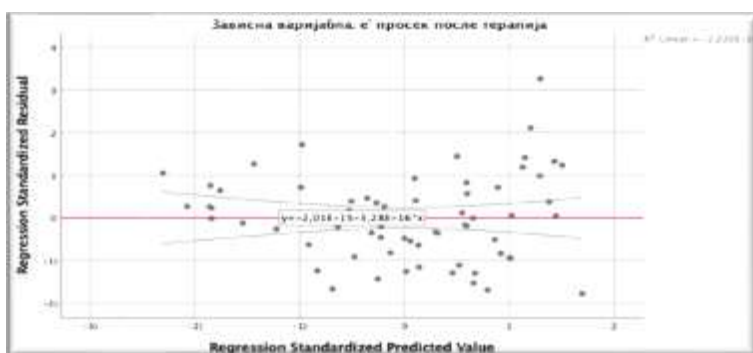
Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **е'TDI земена како просек од двата сида (септум и страничен сид) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на просечната вредност на е'TDI се појавија: E/e' како просек, GFR и GLS%, сите измерени после терапија (табела 82, графикон 98).

Притоа, за секоја единица пораст на E/e' доаѓа до опаѓање на е'TDI после терапија за 0,574 cm/s (95%CI -0,867-(-0,281) $p=0,0001$), за секоја единица опаѓање на GFR доаѓа до опаѓање на е'TDI после терапија за 0,060 cm/s (95%CI 0,026-0,094, $p=0,001$) и за секоја единица позитивизирање (влошување) на GLS% доаѓа до опаѓање на е'TDI после терапија за 0,386cm/s (95%CI 0,109-0,663, $p=0,007$) (табела 82)

Табела 82. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на е'TDI после терапија како зависна варијабла.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	17,167	1,135	15,132	,000	14,902	19,433
	E/e'просек после терапија	-1,006	,143	-,654	,000	-1,292	-,721
2	(Constant)	8,278	2,267	3,652	,001	3,751	12,806
	E/e'просек после терапија	-,740	,141	-,481	,000	-1,021	-,459
	GFR после терапија	,075	,017	,400	,000	,041	,109
3	(Constant)	1,051	3,374	,312	,756	-5,689	7,792
	E/e'просек после терапија	-,574	,147	-,373	,000	-,867	-,281
	GFR после терапија	,060	,017	,319	,001	,026	,094
	GLS% после терапија	,386	,139	,271	,007	,109	,663

a. Dependent Variable: е'просек после терапија



Графикон 98. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на е'TDI после терапија како зависна варијабла и E/e', GFR и GLS% измерени после терапија како независни варијабли.

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека E/e' како просек се појави

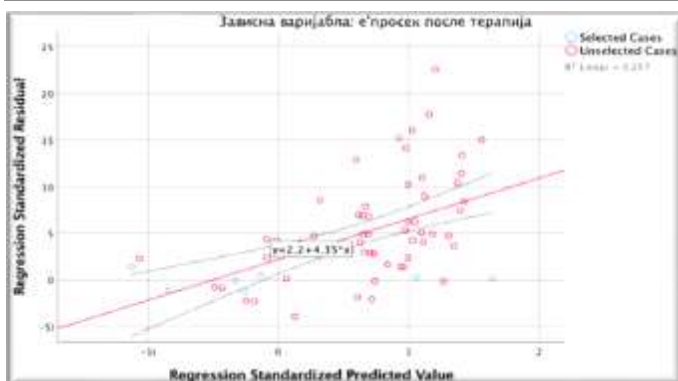
како единствена независна варијабла за големината на е'TDI како просек после терапија (табела 83, графикон 99). Притоа, за секоја единица пораст на Е/е' доаѓа до опаѓање на е'TDI после терапија за 0,305 cm/s (95%CI - 0,474-(-0,136) p=0,006).

Табела 83. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на е'просек после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	9,292	,663		14,023	,000	7,588	10,995
	Е/е'просек после терапија	-,305	,066	-,900	-4,629	,006	-,474	-,136

a. Dependent Variable: е'просек после терапија

b. Selecting only cases for which Типгрупа = Висок ризик



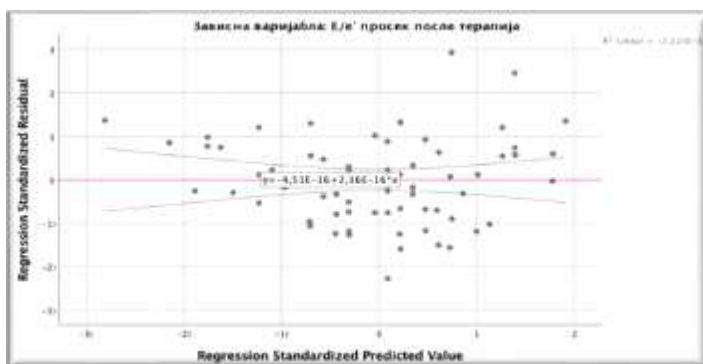
Графикон 99. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на е'TDI после терапија како зависна варијабла и Е/е' после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме Е/е' земена како просек од двата зида (септум и страничен сид) после терапија како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на просечната вредност на Е/е' се појавија: е'TDI како просек и бројот на сегменти со LS<13%, измерени после терапија (табела 84, графикон 100).

Табела 84. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на Е/е' после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	11,688	,601		19,449	,000	10,488	12,888
	е'просек после терапија	-,425	,061	-,654	-7,028	,000	-,546	-,305
2	(Constant)	10,685	,724		14,767	,000	9,240	12,130
	е'просек после терапија	-,362	,065	-,557	-5,605	,000	-,491	-,233
	Бр. сег. со LS<13%	,177	,076	,232	2,332	,023	,025	,329

a. Dependent Variable: Е/е'просек после терапија



Графикон 100. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на Е/е' после терапија како зависна варијабла и е'TDI и бројот на сегменти со LS<13% измерени после терапија како независни варијабли.

Притоа, за секоја единица опаѓање на е' како просек доаѓа до пораст на Е/е' после терапија за 0,362 (95%CI -0,491-(-0,233) $p=0,0001$) и за секоја единица пораст на бројот на сегменти со LS<13% до пораст на Е/е' после терапија за 0,177 (95%CI 0,025-0,329, $p=0,023$) (табела 84, графикон 100).

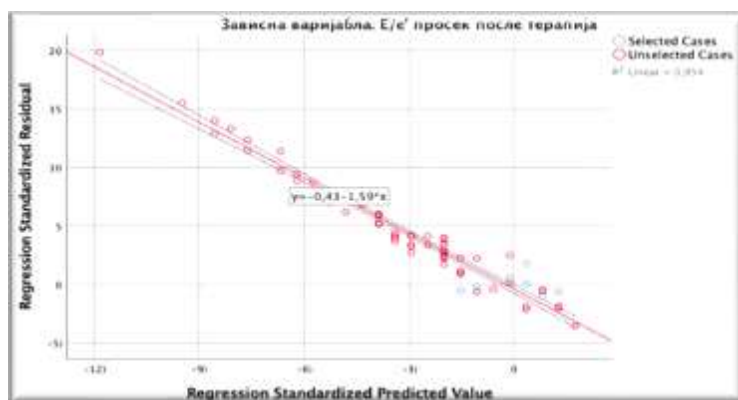
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека е'TDI како просек се појави како единствена независна варијабла за големината на Е/е' како просек после терапија (табела 85, графикон 101). Притоа, за секоја единица опаѓање на е' како просек доаѓа до пораст на Е/е' после терапија за 2,660 (95%CI-4,138-(-1,183) $p=0,006$).

Табела 85. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на е'просек после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	26,540	3,698		7,177	,001	17,035	36,045
	е' просек после терапија	-2,660	,575	-,900	-4,629	,006	-4,138	-1,183

a. Dependent Variable: Е/е' просек после терапија

b. Selecting only cases for which Тингрупа = Висок ризик



Графикон 101. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на Е/е' после терапија како зависна варијабла и е' како просек после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа го внесовме присуството на **митралната регургитација (МР) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека за процентуалното присуство на МР како независна варијабла се појави антрациклинскиот ризик (табела 86).

Табела 86. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на МР после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	,324	,077		4,221	,000	,171	,477
	Антрациклински ризик	,341	,083	,451	4,102	,000	,175	,506

a. Dependent Variable: МР после терапија

Притоа, за секоја единица пораст на антрациклинскиот ризик доаѓа до пораст на процентот на присуство на МР после терапија за 0,341 (95%CI 0,175-0,506, $p=0,0001$) (табела 86).

Кога во линеарната постепена регресиона анализа го внесовме **GLS% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли на кои дополнително ги додадовме внатрешните димензии во систола и дијастола со кои GLS% имаше значајна корелација, резултатите покажаа дека за GLS% како зависна варијабла се појавија следниве независни предиктори: ЛКЕФ%, е'ТДИ просек и внатрешната димензија во систола (табела 87, графикон 102).

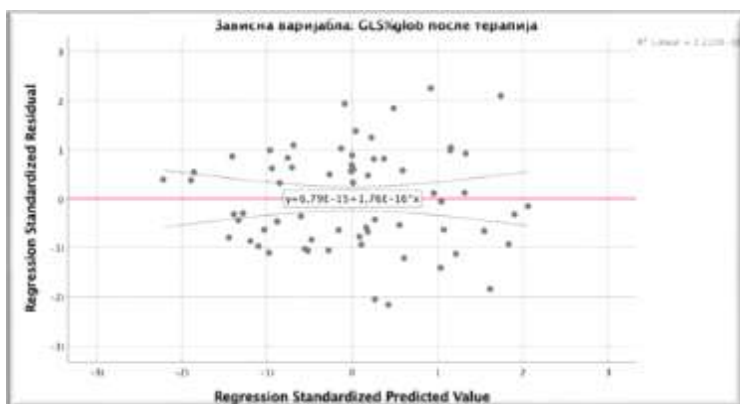
Табела 87. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на GLS% после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	,680	2,749		,247	,805	-4,809	6,169
	ЛКЕФ% после терапија	,284	,043	,635	6,683	,000	,199	,369
2	(Constant)	3,833	2,599		1,475	,145	-1,358	9,023
	ЛКЕФ% после терапија	,194	,044	,434	4,376	,000	,106	,283
	е'просек после терапија	,280	,070	,399	4,027	,000	,141	,419
3	(Constant)	13,411	5,021		2,671	,010	3,380	23,441
	ЛКЕФ% после терапија	,121	,054	,270	2,222	,030	,012	,230
	е'просек после терапија	,285	,068	,406	4,211	,000	,150	,420
	ЛКДс после терапија	-,148	,067	-,244	-2,207	,031	-,282	-,014

a. Dependent Variable: GLS%glob после терапија

Притоа, за секоја единица процент опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање (позитивизирање/влошување) на GLS% после терапија за 0,121 (95%CI 0,012-0,230,

$p=0,030$), за секоја единица опаѓање на $e'TDI$ доаѓа до позитивизирање/ влошување на $GLS\%$ после терапија за $0,285$ (95%CI $0,150-0,420$, $p=0,0001$) и за секоја единица милиметар пораст на $LKDc$ доаѓа до позитивизирање/влошување на $GLS\%$ после терапија за $0,148$ (95%CI $-0,282-(-0,014)$, $p=0,031$) (табела 87, графикон 102).



Графикон 102. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на $GLS\%$ после терапија како зависна варијабла и $LKEF\%$, $e'TDI$ и $LKDc$ измерени после терапија како независни варијабли.

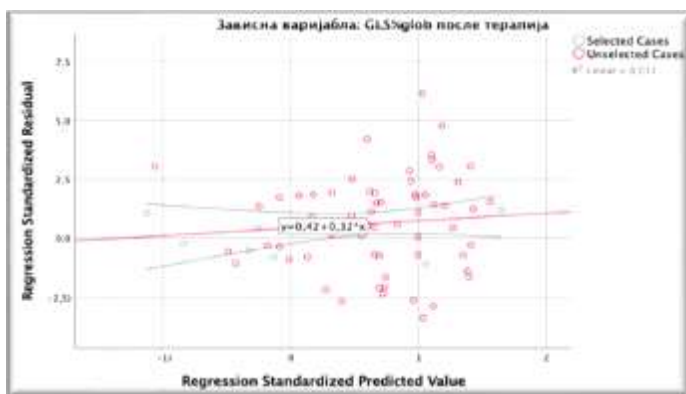
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од антрациклинска токсичност, резултатите покажаа дека E/e' како просек се појави како единствена независна варијабла за големината на $GLS\%$ после терапија (табела 88, графикон 103). Притоа, за секоја единица пораст на E/e' доаѓа до позитивизирање/ влошување на $GLS\%$ после терапија за $0,473$ (95%CI $-0,790-(-0,156)$, $p=0,012$).

Табела 88. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на e' просек после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	22,041	1,241		17,754	,000	18,849	25,232
	E/e' просек после терапија	-,473	,123	-,864	-3,834	,012	-,790	-,156

a. Dependent Variable: $GLS\%glob$ после терапија

b. Selecting only cases for which $Tinrovna =$ Висок ризик



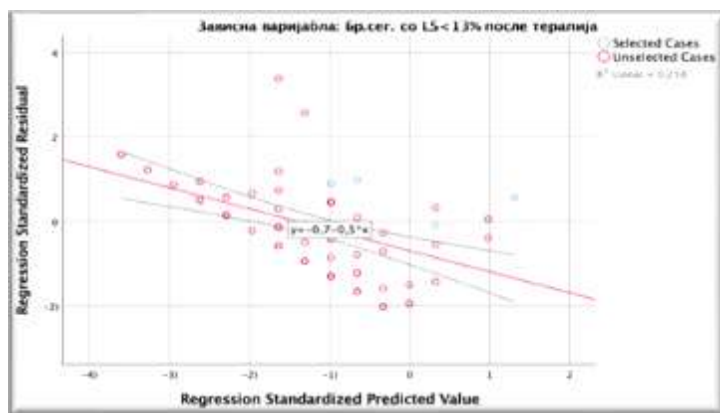
Графикон 103. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на $GLS\%$ после терапија како зависна варијабла и E/e' како просек после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

до зголемување на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ после терапија за 0,821 (95%CI - 1,604-(-0,039), $p=0,043$).

Табела 90. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	31,714	9,776		3,244	,023	6,585	56,844
	ФС% после терапија	-,821	,304	-,770	-2,699	,043	-1,604	-,039

a. Dependent Variable: Бр. сег. со $LS < 13\%$ после терапија
b. Selecting only cases for which Тип група = Висок ризик



Графикон 105. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност бројот на сегменти со $LS < 13\%$ после терапија како зависна варијабла и ФС% измерено после терапија како независна варијабла кај пациентките со висок ризик.

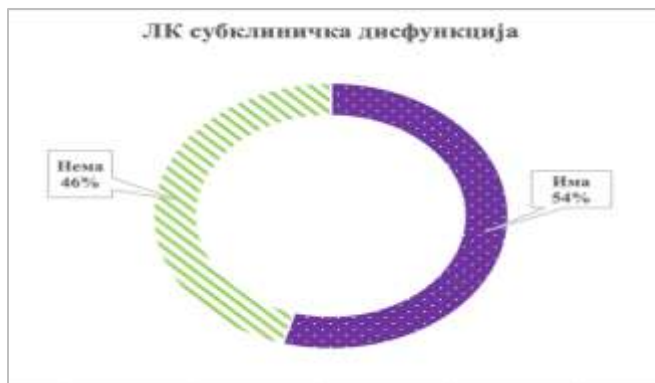
7.6.1. ЛК субклиничка систолна дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин

Согласно литературата, се обидовме да идентификуваме колку е присутна субклиничката систолна дисфункција ако ја дефинираме како процент на опаѓање/ влошување при последното мерење во однос на базалното: на ЛКЕФ за $> 10\%$, на GLS% за $> 10\%$, за присутна ЛКЕФ $< 52\%$ и GLS% $\leq 17\%$.

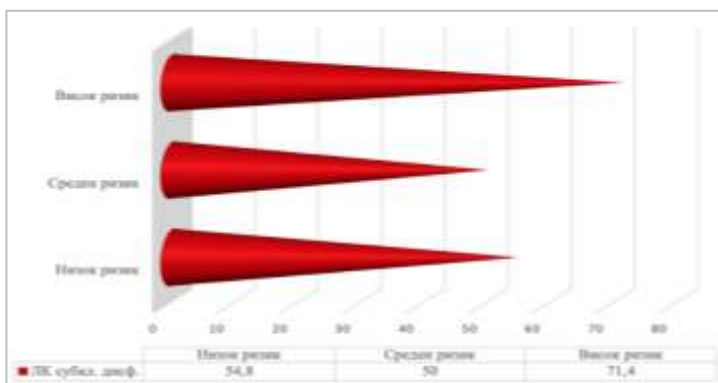
Важно е да напоменеме дека ЛКЕФ $< 52\%$ не беше забележана кај ни една од пациентките, а GLS% $\leq 17\%$ беше најден кај 16 од нив, што придонесе да направиме рекласификација кај 6 пациентки и наместо отсуство да ги класифицираме во оние со присуство на субклиничка систолна дисфункција. Така, од вкупно 68 пациентки, присуство на субклиничка систолна дисфункција на крајот од антрациклинската терапија беше забележано кај 37 пациентки, односно кај 54,4% од нив (графикон 106)

Кога направивме анализа на застапеноста на субклиничката систолна дисфункција кај пациентките поделени согласно антрациклинскиот ризик, го

добивме следново: кај оние со низок ризик беше застапена кај 17/54,8% од вкупно 31 пациент, кај оние со среден беше застапена кај 15/50,0% од вкупно 30 пациент, и кај оние со висок беше застапена кај 5/71,4% од вкупно 7 пациентки (графикон 107).



Графикон 106. Графички приказ на процентуалната застапеност на ЛК систолна субклиничка дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин.



Графикон 107. Графички приказ на процентуалната застапеност на ЛК систолна субклиничка дисфункција кај пациентки на антрациклинска терапија поделени согласно антрациклинскиот ризик за токсичност.

Кога сакавме да ја определиме улогата на клиничките параметри манифестирани како антрациклински ризик, биохемиските маркери, вкупната антрациклинска доза, стандардните ехокардиографски параметри на ЛК систолна и дијастолна функција и ЛК глобална лонгитудинална деформација во предвидувањето на појавата на ЛК субклиничка дисфункција, направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како зависна варијабла ја внесовме ЛК дисфункција, а како независни ги внесовме главно параметрите кои покажаа значајна или гранично значајна корелација со неа: ЛКДд, ЛКДс, ЛКЕФ, ЛКФС, $e'TDI$ просек, E/e' просек, присуството на МР, GLS% и бројот на сегменти со $LS < 13\%$. Лабораториските анализи, вкупната антрациклинска доза и антрациклинскиот ризик не покажаа воопшто постоење на каква било корелација со ЛК субклиничка дисфункција.

Кога како независни варијабли ги внесовме сите горенаведени кои имаа значајни корелации со зависната варијабла, но без GLS% и бројот на сегменти со

LS<13%, резултатите покажаа дека ризикот од појава на ЛК субклиничка дисфункција е 0,853 пати поголем доколку дојде до опаѓање на ЛКЕФ% (OR=0,853; 95%CI 0.759-0,959, p=0,008) (табела 91, графикон 108).

Табела 91. Резултат од бинарна постепенa логистичка регресиона анализа на ЛК субклиничка дисфункција како зависна варијабла и следените параметри без GLS%.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	ЛКЕФ после терапија	-,159	,060	7,049	1	,008	,853	,759	,959
	Constant	10,404	3,864	7,251	1	,007	32989,596		

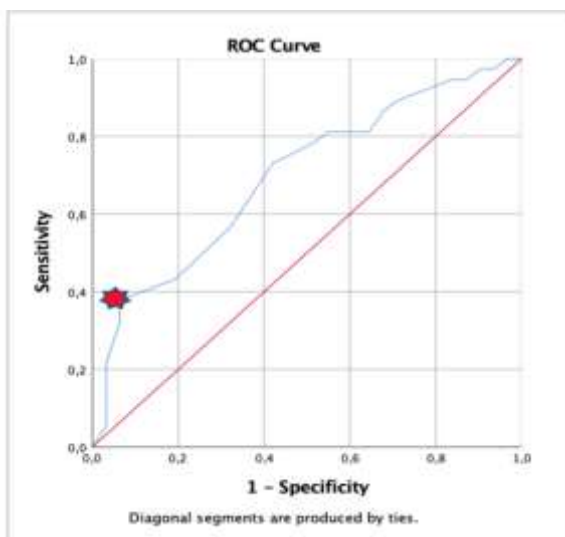
a. Variable(s) entered on step 1: ЕФ

Варијаблите кои не влегоа во постепената анализа се следниве: ЛКДд, ЛКДс, ЛКФС%, МР, е'просек, Е/е' просек.

Сакајќи да ја утврдиме сензитивноста и специфичноста на моделот, конструиравме ROC крива, дадена на графикон 108.

Ареата под кривата беше 0,697 (95%CI 0,573-0,822) со статистичка значајност од p=0,005, што значи дека моделот има способност во 69,7% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ЛК субклиничка дисфункција.

Оптималната сензитивност на моделот да идентификува (графикон 108) ЛК субклиничка дисфункција беше релативно ниска од 40%, а специфичноста многу висока од 92%.



Графикон 108. ROC крива на предиктивната моќ на моделот без GLS% за појава на ЛК субклиничка дисфункција.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Predicted probability				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,697	,064	,005	,573	,822

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Кога како независни варијабли ги внесовме сите горенаведени заедно со GLS% и бројот на сегменти со LS<13%, резултатите покажаа дека ризикот од појава

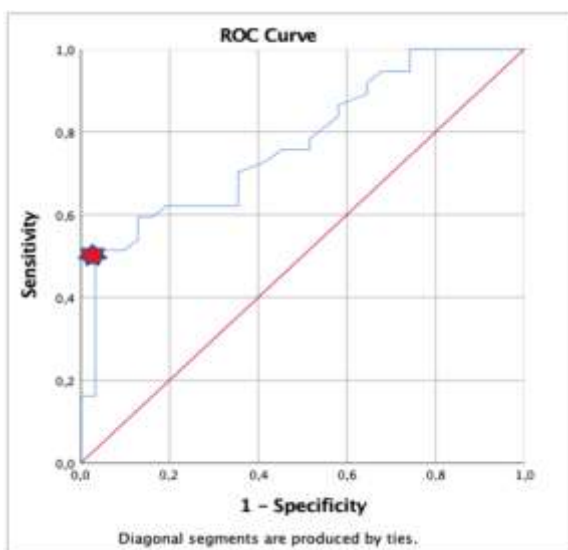
на ЛК субклиничка дисфункција е 0,55 пати поголем доколку дојде до опаѓање/ позитивизирање (влошување) на GLS% (OR=0,558; 95%CI 0.408-0,763, p=0,0001) (табела 92, графикон 109).

Табела 92. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ЛК субклиничка дисфункција како зависна варијабла и следените параметри заедно со GLS% и бројот на сегменти со LS<13%.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GLS% после терапија	-,584	,160	13,361	1	,000	,558	,408	,763
	Constant	11,296	3,059	13,634	1	,000	80493,067		

Ареата под кривата беше 0,772 (95%CI 0,662-0,882) со статистичка значајност од p=0,0001 за моделот во кој се додаде GLS%, што значи дека моделот има способност во 77,2% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ЛК субклиничка дисфункција, што е поголема моќ на моделот со додадениот параметар на GLS%.

Оптималната сензитивност на моделот со додадената GLS% да идентификува (графикон 109) ЛК субклиничка дисфункција беше и натаму релативно ниска од 52%, но специфичноста беше многу висока од 95%.



Графикон 109. ROC крива на предиктивната моќ на моделот со GLS% за појава на ЛК субклиничка дисфункција

Area Under the Curve

Test Result Variable(s):		Predicted probability			
		Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence interval		
Area	Std. Error ^a		Lower Bound	Upper Bound	
.772	.056	.000	.662	.882	

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

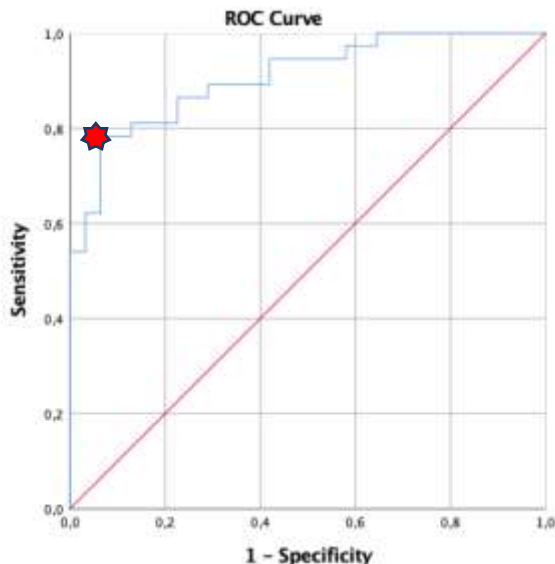
a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Направивме и корелација на ЛК субклиничка дисфункција со процентуалните промени на следените параметри и значајна корелација добивме со процентуалните промени на следниве параметри: ЛКЕФ, ФС, е'просек и GLS%. Кога ги внесовме во

логистичката регресиона анализа уште еднаш да провериме дали процентуалните промени ќе имаат предиктивно значење за нејзината појава добивме дека ризикот од појава ЛК субклиничка дисфункција е 1,17 пати поголем доколку дојде до поголема процентуалната промена на ФС% (OR=1,171; 95%CI 1,063-1,291, $p=0,001$), односно е 1,34 пати поголем доколку дојде до поголема процентуална промена на GLS% (OR=1,347; 95%CI 1,162-1,562, $p=0,0001$) од базално до ниво после терапија (табела 93, графикон 110).

Табела 93. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ЛК субклиничка дисфункција како зависна варијабла и следените процентуални промени на внесените варијабли во моделот.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
Step 1 ^a	GLS%пром	,235	,060	15,237	1	,000	1,265	1,124	1,424
	Constant	-,807	,401	4,054	1	,044	,446		
Step 2 ^b	ФС%пром	,158	,050	10,152	1	,001	1,171	1,063	1,291
	GLS%пром	,298	,075	15,602	1	,000	1,347	1,162	1,562
	Constant	-1,531	,536	8,161	1	,004	,216		



Графикон 110. ROC крива на предиктивната моќ на моделот со ФС% и GLS% за појава на ЛК субклиничка дисфункција

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):		Predicted probability		
		Asymptotic Sig. ^a	Asymptotic 95% Confidence Interval	
Area	Std. Error ^b		Lower Bound	Upper Bound
,908	,034	,000	,840	,975
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				

Ареата под кривата беше 0,908 (95%CI 0,840-0,975) со статистичка значајност од $p=0,0001$ за моделот, што значи дека моделот има способност во 90,8% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ЛК субклиничка дисфункција.

Оптималната сензитивност на моделот со процентуалната промена на ФС% и GLS% да идентификува ЛК субклиничка дисфункција (графикон 110) беше 80% со многу висока специфичност од 95%.

7.7. Определување на независни предиктори за субклиничка ЛК дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин и херцептин

Направивме линеарна регресиона анализа во која како зависни варијабли внесувавме ехокардиографски параметри кои покажаа значајни нарушувања или беа под референтната рамка после терапијата со херцептин и имплицираа евентуална ЛК систолна и/или дијастолна дисфункција. Како независни варијабли ги внесовме параметрите кои покажаа значајни или гранично значајни корелации со овие параметри, а беа измерени после прекин на терапија со херцептин: херцептински ризик, ниво на тропонин и ГФР при прекин на терапија, а од ехокардиографските параметри измерени при прекин на терапија: ЛКЕФ, ЛКФС, s'TDI, САД, e'TDI како просек, E/e' како просек, присуство на МР, GLS% и број на сегменти со LS<13%.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ЛК внатрешна димензија во дијастола (ЛКДд) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКДд после терапија се појавија (табела 94, графикон 111): ЛКЕФ% и s'TDI измерени после терапија.

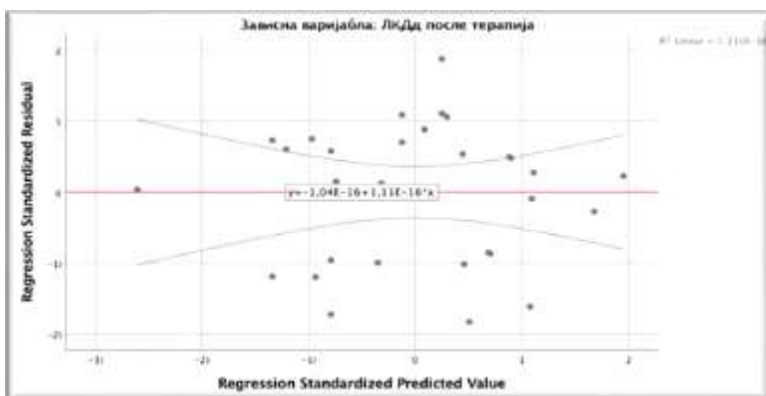
Табела 94. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДд после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	94,186	8,851		10,641	,000	76,084	112,287
	ЛКЕФ% после терапија	-,642	,139	-,650	-4,606	,000	-,927	-,357
2	(Constant)	95,055	8,388		11,332	,000	77,872	112,237
	ЛКЕФ% после терапија	-,532	,142	-,539	-3,751	,001	-,823	-,242
	s'TDI после терапија	-,982	,470	-,300	-2,090	,046	-1,945	-,019

a. Dependent Variable: ЛКДд после терапија

Притоа, за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% после терапија доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,532 mm (95%CI -0,823-(-0,242), p=0,001) и за секоја единица на cm/s намалување на s'TDI измерен како просек после терапија

доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,982 mm (95%CI -1,945-(0,019), $p=0,046$) (табела 94 и графикон 111).



Графикон 111. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛККд после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% и s'TDI како независни варијабли.

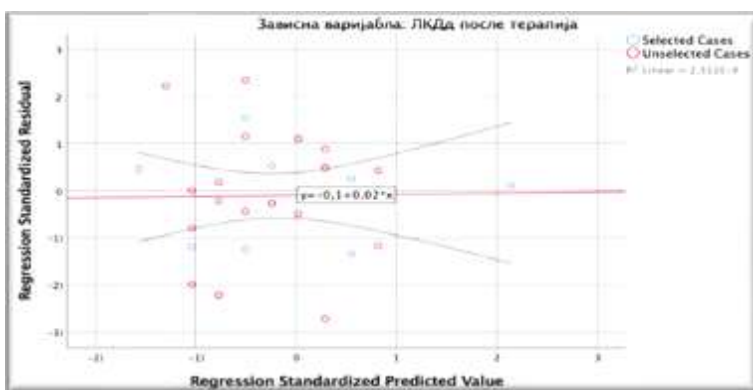
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, резултатите покажаа дека ФС% измерен после терапија се појави како единствена независна варијабла за големината на ЛКДд после терапија (табела 95 графикон 112). Притоа, за секоја единица процент намалување на ФС% доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,561 mm (95%CI -1,036-(-0,086), $p=0,025$).

Табела 95. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДд после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик од херцептин токсичност.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	72,748	6,986		10,414	,000	56,945	88,551
	ФС% после терапија	-,561	,210	-,665	-2,673	,025	-1,036	-,086

a. Dependent Variable: ЛКДд после терапија

b. Selecting only cases for which HERrizik = висок



Графикон 112. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛККд после терапија како зависна варијабла и ФС% како независна варијабла кај пациентки со висок ризик од херцептин токсичност.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме ЛК внатрешна димензија во систола (ЛКДс) после терапија како зависна варијабла и

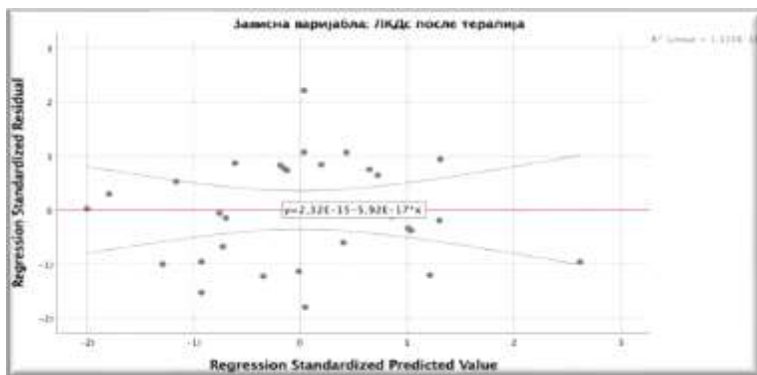
сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКДс после терапија се појавија (табела 96, графикон 113): ЛКЕФ% , ФС% и s'TDI измерени после терапија.

Табела 96. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДс после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta	t		Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	74,297	6,714		11,065	,000	60,565	88,030
	ЛКЕФ% после терапија	-,619	,106	-,736	-5,857	,000	-,835	-,403
2	(Constant)	73,992	6,125		12,081	,000	61,447	86,538
	ЛКЕФ% после терапија	-,394	,129	-,469	-3,052	,005	-,659	-,130
	ФС% после терапија	-,412	,157	-,402	-2,620	,014	-,735	-,090
3	(Constant)	74,672	5,643		13,232	,000	63,093	86,251
	ЛКЕФ% после терапија	-,300	,125	-,357	-2,403	,023	-,556	-,044
	ФС% после терапија	-,426	,145	-,415	-2,937	,007	-,723	-,128
	s'TDI после терапија	-,779	,316	-,280	-2,461	,021	-1,428	-,130

a. Dependent Variable: ЛКДс после терапија

Притоа, за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% после терапија доаѓа до зголемување на ЛКДс за 0,300 mm (95%CI -0,556-(-0,044), $p=0,023$), за секоја единица процент намалување на ФС% измерено како просек после терапија доаѓа до зголемување на ЛКДс за 0,426 mm (95%CI-0,723-(-0,128), $p=0,007$) и за секоја единица на cm/s намалување на s'TDI измерен како просек после терапија доаѓа до зголемување на ЛКДс за 0,779 mm (95%CI-1,428-(-0,130), $p=0,021$) (табела 96 и графикон 113).



Графикон 113. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКДс после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ%, ФС% и s'TDI како независни варијабли.

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, резултатите покажаа дека ФС% измерен после терапија се појави како единствена независна варијабла за големината на ЛКДс после терапија

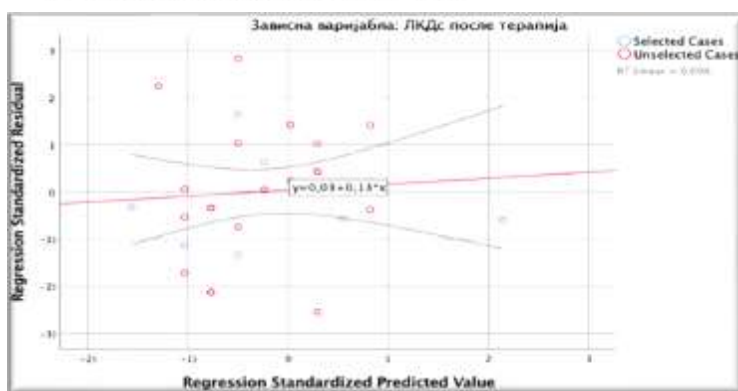
(табела 97, графикон 114). Притоа, за секоја единица процент намалување на ФС% доаѓа до зголемување на ЛКДс за 0,676 mm (95%CI -0,994-(-0,357), $p=0,001$).

Табела 97. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКДс после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик од херцептин токсичност.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	57,901	4,687		12,353	,000	47,297	68,504
	ФС% после терапија	-,676	,141	-,848	-4,798	,001	-,994	-,357

a. Dependent Variable: ЛКДс после терапија

b. Selecting only cases for which HERizik = висок



Графикон 114. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛККс после терапија како зависна варијабла и ФС% како независна варијабла кај пациентки со висок ризик од херцептин токсичност.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ЛКЕФ% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКЕФ% после терапија се појавија (табела 98, графикон 115): ЛК фракционо скратување (ФС) и GLS% измерени после терапија.

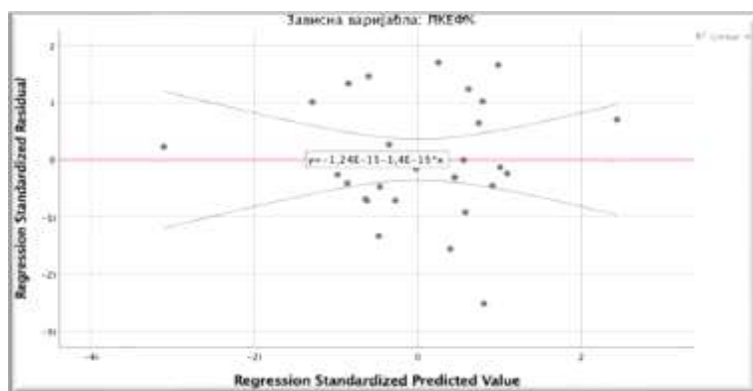
Табела 98. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	35,951	5,746		6,257	,000	24,200	47,702
	ФС% после терапија	,811	,169	,665	4,798	,000	,465	1,157
2	(Constant)	21,973	6,036		3,641	,001	9,610	34,337
	ФС% после терапија	,600	,151	,492	3,979	,000	,291	,909
	GLS% после терапија	1,108	,294	,466	3,770	,001	,506	1,711

a. Dependent Variable: ЛКЕФ% после терапија

Притоа, за секоја единица опаѓање на ФС% доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 0,600 % (95%CI 0,291-0,909, $p=0,0001$) и за секоја единица опаѓање

на GLS% (позитивизирање/влошување) доаѓа до намалување на ЛКЕФ% после терапија за 1,108 % (95%CI 0,506-1,711, $p=0,001$) (табела 98, графикон 115).



Графикон 115. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла и ФС% и GLS% како независни варијабли.

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептинска токсичност, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на ЛКЕФ% после терапија се појавија (табела 99, графикон 116): GLS%, МР, Е/е'просек и бројот на сегменти со $LS < 13\%$.

Табела 99. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

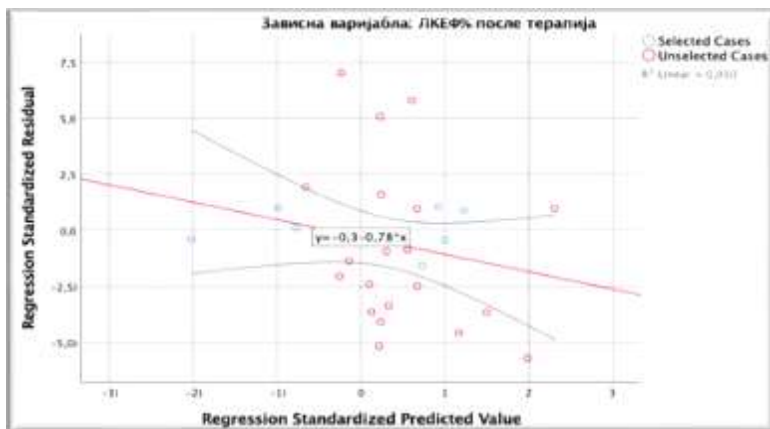
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	24,814	8,625		2,877	,018	5,302	44,326
	GLS% после терапија	2,052	,466	,827	4,409	,002	,999	3,106
2	(Constant)	31,149	6,816		4,570	,002	15,431	46,868
	GLS% после терапија	1,837	,356	,740	5,163	,001	1,017	2,658
	МР после терапија	-3,252	1,141	-,409	-2,851	,021	-5,883	-,621
3	(Constant)	36,397	5,407		6,732	,000	23,612	49,182
	GLS% после терапија	1,743	,266	,702	6,547	,000	1,114	2,373
	МР после терапија	-3,434	,849	-,432	-4,045	,005	-5,442	-1,427
	Е/е'просек после терапија	-,353	,129	-,288	-2,744	,029	-,657	-,049
4	(Constant)	45,682	5,106		8,947	,000	33,188	58,176
	GLS% после терапија	1,297	,249	,523	5,214	,002	,689	1,906
	МР после терапија	-3,489	,607	-,438	-5,752	,001	-4,974	-2,005
	Е/е'просек после терапија	-,356	,092	-,291	-3,878	,008	-,581	-,131
	Бр. сег. LS < 13%	-,398	,143	-,272	-2,779	,032	-,749	-,048

a. Dependent Variable: ЛКЕФ% после терапија

b. Selecting only cases for which HERizik = висок

Притоа, за секоја единица позитивизирање (влошување) на GLS% доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 1,297% (95%CI 0,689-1,906, $p=0,002$), за секоја единица зголемување на фреквенца на присуство на МР доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 3,489% (95%CI -4,974-(-2,005), $p=0,001$), за секоја единица пораст на

Е/е' односот доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 0,356% (95%CI -0,581-(-0,131), $p=0,008$) и за секоја единица пораст на бројот на сегменти со $LS<13\%$ доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 0,398% (95%CI -0,749-(-0,048), $p=0,032$) (табела 99, графикон 116).



Графикон 116. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла и GLS%, MP, E/e' и број на сегменти со $LS<13\%$ измерени после терапија како независни варијабли кај пациентки со висок ризик.

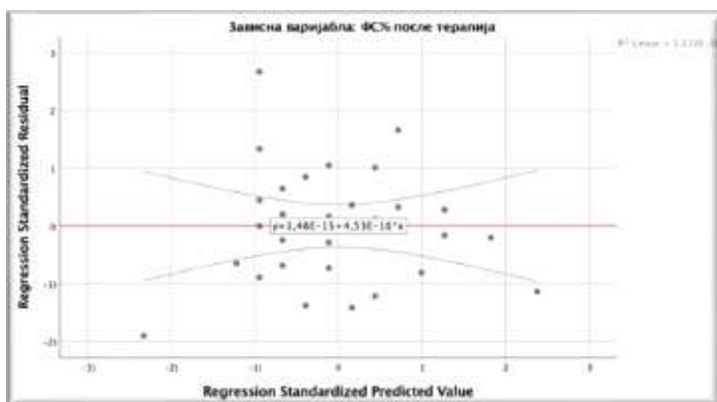
Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **ФС% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независна варијабла за големината на ФС% после терапија се појави ЛКЕФ% измерена после терапија (табела 100, графикон 117).

Притоа, за секоја единица процент на опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање на ФС% после терапија за 0,546 % (95%CI 0,313-0,778, $p=0,0001$).

Табела 100. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ФС% после терапија како зависна варијабла.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)						
		7,224		-,102	,919	-15,513	14,036
	ЛКЕФ% после терапија	,546	,114	,665	,000	,313	,778

a. Dependent Variable: ФС% после терапија



Графикон 117. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ФС% после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% како независна варијабла.

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, резултатите беа идентични како и кај целата група, односно ЛКЕФ% се појави како единствена независна варијабла за големината на ФС% после терапија, но со повисока предиктивност (табела 101, графикон 118).

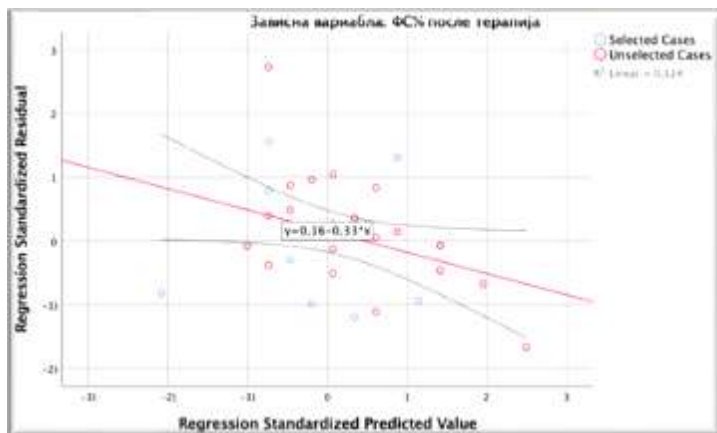
Значи, за секоја единица процент на опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање на ФС% после терапија за 0,776% (95%CI 0,281-1,272; $p=0,006$) (табела 101, графикон 118)

Табела 101. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на ФС% после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-15,605	13,758	-1,134	,286	-46,727	15,516
	ЛКЕФ% после терапија	,776	,219	3,545	,006	,281	1,272

a. Dependent Variable: ФС% после терапија

b. Selecting only cases for which HERrizik = висок



Графикон 118. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на ФС% после терапија како зависна варијабла и ФС% после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **е'TDI земена како просек од двата сида (септум и страничен сид) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независни варијабли за големината на просечната вредност на **е'TDI** се појавија: **s'TDI** како просек, **E/e'** како просек и **GFR**, сите измерени после терапија (табела 102, графикон 119).

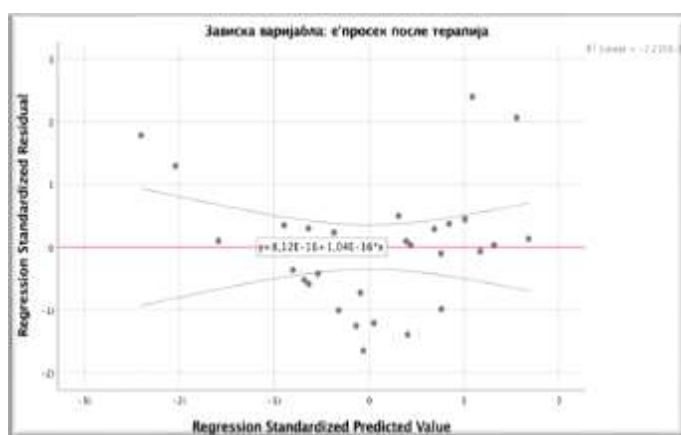
Притоа, за секоја единица **cm/s** опаѓање на **s'TDI** како просек доаѓа до опаѓање на **е'TDI** после терапија за 0,830 **cm/s** (95%CI 0,031-1,628, $p=0,042$), за секоја единица пораст на **E/e'** доаѓа до опаѓање на **е'TDI** после терапија за 0,495 **cm/s** (95% CI -0,820-

(-0,169) $p=0,004$) и за секоја единица опаѓање на GFR доаѓа до опаѓање на е'TDI после терапија за 0,053 cm/s (95%CI 0,011-0,096, $p=0,016$)(табела 102, графикон 119).

Табела 102. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на е'TDI после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-4,908	2,708		-1,812	,080	-10,446	,630
	s'TDI просек после терапија	1,806	,337	,705	5,351	,000	1,116	2,496
2	(Constant)	3,163	4,143		,763	,452	-5,324	11,649
	s'TDI просек после терапија	1,240	,388	,484	3,194	,003	,445	2,036
	E/e'просек после терапија	-,416	,170	-,370	-2,444	,021	-,765	-,067
3	(Constant)	2,121	3,806		,557	,582	-5,688	9,931
	s'TDI просек после терапија	,830	,389	,324	2,132	,042	,031	1,628
	E/e'просек после терапија	-,495	,159	-,440	-3,120	,004	-,820	-,169
	GFR после терапија	,053	,021	,313	2,561	,016	,011	,096

a. Dependent Variable: е'просек после терапија



Графикон 119. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на е'TDI после терапија како зависна варијабла и s'TDI просек, E/e'просек и GFR измерени после терапија како независни варијабли.

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, резултатите покажаа дека средното ниво на тропонин (ng/ml) при последното мерење се појави како единствена независна варијабла за големината на е'TDI како просек после терапија (табела 103, графикон 120).

Табела 103. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на е'просек после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	11,355	1,390		8,170	,000	8,211	14,499
	troponin	-4,556	1,795	-,646	-2,538	,032	-8,616	-,495

a. Dependent Variable: е'TDI после терапија

b. Selecting only cases for which HERizik = висок



Графикон 120. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на е'TDI после терапија како зависна варијабла и тропонин после терапија како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

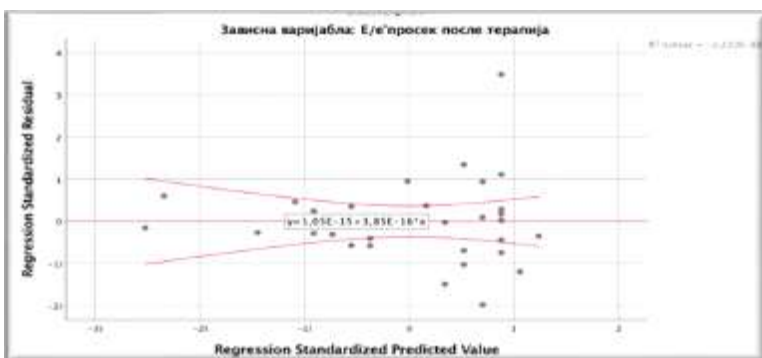
Притоа, за секоја единица ng/ml пораст на нивото на тропонин во серум доаѓа до опаѓање на е'TDI просек после терапија за 4,556 cm/s (95%CI -8,616-(-0,495) $p=0,032$)) (табела 103, графикон 120).

Кога во линеарната постепена регресиона анализа ја внесовме **Е/е' земена како просек од двата сида (септум и страничен сид) после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли, резултатите покажаа дека како независна варијабла за големината на просечната вредност на Е/е' се појави е'TDI како просек (табела 104, графикон 121).

Табела 104. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на Е/е' после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	14,128	1,224		11,547	,000	11,626	16,630
	е'TDI просек после терапија	-,586	,124	-,659	-4,717	,000	-,841	-,332

a. Dependent Variable: Е/е'просек после терапија



Графикон 121. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на Е/е' после терапија како зависна варијабла и е'TDI просек измерен после терапија како независна варијабла.

Притоа, за секоја единица опаѓање на е'TDI како просек доаѓа до пораст на Е/е' после терапија за 0,586 (95%CI -0,841-(-0,332), $p=0,0001$) (табела 104, графикон 121).

Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, не се појави значајна независна предиктивна варијабла.

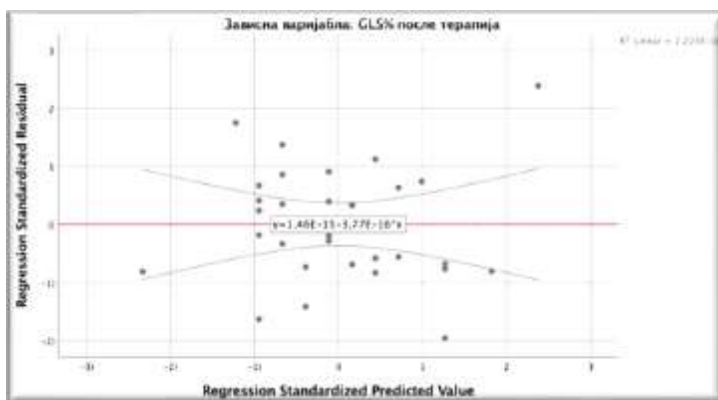
Кога во линеарната постепена регресиона анализа го внесовме присуството на **митралната регургитација (MP) после терапија** како зависна варијабла, линеарната постепена регресиона анализа не појави значајна предиктивна независна варијабла ниту во групата како целина, ниту кога анализата беше ограничена само на оние со висок ризик од херцептин токсичност.

Кога во линеарната постепена регресиона анализа го внесовме **GLS% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли на кои дополнително ги додадовме внатрешните димензии во систола и дијастола со кои GLS% имаше значајна корелација, резултатите покажаа дека за GLS% како зависна варијабла се појави ЛКЕФ% измерена после терапија (табела 105, графикон 122).

Табела 105. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на GLS% после терапија како зависна варијабла.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,732	3,776		,459	,650	-5,991	9,456
	ЛКЕФ% после терапија	,273	,059	,649	4,593	,000	,151	,395

a. Dependent Variable: GLS% после терапија



Графикон 122. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GLS% после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% измерена после терапија како независна варијабла.

Притоа, за секоја единица процент опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до влошување (позитивизирање) на GLS% после терапија за 0,273 (95%CI 0,151-0,395, $p=0,0001$) (табела 105, графикон 122).

Кога ја ограничивме анализата на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, резултатите покажаа дека ЛКЕФ% се појави како единствена независна варијабла за големината на GLS% после терапија (табела 106, графикон 123).

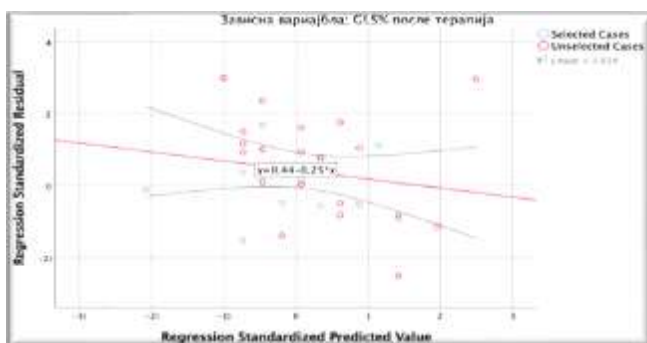
Табела 106. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на е'просек после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-2,417		-1,509	,623	-13,153	8,319
	ЛКЕФ% после терапија	,333	,827	4,409	,002	,162	,504

a. Dependent Variable: GLS% после терапија

b. Selecting only cases for which HERRizik = висок

Притоа, за секоја единица процент опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до влошување (позитивизирање) на GLS% после терапија за 0,333 (95%CI 0,162-0,504, $p=0,002$) (табела 106, графикон 123).



Графикон 123. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност на GLS% после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% како независна варијабла кај пациентки со висок ризик.

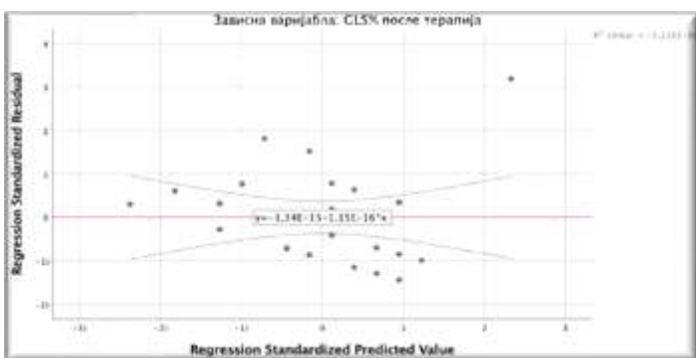
Кога во линеарната постепена регресиона анализа го внесовме **бројот на сегменти со лонгитудинална деформација (LS) < 13% после терапија** како зависна варијабла и сите гореспоменати независни варијабли на кои дополнително ги додадовме внатрешните димензии во систола и дијастола со кои зависната варијабла имаше значајна корелација, резултатите покажаа дека за бројот на сегменти со LS<13% како зависна варијабла се појави единствено ЛКЕФ% измерена после терапија (табела 107, графикон 124).

Табела 107. Резултат од постепена линеарна регресиона анализа на бројот на сегменти со LS<13% после терапија како зависна варијабла.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	17,057		3,155	,004	6,001	28,112
	ЛКЕФ% после терапија	-,244	-,470	-2,868	,008	-,418	-,070

a. Dependent Variable: Bp.cer.co LS<13%

Притоа, за секоја единица процент редукција на ЛКЕФ% доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со LS<13% после терапија за 0,244 (95%CI -0,418-(-0,070), $p= 0,008$) (табела 107, графикон 124).



Графикон 124. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност бројот на сегменти со LS<13% после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% измерена после терапија како независна варијабла.

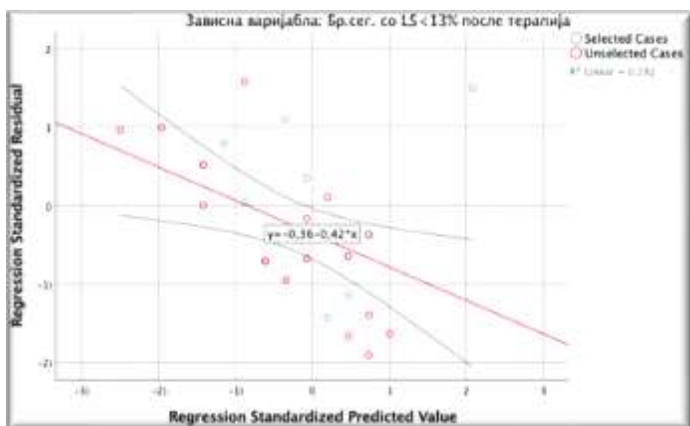
Кога ја ограничивме анализата само на пациентките со висок ризик од херцептин токсичност, резултатите покажаа повторно дека ЛКЕФ% се појави како единствена независна варијабла за бројот на сегменти со LS<13% после терапија (табела 108, графикон 125). Притоа, за секоја единица процент опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до зголемување на бројот на сегменти со LS<13% после терапија за 0,468 (95% CI -0,845-(-0,091), p=0,020).

Табела 108. Резултат од постепенa линеарна регресиона анализа на број на сегменти со LS<13% после терапија како зависна варијабла кај пациентки со висок ризик.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	31,796	10,463		3,039	,014	8,127	55,466
	ЛКЕФ% после терапија	-,468	,167	-,683	-2,809	,020	-,845	-,091

a. Dependent Variable: Бр. сег. со LS<13% после терапија

b. Selecting only cases for which HER2rizik = висок



Графикон 125. Графички приказ на регресиона стандардизирана предиктивна вредност бројот на сегменти со LS<13% после терапија како зависна варијабла и ЛКЕФ% после терапија како независна варијабла кај пациентките со висок ризик.

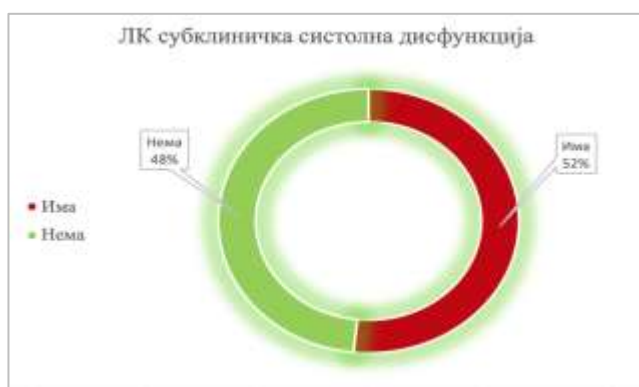
7.7.1 ЛК субклиничка систолна дисфункција кај пациентки на терапија со антрациклин и херцептин

Субклиничката систолна дисфункција беше дефинирана како процент на опаѓање при последното мерење во однос на базалното: на ЛКЕФ за >10%, на GLS%

за $> 10\%$ (влошување), за присутна ЛКЕФ $< 52\%$ и $GLS\% \leq 17\%$.

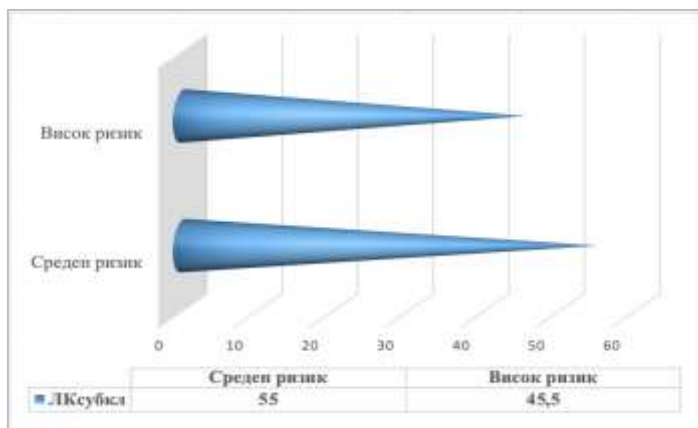
Важно е да напоменеме дека ЛКЕФ $< 52\%$ не беше забележана кај ниедна од пациентките, а $GLS\% \leq 17\%$ кај 11 од нив, што придонесе да направиме рекласификација кај една пациентка и наместо отсуство беше класифицирана во присуство на субклиничката систолна дисфункција.

Така, од вкупно 31 пациентка, присуство на субклиничка систолна дисфункција на крајот од терапијата со херцептин беше забележана кај 16 пациентки, односно кај $51,6\%$ (графикон 126).



Графикон 126. Графички приказ на процентуалната застапеност на ЛК систолна субклиничка дисфункција кај пациентки на терапија со херцептин.

Кога направивме анализа на застапеноста на субклиничката систолна дисфункција кај пациентките поделени согласно херцептин ризик, го добивме следново: кај пациентки со среден ризик беше застапена кај 11 или 55% од вкупно 20 пациентки, а кај пациентки со висок ризик беше застапена кај 5 или $45,5\%$ од вкупно 11 пациентки (графикон 127).



Графикон 127. Графички приказ на процентуалната застапеност на ЛК систолна субклиничка дисфункција кај пациентки на терапија со херцептин поделени согласно ризик за токсичност.

Кога сакавме да ја определиме улогата на клиничките параметри манифестирани како ризик од токсичност, биохемиски маркери, стандардните

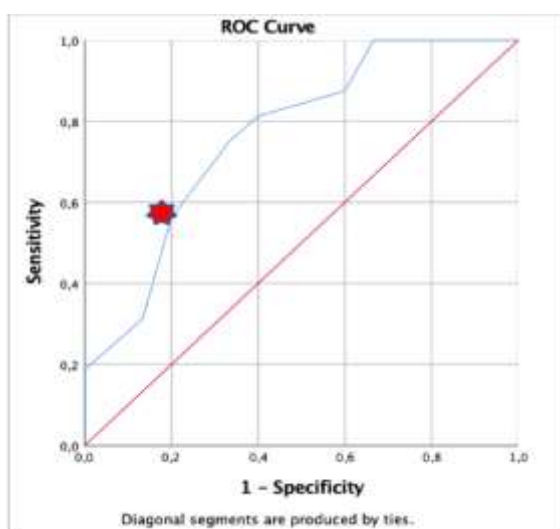
ехокардиографски параметри на ЛК систолна и дијастолна функција и ЛК глобална лонгитудинална деформација во предвидувањето на појавата на ЛК субклиничка дисфункција, направивме бинарна логистичка регресиона анализа во која како зависна варијабла ја внесовме ЛК дисфункција, а како независни ги внесовме главно параметрите кои покажаа значајна или гранично значајна корелација со неа: ЛКДд, ЛКДс, ЛККСВи, ЛКЕФ%, ФС%, присуството на МР и GLS%. Лабораториските анализи воопшто не покажаа каква било корелација со ЛК субклиничка дисфункција.

Кога како независни варијабли ги внесовме сите горенаведени кои имаа значајни корелации со зависната варијабла, но без GLS%, резултатите покажаа дека ризикот од појава на ЛК субклиничка дисфункција е 1,47 пати поголем доколку дојде до пораст на ЛКДс (mm) (OR=1,470; 95%CI 1,084-1,994, p=0,013) (табела 109, графикон 128).

Варијаблите кои не влегоа во постепената анализа се следниве: ЛКДд, ЛККСВи, ЛКЕФ%, ЛКФС% и МР.

Табела 109. Резултат од бинарна постепен логистичка регресиона анализа на ЛК субклиничка дисфункција како зависна варијабла и следените параметри без GLS%.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
Step 1 ^a	ЛКДс после терапија	,385	,156	6,134	1	,013	1,470	1,084	1,994
	Constant	-13,438	5,479	6,015	1	,014	,000		



Графикон 128. ROC крива на предиктивната моќ на моделот без GLS% за појава на ЛК субклиничка дисфункција.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): Predicted probability				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,767	,086	,011	,599	,935

The test result variable(s): Predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Сакајќи да ја утврдиме сензитивноста и специфичноста на моделот, конструиравме ROC крива, дадена на графикон 128.

Ареата под кривата беше 0,767 (95%CI 0,599-0,935) со статистичка значајност од $p=0,011$, што значи дека моделот има способност во 76,7% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ЛК субклиничка дисфункција.

Оптималната сензитивност на моделот да идентификува (графикон 128) ЛК субклиничка дисфункција беше 59%, а специфичноста од 82%.

Кога како независни варијабли ги внесовме сите горенаведени заедно со GLS%, резултатите покажаа дека ризикот од појава на ЛК субклиничка дисфункција е идентичен како оној на табела 110 и графикон 128.

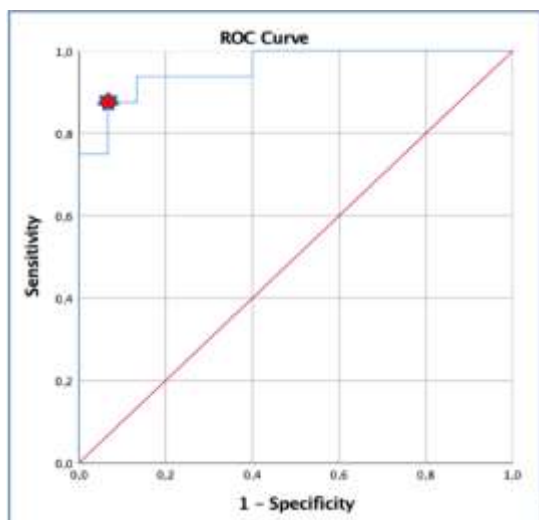
Направивме и корелација на ЛК субклиничка дисфункција со процентуалните промени на следените параметри и значајна корелација добивме со процентуалните промени на следниве параметри: ЛКДд, ЛКДс, ЛКЕФ, ФС, ЛККСВи, s'TDI и GLS%. Кога ги внесовме во логистичката регресиона анализа уште еднаш да провериме дали процентуалните промени ќе имаат предиктивно значење за нејзината појава добивме дека ризикот од појава ЛК субклиничка дисфункција е 1,5 пати поголем доколку дојде до поголема процентуалната промена на ЛКЕФ% (OR=1,508; 95%CI 0,988-2,304, $p=0,057$), односно е 1,46 пати поголем доколку дојде до поголема процентуална промена на GLS% (OR=1,464; 95%CI 1,059-2,2023, $p=0,021$) од базално до ниво после терапија (табела 110, графикон 129).

Табела 110. Резултат од бинарна постепена логистичка регресиона анализа на ЛК субклиничка дисфункција како зависна варијабла и следените процентуални промени на внесените варијабли во моделот.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	GLS%промена	,283	,105	7,304	1	,007	1,327	1,081	1,628
	Constant	-1,804	,770	5,496	1	,019	,165		
Step 2 ^b	ЛКЕФ%промена	,411	,216	3,618	1	,057	1,508	,988	2,304
	GLS%промена	,381	,165	5,321	1	,021	1,464	1,059	2,023
	Constant	-4,304	2,008	4,597	1	,032	,014		

Ареата под кривата беше 0,958 (95%CI 0,895-1,000) со статистичка значајност од $p=0,0001$ за моделот, што значи дека моделот има способност во 95,8% на сите можни парови (има/нема) на субјекти да предвиди кој ќе има ЛК субклиничка дисфункција.

Оптималната сензитивност на моделот со процентуалната промена на ЛКЕФ% и GLS% да идентификува ЛК субклиничка дисфункција (графикон 129) беше висока од 90% со многу висока специфичност од 95%.

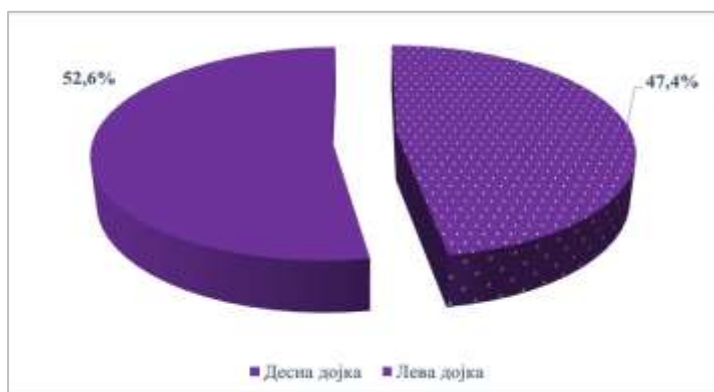


Графикон 129. ROC крива на предиктивната моќ на моделот со ЛКЕФ% и GLS% за појава на ЛК субклиничка дисфункција.

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):		Predicted probability		
		Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
Area	Std. Error ^a		Lower Bound	Upper Bound
,958	,032	,000	,895	1,000
a. Under the nonparametric assumption				
b. Null hypothesis: true area = 0.5				

7.8. Терапија со антрациклини и/или херцептин и зрачна терапија

Зрачна терапија беше применета кај 57 пациентки од кои 25/43,9% беа со низок антрациклински ризик, 26/45,6% со среден ризик и 6/10,5% беа со висок ризик. Од нив, херцептин примија 14 пациентки од кои 7 беа со умерен и 7 со висок ризик од херцептинска токсичност. Озрачување на десната дојка беше применето кај 27/47,4% пациентки, односно кај 30/52,6% на левата дојка (графикон 130).



Графикон 130. Процентуална застапеност на местото на апликација на зрачната терапија.

Ехокардиографските параметри беа мерени на **базално ниво (прв преглед)** и **една година по завршување на зрачната терапија (втор преглед)**.

Анализата на промените на следените параметри на димензиите и волумените на левата комора (ЛК), како и систолната ЛК функција кај пациентките поделени според типот на придружна хемотерапија со која се лекувале, како и според тоа дали зрачната терапија е примената на левата, односно десна дојка, дадена е на табела 107.

Средните измерени димензии на ЛК во дијастола (ЛКДд) и систола (ЛКДс) покажаа вредности над референтната рамка при второто мерење во групите X (пациентки кои после терапија со антрациклини се лекуваа со херцептин) и В (пациентки кои се лекуваа со антрациклин и беа со висок ризик) кај оние со зрачена десна дојка и во група В кај оние со зрачена лева дојка. Постоеше значајна разлика само меѓу вредностите на ЛККД и ЛККс измерени при вториот преглед кај пациентките со озрачување на десната дојка и тоа вредностите измерени во групата А (пациентки кои се лекуваа со антрациклин и беа со низок и среден ризик) кои беа помали во однос на оние во групата В и X кои имаа поголеми вредности на димензиите (табела 111, графикони 131 и 132). Кога ги споредивме вредностите на димензиите меѓу оние озрачувани на лева или десна дојка, гранично значајна разлика беше најдена само за ЛКДд при вториот преглед во групата X, при што оние со зрачена десна дојка имаа повисоки димензии во однос на оние зрачени на лева дојка.

Табела 111. Промена на ехокардиографските параметри на левокоморните димензии и волумени, како и систолна функција во двете точки на следење за пациентките поделени согласно местото на зрачна терапија, како и придружната хемотерапија и ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Зрачна страна десно n=27		Зрачна страна лево n=30	
	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
ЛКДд (mm)				
A	49,41±3,46	50,12±3,88	49,00±3,79	51,15±3,04
X	50,29±3,09	55,43±4,07	49,29±4,88	52,14±1,77
B	52,00±2,64	56,33±3,40	50,26±2,64	54,00±4,58
p	0,447	0,005	0,918	0,283
	-	A vs. B (<)= 0,047 A vs. X (<)=0,005	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: p=0,074 (гр X)			
ЛКДс (mm)				
A	31,18±3,02	32,00±3,72	30,70±3,29	32,75±2,90
X	31,29±3,03	37,00±4,65	29,86±4,10	33,57±2,07
B	33,67±2,51	38,67±2,51	33,00±4,35	37,00±2,88

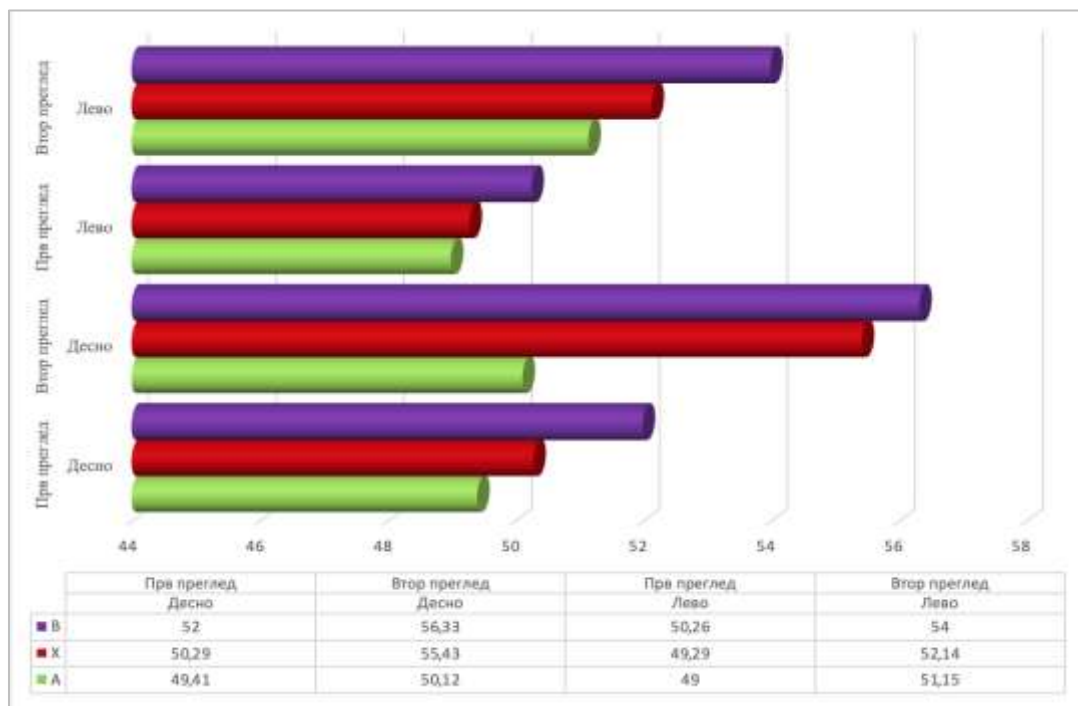
p	0,418	0,006	0,454	0,084
	-	A vs. B (<)= 0,026 A vs. X (<)=0,035	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: НЗ		
МКПд (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	9,82±1,18	9,82±1,123	9,15±1,66	8,80±1,28
X	9,57±1,27	9,00±1,00	9,43±1,90	8,76±2,19
B	10,67±1,15	9,67±0,57	10,33±1,52	9,00±1,73
p	0,428	0,290	0,536	0,978
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: p=0,019 (гр А);		
ЗСд (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	8,76±0,97	8,25±1,33	8,59±2,69	7,45±1,19
X	8,86±1,06	8,43±1,61	7,57±1,13	7,57±1,71
B	9,33±0,57	9,33±1,15	9,00±00	8,33±1,52
p	0,650	0,462	0,543	0,579
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: НЗ		
ЛККДВИ(ml/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	45,58±4,72	53,62±5,23	48,52±8,07	52,94±5,65
X	52,65±8,37	61,88±7,72	50,94±7,30	58,23±4,17
B	46,44±4,49	55,98±3,54	52,89±17,68	54,38±5,44
p	0,051	0,016	0,660	0,097
	A vs. X (<)=0,049	A vs. X (<)=0,013	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: НЗ		
ЛККСВИ(ml/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	15,84±3,16	18,59±2,96	15,78±2,85	18,62±3,04
X	16,42±3,66	23,84±6,56	17,15±3,88	21,10±2,28
B	17,47±3,23	24,19±233	25,76±17,99	21,60±5,39
p	0,717	0,017	0,032	0,113
	-	A vs. X (<)=0,036	A vs. B (<)=0,028	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: НЗ		
ЛКЕФ (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	65,76±4,30	65,41±4,40	66,85±3,67	64,70±3,92
X	68,86±5,64	61,71±6,21	66,14±3,13	63,29±2,21
B	62,67±3,05	56,33±2,30	60,67±7,50	59,67±4,04
p	0,140	0,013	0,059	0,119
	-	A vs. B (>)=0,018	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: НЗ		
ФС (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	36,82±3,64	36,35±3,53	37,25±3,05	36,00±3,19
X	37,86±4,25	31,71±4,64	38,86±2,91	35,29±2,05
B	35,00±3,46	31,33±2,51	34,33±5,50	31,67±4,04
p	0,556	0,015	0,152	0,090
	-	A vs. X (>)=0,035	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ	Втор преглед: p=0,088 (гр X)		
ЛКМИ (g/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед

A	91,49±13,84	88,93±14,77	83,93±20,74	81,56±15,00
X	94,63±12,82	97,05±22,43	88,27±29,98	84,40±20,63
B	102,58±10,35	107,02±6,32	95,86±19,69	92,77±20,17
p	0,415	0,188	0,682	0,558
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: НЗ	
RWT (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	0,35±0,03	0,32±0,04	0,33±0,04	0,28±0,04
X	0,35±0,05	0,26±0,02	0,34±0,03	0,28±0,05
B	0,34±0,02	0,33±0,03	0,37±0,04	0,31±0,07
p	0,956	0,005	0,330	0,808
		A vs. X (>)=0,035		
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: p=0,032 (гр А)	
Teiindex	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	0,45±0,02	0,44±0,03	0,42±0,04	0,42±0,01
X	0,43±0,02	0,44±0,03	0,45±0,01	0,44±0,03
B	0,47±0,02	0,45±0,03	0,46±0,02	0,46±0,01
p	0,201	0,914	0,245	0,030
				A vs. B (<)=0,078
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: p=0,084(гр А)	
УВИ (ml/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	31,46±3,49	35,31±3,16	32,56±5,87	34,66±3,90
X	37,84±5,11	36,80±5,55	34,79±3,83	36,00±3,52
B	28,95±4,66	31,98±1,39	29,54±3,81	32,48±2,06
p	0,003	0,209	0,360	0,393
	A vs. X (<)=0,006 X vs. B (>)=0,012	-	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: НЗ	
МВИ(L/min/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	2,59±0,51	2,93±0,55	2,48±0,54	2,66±0,43
X	2,99±0,39	3,00±0,55	2,86±0,36	2,75±0,36
B	2,21±0,45	2,20±0,53	1,93±0,22	2,36±0,37
p	0,065	0,124	0,033	0,414
	-	-	X vs. B (>)=0,033	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: НЗ	
САДи	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	1,01±0,05	1,01±0,05	1,00±0,00	1,00±0,00
X	1,00±0,00	1,02±0,06	1,00±0,00	1,00±0,00
B	1,08±0,13	1,11±0,20	1,04±0,02	1,04±0,06
p	0,184	0,161	0,007	0,007
			B vs. A (>)=0,006 B vs. X (>)=0,014	B vs. A (>)=0,006 B vs. X (>)=0,014
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: НЗ	
MAPSE пр.(mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	14,67±2,05	13,52±1,77	14,96±1,62	13,85±1,20
X	14,60±0,89	12,35±1,10	15,60±1,51	13,64±1,07

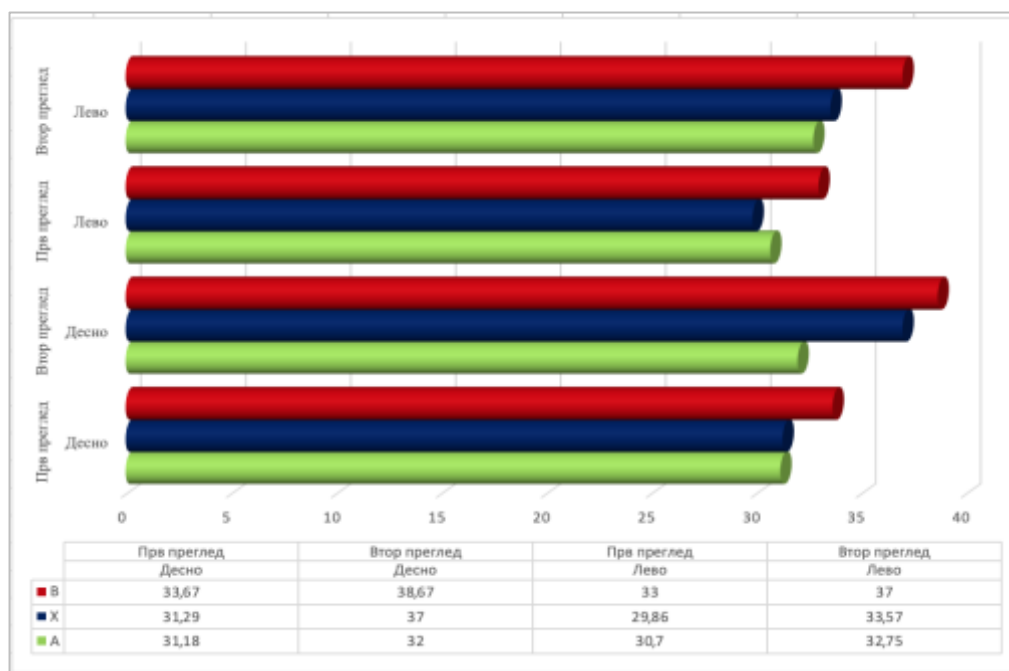
B	13,91±0,62	12,33±1,01	14,83±1,12	12,58±0,14
p	0,787	0,194	0,622	0,212
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: p=0,048 (Гр.X)	
s'TDI пр. (cm/s)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	9,70±1,82	8,88±1,64	10,18±1,22	9,37±1,08
X	9,85±2,24	7,42±1,01	10,78±1,93	8,64±0,80
B	9,50±1,32	7,50±1,00	8,16±1,15	7,83±0,76
p	0,962	0,068	0,039	0,035
			X vs. B (>)=0,036	A vs. B (>)=0,060
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: p=0,029 (Гр.X)	

A десно- n=17; A лево- n=20; X десно- n=7; X лево- n=7; B десно- n=3; B лево- n=3

ЛКДд=левокоморна внатрешна димензија во дијастола; ЛКДс=левокоморна внатрешна димензија во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; ЗСд=задан сид во дијастола; ЛККДВИ=левокоморен крајно-дијастолен волумен индексирани за површина на телото; ЛККСВИ=левокоморен крајно-систолен волумен индексирани за површина на телото; ЛКМИ= левокоморна маса индексирани за површината на телото; RWT=релативна сидна дебелина; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; ФС=фракционо скратување; Tei index=myocardial performance index- MPI; УВИ=индексирани за површина на телото ударен волумен; МВИ= индексирани за површина на телото минутен волумен; САДи= индекс на сидни абнормални движења; MAPSE=систолично движење на митралниот прстен; s'TDI= врна ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер.



Графикон 131. Графички приказ на ЛК димензија во дијастола кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.



Графикон 132. Графички приказ на ЛК димензија во систола кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.

Во однос на димензиите на септумот и задниот сид, не постоеше значајна разлика меѓу вредностите измерени во двете точки на следење во ни една од трите групи на пациентки, ниту постоеше разлика кај пациентките зрачени на лева или десна дојка (табела 111).

Анализата на крајно-дијастолниот индексиран волумен покажа постоење на статистички значајна разлика меѓу пациентките во група А во однос на група X кај оние со зрачење на десна дојка, чии што волумен беше значајно понизок при првиот и при вториот преглед (табела 111). Но, значајни разлики меѓу пациентките со зрачена десна, односно лева дојка отсутствуваа за сите групи пациентки.

Анализата на крајно-систолниот индексиран волумен покажа постоење на статистички значајна разлика меѓу пациентките во група А (пациентки кои се лекуваа со антрациклин со низок и среден ризик) во однос на група X (оние кои се лекуваа и со херцептин) кај оние со зрачење на десна дојка, чии што волумен беше значајно понизок при вториот преглед. Значајни разлики меѓу групата А и В (пациентки кои се лекуваа со антрациклин со висок ризик) беше утврдена при првиот преглед кај

пациентките со зрачена лева дојка (табела 111). Но, значајни разлики меѓу пациентките со зрачена десна, односно лева дојка отсутствуваа за сите групи.

Левокоморната ЕФ% покажа значајни разлики меѓу пациентките во група А и група В, ФС% значајни разлики меѓу пациентките во група А и група Х кај оние со зрачење на десна дојка при вториот преглед. Средните вредности на ЛКЕФ% во која било група и при кој било преглед беа во референтните рамки, додека средните вредности на ФС% беа под референтната рамка при второто мерење (преглед) во групите Х и В кај оние со зрачена десна дојка и во група В кај оние со зрачена лева дојка (графикон 133). Споредбата меѓу пациентките со зрачена десна, односно лева дојка покажа гранично значајна разлика при вториот преглед во групата Х, каде ФС% беше пониско кај оние со зрачење на десна дојка (табела 111).



Графикон 133. Графички приказ на ЛКФС% кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.

Индексираната ЛК маса не покажа какви било статистички значајни разлики било меѓу групите во рамките на озрачувањето на една од дојките, било кога се споредуваа една со друга (табела 111).

Релативната сидна дебелина покажа разлики меѓу групите при второто мерење кај пациентките зрачени на десната дојка, при што дебелината беше значајно помала во групата Х во однос на групата А (табела 111).

Teiindex-от, кој беше над референтната рамка во сите мерења, покажа значајни промени при второто мерење кај пациентките зрачени на лева дојка, при што беше значајно повисок во група В во однос на група А (табела 111). Споредбата на неговите вредности кај пациентките зрачени на десна во однос на лева дојка покажа разлики со гранична значајност при вториот преглед во група А каде индексот беше повисок кај оние зрачени на десна дојка во однос на лева дојка.

Средните вредности на индексираниот ударен (УВИ) и минутен волумен (МВИ) беа во референтни рамки за сите групи и мерења. Значајно помал УВИ беше најден во групите А и В во однос на групата Х при првиот преглед кај пациентките зрачени на десна дојка, додека значајно помал МВИ беше најден во групата В во однос на групата Х при првиот преглед на пациентките зрачени на лева дојка (табела 111). Споредбата на нивните вредности кај пациентките зрачени на десна во однос на лева дојка не покажа статистички значајни разлики.

Средната вредност на САД покажа значајно повисоки вредности во групата В во однос на вредностите во останатите две групи каде индексот беше во граници на нормала при двата прегледи кај пациентките кои се зрачеа на левата дојка (табела 111). Меѓугрупна разлика на десна во однос на лева дојка не постоеше.

Вредноста на MAPSE земена како просек беше во референтни рамки во сите групи на пациентки, при обата прегледи, при што значајна разлика беше најдена само во група Х кај пациентките зрачени на лева дојка кои имаа поголеми вредности во однос на оние зрачени на десна дојка (табела 111).

И на крајот, s'TDI беше во референтни рамки во сите групи на пациентки, при обата прегледи, но покажа значајно најниски вредности во група В во однос на група Х при првото мерење и во однос на група А при второто мерење кај пациентките зрачени на лева дојка (табела 111). Разлики меѓу оние зрачени на десна во однос на лева дојка беа најдени само во група Х при вториот преглед, при што s'TDI беше значајно понизок кај оние зрачени на десна дојка.

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите и волумените на левата преткомора (ЛП) и дијастолната ЛК функција** кај пациентките поделени според типот на придружната хемотерапија со која се

лекувале, како и според тоа дали зрачната терапија е примената на левата, односно десна дојка, дадена е на табела 112.

Анализата на средните вредности на ЛП дијаметар кој беше во референтни рамки, не покажа значајни разлики меѓу групите А, Х и В во двете точки на следење како кај оние зрачени на десна, така и на лева дојка. Меѓугрупна разлика на десна во однос на лева дојка не постоеше (табела 112).

Табела 112. Промена на ехокардиографските параметри на димензиите и волумените на ЛП и дијастолна ЛК функција во двете точки на следење за пациентките поделени согласно местото на зрачна терапија, како и придружната хемотерапија и ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Зрачна страна десно n=27		Зрачна страна лево n=30	
ЛП (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	30,82±2,78	32,88±2,44	31,70±3,60	31,85±3,13
X	33,00±2,51	34,43±3,30	32,71±1,38	32,00±2,08
B	35,00±5,29	36,00±1,73	34,67±9,50	31,67±3,05
p	0,062	0,132	0,472	0,986
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
ЛПВИ (ml/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	18,64±3,90	20,32±3,48	18,51±3,54	19,49±3,12
X	20,69±3,34	22,11±4,03	20,75±3,14	20,26±3,40
B	22,33±7,31	27,10±4,45	23,56±7,36	20,85±5,34
p	0,284	0,024	0,088	0,748
	-	B vs .A (>) 0,023	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
E (cm/s)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	74,59±19,61	68,29±17,55	77,05±16,62	70,90±15,72
X	70,71±9,51	73,43±6,10	77,71±14,75	79,29±19,78
B	51,67±2,88	66,67±9,29	61,33±21,12	49,00±15,10
p	0,113	0,706	0,306	0,046
				B vs.X (<)= 0,042
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
E/A	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	0,89±0,21	0,81±0,25	1,10±0,35	0,99±0,38
X	1,19±0,19	0,89±0,17	1,03±0,40	1,00±0,35
B	0,70±0,18	0,80±0,09	0,76±0,11	0,58±0,09
p	0,002	0,684	0,309	0,198
	B vs .X (<)= 0,006	-	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,031 (Гр.А) Втор преглед: p=0,047 (Гр.В)			
DT (ms)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед

A	226,18±34,54	228,06±26,84	205,20±28,08	208,95±29,82
X	205,00±27,58	201,14±37,02	210,86±40,21	203,57±24,17
B	274,33±29,26	264,00±3,46	233,00±17,57	246,00±17,00
p	0,018	0,013	0,351	0,088
	B vs. X (>)=0,049	B vs. X (>)=0,049	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,049 (Гр.А) Втор преглед: p=0,050 (Гр.А)			
IVRT (ms)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	92,18±9,55	94,94±10,36	87,80±7,58	94,89±8,81
X	87,43±11,19	97,14±3,02	90,57±10,45	96,14±6,69
B	104,33±8,50	102,67±2,30	104,00±0,00	102,00±5,29
p	0,068	0,363	0,011	0,385
	-	-	A vs. B (<)=0,009	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
S/D	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	1,56±0,20	1,48±0,28	1,40±0,17	1,56±0,17
X	1,53±0,17	1,42±0,21	1,46±0,10	1,44±0,16
B	2,01±0,38	1,52±0,42	1,58±0,12	1,54±0,16
p	0,008	0,859	0,200	0,317
	A vs. B (<)=0,010 X vs. B (<)=0,012	-	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,015 (Гр.А) Втор преглед: НЗ			
Ag (cm/s)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	30,76±2,96	30,94±2,30	30,25±2,48	31,45±2,50
X	29,29±1,38	31,29±1,38	32,00±3,05	25,90±11,44
B	33,00±10,39	31,33±2,08	30,33±0,57	31,33±1,52
p	0,393	0,911	0,300	0,106
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,053 (Гр.Х) Втор преглед: НЗ			
Ag-A трае.(ms)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	-47,29±10,24	-29,35±10,18	-46,70±15,67	-35,25±13,37
X	-42,29±7,95	-25,57±12,13	-38,57±5,47	-38,43±7,54
B	-35,67±15,50	-16,00±5,29	-35,67±13,05	-21,00±12,53
p	0,173	0,136	0,252	0,128
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: p=0,035 (Гр.Х)			
e' септ (cm/s)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	8,41±2,93	7,76±3,17	11,10±2,19	9,65±2,51
X	10,29±2,05	7,57±2,29	10,43±2,57	8,86±3,07
B	6,33±1,52	5,00±1,00	8,00±0,00	6,67±0,57
p	0,099	0,314	0,092	0,180
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,003 (Гр.А) Втор преглед: p=0,052 (Гр.А)			
e' стр. (cm/s)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	11,29±3,36	10,82±4,03	13,10±2,71	12,25±4,47
X	11,71±1,70	8,86±2,41	12,00±2,88	12,00±2,94
B	8,67±0,57	6,33±0,57	7,67±1,52	8,00±1,00
p	0,300	0,109	0,011	0,245

	-	-	A vs. B (>)=0,009	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ		Втор преглед: p=0,049 (Гр.Х)	
e' прос.(cm/s)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	9,85±3,02	9,29±3,56	12,10±2,34	10,72±3,28
X	11,00±1,82	8,21±2,30	11,21±2,69	10,42±2,92
B	7,50±0,50	5,66±0,57	7,83±0,76	7,33±0,76
p	0,178	0,189	0,023	0,225
	-	-	A vs. B (>)=0,020	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,016 (Гр.А)		Втор преглед: p=0,039 (Гр.В)	
E/e' просек	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	8,64±2,63	8,14±2,16	6,50±1,13	6,92±1,22
X	6,74±1,93	10,46±3,82	7,11±1,24	7,97±1,67
B	7,22±0,84	12,05±1,28	8,14±3,61	6,93±2,86
p	0,194	0,033	0,193	0,290
	-	A vs. B (<)=0,077	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: p=0,002 (Гр.А)		Втор преглед: p=0,039 (Гр.А), p=0,047 (Гр.В)	

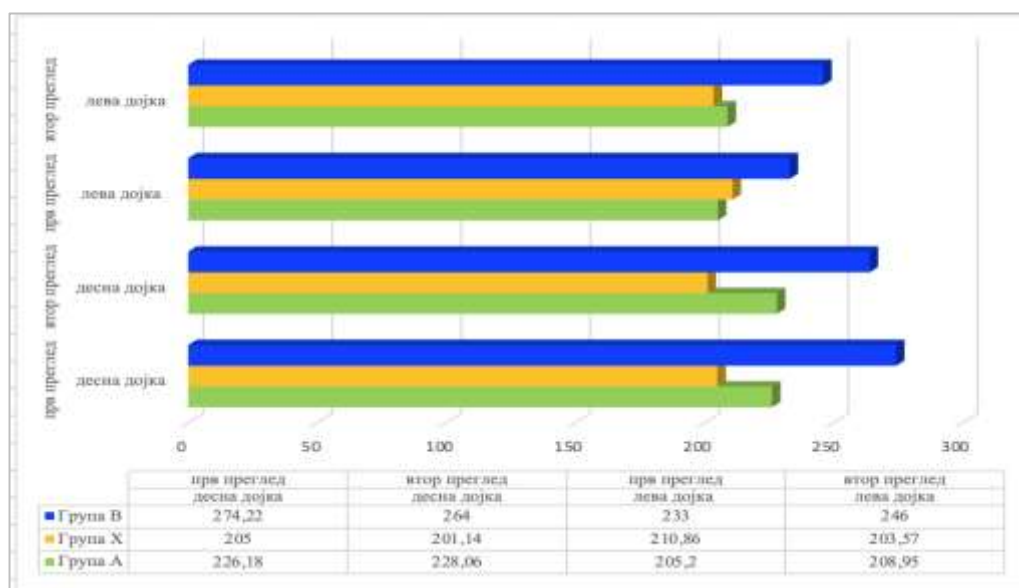
A десно- n=17; A лево- n=20; X десно- n=7; X лево- n=7; B десно- n=3; B лево- n=3

ЛП= лева преткомора; ЛПВИ= максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото; E= брзина на трансмитрален проток во рана дијастола; A= брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола; DT= децелерационо време; IVRT= изоволуметриско релаксационо време; S/D= однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола; Ag= брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени; Ag-A траење= разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција; e'= ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум, страничен сид и земена како просек; E/e'= однос земен како просек од двата sida.

Средните вредности на индексираниот ЛП волумен (ЛПВИ) кој беше во референтни рамки измерен на кое било ниво, покажаа статистички значајно поголеми вредности на ЛПВИ само во групата В во однос на А при второто мерење кај пациентките зрачени на десна дојка. Разлики меѓу вредностите на ЛПВИ меѓу оние зрачени на десна, односно на лева дојка не постоеја (табела 112).

Анализата на параметрите на трансмитралниот проток покажа дека постоеше значајно помала вредност на E бранот во групата В во однос на групата Х при второто мерење кај пациентките зрачени на левата дојка, но разлики меѓу останатите мерења, како и споредбата на вредностите на E бранот меѓу оние зрачени на десна, односно на лева дојка не постоеја (табела 112). Односот E/A иако беше најнизок во групата В во споредба со другите две групи во која било од двете точки на мерење, како кај оние озрачени на десна, така и на лева дојка, покажа значајна разлика само при првото мерење кај оние зрачени на десна дојка. Меѓутоа, односот беше значајно помал во групата А при првиот преглед кај пациентките зрачени на десна дојка во

однос на истиот преглед кај оние зрачени на лева дојка (табела 112). Ваква разлика се појави при вториот преглед само во група В, при што односот беше значајно помал и под референтна рамка кај пациентките зрачени на лева дојка во однос на оние зрачени на десна дојка. DT беше значајно продолжен над референтни рамки при првото и второ мерење во група В во однос на група X кај пациентките со зрачење на десна дојка и продолжен над референтна рамка со гранична значајност при второто мерење кај пациентките од група В во однос на група X, зрачени на лева дојка (табела 108). Споредбата меѓу групите покажа значајно продолжени вредности на DT во група А, над референтната рамка, при првото и второто мерење на пациентките зрачени на десна, во однос на оние зрачени на лева дојка (табела 112, графикон 134).



Графикон 134. Графички приказ на DT кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.

Анализата на IVRT, покажа вредности над референтната рамка во група В, без оглед дали е зрачена десната или левата дојка во обете мерења, но статистичка разлика беше најдена само при првиот преглед во однос на група А кај пациентките зрачени на лева дојка (табела 108). Разлики меѓу вредностите на IVRT меѓу оние зрачени на десна, односно на лева дојка не постоеја (табела 112).

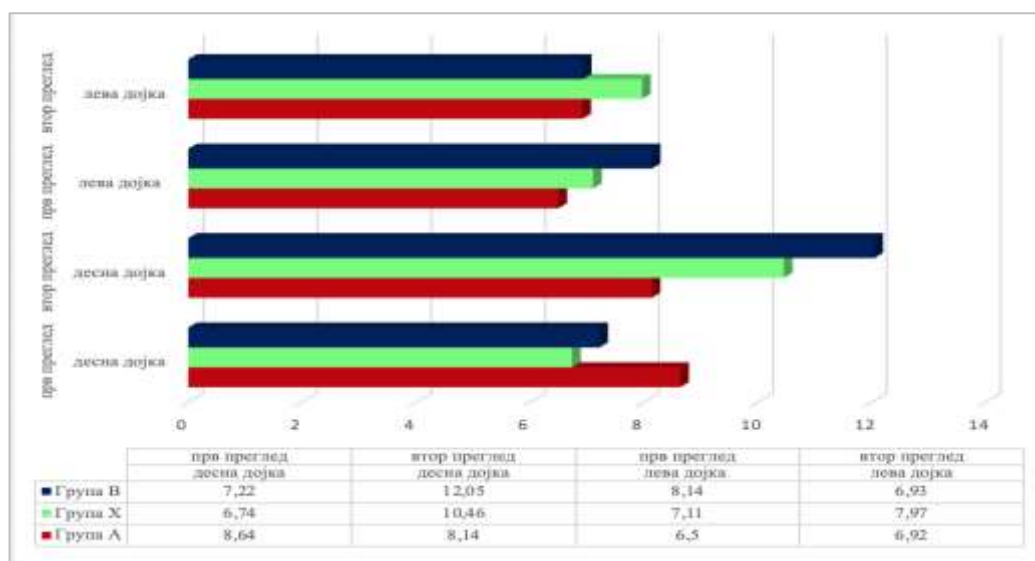
Параметрите на пулмоналниот проток беа во граници на референтната рамка измерени на кое било ниво и во која било временска точка, и без оглед што беа забележани извесни разлики меѓу групите, тие немаа клиничко значење (табела 112).

Ткивната брзина мерена на ниво на митралниот прстен во рана дијастола со Ткивен Доплер на септум (е'септум), страничен сид (е'страничен) и земена како просек (е'просек) покажа најниски вредности, под референтните, во групата В мерена најчесто при втор преглед кај оние зрачени на десна дојка, но главно без значајна статистичка разлика меѓу групите А, Х и В (имаше значајно пониски вредности во група В во однос на А при првиот преглед кај пациентките зрачени на лева дојка) (табела 112). Разлики меѓу оние зрачени на десна во однос на лева дојка постоеја при првото мерење за е'септал и е'просек за група А каде овие вредности беа значајно помали во групата зрачена на десна дојка во однос на левата (табела 112). При второто мерење значајно помали вредности на е'септал имаше во групата А кај оние зрачени на десна дојка во однос на левата, значајно помали вредности на е'страничен имаше во групата Х кај оние зрачени на десна дојка во однос на левата, и значајно помали вредности на е'просек имаше во групата В кај оние зрачени на десна дојка во однос на левата (табела 112, графикон 135).



Графикон 135. Графички приказ на е' просек кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.

Кога го анализираме E/e' односот земен како просек, вредности над референтната рамка забележавме во групите X и B при второто мерење кај оние зрачени на десната дојка, при што статистички значајна разлика најдовме при споредба на група B (вредност над референтната) во однос на група A (нормална вредност) (табела 112, графикон 136). Разлики меѓу оние зрачени на десна во однос на лева дојка постоеја при првото мерење за група A каде овие вредности беа значајно поголеми во групата зрачена на десна дојка во однос на левата (табела 112). При второто мерење значајно повисоки вредности на E/e' имаше во групата A и група B кај оние зрачени на десна дојка во однос на левата.



Графикон 136. Графички приказ на E/e' просек кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите и волумените на десната преткомора (ДП) и десната комора (ДК), како и ДК функција** кај пациентките поделени според типот на придружната хемотерапија со која се лекувале, како и според тоа дали зрачната терапија е примената на левата, односно десна дојка, дадена е на табела 113.

Анализата на средните вредности на ДП дијаметар не покажа значајни разлики меѓу групите A, X и B во двете точки на следење како кај оние зрачени на

десна, така и на лева дојка. Меѓу групна разлика на десна во однос на лева дојка не постоеше (табела 113).

Внатрешната димензија на ДП на кое било ниво, и измерена во која било група или временска рамка беше во референтни рамки. Значајно поголеми вредности беа најдени во групите X и B во однос на групата A при второто мерење кај пациентките зрачени на десна дојка. Споредбата меѓу пациентките зрачени десно/ лево покажа дека при второто мерење во група B, оние кои беа зрачени на десната дојка имаа значајно повисоки вредности на ДП во однос на оние зрачени на лева (табела 113).

Табела 113. Промена на ехокардиографските параметри на десна преткомора, десна комора, деснокоморна функција и пулмонален притисок во двете точки на следење за пациентките поделени согласно местото на зрачна терапија, како и придружната хемотерапија и ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Зрачна страна десно n=27		Зрачна страна лево n=30	
ДП (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	28,76±2,88	29,41±2,39	29,20±3,23	29,55±2,64
X	29,14±2,73	28,71±2,56	27,29±1,89	28,86±0,90
B	30,67±5,03	34,33±2,88	29,33±1,52	30,00±0,00
p	0,621	0,008	0,316	0,709
	-	X vs .A (>)= 0,010 B vs .A (>)= 0,013	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: p=0,060 (Гр.В)			
ДПВИ (ml/m2)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	14,50±1,97	15,19±1,39	14,57±2,64	15,11±1,74
X	13,95±4,19	15,65±3,56	15,10±1,81	16,48±1,47
B	16,13±3,26	18,70±2,90	14,92±0,79	16,02±0,74
p	0,537	0,066	0,872	0,157
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
ДК база (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	28,53±3,41	29,71±2,73	30,55±2,96	29,30±2,02
X	29,14±2,41	30,14±1,57	28,86±1,46	30,00±2,70
B	32,33±2,08	33,33±0,57	28,33±2,88	30,33±0,57
p	0,167	0,069	0,219	0,615
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: p=0,003 (Гр.В)			
ДКИТ (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	28,00±2,73	30,94±3,52	28,90±3,23	30,55±1,70
X	29,86±2,47	31,57±1,51	29,00±3,26	32,14±2,54
B	29,00±6,00	30,67±4,16	25,33±2,51	30,00±5,00
p	0,410	0,885	0,212	0,248

Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
TAPSE (mm)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	21,41±2,80	20,00±2,23	22,25±2,90	21,00±1,41
X	22,00±3,51	19,57±2,14	21,86±2,26	20,86±2,61
B	19,67±3,05	18,33±1,52	22,33±2,51	20,00±2,64
p	0,540	0,472	0,943	0,688
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
FAC (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	43,70±5,01	41,44±3,07	42,82±6,15	43,29±4,87
X	44,13±3,00	39,36±2,19	42,48±6,45	41,48±3,30
B	39,35±3,27	35,59±3,49	42,32±2,14	42,85±1,29
p	0,275	0,10	0,985	0,649
	-	B vs. A (<)=0,011		-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: p=0,028 (Гр.В)			
DKs'TDI (ms)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	12,82±1,46	12,94±1,29	13,65±1,78	12,85±1,34
X	14,00±1,15	12,14±1,57	14,57±0,78	12,71±1,38
B	12,33±2,51	12,67±2,88	12,00±0,00	13,33±0,57
p	0,172	0,531	0,069	0,790
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
ПАПс (mmHg)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	20,91±5,48	18,98±6,42	17,66±5,58	17,89±5,64
X	18,89±5,61	22,20±7,14	23,84±5,52	22,32±6,45
B	17,58±2,75	23,98±2,79	19,71±7,28	20,74±0,69
p	0,503	0,329	0,064	0,197
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
ПАПд (mmHg)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	4,61±0,85	3,86±0,28	4,85±1,13	4,40±2,25
X	4,60±0,72	4,05±0,29	4,96±0,64	3,81±0,17
B	4,07±0,14	4,24±0,45	4,19±0,41	3,97±0,26
p	0,544	0,111	0,522	0,754
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			

ДП= внатрешна димензија на десна преткомора; ДПВ= деснопреткоморен волумен; ДПВи= деснопреткоморен волумен индексиран за површина на телото; ДК= внатрешна димензија на десна комора; ДКИТ= димензија на десен истечен тракт; TAPSE= систолно движење на трикуспидниот прстен кон врвот на срцето; FAC= промена на фракционата ареа; DKs'TDI= врна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер; ПАПс= пулмонален систолен притисок; ПАПд= пулмонален дијастолен притисок.

Значајни разлики меѓу трите групи пациентки во однос на ДП индексиран волумен (ДПВИ) мерени во двете временски точки не постоеја без оглед дали се работеше за оние зрачени десно или лево.

Внатрешната димензија на ДК на база беше во референтни рамки измерена во која било група или временска рамка и значајно не се разликуваше меѓу групите А, Х

и В, било да се мерени кај пациентките зрачени на десна или лева дојка. Споредбата на пациентките зрачени на десната или лева дојка, покажа дека при вториот преглед во групата В имаше значајно поголеми ДК димензии на база кај оние зрачени на десна дојка во однос на левата (табела 113). Внатрешната димензија на ДК на истечен тракт (ДКИТ) покажа димензии над референтната рамка кај сите изведени мерења, но значајни разлики меѓу групите А, Х и В, како и меѓу оние зрачени на десна во однос на левата дојка не беа најдени (табела 113).

Мерењата на TAPSE беа во референтни рамки кај сите групи на пациентки, без оглед во која временска рамка беа мерени или дали беа мерени кај оние зрачени на десна или лева дојка. Статистички значајни разлики не беа најдени на кое било ниво (табела 113).

Во однос на FAC%, исто така сите мерења беа во референтни рамки, со значајно пониски вредности при второто мерење во групата В во однос на групата А кај пациентките зрачени на десна дојка (табела 113). Споредбата меѓу пациентките зрачени десно/лево покажа дека при второто мерење во група В, оние кои беа зрачени на десната дојка имаа значајно пониски вредности на FAC% во однос на оние зрачени на левата дојка (табела 113).

Мерењата на s'TDI на ДК беа во референтни рамки кај сите групи на пациентки, без оглед во која временска рамка беа мерени или дали беа мерени кај оние зрачени на десна или лева дојка. Статистички значајни разлики не беа најдени на кое било ниво (табела 113).

Исто така и мерењата на пулмоналниот притисок во систола и дијастола беа во референтни рамки кај сите групи на пациентки, без оглед во која временска рамка беа мерени или дали беа мерени кај оние зрачени на десна или лева дојка. Статистички значајни разлики не беа најдени на кое било ниво (табела 113).

Анализата на промените на следените параметри на **димензиите на аортата и валвуларната регургитација** кај пациентките поделени според типот на придружната хемотерапија со која се лекувале, како и според тоа дали зрачната терапија е примената на левата, односно десна дојка, дадена е на табела 114.

Димензиите на аортата мерени на Валсалва беа во референтни рамки кај сите групи на пациентки, без оглед во која временска рамка беа мерени или беа зрачени на десна или лева дојка. Статистички значајно поголеми димензии на аортата беа најдени во групата В при првото и второто мерење во однос на група А и Х (последователно) кај пациентките зрачени на десна дојка во однос на левата (табела 114).

Димензиите на асцендентната аорта беа во референтни рамки кај сите групи на пациентки, без оглед во која временска рамка беа мерени или беа зрачени на десна или лева дојка. Статистички значајни разлики не беа најдени на кое било ниво (табела 114).

Аортна регургитација не покажа статистички значајно почеста распределеност во која било испитувана група, во која било временска рамка и без оглед дали е озрачувана десната или левата дојка (табела 114).

Иако митралната регургитација беше почеста во групата В во однос на другите групи, беше идентично распределена кај пациентките зрачени на десната и левата дојка. Статистички значајна разлика меѓу групите беше забележана само при првиот преглед во групата со зрачена лева дојка каде МР беше почесто застапена во групата В во однос на групата А (табела 114).

Табела 114. Промена на ехокардиографските параметри на аорта и валвуларна регургитација во двете точки на следење за пациентките поделени согласно местото на зрачна терапија, како и придружната хемотерапија со која се лекуваа и ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Зрачна страна десно n=27		Зрачна страна лево n=30	
	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
AoVals. (mm)				
A	29,00±2,31	29,88±1,65	30,25±3,17	29,60±2,87
X	29,71±1,97	29,43±2,22	29,43±3,15	29,29±3,72
B	32,67±3,78	32,33±1,15	29,67±2,51	30,67±0,57
p	0,069	0,071	0,822	0,798
	B vs .A (>)= 0,067	B vs .X (>)= 0,080	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
Aoasc (mm)				
A	28,41±7,11	30,71±2,46	30,80±2,94	30,60±2,90
X	29,71±1,49	30,29±2,05	29,43±4,11	30,43±4,72
B	32,00±2,64	32,33±0,57	28,33±3,78	31,00±1,73
p	0,605	0,429	0,383	0,970
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			

AP (n/%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	1/5,9	2/11,8	1/5	1/5
X	1/14,3	1/14,3	0	0
B	0	0	0	0
p	0,703	0,816	0,791	0,791
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
MP (n/%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	2/11,8	10/58,8	1/5	9/45
X	1/14,3	6/85,7	1/14,3	5/71,4
B	2/66,7	3/100	2/66,7	3/100
p	0,076	0,227	0,011	0,143
	-	-	B vs .A (>)= 0,008	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			

Ао= аорта; Vals= Валсалва; Asc= асцендентен дел; AP= аортна регургитација; MP= митрална регургитација

Анализата на промените на следените параметри на **ЛК деформација** кај пациентките поделени според типот на придружната хемотерапија, како и според тоа дали зрачната терапија е примената на лева или десна дојка, дадена е на табела 115.

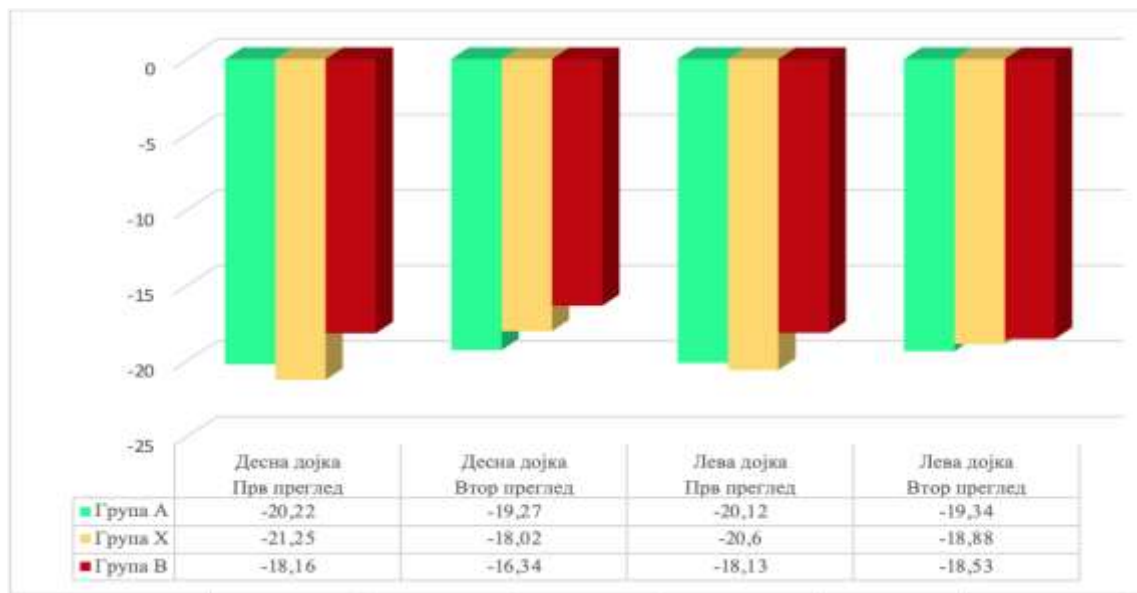
Табела 115. Промена на ехокардиографските параметри на ЛК деформација во двете точки на следење за пациентките поделени согласно местото на зрачна терапија, како и придружната хемотерапија со која се лекуваа и ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Зрачна страна десно n=27		Зрачна страна лево n=30	
ЛК APLAX (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	-19,75±3,37	-19,65±2,96	-19,64±2,53	-19,26±2,34
X	-21,72±2,82	-17,65±2,22	-20,50±0,67	-19,04±1,53
B	-18,80±1,73	-15,86±0,90	-19,06±0,60	-18,50±2,21
p	0,291	0,055	0,557	0,848
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
ЛК A4c (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	-20,50±3,43	-18,54±2,07	-20,23±2,62	-19,12±2,99
X	-21,50±3,39	-17,61±3,23	-20,81±2,29	-19,20±1,88
B	-18,23±4,02	-16,16±0,49	-16,80±0,95	-18,00±2,66
p	0,409	0,253	0,067	0,793
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
ЛК A2c (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	-20,42±3,24	-19,62±2,07	-20,54±3,13	-19,62±2,73
X	-20,52±3,57	-18,78±2,20	-20,65±1,49	-18,47±1,31
B	-17,33±1,70	-17,26±0,15	-18,50±1,21	-19,16±3,12
p	0,305	0,172	0,471	0,587
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			

GLS (%)	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	-20,22±2,86	-19,27±1,84	-20,12±2,42	-19,34±2,49
X	-21,25±3,08	-18,02±2,31	-20,60±1,01	-18,88±1,43
B	-18,16±2,33	-16,43±0,40	-18,13±0,11	-18,53±2,34
p	0,315	0,075	0,239	0,800
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			
Бр. LS < 13%	Прв преглед	Втор преглед	Прв преглед	Втор преглед
A	1,29±1,89	1,53±2,15	0,70±1,17	2,10±2,53
X	0,71±1,11	3,29±4,30	0,86±1,46	1,43±1,27
B	4,00±3,60	6,67±1,15	1,67±1,52	4,33±5,13
p	0,062	0,020	0,480	0,284
	B vs. X (>)=0,066	B vs. A (>)=0,022	-	-
Дес. vs. Лево	Прв преглед: НЗ Втор преглед: НЗ			

APLAX= апикален надолжен пресек; A4с= апикален 4- шуплински поглед; A2с= апикален 2- шуплински поглед; GLS= глобална лонгитудинална деформација; LS= лонгитудинална деформација.

Иако средните вредности на ЛК деформација мерена во трите ехокардиографски прозорци во двете временски точки на следење кај пациентките зрачени на десната, односно левата дојка не покажаа статистички значајни разлики меѓу мерењата (табела 115), забележлива беше најниска (најпозитивна) измерена вредност (под долната нормална вредност) во групата В при второто мерење кај пациентките зрачени на десна дојка, која патем покажа вредности со гранична статистичка значајност при мерење во APLAX% и GLS% (табела 115, графикон 137).



Графикон 137. Графички приказ на GLS% кај пациентките во трите групи на терапија и ризик од антрациклинска токсичност, во две мерења и озрачувани на десна и лева дојка.

Бројот на сегменти со $LS < 13\%$ беше највисок во групата В со значајна разлика во однос на групите Х и А последователно, во двете мерења во групата зрачена на десна дојка (табела 115), меѓутоа значајни разлики кај пациентките зрачени на десна дојка во однос на левата не беа најдени (табела 115).

Интраобсервер варијабилност

Со цел да ја утврдиме конзистентноста на мерењата за ЛК деформација направивме статистичка анализа со пресметување на Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Притоа зедовме по случаен избор 20 пациентки и ги споредувавме првичните и повторените мерења од страна на еден ист ехокардиографер (главниот истражувач), поединечно за мерењата во сите три прозорци (APLAX, A4c, A2c) и за деформацијата како глобална-GLS%.

Резултатите се прикажани на табела 116. Интракласната варијабилност беше највисока и идентична за GLS% и A2c (0,983), додека најниска беше (0,790) за мерењето на апикалниот тришуплински поглед (APLAX%).

Табела 116. Измерени вредности на ICC на ЛК деформација.

GLS%	ICC= 0,983 (95%CI 0,957-0,993), p=0,0001
APLAX%	ICC= 0,790 (95%CI 0,468-0,917), p=0,001
A4c	ICC= 0,874 (95%CI 0,682-0,950), p=0,0001
A2c	ICC= 0,983 (95%CI 0,800-0,969), p=0,0001

8. ДИСКУСИЈА

Антрациклините се познати по својата кардиотоксичност повеќе од 50 години, кога се за прв пат воведени како хемотерапевтска терапија (ХТ). И херцептинот како целна терапија е познат како кардиотоксичен (КТ) иако неговите токсични дејства секогаш буделе сомнеж за вистинскиот механизам на миокардната дисфункција. Во литературата постојат бројни студии кои ја набљудуваат КТ кај пациентките со карцином на дојка (КД) при што најголем дел од нив се дијагностицирале исклучиво врз база на промени на ејекционата фракција (ЛКЕФ%). До неодамна, не постоеше универзално прифатена дефиниција, што резултираше со различни толкувања на граничните вредности на ЛКЕФ% во рамки на релевантните здруженија, а инциденцата варираше во широк дијапазон. По официјалните први кардио-онколошки водичи, промените на вредностите на глобалната миокардна деформација и серумските биомаркери за прв пат се интегрираат во официјалната дефиниција на миокардната дисфункција поврзана со канцер терапија (МДПКТ).

Во РСМ, според нашите сознанија досега нема истражувања кои ја следат МДПКТ преку промена на миокардна деформација и серумските биомаркери (СБ). Промената на овие параметри, заедно со очувана ЛКЕФ% всушност го претставуваат најголемиот број на пациентки кои ќе доживеат срцеви нарушувања во тек на ХТ. Токму затоа нашето иследување имаше големо значење. Во нашата анализа крајно беа обработени 100 пациентки со новодијагностициран КД кои се лекуваа по два основни ХТ протоколи со познато КТ дејство.

Базични карактеристики, онколошка анамнеза, ризик фактори и кардио-онколошка ризик стратификација според хемотерапевтската терапија

Возраст, пол и етничка припадност

Пациентките беа на средна возраст од 55 години, при што најмладата беше на возраст од 34, а најстарата 77 години во моментот на поставување на онколошката дијагноза и отпочнувањето на кардиотоксичната ХТ. Според податоците на Американското здружение за канцер (ACS), просечната возраст при

дијагностицирање на КД е 62 години (2). Сличен тренд е забележан и во официјалните податоци на РСМ, каде што Институтот за јавно здравје (ИЈЗ) во извештајот за 2020 година (7) наведува дека средната возраст на дијагноза на КД се движи помеѓу 60 и 65 години. Во споредба со нашата анализа, пациентките беа на значително помлада возраст. И во однос на возрастната дистрибуција, беа забележани значително понеповолни разлики, при што дури 22% од пациентките беа на млада возраст под 45 години. Според истата статистичка анализа на ACS (2) и ИЈЗ (7), кај една од осум жени, или 12,8%, КД се дијагностицира пред 45-годишна возраст. Се надеваме дека нашите податоци во однос на помладата возраст при поставување на онколошката дијагноза се само како резултат на обсервациска пристрастност (bias).

И во однос на инциденцата на симптоматска или субклиничка миокардна дисфункција, возраста претставува значаен ризик фактор (РФ). Постарата популација често се карактеризира со поголем број коморбидитети, што значително го зголемува почетниот ризик при започнување на КТ протокол. Во нашата анализа немаше пациентки над 80 годишна возраст, но сепак 23% од испитуваните пациентки беа на возраст над 65 години. Возраста претставува водечки РФ за зголемена стапка на КТ и главна дилема во одлуката за воздржување од лекување со ХТ или евентуално определување за помалку токсични режими (не-АТ). Така, и нашата група на пациентки со висок ризик од КТ лекувани со АТ терапија опфаќаше само седум испитаници, од кои шест беа над 65 годишна возраст. Низ клиничките студии, процентот на пациентки со КД кои не се лекуваат со ХТ (особено АТ) поради напредната возраст достигнува и до 80%. Во студија спроведена на 43 338 жени на возраст од 66 до 80 години по десетгодишно следење, конгестивна СС се манифестирала кај 38,4% од пациентките третирани со АТ-протокол, во споредба со 29% од оние кои не примале ХТ, при што е забележана тенденција на долгорочно зголемување на инциденцата (123). Истата студија ја издвојува HER2/неу целната терапија како значаен предиктор за понатамошен равој на СС (123). И Doyle и сор. (124) реферираат слични податоци кај 31 748 пациентки постари од 65 години, кои со понапреднатата возраст, помалку биле планирани за ХТ, а оние кои се лекувале по АТ протокол покажале значително поголем кумулативен ризик за развој на

кардиомиопатија (HR 2,48 (95% CI 2,10-2,93), конгестивна СС (HR 1,38 (95% CI 1,25-1,52) и срцева болест (HR 1,35 (95% CI 1,26-1,44) во споредба со пациентките кои не примале ХТ. Кај пациентките на постара возраст, КВ коморбидитет е водечка причина за смртност по петгодишно преживување од основната болест. (12, 125) Од тука, базичната ризик стратификација на пациентите планирани за третман со АТ и/или HER2/neu протокол задолжително вклучува хронолошка возраст во предвидените скорови за евалуација (22). Во секојдневната практика бројот на пациентки во понапредната возраст кои развиваат миокардна МДПКТ е поголем. Клиничките студии преферираат млади пациентки, со помалку РФ и мултипли коморбидитети, така што вистинската инциденца тешко може да се предвиди.

Низ литературата најдовме интересна студија која секако буди интерес за понатамошни анализи. Имено Milks и сор. (126) во студија на 183 пациентки со КД кои биле лекувани со АТ и HER2/neu целна терапија забележуваат дека помладата возраст е ризик фактор за МДПКТ, спротивно на речиси сите досегашни анализи. Истото го поврзуваат со реални објаснувања како употреба на поагресивни ХТ протоколи и повисок праг на реферирање симптоми кај помладата популација. Но, интересно за одбележување е и нивната забелешка дека младата популација има значајно поголем број на срцеви прогениторни клетки, кои се всушност цел на АТ. Со возраста оваа клеточна популација значително се намалува, па помладите пациентки кои се лекуваат особено со АТ терапија се можеби со ист или дури повисок ризик од КТ. Во нашата анализа единствената пациентка која доживеа умерен степен на асимптоматска МДПКТ беше на возраст од 41 година. Овие податоци оставаат простор за широка дебата понатаму.

Бидејќи во нашата анализа сите пациенти беа од женски пол, првично не се наметна потреба од дискусија во однос на полот. Сепак природата на основната болест и спецификите во нејзиниот третман, укажуваат на тоа дека индукцијата на предвремената менопауза кај пациентките со хормон зависен КД, битно го менува севкупниот хормонален статус и придонесува за предвремени процеси на биолошко стареење кај овие пациентки. Предменопаузалните жени имаат подобар КВ исход во однос на мажите на иста возраст во однос на КТ, но јатрогено индуцираната

менопауза практично го анулира овој хормонски кардиопротективен ефект (127). Од друга страна пак, во студии спроведени на пациенти од педијатриската популација кои биле третирани со АТ терапија, кај женските деца е забележана значајна разлика во појавата на рана и доцна КТ во споредба со машките деца на иста возраст. Уште во 1993 година, Silber и сор. препознаваат дека женските деца имаат 3,2 пати зголемен ризик од АТ кардиотоксичност, следени со нукулеарна ангиографија и стандардна ергометрија (128). И Lipshultz со сор. (129) реферираат слични сознанија за почести и потешки доцни, КТ ефекти предизвикани од АТ терапија кај женски пол, во однос на зголемени ЛК димензии, намалена ЛК маса и намалена ЛК контрактилност. Се претпоставува дека женските хормони имаат протективен ефект во однос на клеточниот оксидативен стрес и митохондријалната дисфункција, кои се главниот механизам на КТ, и кај АТ условената, и кај HER2/neu целните агенци. Студиите кај возрасната популација не покажуваат сигурни разлики во однос на полот како предиспозиција кон КТ; сепак хормоналната терапија кај пациентките со КД се чини значајна во одржување на севкупното КВ здравје (130).

Во однос на етничката припадност, во нашата анализа пациентките беа предимно од македонско етничко потекло со застапеност од 72%. Во РСМ, со значителен број на албанска популација, не успеавме да најдеме релевантни податоци во однос на етничката дистрибуција на КД. Не сретнавме ниту официјални податоци во однос на можен полош исход на болеста, разлики во евентуален поголем број на манифестна КТ или КВ коморбидитет поврзан со канцер терапија.

Карактеристики на актуелната болест и онколошка анамнеза

Сите пациентки беа оперативнo третирани, од кои кај три, интервенцијата беше извршена по примена на неoadјувантна ХТ. Радикална мастектомија беше изведена кај 57% од пациентките, додека останатите беа лекувани со конзервирачки хируршки процедури. Споредбено со податоците од светската литература, овој процент е значително повисок, во однос на 35,5% од жените оперативнo третирани со радикална мастектомија, според Националниот Институт за канцер (2). Во однос на стадиумите на болест, повеќе од 85% од пациентките во нашата анализа беа во

стадиум II и III од болеста (45% и 43% соодветно), кои можеби и ја оправдуваат поголемата процентуална застапеност на радикалната мастектомија како доминантна хируршка опција. Во споредба со статистичките податоци за 2022-2024 година, 90% од пациентките со КД во САД се дијагностицираат во локализиран и регионален стадиум на болеста (3). Далечни метастази во нашата анализа беа забележани кај 6% од пациентките, но овој процент не го споредувавме со достапната литература, бидејќи од самиот почеток се работеше за селективна пристрастност (bias) т.е. се регрутираа пациентки со предвидено преживување од најмалку 12 месеци.

Во однос на имуно-хистохемиските карактеристики, 32% од пациентките во нашата анализа беа со прекумерна експресија на HER2/neu онкогенот. Во светската литература се наведува дека околу 20-25% од пациентките со КД се HER2/neu позитивни, но и оваа диспропорционалност најверојатно се должи на селективна пристрастност во нашата кохорта (bias). Огромна предност во лекувањето на овие болни се забележува после воведувањето на *trastuzumab*-от како целна терапија; моноклонално антители кон четвртиот екстрацелуларен домен на HER2/neu рецепторот. Повеќе рандомизирани клинички студии потврдуваат висока ефикасност на целната терапија со *trastuzumab*, која после АТ протокол значително го зголемува преживувањето од основната болест и го редуира севкупниот морталитет кај HER2/neu позитивните пациентки (131-133). Сепак, херцептинската КТ претставува значаен предизвик за КВ здравје кај пациентките третирани според овој протокол. Асимптоматската КТ и значително опаѓање на ЛКЕФ% е главна причина за дисконтинуитет на HER2/neu целната терапија и до 18,9% од пациентките, со што битно се менува целокупниот концепт на подобро преживување кај оваа популација. (134) Трите најголеми клинички студии кои ја обсервирале ефективната и безбедноста на *trastuzumab* целната терапија со долгорочно следење од над 10 години, укажуваат на значајна КТ и тешка симптоматска СС и до 4,1%. (131, 132), а по утврдувањето на намалена инциденца на несакани кардијални збиднувања со одложено отпочнување на *trastuzumab* целната терапија после АТ протокол, консензусот за формирање HER2/neu целен протокол препорачува секвенциски терапевтски режим како најефективна и најбезбедна опција. (133, 135) Во нашата

анализа, сите пациентки третирани со *trastuzumab* беа лекувани секвенционално по комплетиран АТ протокол, при што кај ниедна пациентка не беше забележан прекин на терапијата, и покрај флукуациите на вредностите на ЛКЕФ% (21).

Ризик фактори за кардиотоксичност од канцер терапија и КВЗ

Асоцираноста на одредени ризик фактори и коморбидитети со зголемен ризик од АТ индуцирана КТ е веќе добро позната. Американското здружение за срце објавува прв научен извештај кој ја нагласува поврзаноста меѓу КВЗ и КД, истакнувајќи заеднички РФ, честа коморбидност и предизвици во терапевтскиот пристап кон двете состојби, особено поради негативните ефекти на канцер терапијата врз КВ здравје (62). Дури 60% од испитаниците во нашата анализа покажаа наголемен индекс на телесна маса (BMI), прекумерна тежина и здебеленост. Зголемениот BMI и здебеленоста го зголемуваат КВ ризик, додека истовремено оваа популација покажува и зголемена предиспозиција за развој на КД, особено хормон позитивните форми. Мета-анализа која опфаќа повеќе од 1,46 милиони возрасни лица од бела раса, со просечно следење од 10 години, покажува дека женската популација со прекумерна тежина и дебелина, дефинирани според BMI, е поврзана со зголемена севкупна смртност (136). Мета-анализа која вклучува повеќе од 50 студии спроведени кај постменопаузални жени укажува дека секое зголемување на телесната тежина за 5 килограми е поврзано со 11% зголемен ризик за КД (137), а пак, кај пациентки со КД третирани со АТ и/или HER2/neu целната терапија, здебеленоста е асоцирана со поголем ризик за КТ од 17% (138). Молекуларните механизми поврзани со продукција на адипонектин веројатно играат значајна улога во патофизиологијата на АТ индуцираната КТ кај здебелените пациенти. Адипонектинот има централна улога во намалувањето на апоптозата на кардиомиоцитите и обезбедува заштитна функција на срцето при акутни повреди, како што е ХТ. Сепак, нивото на адипонектин е значително намалено кај здебелени лица и пациенти со коморбидитети поврзани со дебелината: тип 2 дијабетес, артериска хипертензија, атеросклероза и исхемична болест на срцето (ИБС) (139). Зголеменото количество на интраперитонеално масно ткиво пред започнување на

КТ третман е поврзано со опаѓање на ЛКЕФ% кај пациенти кои се лекуваат со АТ (140). Во мета-анализата на 39 студии спроведени кај пациентки со КД лекувани со *trastuzumab*, нема конкретен заклучок дали дислипидемијата претставува РФ за индуцирана КТ (141). Во нашата анализа пациентките со дислипидемија беа застапени со високи 42%.

Артериската хипертензија (ХТА) претставува најчест ризик фактор за КВЗ и е најчест коморбидитет кај пациентите со КД. Во проспективна мултицентрична студија, спроведена како дел од CARDIOTOX регистарот (142), која ја анализира преваленцата на КВ ризик-фактори кај пациенти со канцер како и нивната поврзаност со КТ, ХТА е забележана кај 25,8% од испитаниците. Преваленцата утврдена во оваа студија е значајно пониска во споредба со податоците од актуелната литература, што веројатно се должи на релативно младата возраст на анализираните пациентки. Анализата исто така открива дека во период од две години на лекување со канцер терапија регистрирани се дополнителни 13,9% пациенти со ХТА, кои веројатно се должат на спроведената канцер терапија. Притоа, не е утврдено зголемен ризик од КТ поврзан со ХТА како ризик фактор. Од друга страна пак, мултицентрична студија спроведена кај млади пациентки без претходна КВ анамнеза, утврдила зголемен ризик од АТ индуцирана КТ кај пациентките со покачен КП пред терапијата како независен предиктор (143). Во мета-анализа на 12 студии со вкупно 74.886 пациенти (144), покачениот КП бил поврзан со значително поголем ризик од развој на АТ индуцирана КТ во осум студии. Дополнително, во четири студии била забележана значајна корелација меѓу покачениот КП и намалувањето на ЛКЕФ%, а сигнификантна врска се забележала и меѓу базично покачениот систолен и дијастолен КП и појавата на КТ.

Во нашата анализа ХТА беше присутна кај 49% од пациентките. Кај истите имаше релативно добра контрола на КП за време на следењето и вредностите значајно не се разликуваа меѓу контролните прегледи. Пациентките најчесто со лекуваа со АКЕ инхибитори во 42%, бета блокатори во 27%, диуретици 18% и калциум канал блокатори во 16%. Интересно е да напоменеме дека и покрај бројните студии кои докажуваат дека кардиопротективната терапија, особено АКЕ

инхибиторите и бета блокаторите значајно влијаат на подобрување на ЛКЕФ% и систолната функција кај пациентките кои се лекуваат со КТ терапија, постојат и контрадикторни ставови, според кои започнувањето на КТ третман, кај пациентки кои веќе се лекуваат со оваа терапија, не обезбедува заштита од понатамошна ЛК дисфункција (92). Забележавме и студии кои заклучуваат дека пациентите кои се лекуваат со инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС) пред отпочнување КТ третман всушност имаат поголема инциденца на МДПКТ (126). Објаснувањето можеби се чини многу логично: пациентите кои веќе се лекуваат со одредена терапија, имаат специфично КВЗ пред отпочнување на КТ лекување, за кое ја земаат препишаната терапија. Со други зборови, овие пациенти се “поболни” од останатите, иако можеби ехокардиографските анализи не го потврдуваат тоа со употреба на конвенционални методи. Асоцираност меѓу пред-третман употребата на инхибиторите на РААС во превенција на МДПКТ не се испитуваше во оваа теза и остава можност за некои понатамошни анализи.

Дијабетес мелитус (ДМ) беше присутен кај 10% од пациентките на почетокот на КТ терапија. Во текот на лекувањето, две новодијагностицирани пациентки го наголемија вкупниот процент на 12%. Истите беа со вредности на HbA1C во рамки на умерено добро регулиран дијабетес. Девет годишна ретроспективна студија за генетски мутации кои предиспонираат кон АТ индуцирана КТ, укажува дека ДМ е поврзан со зголемен ризик од појава на оваа состојба (145). Во мета-анализа на 18 студии со над 7400 пациенти третирани со АТ, евидентирани се слични заклучоци: дијабетес, покачен КП и здебеленост се поврзани со зголемен ризик од АТ индуцирана КТ, а истата значително порано се детектира преку влошување на GLS% vs. опаѓање на ЛКЕФ% (146). Пушачите во нашата анализа беа застапени со 28%, а според официјалните ESC препораки за канцер третман и КВ токсичност од 2016 година (14), пушењето е значаен фактор поврзан со зголемен ризик од КТ.

Во нашата студија, дури 78% од пациентките немаа никаква физичка активност, што е очекувано со оглед на високата застапеност на прекумерната телесна тежина. Физичката активност пред, за време на лекувањето и по завршување на АТ терапија се споменува како ветувачка стратегија за намалување на ризик од

потенцијална КТ. Физичката активност ја зголемува КВ резерва, ја подобрува срцевата перфузија, ја зголемува максималната кислородна потрошувачка и го спречува нејзиното опаѓање при АТ терапија, како и сигнификантно превенира опаѓање на ЛКЕФ% (147-149).

Крајно, само две пациентки имаа дијагноза на СС пред почетокот на КТ терапија, при што двете беа со сочувана ЛКЕФ од 55% и 52%. Обете беа обезни, се лекуваа од ХТА и дислипидемија, а едната беше дијагностицирана со дијабет за време на ХТ. Лекувањето на канцер кај пациентите со предгзистирачка СС е комплексно и предизвикувачки, со негативно влијание врз двете состојби во меѓусебното лекување, па овие пациентки често не се лекуваат со преферираните терапевтски протоколи, се соочуваат со прекини во терапијата за канцер, имаат севкупна полоша прогноза и значајно повисок морталитет (150).

Базична кардио-онколошка ризик стратификација

Кај сите пациентки опфатени во нашата анализа, за време на иницијалниот преглед беше изведувана КВ ризик проценка, а согласно планираниот КТ протокол со кој се лекуваа. Сите пациентки основно се лекуваа со АТ протокол. Стратификацијата според претходно изготвените официјални платформи на ESC (22), а прилагодена за АТ протокол, покажа приближно еднаква застапеност на пациентките со низок и среден ризик од КТ (47% и 46% последователно) и 7 пациенти (7%) со висок ризик. Пациентките со низок ризик од КТ беа предимно млади, под 45 годишна возраст, оние со среден ризик најчесто се лекуваа од ХТА, а во популацијата со висок ризик, доминираа пациентки над 65 години (85,7%). Од последните, четири пациентки има артериска хипертензија, дијабетес и беа со прекумерна телесна тежина во склоп на метаболен синдром, а две пациентки примаа АТ протокол по втор пат, поради претходна малигна болест во минатото, па беа проценети за зголемен ризик од КТ поради висока вкупна АТ кумулативна доза. Со други зборови, онколозите преферираат да лекуваат “релативно млади и здрави” пациенти со ХТ. И соодветната литература сугерира лекување на високо ризичните пациенти со помалку токсични канцер протоколи и добра проценка на ризикот од

смртност и рекурентност на основната болест во контекст на високиот КВ ризик (21, 151). Во опсервациона студија спроведена на 60294 жени со ран стадиум на КД (152), мултиваријантната предиктивна анализа покажала дека возраста, ХТА, дијабетесот, преткоморната фибрилација, СС, периферната васкуларна болест, ИБС, хроничната обструктивна белодробна болест и бубрежна слабост се јавиле како значаен предиктивен фактор за појавата на МАСЕ. Десет-годишната инциденца била 40 пати повисока согласно повисоката ризик стратификација. Пациентките со повеќе од четири РФ имаат значајно поголемо опаѓање на ЛКЕФ% по АТ терапија. Степенот на намалувањето е пропорционално поврзан со бројот на присутни РФ, а овие пациентки исто така имаат и повисока преваленца на МДПКТ во споредба со контролната група без РФ (14,3% vs. 2,8% последователно) (153). И претходно споменатиот CARDIOTOX регистар (142) укажува на повисока инциденца на значајна КТ и зголемен севкупен морталитет кај пациентки со канцер кои се лекуваат со КТ терапија и имаат повисок SCORE ризик (Systemic Coronary Risk Estimation) базиран на преваленца на базични РФ во споредба со пациентки со низок SCORE. Истиот пребројува 67,4% пациенти со еден РФ (во нашата кохорта пациентки со низок ризик), што е значително повеќе од резултатите во нашата анализа, но истакнуваме дека овој регистар сумира пациенти со канцер од различна етиологија.

Во исто време, средната возраст на пациентките кои продолжија да се лекуваат и по HER2/neu целен протокол, секвенционално по АТ режим изнесуваше 52 години, приближно на целокупната кохорта. Сепак, непосредната терапија со АТ и спроведената зрачна терапија кај некои од нив, доведе до отсуство на пациентки со низок ризик по дополнителната ризик стратификација во однос на HER2/neu предложените соодветни платформи (22). Па така, 20 пациентки (62,5%) беа класифицирани во среден ризик за херцептинска КТ, а 12 од нив (37,5%) беа со висок ризик. Од нив повеќе од половина имаа ХТА (54,83%), речиси третина беа со прекумерна телесна тежина (32,26%) и само 2 пациентки имаа дијабетес. Според понова студија од 2022 година (154), спроведена на 128 пациентки со КД и слична средна возраст како групата во нашето истражување, утврдено е значајно опаѓање на ЛКЕФ% по две-годишно следење кај пациентките третирани со HER2/neu целна

терапија и присуство на ХТА ($5,9 \pm 2,8$, $p=0,047$), како и кај пациентките со зголемен ВМИ и прекумерна тежина ($15,3 \pm 5,7$, $p=0,036$) во споредба со контролните групи. Ризик стратификација според официјалните HFA-ICOS препораки (155) е одличен предиктивен модел за селекција особено на високо-ризичните пациенти и предикција на зголемена инциденца на симптоматска или умерена/тешка асимптоматска МДПКТ, HR 28,74 (95% CI 9,33-88,5, $p<0,001$) и севкупна смртност, HR 7,43 (95% CI 3,21-17,2, $p<0,001$). Валидацијата според истата алатка е предиктивна и кај пациентките кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија (156).

Лабораториски анализи и нивни промени

Во нашето истражување, кај сите пациентки на почетокот на студијата се изведуваше комплетна анализа и одредување на серумски биомаркери (СБ), а од интерес за базичната кардиолошка ризик проценка. За потребите на финалната лабораториска проценка се анализираа: трансаминазна активност, деградациони продукти, албумински статус и СБ – високо сензитивен Тропонин И (hsTnI). Целта на оваа селекција беше да се утврди функцијата на главните метаболизатори на ХТ терапија (црн дроб и бубрези), како и директниот серумски носач- албумините, со што ризикот од дополнителна КТ, а предизвикана од нивна нарушена функција би била минимизирана. Бубрежната функција ја следевме и директно преку определување на гломеруларната филтрациона рата (ГФР), а особено внимание беше посветено на hsTnI, кој во согласност со актуелните препораки и следејќи одредена динамика, се утврдуваше според соодветниот протокол за лекување.

Базичните вредности на сите лабораториски параметри беа во референтни рамки. Средната вредност на ГФР одговараше на средната возраст на пациентките ($95,31 \pm 16,06$), исто како и вредноста на креатининот ($64,18 \pm 11,57$).

Кај пациентките кои се лекуваа само со АТ протокол и беа со лесен и среден ризик од КТ, на контролниот преглед утврдивме значајно зголемување на вредноста на АЛТ ($p=0,005$) и креатининот ($p=0,003$), како и опаѓање на ГФР ($p=0,016$). Албумините беа значајно намалени ($p=0,0001$), како што беше и значајно зголемена вредноста на hsTnI ($p=0,0001$) на контролниот преглед, но сè уште во референтни

рамки. Средната вредност на порастот на тропонинот од базалната вредност беше - $0,48 \pm 0,18$ ng/ml. Во меѓу групната споредба, горенаведените лабораториски промени утврдени по завршување на терапијата беа потенцирани кај пациентите со среден АТ ризик во однос на оние со лесен, а кај пациентите со висок ризик од АТ кардиотоксичност кои имаа зачестени лабораториски контроли се пратеше блиска динамика на промените. Имено, лабораториските промени постепено се влошуваа до четвртата контрола, која се совпаѓаше со последниот АТ циклус, а потоа се следеше нормализирање на вредностите до последниот преглед, но за цело време над базалните вредности. Сите промени беа во референтни рамки. И после анализата на повеќегрупната споредба во однос на вредностите на последниот преглед кај пациентите кои се лекуваа со АТ со сите степени на ризик, покачувањето на тропонинот и креатининот и опаѓањето на ГФР беа статистички значајно со најлоши вредности кај пациентите со висок ризик на последната контрола. Вредностите на ГФР беа споредбено пониски, но да не заборавиме дека оваа популација беше речиси во целост над 65 годишна возраст. Низ литературата следиме слични анализи како нашите: зголемување на трансаминазната активност, особено вредностите на АЛТ како најсензитивен црнодробен маркер и корелација на АТ терапија со ризик од хепатотоксичност (157), како и нарушена бубрежна функција и опаѓање на ГФР, која е директен предиктор за КТ кај пациентки со ран стадиум на КД кои се лекуваат со АТ и HER2/neu целен протокол (158).

И корелација согласно АТ ризик се бележеше меѓу гореспоменатите параметри, особено со вредноста по завршување на терапијата, а само повисоките вредности на тропонинот и пониските вредности на ГФР значајно корелираа со повисокот АТ ризик, како пред, така и по завршувањето на АТ терапија.

Низ литературата, hsTnI е најчесто пребаруваниот СБ кој ја следи миокардната повреда предизвикана од КТ терапија. И актуелните препораки и водичи на ESC (21), го вклучуваат порастот на СБ во дефиницијата на лесна и умерена асимптоматска МДПКТ. Зголемен TnI непосредно по завршување на АТ терапија е предиктор за субсеквентно опаѓање на ЛКЕФ% и ризик од несакани збиднувања и до 3 години по завршувањето на ХТ (92). Cardinale со својот тим

истражувачи од Миланскиот Институт за Канцер речиси целокупниот свој опус го посветуваат на истражувањата на hsTnI и неговата поврзаност со КТ. Во студија спроведена на 703 пациенти (93) третирани со високи дози на КТ протокол, забележана е инциденца на несакани срцеви збиднувања од само 1%, кај пациентите кај кои се регистрирале нормални вредности на hsTnI и ЛКЕФ%. Од друга страна пак, кај пациентите со покачени вредности на hsTnI и еден месец по завршувањето на АТ терапија била забележана значајно повисока инциденца на несакани збиднувања во споредба со оние кои имале само почетен пораст на тропонин (84% vs. 37%, $p < 0,001$). Бројни други студии ги потврдуваат заклучоците на Миланскиот Институт за Канцер (27, 97, 98, 100, 159-161) дека кардијалниот тропонин е предиктивен за субсеквентна ЛК дисфункција и опаѓање на ЛКЕФ% кај пациентите кои се лекуваат со АТ. Во литературата се среќаваат и студии во кои тропонинот нема значајна улога во препознавањето на идна КТ (162). Во нашата анализа пораст на hsTnI над 99тата перцентила се забележа кај две пациентки кои се лекуваа со АТ терапија, а трета имаше гранична вредност од 1,0ng/ml. Првата пациентка беше со висок КТ ризик и имаше пораст на hsTnI после третиот циклус на АТ терапија, а другата беше со среден КТ ризик и највисока вредност на hsTnI од 1,770ng/ml, на крај на АТ терапија. Контролниот hsTnI после три недели беше во референтни рамки и до крајот на следењето 12 месеци по завршување на АТ терапија не се следеа ниту битни ехокардиодграфски промени кај трите пациентки, иако беа дијагностицирани со субклиничка миокардна дисфункција како резултат на пораст на тропонин. Во нашата анализа hsTnI не се покажа како предиктор за ниту една ехокардиографска промена. Од друга страна пак, hsTnI мерен на крај на АТ терапија беше во значајна корелација со повеќето ехокардиографски параметри кои се следеа 12 месеци по завршување на АТ терапија. Од нив во литература најчесто се реферираат корелациите помеѓу тропонинот и ЛКЕФ% и GLS%, а во нашата анализа вредностите на нивните корелации беа $r = -0,431$; $p = 0,001$ и $r = -0,365$; $p = 0,004$, соодветно. Овој наод е конзистентен со податоците на Cardinale и сор. (163) во нивна студија на 204 пациентки со КД кои се лекувале со високи дози на ХТ. Во групата пациентки со покачени нивоа на cTnI, максимална вредност на овој СБ покажала значајна

негативна корелација со максималниот опаѓање на ЛКЕФ% ($r=-0,87$, $p<0,0001$). Во друга студија спроведена од истите истражувачи, зголемените вредности на TnI, како и вкупниот број на примероци со покачен тропонин измерени за време на ХТ, покажуваат негативна корелација со максималното опаѓање на ЛКЕФ% за време на периодот на следење ($r=-0,92$, $p<0,0001$ и $r=-0,93$, $p<0,0001$ последователно) (95). Во лонгитудинална, проспективна студија и вклучени 323 пациенти со КД следени во период од 3,7 години во однос на динамика на промените на СБ при третман со АТ терапија, мултиваријантната анализа покажа дека покачен тропонин на крај на АТ терапија е асоциран со двојно зголемен ризик од развој на МДПКТ (HR 2,01; 95%CI 1,00-4,06, $p=0,052$) и истиот бил позитивен кај 41,8% од испитаниците (164).

Она на кое треба да се посвети особено внимание е дефинирање на критериумите за биомаркерската евалуација, со цел утврдување на прогностичката вредност на cTn во дијагностицирање на асимптоматска МДПКТ. По објавувањето на официјалните водичи за кардио-онкологија од ESC (21), 118 испитаници од студијата PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) (27) беа повторно евалуирани за инциденцата на МДПКТ, согласно новите препораки. Па така, резултатите значително се разликувале од предходните анализи, со високи 47,8% на пациенти со асимптоматска МДПКТ, од кои 45,2% дијагностицирани врз основа на зголемување на cTnT над 99-тата перцентила од референтната вредност, прилагодена за специфичниот пол и на крај на АТ терапија. Преку целото истражување, пациентите пак, кои биле следени преку мерење на нивото на cTnI покажале пониска инциденца на лесна асимптоматска МДПКТ, која на крајот од периодот на АТ терапија изнесувала само 10,4%. Доколку пациентите биле следени со тропонин кој не бил прилагоден за полот т.е. неутрална вредност, инциденцата на МДПКТ била значително пониска: 20,9% кај пациентите следени со cTnT и 6,1% кај пациентите следени со cTnI. Официјалните ESC водичи за следење на пациентите кои се лекуваат со канцер токсична терапија не прецизираат кој тип на тропонин треба да се следи во тек на лекувањето, ниту дали референтната вредност треба да се прилагодува според полот. Во нашата анализа пациентките се следеа со hsTnI и тој не беше прилагоден според полот. Толкувањето на покачените нивоа на cTn во тек на

следењето на пациентките кои се лекуваат со канцер терапија, заслужува особена внимателност, имајќи предвид дека порастот на тропонин е чест, особено кај пациентките кои се лекуваат со АТ, обата маркери имаат различна биокинетика, а cTnI поседува поголема предиктивна вредност за КВ во однос на не-КВ морталитет.

Кај пациентите кои продолжија со терапија и согласно HER2/neu целниот протокол, беше забележан континуиран пораст на креатининот, додека истовремено се регистрираше намалување на ГФР, при што сите овие промени беа со мала статистичка значајност и секогаш во референтните рамки. Вредностите на hsTnI достигнаа највисока вредност на третата контрола, односно на средина на херцептинската терапија, но статистички значајни разлики беа забележани само во меѓугрупната споредба, и тоа кај пациентките со умерен АТ ризик во однос на оние со лесен, по завршувањето на АТ терапијата (почеток на HER2/neu целната терапија). Кога пациентките се споредуваа согласно херцептинскиот ризик, покачените вредности на hsTnI, не беа статистички значајни во ниту еден момент. Ист впечаток добиваат и Posch и сор. (165) во својата студија, каде траекторијата на покачениот hsTnI не корелира со херцептинскиот ризик за КТ. Cardinale и сор. (94) во студија со вклучени 251 пациент покажуваат дека КТ предизвикана од *trastuzumab* била почеста кај пациентите кои имале покачени вредности на тропонин (62% vs. 5%, $p<0,001$), опоравувањето на ЛКЕФ% било значајно поретко (35% vs. 100%, $p<0,001$) и тропонинот бил единствениот независен предиктор за *trastuzumab* предизвикана КТ. Пациентите со детектибилен тропонин имале 23 пати поголем ризик од намалување на ЛКЕФ>10%, но помалку од 50%, како и три пати поголем ризик од неопоравување на ЛКЕФ% по прекин на терапијата со *trastuzumab*. Во нашата анализа три пациентки кои продолжија секвенционално да се лекуваат со HER2/neu целна терапија после АТ протокол имаа покачени вредности на hsTnI. Кај сите три пациентки, абнормалните вредности се регистрираа во различни временски точки. Првата, по завршување на АТ терапија, втората во средина на терапија со херцептин (6 месеци по отпочнување на истата) и кај последната на крајот на херцептинската терапија (12 месеци од отпочнување на истата). Особено внимание насочуваме кон наодот на покачениот тропонин токму на крајот на херцептинската терапија кај една од пациентките, за кое

немаме објаснување и потребно е дополнително следење и зачестени контроли. Во нашата анализа каде ја испитувавме предиктивната вредност на тропонинот во однос на промените на ехокардиографските параметри, средната вредност на тропонинот при последното мерење се појави како единствена независна варијабла за големината на е'TDI како просек после терапија само кај пациентките со висок ризик од херцептинска токсичност. Слични споредби не најдовме во литературата. И други студии укажуваат на чести покачени вредности на тропонинот за време на HER2/neu целна терапија, но имаат различни ставови за нивната значајност. (98, 102, 161, 164, 166) Транзиторен пораст на cTnI е предиктивен за појавата и степенот на опаѓањето на ЛКЕФ% (244). Според Kilickar и сор. (167) покачените вредности на тропонинот се предиктивни и за идна дијастолна дисфункција, а во литературата се среќаваат и доста студии кои не го поврзуваат тропонинот со *trastuzumab* индуцирана КТ, исто како во нашата анализа (168, 169). Од вкупно 124 мерења кај пациентките кои се лекуваа со целна терапија, hsTnI беше покачен само во три случаи, кај три различни пациентки и во три различни временски точки. Покачениот тропонин не корелираше со повисокиот херцептински ризик, но значајно корелираше со повисокиот АТ ризик и тоа во двете временски точки; и на почетокот и на крајот на АТ терапија ($r=0,383$; $p=0,033$ и $r=0,441$; $p=0,013$ последователно). Студија со слична методологија на следење како нашата анализа, реферира и слични резултати во однос на покачените нивоа на тропонин измерени на крај на АТ терапијата (98).

Како и да е, и кај толкувањето на покачениот тропонин во однос на предикцијата на *trastuzumab* индуцираната КТ неопходно е да се посвети особено внимание. Препораките на ESC не прецизираат кога и кој тип на тропонин треба да се мониторира кај пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија, ниту, пак, дали референтните вредности треба да се оценуваат во однос на неутралната горна граница. Мета-анализа на 61 студија со вкупно 5691 пациент (166) не укажува дека hsTn е супериорен во однос на конвенционалниот тропонин, во предикција на ЛК дисфункција, ниту дека има поголема сензитивност и специфичност за детекција на намалена ЛКЕФ%. Сметаме дека во блиска иднина, препораките за проценка на ЛК

дисфункција предизвикана од канцер токсична терапија со помош на СБ, ќе треба да бидат ревидирани и формулирани со поголема прецизност.

Систолна функција на левата комора

Систолна функција кај пациентките третирани по антрациклински протокол

Антрациклините претставуваат основен стандард во антиканцер терапијата кај пациентките со новодојагностициран КД применувани како прва терапевтска линија. Во мета-анализа која вклучила 123 рандомизирани студии со учество на 100 000 жени (170), споредбата на различни ХТ режими кај рана форма на КД, колаборативна група на истражувачи утврдила дека примена на стандардни, ефикасни АТ режими е поврзана со намалена смртност за 36% во споредба со пациентки кои не се лекуваат со ХТ. И понова мета-анализа од 2023 година (171), спроведена на ист број испитаници укажува дека пациентките кај кои се применуваат АТ протоколи во лекувањето на раните стадиуми на операбилен КД имаат до 14% помал ризик од рецидив на болеста во споредба со оние третирани со монотаксански режими без АТ. Но, во исто време терапијата со АТ претставува значаен и независен ризик фактор за КТ и кардиомиопатија (124), особено кога секвенционално се продолжува со HER2/неу целна терапија ($OR=2.735$, $95\%CI=1.338-5.592$, $p=0.006$) (172), како што се забележа и во нашата студија.

Во нашата анализа сите 100 пациентки првично се лекуваа со АТ протокол, а лекувањето опфаќаше 4 циклуси на АТ терапија, на три неделни интервали. Средната АТ доза изнесуваше $396,14 \pm 40,21$ мг, односно од 280-480mg, а индексирана доза изнесуваше $220,40 \pm 13,88$ mg/m² т.е во терапевтска широчина од 177,8-247,0 mg/m². Само пет пациентки беа лекувани со АТ во индексирана доза повисока од стандардната, а која според официјалните препораки (22) се смета за значајна во контекст на потенцијалната појава на значаен КТ ефект ($>240,0$ mg/m²). Тие пациентки беа релативно млади, со низок ризик од развој на КТ и во понапреднат pTNM стадиум на болеста. И актуелната литература укажува дека просечната администрирана доза на АТ во стандардни вредности (240,0 mg/m²), е слична на

дозата што ја примиле пациентките во нашето истражување (170). Корелацијата помеѓу вкупната АТ доза и појавата на МДПКТ, односно значајно опаѓање на ЛКЕФ% е добро документирана (173-175). Но, во рамките на нашето истражување, опаѓањето на ЛКЕФ% не беше во значајна корелација со вкупната АТ доза. Објаснувањето за тоа, најверојатно се должи на релативно “ниската” вкупна АТ доза и релативно “младата” средна возраст на испитаниците од 55 години. Во исто време и над 90% од пациентките беа со низок и среден базичен ризик од развој на КТ. Иако ниту ниските АТ дози не може да се сметаат за целосно “безбедни” (176), и други истражувања укажуваат на слаба корелација помеѓу АТ доза и појавата на КТ, доколку основните карактеристики на испитаниците се идентични со оние во нашето истражување (124, 177). Седумте пациентки со висок ризик од КТ беа третирани со пониска вкупна АТ доза (177,8-221,65 mg/m²), а една од пациентките се лекуваше со АТ по втор пат, поради новодијагностициран КД на контралатералната дојка 18 год подоцна и прими најниска доза во целата испитувана група. Во ретроспективна case-control студија спроведена на 2196 испитаници, подгрупата на пациенти лекувани со АТ терапија имале двојно поголем ризик од развој на СС во тек на 15 годишно следење во однос на контролната група и при тоа не била забележана значајна корелација помеѓу вкупната, индексирана кумулативна АТ доза и ризикот од развој на СС (178), што сугерира дека секоја поединечна АТ доза е кардиотоксична. АТ кардиотоксичност е долгорочна и бројни студии реферираат дека КТ не е ексклузивна само за првата година од завршување на лекувањето, туку е со кумулативен ризик кај преживеаните од канцер. (179, 180)

Промените на ехокардиографските параметри за проценка на систолната функција за време на АТ терапија се чести. Овие промени се резултат на комплексен процес на срцева ремоделација која настанува како резултат на акутна или хронична стресна состојба од било која природа, во нашиот случај, КТ терапија. Коморната ремоделација опфаќа каскада на молекуларни, морфолошки и функционални промени кои влијаат на сите клеточни миокардни структури, со конечна цел прилагодување на присутната стресогена нокса (181). Поедини студии укажуваат дека промените на ЛК крајно-дијастолен волумен (дијастолно ремоделирање) е водечката промена која

доведува до нарушена срцева функција асоцирана со КТ, а неговата базична вредност е главен предиктор за ЛК дисфункција. Други студии сведочат за нарушување на ЛК контрактилитет како примарен инсулт кој води кон понатамошна ЛК дисфункција (182-184). Контроверзите околу примарниот процес на ЛК дисфункција наведуваат на потреба од детални анализи на сеопфатни параметри кои ја опишуваат систолната функција. Токму затоа во нашата анализа, изведовме темелна проценка на повеќе клучни параметри.

Систолна функција кај пациентките третирани по антрациклински протокол со лесен и умерен степен од ризик за кардиотоксичност

Пациентките лекувани исклучиво со АТ протокол, кои припаѓаа на групата со низок и умерен ризик за развој на КТ ($n=61$), беа следени согласно актуелните препораки за време на онколошкиот третман и до првата година по неговото завршување, период во кој се забележуваат најзначајните промени во срцевата функција, како на клиничко, така и на субклиничко ниво (22). Кај пациентките забележавме значаен пораст на ЛК димензија во дијастола (ЛКДд) и систола (ЛКДс), речиси на сите прегледи, но и покрај тоа, крајното мерење остана во референтни рамки. Средната процентуална промена на ЛКДд 12 месеци по завршување на АТ терапија изнесуваше $-4,57 \pm 8,40\%$, а на ЛКДс $-6,96 \pm 11,33\%$. Во истата временска рамка, над 5% зголемување на димензиите имаа повеќе од половина од пациентките (62,3% и 47,5% соодветно). Во литературата промените на ЛК димензии како резултат на КТ, ретко се опишуваат, повеќе во контекст на промена на ЛК волумени. Студиите на анимални модели со глумци третирани со *doxorubicin*, покажуваат промени слични на дилатационата кардиомиопатија, односно зголемени вредности на ЛКДд и ЛКДс, кои корелираат со зголемување на вкупната кумулативна АТ доза (185). Во литературата пронајдовме и податок дека зголемувањето на ЛКДд и ЛКДс (секоја за 5mm) претставува предиктор за појава на MACE кај пациенти кои се лекуваат со АТ (HR 1.38, 95% CI 1,08-1,76, $p<0,0001$ и HR 1.50, 95% CI 1,15-1,95, $p=0,003$ последователно) (65). Во нашата анализа на линеарна регресија, ЛКДс се јави како независен предиктор за влошување на GLS% после терапија. При тоа, за

секоја единица милиметар пораст на ЛКДс доаѓа до влошување на GLS% после терапија за $0,148\%$ ($95\%CI -0,282-(-0,014)$, $p=0,031$). Промените на дебелината на задниот сид (3Sд) и меѓупреткоморната преграда (МКПд) пратеа тренд на постепено опаѓање, но само промените на 3Sд беа статистички значајни. И тука во пребарувањето, литературата не беше опширна, па нашите податоци успеавме да ги споредиме со студија на педијатриска популација лекувана со АТ и следена во период од 12 месеци, која покажа значајно намалување на дебелината на сидовите и зголемување на ЛКДс димензија (186). Овие промени укажуваат дека главниот процес на срцево ремоделирање како доцен феномен на КТ се базира на прогресивно истенчување на коморните сидови како резултат на континуирана миокардна загуба, фиброза и апоптоза, намалување на миокардната маса и зголемување на ЛКДс. Промените на ЛК крајно дијастолен (ЛККДВ) и систолен волумен (ЛККСВ), како и нивните индексирани вредности (ЛККДВИ и ЛККДСИ соодветно) покажаа статистички значаен пораст во однос на базалните вредности. Овие резултати се во согласност со податоците од достапната литература и се објаснуваат со претходно опишаните механизми на срцево ремоделирање кај пациентите подложни на КТ терапија (182-184). Средната промена на ЛККДВИ 12 месеци по завршување на АТ терапија изнесуваше $-13,84 \pm 15,56\%$, а на ЛККСВИ $-18,63 \pm 24,54\%$. Над 5% зголемување на димензиите имаа повеќе од половина од пациентките (68,9% и 70,5% соодветно). Промените во однос на ЛК волумени се чести, но кај пациентките со ран стадиум на КД и низок ризик од КТ се чини дека не се асоцирани со зголемен ризик од СС. (187)

За промени во однос на ЛК маса (ЛКМ) во литературата се објавуваат различни резултати. Посигурни евалуации секако се добиваат со следење на пациенти со помош на срцевата магнетна резонанса (СМР) која најверојанто ќе успее да го заокружи ремоделацискиот континуум и во однос на ЛКМ: во тек на актуелната КТ терапија со АТ се бележи лесен пораст на ЛКМ, а како резултат на зголемен миокарден едем и зголемен вонклеточен волумен во T2 секвенците, како последица на токсично оштетување (193), за да крајно, со подолготрајно следење ЛКМ опадне, како последица на создавање на миокардна лузна и кардиомиоцитна атрофија (73,

77). Avelar и сор. (187) не бележат значајни промени на ЛКМ, но го истакнуваат нејзиното намалување кај пациентки лекувани со АТ или HER2/неу целна терапија во ран стадиум на КД. Редукција на ЛКМ е асоцирана со влошување на СС независно од ЛКЕФ%, а индексираниот вредност кај пациенти со етаблирана АТ индуцирана кардиомиопатија е предиктор за несакани КВ збиднувања. Истовремено, пациентите кои се лекуваат со АТ губат приближно 5 грама повеќе ЛК маса во споредба со пациентите кои не примале АТ (188), а Smith и сор. (189) покажуваат значајно наголемување на ЛКМ три дена по терапија со АТ и оценуваат дека истото е предиктор за опаѓање на ЛКЕФ% после една година. Иако промените не покажаа статистичка значајност, резултатите од нашата анализа на ЛКМ ги следеа податоците од постоечката литература: на крајот од АТ терапијата, вредностите на ЛКМ беа зголемени во однос на базалните, додека по 12 месеци од завршувањето на лекувањето беше забележано опаѓање при што тие паднаа под базалните вредности.

Сериска проценка на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) е најчесто употребувана техника за следење на систолната функција кај пациентите третирани со КТ терапија. Нејзината ехокардиографска проценка е широко достапна, промените се лесно репродуцибилни, но истовремено покажуваат значајна варијабилност: како предизвикани од промени на волуменскиот статус, кои се често присутни кај овие пациенти, така и од субјективноста на испитувачот. Како и да е, опаѓањето на ЛКЕФ% е најчесто користен критериум во дефиницијата на ЛК дисфункција асоцирана со канцер КТ терапија, при што нејзината базична вредност е независен предиктор од појава на СС кај пациенти кои се лекуваат со АТ и/или *trastuzumab*. (46, 65) Во нашата анализа ЛКЕФ% бележеше статистички значајно намалување до крајот на АТ терапија, за потоа да остане стабилна до следењето 12 месеци подоцна. Средното процентуалното намалување изнесуваше $-1,46 \pm 6,54\%$ (максимално опаѓање од 15,28%), при што значително намалување од $>10\%$ беше забележано само кај 8,2% од пациентките, недоволно за дијагноза на ЛК дисфункција според постарите литературни податоци, бидејќи сите измерени вредности останаа во референтните рамки. Следењето со 2Д методот по Симпсон може да даде варијабилност на мерењата и до 10% (66), а ЛКЕФ% во референтни рамки како во нашата анализа не

исклучува систолна дисфункција (64). Во студија изведена на 140 пациентки со КД, вредностите на ЛКЕФ% останале стабилни седум дена по започнување на АТ терапија, но истовремено се забележала редукција на миокардната деформација од 22%, што укажува на постоење на субклинички промени (190). Сигнификантно опаѓање на ЛКЕФ% претставува доцна ехокардиографска манифестација, па почувствителни методи како СМР и одредување на ЛК деформација се неопходни за суптилна проценка на ЛК функција.

Ударниот и минутен волумен, како и нивните индексирани вредности пратеа тренд на континуиран раст во текот на целата анализа со статистички значајни разлики во сите временски точки и истото не не изненади со оглед на срцевата фреквенција која често беше на горната референтна граница. $Tei\ index$ (индекс на миокардната перформанса) е маркер предложен за проценка на систолната функција кај пациентите со карцином според последните официјални препораки (22), но нашата анализа следеше флукуациски вредности, без статистичка значајност. Студија на мала група пациенти лекувани со АТ поради хематолошки малигнитети го издвојува $Tei\ index$ како значаен за рана предикција на ЛК систолно нарушување, во корелација со зголемените ЛККСВ и УВ, но не и со ЛКЕФ% (191). Анализата на систолното движење на митралниот прстен кон врвот на срцето (MAPSE), како и врвната ткивна брзина мерена на ниво на митралниот прстен во систола со Ткивен Доплер ($s'TDI$) покажаа сукцесивно намалување во нашата анализа, со статистичка значајност во повеќето мерења. Во рамки на шестмесечна проспективна студија спроведена на 78 пациенти подложени на АТ терапија, забележано е значајно намалување на вредностите на MAPSE и $s'TDI$ (9% и 11%, последователно), но само кај 3% во однос на редукција на ЛКЕФ%. (192)

Севкупниот впечаток е дека систолната функција покажуваше динамика на прогресивно влошување на параметрите, како ЛК димензии, волумени, ЛК маса или движењата на митралниот прстен проценети со М-mode и Ткивен Доплер. Сепак, следењето само на ЛКЕФ% кое остануваше во референтни рамки во сите точки на набљудување, не укажуваше на значајна загриженост за изразена КТ, ниту на

дијагноза на ЛК дисфункција, што е во согласност со наодите од други студии (190, 193).

Кога направивме поделба на пациентките во група со низок и среден ризик од КТ, добивме уште појасна слика за влошени параметри кај пациентите кои базично припаѓаат на група со повисок ризик. Меѓугрупната анализа покажа дека една година по завршувањето на АТ терапија, пациентките со среден ризик за КТ имаа поголеми димензии на ЛК во споредба со пациентките со низок ризик, при што значајно понагласено беше зголемувањето на ЛКДс.

Почетното зголемување на ЛКМИ кое претходно го опишавме и се јавува како резултат на клеточен едем и се совпаѓа со пикот на АТ терапија беше забележано само кај пациентките со среден ризик, кои покажаа зголемени вредности на ЛКМ во однос на оние со низок ризик. Се чини логично дека механизмите на ремоделирање се одвиваат со поинтензивна динамика кај пациентите со повисок ризик.

И другите параметри кои се следеа за проценка на систолната функција, по меѓугрупната анализа покажаа значително полоши вредности кај пациентките со среден ризик од КТ. Вредностите на фракционото скратување (ФС%) достигнаа вредности под долната граница ($34,83 \pm 3,14$) на последното мерење, а Tei indexот за цело време имаше абнормални вредности. Вредностите на УВи, МВи, MAPSE и s' TDI беа пониски кај пациентките со среден ризик и веројатно се должеа на почетно систолно нарушување. Статистички значајни промени на пониски вредности на s' TDI се бележат и три години по завршување на АТ терапија (194).

Литературата најчесто се фокусира на идентификација на предиктори за докажување КТ (најчесто опаѓање на ЛКЕФ $>10\%$ и вредности $<50\%$ или 53%), со ограничен број студии кои анализираат предиктори во однос на другите ехокардиографски параметри. Па така во студија на Cardinale и сор. (37), ЛКЕФ% на крај на АТ терапија (HR 1,37, 95% CI 1.33-1,42 за секој процент намалување) и кумулативната АТ доза (HR 1,09, 95% CI 1.04-1,15 за секои $50\text{mg}/\text{m}^2$ наголемување на дозата) се реферираат како независни предиктори за КТ. Во нашата анализа на линеарна регресија, ЛКЕФ% се издвои како независен предиктор за влошување на ФС% после терапија, како и за влошување на GLS% и зголемување на бројот на

сегменти со $LS\% < 13\%$, откако дополнително ги додадовме ЛКДд/с со кои тие имаа значајна корелација. При тоа за секоја единица опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање на $ФС\%$ после терапија за $0,439\%$ ($95\%CI$ $0,301-0,577$, $p=0,0001$), влошување на $GLS\%$ после терапија за $0,121\%$ ($95\%CI$ $0,012-0,230$, $p=0,030$), и зголемување на бројот на сегменти со $LS\% < 13\%$ после терапија за $0,251$ ($95\%CI$ $-0,368-(-0,134)$, $p=0,0001$). Вкупната АТ доза се издвои како независен предиктор за зголемување на ЛК дијастолна и систолна внатрешна димензија и за секоја единица mg зголемување на АТ доза доаѓаше до зголемување на ЛКДд и ЛКДс после терапија за $0,028mm$ ($95\%CI$ $0,10-0,046$, $p=0,003$) и $0,016mm$ ($95\%CI$ $0,004-0,028$, $p=0,009$), последователно

Систолната функција кај пациентките третирани со антрациклински протокол и висок степен од ризик за кардиотоксичност

Седумте пациентките кои беа со висок степен на ризик за развој на КТ имаа зачестени контроли, вкупно четири, во првата година по завршување на АТ терапија. Од важност е да се напомене дека во оваа група, сите пациентки по АТ терапија, продолжија да се лекуваат со зрачна терапија. Шест пациентки веќе се лекуваа со АКЕ инхибитори поради придружна ХТА, а четири пациентки се третираа со бета блокатори. Иако ефектите на кардиолошката терапија врз превенција од можна КТ не беа предмет на нашите цели, сепак истакнуваме дека претходно препишаната терапија е во согласност со официјалните препораки кои сугерираат високо ризични пациенти од КТ превентивно да се третираат со терапија која предизвикува РААС блокада, а поради претходна ХТА или по било која друга индикација.

Во однос на ехокардиографската анализа на промените кои ја отсликуваат систолната функција, некои промени бележеа значајни разлики од оние кај пациентките со низок и умерен ризик од КТ. Па така, ЛКДд и ЛКДс на крајот на АТ терапија ги надминаа референтните вредности и останаа абнормално наголемени и до крајот на следењето. Средната процентуална промена на ЛКДд, 12 месеци по завршување на АТ терапија изнесуваше $-8,99 \pm 8,34\%$, а на ЛККс $-15,24 \pm 14,47\%$, што е двојно поголема во споредба со пациентките со низок и умерен ризик ($-4,57 \pm 8,40\%$ и $-6,96 \pm 11,33\%$, последователно), а иста динамика следеше и процентуалната

промена на димензиите над 5% кои беа значајно наголемени особено во однос на систолната димензија (85,7% vs. 62,3% последователно). И дебелината на ЛК сидови (МКП и 3S во дијастола), како и вредностите на MAPSE и s'TDI исто така бележеа сукцесивно опаѓање, а вредностите на МКП беа за цело време над референтните граници исто како и кај пациентките со среден ризик од КТ. Во литературата не најдовме конкретни податоци за промената на овие варијабли со кои би ги компарирале нашите податоци специфично за пациенти со висок ризик од КТ.

Промените на ЛК крајно дијастолен (ЛККДВ) и систолен волумен (ЛККСВ), како и нивните индексирани вредности (ЛККДВИ и ЛККСВИ, последователно) покажаа значаен пораст во однос на базалните вредности, но со вредностите во референтни рамки на едно-годишната контрола. На средина од АТ терапија (првата контрола) се бележеше лесно опаѓање на систолните волумени, но за истото немаме објаснување дали е клинички значајно или е случаен наод, особено поради малиот обем на испитуваната група. Дополнително, во оваа временска точка не беа забележани други неочекувани отстапувања кај останатите параметри кои ја отсликуваат систолната функција. Сите апсолутни вредности на параметрите беа поголеми во споредба со пациентките со лесен и среден степен од КТ, а и средните процентуални промени на индексирани волумени 12 месеци по завршување на терапијата беа со повисоки вредности: $-16,33 \pm 22,92\%$ и $-24,49 \pm 39,55\%$ за ЛККДВИ и ЛККСВИ последователно. И овде, промените во ЛК волумените се анализираат во рамките на претходно објаснетите механизми на ремоделирање, како составен дел од компензаторната каскада на одговор на акутен стрес предизвикан од КТ (182-184), а предиктивната вредност на наголемен ЛККСВИ во однос на субсеквентно опаѓање на ЛКЕФ% веќе претходно го споменавме (195).

Претходно споменатите динамички промени во однос на ЛКМ кои ги следат промените на молекуларно ниво, беа особено изразени кај пациентите со висок ризик од КТ. Највисока вредност на ЛКМ беше забележана на вториот преглед т.е. на крајот на АТ терапија, а потоа постојано се намалуваше до крајниот преглед, 12 месеци од завршување на терапија и за цело време беше над референтната рамка. Редукцијата на ЛКМ е пропорционална со степенот на кардиомиоцитното

оштетување, а во истражувањата спроведени со СМР, индексираниот ЛКМ покажува негативна корелација со вкупната АТ доза ($r=-0,67$, $p<0,001$) (73, 77).

ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) како и кај останатите пациентки бележеше суцесивно опаѓање, но значајно најголемо намалување беше забележано при третата контрола, односно три месеци по завршувањето на ХТ протоколот, кој се совпаѓаше со циклусот на зрачната терапија (РТ). Дали РТ беше причина за овие промени не можеме со сигурност да заклучиме, но оваа контрола имаше статистички најзначајни промени во однос на сите претходни контроли. Средното процентуално намалување на ЛКЕФ% три месеци по завршување на АТ терапија изнесуваше $-6,7\pm 5,87\%$ и истото беше поголемо од тоа по 12 месеци кое изнесуваше $-5,47\pm 6,29\%$. Над 10% опаѓање на ЛКЕФ% имаа 28,6% од пациентките на претпоследната контрола (3 месеци по завршување на АТ терапија), а на последната, по 12 месеци тој процент беше преполовен и изнесуваше 14,3%. Како и да е, споредувајќи ја оваа вредност со пациентките со низок и среден ризик од КТ, истиот беше значително поголем ($14,3\%$ vs. $8,2\%$, последователно). Апсолутната вредност на ЛКЕФ% за цело време беше во референтни рамки, па истата не беше доволна за идентификација на значајна ЛК дисфункција според официјалните критериуми на онколошките здруженија.

Ударниот волумен индексираниот за површината на телото (УВи) беше понизок споредбено со пациентките со лесен и среден КТ ризик, што сепак наметнуваше сомнеж дека вредностите на ЛКЕФ% во референтни рамки и не баш дека одсликуваа “сочувана” систолна функција. Динамиката на промените ја следеше онаа на ЛКЕФ% т.е. вредностите растеа до третиот преглед кога УВи беше понизок од останатите контроли. Како и да е, овие промени не треба да ги занемариме со оглед на фактот што промени на повеќе варијабли се совпаѓаат токму во оваа временска точка. Па така, во голема студија на Cardinale и сор. (37) спроведена кај 2625 пациентки лекувани со АТ (27% од нив и со зрачна терапија) и следени во просек околу пет години, пикот на АТ кардитоксичност бил 3,5 месеци по завршување на терапијата кое комплетно поистоветува со нашите анализи, но само кај пациентите со висок ризик. Напоменуваме дека, ехокардиографски преглед кај пациентките со лесен и

среден ризик од КТ не се извршуваше 3 месеци по завршување на АТ терапија, поради кое не сме сигурни дека овој заклучок не одговара и на таа популација.

Директна компарација варијабла со варијабла и тоа конкретно кај високо ризични пациентки не успеавме да најдеме во актуелната литература. Како што претходно кажавме, рандомизираниите клинички студии и проспективните анализи преферираат “посигурна” популациска група на испитаници, па истите не се разработени во големи студиски програми. Од она што се пронаоѓа како податок е дека овие пациентки бараат поагресивен пристап во однос на динамиката на следењето за време на КТ третман, како и понатамошно долгорочно следење (196), контролата на РФ во склоп на примарната превенција е обигаторна (14), отпочнување превентивна терапија е препорачана согласно мултиплите коморбидитети (22), а раната дијагноза на евентуална ЛК дисфункција е круцијална во однос на преземање навремени терапевтски мерки (197). Она што сигурно е познато е фактот дека кај пациентите со висок степен од КТ (повеќе од 5 ризик фактори) утврдено е значајно поголем опаѓање на ЛКЕФ% после ХТ во споредба со пациентите без РФ ($-9,3 \pm 10,8\%$ vs. $-2,2 \pm 10,2\%$, $p=0,02$) и истите покажуваат поголема тенденција да развијат ЛК дисфункција (153). Пациентите со висок ризик за КТ имаат и значително зголемена инциденца на МАСЕ, и тоа за 2 до 6 пати согласно поголемата индексација на ризик од КТ (198).

Систолната функција кај пациентките третирани со HER2/neu целна терапија секвенционално по претходен антрациклински протокол

Воведувањето на целно-насочената терапија во третманот на пациенти со прекумерна експресија на HER2/neu онкогенот претставува револуција во областа на клиничката онкологија. Со воведување на *trastuzumab* како HER2/neu целна терапија во комбинација со стандардна ХТ, прогнозата на овие пациенти сигнификантно се подобри, со намалување на апсолутниот десетгодишен ризик од рекурентност на канцерот за 9% (95%CI 7.4-10.7, $p<0,0001$), на смртноста поради КД за 6,4% (4.9-7.8, $p<0,0001$) и на севкупниот морталитет за 6,5% (95%CI 5.0-8.0, $p<0,0001$) (199). Терапијата со *trastuzumab* значително го продолжува периодот до прогресија на

болеста, ја зголемува стапката и времетраењето на терапевтскиот одговор, го подобрува вкупното преживување и го намалува ризикот од смрт за 20% кога се применува како прволиниска терапија кај пациенти со HER2/neu позитивен КД (200).

Речиси целото внимание во однос на сериозноста на несаканите ефекти по воведување на оваа терапија се насочи кон неочекуваната појава на срцевата дисфункција. Употребата на целна терапија со *trastuzumab* е независен предиктор за МДПКТ (RR 5.080, CI 2.998-8.609, $p < 0,001$) (201). ЛК дисфункција се манифестирала кај значаен процент од лекуваните и претставувала најчеста причина за прекин на целната терапија. опаѓањето на ЛКЕФ% најчесто бил предвидлив, асимптоматски и се контролирал со терапија, а се манифестира најинтензивно кај пациенти кои се лекуваат по претходен АТ протокол (202). Прв, Slamon и сор. (200) реферираат 27% на пациенти со кардијална дисфункција лекувани со АТ и *trastuzumab*, релативно значајно повеќе од оние кои се лекувале само со АТ прокол и биле 8%. Слични податоци објавува и Seidman со сор. (53) но загрижувачки е што во неговиот преглед, дури 75% од пациентите кои развиле КТ предизвикана од *trastuzumab* биле симптоматски! После овие почетни сознанија, големи рандомизирани клинички студии во фаза 2 и 3 темелно ги разгледуваат претходните заклучоци. Истите комбинирале повеќе тераписки режими на адјувантна *trastuzumab* терапија со стандардните ХТ протоколи со цел изнаоѓање на најдобрата и во исто време најбезбедната комбинација. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial B31 и North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trial N9831 (134, 203) по увидот дека пациентките кои не примаат *trastuzumab* имаат значително полоша прогноза (133 vs. 261 онколошки збиднувања), продолжуваат заеднички да ги следат пациентите (9,4 и 12,8 годишно следење соодветно) и на три-годишната контрола реферираат разлика меѓу кумулативната инциденца на симптоматска СС од 3,3% кај пациентите кои се лекуваат со АТ+*trastuzumab* споредбено со оние кои се лекуваат само со АТ протокол (4,1% vs. 0,8% соодветно). 80% од пациентите со СС во *trastuzumab* групата биле асимптоматски, а 19% од пациентите ја прекинале целната терапија поради кардијални причини- асимптоматско опаѓање на ЛКЕФ% (134). Слични податоци се следеле и на седум-годишната контрола (4,0% vs. 1,3%) (46), а и

во NCCTTG N9831 студијата (47) по шест-годишно следење кумулативната инциденца на кардијални збиднувања во режимите кои содржеле *trastuzumab* била 3%. И во HERA студијата (Herceptin Adjuvant Trial) (131) со над 5000 испитаници, која споредувала едно- vs. две-годишна терапија со *trastuzumab*, тешка КТ е забележана кај 0,5% од лекуваните со целна терапија, но асимптоматско опаѓање на ЛКЕФ% е регистриран кај 7,08% од пациентите по две години од започнувањето на терапијата во споредба со 4,1% кај оние кои примале терапија една година. И по просечно следење од 3,6 години, инциденцата на кардијални збиднувања останала ниска, но значително повисока кај пациентите лекувани со *trastuzumab*: тешка СС- 0,8% vs. 0,08%; значајно опаѓање на ЛКЕФ%- 3,6% vs. 0,6%. 78,1% од несаканите збиднувања биле регистрирани за време на терапијата со *trastuzumab* (135, 204). И во студијата Breast Cancer International Research Group 006 (BCIRG-006) (56) во споредба на *trastuzumab* со АТ режими vs. *trastuzumab* во други терапевтски режими, разликите биле евидентни (18,6% vs. 9,4, $p=0,0001$). Кај повеќето од пациентите се следело подобрување на ЛКЕФ% со прекин на целната терапија и соодветна кардиолошка терапија. Мноштво на студии што следат, сведочат дека HER2/neu целната терапија после АТ режими значајно го наголемува ризикот од КТ кај пациентите со КД, но во најголем број таа е асимптоматска и има добар тек и исход (205-207). Во студија спроведена на повеќе од 19 000 пациентки Goldharg и сор. (208) предложуваат изоставување на понатамошни контроли кај пациентки кои не покажуваат симптоми на СС, 18 месеци по завршување на HER2/neu целната терапија.

Но, во спротивност со овие студии кои посочуваат дека HER2/neu токсичноста е времено условена со администрација на херцептинот, се наведуваат и студии, каде се реферира дека инциденцата на КТ расте со тек на времето и по завршување на целната терапија. Во голема студија на 12500 пациентки (43), кумулативната инциденца на СС/кардиомиопатија кај пациентите кои се лекувале со АТ и херцептин била 6,2% (95%CI 4,1%-8,2%) по едногодишно следење со прогресивен пораст кој достигнал 20,1% (95%CI 14,0%-25,6%) на петгодишната контрола. Овој тренд бил значително изразен во споредба со пациентките кои се лекувале само со АТ протокол.

Истрошеност на миоцитите, со намалена способност да одговарат на стрес и функционираат во средина на намалени компензаторни и одбранбени механизми е најчестиот механизам кој се споменува кај КТ од *trastuzumab*. Namirani и сор. (209) утврдија дека средното време до појава на токсичност од херцептин изнесува 202 дена (6,5 месеци), а слично на тоа, и понови шпански податоци покажуваат дека просечното време до појава на КТ изнесува 162 дена од почетокот на терапијата (210). Па така, и нашите пациенти посетуваа ехокардиографска и биомаркерска контрола на средина на терапијата со *trastuzumab* т.е. на 6 месеци од почеток на истата. И студии кои покажуваат дека *trastuzumab*, дури и кога се користи како монотерапија, е поврзан со висока инциденца на кардиомиопатија и големи несакани збиднувања (43, 211), упатуваат на заклучок дека редовно следење на ЛК функција е препорачливо кај сите пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија.

Во нашата анализа 32 пациентки се лекува со херцептин, секвенциски по претходно завршен АТ протокол. Сите пациентки беа третирани со вкупно 18 циклуси на *trastuzumab*, спроведени во три-неделен интервал. Само една пациентка во напреднат стадиум на болеста разви умерена асимптоматска СС и по одлука на онкологот, во интерес на особената корист од лекувањето, продолжи со целната терапија под честа кардиолошка контрола и со соодветна кардиолошка терапија. Како и да е, кај сите пациентки, базалниот преглед при првата посета покажа дека вредностите на внатрешните димензии и волумени измерени во дијастола и систола на левите кавитети, дебелините на меѓукоморната преграда и задниот сид, ЛК маса, како и параметрите испитувани со M-mode и Ткивен Доплер а ја отсликуваат систолната функција на ЛК, се движеа во референтните рамки. Средната вредност на ЛКЕФ% пред почетокот на терапијата беше $66,40 \pm 4,10$, а на GLS % $-20,38 \pm 1,94$. Пациентката која разви умерен степен на МДПКТ се следеше поединчно, за да се избегне промени на голема стандардна девијација.

Промените на ехокардиографските параметри за проценка на систолната функција кај пациентите кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија се многубројни. Но, речиси сите од нив се фокусираат исклучиво на промените на ЛКЕФ%, главниот параметар според кој се дефинира КТ. Детални податоци околу промена на

останатите параметри кои ја отсликуваат систолната функција беа малку анализирани во достапната литература, па затоа од голема важност беа нашите анализи.

Систолна функција кај пациентките третирани со HER2/neu целна терапија секвенционално по претходен антрациклински протокол со умерен и висок ризик од херцептинска кардиотоксичност

Кај вкупно 32 пациентки кои се лекуваа со HER2/neu целна терапија реализиравме над 192 ехокардиографски прегледи за времетраење од 15 месеци. Димензиите на ЛК во дијастола (ЛКДд) и систола (ЛКДс) покажаа сукцесивен раст во тек на следењето, па кај ЛКДд на последните две мерења димензијата беше над референтните рамки, а кај ЛКДс само на последното. Над 10% зголемување на ЛКДд на последното мерење забележавме кај 28,8% од пациентките и средно изнесуваше $-7,40 \pm 8,64\%$, а повеќе од половина (54,4%) имаа над 10% зголемување на ЛКДс на крајот на херцептинската терапија, со средна вредност од $-13,73 \pm 12,84\%$.

ЛК волумени во дијастола (ЛККДВ) и систола (ЛККСВ), како и нивните индексирани вредности (ЛККДВИ и ЛККСВИ, последователно) пратеа пораст за цело време, но во референтни рамки. Процентуалното зголемување на ЛККДВИ изнесуваше средно $-16,60 \pm 19,37\%$ и на крајот на херцептинската терапија зголемување над 10% се забележа кај 51,2% од пациентките, а средното процентуално зголемување на ЛККСВИ беше $-31,97 \pm 33,91\%$ и неговото зголемување над 10% се пратеше кај 73,6% од пациентките. Главните фактори кои влијаат на вредностите на ЛККСВ се контрактилноста на срцето и послеоптоварувањето (afterload). Во нашата анализа, назначеното зголемување на ЛККСВ веројатно се должеше на нарушување на обата фактори. Имено, кај пациентките се бележеше сукцесивно опаѓање на ЛКЕФ% и намалување на контрактилноста на ЛК, но речиси половина од пациентките имаа претходна дијагноза на ХТА, која е главната детерминанта за зголемување на послеоптоварувањето и зголемен ЛККСВ. Па така, назначеното зголемување на ЛККСВ е феномен резервиран за раната фаза од лекување со КТ терапија и е предиктор за понатамошно опаѓање на ЛКЕФ% и влошување на ЛК деформација. Анализирајќи 95 пациенти, Suerken и сор. (195)

покажуваат дека зголемувањето на ЛККСВ за >3 ml три месеци од почетокот на КТ терапија, навестува намалување на ЛКЕФ $> 5\%$ во период од 24 месеци. Промените на ЛККДВ се непредвидливи и се резултат на флукуации во волуменски статус, честа дехидратација, хиповолемија и намалено предоптоварување (preload), па истите низ литературата не се толкуваат прецизно кај овие пациенти (212).

Бидејќи пациентките кои се лекуваа со целна терапија претходно се лекуваа по АТ протокол, динамиката и промените на ЛКМ ги следеа претходно опишаните механизми. Овие пациенти се следеа почесто, па можевме да забележиме дека ЛК маса достигна највисока вредност на првата контрола од херцептинскиот протокол (3 месеци по завршување на АТ терапија), што се совпадна со наодите кај пациентките кои се лекуваа со АТ и беа со висок ризик за КТ, а потоа вредностите почнаа сукцесивно да опаѓаат. Вредностите на ЛКМ на крајот на херцептинската терапија (приближно временски се совпаѓаше со последната контрола по 12 месеци кај пациентите на АТ протокол) беа значително пониски во однос на оние кои се лекуваа само со АТ. Заклучуваме дека процесите кои се однесуваат на севкупно намалување на миокардната маса како резултат на загуба на миоцитите и нивна атрофија се поназначени кај пациентките кои се лекуваа и со двата протокола (187).

Очекувано, ЛКЕФ% покажа сукцесивно опаѓање во текот на целото следење со бројни статистички значајни промени, а последното мерење имаше најниска вредност, но сепак во референтни рамки. Слични промени пратеше и фракционото скратување (ФС%), но на последниот преглед беше под референтната граница со вредност од $33,87 \pm 2,96$. Процентуалното намалување на ЛКЕФ% од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин изнесуваше средно $4,69 \pm 7,44\%$. Над 10% намалување на ЛКЕФ% беше најдено кај 6 пациентки или 19,2%, а над 5% намалување кај повеќе од половина (54,4%). Асимптоматското опаѓање на ЛКЕФ% е најчестиот несакан ефект од лекувањето со HER2/neu целна терапија и за тоа сведочи обемна научна литература. (46-47, 134, 202, 203, 213, 259). Во студија спроведена на 608 пациенти третирани со *trastuzumab* (48), вредностите на ЛКЕФ% се менувале со следнава динамика: средната базална вредност на ЛКЕФ% изнесувала 63%, најниската вредност при дијагноза на КТ била 45%, додека 3 месеци по прекин на

терапијата ЛКЕФ% се зголемила на 55%. Ова укажува дека влошувањето на ЛКЕФ% најчесто е реверзибилно, при што се забележува подобрување на ЛК функција по прекин на терапијата со херцептин и примена на соодветна кардиолошка терапија, до 6 недели потоа (214). Според Posch и сор. (165) токму оваа лонгитудинална траекторија на промените на ЛКЕФ% за време на HER2/неу целната терапија ги препознава пациентките под зголемен ризик од развој на КТ. Па така, секој 1% зголемување на ЛКЕФ% во која било временска точка од следењето е асоциран со осум пати помал ризик за КТ (HR=0,81, 95%CI: 0,72-0,92, p=0,001). Иако посакуваме ЛКЕФ% опоравувањето секогаш да ги следи овие постулати, во клиничката пракса, за жал, сретнуваме бројни примери на некомплетно срцево опоравување. (215) Така, Jasquinot и сор., (216) во анализа на 1631 пациент од PHARE студијата, известуваат дека релативното опаѓање на ЛКЕФ% на крајот од терапијата изнесувало 3,61% (слично на нашата просечна вредност), но дури 48,53% од пациентите не постигнале целосно опоравување до базалните вредности и по 30 месеци од завршување на терапијата. Yoon со сор. (217) наоѓаат неопоравена ЛКЕФ% кај 19,8% од пациентите лекувани со *trastuzumab*, и притоа како независни предиктори за ова ги издвојуваат: зголемената димензија на ЛКДд и ЛКДс. Во нашата линеарна регресиона анализа, ЛКЕФ% се појави како независен предиктор за зголемување на вредностите на ЛКДд и ЛКДс после терапија. При тоа за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% после терапија доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,532 mm (95% CI -0,823-(-0,242), p=0,001) и зголемување на ЛКДд за 0,300 mm (95% CI -0,556-(-0,044), p=0,023).

Ударниот (УВ) и минутен волумен (МВ) и нивните индексирани вредности пратеа флукуациски тренд, но генерално се зголемуваа, со највисока вредност 3-6 месеци од отпочнување на терапијата со *trastuzumab*, а потоа лесно опаѓаа, до вредност поголема од базалната. Поради сложената хемодинамика на промените кај пациентите на КТ терапија во целост, УВ и МВ покажаа најмалку значајни промени при што беше тешко да се идентификува логична поврзаност. Голем број од нашите пациентки имаа артериска хипертензија со директно влијание на очекувано понизок УВ, но сепак, во нашата анализа УВ го следеше трендот на промените на ЛККДВ, кој во нашата анализа за цело време се зголемуваше.

И вредностите на MAPSE одредувани на сите сидови, како и просечната вредност и вредностите на s'TDI сукцесивно се намалуваа за цело време на следењето, но во референтни рамки. Во студија спроведена на 42 пациентки со HER2/neu позитивен КД (218), вредностите на s' на страничниот сид измерени три месеци по терапија со *trastuzumab* биле значајно пониски во групата која развила *trastuzumab* индуцирана КТ во однос на групата без КТ (6.4 ± 0.6 cm/s и 9.1 ± 1.6 cm/s, последователно, $p < 0.05$). При тоа, s'TDI бил намален кај сите 10 пациенти кои на шестмесечната контрола развиле значајно опаѓање на ЛКЕФ% и биле дијагностицирани како *trastuzumab* индуцирана кардиомиопатија, а неговата редукција заедно со влошувањето на GLS% биле предиктивни за понатамошен ран развој на ЛК дисфункција. Вакви промени се бележеа и кај пациентките кои се лекуваа и само со АТ протокол, па заклучуваме дека сериските промени на MAPSE и s'TDI се сензитивни маркери за следење на систолната функција.

Дијастолна функција кај пациентките третирани со антрациклински протокол и низок и умерен ризик од антрациклинска кардиотоксичност

Промените на левата преткомора (ЛП), нејзините волумени (ЛПВ/ЛПВИ) и дијастолната ЛК функција воглавно ги следат промените на систолната функција на ЛК. Во потрага по сензитивни параметри кои ќе ја отсликаат или навестат ЛК дисфункција, сè повеќе студии кои ја иследуваат дијастологијата се обидуваат да одговорат какви се промените предизвикани од КТ и дали нивната динамика е слична со оние на систолната функција. Кај пациентите кои се лекуваа со АТ и беа со низок и среден ризик за развој од кардиотоксичност, ЛП, ЛПВ и ЛПВИ пратеа тренд на зголемување со најголема вредност на последното мерење. Сите промени беа во референтните рамки и не се пратеа значајни промени меѓу пациентките со низок и среден ризик од КТ после меѓугрупната поделба. Низ литературата, сретнавме студии каде ЛП имаше различно однесување. Од лесно наголемени вредности како во нашата студија кај пациентите на АТ режими (219), до вредности кои не се менуваат (177) или лесно се намалуваат (190), промените на ЛП веројатно не се

сензитивен маркер за следење на КТ, иако во нашата студија имаа значајни промени особено на последеното мерење (201, 220).

Брзината на трансмитралниот проток во рана дијастола (Е бранот) и Е/А односот пратеа тренд на опаѓање во нашата студија, со значајно пониски вредности на обата параметри кај пациентите со среден во однос на оние со низок ризик. Изоволуметриското време на релаксација (IVRT) и децелерационото време (DT) постепено се зголемуваа и следевме значајно подолго времетраење на обата параметри кај пациентите со среден во споредба со оние со низок ризик. Овие разлики веројатно се должат на повисоката застапеност на пациентки со артериска хипертензија и зголемено послеоптоварување (afterload). Во студија спроведена на педијатриска популација која се лекувала со АТ, намалување на Е бранот, односот Е/А и продолжување на DT и IVRT се бележеле дури и во период помалку од 2 часа од првиот АТ циклус (220). Слични податоци реферира и Boyd со сор. (190), која што во своја студија дополнително потврдува дека процентуалната промена на Е бранот е независен предиктор за понатамошно влошување на GLS%. Marchandise и сор. (221) укажуваат дека дијастолните промени на намалени Е бран, однос Е/А и продолжени DT и IVRT навестуваат понатамошно влошување на систолната функција.

И параметрите на пулмоналниот проток покажуваа влошување на вредностите на последното мерење 12 месеци по завршување на АТ терапија и потенцирани кај пациентите со среден ризик од развој на КТ. Влошување се следеше и во однос на брзината на движењето на митралниот прстен кон врвот на срцето во рана дијастола мерена со Ткивен Доплер (e') на двата зида и земени како просек кои се намалуваа. Натаму, односот E/e' , кој го отсликува ЛК притисок на полнење и ЛК крутост, беше во постојан пораст, но во референтни рамки. Процентуалното зголемување на E/e' земен како просек од базално ниво до ниво после завршување на терапијата со АТ терапија, кај 61 пациентка изнесуваше средно $-6,35 \pm 23,39\%$, а над 10% зголемување се евидентираше кај 24 пациентки или 39,34% од вкупниот број на испитаници. Во студија со ист број на испитаници како нашата, од параметрите кои ја проценуваат дијастолната функција, само односот E/e' бил битно нарушен после терапија со АТ кај 39% од испитаниците, ($p=0,006$) но не над горната референтна граница од 14, што

е во согласност со резултатите добиени во нашата анализа (69). Upshaw и сор. (219) следат прогресивно влошување на дијастолната дисфункција до три години по завршување на АТ терапија, што е поврзано со понатамошно влошување на ЛКЕФ% и GLS%, а слични резултати демонстрира и Tassan-Mangina со сор. (194) 15 години порано. Влошувањето најчесто се реферира во смисол на нарушена ЛК релаксација (190, 177, 220), но во литературата сретнавме и мета-анализа која опфаќа 13 студии и вкупно 892 пациентки кои презентираат податоци за зачуван однос Е/е' и стабилен е' кај пациенти кои се лекуваат со АТ (222). Во нашата анализа речиси сите параметри на дијастолната дисфункција (освен големината на ЛП, ЛПВ и индексираниот форма) имаа значајни корелации со изразеноста на АТ ризик. На пр. просечната вредност на е' беше во негативна корелација со изразеноста на АТ ризик на сите прегледи ($r=-0,594$; $p=0,0001$; $r=-0,525$; $p=0,0001$; $r=-0,523$; $p=0,0001$, последователно), исто како и вредностите на Е бранот и однос Е/А. Соодносот Е/е' бележеше значајна позитивна корелација со изразеноста на АТ ризикот на последното мерење ($r=0,320$; $p=0,012$). Во достапната литература не идентификувавме директни податоци адресирани на оваа тема, но забележавме корелација на повисоки базални вредности на страничен и просечен Е/е' со редукција на GLS% ($p=0,056$ и $p=0,054$, соодветно) и намалена ЛКЕФ% ($p=0,024$ и $p=0,027$ соодветно) (223). Во истата студија (223) страничниот е' е во негативна корелација со севкупната смртност кај пациентите кои се лекуваат со АТ, и тоа со секоја една единица зголемување на истиот, се намалува ризикот од смртност за 23% (OR 0,77, 95%CI: 0,61-0,94, $p=0,012$).

Пациентите со висок ризик за КТ имаа слични промени како пациентките со низок и умерен ризик за КТ, но нивните промени беа статистички многу помалку значајни. Процентуалното зголемување на Е/е' земен како просек од базално ниво до ниво 12 месеци по завршување на терапијата со АТ, кај 7 пациентки изнесуваше средно $-23,91 \pm 45,84\%$, а над 10% зголемување на Е/е' се регистрираше кај 5 пациентки или 57,1% од вкупниот број на испитаници. Дијастолната дисфункција е во директна корелација со појавата на АТ кардиотоксичност во тек на првата година од лекувањето (179) при што ниту еден пациент со сочувана дијастолна функција не разви системна дисфункција за време на истиот вулнерабилен период (224).

Во однос на предиктивната вредност на параметрите на дијастолната дисфункција, не успеавме да пронајдеме литературни податоци кои директно ги споредуваат ехокардиографските параметри на начин сличен во нашата анализа. Се истакнува интересна студија (180) која укажува дека развојот на АТ кардиотоксичност се одвива кумулативно и може да се појави долго време по завршувањето на АТ терапија, а ова е во спротивност со заклучоците на Cardinale и сор. (37). Дополнително, студијата наведува дека појавата на дијастолна дисфункција во тек на првата година од лекувањето со АТ е независен предиктор за подоцнежен развој на АТ кардиотоксичност (OR 7,5, 95%CI 1,59-35,3) (179). Во нашата анализа на линеарна регресија просечната вредност на e' се јави како независен предиктор за големината на просечната вредност на E/e' и обратно; просечната вредност на соодносот E/e' се јави како независен предиктор за големината на просечната вредност на e' . Притоа за секоја единица опаѓање на e' како просек доаѓа до пораст на E/e' после терапија за 0,362 (95%CI -0,491-(-0,233) $p=0,0001$) и за секоја единица пораст на E/e' доаѓа до опаѓање на $e'TDI$ после терапија за 0,574 cm/s (95%CI -0,867-(-0,281) $p=0,0001$). Boyd и сор. (190) од друга страна, пак, докажуваат дека E бранот е независен предиктор за влошување на GLS% за $>11\%$. Во нашата анализа вредноста на e' се јави како независен предиктор за влошување на GLS% како зависна варијабла. При тоа за секоја единица опаѓање на $e'TDI$ доаѓа до опаѓање (позитивизирање) на GLS% после терапија за 0,285 (95%CI 0,150-0,420, $p=0,0001$).

Дијастолна функција кај пациентките третирани со HER2/neu целна терапија секвенционално по претходен антрациклински протокол со умерен и висок ризик од херцептинска кардиотоксичност

Спротивно од пациентките кои се лекуваа само со АТ, кај пациентките кои се лекуваа со секвенционална HER2/neu целна терапија после АТ протокол, промените на ЛП, ЛПВ/ЛПВИ следеа значајни промени во тек на лекувањето и сите вредности покажуваа сукцесивен раст до последното мерење на крајот на терапијата со херцептин. Зголемувањето на ЛПВИ веројатно е континуиран процес предизвикан од КТ и неговото прогресивно наголемување има предиктивна вредност (225), а во

основа на промените лежи процес на ЛП remodelирање кое предизвикано од КТ дејство на канцер терапијата е независно асоцирано со базичната вредност на ЛПВ (226). ЛП remodelирање е комплексен процес на мултифакториелен временски континуум на промени кој се одвива како резултат на одговор на кардиомиоцитите на плејада на електрични, механички, токсични и метаболни стресори. Во нашата студија се потврдија литературните наоди дека ЛП алтерации се резултат на перзистентна промена на ЛП големина и функција при продолжена експозиција на стресогени фактори; па пациентките кои подолго време се лекуваа со КТ терапија (HER2/neu позитивните пациентки) покажаа статистички значајно влошени параметри. И намалувањето на вредностите на e' , како и зголемувањето на односот E/e' (особено мерењата на септалниот сид и просечната вредност земена од обата сида) покажаа значајни промени кон последниот преглед, при што вредноста на мерењата на септумот во тој временски интервал беше близу граничната вредност. Процентуалното зголемување на E/e' земен како просек од базално ниво до ниво после завршување на терапијата со херцептин изнесуваше средно $-19,26 \pm 34,66\%$ и беше значително полошо од пациентките кои се лекуваа само со АТ терапија и изнесуваше $-6,35 \pm 23,39\%$. Над 10% зголемување се регистрираше кај 13 пациентки или 41,6% од вкупниот број на испитаници. И во меѓугрупната споредба се регистрираа значајни промени во намалувањето на e' ; кај пациентките со висок ризик од КТ вредностите на e' на септалниот сид, како и средната вредност се намалија под референтните граници на последното мерење и значително се разликуваа во однос на пациентките со среден ризик од КТ. Во студија на 362 пациентки (219) со КД лекувани со АТ, АТ со *trastuzumab* и само *trastuzumab*, кај последните не биле регистрирани ехокардиографски промени кои сугерираат влошена дијастолна функција. Кај пациентките кои се лекувале со АТ и *trastuzumab*, како и во нашата студија, се регистрирале промени на страничните и септалните вредности на e' , како и зголемување на соодносот E/e' ($p < 0.01$) кои биле забележани шест месеци по отпочнувањето на терапијата и се следеле до 3 годишната контрола. При тоа влошена дијастолна функција се бележела кај 60% од пациентите по 1 година, 70% на крајот на втората година и дури кај 80% од пациентите после третата година од лекувањето.

Во нашето иследување на регресиона анализа просечната вредност на E/e' се издвои како независен предиктор за намалување на ЛКЕФ% кај пациентките со висок ризик од херцептинска токсичност. Притоа, за секоја единица пораст на E/e' односот доаѓа до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 0,356% (95%CI -0,581-(-0,131), $p=0,008$). Во претходно цитираната студија абнормалната дијастолна дисфункција беше поврзана со последователно опаѓање на ЛКЕФ% слично на резултатите од нашата анализа (-2,1; 95%CI: -3,1 до -1,2; $p<0,001$), како и со влошување на GLS% (-0,6; 95%CI: 0,1—1,1; $p<0,013$). Дијастолната дисфункција обично го следи влошувањето на систолната функција, но заклучок за редоследот на настанување на промените кај двете состојби не може да се донесе (227). Она што се чини логично е дека врз основа на бројни студии кои укажуваат на парцијално и/или комплетно опоравување на систолната функција по завршување или прекин на HER2/neu целната терапија, влошената дијастолна функција, следена кај пациенти со КД преку СМР се препознава како подолготраен феномен и токму затоа може да служи како маркер за *trastuzumab* индуцирана КТ. Позитивната корелација помеѓу ЛКЕФ% и односот на стапката на врвното полнење на ЛК со ЛККДВ, ($r=0,36$, $p=0,035$) кои ги претставуваат дијастолните промени измерени на 6 месеци, останала перзистентна и 18 месеци подоцна (228). Во нашата анализа, во која ја испитувавме корелацијата на дијастолните параметри во однос на херцептинскиот ризик, беше утврдено дека во сите временски точки корелацијата на e' вредностите на обата седа, како и нивната просечна вредност, значајно се поврзуваат со зголемен херцептински ризик.

Функција на десното срце кај пациентки третирани со антрациклински протокол и HER2/neu целна терапија секвенционално по претходен антрациклински протокол

Инволвираноста на десната комора (ДК) и прогностичката вредност на нејзините промени асоцирани со КТ терапија досега не е адекватно испитувана. Ограничениот број студии, особено оние кои претходно вклучувале ендомиокардна биопсија со сигурност потврдуваат дека ДК е несомнено афектирана од КТ, но дисфункцијата не е со ист интензитет како онаа на ЛК, т.е. често останува на

субклиничко ниво (229). Во нашата анализа кај пациентките кои се лекуваа со АТ протокол и беа со низок и среден КТ ризик се следеше сукцесивен раст на внтрешната димензија на десната преткомора (ДП), нејзиниот волумен (ДПВ) и индексираниот вредност (ДПВИ), како и внатрешните димензии на ДК и ДК истечен тракт со статистички значајни промени. Во исто време, се следеше намалување на движењето на трикуспидниот прстен во систола (TAPSE) и врвната ткивна брзина мерена со Ткивен Доплер (ДКs'TDI) со значајно опаѓање и промени кон последното мерење, како и сукцесивно опаѓање на глобалната ДК функција (FAC%). Во меѓугрупната споредба, значајно намалување на FAC% беше забележано 12 месеци по завршување на терапијата кај пациентите со среден ризик, а пак TAPSE остана статистички значајно намалено во текот на целиот период кај пациентите со среден во споредба со оние со низок ризик. Пациентките со висок КТ ризик немаа значајно влошени вредности во споредба со останатите пациентки. Вредностите на пулмоналниот систолен притисок во нашата анализа покажаа флукуации, иако во литературата се наведува тенденција за негово зголемување кај пациентите кои развиваат ЛК дисфункција. Истовремено, параметрите кои укажуваат на присуство на пулмонална хипертензија се независен предиктор за отсуство на ЛК функционално опоравување (217). ДК функција не е опфатена во критериумите за дефиниција на миокардна дисфункција асоцирана со КТ агензи, но досегашните ограничени истражувања сугерираат дека нарушувањата на ДК имаат прогностичка важност кај пациентите кои се лекуваат со АТ и/или *trastuzumab* (230). Студиите кои вклучуваат проценка на ДК функција со помош на миокардна деформација на слободниот ѕид на десното срце укажуваат на рани промени за време на терапијата, при што одредени резултати алудираат дека овие промени може да се детектираат дури и пред оние забележани кај ЛК (231, 232). Студии кои опфаќаат хистопатолошки анализи, потенцираат дека КТ го преферира субендокардот на срцето. Токму затоа и студиите кои вклучуваат миокардна деформација сведочат за рани промени на десното срце. ДК има потенок субендокард во споредба со доминантната ЛК, па се претпоставува дека ДК е покровка во однос на КТ терапија (233). Во мала студија на 37 пациенти (234), кај кои се испитувала ДК функција неколку часа по

првиот и вториот АТ циклус нотирано е прогресивно влошување на TAPSE, FAC% и DKS'TDI, а промените на FAC% и TAPSE директно корелирале со зголемување на NT-proBNP што укажува на постоење на ДК срцева слабост. Во студија на 46 пациентки со средна возраст и протокол на лекување слични со оние во нашето истражување (235), ДК дисуфункција ја следи прогресијата на ЛК дисфункција и се влошува до 12 месечно следење. Во овој период ДК дисфункција е процентуално е повеќе застапена во споредба со ЛК дисфункција (34% vs. 26%). Студиите кои не ја поддржуваат тезата дека десното срце е значително засегнато од КТ се базирани на мала кохорта испитаници што поттикнува мотив за понатамошни иследувања (236).

Како и кај пациентите кои се лекуваа само со АТ протокол, и кај пациентките кои продолжија да се лекуваат со HER2/neu целна терпија се следеше значајно зголемување на внатрешните димензии и волумени на ДП и ДК во текот на лекувањето. Особено статистички значајни промени беа забележани кај ДПВ и нивните индексирани вредности, иако останаа во рамките на референтните граници. Сепак, претходно опишаниот процес на ПК ремоделирање и вкупното зголемување на волумените, особено кај пациентите кои подолго време се лекуваат со КТ терапија, јасно ја покажуваат нејзината клучна улога. И вредностите TAPSE, DKS'TDI и променета на FAC% значајно опаѓаа до крајот на терапијата со херцептин, но за цело време во референтни рамки и без значајни разлики во меѓугрупните споредби. Во студија спроведена на 30 пациентки (237) лекувани според нашиот протокол кои развиле манифестна ЛК дисфункција, утврдено е дека вредноста на FAC% била значајно пониска во споредба со контролата (42 ± 7 vs. $47 \pm 6\%$, $P=0.01$), при што дури 40% од пациентките покажувале нарушување на ДК глобална миокардна деформација. По шест-месечно следење на 42 пациентки со HER2/neu позитивен КД лекувани со целна терапија и покрај значајните промени измерени со 2Д и TDI во однос на ЛК функција, кај ниту една пациентка не е забележано нарушувања на ДК функција (238). Се чини дека специфичната геометрија на ДК и проценката на нејзините перформанси со конвенционални методи често може да превидат значајни клинички нарушувања (239). Постојат студии (240) кои сведочат дека со проценка на ДК миокардна деформација се дијагностицираат нарушувања во ДК функција

значително почесто во споредба со ЛК (66% vs. 14%). Истите се прогресивни за време на АТ и *trastuzumab* третманот, се јавуваат аналогно со ЛК нарушување и се предиктори на понатамошна ЛК субклиничка дисфункција. Во студијата, редукција на ДК GLS% по завршување на АТ терапија е во значајна корелација и со влошување на ЛК GLS% после АТ терапија ($r=-0,40$, $p=0,006$) и после херцептинската терапија ($r=-0,62$, $p<0,0001$). Иако запоставена, ДК функција е значајно асоцирана со клиничкиот исход на севкупната кардиолошка патологија. Со повеќе сензитивни иследувања, како миокардна деформација и на останатите срцеви шуплини, се докажува глобалниот и униформен КТ ефект на целната терапија (241). Во нашата анализа миокардна деформација на ДК не се изведуваше.

Третман со антрациклиниска и HER2/неу целна терапија и валвуларна дисфункција

Поврзаноста на валвуларната дисфункција со АТ индуцирана КТ досега е ретко предмет на испитувања. Овој феномен претставува добро позната компликација од зрачната терапија, кој е одамна познат и директно поврзан со кумулативната радијациона доза. Во нашата анализа, на базалниот преглед 16 пациентки или 16% од испитаниците имаа митрална регургитација (МР). За време на лекувањето со АТ терапија, значајна МР беше забележана кај половина од пациентките на последниот преглед 12 месеци од завршување на терапијата (вкупно 50,8%) и истата беше значително повеќе застапена кај пациентките со среден ризик од КТ, во 73,3%. Функционалната МР е феномен ексклузивен за појава на регургитација од секундарна природа при прилично нормална морфологија на митралниот апарат, но зголемени и ремоделирани левосрцеви кавитети со намалена систолна функција. Изместувањето на папиларните мускули и нивна дис-синхронизација како последица на коморно ремоделирање, нарушени сили при отворање и затворање на митралниот апарат, нарушена коаптација на залистците, валвуларна фиброза, како и дилатација на коморните шуплини и валвуларниот анулус, претставуваат значајни фактори кои се тесно поврзани со интензитетот и степенот на тежината на МР (242). Во израелска студија спроведена на 141 пациентка

со КД (243), со слична просечна возраст и следени во временски точки споредливи со оние во нашата анализа, добиени се резултати кои се во согласност со нашите наоди. Во оваа студија кај пациентките третирани со АТ евидентирана е значајна појава на новонастаната МР од 4-19% ($p < 0,0001$) и 6-31% ($p = 0,003$) кај пациентките кои продолжиле да се лекуваат и со HER2/neu целна терапија, а при тоа и покрај статистички значајниот тренд на опаѓање, ЛКЕФ% и GLS% останале во референтни рамки во тек на целото истражување. Ваквите резултати во потполност кореспондираат со наодите од нашата студија. Во студија на хематолошки пациенти третирани со АТ (244), значајна валвуларна болест била регистрирана кај 16,7% од пациентите, од кои над 80% имале МР, што претставува трикратно зголемен ризик од валвуларна дисфункција споредбено со контролната група (OR:2,9; 95%CI: 1,5-5,8, $p = 0,002$). И во оваа студија процесите на ЛК ремоделирање и нарушена ЛК функција, се посочуваат како потенцијални механизми кои придонесуваат за развој на функционална МР. Истите ги согледавме и во нашите резултати: значајно наголемени ЛКДд и ЛКДс со зголемени ЛККДВ и ЛККСВ и значајно намалена ЛКЕФ%. Природниот процес на дегенеративно изменет валвуларен апарат кај пациенти од повозрасната група е значаен фактор кој ја олеснува КТ и е асоциран со зголемена подложност од АТ штетни ефекти. Но, Allen и сор. (245) исто така утврдуваат значителен процент на новостаната МР од 11,6% кај адолесценти лекувани со АТ, компарирано со 1,8% кај здрава контрола група ($p < 0,0001$). Испитаниците биле на средна возраст од 14 години, со сочувана ЛК функција, па стареењето на валвулата не може да се смета за веројатна причина за валвуларна дисфункција. Митралната регургитација се идентификува и како потенцијален ран предиктор за АТ кардиомиопатија. И во нашата анализа МР се издвои како предиктор за промена на ЛКЕФ% после АТ терапија. Па така, за секоја единица процент на отсуство на МР, доаѓа до зголемување на ЛКЕФ% за 1,661% (95%CI - 3,121-(-0,202), $p = 0,026$). Од друга страна пак, кога МР беше зависна варијабла во логистичката регресиона анализа, независен предиктор за нејзината појава беше назначениот АТ ризик т.е. според нашата ризик стратификација, возрасни пациенти со мултипли коморбидитети и претходни комбинирани ХТ и РТ третмани. Murbraech

и сор. (244) во своја студија на пациенти лекувани со АТ, го забележуваат истото. Останува понатамошна дебата за вистинската вредност на појавата на новонастана валвуларна дисфункција кај пациентите кои се лекуваат со АТ.

Значајна присуство на МР се следеше и кај пациентките кои се лекуваа со HER2/neu целна терапија; на крајот на терапијата со *trastuzumab*, МР се регистрираше кај високи 80,6% од сите пациентки, без посебна предилекција кон група со повисок ризик за КТ. Во студија на 119 пациентки, единствен предиктор за *trastuzumab* индуцирана КТ била базично постоење на МР, феномен кој досега не бил фокус на поголемите студии (246). Во студија спроведена на 141 пациентки со КД лекувани со АТ терапија (243), бројот на пациентки со новонастаната МР значајно се зголемувал во текот на лекувањето, а кај оние кои продолжиле да се лекуваат со *trastuzumab*, токму тој бил независен предиктор за појава на МР (OR 5,59, 95%CI: 1,95-16,6). Промени во геометријата на ЛК, ЛП како и нивните волумени, како и лесно редуцирана ЛК контрактилност особено кај пациентките претходно третирани и со АТ, реферираат и други студии кои сведочат за зголемен процент на МР кај пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија (247). Намалената ЛКЕФ% за време на терапијата е во директна корелација со валвуларната регургитација, но иако за цело време во референтни рамки како и во нашата анализа, примарни механизми на директна КТ со папиларна контрактилна дисфункција и некомплетна коаптација во отсуство на митрална ануларна дилатација веројатно најадекватно ја објаснува целокупната енигма. Во нашата анализа на линеарна регресија, МР се појави како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% после терапија со *trastuzumab* во групата на пациентките со висок ризик од херцептинска токсичност. Притоа за секоја единица зголемување на фреквенца на присуство на МР дојде до опаѓање на ЛКЕФ% после терапија за 3,489 % (95%CI -4,974-(-2,005), $p=0,001$).

И крајно се запрашуваме: знаејќи дека МР ја натценува вредноста на ЛКЕФ% и систолната функција на ЛК, со голем број на испитаници со МР од 80,6% кај пациентките кои се лекуваа со HER2/neu целна терапија, дали можеби пациентите со “сочувана” ЛКЕФ% на последното мерење е и исто така натценето??? Токму при вакви дилеми, улогата на определувањето на миокардната деформација, како метода

за откривање на субклиничка миокардна дисфункција го наоѓа своето големо значење. На крајот на херцептинската терапија, пациентите во нашето истражување имаа средна вредност на GLS% која беше на самата долна граница.

Миокардна деформација и субклиничка миокардна дисфункција кај пациентки третирани со антрациклински протокол и HER2/neu целна терапија секвенционално по претходен антрациклински протокол

Според актуелните официјални кардио-онколошки препораки на ESC проценката на глобалната миокардна деформација (GLS%) е вклучена во дефиницијата на асимптоматската ЛК миокардна дисфункција поврзани со канцер терапија. Па така, кај сите пациенти со сочувана ЛКЕФ% (>50%) и промена на GLS>15% од базичната вредност и/или појава на новонастанат пораст на срцеви биомаркери (hsTn и/или натриуретски пептиди) се поставува дијагноза на асимптоматска МДПКТ од лесен степен. И во нашата студија кај пациентките кои се лекуваа со АТ протокол и/или HER2/neu целна терапија после проценката на конвенционалните 2Д ехокардиографски параметри, се евалуираше и промената на глобалната миокардна деформација (GLS%). GLS% е квантитативна техника за мерење на глобалната функција на ЛК. Неговата најзначајна предност произлегува од способноста да се разликуваат активни од пасивни движења во миокардниот сегмент, што овозможува анализа на деформацијата независно од транслаторните движења на срцето. GLS% е најрелевантниот и најрепродуктивен параметар со широка клиничка употреба за определување на субтилни миокардни промени, супериорен во однос на стандардните ехокардиографски проценки. Во мета-анализа од 16 студии спроведени кај пациентки со КД лекувани со АТ и HER2/neu целна терапија (248), мониторирањето на систолната функција преку проценка на GLS% е најдоследен ехокардиографски параметар за детектирање на рани, субклинички систолни нарушувања во споредба со проценка на ЛКЕФ% во сите студии.

Редукцијата на GLS% го навестува опаѓањето на ЛКЕФ% (249). Во физиолошките процеси поврзани со развој на КТ од канцер терапија, одредени сегменти на миокардот се повеќе чувствителни на токсичната нокса, а

неафектираните сегменти компензаторно ја превземаат функцијата со краен исход на иницијално сочувана ЛКЕФ%. Одредувањето на миокардната деформација (глобална и сегментна) ја отсликува секоја промена на срцевата нарушена систолна функција. Во нашата анализа, кај пациентките кои се лекуваа со АТ протокол и беа со низок и среден ризик од развој на КТ, вредностите на сегментната и глобална миокардната деформација, како на базалните, така и вредностите 12 месеци по завршување на терапијата беа за цело време во референтни рамки. За цело време се следеше тренд на сукцесивно влошување на деформацијата определен во сите ехокардиографски погледи како и земен како глобална вредност. При тоа значајни промени меѓу сите мерења се бележеа во четиришуплинскиот поглед (A4), а отсуство на статистичка значајност во нашата анализа се следеше кај деформацијата на двошуплинскиот поглед (A2), која ја нотиравме и кај пациентките со висок ризик. Во студија спроведена на 78 пациентки со КД и сериско следење со определување на GLS% и ЛКЕФ% (250), субклиничката КТ дефинирана како влошување на GLS% од >15% се забележала кај 1,9% од пациентките по 30 дена од почеток на ХТ, 16,7% по 3 месеци и 19,7% по 6 месеци, споредбено со 4,5%, 3% и 6,6% последователно, доколку КТ се определувала преку опаѓање на ЛКЕФ%. Charbonnel и сор. (81) покажуваат дека и при терапија со АТ во ниски дози (150mg/m²) влошувањето на GLS% има значајна предиктивна вредност за идна КТ; вредност на GLS% од -17,45% (гранична долна вредност која се цени и во нашата анализа) детектира КТ со сензитивност од 67% и специфичност од 97%. Во нашата анализа процентуалното позитивизирање (влошување) на GLS% од базално ниво до 12 месеци по завршување на АТ терапија изнесуваше средно 3,98±7,12%, а ≥ 15% влошување на GLS% беше најдено кај 4 пациентки или 6,55% од вкупниот број испитаници (n=61). Кај пациентките со висок ризик од развој на КТ, процентуалното влошување на GLS% во истата временска рамка изнесуваше средно 3,28±11,38%, а влошување од ≥ 15% на GLS% имаше еден пациент или 14,3%. Според новите препораки на ESC (21), овие пациентки се класифицираа како пациентки со асимптоматска МДПКТ од лесен степен.

Во мултицентрична студија спроведена од Работната Група за КТ и кардиопротекција при Италијанското здружение за кардиологија (251) анализирани

се 146 пациентки со КД лекувани со АТ. Во текот на студијата е забележан пораст на hsTnI по 3 месеци (крај на АТ терапија), но како и во нашата студија зголемувањето не ја надминува референтната рамка. Истовремено кај 23% и 25,3% од пациентките ЛКЕФ% се намалува на контролните прегледи по 3 и 6 месеци, последователно, но без апсолутна вредност на ЛКЕФ од <50%, со што критериумите за МДПКТ не биле исполнети, исто како и во нашата студија. Сепак, значителни 61,6% од пациентките манифестирале релативна редукција на GLS од >15%, односно субклиничка МДПКТ, која била евидентирана на втората контрола по 6 месеци и покажувала стабилен тренд до крајот на студијата по една година. При тоа, влошување на миокардната деформација е забележано во сите сегменти, со предилекција за поголемо влошување во сегментите на предниот септум и апексот (251, 83), додека најмали промени се регистрирани во долниот сид (83). Овој наод беше забележан и во нашата анализа, т.е. A2с погледот покажа најдобри вредности на ЛК деформација (-19,63% $\pm$ 2,27 A2 vs. -19,21 $\pm$ 2,53% APLAX vs. -18,72 $\pm$ 2,41% A4с). Poterucha и сор. (252) веруваат дека зголемена експозиција на вкупни кумулативни АТ дози во терминална циркулација како и различен одговор на сидниот стрес во однос на ЛК геометрија е веројатниот механизам на дејство и објаснување за предимно регионалната, влошена деформација во апикалните сегменти. И други студии пак ја потврдуваат неуниформната редукција на ЛК деформација, но Ali Sadeq (192) и Stoodly со сор. (253) ценат дека апикалните сегменти се најпрезервирани во однос на другите сегменти, спротивно на наодите на Италијанското Кардиолошко Здружение (251).

Во нашата анализа на меѓугрупна споредба, пациентките со среден ризик од АТ кардиотоксичност, покажаа статистички значајно поголемо влошување на лонгитудиналната миокардна деформација во сите временски точки во споредба со оние со низок ризик при мерењата во сите три ехокардиографски погледи, како и глобалната деформација. Пациентките со среден ризик статистички значајно се разликуваа и според бројот на присутни сегменти со лонгитудинална деформација од <13% (LS<13%), при што за цело време на студијата имаа поголем број на вакви сегменти, со тенденција на влошување кон последниот преглед. GLS% покажа влошување од средно 4,72% кај пациентките со низок ризик, односно 3,78% кај оние

со среден, што навидум изгледа парадоксално, но треба да се има предвид дека оние со среден ризик имаа и значајно пониски почетни вредности на GLS%. Во литературата бројни публикации ја истакнуваат исклучителната важност на следењето на систолната функција на ЛК преку промена на GLS% (69, 82, 87, 248, 251, 254, 255). Вредностите на GLS% и ЛКЕФ% се во директна меѓусебна корелација (256). Во мета-анализа од 21 студија и над 1700 пациенти третирани со АТ и/или *trastuzumab* (84), утврдено е дека апсолутната вредност на влошување на GLS% е асоцирана со 12 пати поголем ризик за појава на КТ збиднувања и значајни промени на ЛКЕФ%. Раната детекција на субклиничка миокардна дисфункција е од клучно значење за предикција на понатамошни клинички значајни систолни нарушувања и СС (257). Развој на манифестна СС индуцирана од канцер КТ терапија е поврзан со значајно полоша прогноза на двегодишно преживување од само 60%, што е 3,5 пати полошо во споредба со исходот кај идиопатската дилатациона кардиомиопатија (14). Според најновите официјални препораки, дијагностицирањето на субклиничка миокардна дисфункција е релативна индикација за отпочнување кардиопротективна терапија. Анализата на податоците од над 1504 пациенти со канцер добиени од три големи бази на податоци (83), покажа дека промената на GLS% од 10-15% се забележува и порано од она што порано било дефинирано како КТ доза и навестува значајно опаѓање на ЛКЕФ% и појава на клиничка и субклиничка СС. Во анализата на корелациите покажавме дека поголемиот АТ ризик е поврзан со значајно влошување на миокардната деформација мерена на сите пресеци и како глобална, за време на целата студија. Така, корелацијата на GLS% со изразеноста на степенот на АТ ризик изнесуваше $r=-0,486$; $r=-0,445$, $r=-0,465$; $p=0,0001$ во трите временски точки, последователно. Во литературата не пронајдовме директна ваква споредба, но намалени вредности на GLS% три месеци од почеток на АТ терапија се во значајна, позитивна корелација со опаѓање на ЛКЕФ на <50% една година по завршување на терапијата ($p<0,0001$) (254) и има силна прогностичка вредност во предвидување MACE (HR 0,50, 95% CI 0,36-0,69; $p<0,002$) (173).

По споредба на повеќе групи, односно сите пациентки третирани со АТ, а според различен степен на КТ ризик, пациентите со висок ризик имаа статистички

значајно најмногу позитивизирани вредности за сите мерења на ЛК деформација, како и најголем број на сегменти со $LS < 13\%$. ЛК деформација беше под референтната вредност, но сè уште над долната нормална референтна вредност од -17% . Она што всушност беше од најголемо значење во ова истражување е вредноста на GLS% во предикција на рана КТ пред промени во ЛКЕФ%. Па така кога во линеарна регресиона анализа ја внесовме ЛКЕФ% после терапија како зависна варијабла, а како независни варијабли ги внесовме параметрите кои покажаа значајни или гранично значајни корелации со параметрите кои имплицираат ЛК систолна функција, резултатите го издвоија GLS% после терапија како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ%. При тоа за секоја единица влошување на GLS% доаѓа до намалување на ЛКЕФ% после терапија за $0,579\%$ ($95\%CI$ $0,163-0,994$, $p = 0,007$). Во литературата се среќаваат бројни истражувања кои укажуваат дека GLS% е независен предиктор на опаѓање на ЛКЕФ% и појава на МДПКТ (81, 106, 107, 218, 258). Suerken и сор. (195) посочуваат дека влошување на $GLS > 10\%$ три месеци по почеток на терапијата, со мала промена на ЛККДВ претставува предиктор за намалување на ЛКЕФ од $> 5\%$ по 24 месеци следење. Во студија пак, спроведена на 84 пациенти лекувани со АТ (260), промена на миокардната деформација во базалните сегменти од $\leq 15\%$ е предиктивна за опаѓање на ЛКЕФ% и појава на МДПКТ ($p = 0,002$). Во мета-анализа од 4 студии (261), GLS% е и предиктор за развој на симптоматска КТ (HR $1,46$; $95\%CI$ $1,34-1,58$, $p < 0,001$).

Согласно обемната литература која ја разгледувавме, се обидовме да идентификуваме колку е присутна субклиничката систолна дисфункција ако ја дефинираме како процент на опаѓање/влошување при последното мерење во споредба со базалното, во однос на повеќе значајни параметри кои ги разгледувавме: на ЛКЕФ% за $> 10\%$ (параметар кој го следат сите релевантни кардио-онколошки здруженија), на GLS% за $> 10\%$ (пациенти под особен ризик за понатамошна КТ), за присутна ЛКЕФ% од $< 52\%$ (долна граница според референтните здруженија) и GLS% од $\leq 17\%$. (долна нормална граница за апаратот на кои определувавме миокардна деформација). По рекласификација на пациентите, вкупно 37 пациентки од оние кои се лекуваа со АТ терапија ($n = 68$) на крајот на терапијата имаа

субклиничка МДПКТ, односно 54,4% од пациентите и речиси идентична застапеност кај пациентките со низок и умерен ризик. Во бинарната логистичка регресиона анализа, кога како зависна варијабла ја одредивме ЛК дисфункција, а како независните параметри со значајни корелации со неа, освен GLS% и LS%<13%, резултатите покажаа дека ризикот од појава на субклиничка ЛК дисфункција е 0,853 пати поголем доколку дојде до опаѓање на ЛКЕФ% (OR=0,853; 95%CI 0.759-0,959, p=0,008) со сензитивност на моделот од 40%, и специфичност 92%. Кога на истите независни варијабли се додадоа GLS% и бројот на сегменти со LS%<13%, резултатите покажаа дека ризикот од појава на ЛК субклиничка дисфункција е 0,55 пати поголем доколку дојде до влошување на GLS% (OR=0,558; 95%CI 0.408-0,763, p=0,0001). Сензитивноста на овој модел беше и натаму релативно ниска од 52%, но специфичноста беше многу висока од 95%. Во литературата пронајдовме податок дека базичниот GLS% со апсолутна вредност од 17,5% е предиктор за рана детекција на АТ кардиотоксичност со сензитивност на моделот од 73% и специфичност од 80% и AUC со вредност од 0,785 (p=0,047) (262). Во друга студија со крајна цел опаѓање на ЛКЕФ% <50%, вредноста на базалниот GLS% е значајно асоцирана со КТ три месеци по отпочнување АТ терапија (OR=1,19, p=0.041), а базичниот GLS% значајно се разликувал меѓу пациентите кои пројавиле КТ и оние кои не (p=0.023) (296). Податоци блиски на нашите не успеавме да најдеме.

Значењето на промената на миокардната деформација игра голема улога и во донесувањето одлука околу отпочнување на кардиопротективна терапија кај пациентите со ЛК дисфункција поврзана со КТ терапија. Па така, кај сите пациентки со симптоматска СС и кај оние со тешка и умерена форма на асимптоматска СС задолжително е отпочнување терапија според официјалните препораки и водичи за третман на пациенти со СС (49). Кај пациентите со асимптоматска лесна МДПКТ и промена на GLS%>15% од базалната вредност треба да се земе предвид отпочнување на терапија. Во голема, интернационална, мултицентрична, рандомизирана и контролирана клиничка студија, (SUCCOUR trial) (263), 331 пациент со најмалку еден РФ, третирани со АТ беа рандомизирани во две групи: една што отпочнува кардиопротективна терапија после опаѓање на ЛКЕФ% од >10% и друга што

започнува терапија при влошување на GLS% од >12%. Крајната цел била следење на динамика на промена на ЛКЕФ% во тек на 12 месеци или појава на МДПКТ. Во групата која била водена според критериумот за влошување на GLS% од >12%, по 12 месечно следење, значајно повеќе пациенти користеле кардиопротективна терапија и помалку ги исполнувале критериумите за МДПКТ (5.8% *vs.* 13.7%; $p = 0.02$), иако промената на ЛКЕФ% не се разликувала значајно. Пациентите кои биле лекувани со кардиопротективна терапија и водени според опаѓање на ЛКЕФ% од >10%, на крајот на следењето по 12 месеци имале значајно поголемо опаѓање на ЛКЕФ% споредбено со пациентите во групата следени според динамиката на GLS% ($9.1 \pm 10.9\%$ *vs.* $2.9 \pm 7.4\%$; $p = 0.03$). Студијата има непроценливо значење истакнувајќи дека следењето на пациентите преку проценка на промена ЛК деформација овозможува рана дијагноза на МДПКТ, навремена примена на соодветна терапија и превенција од понатамошно влошување на ЛКЕФ%. И други студии ја анализираат иницијализацијата на терапија како примарна или секундарна превенција за развој од МДПКТ, инспирирани и водени од промените на GLS% (90).

Во нашето испитување имаше една пациентка која во текот на лекувањето почина. Пациентката беше на 72 годишна возраст со хормон негативен, HER2/neu позитивен КД во стадиум IIb и со умерен степен на ризик за развој на КТ (возраст, ХТА, пушење). Во базалната лабораторија беа евидентирани хиперхолестеролемија и лесно зголемени вредности на гликемијата, за кои пациентката не примаше терапија. Базалните ехокардиографски параметри беа во рамките на референтните вредности (ЛКЕФ%=61%; GLS%=-19,1% последователно). Пациентката финализираше четири циклуси АТ протокол со вкупна кумулативна доза од 235,29mg/m², со лоша толеранција меѓу циклусите и без значајни ехокардиографски и биомаркерски промени во споредба со базалниот преглед. Десет дена по завршување на АТ терапија кај пациентката поради болки во стомакот, дијареа, повраќање и општа лоша состојба, била реализирана лабораторија во приватна установа, каде се добиени покачени вредности на cTn, но не беше назначено по која метода е работена анализата, ниту за кој тип на cTn се работи. Вонредниот контролен преглед во нашата установа два дена подоцна покажа уредни вредности на hSTnI (0,689 ng/ml),

уреден електрокардиограм, а и вонредната TTE контрола беше без значајни промени во однос на претходните прегледи (LKEФ%=60%, GLS%=-18,0%). Пациентката одби да побара консултација со својот онколог. Четири дена подоцна пациентката починала во домашни услови. По последниот извештај од повикот на Итната Медицинска Помош сè уште се жалела на упорни болки во стомакот, гадење и повраќање. Пациентката воопшто не отпочна лекување со HER2/neu целна терапија, а причината за нејзината смрт остана непозната.

И кај пациентките кои продолжија да се лекуваат со HER2/neu целен протокол после АТ терапија се следеше сукцесивно влошување на ЛК деформација со најпозитивни (влошени) вредности на последното мерење, на крај на терапијата со херцептин. Најголем број статистички значајни промени беа забележани во однос на промените на GLS%, а вредностите се движеа под референтната граница, но сè уште над долната нормална вредност. За разлика од пациентите кои се лекуваа само со АТ протокол, кај пациентите кои се лекуваа секвенционално и со HER2/neu целна терапија, најниска вредност на ЛК деформација се пратеше во двошуплинскиот поглед кај пациентките со среден ризик од *trastuzumab* КТ, додека кај оние со висок ризик речиси и да немаше регионални разлики. Студиите кои вклучувале анализа на регионалната деформација кај пациенти кои се лекувале со HER2/neu целна терапија укажуваат на влошена ЛК деформација особено во септалните, антеросепталните, антеролатералните и апикалните сегменти (264), а во студија на пациентки со *trastuzumab* асоцирана КТ и развиена манифестна СС кои се следеле со помош на СМР, присуството на контрастно засилување се нотирало субепикардно во латералните сегменти на ЛК (218, 265).

Кај пациентките кои примале HER2/neu целна терапија секвенционално по АТ протокол евидентиран е поголем број на пациентки со значајно влошен GLS%. Во истата студија на Zito и сор., претходно цитирана (251), пациентите третирани со *trastuzumab* по АТ терапија покажале најзначајно намалување на GLS% по 12 месеци следење во споредба со пациентите третирани со други терапевтски протоколи ($p=0,031$). Во исто време влошувањето на GLS% во оваа група настанало најрано во споредба со другите и за цело време се нотирале најпозитивни вредности т.е. ЛК

деформација укажувала на најсериозно миокардно оштетување. Во нашата анализа процентуалното влошување (позитивизирање) на GLS% од базално ниво до после завршување на терапијата со херцептин, кај 31 пациентка изнесуваше средно $7,64 \pm 7,12\%$. Над 15% влошување на GLS% беше најдено кај 7 пациентки или кај 22,4% од вкупниот број испитаници, кои всушност беа пациенти со дијагностицирана асимптоматска МДПКТ од лесен степен (не се вбројува пациентката која имаше асимптоматска МДПКТ од умерен степен) и беа значајно повеќе од 6,55% од пациентките кои се лекуваа само со АТ. Во научната литература се следат бројни истражувања кои ја нагласуваат значајната улога на GLS% во предвидувањето на рана субклиничка КТ индуцирана од *trastuzumab*. Negishi и сор. (106) известуваат за влошување на GLS% шест месеци порано од регистрираната КТ на 12 месеци кај пациентки третирани со *trastuzumab*, при што ова намалување покажува најсилна предиктивна вредност за подоцнежено намалување на ЛКЕФ%. Исто така уверуваат дека оптималниот праг за детекција на намалување на ЛКЕФ% е влошување на GLS% од 11% (95% CI: 8,3%-14,6%), со сензитивност од 65% и специфичност од 94%. Во проспективна студија на 277 испитаници со КД (266), пациентките третирани со *trastuzumab* после терапија со АТ имале најголемо опаѓање на ЛКЕФ% после 12 месеци, како и на тригодишната контрола $[(-6.6\%, (95\%CI -8.2, -5.0\%); -2.8\%, (95\%CI -4.8, -0.8\%), \text{последователно}]$, во споредба со испитаничките кои биле лекувани со секој од третманите поединечно. При тоа раните промени на ЛК деформација на 4-6 месеци покажале директна корелација со опаѓањето на ЛКЕФ% по едно и две-годишното следење, нејзиното опоравување, како и со појава на симптоми поради влошена СС. Van der Linde и сор. (267) посочуваат дека GLS% реално опаѓа 30 дена пред детектибилно опаѓање на ЛКЕФ% одредена со 3Д ехокардиографија. Истовремено GLS% е во негативна корелација со ЛКЕФ% ($r = -0,360, p < 0,001$) и претставува независен предиктор за намалена ЛКЕФ% на следниот ехокардиографски преглед $[\beta = -0.6, (95\%CI (-1.0-0.2), p < 0.006]$. Во нашето испитување анализиравме корелација помеѓу ЛК деформација и степенот на херцептински ризик, при што значајна корелација беше утврдена единствено на надолжниот апикален ехокардиографски прозорец со повисокиот херцептински

ризик во сите временски интервали. Слично споредување не најдовме во литературата. Во нашата анализа на линеарна регресија, GLS% измерено по терапија со херцептин се идентификува како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ%. Притоа за секоја единица влошување на GLS% доаѓа до намалување на ЛКЕФ% после терапија со херцептин за 1,108 % (95% CI 0,506-1,711, $p=0,001$). Бројни други истражувања исто така укажуваат на предиктивната вредност на GLS% во раната детекција на МДПКТ кај пациентки кои се лекуваат со херцептин (218, 268).

Субклиничката систолна дисфункција се обидовме да ја дефинираме и кај пациентките кои се лекуваа и со HER2/neu целна терапија а според истите значајни параметри кои ги разгледувавме кај пациентките со АТ терапија, како процент на опаѓање при последното мерење во однос на базалното. По рекласификација на пациентите, вкупно 16 пациентки од оние кои се лекуваа со HER2/neu целна терапија ($n=31$) на крајот на терапијата имаа субклиничка МДПКТ, односно 51,6%. Пациентките со среден ризик од херцептинска КТ беа застапени со 55%, а оние со висок со 45,5%. Во бинарната логистичка регресиона анализа, кога како зависна варијабла ја зедовме ЛК дисфункција согласно прифатените критериуми, а како независни сите параметри со значајни корелации со неа, освен GLS%, резултатите покажаа дека ризикот од појава на субклиничка ЛК дисфункција е 1,47 пати поголем доколку дојде до пораст на ЛКДс ($OR=1,470$; 95%CI 1.084-1,994, $p=0,013$) со сензитивност на моделот од 59%, и специфичност од 82%. Исто така кога беше направена корелација помеѓу ЛК дисфункција со процентуалната промена на следените параметри, во логистичка регресиона анализа забележавме дека ризикот од појава на субклиничка ЛК дисфункција е 1,5 пати поголем доколку дојде до поголема процентуалната промена на ЛКЕФ% ($OR=1,508$; 95%CI 0,988-2,304, $p=0,057$), односно е 1,46 пати поголем доколку дојде до поголема процентуална промена на GLS% ($OR=1,464$; 95%CI 1,059-2,2023, $p=0,021$) од базалното до ниво после терапија. Оптималната сензитивност на моделот со процентуалната промена на ЛКЕФ% и GLS% да идентификува субклиничка ЛК дисфункција беше висока од 90%, и многу висока специфичност од 95%. Во литературата се реферира предиктивната вредност

на GLS% од <19% на крај на АТ терапија во детекција на пациентите со висок ризик од КТ. Истата во овој модел има сензитивност од 74% и специфичност од 73% (107).

Следењето на појава на МДПКТ со примена на GLS% кај пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија овозможува и ран терапевтски пристап, кој најчесто доведува до можност за продолжување со целната терапија, успешно комплетирање на целокупното лекување и брзо опоравување на ЛК функција. Исто како што било забележано и во студијата SUCCOUR (263) која следела пациентки на АТ протокол, Santoro и сор. (269) иницирале кардиопротективна терапија кај пациентки кои развиле субклиничка (влошување на GLS% од >15%) и манифестна СС (ЛКЕФ% од <50%) кај пациентки со HER2/neu-позитивен КД кои се лекувале со целна терапија и притоа 99,1% од пациентките го завршиле лекувањето. И покрај фактот што на крајот од терапијата се забележало намалување и на GLS% и на ЛКЕФ% во однос на базалните вредности, влошување на GLS% од >15% овозможил детекција на субклиничка МДПКТ со преваленца од 23,3%, дури и кога ЛКЕФ% останала во референтни рамки. Кај пациентките кај кои МДПКТ се дијагностицирала со влошување на GLS%, дури 96,5% успешно ја заршиле планираната терапија, а кај ниту една од нив не се забележала прогресија на ЛК дисфункција кон напреднат стадиум. GLS% има клучна улога и во водењето на пациентите во однос на избор на терапија и лекување од СС.

Глобалната ЛК деформација игра значајна улога и во следењето на пациентите по завршување на канцер токсичната терапија. Во студија спроведена на 40 пациентки лекувани со АТ и *trastuzumab* со сочувана ЛКЕФ% (212) на крајот на HER2/neu целната терапија, по просечно 7.8 години од завршувањето на лекувањето, кај 25% од пациентките била забележана ЛКЕФ% од <50%. Од друга страна, пак, GLS% бил редуциран во обете групи, независно од тоа дали имале намалена или сочувана ЛКЕФ%, што укажува на присуство на субклиничка миокардна дисфункција кај сите пациентки.

Во исто време, комбинирано следење на сериското влошување на GLS% заедно со новонастанат пораст на тропонин дополнително ја зголемува предиктивната вредност и рана дијагноза на МДПКТ. Во студија на 95 пациентки со

ран стадиум на HER2/neu позитивен КД, Oristrell и сор. (210) регистрирале појава на лесна асимптоматска форма на МДПКТ кај 60% од пациентките. При тоа, истата се регистрирала преку пораст на тропонин кај 38,9% од пациентките, 37,9% имале влошување на GLS% од >15%, а 16,8% ги имале и двете нарушувања. Промените на тропонин и GLS% имале висока негативна предиктивна вредност за појава на умерена/тешка МДПКТ, 95,1% и 99% последователно. Анализа на двата параметри следевме и во нашата студија. Покачени концентрации на hsTnI над референтната вредност, во текот на целото истражување забележавме кај вкупно шест пациентки или 6% од вкупниот број на испитаници (6/100): две пациентки кои се лекуваа само со АТ протокол, со умерен ризик за развој на КТ и на крај на АТ терапија; една пациентка со висок ризик за КТ и покачена вредност на hsTnI по третиот АТ циклус и кај три пациентки кои продолжија секвенционално да се лекуваат со HER2/neu целна терапија, со висок ризик за развој на КТ, и сите три во различни временски рамки: едната на крај на АТ терапија, втората шест месеци по започнување на херцептинската терапија, а третата на крајот (во анализата беше изземена пациентката со умерен степен МДПКТ и опаѓање на ЛКЕФ%). Повторуваме, релативно влошување на GLS% од >15% од базално ниво до 12 месеци по завршување на АТ терапија, за време на целата анализа забележавме кај 4 пациентки или вкупно 6,55% од вкупниот број на испитаници кои се лекуваа само со АТ протокол и имаа низок и среден ризик за развој на КТ, една пациентка или вкупно 14,3% од оние кои се лекуваа со АТ и имаа висок ризик од развој на КТ и 7 пациентки од оние кои продолжија секвенционално да примаат и херцептинска терапија а се следеа до крајот на лекувањето, односно 22,4% од вкупниот број на пациентки кои се лекуваа со целна терапија (n=31). Свкупно, релативно влошување на GLS% од >15% во целото истражување, забележавме кај 12 пациентки, односно кај 12% од сите испитанички (12/100). И обете нарушувања покачен hsTnI и влошување на GLS% од >15% од базалната вредност се забележаа кај една пациентка. Крајно во нашата анализа имаше вкупно 17 пациентки со дијагностицирана МДПКТ од лесен степен, односно инциденца на субклиничка миокардна дисфункција од 17%. И други студии, исто така укажуваат на висока

сензитивност и негативна предиктивна вредност при комбинирано следење на двата параметри, како и синергистичко предвидување на КТ (33, 83, 106-108). Определување на GLS% и hsTnI на крај на АТ терапија кај пациентки кои продолжуваат да се лекуваат секвенционално со *trastuzumab*, е предиктор за субсеквентна КТ ($p < 0,0001$ и $p = 0,04$ соодветно). Во студија спроведена на 81 пациентка (107), GLS% средно се намали за $15 \pm 3\%$, порастот на hsTnI беше најголем на крај на АТ терапија, а ЛКЕФ% иако имаше тренд на опаѓање за цело време останато во референтни рамки, исто како и кај нашите пациентки. И во студијата на Sawaya и сор. (270) спроведена кај пациентки кои се лекуваат со АТ и целна терапија, со испитување на повеќе ехокардиографски параметри кои ја оценуваат систолната и дијастолната функција, како и СБ, единствено GLS% и детектибилен hsTnI покажале предиктивна вредност за детекција на КТ. При тоа, влошување на GLS% на три месеци во однос на базалното ниво и појава на детектибилен hsTnI на три месеци претставувале независни предиктори за КТ на шест месеци. (OR 500, 95% CI 6,7-110,000, $p = 0,01$ и OR 9,0 95% CI 1,8-50, $p = 0,006$ последователно).

Во нашето испитување, забележавме само една пациентка која во тек на лекувањето разви умерен степен на асимптоматска МДПКТ. Се работеше за 41 годишна пациентка со HER2/neu позитивен КД во напреднат стадиум IIIС. Базичниот ризик за развој од АТ кардиотоксичност беше низок со скор 1 (РФ- пушење), а базалните лабораториски и ехокардиографски параметри беа во референтни рамки (ЛКЕФ%=64%; GLS%=19,6%). На првата контрола по завршување на АТ терапија со вкупна кумулативна доза од 230,0 mg/m², ЛКЕФ% изнесуваше 60%, GLS% беше – 17,0% (релативно влошување од 13% во однос на базалната вредност), а вредностите на hsTnI останаа во референтни рамки. По ова, пациентката отпочна HER2/neu целна терапија со *trastuzumab*. На втората контрола, три месеци по отпочнување на терапијата, беше забележано намалување на ЛКЕФ% до гранична вредност од 53%, како и влошување на GLS% со вредност од -15,7% што е под референтните граници. Над референтни вредности, беше и hsTnI, со концентрација од 1,20 ng/ml, исто така. Кај пациентката беше отпочната терапија за СС според официјалните препораки, (49) без SGLT2 инхибитор поради приватни причини. На следните контроли се следеше

прогресивно опаѓање/влошување на ЛКЕФ% и GLS% со најниски вредности од 47% и -12,9% последователно, на петтата контрола т.е. 9 месеци од отпочнувањето на терапијата со херцептин и за цело време пропратена со позитивна биомаркерска активност и највисоки вредности на hsTnI = 1,28 ng/ml. По оваа контрола кај пациентката, сепак се отпочна и терапија со SGLT2 инхибитор. Пациентката за цело време остана без симптоми. Од останатите параметри, на контролата девет месеци по започнување на терапијата со херцептин издвојуваме: ЛКДд=59mm, ЛКДс=45mm, ЛККДВИ= 74,32ml/m², ЛККСВИ= 38,8ml/m², TAPSE=17mm, FAC=33,3%, E/e'=12,69, САДи= 1,24 со патолошки вредности во базалните сегменти на предно-страничниот сид и долниот сегмент на септумот. Поради возраста и напреднатиот стадиум на болеста, како и особената корист од терапијата, одлуката на онкологот беше продолжување на целната терапија. Последната контрола беше со подобрени вредности на ЛКЕФ% и GLS% од 51% и -14,2% последователно и сè уште hsTnI над горната граница на референтни вредности. И покрај тоа што во нашата анализа пациентките не се следеа по завршување на *trastuzumab* терапијата, кај оваа пациентка се вршеа блиски контроли и потоа, на 6 месеци по завршување на целната терапија биомаркерската контрола беше со уредни вредности, а вредностите на ЛКЕФ% и GLS% беа 54% и -16,1% последователно. Пациентката за цело време беше на терапија согласно официјалните препораки (49).

Крајно, потенцираме дека, после сеопфатната анализа на обемната достапна литература, констатираме дека постојат доста недостатоци и во однос на дијагнозата и во однос на третманот на МДПКТ. И за пациентките кои според новите водичи ќе се класифицираат како пациенти со асимптомтска СС од лесен степен (според промена на GLS% и/или новонастанат пораст на СБ), нема јасни препораки околу нивното лекување (21). Официјалните кардио-онколошки препораки кај овие пациенти советуваат “да се земе предвид” отпочнување соодветна терапија, а според новата ревизија на водичите за СС, токму овие пациенти кои се со срцева слабост со сочувана ЛКЕФ% (HFpEF) доживеаја револуција во нивното лекување, па препораките за нивното лекување ја имаат највисоката класа. (271) Зачудувачки спротивно, според официјалните ASCO водичи (197), не се препорачува

мониторирање на нискоризични пациенти, кои ќе се лекуваат со стандардни или ниски дози на АТ (до вкупна кумулативна доза од 240mg/m²) кај кои следи HER2/neu целна терапија, како и лекување само на симптоматски пациенти. Истите препорачуваат дијагноза на МДПКТ базирана на клинички симптоми, а со објаснување за избегнување на јатрогенизација и предизвикување стрес кај пациентите, како и намалување на трошоците за лекување. Според официјалните препораки за СС, речиси половина од вкупниот број на пациенти веќе се дијагностицираат со HFpEF (49). Токму оваа група заслужува особено внимание во кардио-онкологијата, бидејќи најголемиот број на пациенти со МДПКТ нејзе и припаѓаат. За дијагноза на пациентите со HFpEF во ран стадиум на болеста, несомнено проценката на миокардната деформација има најголем придонес. Одредување на GLS% пред отпочнување на КТ терапија и имплементација на неговата вредност во базичната ризик стратификација можеби е следниот чекор со кој пореално ќе се диференцираат пациентите со вистински сочувана ЛКЕФ% (272). Намалување на GLS% под долната референтна граница во сериско следење на пациентите, се чини не е сензитивен маркер за предикција на КТ (83), но студии од понов датум посочуваат дека токму апсолутната вредност на базичниот GLS% е клучна за зачувување на вредноста на GLS% после едно-годишно следење, а не релативното влошување (273). Дополнително, доколку се потврдат наодите од оваа студија кои укажуваат дека пациентите со редукција на GLS% од >10% се пациенти “под ризик”, тогаш нашите 12% пациенти со редукција на GLS% од >15% и МДПКТ ќе се рекласифицираат во вкупно 25% кај кои забележавме влошување на GLS% од >10%, што значи дека една од четири наши пациентки се под реален ризик од развој на КТ. Пред официјалните препораки и според старата класификација, во нашата анализа само една пациентка ќе се дефинираше со МДПКТ (пациентката со умерен степен на асимптоматска МДПКТ), но согласно последната дефиниција, дури 17% од пациентките беа редефинирани дека имаат МДПКТ. И во литературата после рекласификација на пациентките според новите водичи, се реферира 30% наголемување на инциденцата на кој било тип на КТ ($p<0,0001$) (274).

Зрачна терапија

Во нашата анализа, зрачна терапија (радиотерапија-РТ) беше применета кај 57 пациентки. Од нив 27 пациентки или 47,4% се лекуваа со РТ на десна дојка (РТД), а 30 пациентки или 52,6% на лева дојка (РТЛ). Средната возраст на оваа подгрупа (55,28 години) беше идентична со онаа на главната група, а и вкупната индексирана АТ доза пред РТ беше приближно идентична (221,198mg/m²). Сите пациентки претходно се лекуваа со АТ протокол, од кои 25 со низок ризик од КТ (43,9%), 26 пациентки со умерен ризик (45,6%) и 6 пациентки со висок ризик (10,5%). Од овие пациентки 14 продолжија да се лекуваат со HER2/neu целна терапија, од кои подеднакво застапени и пациентките со умерен и со висок ризик од херцептинска КТ (7 пациентки). РТ се спроведувааше на линеарен акцелератор, по претходна компјутерска симулација и применета вкупна зрачна доза од 41,25Gy, најчесто поделени во 15 фракции или три-неделен интервал. Податоците на применета РТ не ги споредувавме со светската литература, бидејќи од самиот почеток се следеше обсервациона пристрастност (bias) т.е. селектиравме пациентки кај кои ќе биде применета РТ. Како и да е, РТ често ја надополнува ХТ како севкупна адјувантна и неoadјувантна терапија кај пациентите со КД кои подложат на радикален третман, го намалува локалниот рецидив кај 2/3 од пациентките, го намалува ризикот од далечно метастазирање и значајно придонесува за севкупното продолжено преживување без присуство на основната болест (275).

Следењето на пациентките кои се лекуваа со РТ се вршеше во две точки: базичен преглед, пред отпочнување на АТ протокол со кои се лекуваа сите пациентки и 12 месеци по завршување на РТ. Во минатото кога се употребувале високи зрачни дози без соодветна срцева протекција, се сретнувале срцеви промени предизвикани од РТ и во акутен сетинг, најчесто како радијациски миоперикардитис. Во денешна ера, кога РТ се служи со модерни зрачни техники, компликациите од неа речиси секогаш се гледаат како хронични последици. Како и да е, рани промени на назначена ехогеност особено на предните сегменти на срцето кои се експозициски пооптеретени се забележуваат и еден час по РТ и кај пациенти кои не се лекуваат со

дополнителни КТ хемотерапевтски агенци (276). РТ се поврзува со зголемен ризик од коронарна артериска болест (КАБ), перикардна и валвуларна болест, кардиомиопатија и аритмии (277). Во нашата анализа немаше ниту една пациентка со значајни перикардни промени, а една пациентка со висок ризик од АТ кардиотоксичност се дијагностицираше со новонастаната преткоморна фибрилација за време на РТ која следеше по завршениот АТ протокол, но не можеме со сигурност да заклучиме дали истата продонесе до нејзиниот развој. Една пациентка, која на базичниот преглед се презентираше со дијагноза на срцева слабост со сочувана ЛКЕФ% по комплетирање на АТ и РТ манифестираше симптоми на интензивен замор, гушење и нетолеранција на напор, но на елективната коронарографија немаше значајна обструктивна КАБ.

Во литературата, РТ се поврзува со назначена КТ кај пациентките кои се лекуваат со повисоки ХТ дози, мултипли ХТ режими комбинирани со РТ и РТ на лева дојка (174, 278). Кардиотоксичноста предизвикана од РТ е потенцирана кај пациенти со претходни КВЗ и присутни други КВ ризик фактори, а кај пациентките кои развиваат МДПКТ, покрај другите фактори кои влијаат на опоравувањето на ЛКЕФ%, повисока средна срцева доза (МНД) и РТЛ придонесуваат кон некомплетно опоравување (177). Кај пациенките кои се лекуваат со РТ нема безбеден праг на МНД со кој ЛК не е загрозена, а пациентките кои ќе се презентираат со исхемична срцева болест и сочувана ЛКЕФ% долго по завршување на терапијата е сè поголем (279). Претходно применета ХТ особено со АТ ја зголемува радиосензитивноста, но истовремено овие пациенти се под особен ризик за дополнителна РТ индуцирана кардиотоксичност, па официјалните препораки предложуваат ризик категоризација врз основа на претходно примената вкупна АТ кумулативна доза и МНД (21).

Пациентите кои се лекуваат со РТ имаат значајно поголема интерстицијална фиброза докажани на СМР, која директно корелира со зголемениот ризик од фатални КВ збиднувања. Релативниот ризик од ИБС се зголемува за 4-16% за секој применет Gy (280), а МНД применета директно врз левата предна десцендентна коронарна артерија (LAD) корелира со нејзина стеноза, натамошно значајно опаѓање на ЛКЕФ% од >10% и ризик за акутен коронарен синдром (281). Во голема анализа на преку 40

000 пациенти од повеќе рандомизирани клинички студии и 10 годишно следење (282), се реферира зголемена стапка на ризик (RR) за 0,04 за секој Gy радијација кон срцето и севкупна смртност поради срцеви причини со $RR=1,3$ (95% CI 1,15-1,46).

Во однос на промените на систолната функција кај пациентките кои се лекуваа со РТ во нашата анализа, вредностите на ЛКДд и ЛКДс на прегледот 12 месеци по завршување на РТ беа над референтните вредности кај пациентите кои се лекуваа со херцептин (група X) и применета РТД ($55,43 \pm 4,07$ и $37,00 \pm 4,65$ последователно) и кај оние кои се лекуваа со АТ со висок ризик од КТ (група В) и применета РТ на обете дојки. При тоа пациентките кои се лекуваа со АТ и беа со низок и умерен ризик од КТ (група А) имаа значајно помали вредности во однос на група В и X кај лекуваните со РТД на последниот преглед. Вредностите на ЛККДВИ и ЛККСВИ беа во референтни рамки, но на прегледот 12 месеци по завршување на терапијата, пациентките во групата А имаа значајно помали вредности во споредба со пациентките кои се лекуваа со херцептин ($p=0,013$ и $p=0,036$ соодветно). ЛКЕФ% остана во референтни рамки кај сите пациентки лекувани со РТ, но пациентките во групата В и применета РТД, на прегледот 12 месеци по завршување на терапијата имаа најниски вредности кои значајно се разликуваа од оние во групата А ($56,33 \pm 2,30$ vs. $65,41 \pm 4,40$). ФС% во групата X кај пациентките кои се лекуваа со РТД, на прегледот 12 месеци по завршување на терапијата, беше под референтната граница, а во групата В вредности под долната граница се забележаа кај применета РТ од двете страни. Теi index-от кај сите пациенки постојано опстојуваше над референтните граници, а САДи беше со патолошка вредност кај пациентките со висок ризик од КТ и применета РТЛ за цело време, и значајно се разликуваше и во однос на групата А ($p=0,006$) и во однос на групата X ($p=0,014$). Вакви наоди се согледуваат и низ официјалните препораки, со чест наод на лесна глобална ЛК хипокинезија и сидни абнормални движења, особено на сегментите од долниот сид во склоп на миокардна дисфункција поврзана со РТ (109). Вредностите на MAPSE и s'TDI беа значајно пониски кај пациентките кои се лекуваа со херцептин и зрачна терапија на десна дојка во споредба со оние со лева.

Значајни промени во однос на параметрите кои ја одсликуваат дијастолната функција забележавме само кај пациентките со висок ризик од АТ кардиотоксичност. Групата В имаше значајно повисок ЛПВИ кај пациентките со применета РТД на прегледот 12 месеци по завршување на терапијата во однос на групата А ($p=0,023$) и значајно намален Е бран на трансмитралниот проток кај пациентките со РТЛ, во однос на оние кои се лекуваа со херцептин. Односот Е/А во оваа група за цело време беше под долната референтна граница, а ДТ за цело време над референтна граница и значајно се разликуваше во тек на целото следење кај пациентките со РТД во однос на пациентките во групата Х ($p=0,049$ за двата прегледа). Страничниот и просечен е'ТДИ беа значајно пониски на базалниот преглед кај пациентите со РТЛ и висок ризик во споредба со групата А ($p=0,009$ и $p=0,020$ соодветно), а и Е/е' значајно се разликуваше меѓу двете групи на последниот преглед, но кај пациентките со РТД ($12,05\pm 1,28$ vs. $8,14\pm 2,16$, последователно). Дијастолната дисфункција е присутна кај 17% од асимптоматските пациенти по медијастинална РТ и нивното преживување е проследено со повеќе срцеви збиднувања во однос на оние со уредна дијастолна функција (109). Дијастолната дисфункција е сензитивен параметар за рана детекција на КТ и кај пациенти кои се лекуваат со HER2/neu целна терапија и РТЛ и во директна зависност со радијациската доза (283).

Нарушена ДК систолна функција се сретнува кај пациентките со КД кои се лекуваат со РТ, а како резултат на директната изложеност на предниот сид на ДК кон радијациското поле (284). Во нашата анализа, статистички значајни промени не забележавме кај параметрите кои ја отсликуваат ДК функција, освен значајно пониска вредност на FAC% кај пациентките со висок ризик од АТ кардиотоксичност и РТД во споредба со пациентките од групата А на последниот преглед ($35,59\pm 3,49$ vs. $41,44\pm 3,07$, последователно). Истата група имаше значајно пониски вредности на FAC% на последниот преглед кај пациентките со РТД во споредба со РТЛ. Понови студии (285), кои ја иследуваат функцијата на ДК и со посензитивни методи како GLS% кај пациентки кои се лекувале со РТ со употреба на модерни техники и после 6 годишно следење не забележале значајни промени, што се совпаѓаше со нашите резултати иако временски нашата анализа траеше многу пократко. На крајот на РТ во

нашата анализа, сите пациентки во групата В имаа митрална регургитација (МР), а и кај пациентките во останатите две групи се следеше поголем процент на присутна МР на крајот на следењето по 12 месеци. Иако кај оние со РТД забележавме поголеми промени во однос на оние со РТЛ, истите немаа статистичка значајност (85,7% vs. 71,4% кај пациентките во групата В). Во студија на Wojewoda и сор. (286) и вклучени 130 пациентки со КД кои се лекувале со HER2/neu целна терапија, само пациентките третирани со РТ ($p=0,01$) и манифестна новостаната валвуларна регургитација за време на РТ или потоа ($p=0,001$) имале значајно опаѓање на ЛКЕФ%. Промените на валвуларниот апарат се типични за радијациска експозиција и вклучуваат калцификации на аорто-митралната интервалвуларна фиброза, фиброза на аортниот корен и анулус, фиброза на митралниот анулус и базалните и средни сегменти на митралните залистоци како и поштеда на нивните крајни делови и комисуралниот тракт, спротивно од ревматската болест. Предилекцијата за левостраниот валвуларен апарат и предимно аортната валвула се поврзуваат со поголемата радијациска изложеност (277).

Во однос на вредностите на миокардната деформација, промените беа значајни само во однос на прегледот 12 месеци по завршување на РТ кај пациентките озрачувани од десно. При тоа, вредностите на ЛК деформација мерени во APLAX, и A4c погледите и земени како глобална (GLS%) беа под референтните рамки ($-15,86 \pm 0,90$; $-16,16 \pm 0,49$; $-16,43 \pm 0,40$; последователно). И бројот на сегменти со $LS\% < 13\%$ имаше значајни разлики само во оваа група (РТД) и тоа: пациентите во групата В имаа значајно поголем број на сегменти со $LS\% > 13\%$ во однос на херцептинската група на првиот преглед ($4,00 \pm 3,60$ vs. $0,71 \pm 1,11$, $p=0,062$) и во однос на групата А на прегледот 12 месеци по завршување на РТ ($6,67 \pm 1,15$ vs. $1,53 \pm 2,15$, $p=0,020$). Не се забележаа значајни разлики кај пациентките помеѓу применетата РТД во споредба со РТЛ. Во прелистаната литература сретнавме други податоци: пациентките РТ на лева дојка имаат значајно зголемен број на афектирани сегменти со нарушена ЛК деформација на три-годишната контрола по спроведена РТ (287). Определувањето на GLS% и кај пациентите кои се лекуваат со РТ има непроценлива вредност во рана детекција на субклиничко оштетување. Промените во однос на влошување на GLS%

се евидентни рано, веќе една година по завршување на РТ, што е во согласност со податоците добиени во нашата студија (288). Кај пациентите кои се лекуваат со РТ се забележуваат влошени вредности на GLS% во однос на контролите (289), а GLS% бил значајно влошен кај пациентките со РТЛ на шест-месечна контрола со релативна редукција од 6% во студијата BACCARAT (BreAst Cancer and Cardiotoxicity Induced by Radio Therapy) (290). MHD била значајно асоцирана со влошување на GLS%>10% и предиктивна за субклиничка миокардна дисфункција (290). Нашите резултати не се совпаѓаа со повеќето наоди од релевантната литература каде влошувањето на GLS% се сретнува почесто кај пациентките зрачените на левата дојка ($\beta=0,96$, $p=0,002$) (256, 276). Средната радијациска доза на пациентките со РТЛ се значајно повисоки од оние со РТД (2-7Gy vs. 1,2-2Gy) (291), а ЛК се здобива со значајно поголема радијациска доза особено по должина на LAD (292) и предните сегменти на ЛК (83). Пациентките во нашата анализа кои се лекуваа со РТ на десна дојка немаа етаблирани РФ за назначеното влошување на миокардната деформација во крајната временска точка во однос на оние кои се лекуваа со РТ на лева дојка (повисока предходна АТ доза, пониски базални вредности на GLS%, повисок АТ и/или херцептински ризик) и за истата појава немаме објаснување, но тоа може да биде мотив за понатамошни иследувања во овој правец.

Во предикциски модел кој го сугерира Kim и сор. (175) во склоп на CHERO-RADIAT скорот, зрачењето на левата дојка се наведува како значаен РФ за КТ. Проценката по овој модел, оваа група на истражувачи ја предложуваат како значаен придонес во донесувањето мулти-тимски одлуки кај пациентите со КД и севкупно подобро ризик профилирање на лекуваните. РТЛ е поврзана со зголемен морбидитет и морталитет кај пациентките со КД (62), како и со зголемен број на MACE (293) кои прогресивно се зголемуваат со времето по завршувањето на РТ. Волуменот на ЛК озрачен со 5 Gy е подобар предиктор за акутни срцеви збиднувања отколку MHD, (294) а пациентките со КД кои се лекуваат со РТ имаат поголем ризик за КАБ и срцева смрт од оние кои не се лекувале со РТ (30% и 38% последователно) (295). Во логистичка регресиона анализа РТЛ е независен предиктор и за КТ предизвикана од HER2/neu целна терапија (OR 1,976, 95% CI 1,12-3,484, $p=0,019$) (172).

Вкупно 8 пациентки од оние кои се лекува со РТ во нашата анализа (n=57) имаа влошување на GLS% >15%, 12 месеци по завршување на терапијата или 14,04%. Од нив, три пациентки претходно се лекуваа само со АТ протокол, а пет од нив се лекуваа и со HER2/neu целна терапија. Диференцијацијата на КТ ефекти на РТ во однос на оние од ХТ е тешка и комплексна, а ефектите од РТ се адитивни и се манифестираат долго по завршување на зрачниот третман. КВ ризик од РТ е доживотен, а контрола над постоечките КВ ризик фактори и КВЗ, како и ограничување на радијациската доза се единствена превентивна стратегија за намалување на ризикот од радијациска КТ (114). Потребни се понатамошни иследувања со пролонгирано следење за детални анализи.

9. ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА

Во оваа студија беа вклучени 100 пациентки со новодијагностициран карцином на дојка. Сметаме дека вкупниот број на испитаници е ограничен, но дава јасна слика за појавата на субклиничка миокардна дисфункција асоцирана со канцер терапија која беше основна цел. Сите пациентки се лекуваа со само два хемотерапевтски протоколи, но истите претставуваат најчест терапевтски пристап на новодијагностицираните пациентки. Кардиолошката евалуација се вршеше само во една установа, што значи резултатите се базирани на експертиза на еден центар. Немаме сознанија за слично испитување во друг центар или мултицентрични податоци за споредба со нашите резултатите. Пациентите со висок ризик од антрациклинска кардиотоксичност беше многу мал и недоволен, но и во литературата овој број е оскуден, бидејќи кај овие пациентки најчесто се избегнуваат конвенционални кардиотоксични хемотерапевтски протоколи. Студијата траеше 12 месеци по завршување на АТ терапија и во текот на примената на HER2/neu целната терапија со херцептин, со што немаме податоци за долгорочните последици од оваа терапија. Кај сите пациенти кои манифестираа миокардна дисфункција поврзана со канцер терапија не се следеше одговор на отпочната терапија за срцева слабост, но ова беше надвор од претходно дефинираната цел на оваа студија. И конечно во нашата студија не се обработуваа пациенти со базично намалена ЛКЕФ%, со што пациентите со срцева слабост со умерено редуцирана и редуцирана ЛКЕФ% останаа инсуфициентни во однос на ваков тип на анализи. Оставаме простор за идни студии на поголем број пациенти и поширок протокол на следење за некои понатамошни анализи.

10. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Вкупно 100 пациентки со новодијагностициран карцином на дојка (КД) отпочнуваа кардиотоксичен хемотерапевтски (ХТ) протокол и беа следени во однос на клинички, ехокардиографски и биомаркерски промени асоцирани со миокардна дисфункција. Пациентките беа на средна возраст од 55 години, помлади од оние реферирани според светската статистика каде средна возраст на дијагноза на КД е 62 години.
2. Најголем број од пациентките беа во стадиум II и III на основната болест (90%) и сите почетно се лекуваа со антрациклинска (АТ) терапија. Средната индексирана доза изнесуваше 220,4 mg/m². 32 пациентки (32%) боледуваа од HER2/neu позитивен КД и се лекуваа со херцептин освен стандардниот ХТ протокол. Со радиотерапија се лекува 57 пациентки (57%), од кои 47,4% на десната дојка и 52,6% на левата.
3. Пред-третман кардиоваскуларните (КВ) ризик фактори беа чести. Артериска хипертензија имаа 49% од пациентките, дислипидемија 42%, дијабетес мелитус 12%, физиички не беа активни 78% од пациентките, а 12% пушеа. Две пациентки беа со етаблирана срцева слабост со сочувана левокоморна ејекциона фракција.
4. Според базичната ризик стратификација прилагодена според протоколот, 31% од пациентките кои се лекуваа со АТ беа со низок, 30% со умерен и 7% со висок ризик за кардиотоксичност (КТ), а од оние кои продолжија да се лекуваат и со херцептин, 20% имаа среден ризик за развој на херцептинска КТ (ХКТ), а 12% имаа висок.
5. Сите биохемиски и ехокардиографски параметри вклучувајќи и ЛК лонгитудинална деформација (LS%) беа во референтни рамки на базичниот преглед. Високо сензитивниот тропонин И (hsTnI) статистички значајно растеше во однос на базалните вредности кај пациентите со низок и умерен АТ ризик. Се следеше и значајна корелација помеѓу поизразениот АТ ризик и вредностите на hsTnI пред и после АТ терапија. Кај пациентите со висок ризик максималната промена се бележеше на крај на АТ терапија и беше статистички значајна.

6. Кај пациентките пак, кои продолжија да се лекуваат со херцептин, вредностите на hsTnI беа највисоки на средина на лекувањето. По поделба на пациентите според херцептински ризик, вредностите на hsTnI иако беа повисоки кај пациентите со висок ризик за ХКТ, немаа статистичка значајност ниту во однос на зголемениот ризик ниту во двете временски рамки на одредување (средина и крај на лекување со херцептин).
7. Вредностите на ЛК внатрешни димензии во дијастола (ЛКДд) и систола (ЛКДс) покажаа сукцесивно статистички значајно зголемување кај пациентите со низок и умерен АТ ризик, со средна процентуална вредност од -4,57% и -6,96%, последователно. Кај пациентите со висок АТ ризик вредностите беа над горната нормална вредност (ГНВ), од крај на АТ терапија до крај на следењето, а ЛКДс беше значајно зголемена во однос на оние со низок и умерен ризик. ЛКДс се издвои како независен предиктор за влошување на GLS% после терапија ($\beta = 0,148$, (95%CI -0,282-(-0,014), $p=0,031$).
8. Вредностите на крајно дијастолниот и систолен волумен и нивните индексирани вредности (ЛККДВИ и ЛККСВИ, последователно) покажаа статистички значајно сукцесивно зголемување во текот на следењето, со средна процентуална промена од -13,84% и -18,63% кај пациентите со низок и среден АТ ризик, последователно. Процентуалната промена кај пациентите со висок ризик изнесуваше -16,33% и -24,48%, последователно, а вредностите за цело време беа во референтни рамки. На крајот на АТ терапија пациентите со повисок АТ ризик имаа пониски вредности на ЛККДВИ што веројатно се должеше на намалено предоптоварување (preload), дехидрираност и потешка толеранција на терапијата.
9. Промените на ЛК маса кај сите пациенти кои се лекуваа со АТ (низок, среден и висок ризик) немаше статистичка значајност. Вредностите се зголемуваа до крај на АТ терапија, а потоа опаѓаа до последниот преглед, по 12 месеци. Значајно беа зголемени вредностите кај пациентите со умерен во однос на оние со низок АТ ризик, а индексираниите вредности беа над ГНВ кај пациентите со висок АТ ризик.
10. Вредностите на ЛК ејекциона фракција (ЛКЕФ%) и фракционото скратување (ФС%) статистички значајно опаѓаа кај сите пациенти кои се лекуваа со АТ, но за

цело време во референтни рамки. Кај пациентите со низок и среден АТ ризик средната процентуална промена на ЛКЕФ% изнесуваше $1,46 \pm 6,54\%$, 12 месеци по завршување на терапијата. Над 10% намалување се забележа кај 8,2% од пациентите. Пациентите со низок АТ ризик имаа значајно повисоки вредности на ЛКЕФ% во однос на оние со умерен и висок. Кај пациентите со умерен АТ ризик, ФС% на последното мерење беше под долната нормална вредност (ДНВ), а кај пациентите со висок, ФС% имаше уредни вредности само на базалниот преглед. Кај пациентите со висок АТ ризик средната промена на ЛКЕФ% изнесуваше -5,47% на последниот преглед, но на претпоследниот (3 месеци по завршување на АТ терапија), средната промена беше поголема и изнесуваше -6,7%. Само една пациентка на крајното мерење имаше опаѓање на ЛКЕФ% >10% (14,3%).

11. ЛКЕФ% се појави како независен предиктор за опаѓање/влошување на ФС%, GLS% и зголемување на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ во линеарната регресиона анализа; при тоа за секоја единица опаѓање на ЛКЕФ% доаѓа до опаѓање на ФС% за 0,439% (95%CI 0,301-0,577, $p=0,0001$), влошување на GLS% за 0,121% (95%CI 0,012-0,230, $p=0,030$) и зголемување на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ за 0,251 (95%CI -0,368-(-0,134), $p=0,0001$) после терапија, последователно. ФС% се појави како независен предиктор за зголемување на димензиите на ЛКДд и ЛКДс, како и опаѓање на ЛКЕФ% после терапија.
12. Вредностите на индексираниот ударен волумен (УВи) за цело време бележеа раст во сите групи и беа статистички значајно помали со назначениот АТ ризик. Тоа укажува на две претпоставки: прво, намалениот УВи можеби ја следел динамиката на ЛККДВи во контекст на намалено предоптоварување (preload), што е честа појава кај овие пациенти. Второ, со оглед на тоа што повеќегрупната споредба беше спроведена на последниот преглед, 12 месеци по завршувањето на АТ терапија, кога веројатноста пациентите да бидат значајно дехидрирани е помала, поверојатно е дека намалениот УВи е поврзан со намалена контрактилност на ЛК.

13. Вредностите на MAPSE и s' значајно се намалуваа во сите групи, но во референтни рамки. Сите вредности беа значајно пониски согласно нагласениот АТ ризик.
14. Во однос на процентуалните промени на параметрите кои ја отсликуваат систолната функција, по поделбата според АТ ризик, значајни промени забележавме за вредностите за 3S ($14,43 \pm 13,91$) и RWT ($18,19 \pm 15,59$) кај пациентите со низок ризик.
15. Корелациите на параметрите кои ја отсликуваат систолната функција и назначениот АТ ризик покажаа значајност за речиси сите вредности, освен вредностите на ЛККДВс во сите временски точки.
16. Сите параметри кои ја отсликуваа дијастолната функција кај пациентите со низок и среден АТ ризик значајно се влошуваа во тек на следењето, освен вредностите на ДТ, S/D и а'TDI. ЛП големина и волумените иако се наголемуваа, не беа во корелација со степенот на ризик. Вредностите на E/A односот беа под ДНВ на крај на АТ терапија и по 12 месеци кај пациентите со умерен АТ ризик, а кај пациентите со висок ризик, E/A заедно со ДТ, IVRT, како и сите вредности на е' TDI беа под ДНВ во тек на целото следење. E/e' иако беше со наголемени вредности кај пациентите со среден АТ ризик во однос на оние со низок, значајност имаше само при последниот преглед. Процентуалната промена на E/e' кај пациентите со низок и среден ризик изнесуваше -6,35%, а кај оние со висок ризик -23,91%. E/e' беше во значајна корелација со зголемениот АТ ризик на последниот преглед, а промените на е' TDI и E/e' беа независни предиктори еден на друг во линеарната регресиона анализа ($\beta=0,574$ (95%CI-0,867-(-0,281) $p=0,0001$; $\beta=0,362$ (95%CI-0,491-(-0,233) $p=0,0001$, последователно)
17. Сите параметри кои ја отсликуваа ДК функција следеа тренд на постепено влошување кај пациентите со низок и среден АТ ризик до последната контрола. Промените на FAC% немаа статистичка значајност, но намалените вредности на последната контрола имаа значајна корелација со повисокиот АТ ризик. После поделбата по однос на изразеноста на ризикот, само пациентите со умерен АТ ризик имаа значајно намалени вредности на TAPSE во однос на оние со низок, а

истите бележеа и значајна корелација на сите мерења во однос на назначениот АТ ризик. Кај пациентите со висок ризик имаше значајно наголемување на ДП димензии и волумени, но сите вредности беа во референтни рамки. Значајно процентуално опаѓање на FAC% од $3,94 \pm 8,33$ се забележа кај пациентите со среден ризик, а на s' TDI од $6,13 \pm 10,72$ кај пациентите со низок ризик.

18. Кај пет пациентки (8,2%) од групата со низок и умерен АТ ризик се регистрираше митрална регургитација (MP) на почеток на терапијата, но 12 месеци по завршување, нивниот процент достигна 50,8%. По поделбата според АТ ризик, пациентките со умерен ризик значајно предничеа за цело време во однос на оние со низок (73,3% vs. 29,0% на последниот преглед). Кај пациентите со висок ризик, 85,7% од пациентките имаа MP на последниот преглед, но не беше статистички значајно. MP се појави како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% после терапија ($\beta=1,661$ (95%CI-3,121-(-0,202), $p=0,026$). Од друга страна, пак, за влошување на MP како зависна варијабла, независен предиктор беше АТ ризик. Притоа, за секоја единица пораст на АТ ризик доаѓа до пораст на процентот на присуство на MP после терапија за 0,341 (95%CI 0,175-0,506, $p=0,0001$)
19. Миокардната деформација прогресивно се влошуваше кај сите пациенти кои се лекуваа со АТ. Вредностите во сите погледи, како и глобалната беа статистички значајно намалени освен во двошуплинскиот, а вредностите на последниот преглед беа на ДНВ кај пациентите со среден и висок АТ ризик. Пациентите со умерен АТ ризик за цело време имаа значајно повеќе позитивни вредности (влошени) во споредба со оние со низок ризик. И бројот на сегменти со $LS < 13\%$ статистички значајно се влошуваше при следењето, повисок кај пациентите со умерен АТ ризик во однос на оние со низок и особено висок кај оние со висок ризик. Бројот на сегменти со $LS < 13\%$ се јави како независен предиктор за пораст на E/e', како и за наголемување на ЛКДд и ЛКДс по терапија кај пациентите со висок ризик од КТ. При тоа, за секоја единица пораст на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ дојде до пораст на E/e' за 0,177 (95%CI 0,025-0,329, $p=0,023$), зголемување на ЛКДд за 0,910mm (95% CI 0,674-1,146, $p=0,0001$) и зголемување на ЛКДс за 0,282mm (95%CI 0,241-0,324, $p=0,001$). Процентуалната промена на

GLS% изнесуваше $4,72 \pm 7,72$ и $3,78 \pm 6,28$ кај пациентите со низок и умерен АТ ризик последователно, а корелација на вредностите со повисокиот АТ ризик се бележеше за сите погледи и во сите временски точки на следење. GLS% се јави како независен предиктор за намалување на ЛКЕФ% по терапија и тоа за секоја единица влошување на GLS% доаѓа до намалување на ЛКЕФ% за 0,579% (95%CI 0,163-0,994, $p=0,007$). Над 15% влошување на GLS% кај пациентките со низок и среден АТ, од базалното мерење до последниот преглед беше забележано кај 4 пациентки (6,55%), а кај оние со висок ризик кај една пациентка или 14,3%. Ова беа пациентки кои имаа миокардна дисфункција асоцирана со кардиотоксична терапија (МДПКТ), вкупно 5 од оние кои се лекуваа со АТ терапија.

20. Кај пациентките со низок и среден АТ ризик во линеарната регресиона анализа, АТ доза се јави како независен предиктор за зголемување на димензиите на ЛКДд и ЛКДс после терапија ($\beta=0,028\text{mm}$ (95%CI 0,10-0,046, $p=0,003$ и $\beta=0,016$ (95%CI 0,004 -0,028, $p=0,009$, последователно). Индексираната АТ доза беше независен предиктор и за зголемување на ЛКДд кај пациентките со висок АТ ризик.
21. Кај пациентките кои се лекуваа и со херцептин, вредностите на ЛКДд постепено се наголемуваа и на прегледот 9 и 12 месеци од почетокот на терапијата беа над ГНВ. По поделбата според ризик од ХКТ, пациентите со висок ризик имаа вредности над ГНВ за цело време. И ЛКДс се зголемуваше, па кај пациентките со висок ризик од ХКТ беше над ГНВ од средина на терапијата, па до самиот крај. Статистички значајно беше процентуалното зголемување од -7,40% и -13,73%, последователно и истото беше во корелација со назначениот херцептински ризик.
22. Вредностите на ЛККДВ и ЛККСВ и нивните индексирани вредности постепено се наголемуваа. Промените немаа статистичка значајност со нагласениот ризик, иако пациентките со висок ризик од ХКТ имаа пониски вредности за цело време на обата параметри во однос на оние со умерен ризик. Процентуалното зголемување средно изнесуваше -16,60% и -31,97%, последователно на крајот на терапијата со херцептин.
23. ЛКМ имаше највисока вредност три месеци по отпочнување на херцептинската терапија, а потоа сукцесивно опаѓаше до последниот преглед. По поделбата

според ризик, опишаните промени на почетно наголемени вредности на ЛКМ, поврзани со клеточен едем беа значајно нагласени кај пациентите со умерен ризик за ХКТ.

24. Вредностите на ЛКЕФ% за цело време се намалуваа, но беа во референтни рамки. По поделбата според херцептински ризик значајно намалени вредности се бележеа кај пациентите со висок ризик, но на крајот на АТ терапија. Процентуално ЛКЕФ% средно се намали за $4,69 \pm 7,44\%$, а над 10% намалување се следеше кај 19,2% од пациентките, значајно повеќе од оние кои се лекуваа со АТ (8,2%). И вредностите на ФС% за цело време се намалуваа и на последниот преглед беа под ДНВ, која по поделбата според херцептински ризик се забележа кај пациентите со умерен, додека кај оние со висок ризик, вредности под ДНВ имаше веќе на прегледот 6 месеци по отпочнување терапија.
25. ЛКЕФ% се појави како независен предиктор за зголемување на ЛКДд и ЛКДс, опаѓање/влошување на ФС% и GLS%, како и пораст на број на сегменти со $LS < 13\%$ после терапија со херцептин. При тоа, за секоја единица процент намалување на ЛКЕФ% доаѓа до зголемување на ЛКДд за 0,532 mm (95%CI -0,823-(-0,242), $p = 0,001$), зголемување на ЛКДс за 0,300 mm (95%CI -0,556-(-0,044), $p = 0,023$), опаѓање на ФС% за 0,546% (95%CI 0,313-0,778, $p = 0,0001$), влошување на GLS% за 0,273 (95%CI 0,151-0,395, $p = 0,0001$) и зголемување на бројот на сегменти со $LS < 13\%$ за 0,244 (95%CI -0,418-(-0,070), $p = 0,008$) после терапија. ФС% се појави како независен предиктор за зголемување на ЛКДд и ЛКДс после терапија кај пациентите со висок ризик од ХКТ, како и за зголемување на ЛКДс и пад на ЛКЕФ% кај оние со умерен.
26. Вредностите на УВи се зголемуваа за време на целото следење, но значајно пониски вредности имаа пациентите со висок ризик од ХКТ. Вредностите на MAPSE и s'TDI иако статистички значајно се намалуваа за цело време, не следеа значајни разлики според херцептинскиот ризик и за цело време беа во референтни рамки. s'TDI се појави како независен предиктор за зголемување на ЛККд и ЛККс и намалување на e'TDI после терапија со херцептин.

27. Корелациите на параметрите кои ја испитуваа ЛК систолна функција со назначениот ризик за ХКТ беа бројни. Најбројни корелации се следеа кај МКПд, ЛКДд, ЛКМи, ЛКЕФ% и УВи и истите беа најбројни за базалното мерење и првата контрола (крај на АТ терапија).
28. Параметрите кои ја испитуваа дијастолната функција кај пациентите кои се лекуваа и со херцептин бележеа статистичка значајност согласно зголемениот херцептински ризик само за вредностите на Е/А (на крајот на АТ и херцептинска терапија), ДТ, $e'TDI$ и E/e' (без последниот преглед). Во текот на следењето значајно се зголемуваа димензиите на ЛП и нејзиниот волумен, за разлика од пациентите кои се лекува со АТ, а значајно се намалуваше вредноста на $e'TDI$ и зголемуваше E/e' . $e'TDI$ на страничниот сид беше за цело време под ДНВ. E/e' средно се промени за $-19,26\%$, и растеше за цело време, но во референтни рамки. Како и кај пациентите кои се лекуваа со АТ немаше статистички значајни процентуални промени на испитуваните параметри, но имаше значајни корелации за ДТ, $e'TDI$ на сите сидови и просечната вредност на сите мерења со повисокиот херцептински ризик, како и за однос E/e' освен на крај на терапијата. Промените на $e'TDI$ и E/e' беа независни предиктори еден на друг во линеарната регресиона анализа после терапија, исто како кај пациентите кои се лекуваа со АТ. При тоа, за секоја единица пораст на односот E/e' доаѓа до опаѓање на $e'TDI$ за $0,495 \text{ cm/s}$ ($95\%CI -0,820-(-0,169)$ $p=0,004$) и за секоја единица опаѓање на $e'TDI$ како просек доаѓа до пораст на E/e' за $0,586$ ($95\%CI -0,841-(-0,332)$ $p=0,0001$). Односот E/e' се појави и како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% кај пациентките со висок ризик од ХКТ ($\beta=0,356 \%$ ($95\%CI -0,581-(-0,131)$, $p=0,008$).
29. Вредностите на TAPSE значајно се намалуваа за време на АТ терапија и 3 месеци по отпочнување на терапијата со херцептин и истите беа во корелација со нагласениот херцептински ризик. Останатите параметрите кои ја испитуваа ДК функција, немаа статистичка значајност во однос на нагласениот херцептински ризик, ниту процентуални промени, иако вредностите на ДП и нејзините волумени, како и ДК флукуирачки се наголемуваа, а FAC% и $s'TDI$ се намалуваа кон крајот на терапијата.

30. Појавата на МР беше статистички значајна во тек на следењето кај пациентките кои се лекуваа со херцептин и за цело време процентуалната застапеност се наголемуваше, па крајно беше присутна кај 80,6% од пациентките, наспроти 50,8% од оние кои се лекуваа со АТ. Присуството на МР се јави како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% кај пациентите со висок ризик после терапија ($\beta = 3,489$ (95%CI -4,974-(-2,005), $p=0,001$).
31. Вредностите на ЛК деформација пратеа сукцесивен раст (влошување) до крајот на херцептинската терапија, со крајни вредности близу ДНВ, но на места значајни во однос на нагласениот херцептински ризик, за разлика од пациентите кои се лекуваа со АТ со низок и среден ризик, каде промената на LS% беше значајно поврзана со нагласениот АТ ризик. Бројот на сегменти со LS<13% иако се зголемуваше, не беше статистички значајно поврзан со нагласениот херцептински ризик. Вредностите на GLS% на крај на терапијата со херцептин изнесуваше -19,05% и беше слична кај пациентите кои се лекуваа со АТ во истата временска рамка (-19,17%), но значајно подобра од оние со висок ризик (-17,48%). Процентуалната промена на GLS% изнесуваше $7,27 \pm 9,93\%$ кај пациентите со умерен и $8,31 \pm 8,93\%$ кај пациентите со висок ризик, без статистичка значајност ($4,72 \pm 7,72$ и $3,78 \pm 6,28$, кај пациентите со АТ низок и среден ризик, последователно). GLS% се јави како независен предиктор за влошување на ЛКЕФ% и кај оние со умерен и кај оние со висок ризик од ХКТ. При тоа за секоја единица влошување на GLS% доаѓа до намалување на ЛКЕФ% после терапија за 1,108% (95%CI 0,506-1,711, $p=0,001$) и 1,297% (95%CI 0,689-1,906, $p=0,002$), последователно. Корелација согласно нагласениот херцептински ризик се бележеше кај вредностите на APLAX% во сите временски точки, а во другите погледи и глобалната вредност, немаше во крајното мерење. Над 15% влошување на GLS% имаа 7 пациентки или 22,4%, значајно повеќе од оние кои се лекуваа со АТ со низок и среден ризик (6,55%) и оние со висок ризик (14,3%) и ова беа пациентки кои беа дијагностицирани со МДПКТ.
32. Иако апсолутната вредност на GLS% не се разликуваше значајно на крајниот преглед во временската рамка во која ги следевме пациентите во ова истражување

и согласно двата терапевтски протокола, релативното влошување на GLS% над 15% беше значајно поголемо кај пациентите кои освен со АТ се лекуваа и со херцептин.

33. Кога субклиничка миокардна дисфункција дефиниравме како процент на опаѓање/влошување на последното мерење во однос на базалното на: ЛКЕФ>10%, GLS% >10%, присутна ЛКЕФ<52% и GLS%≤17%, во мултиваријантна логистичка регресиона анализа ризикот од појава на субклиничка ЛК дисфункција кај пациентките кои има низок и умерен АТ ризик, беше 0,55 пати поголем доколку дојде до влошување на GLS% (OR=0,558; 95%CI 0,408-0,763, p=0,0001). Сензитивноста на моделот беше 52%, и специфичноста 95%. По рекласификација според овие критериуми, субклиничка ЛК дисфункција на крај од АТ терапија беше забележана кај 37, од вкупно 68 пациентки, односно 54,4%.
34. По истите критериуми за дефиниција на субклиничка миокардна дисфункција кај пациентките кои се лекуваа со херцептин, во мултиваријантна логистичка регресиона анализа ризикот од појава на субклиничка ЛК дисфункција беше 1,5 пати поголем доколку дојде до поголема процентуалната промена на ЛКЕФ% (OR=1,508; 95%CI 0,988-2,304, p=0,057), односно 1,46 пати поголем доколку дојде до поголема процентуална промена на GLS% (OR=1,464; 95%CI 1,059-2,2023, p=0,021) од базално до ниво по терапија. Сензитивноста на моделот беше висока од 90%, а специфичноста многу висока од 95%. По рекласификација според овие критериуми, ЛК субклиничка систолна дисфункција на крајот од терапијата со херцептин беше забележана кај 16, од вкупно 31 пациентка, односно 51,6%.
35. Од вкупно 57 пациентки кои се лекуваа со радиотерапија (РТ), 14 се лекуваа со двата ХТ протоколи. За разлика од актуелната литература, нашите податоци не забележаа назначени промени кај пациентките кои се лекуваа со РТ на лева дојка (РТЛ). Напротив, зголемувањето на ЛКДд, ЛКДс над ГНВ и пад на ФС% под ДНВ беше почесто кај РТ десно (РТД), а ЛКЕФ% беше во референтни граници за цело време. И вредностите на E/e' беа повеќе назначени кај РТД, беа над ГНВ кај пациентките со висок АТ ризик и достигнаа 12,05±1,28 на последниот преглед. МР имаа сите пациентки на крајот на РТ на двете дојки. Влошувањето на LS%

имаше статистичко значење само на последниот преглед кај РТД, каде во сите погледи (освен А2с) беше под ДНВ, а GLS% изнесуваше $-16,43 \pm 0,40\%$ кај пациентките со висок АТ ризик.

36. Со комбиниран пристап на одредување на новонастанат пораст на hsTnI и/или релативно влошување на $GLS \geq 15\%$, крајно МДПКТ дијагностициравме кај вкупно 17 пациентки (17% од сите испитаници). Покачени вредности на hsTnI над ГНВ во тек на целото истражување забележавме кај вкупно шест пациентки (6%): три пациентки кои се лекуваа само со АТ протокол и три пациентки кои се лекуваа и со херцептин. Релативно влошување (позитивизирање) на $GLS \geq 15\%$ од базално ниво до 12 месеци по завршување на терапијата, забележавме кај 12 пациентки односно 12% од сите испитанички (5 пациентки кои се лекуваа по АТ протокол и 7 пациентки кои се лекуваа и со херцептин). Една пациентка ги имаше и обете нарушувања.
37. Една пациентка беше дијагностицирана со умерен степен на МДПКТ со уреден базален преглед и опаѓање на ЛКЕФ% до максимална вредност од -47% и влошување на GLS% од -12,9%, но за цело време беше асимптоматска. Значајните промени настанаа на контролата три месеци по отпочнување на терапијата со херцептин со гранична ЛКЕФ% и влошување на GLS% од -15,7%, како и покачен hsTnI, кој се регистрираше до крај на следењето. Пациентката се лекуваше и со двата протоколи.

11. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И ОЧЕКУВАН НАУЧЕН ПРИДОНЕС

Проценката на систолната функција кај пациентите кои се лекуваат со канцер токсична терапија е основна процедура, настрана од следењето во однос на основната болест. Кардиоваскуларниот коморбидитет е водечка не-онколошка причина за смртност кај малигните болни. Конвенционалната ехокардиографија, традиционално е првиот дијагностички избор за евалуација на ЛК функција, а определување на ЛКЕФ% е преферираниот метод за проценка на систолната компонента. Но, намалување на ЛКЕФ% под долната референтна рамка е доцен феномен и кај значаен процент од пациентите не доаѓа до подобрување на систолната функција и покрај соодветно спроведена терапија. Пациентките кои се лекуваат од малигни болести имаат долг и непредвидлив тек на лекување, а често се изложени на мултипли терапевтски режими, комбиниран зрачен пристап, како и често потреба од продолжено лекување. Ехокардиографското следење со користење на современиот метод на “speckle tracking”, односно проценка на миокардната деформација претставува сензитивна дијагностичка метода која е во состојба да определи постоење на субклиничка миокардна дисфункција. Од суштинска важност за кардио-онколошкиот тим е проценка на реалната состојба на срцевиот мускул, односно недијагностицирани систолни нарушувања на наизглед “здравниот” миокард. Миокардната деформација има огромно значење во детекција на овие пациенти. Пациентите со пред-третман уредни вредности на глобалната миокардна деформација (GLS%) ги издвојува пациентите со вистински сочувана ЛКЕФ%, а кај оние со нарушени вредности алармира за зачестени кардиолошки контроли.

Миокардната деформација, како метода е достапна и релативно лесно изводлива, а студиите покажуваат репродукцибилност слична на онаа со СМР која секогаш е златен стандард. Во нашата студија, во тек на целокупната анализа, следењето на систолната функција со помош на ЛКЕФ%, детектираше само една пациентка со миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија (МДПКТ) и не се

покажа како сензитивен маркер за нејзина проценка, доколку се изведува како единствен параметар. Од друга страна пак, со помош на влошување на миокардната деформација и новонастанат пораст на тропонин, дијагностициравме вкупно 17 пациентки во субклиничка фаза на МДПКТ. Кај овие пациентки беше навремено отпочната соодветна терапија и сите пациентки успеаа целосно да го комплетираат ХТ лекување. Кај пациентките со МДПКТ, промената на миокардната деформација овозможи реевалуација на планот за понатамошни контроли и долгорочното следење во иднина.

Оставаме простор да се разгледа употребата на миокардната деформација и во официјалната пред-третман ризик стратификација, како и рекласификација на базичниот степен на ризик кај оние со нарушена вредност. Детекција на субклиничките форми на МДПКТ ќе го направи лекувањето сеопфатно, а онкологот ќе го поштеди од непријатни изненадувања и терапевтски неуспех. Со ревизија на неодамнешните препораки за СС и отпочнување современа терапија кај пациентите со сочувана ЛКЕФ%, миокардната деформација отвара простор за следење на овие пациенти во однос на функционалното опоравување. Би било од исклучителна важност, да се следи исходот на пациентите со асимптоматска МДПКТ на долгорочни стази, но и следење на миокардната деформација кај оние кои имаа сочувани вредности во тек на првата година по завршување на КТ терапија и детекција на асимптоматска долгорочна КТ. Секако, податоци во однос на асимптоматската МДПКТ очекуваме и во студии со други КТ режими.

12. РЕФЕРЕНЦИ

1. Breast cancer [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2024 [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Breastcancer.org. Breast cancer facts and statistics [Internet]. Breastcancer.org - Breast Cancer Information and Support. Breastcancer.org; 2025 [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: <https://www.breastcancer.org/facts-statistics>
3. Breast cancer facts & figures [Internet]. American Cancer Society. [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
4. Cancer of the breast (female) - cancer stat facts [Internet]. SEER. [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
5. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, et al. Current and future burden of breast cancer: Global Statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. 2022 Dec;66:15–23.
6. Извештај за реализирани активности во врска со скрининг на ракот на дојка кај жените на возраст од 50–69 години, во Р.С.Македонија за 2019 година. Институт за јавно здравје на Р.С.Македонија; Достапно на: http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2021/04/Izvestaj-skrining-rak-na-dojka-2019_1-1.pdf
7. Регистар за рак во Република Северна Македонија 2020. Институт за јавно здравје на Република Северна Македонија; 2021. Достапно на: https://iph.mk/Upload/Documents/Reg-za-rak2020_Final_2020.pdf
8. NORTH MACEDONIA, BURDEN OF CANCER, Cancer Country Profile. International Cancer Control Partnership (ICCP); 2020. Достапно на: https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/MKD_2020.pdf
9. Lenihan DJ, Oliva S, Chow EJ, Cardinale D. Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer*. 2013 May 20;119(S11):2131–42.
10. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, et al. Cardio-Oncology Services: Rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2018 Aug 6;40(22):1756–63.
11. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Cardio-oncology: A new medical issue. *Ecancermedalscience*. 2009 Jan 1;3.
12. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 1;2(1):88.
13. Cubbon RM, Lyon AR. Cardio-Oncology: Concepts and Practice. *Indian Heart J*. 2016 Apr;68.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, 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 Sep 21;37(36):2768–801.

15. de Boer RA, Hulot J, Tocchetti CG, Aboumsallem JP, Ameri P, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov 12;22(12):2272–89.
16. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, et al. Synergistic opportunities in the interplay between cancer screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Circulation*. 2018 Aug 14;138(7):727–34.
17. Chung R, Ghosh AK, Banerjee A. Cardiotoxicity: Precision Medicine with imprecise definitions. *Open Heart*. 2018 Jul;5(2):e000774.
18. NCI Dictionary of Cancer terms [Internet]. Comprehensive Cancer Information - NCI. [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/expand/C>
19. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: Secrets and lies. *Eur J Heart Fail*. 2018 Mar;20(5):907–9.
20. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An international cardio-oncology society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2021 Dec 14;43(4):280–99.
21. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Aug 26;43(41):4229–361.
22. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug 6;22(11):1945–60.
23. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, et al. Activity and outcomes of a cardio-Oncology Service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail*. 2018 Sep 6;20(12):1721–31.
24. de Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, Leedy D, Cheng R, et al. A new classification of Cardio-Oncology Syndromes. *Cardiooncology*. 2021 Jun 21;7(1):24
25. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: An overview for the clinician. *Clin Med Insights Cardiol*. 2019 Jul 29;13:1179546819866445.
26. Witteles R. Type I and type II cardiomyopathy classifications are complete nonsense: Pro [Internet]. *J Am Coll Cardio* 2018 [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/04/08/41/type-i-and-type-ii-cardiomyopathy-classifications-are-complete-nonsense-pro>
27. Mecinaj A, Gulati G, Ree AH, Gravdehaug B, Røsjø H, et al. Impact of the ESC cardio-oncology guidelines biomarker criteria on incidence of cancer therapy-related cardiac dysfunction. *JACC: CardioOncol*. 2024 Feb;6(1):83–95.

28. Tan C, Tasaka H, Yu K-P, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease.clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333–53.
29. Piper SE, McDonagh TA. Chemotherapy-related cardiomyopathy. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):19-24.
30. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1572–82
31. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, et al. Genetic variants associated with cancer therapy–induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):31–41.
32. Chen DH, Tyebally S, Malloupas M, Roylance R, Spurrell E, et al. Cardiovascular disease amongst women treated for breast cancer: Traditional cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and radiation therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Jan 26;23(3):16.
33. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, 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 Sep;27(9):911–39.
34. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D’Souza A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med*. 1987 Jun;82(6):1109–18.
35. Kamphuis JA, Linschoten M, Cramer MJ, Doevendans PA, Asselbergs FW, et al. Early and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: Echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. *Cardiooncology*. 2020 Oct 13; 6:23
36. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013 Mar 21;368(12):1154 –6.
37. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
38. Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular mechanisms and strategies for cardioprotection. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Apr 15;9:84712.
39. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for Effective Management. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jul;139:111708.
40. Gambardella J, Trimarco B, Iaccarino G, Sorriento D. Cardiac nonmyocyte cell functions and Crosstalks in response to cardiotoxic drugs. *Oxid Med Cell Longev*. 2017 Jan;2017:1089359.
41. Gabani M, Castañeda D, Nguyen QM, Choi S-K, Chen C, Mapara A, et al. Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. *Cureus*. 2021 Sep 22;13(9):e18194.
42. Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y. Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: Basic mechanisms and clinical manifestation. *J Cardiol*. 2023 Mar;81(3):253–9.

43. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012 Aug 30;104(17):1293–305.
44. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2013 Sep;382(9897):1021–8.
45. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (big 1-01). *J Clin Oncol.* 2014 Jul 10;32(20):2159–65.
46. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, et al. 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 Nov 1;30(31):3792–9.
47. 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 Feb 20;34(6):581–7.
48. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jan;149(2):489–95.
49. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Aug 27;42(36):3599–726.
50. Timolati F, Ott D, Pentassuglia L, Giraud M-N, Perriard J-C, et al. Neuregulin-1 beta attenuates doxorubicin-induced alterations of excitation–contraction coupling and reduces oxidative stress in adult rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2006 Nov;41(5):845–54.
51. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ. *Circulation Research.* 2010 Jan 8;106(1):35–46.
52. Lin M, Xiong W, Wang S, Li Y, Hou C, et al. The research progress of trastuzumab-induced cardiotoxicity in her-2-positive breast cancer treatment. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 12;8.
53. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1215–21.
54. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippen JE, Roe MT, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: A combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and bowel project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28 (21):3416–21.
55. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: Esmo clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23Suppl7:vii155–66.

56. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
57. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, et al. Radiation-induced heart disease: A review of classification, Mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15(10):2128–38.
58. Dreyfuss AD, Velalopoulou A, Avgousti H, Bell BI, Verginadis II. Preclinical models of radiation-induced cardiac toxicity: Potential mechanisms and biomarkers. *Front Oncol*. 2022; 12:920867
59. Tapio S. Pathology and biology of radiation-induced cardiac disease. *J Radiat Res*. 2016 Sep 1;57(5):439–48.
60. Wang B, Wang H, Zhang M, Ji R, Wei J, et al. Radiation-induced myocardial fibrosis: Mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies. *J Cell Mol Med*. 2020 Jun 14;24(14):7717–29.
61. Fabiani I, Cipolla CM, Colombo N, Cardinale D. CARDIONCOLOGICAL approach for trastuzumab therapy in breast cancer patients with cardiotoxicity: Impact on adherence and clinical outcome. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 4;11:1190.
62. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: Where these entities intersect: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8).
63. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al. 2021 ESC guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2021 Aug 30;42(34):3227–337.
64. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: A position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug 21;22(9):1504–24.
65. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015 Aug;116(3):442–6.
66. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan;61(1):77–84.
67. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, et al. Left ventricular volume measurement with echocardiography: A comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2008 Jul 28;30(1):98–106.
68. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: Comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 10;30(23):2876–84.
69. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: A balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar 31;18(8):930–6.

70. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: Comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3429–36.
71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb 23;16(3):233–71.
72. Jafari F, Safaei AM, Hosseini L, Asadian S, Kamangar TM, et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with breast cancer after treatment: A comprehensive review. *Heart Fail Rev*. 2020 Oct 7;26(3):679–97.
73. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2012 Dec;110(11):1679–86.
74. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, et al. Clinical recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Dec;19(1):75.
75. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular magnetic resonance in the oncology patient. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2018 Aug;11(8):1150–72.
76. Galán-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, López GJ, de Molina-Iracheta A, et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb;73(7):779–91.
77. Ferreira de Souza T, Quinaglia A.C. Silva T, Osorio Costa F, Shah R, Neilan TG, et al. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2018 Aug;11(8):1045–55.
78. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun;65(23):2511–22.
79. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on methodology and indications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Mar; 24(3):277–313.
80. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2018 Aug;11(8):1173–86.
81. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigau-deau S, Taksin AL, Baron N, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*. 2017 Jan 6;

82. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2013 Sep 20;15(3):324–31.
83. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul;63(25):2751–68.
84. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *JAMA Cardiol.* 2019 Oct 1;4(10):1007.
85. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of Cardiotoxicity during epirubicine-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2013 Dec 30;16(3):300–8.
86. Tsai H-R, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fosså A, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2011 Feb;107(3):472–7.
87. Ali MT, Yucel E, Bouras S, Wang L, Fei H, et al. Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Jun;29(6).
88. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, et al. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imag.* 2015 Sep; 16(9):977-84
89. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: A position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Oct 20;22(11):1966–83.
90. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: Results from the prada (prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov;6(11):e006513.
91. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May;71(20):2281–90.
92. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardiooncology Society-One trial. *Eur J Cancer.* 2018 May; 94:126–37.

93. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749–54.
94. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3910–6.
95. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002 May;13(5):710–5.
96. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, et al. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2017 Apr 22;24(6):774–82.
97. Jones M, O’Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem*. 2016 Sep 28;54(1):149–57.
98. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, Taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar;63(8):809–16.
99. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and Lapatinib. *Clin Cancer Res*. 2011 May 15;17(10):3490–9.
100. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, TAXANES, and trastuzumab. *Clin Chem*. 2015 Sep 1;61(9):1164–72.
101. Minotti G, Menna P, Calabrese V, Greco C, Armento G, et al. Pharmacology of ranolazine versus common cardiovascular drugs in patients with early diastolic dysfunction induced by anthracyclines or nonanthracycline chemotherapeutics: A phase 2B minitrial. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019 Aug;370(2):197–205.
102. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer receiving trastuzumab: A herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):878–84.
103. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart*. 2015 Sep 28;101(23):1874–80.
104. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: Comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS ONE*. 2014 May 6;9(5).
105. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol*. 2000;104(4):158–63.

106. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013 May;26(5):493–8.
107. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, TAXANES, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovasc Imag.* 2012 Sep;5(5):596–603.
108. Henri C, Heinonen T, Tardif J-C. The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy. *Biomark Cancer*. 2016 May 23;8 (Supple 2):39-45
109. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, et al. 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 Imag.* 2013 Jul 11;14(8): 721–40.
110. Ellahham S, Khalouf A, Elkhazendar M, Dababo N, Manla Y. An overview of radiation - induced heart disease. *Radiat Oncol J.* 2022 Jun 30;40(2):89–102.
111. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu JE, Steingart RM, et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Feb 5;175(1):239–46.
112. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: The Safe-Heart Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Mar 9; 175(3):595–603.
113. Siaravas KC, Katsouras CS, Sioka C. Radiation treatment mechanisms of cardiotoxicity: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 27;24(7):6272.
114. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergom C, Toohey J, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation. *JACC: CardioOncol.* 2021 Sep;3(3):360–80.
115. Zou B, Schuster JP, Niu K, Huang Q, Rühle A, et al. Radiotherapy-induced heart disease: A review of the literature. *Precis Clin Med.* 2019 Nov 29;2(4):270–82.
116. Podlesnikar T, Berlot B, Dolenc J, Goričar K, Marinko T. Radiotherapy-induced cardiotoxicity: The role of Multimodality Cardiovascular Imaging. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 28;9:887705.
117. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug;30(8):1194–220.
118. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485–505.
119. EGFR calculator [Internet]. National Kidney Foundation. 2024 [пристапено 20.08.2024]. Достапно на: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
120. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults:

- Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1–64.
121. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, et al. 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 Imag*. 2014 Dec 18;16(1):1–11.
 122. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*. 2017 Oct 17;18(12):1301–10.
 123. 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 Sep 1;25(25):3808–15.
 124. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8597–605.
 125. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. 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 Jun 20; 13(3):R64.
 126. Milks MW, Velez MR, Mehta N, Ishola A, Van Houten T, et al. Usefulness of integrating heart failure risk factors into impairment of global longitudinal strain to predict anthracycline-related cardiac dysfunction. *Am J Cardiol*. 2018 Apr;121(7):867–73.
 127. Meiners B, Shenoy C, Zordoky BN. Clinical and preclinical evidence of sex-related differences in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biol Sex Differ*. 2018 Aug 29;9(1):38.
 128. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol*. 1993 Jan;21(7):477–9.
 129. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995 Jun 29;332(26):1738–44.
 130. Chen MH, Epstein SF. Tailored to a woman's heart: Gender cardio-oncology across the lifespan. *Curr Cardiol Rep*. 2023 Oct 11;25(11):1461–74.
 131. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659–72.
 132. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3366–73.
 133. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4491–7.

134. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7811–9.
135. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Oct 11; 179(1):161–71.
136. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23): 2211–9.
137. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: A dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Nat Cancer Inst*. 2015 Jan 24;107(2).
138. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3157–65.
139. Maruyama S, Shibata R, Ohashi K, Ohashi T, Daida H, et al. Adiponectin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through Akt protein-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2011 Sep;286(37):32790–800.
140. Reding KW, Ghemigian K, Carbone S, D’Agostino R, Jordan JH, et al. The relationship between abdominal fat and change in left ventricular ejection fraction in cancer patients. *Obes Sci Pract*. 2020 Oct 16;7(1):82–90.
141. Pinho J, Carvalho M, Paiva M, Teixeira-Tavares N, Costa-Santos C, et al. Is dyslipidemia a risk factor for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2023 Dec;42(12):961–84.
142. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. prevalence and prognostic relevance: Insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Nov 7;29(6): 859–68.
143. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, Sanders J, Ma L, et al. Body surface area and baseline blood pressure predict subclinical anthracycline cardiotoxicity in women treated for early breast cancer. *PLOS ONE*. 2016 Dec 2;11(12).
144. Philip LJ, Findlay SG, Gill JH. Baseline blood pressure and development of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines: A systematic review. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2022 Dec;15:200153.
145. Reinbolt RE, Patel R, Pan X, Timmers CD, Pilarski R, et al. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Support Care Cancer*. 2015 Nov 12;24(5):2173–80.
146. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, Zhou Y, et al. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 29;8.

147. Kang D-W, Wilson RL, Christopher CN, Normann AJ, Barnes O, et al. Exercise cardio-oncology: Exercise as a potential therapeutic modality in the management of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 14;8.
148. Antunes P, Esteves D, Nunes C, Amarelo A, Fonseca-Moutinho J, et al. Effects of exercise on cardiac function outcomes in women receiving anthracycline or trastuzumab treatment for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Appl Sci*. 2021 Sep 8;11(18): 8336
149. Antunes P, Joaquim A, Sampaio F, Nunes C, Ascensão A, et al. Effects of exercise training on cardiac toxicity markers in women with breast cancer undergoing chemotherapy with anthracyclines: A randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Feb 28;30(9):844–55.
150. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: Epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb 21;20(5):879–87.
151. Subramaniam S, Kong Y-C, Zaharah H, Uiterwaal CS, Richard A, et al. Baseline cardiovascular comorbidities, and the influence on cancer treatment decision-making in women with breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2021 Sep 21;15:1293.
152. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: A population-based Cohort Study. *Eur Heart J*. 2019 Jul 18;40(48):3913–20.
153. Yamashita K, Tanaka H, Hatazawa K, Tanaka Y, Sumimoto K, et al. Association between clinical risk factors and left ventricular function in patients with breast cancer following chemotherapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021 Jan;37(1):197-205.
154. Tinoco M, Dias G, Cardoso F, Pereira T, Lima B, et al. Association between cardiovascular risk factors and cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*. 2022 Feb 1;23(Supplement_1).
155. Rivero-Santana B, Saldaña-García J, Caro-Codón J, Zamora P, Moliner P, et al. Anthracycline-induced cardiovascular toxicity: VALIDATION OF THE HEART Failure Association and International Cardio-Oncology Society Risk Score. *Eur Heart J*. 2024 Aug 6;46(3):273–84.
156. Cronin M, Crowley A, Davey MG, Ryan P, Abdelshafy M, et al. Heart failure association-international cardio-oncology society risk score validation in HER2-positive breast cancer. *J Clin Med*. 2023 Feb 6;12(4):1278.
157. Damodar G, Smitha T, Gopinath S, Vijayakumar S, Rao Y. An evaluation of hepatotoxicity in breast cancer patients receiving injection doxorubicin. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(1):74-9.
158. Russo G, Cioffi G, Di Lenarda A, Tuccia F, Bovelli D, et al. Role of renal function on the development of cardiotoxicity associated with trastuzumab-based adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2012 Jun 20;7(5):439–46.
159. Torres S, Sousa C, Araujo P, Simoes J, Nunes A, et al. P1750 Association of high-sensitivity troponin elevation and LVEF decline in anthracycline-treated breast cancer patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan 1;21(Suppl_1).

160. Silva EN, Ribeiro ML, Caldeira LC, Jorge AJ, Rosa ML, et al. Biomarkers and prediction of anthracyclie cardiotoxicity in breast cancer. *Rev Assoc Méd Bras*. 2024;70(suppl 1): e2024S106.
161. Sorodoc V, Sirbu O, Lionte C, Haliga RE, Stoica A, et al. The value of troponin as a biomarker of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Life*. 2022 Aug 3;12(8):1183.
162. Bhagat AA, Kalogeropoulos AP, Kort S, Skopicki HA, Butler J, et al. Biomarkers and strain echocardiography for the detection of subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracyclines. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar;81(8):2400.
163. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca LabTech A, Civelli M, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):517–22.
164. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2).
165. Posch F, Niedrist T, Glantschnig T, Firla S, Moik F, et al. Left ventricular ejection fraction and cardiac biomarkers for dynamic prediction of cardiotoxicity in early breast cancer. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 16;9.
166. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov 12;22(2):350–61.
167. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, et al. CTNT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2005 May;16(5):798–804.
168. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, Wasniewski S, Moreno-Arciniegas A, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: Value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb 2;9(2):1127–37.
169. Simões R, Silva LM, Cruz AL, Fraga VG, de Paula Sabino A, et al. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2018 Nov;107:989–96.
170. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012 Feb;379 (9814): 432–44.
171. Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills RK, Pan H, et al. Anthracycline-containing and Taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: A patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023 Apr;401(10384): 1277–92.
172. Zhang L, Wang Y, Meng W, Zhao W, Tong Z. Cardiac safety analysis of anti-her2-targeted therapy in early breast cancer. *Sci Rep*. 2022 Aug 22;12(1):14312.
173. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of Global Longitudinal Strain and ejection fraction. *Heart*. 2014 May 23;100(21):1673–80.

174. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol.* 2013 Dec;112(12):1980–4.
175. Kim DY, Park M, Youn J, Lee S, Choi JH, et al. Development and validation of a risk score model for predicting the cardiovascular outcomes after breast cancer therapy: The Chemo-RADIAT score. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug 17;10(16).
176. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003 May 19;97(11):2869–79.
177. Singh J, Iqbal SA, Gajula S, Raghavan P, Rajpal S, et al. Assessment of chemotherapy-induced cardiac dysfunction in breast cancer patients: A prospective study. *Cureus.* 2024 May 1;16(5):e59461.
178. Larsen CM, Garcia Arango M, Dasari H, Arciniegas Calle M, Adjei E, et al. Association of anthracycline with heart failure in patients treated for breast cancer or lymphoma, 1985-2010. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 3;6(2):e2254669.
179. Serrano JM, Mata R, González I, Del Castillo S, Muñoz J, et al. Early and late onset cardiotoxicity following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Int J Cardiol.* 2023 Jul;382:52–9.
180. Mata Caballero R, Serrano Antolín JM, Jiménez Hernández RM, Talavera Calle P, Curcio Ruigómez A, et al. Incidence of long-term cardiotoxicity and evolution of the systolic function in patients with breast cancer treated with anthracyclines. *Cardiol J.* 2022 Apr 7; 29(2):228–34.
181. Goldstein S. Cardiac remodeling: Mechanism and treatment. *Circulation.* 2006 May 23; 113(20).
182. Meléndez GC, Sukpraphrute B, D'Agostino RB, Jordan JH, Klepin HD, et al. Frequency of left ventricular end-diastolic volume-mediated declines in ejection fraction in patients receiving potentially cardiotoxic cancer treatment. *Am J Cardiol.* 2017 May;119(10):1637–42.
183. Bergamini C, Torelli F, Ghiselli L, Rossi A, Trevisani L, et al. Left ventricular end-diastolic volume as early indicator of trastuzumab-related cardiotoxicity in HER2+ breast cancer patients: Results from a single-center retrospective study. *Minerva Cardiongiol.* 2017 Mar; 65(3):278-87.
184. Jordan JH, Sukpraphrute B, Meléndez GC, Jolly M-P, D'Agostino RB, et al. Early myocardial strain changes during potentially cardiotoxic chemotherapy may occur as a result of reductions in left ventricular end-diastolic volume. *Circulation.* 2017 Jun 20;135(25):2575–7.
185. O'Connell JL, Romano MM, Campos Pulici EC, Carvalho EEV, de Souza FR, et al. Short-term and long-term models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats: A comparison of functional and histopathological changes. *Exp Toxicol Pathol.* 2017 Apr;69(4):213–9.
186. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P, et al. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clin Cardiol.* 2001 Oct; 24(10):663–9.

187. Avelar E, Truong QA, Inyangetor D, Marfatia R, Yang C, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on left ventricular remodeling in women with newly diagnosed primary breast cancer. *J Thorac Imaging*. 2017 Nov;32(6):365–9.
188. Jordan JH, Castellino SM, Meléndez GC, Klepin HD, Ellis LR, et al. Left ventricular mass change after anthracycline chemotherapy. *Circulation: Heart Fail*. 2018 Jul;11(7).
189. Smith G, Kotwinski P, Carpenter JP, Hugh M, Pennell D. Cardiovascular magnetic resonance imaging in early anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Jan;11(Suppl1),P18.
190. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLOS ONE*. 2017 Apr 13;12(4).
191. Puzzovivo A, Fioretti A, Minoia C, Villoni R, Carbonara S, et al. Echocardiography monitoring during Anthracycline Administration in Hodgkin and Non-Hodgkin's lymphoma: The TEI index evaluation. *J Pers Med*. 2022 Feb 16;12(2):290.
192. Sadeq IA, Mohammed MQ, AL-Timimi AKA, Al Enbari AAH. Detection of Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patient Treated with Anthracycline Chemotherapy: A Comparative Analysis Between Different LV Systolic Echocardiographic Parameters. *Int J Adv Res Biol Sci*. 2019;6(8):137–47.
193. Voß F, Nienhaus F, Pietrucha S, Ruckhäberle E, Fehm T, et al. Anthracycline therapy induces an early decline of cardiac contractility in low-risk patients with breast cancer. *Cardio-Oncology*. 2024 Jul 16;10(1):43.
194. Tassanmangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, et al. Tissue doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Mar;7(2):141–6.
195. Suerken CK, D'Agostino RB, Jordan JH, Meléndez GC, Vasu S, et al. Simultaneous left ventricular volume and strain changes during chemotherapy associate with 2-year postchemotherapy measures of left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2).
196. Di Lisi D, Cadeddu Dessalvi C, Zito C, Madaudo C, Manganaro R, et al. Management of cancer patients at high and very-high risk of cardiotoxicity: Main questions and answers. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Mar;49(3):102229.
197. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):893–911.
198. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Liu Y, Camacho X, et al. Risk-imaging mismatch in cardiac imaging practices for women receiving systemic therapy for early-stage breast cancer: A population-based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 20;36(30):2980–7.
199. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills R, Liu Z, et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: A meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1139–50.

200. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
201. Yoon HJ, Kim KH, Kim JY, Park HJ, Cho JY, et al. Chemotherapy-induced left ventricular dysfunction in patients with breast cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19(4):402.
202. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of Trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):322–9.
203. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673–84.
204. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the herceptin adjuvant (Hera) trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3422–8.
205. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;2012(2).
206. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011 Jun;37(4):312–20.
207. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec;60(24):2504–12.
208. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, Earle CC, Tomlinson GA, et al. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: A population study. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Oct 16;108(1):div301.
209. Hamirani Y, Fanous I, Kramer CM, Wong A, Salerno M, et al. Anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: A retrospective study. *Med Oncol*. 2016 Jun 22;33(7):82.
210. Oristrell G, Burcet G, Valente F, Escrivá-De-Romaní S, Arumí M, et al. Treatment of mild asymptomatic cardiotoxicity in early-stage her 2-positive breast cancer. is it justified? *Rev Esp Cardiol* (English Edition). 2023 Jun;76(6):480–3.
211. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, Amir E, et al. Breast cancer therapy-related cardiac dysfunction in adult women treated in routine clinical practice: A population-based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2239–46.
212. Glen C, Morrow A, Roditi G, Hopkins T, Macpherson I, et al. Cardiovascular sequelae of trastuzumab and anthracycline in long-term survivors of breast cancer. *Heart*. 2023 Dec 16;
213. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the north central cancer treatment group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1231–8.
214. Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New Insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7820–6.

215. Yu AF, Flynn JR, Moskowitz CS, Scott JM, Oeffinger KC, et al. Long-term cardiopulmonary consequences of treatment-induced cardiotoxicity in survivors of ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 1;5(3):309.
216. Jacquinot Q, Paget-Bailly S, Fumoleau P, Romieu G, Pierga JY, et al. Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab. *Breast.* 2018 Oct;41:1–7.
217. Yoon HJ, Kim KH, Kim HY, Park H, Cho JY, et al. Impacts of non-recovery of trastuzumab-induced cardiomyopathy on clinical outcomes in patients with breast cancer. *Clin Res Cardiol.* 2019 Feb 8;108(8):892–900.
218. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May;57(22):2263–70.
219. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1):198–210.
220. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol.* 2007 Apr;99(7):974–7.
221. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J.* 1989 Jul;118(1):92–8.
222. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, et al. Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease—a meta-analysis. *J Clin Med.* 2021 Aug 29;10(17):3890.
223. Arnold JH, Rozenbaum Z, Hochstadt A, Rosen R, Sherez C, et al. Diastolic function as an early marker for systolic dysfunction and all-cause mortality among cancer patients. *Echocardiography.* 2021 Mar 14;38(4):540–8.
224. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, et al. Diastolic dysfunction following anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients: Incidence and predictors. *Oncologist.* 2015 Jul 16;20(8):864–72.
225. Bergamini C, Dolci G, Rossi A, Torelli F, Ghiselli L, et al. Left atrial volume in patients with her2-positive breast cancer: One step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity. *Clin Cardiol.* 2018 Mar;41(3):349–53.
226. Bergamini C, Niro L, Springhetti P, Ferri L, Trento L, et al. Role of early left atrial functional decline in predicting cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cardiovasc Toxicol.* 2024 May 2;24(6):550–62.
227. Reuvekamp EJ, Bulten BF, Nieuwenhuis AA, Meekes MRA, de Haan AFJ, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? assessment with multigated radionuclide angiography (MUGA). *J Nucl Cardiol.* 2016 Aug; 23(4):824–32.

228. Song L, Brezden-Masley C, Ramanan V, Ghugre N, Barfett JJ, et al. Serial measurements of left ventricular systolic and diastolic function by cardiac magnetic resonance imaging in patients with early stage breast cancer on Trastuzumab. *Am J Cardiol.* 2019 Apr;123(7): 1173–9.
229. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jun;62(6):857–64.
230. Abdar Esfahani M, Mokarian F, Karimipناه M. Alterations in the echocardiographic variables of the right ventricle in asymptomatic patients with breast cancer during Anthracycline Chemotherapy. *Postgra Med J.* 2016 Sep 20;93(1099):271–4.
231. El-Sherbeny WS, Sabry NM, El-Saied SB, Elnagar B. Detection of right ventricular dysfunction by three – dimensional echocardiography and two - dimensional speckle tracking in breast cancer patients receiving anthracycline- based chemotherapy. *Cardio-Oncology.* 2023 Apr 6;9(1).
232. Cherata DA, Donoiu I, Diaconu R, Glodeanu A, Cârstea D, et al. Longitudinal strain analysis allows the identification of subclinical deterioration of right ventricular function in patients with cancer therapy-related left ventricular dysfunction. *Discoveries.* 2019 Jun 27;7(2):e94.
233. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: Haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Heart.* 1986 Mar 1;55(3):274–82.
234. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, et al. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *Eur J Echocardiogr.* 2011 Aug 30;12(11):834–40.
235. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: A prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol.* 2013 Oct;168(6):5465–7.
236. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Richebourg S, Cohen M, et al. Diastolic or systolic left and right ventricular impairment at moderate doses of anthracycline? *Eur J Nucl Med.* 1996 May;23(5):511–6.
237. Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, et al. Right ventricular dysfunction in patients experiencing cardiotoxicity during breast cancer therapy. *J Oncol.* 2015;2015:1–10.
238. Lange SA, Ebner B, Wess A, Kögel M, Gajda M, et al. Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy. *Clin Res Cardiol.* 2012 Jan 17;101(6):415–26.
239. Ferri L, Bergamini C, Springhetti P, Niro L, Cerrito LF, et al. 167 right ventricular involvement in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur Heart J.* 2021 Dec 1; 23(Suppl_G).
240. Santoro C, Soloperto R, Casciano O, Esposito R, Luciano F, et al. Right ventricular dysfunction parallels left ventricular functional involvement in women with breast cancer experiencing subclinical cardiotoxicity. *Eur Heart J.* 2020 Nov 1;41(Suppl_2).

241. Keramida K, Farmakis D, Bingcan J, Sulemane S, Sutherland S, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail*. 2019 Feb 27;21(4):529–35.
242. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Strunk G, et al. Papillary muscle dyssynchrony-mediated functional mitral regurgitation. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;12(9):1728–37.
243. Zahler D, Arnold JH, Bar-On T, Raphael A, Khoury S, et al. Valvular heart disease following anthracycline therapy—is it time to look beyond ejection fraction? *Life*. 2022 Aug 20;12(8):1275
244. Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, et al. Valvular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):230–9.
245. Allen J. Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy. *Heart*. 2001 Apr 1;85(4):430–2.
246. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, et al. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2018 Nov 13;10(1):37–42.
247. Grela-Wojewoda A, Niemiec J, Sas-Korczyńska B, Zemelka T, Puskulluoglu M, et al. Adjuvant combined therapy with trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer and cardiac alterations: Implications for optimal cardio-oncology care. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Jan 28;132(4):162304
248. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2016 Nov 27;19(3):307–13.
249. Bergamini C, Dolci G, Truong S, Zanolli L, Benfari G, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: Review and meta-analysis of the literature. *Cardiovasc Toxicol*. 2019 May 2;19(6):485–92.
250. Barroso GM, Teles JC, Silva PV, Fonseca KY, Aragão VA, et al. Subclinical systolic dysfunction during chemotherapy for breast cancer. *Int J Cardiovasc Sci*. 2022;35(2):220–9.
251. Zito C, Manganaro R, Cusmà Piccione M, Madonna R, Monte I, al. Anthracyclines and regional myocardial damage in breast cancer patients. A multicentre study from the Working Group on Drug Cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology (sic). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan 12;22(4):406–15.
252. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Jul;25(7):733–40.
253. Stoodley PW, Richards DAB, Boyd A, Hui R, Harnett PR, et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with Anthracycline Chemotherapy: A comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3396–403.
254. Benmalek R, Krikez I, Maaroufi A, Abouriche A, Bendahou H, et al. Role of myocardial deformation analysis in the early detection of subclinical left ventricular dysfunction in

- breast cancer under anthracyclines and Trastuzumab. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan 1;22(Supplement_1).
255. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, et al. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug;11(8):1122–31.
 256. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov 6;22(2):338–46.
 257. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global Longitudinal Strain in cardio-oncology: A Review. *Cancers*. 2023 Feb 3;15(3):986.
 258. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, Wasniewski S, Moreno-Arciniegas A, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: Value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb 2;9(2):1127–37.
 259. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3859–65.
 260. Saijo Y, Kusunose K, Bando M, Seno H, Zheng R, et al. 4923localization of myocardial injury in anthracycline-induced cardiotoxicity: Evaluation using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J*. 2018 Aug 1;39(suppl_1).
 261. Siddiqui MU, Yaacoub Y, Hanson H-A, Junarta J, Pasha AK, et al. Echocardiographic predictors of symptomatic cardiotoxicity among patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022 Jul 15;101(28).
 262. Gallo Fernandez I, Esteban Martinez F, Delgado Ortega M, Rodriguez Almodovar A, Martin Ruiz M, et al. Left ventricular global longitudinal strain as an early marker of the need for echocardiographic follow-up in patients with breast cancer: A real-life study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb 1;23(Supplement_1).
 263. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb;77(4):392–401.
 264. Lange SA, Jung J, Jaeck A, Hitschold T, Ebner B. Subclinical myocardial impairment occurred in septal and anterior LV wall segments after anthracycline-embedded chemotherapy and did not worsen during adjuvant trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Cardiovasc Tox*. 2015 May 29;16(2):193–206.
 265. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Jan;10(1):5.
 266. Narayan HK, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients. *Circulation*. 2017 Apr 11;135(15):1397–412.

267. Van der Linde D, van Hagen I, Veen K, Zuetenhorst H, van Dalen B. Global Longitudinal Strain: An early marker for cardiotoxicity in patients treated for breast cancer. *Neth Heart J*. 2022 Nov 26;31(3):103–8.
268. Maaroufi A, Bendahou H, Abouriche A, Habbal R, Tawfik N. Global longitudinal strain analysis application for prediction of left ventricular dysfunction in breast cancer under Sequential therapy. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2023 Jun;15(3):260.
269. Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, De Santo I, et al. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 21;20(12):1345–52.
270. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011 May;107(9):1375–80.
271. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;44(37):3627–39.
272. Araujo-Gutierrez R, Chitturi KR, Xu J, Wang Y, Kinder E, et al. Baseline Global Longitudinal Strain Predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiooncology*. 2021 Jan 31;7(1).
273. Terluk A, Stefani L, Boyd A, Vo K, Byth K, et al. Redefining anthracycline-related subclinical cardiotoxicity: ‘absolute’ and ‘relative’ change in longitudinal strain. *ESC Heart Fail*. 2024 Jun 18;11(5):3210–21.
274. Herrera J, Esteban F, Delgado M, Rodriguez A, Ruiz M, et al. Differences in the prevalence of cardiovascular toxicity in a cohort of female breast cancer patients according to the different cardiotoxicity definitions. *Eur Heart J*. 2023 Nov;44(Supplement_2).
275. Valiyaveetil D, Joseph D, Malik M. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: Causes and mitigation. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100760.
276. Tuohinen SS, Skyttä T, Virtanen V, Virtanen M, Luukkaala T, et al. Detection of radiotherapy-induced myocardial changes by ultrasound tissue characterisation in patients with breast cancer. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan 12;32(5):767–76.
277. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-induced cardiovascular disease: Review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 21;10(18).
278. Kim DY, Youn J-C, Park M-S, Lee S, Choi S-W, et al. Cardiovascular outcome of breast cancer patients with concomitant radiotherapy and chemotherapy: A 10-year multicenter cohort study. *J Cardiol*. 2019 Aug;74(2):175–81.
279. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14; 368(11):987–98.
280. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: Refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC: CardioOncol*. 2021 Sep;3(3):343–59.
281. Wennstig A-K, Garmo H, Isacsson U, Gagliardi G, Rintelä N, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Rad Oncol*. 2019 Mar 7;14(1).

282. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1641–9.
283. Cao L, Cai G, Chang C, Miao A-Y, Yu X-L, et al. Diastolic dysfunction occurs early in HER2-positive breast cancer patients treated concurrently with radiation therapy and trastuzumab. *Oncologist*. 2015 May 1;20(6):605–14.
284. Tuohinen SS, Skyttä T, Virtanen V, Luukkaala T, Kellokumpu-Lehtinen P-L, et al. Early effects of adjuvant breast cancer radiotherapy on right ventricular systolic and diastolic function. *Anticancer Res*. 2015 Apr;35(4):2141–7.
285. Horosh O, Lehmonen L, Kivisto S, Skytta T, Moisander M, et al. Radiotherapy-induced changes in right ventricular function in patients with early-stage breast cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023 Jun;24(Supplement_1).
286. Grela-Wojewoda A, Püsküllüoğlu M, Sas-Korczyńska B, Zemelka T, Pacholczak-Madej R, et al. Biomarkers of trastuzumab-induced cardiac toxicity in HER2- positive breast cancer patient population. *Cancers*. 2022 Jul 10;14(14):3353.
287. Tuohinen SS, Skytta T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen P-L, et al. 5018changes in left ventricular systolic strain and rotation in speckle tracking echocardiography among early-stage breast cancer patients three years after radiotherapy. *Eur Heart J*. 2018 Aug 1;39(suppl_1).
288. Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, Sritharan HP, Iyer A, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019 Mar;132:148–54.
289. Chirakarnjanakorn S, Popović ZB, Wu W, Masri A, Smedira NG, et al. Impact of long-axis function on cardiac surgical outcomes in patients with radiation-associated heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jun;149(6):1643-51.e1-2.
290. Walker V, Lairez O, Fondard O, Pathak A, Pinel B, et al. Early detection of subclinical left ventricular dysfunction after breast cancer radiation therapy using speckle-tracking echocardiography: Association between cardiac exposure and longitudinal strain reduction (Baccarat Study). *Radiat Oncol*. 2019 Nov 14;14(1).
291. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct;72(2):501–7.
292. Beaton L, Bergman A, Nichol A, Aparicio M, Wong G, et al. Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Nov; 19:39–45.
293. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2012 Dec 20;108(1):179–82.
294. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1171–8.

- 295. Cheng Y, Nie X, Ji C, Lin X, Liu L, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 5;6(5).
- 296. Araujo-Gutierrez R, Chitturi KR, Wang Y, Bhimaraj A, Guha A, et al. Pre-treatment global longitudinal strain predicts left ventricular systolic dysfunction in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. *J Card Fail.* 2019 Aug;25(8).

13. ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1

ТЕСТ ЛИСТА

КАРДИОТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ НА ХЕМО И ИРАДИЈАЦИОНА ТЕРАПИЈА ПРИ ТРЕТМАН НА
КАРЦИНОМ НА ДОЈКА

ИНСТИТУЦИЈА:

ГОВ “8ми Септември” Скопје

ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ:

Др. Ирена Гиговска Димова

Иницијали на субјектот: _____

Број на субјектот: _____

Убеден сум дека информациите доставени во оваа тест листа се целосни и точни. Потврдувам дека студијата е спроведена во согласност со протоколот и сите измени на протоколот и дека писмената информирана согласност е добиена пред студијата

Потпис на истражувачот: _____

Дата на потпишување: ____/____/____

Скрининг на субјектот / Демографски податоци и антропометриски мерења

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: ____

ДЕМОГРАФСКИ ПОДАТОЦИ И АНТРОПОМЕТРИСКИ МЕРЕЊА	
Име и презиме: _____	Пол М Ж
Дата на раѓање: ____ / ____ / ____	Етничка припадност: _____
Телефон: _____	Професија: _____
Возраст (год.): _____	Обем на струк (cm) : _____
Висина (cm): _____	Телесна тежина (Kg): _____
Класификација по СЗО *Body Mass Index (BMI): _____ Потхранетост < 18,5 ☐ Нормален (18,5-24,9) ☐ Надхранетост (25,0-29,9) ☐ Здебеленост ≥ 30 ☐ Класа I (30,0-34,9) ☐ Класа II (35,0-39,9) ☐ Класа III (≥40) ☐	
**BSA по Mosteller (m ²): _____	
Коментар:	

*BMI = kg/m²

**BSA (Mosteller) = $\sqrt{\frac{\text{висина (cm)} \cdot \text{тежина (kg)}}{3600}}$

Скрининг на субјектот / Медицинска историја

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Медицинска историја околу основната болест		
Дата на дијагноза на основната болест ____/____/____		
Оперативен зафат	Да	Не
Радикална мастектомија	Да	Не
Лимфаденектомија	Да	Не
Друго _____		
Патохистолошки наод		
Имунохистохемиски/хормонски наод		
*HER-2 позитивитет	Да	Не
Стадиум на болеста		
Далечни метастази	Да	Не
Системи _____		
Претходна хемотерапија	Да	Не
Тип на хемотерапевтик	_____	
Број на циклуси	_____	
Вк. кумулативна доза	_____	
Дата на последен циклус	_____	
Несакани дејства	_____	
Предходна зрачна терапија	Да	Не
Срце во ирадиационо поле	Да	Не
Број на радиозрачни сеанси	_____	
Вк. зрачна доза	_____	
Дата на последна сеанса	_____	
Несакани дејства	_____	
Рецидив	Да	Не

*HER2 - human epidermal growth factor receptor 2

Дали анамнезата е земена во целост?

Да

Не

Скрининг на субјектот / Витални функции и клинички преглед

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: ____

Крвен притисок (mmHg):		_____ / _____			
Пулс (удари/мин):		_____			
Телесна температура (°C):		_____			
Знаци за срцева слабост:					
	Отоци по нозете	Да	Не		
	Белодробен наод на влажни ркалки	Да	Не		
	Плеврални изливи	Да	Не		
	Вишок на екстра целуларен волумен (асцит)	Да	Не		
	Брз замор, малаксаност, отежнато дишење	Да	Не		
	Срцебиење, забрзан, неправилен ритам	Да	Не		
	Градна болка	Да	Не		
	Друго				
*NYHA класификација		I	II	III	IV
Знаци за дехидратација					
	Сува уста, обложен јазик, намален тургор	Да	Не		
Електрокардиограм					
	Срцев ритам	Регуларен	Нерегуларен		
	Срцева фреквенца (удари/мин)	_____			
	Електрична оска	Лево	десно	нормограм	
	Знаци за притисочно оптоварување	Да	Не		
	Знаци за волуменско оптоварување	Да	Не		
	Широчина на QRS комплекс (мм)	_____			
	QTc (ms)	_____			
	СТ-Т сегмент промени	Да	Не		
	Пречки во спроведувањето	Да	Не		
	Блокови на гранки на Хисовиот сноп	Да	Не		

*NYHA - New York Heart Association

Дали анамнезата е земена во целост?

Да

Не

Коментар:

Скрининг на субјектот / Лабораториски анализи

ДАТА НА ПРВ ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Лабораториска анализа	Вредност	Единица мерка	Резултат надвор од гранични вредности	
Еритроцити		$10^6 \mu l$	Да	Не
Хемоглобин/ МЦВ	/	g/l f/l	Да	Не
Хематокрит		%	Да	Не
Леукоцити		$10^6 \mu l$	Да	Не
Тромбоцити		$10^3 \mu l$	Да	Не
Гликемија		mmol/l	Да	Не
Уреа/Креатинин	/	mmol/l	Да	Не
Натриум/Калиум	/	mmol/l	Да	Не
АСТ/АЛТ	/	u/l	Да	Не
Алкална фосфатаза		u/l		
Вк. билирубин		$\mu mol/l$	Да	Не
*Директ/индирект билир.	/		Да	Не
Вк.протеини/Албумини	/	g/l	Да	Не
Вк.холестерол/Триглиц.	/	mmol/l	Да	Не
ЛДЛ хол/ ХДЛ хол.	/	mmol/l	Да	Не
ЦК/ЦКМБ/ЛДХ	/ /	u/l	Да	Не
hS Ц реактивен протеин		mg/l	Да	Не
hs тропонин		ng/ml	Да	Не
**BNP			Да	Не
Мочна киселина		umol/l	Да	Не
fT4/TSH	/	ng/dl IU/ml	Да	Не
CEA		ng/ml	Да	Не
CA 19 – 9		u/ml	Да	Не
CA 125		u/ml	Да	Не
CA 15-3		u/ml	Да	Не
***HbA1C			Да	Не
****GFR		(ml/min/1.73m ²)		

*опционално кај хипербилирубинемија

** опционално (Brain Natriuretic Peptide)

*** Кај пациенти со дијабетес мелитус

**** Glomerular Filtration Rate (GFR(MDRD)) = $175 * \text{Креатинин(серум)}^{-1.154} * \text{возраст}^{-0.203} * 1.212$ (за црна раса) * 0.742 (за женски пол)

Дали назначените лабораториски анализи се соодветно изработени

Да

Не

Дали лабораториските анализи се земени во друга лаб/болница

Да

Не

Коментар:

Скрининг на субјектот / Лабораториски анализи

ДАТА НА КОНТРОЛА: / /

Број на субјектот: _____

Лабораториска анализа	Вредност	Единица мерка	Резултат надвор од гранични вредности	
Хемоглобин		g/l	Да	Не
Уреа		mmol/l	Да	Не
Креатинин		mmol/l	Да	Не
Натриум		mmol/l	Да	Не
Калиум		mmol/l	Да	Не
АСТ		U/l	Да	Не
АЛТ		U/l	Да	Не
Албумини		g/l	Да	Не
ЦК		U/l	Да	Не
ЦКМБ		U/l	Да	Не
ЛДХ		U/l	Да	Не
hs тропонин		ng/ml	Да	Не
*BNP			Да	Не
**GFR		(ml/min/1.73m ²)		

* опционално (Brain Natriuretic Peptide)

** Glomerular Filtration Rate (GFR(MDRD)) = $175 * \text{Креатинин(серум)}^{-1.154} * \text{возраст}^{-0.203} * 1.212$ (за црна раса) * 0.742 (за женски пол)

Дали назначените лабораториски анализи се соодветно изработени	ДА	НЕ

Дали лабораториските анализи се земени во друга лаб/болница	ДА	НЕ

Коментар

Скрининг на субјектот / Ехокардиографски анализи

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Базична Евалуација

Аорта			
ЛКИТ/анулус (mm) ____/____	АоРег	нема	лесна умерена
валсалва/асценденс (mm) ____/____	Стеноза	нема	лесна умерена
АВ проток (cm/sec) ____	*АВА (cm ²)	____	

Лева предкомора			
ЛП мала 2с/4с (mm) ____/____	ЛП area 2с/4с (cm ²)	____/____	
ЛП голема 2с/4с (mm) ____/____	ЛП area/BSA 2с/4с (cm ² /m ²)	____/____	
МР нема лесна умерена	ЛП вол(ml)/ЛПВИ (ml/m ²)	____/____	

Десна предкомора			
ДП мала(mm) ____	ДП area(cm ²)/ ДП area/BSA(cm ² /m ²)	____/____	
ДП голема(mm) ____	ДП вол(ml)/ ДПВИ (ml/m ²)	____/____	

Лева комора			
КДд/ КСд (mm)	____/____	Tei index	____
МКПд/ЗСд (mm)	____/____	УВ (ml)/ УВИ(ml/m ²)	____/____
КДВ/КСВ (ml)	____/____	КИ (ml)/КИИ(ml/m ²)	____/____
КДВИ/КДСИ (ml/m ²)	____/____	RWT	
ЛКЕФ (%) 2D Teisch.		САД скор индекс	
ЛКЕФ (%) Simpson		Хипокинезија	
ФС (%) 2D		Акинезија	
³ ЛКМ (g)/ЛКМИ (g/m ²)	____/____	Дискинезија	

Десна комора			
ДК база/ДК сред. (mm)	____/____	ТАПСЕ / S' (cm/s)	____/____
ДКИТ/ДКбаза-апекс(mm)	____/____	TR (m/sec) / FAC (%)	____/____
сПАП/ дПАП (mmHg)	____/____	ВКИ (mm) /колапс	____/ <50%; > 50%
² ДПпритисок(mmHg)	____		
Кд area(cm ²)/ Кд area/BSA (cm ² /m ²)	____/____		
Кс area(cm ²)/ Кс area/BSA (cm ² /m ²)	____/____		

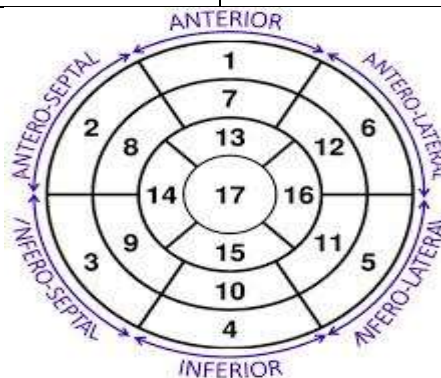
Пулсен доплер на митрална валвула			
E (cm/sec)/ A (cm/sec)	_____ / _____	ДТ (ms) / А траење (ms)	_____ / _____
E/A		ИБРТ (ms)	

М mode на ниво на митрален прстен			
MAPSE lat/ sept (mm)	_____ / _____	MAPSE inf/ ant (mm)	_____ / _____
MAPSE просек (mm)			

Ткивен доплер на ниво на митрален прстен			
e' лат./септ. (cm/sec)	_____ / _____	E/e' лат./септ.	_____ / _____
e' просек (cm/sec)		E/e' просек	
a' лат./септ. (cm/sec)	_____ / _____	MAPSV lat/septal (cm/sec)	_____ / _____
a' просек (cm/sec)		MAPSV просек (cm/sec)	

Проток над пулмонални вени			
S (cm/sec)	_____	Ar (cm/sec) / Ar траење (ms)	_____ / _____
S/D	_____	Ar – A (ms)	_____

Лонгитудинална деформација на ЛК					
GLS(%)		APLAX (%)		4ch (%)	2ch (%)
1.		7.		13.	
2.		8.		14.	
3.		9.		15.	
4.		10.		16.	
5.		11.		17.	
6.		12.			



¹ само кај сигнификантни стенози

² апроксимативно врз основа на големина на долна шуплива вена и нејзина колапсибилност

³ $LV\ mass\ (g) = 0.8(1.04(LVIDD + IVST + PWT)^3 - LVIDD^3) + 0.6$

⁴ $RWT\ (Relative\ Wall\ Thickness) = 2 \times PWd / LVEDD$

Скрининг на субјектот / Ехокардиографски анализи

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Преглед Бр. ____

Аорта			
ЛКИТ/анулус (mm) ____/____	АoРег	нема	лесна умерена
валсалва/асценденс (mm) ____/____	Стеноза	нема	лесна умерена
АВ проток (cm/sec) ____	*АВА (cm ²)	____	

Лева предкомора			
ЛП мала 2с/4с (mm) ____/____	ЛП area 2с/4с (cm ²)	____/____	
ЛП голема 2с/4с (mm) ____/____	ЛП area/BSA 2с/4с (cm ² /m ²)	____/____	
МР нема лесна умерена	ЛП вол(ml)/ ЛПВИ(ml/m ²)	____/____	

Десна предкомора			
ДП мала(mm) ____	ДП area(cm ²)/ ДП area/BSA(cm ² /m ²)	____/____	
ДП голема(mm) ____	ДП вол(ml)/ ДПВИ (ml/m ²)	____/____	

Лева комора			
КДд/ КСд (mm)	____/____	Tei index	____
МКПд/ЗСд (mm)	____/____	УВ (ml)/ УВИ(ml/m ²)	____/____
КДВ/КСВ (ml)	____/____	КИ (ml)/КИИ(ml/m ²)	____/____
КДВИ/КДСИ (ml/m ²)	____/____	RWT	
ЛКЕФ (%) 2D Teisch.		САД скор индекс	
ЛКЕФ (%) Simpson		Хипокинезија	
ФС (%) 2D		Акинезија	
³ ЛКМ (g)/ЛКМИ (g/m ²)	____/____	Дискинезија	

Десна комора			
ДК база/ДК сред. (mm)	____/____	ТАПСЕ / S' (cm/s)	____/____
ДКИТ/ДКбаза-апекс(mm)	____/____	TR (m/sec) / FAC (%)	____/____
сПАП/ дПАП (mmHg)	____/____	ВКИ (mm) /колапс	____/ <50%; > 50%
² ДПпритисок(mmHg)	____		
Кд area(cm ²)/ Кд area/BSA (cm ² /m ²)	____/____		
Кс area(cm ²)/ Кс area/BSA (cm ² /m ²)	____/____		

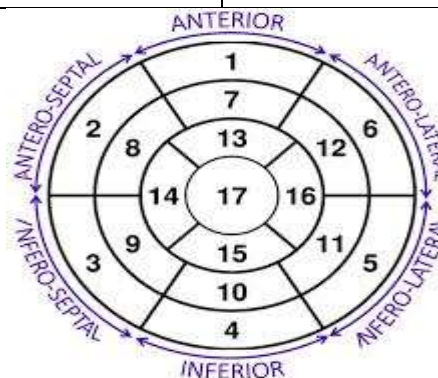
Пулсен доплер на митрална валвула			
E (cm/sec)/ A (cm/sec)	_____ / _____	ДТ (ms) / А траење (ms)	_____ / _____
E/A		ИБРТ (ms)	

М mode на ниво на митрален прстен			
MAPSE lat/ sept (mm)	_____ / _____	MAPSE inf/ ant (mm)	_____ / _____
MAPSE просек (mm)			

Ткивен доплер на ниво на митрален прстен			
e' лат./септ. (cm/sec)	_____ / _____	E/e' лат./септ.	_____ / _____
e' просек (cm/sec)		E/e' просек	
a' лат./септ. (cm/sec)	_____ / _____	MAPSV lat/septal (cm/sec)	_____ / _____
a' просек (cm/sec)		MAPSV просек (cm/sec)	

Проток над пулмонални вени			
S (cm/sec)	_____	Ar (cm/sec) / Ar траење (ms)	_____ / _____
S/D	_____	Ar – A (ms)	_____

Лонгитудинална деформација на ЛК					
GLS(%)		APLAX (%)		4ch (%)	2ch (%)
1.		7.		13.	
2.		8.		14.	
3.		9.		15.	
4.		10.		16.	
5.		11.		17.	
6.		12.			



¹ само кај сигнификантни стенози

² апроксимативно врз основа на големина на долна шуплива вена и нејзина колапсибилност

³ $LV\ mass\ (g) = 0.8(1.04(LVIDD + IVST + PWT)^3 - LVIDD^3) + 0.6$

⁴ $RWT\ (Relative\ Wall\ Thickness) = 2 \times PWd / LVEDD$

Скрининг на субјектот / Инклузиони критериуми

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Сите следни критериуми МОРА да бидат одговорени ПОТВРДНО за партиципантот да биде вклучен во студијата

1.	Пациенти со докажана малигна болест прегледани од онколог со индициран протокол за основната болест со агенси со познато кардиотоксично дејство според препораките на Европското и Американското медицинско онколошко здружение ЕСМО/АСКО	Да	Не
2.	Возраст над 18 год	Да	Не
3.	ЕФ > 40%	Да	Не
4.	Добар ехокардиографски прозорец	Да	Не
5.	Стадиум на болеста според кој би се предвидело просечно преживување > 1 год.	Да	Не

Скрининг на субјектот / Ексклузивни критериуми

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: ____

Сите следни критериуми МОРА да бидат одговорени НЕГАТИВНО за партиципантот да биде вклучен во студијата			
1.	Возраст под 18 год	Да	Не
2.	Значајна митрална или аортна болест (умерена или тешка)	Да	Не
3.	Бремени жени и доилки	Да	Не
4.	Преткоморна фибрилација	Да	Не
5.	Пациенти со мутилантни цикатрикси и дефекти на преден сид на граден кош кои не би биле погодни за адекватна ехокардиографска визуелизација	Да	Не
6.	Нестабилни кардијални состојби (перикардна ефузија, акутен коронарен синдром, тешка срцева слабост)	Да	Не
7.	Изразени сидни абнормални движења (САД скор над 1,5)	Да	Не
8.	Пациенти со ЛКЕФ <40%	Да	Не
9.	Пациенти кои не се способни да го разберат протоколот за работа и следење на истражувањето и кои не потпишале претходна писмена информирана согласност	Да	Не
10.	Стадиум на болеста според кој просечно преживување се проценува на < 6 мес.	Да	Не

Скрининг на субјектот / Преглед на учество на партиципантот во студијата

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Крај на скринингот на партиципантот			
1.	Дали партиципантот ги задоволува инклузионите и ексклузионите критериуми?	Да	Не
2.	Дали е комплетирана страната со медицинска историја?	Да	Не
3.	Дали партиципантот сеуште сака да учествува во студијата?	Да	Не

Утврдување подобност на партиципантот		
Дали партиципантот е подобен да учествува во клиничка студија? Потпис на истражувачот: _____ Дата: ____/____/____ Име и презиме на истражувачот: _____		Да Не, наведи причина
Причини за неуспех на скринингот		
1.		
2.		
3.		

Скрининг на субјектот / Медицинска историја, ризик фактори

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Документирана атеросклеротична кардиоваскуларна болест: клиничка или докажана со сликовни иследувања	Да	Не
• Миокарден инфаркт (или нестабилна ангина), стабилна ангина, коронарна ревакуларизација (перкутана коронарна интервенција, хируршка ревакуларизација на срцето или др. артериски ревакуларизациони процедури) _____	Да	Не
• Цереброваскуларни инсулти или транзиторни исхемични случувања	Да	Не
• Периферна артериска болест, сигнификантна каротидна болест (каротидна стеноза > 50-75%) или претходна хирургија/интервенција поради каротидна стеноза _____	Да	Не
• Сливовни испитувања кои опфаќаат сигнификантни плаки на коронарна ангиографија или КТ скен (повеќесадовна артериска болест со вклучени две големи епикардни артерии со > 50% стеноза) или на каротиден ултразвук предиктивни за можни несакани клинички настани	Да	Не
Артериска хипертензија: вредности на систолен крвен притисок ≥ 140 ммХг и/или вредности на дијастолен крвен притисок ≥ 90 ммХг, или пациенти веќе на антихипертензивна терапија препишана од лекар	Да	Не
Диабетес мелитус: концентрација на гликемија на гладно ≥ 7 ммол/л после 8ч. гладување, гликемија $\geq 11,1$ ммол/л 2ч. по ОГТТ, случајно измерена гликемија $\geq 11,1$ ммол/л кај пациенти со кл. симптоми на хипергликемија, ХБА1Ц $\geq 6,5\%$ или потреба од терапија за намалување на гликемија со орални антидијабетици, инсулинска терапија или обете.	Да	Не
Здебеленост дефинирана како БМИ > 25кг/м2	Да	Не
Дислипидемија потврдена и/или лекувана од страна на лекар, а според дијагностички критериуми на ЕСЦ и тоа вк.холестерол $\geq 5,1$ mmol/l, ЛДЛ $\geq 3,0$ mmol/l, ХДЛ $\leq 1,03$ ммол/л кај мажи и $\leq 1,3$ ммол/л кај жени, ТГ $\geq 1,7$ mmol/l или на антилипемична терапија препишана од лекар	Да	Не
Пушење активен пасивен поранешен пушач > 10 год непушач		
Фамилијарна анамнеза за предвремени КВЗ: роднини од прво колено со КВЗ или ННС на возраст < 55 год за мажи и < 65 год за жени	Да	Не
Останати коморбидитети		
Хронична бубрежна болест $\geq$ гр 3	Да	Не
Хронична обструктивна белодробна болест	Да	Не
Гастроинтестинални болести поврзани со хронично повраќање, проливи и подхранетост	Да	Не
Останато (наведи): _____		

Конечен исход на студијата

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: _____

Субјектот ја заврши студијата?	Да	Не	Дата на завршување: ____ / ____ / ____
Ако не е компетирана, наведи последна дата на посета: ____ / ____ / ____			
Наведи причина за некомпетирање: (може да се наведе само една причина)	☐ Значително несоработување на субјектот ☐ Повлечена е согласноста ☐ Смрт ☐ Друга (специфицирај) _____		
Изјава на истражувачот: Ги прегледав податоците внесени во оваа тест листа и потврдувам дека истите се комплетни и точни. Истражувач (име и презиме): _____ Потпис на истражувачот: _____ Дата на потпис: ____ / ____ / ____			

Скрининг на субјектот / Животни навики

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Пушење	Не	Да, комплетирај подоле
☐ Актуелен пушач	Просечен број на цигари дневно: ____ Пушач сум _____ месеци/години	
☐ Бивш пушач	Прекин на пушењето: ____ Просечен бр. на цигари/ дн. кога бил активен пушач: ____	
Дали субјектот конзумира алкохол?	Не	Да, комплетирај подоле
Ако одговорот е ДА, одреди просечен број на единици неделно: ____		
Физичка активност	☐ Редовно (150 мин/неделно умерена физичка активност) ☐ Нередовно (неколку пати месечно) ☐ Не	

Скрининг на субјектот / Фармаколошка анамнеза

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____/____/____

Број на субјектот: ____

Кардиолошка терапија од интерес	☐ Бета блокатор ☐ АКЕ инхибитор / АРБ ☐ Калциум блокатор ☐ Диуретик ☐ Статин ☐ Антиагрегациона / антикоагулациона
Анамнеза за употреба на хормонална / контрацептивна терапија	Тип на терапија: ____ Времетраење на терапијата: ____
Др.тип на актуелна терапија од интерес која може да има интерреакции со хемотерапевтиците	____

Скрининг на субјектот / Хемотерапевтски протокол

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: ____

Тип на хемотерапевтски протокол: _____

Циклус	Дата на циклус	Количина	Коментар
I циклус			
II циклус			
III циклус			
IV циклус			
V циклус			
VI циклус			
VII циклус			
VIII циклус			
Вкупно			

Симптоми по завршен циклус								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Брз замор	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Малаксаност	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Срцебиње	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Отоци по нозете	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Отежнато дишење	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Градна болка	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Потреба од лекар	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Друго	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Коментар:

Скрининг на субјектот / Хемотерапевтски протокол

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: ____

Тип на **HER 2** таргетиран протокол: ____

Циклус	Дата на циклус	Количина	Коментар
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
Вкупно			

Симптоми по завршен циклус																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Брз замор, отежнато дишење, малаксаност	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Срцебиене, градна болка	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Отоци по нозете	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Потреба од лекар	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Друго	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Коментар:

Скрининг на субјектот / Зрачна терапија

ДАТА НА ПРЕГЛЕД: ____ / ____ / ____

Број на субјектот: ____

Број на фракции	_____	
Вк. зрачна доза (TTD – Total Tumor Dose)	_____	
Времетраење на терапија	_____	
Ирадијационо поле	_____	
Пристап на зрачна терапија	_____	
Тип на зрачна техника	_____	
Претходна АТ* терапија	Да	Не
Срце во ирадијациона зона	Да	Не
Претходна мастектомија	Л	Д
Несакани ефекти:		
Коментар:		

*АТ - антрациклин

BASELINE CARDIO-ONCOLOGY RISK ASSESSMENT

ANTHRACYCLINE CHEMOTHERAPY

Risk Factor	Risk Factor Present	Score	Level of Evidence
Previous cardiovascular disease			
Heart failure or cardiomyopathy		VERY HIGH	B
Severe valvular heart disease		HIGH	C
Myocardial infarction or previous coronary revascularisation (PCI or CABG)		HIGH	C
Stable angina		HIGH	C
Baseline LVEF <50%		HIGH	B
Borderline LVEF 50-54%		MEDIUM ²	C
Cardiac Biomarkers (where available)			
Elevated baseline troponin*		MEDIUM ¹	C
Elevated baseline BNP or NT-proBNP*		MEDIUM ¹	C
Demographic and cardiovascular risk factors			
Age ≥80 years		HIGH	B
Age 65-79 years		MEDIUM ²	B
Hypertension β		MEDIUM ¹	B
Diabetes mellitus $\dagger$		MEDIUM ¹	C
Chronic kidney disease Δ		MEDIUM ¹	C
Previous cardiotoxic cancer treatment			
Previous anthracycline exposure		HIGH	B
Prior radiotherapy to left chest or mediastinum		HIGH	C
Previous non-anthracycline-based chemotherapy		MEDIUM ¹	C
Lifestyle risk factors			
Current smoker or significant smoking history		MEDIUM ¹	C
Obesity (BMI >30)		MEDIUM ¹	C
RISK LEVEL			

LEGEND

BMI = Body mass index

BNP = Brain natriuretic peptide

CABG = Coronary artery bypass graft

LVEF = Left ventricular ejection fraction

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide

* Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range

β Systolic blood pressure (BP) >140mm Hg or diastolic BP >90mm Hg, or on treatment

$\dagger$ HbA1c >7.0% or >53mmol/mol or on treatment

Δ Estimated glomerular filtration rate <60ml/min/1.73m²

LOW RISK = no risk factor OR one MEDIUM1 RF
 MEDIUM RISK = MEDIUM RFs with a total of 2-4 points
 HIGH RISK = MEDIUM RFs with a total of ≥5 points OR
 any HIGH RF
 VERY HIGH RISK = any VERY HIGH RF

BASELINE CARDIO-ONCOLOGY RISK ASSESSMENT

HER2-targeted therapies

TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, T-DM1, LAPATINIB, NERATINIB

Risk Factor	Risk Factor Present	Score	Level of Evidence
Previous cardiovascular disease			
Heart failure or cardiomyopathy		VERY HIGH	C
Myocardial infarction or CABG		HIGH	B
Stable angina		HIGH	B
Severe valvular heart disease		HIGH	C
Baseline LVEF <50%		HIGH	C
Borderline LVEF 50-54%		MEDIUM ²	B
Arrhythmia [◇]		MEDIUM ²	C
Cardiac biomarkers (where available)			
Elevated baseline troponin*		MEDIUM ²	B
Elevated baseline BNP or NT-proBNP*		MEDIUM ²	C
Demographic and cardiovascular risk factors			
Age ≥80 years		HIGH	B
Age 65-79 years		MEDIUM ²	B
Hypertension [‡]		MEDIUM ¹	B
Diabetes mellitus ⁺		MEDIUM ¹	C
Chronic kidney disease [△]		MEDIUM ¹	C
Current cancer treatment regimen			
Includes Anthracycline before HER2-targeted therapy		MEDIUM ^{1**}	B
Previous cardiotoxic cancer treatment			
Prior trastuzumab cardiotoxicity		VERY HIGH	C
Prior (remote) anthracycline exposure***		MEDIUM ²	B
Prior radiotherapy to left chest or mediastinum		MEDIUM ²	C
Lifestyle risk factors			
Current smoker or significant smoking history		MEDIUM ¹	C
Obesity (BMI>30)		MEDIUM ¹	C
RISK LEVEL			

LEGEND

BMI = Body mass index

BNP = Brain natriuretic peptide

CABG = Coronary artery bypass graft

LVEF = Left ventricular ejection fraction

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide

[◇] Atrial fibrillation, atrial flutter, ventricular tachycardia or ventricular fibrillation

* Elevated above the upper limit of normal for local laboratory reference range

[‡] Systolic blood pressure (BP) >140mmHg or diastolic BP >90mmHg, or on treatment

⁺ HbA1c >7.0% or >53mmol/mol or on treatment

[△] Estimated glomerular filtration rate <60ml/min/1.73m²

** HIGH risk if anthracycline chemotherapy and trastuzumab delivered concurrently

*** Previous malignancy (not current treatment protocol)

LOW RISK = no risk factor OR one MEDIUM1 RF
 MEDIUM RISK = MEDIUM RFs with a total of 2-4 points
 HIGH RISK = MEDIUM RFs with a total of ≥5 points OR
any HIGH RF
 VERY HIGH RISK = any VERY HIGH RF

УПОТРЕБЕНИ КРАТЕНКИ

A – Брзина на трансмитрален проток во доцна дијастола

Ag - Брзина на преткоморен реверзен проток низ пулмонални вени;

Ag-A траење - Разлика во траењето на протокот низ пулмонални вени и протокот на ниво на митрална валвула во време на преткоморна контракција;

a'TDI - ткивна брзина мерена на ниво на митрален прстен во доцна дијастола со Ткивен Доплер

Ao - Аорта

АКЕ инхибитори – Инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим

AP – Аортна регургитација

AT – Антрациклини

ACC – American College of Cardiology

ACS – American Cancer Society

AHA – American Heart Association

ASE – American Society of Echocardiography

APLAX – Апикален надолжен пресек

A2c – Апикален дво-шуплински поглед

A4c – Апикален четири-шуплински поглед

BNP – Б - тип натриуретски пептид

ГНВ – Горна нормална вредност

GLS% - global longitudinal strain (глобална лонгитудинална миокардна деформација)

ДК – Десна комора

ДКs'TDI - врвна ткивна брзина мерена на ниво на трикуспиден прстен во систола со Ткивен Доплер

ДКИТ – Деснокоморен истечен тракт

ДНВ – долна нормална вредност

ДНК – Дезокси-рибонуклеинска киселина

ДП – Десна преткомора

ДПВ/и – Десна преткоморен волумен/ индексиран за површина на тело

DT – децелерационо време

E – Брзина на трансмитрален проток во рана дијастола

e'TDI - ткивна брзина мерена на ниво на митрален прстен во рана дијастола со
Ткивен Доплер

ЕКГ – Електрокардиограм

ЕЦВ – Екстрацелуларен волумен

EACVI – European Association of Cardiovascular Imaging

ESC – European Society of Cardiology

EHA – European Hematology Association

ErbB/EGFR - (Epidermal growth factor)

ESMO – European Society of Medical Oncology

ESTRO – European Society for Therapeutical Radiotherapy and Oncology

ИБС- Ишемична болест на срцето

ИЈЗ – Институт за јавно здравје

IC-OS – International Cardio-Oncology Society

IVRT – изоволуметриско релаксационо време

3Sд – заден сид во дијастола

САДи – Индекс на сидни абнормални движења

KB – Кардиоваскуларни

КВЗ – Кардиоваскуларни заболувања

КВРФ – Кардиоваскуларни ризик фактори

КД – Карцином на дојка

КТ – Кардиотоксичност

ЛК - Лева комора

ЛКДд – Левокоморна внатрешна димензија во дијастола

ЛКДс - Левокоморна внатрешна димензија во систола

ЛККДВ/и– левокоморен крајно дијастолен волумен/ индексиран за површина на тело

ЛККСВ/и - левокоморен крајно систолен волумен/ индексиран за површина на тело

ЛКСД- Лево коморна систолна дисфункција

LS% - лонгитудинална деформација/ strain

ЛКЕФ – Лево-коморна ејекциона фракција

ЛКМ/и – Лево-коморна маса/ индексирана за површина на телото

ЛП – Лева преткомора

ЛПВИ – Максимален левопреткоморен волумен индексиран за површината на телото

MACE – major adverse cardiac effects – големи несакани срцеви збиднувања

MAPSE – систолно движење на митрален прстен

МВ/и – Минутен волумен/ индексиран за површина на тело

МДПКТ – Миокардна дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија

МДПРТ – Миокардна дисфункција поврзана со радиотерапија

МКПд- меѓукоморна преграда во дијастола

МР – Митрална регургитација

МУГА – Радионуклидна ангиографија

MHD – Mean heart dose

НВ - нормална вредност

НП – Натриуретски пептиди

NT- pro BNP - Н краен Б – тип натриуретски пептид

ПАПс – пулмонален систолен притисок

ПАПд – пулмонален дијастолен притисок

ПК - Преткомора

РНА – Рибонуклеинска киселина

РСМ – Република Северна Македонија

РТ – Радиотерапија

РФ – Ризик фактори

RWT - relative wall thickness

S'TDI – врвна ткивна брзина мерена на ниво на митрален прстен во систола со Ткивен Доплер

cTn – Срцев тропнин

САД - Соединетите Американски Држави

СБ – Срцеви биомаркери

СМР – Срцева магнетна резонанса

СС – Срцева слабост

SCORE 2 – The Systemic Coronary Risk Evaluation 2

SCORE 2- OP – The Systemic Coronary Risk Evaluation 2/ older persons

S/D - Однос на брзини низ пулмоналните вени во систола и рана дијастола

TAPSE – систолно движење на трикуспиден прстен

Tei index – индекс на миокардна перформанса

ТКИс – тирозин киназа инхибитори

TTE – трансторакална ехокардиографија

УВ/и – Ударен волумен/ индексиран за површина на тело

FAC – промена на фракциона ареа

FS – fractional shortening (фракционо скратување)

ХКТ – Херцептинска кардиотоксичност

ХТ – Хемотерапевтици

ХТА – Артериска хипертензија

HDI – Human development index

HER2/neu – Human epidermal growth factor receptor 2/ neu oncogene

HFA – Heart Failure Association

WHO – World Health Organization