

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ): СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ И ИХ МОДИФИКАЦИЯ

**О.В. Якушевская, С.В. Юренева, Л.А. Ашрафян,
С.В. Хохлова, В.Г. Аверкова, О.В. Шабалова**

ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о сердечно-сосудистых рисках и заболеваниях у пациенток с рецепторопозитивным раком молочной железы, получающих гормональную терапию.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются основными причинами смерти во всем мире. Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин. Гормональные методы лечения, которые используются для лечения этой патологии, с одной стороны, улучшают выживаемость, с другой стороны, могут увеличивать риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди выживших после лечения рака молочной железы. Акцент на мультидисциплинарный подход к реализации охраны здоровья женщин во время и после активного противоопухолевого лечения, а также оптимизация фармакологических стратегий позволят снизить соответствующие риски.

Заключение. Представленные данные подчеркивают необходимость более широкого распространения алгоритмов оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний на основании доказательных данных, которыми смогли бы руководствоваться клиницисты, консультирующие больных раком молочной железы, получающих гормональную терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы.

HORMONE THERAPY OF ONCOLOGIC DISEASES (BREAST CANCER): CARDIOVASCULAR RISKS AND THEIR MODIFICATION

**O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva, L.A. Ashrafyan,
S.V. Khokhlova, V.G. Averkova, O.V. Shabalova**

Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on cardiovascular risks and disorders in patients with receptor-positive breast cancer who undergo hormone therapy.

Materials and Methods. The review comprises the data from foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. Cardiovascular and oncologic diseases are the leading causes of death worldwide. Breast cancer is the most common oncologic disease in women. Hormonal methods, which are used for the treatment of this pathology, improve survival in one respect, in another respect can increase the risk of cardiovascular disorders and mortality among survivors after breast cancer treatment. An emphasis on multi-disciplinary approach to the management of healthcare of women during and after an active antitumor treatment, as well as optimization of pharmacologic strategies allow to reduce any associated risks.

Conclusion. The data presented in this paper underscore the need for further development of algorithms for the assessment of the risks of cardiovascular diseases based on evidence that can serve as guidelines for clinicians who consult breast cancer patients undergoing hormone therapy.

Keywords: breast cancer, cardiovascular disease, hormone therapy, selective estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors.

Рак молочной железы — наиболее распространенная онкологическая патология и вторая по значимости причина смертности от рака среди женщин. Тем не менее показатель выживаемости при РМЖ довольно высок. При 1–2 стадиях заболевания выживаемость достигает 91% в течение 5 лет и 80% в течение 15 лет после постановки диагноза [1, 2]. Высокий уровень выживаемости при рецепторпозитивном РМЖ можно отнести на счет гормонотерапии, направленной на подавление роста рецепторпозитивной опухоли, частота встречаемости которой составляет (83%) в структуре инвазивного РМЖ [2].

Целью данной статьи явилось обобщение имеющейся информации о сердечно-сосудистых рисках и заболеваниях у пациенток с рецепторпозитивным РМЖ, получающих ГТ. В статье будут рассмотрены основные диагностические и терапевтические стратегии управления последними.

Суть ГТ при РМЖ

Эстрогены (Е) являются мощными регуляторами клеточного деления, межклеточного взаимодействия, репарации тканей [3]. Е вовлечены во множество сигнальных путей. Они связываются с рецепторами на поверхности клетки и в ядре, в результате чего изменяется каскад цитоплазматической передачи сигналов и активируется транскрипция генов. Рецепторы эстрогена (ER), как ядерные (ER α , ER β), так и ER мембраны (связанные с G-белком), присутствуют в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках [4].

Влияние Е на сердечно-сосудистую систему отличается большим разнообразием. В миокарде Е уменьшают гипертрофию кардиомиоцитов через киназозависимые и другие сигнальные пути, вызывая электрофизиологическую модуляцию и воспаление. В сосудистой сети Е способствуют вазодилатации и ремоделированию сосудов с прямым антиатеросклеротическим эффектом. Е поддерживают тромбогенный потенциал крови за счет увеличения транскрипции генов, отвечающих за активацию фибриногена плазмы и других факторов свертывания крови (особенно VII, X и антитромбина III) [5].

ГТ имеет большое терапевтическое значение для пациентов с ER-положительными опухоля-

ми и представлена преимущественно ингибиторами ароматазы (ИА, анастрозол) и селективными модуляторами ER (SERM, тамоксифен, TAM) [6]. TAM оказывает смешанное агонистическое и антагонистическое тканезависимое действие на ER [6]. Эстроген-агонистический эффект TAM проявляется либо в нейтральном влиянии на риск ССЗ, либо в виде его снижения [7, 8]. Ограниченные данные позволяют предположить, что лечение TAM способствует увеличению жировых отложений, стеатозу печени, дислипидемии (повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови при умеренном снижении липопротеинов низкой плотности, холестерина и липопротеинов- α), а также повышению риска диабета [9].

ИА снижают уровни системного эстрадиола (E2) у пациенток в постменопаузе без заметного воздействия на образование кортикостероидов надпочечниками. Использование ИА, напротив, связано с более высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), чем при использовании TAM. Остается неясным, является ли данный факт подтверждением токсичности ИА или защитного влияния TAM [10]. Использование ИА характеризуется более высокими показателями выживаемости при РМЖ у менопаузальных больных, чем применение TAM [11, 12]. Тем не менее повышенный риск ССЗ, связанный с использованием ИА, вызывает беспокойство, особенно при их длительном применении [13, 14] (табл. 1). В табл. 1, 2 и на рис. 1 продемонстрированы сердечно-сосудистые эффекты ГТ при РМЖ.

Мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный в 2017 г., продемонстрировал более высокий риск ССЗ, связанный с использованием ИА, по сравнению с TAM (Relative Risk, RR-1,19 [95% ДИ 1,07–1,34]) [28] (табл. 1).

Специфические кардиоваскулярные исходы

Риск инфаркта миокарда (ИМ) на 30% выше среди пациенток, принимающих ИА, по сравнению с пациентками, принимающими TAM. Доступные данные популяционных исследований демонстрируют увеличение риска сердечной недостаточности (СН) (Odds Ratio, OR-1,86 95%

Сердечно-сосудистые эффекты ГТ РМЖ

Гормональная терапия	Механизм действия	Кардиоваскулярные эффекты
СЭРМ	Антагонист ER в молочной железе при наличии агонистического влияния в других тканях (костная ткань, печень). Противоопухолевая активность: тамоксифен >> ралоксифен. Сохранение преимуществ (тамоксифен) vs снижаются после прекращения (ралоксифен)	↑↑ риска ВТЭ ?↓ риска ИМ ↑ жировых отложений, жирового гепатоза, триглицеридов, риска СД ↓ ЛПНП, ЛП-α
Ингибиторы ароматазы	↓ синтеза эстрогенов за счет ингибирования ароматазы. Эффективны только при нефункционирующих яичниках. Экземестан: стероидная активность, обратимое ингибирование ароматазы. Анастрозол, летрозол: нестероидная активность, необратимое ингибирование ароматазы	↑↑ риска дислипидемии ?↑ риска гипертензии ?↑ риска ИМ ?↑ других сердечно-сосудистых событий
Конкурирующий антагонист ER (фулвестрант)	Связывается с мономерами ER, ингибируя их димеризацию с последующей деградацией (антиэстрогенный эффект)	Риски могут быть связаны с дефицитом эстрогенов. Об уровне кардиотоксичности нет информации ↑ риска АГ
Последовательная терапия СЭРМ→ИА	Последовательная терапия СЭРМ (2–3 года) с назначением ИА	СЭРМ → ИА vs СЭРМ → СЭРМ ↓ риска ВТЭ СЭРМ → ИА vs ИА → ИА ↑ риска ВТЭ ↓ риска АГ и дислипидемии
Подавление функции яичников	С целью снижения синтеза эстрогенов. Агонист ГнРГ (трипторелин). Овариэктомия. Облучение яичников	Риски дефицита Е в менопаузе: ↑ риска АГ ?↑ сердечно-сосудистых событий ?↑ИБС ?↑ Гиперлипидемии

ВТЭ — венозная тромбоземболия; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛП-α — липопротеин альфа; СЭРМ — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; ИА — ингибиторы ароматазы; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

ДИ, 1,14–3,03) среди пациенток, получавших ИА [29]. Однако при анализе цереброваскулярных событий не было отмечено разницы в указанном риске при сравнении ИА и ТАМ. Также не получено подтверждения изменения цереброваскулярного риска для любого из указанных лекарственных препаратов по сравнению с плацебо [28].

Имеющиеся результаты, полученные в популяционных когортных исследованиях, которые часто бывают более репрезентативными для больных РМЖ, были неоднозначными, особенно в отношении ССЗ и таких факторов риска, как гипертензия [30]. Например, канадское исследование женщин > 55 лет показало, что риск ИМ, связанный с лечением ИА, по сравнению с ТАМ увеличивался в 2,02 раза [31]. Популяционная когорта британских женщин > 50 лет не обнаружила статистически значимой связи с риском ИМ у пациенток, получавших ИА по сравнению с ТАМ (Hazard ratio, HR-1,37 [95% ДИ 0,88–2,13]) [29]. Кроме того, исследование, проведенное в рамках программы *Medicare* с участием

женщин > 65 лет в Соединенных Штатах Америки, показало нулевую связь между риском ИМ и использованием ИА по сравнению с ТАМ (HR-1,01 [95% ДИ, 0,72–1, 42]) [32]. Хотя причины этих различий не совсем ясны. Возможно, что различия дизайна исследований и более старший возраст участниц способствовали получению разнородных результатов (рис. 1) [31].

Данные из электронных медицинских карт показывают, что лечение ИА связано со снижением риска венозных тромбоземболических (ВТЭ) событий на 41% по сравнению с ТАМ [33], что согласуется с результатами других исследований, показавших увеличение риска венозных тромбоземболических осложнений при применении ТАМ [7, 34].

Кардиоваскулярные эффекты специфической ГТ при РМЖ

Риск конечных точек ССЗ был повышен у женщин, перенесших овариэктомия. Пациентки, перенесшие билатеральную овариэктомия до 50 лет, имели в 1,35 раза больший риск

развития дислипидемии (95% ДИ, 1,21–1,50) по сравнению с женщинами более старшего возраста. Кроме того, после овариэктомии отмечался умеренно повышенный риск аритмии (OR-1,16 [95% ДИ 1,00–1,36]) по сравнению с женщинами в естественной менопаузе [3]. Среди женщин, перенесших овариэктомия и получающих ТАМ, было зафиксировано больше случаев гипертонии III–IV степени (7,5%) по сравнению с пользователями ТАМ с интактными яичниками (5,4%; P = 0,06) [35]. Такие блокаторы ER, как фулвестрант, в исследованиях продемонстрировали минимальную кардиотоксичность по сравнению с ИА (см. табл. 1) [14].

Резистентность к ГТ способствует прогрессированию заболевания и требует назначения второй линии терапии РМЖ (ингибиторы CDK, mTOR, PI3K). В исследовании **BOLERO-2 III фазы** с участием 724 женщин, отмечалось двойное увеличение риска метаболического синдрома (гипертриглицеридемия, дислипидемия и ги-

пергликемия) при приеме ингибиторов mTOR (эверолимус) в сочетании с ГТ, по сравнению с монотерапией гормональными препаратами (см. табл. 2) [21, 36]. Аналогичные показатели наблюдались и для других ингибиторов mTOR, что делает риск метаболического синдрома «класс» эффектом [37]. Кроме того, в испытании фазы III добавление альпелисиба (прямого ингибитора PI3K) к фулвестранту (ингибитор ER) было связано с развитием гипергликемии III или IV степени у 36,6% пациенток (vs 0,7% на фоне монотерапии фулвестрантом) [23]. Комбинация ингибиторов CDK (циклин-зависимой киназы) с ГТ также была ассоциирована с нежелательными явлениями со стороны ССС (см. табл. 2). В мета-анализе клинических испытаний 2019 г. отмечалось увеличение риска всех сердечно-сосудистых токсических эффектов, включая гипертензию, удлинение интервала QT, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии и фибрилляцию предсердий (OR-1,39 (P = 0,01)) по сравнению с монотерапией гормональными

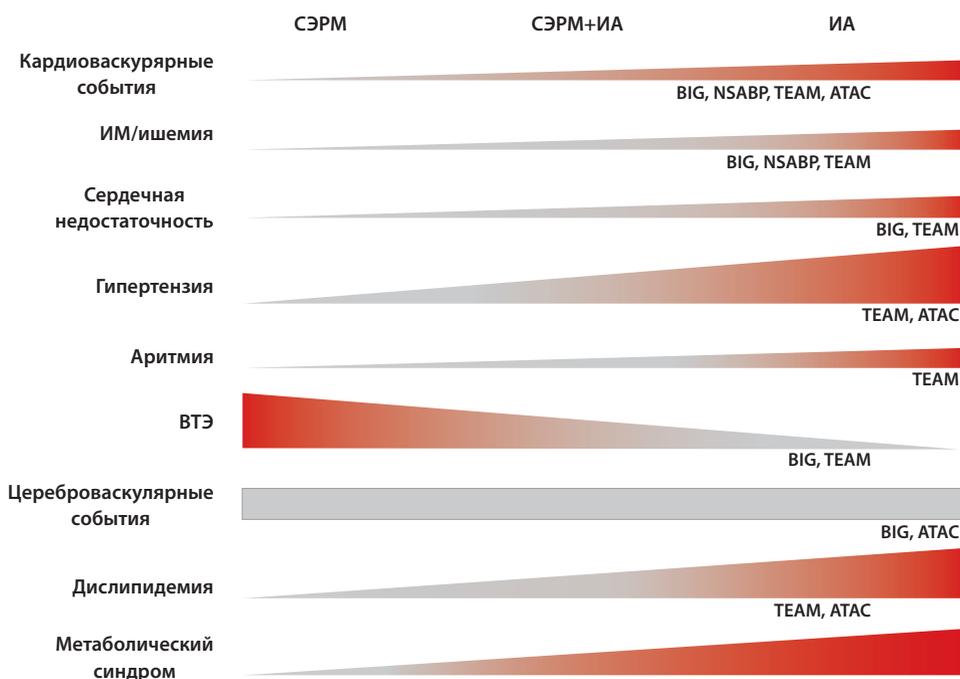


Рис. 1. Различия в сердечно-сосудистых событиях и рисках на фоне терапии СЭРМ, ИА и их комбинации (адаптировано с DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082).

Примечания: Серый цвет указывает на отсутствие существенных рисков ССЗ; красный указывает на высокий риск ССЗ. Высота трех/прямоугольника указывает на степень риска. Кардиоваскулярные события включают ишемию/повреждение миокарда, сердечную недостаточность и смерть от ССЗ. СЭРМ — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; ИА — ингибиторы ароматазы; ИМ — инфаркт миокарда; ВТЭ — венозная тромбоэмболия. ATAC — Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination [24]. BIG — Breast International Group [25]. NSABP — National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [26]. TEAM — Tamoxifen and Exemestane in Women With Postmenopausal Early Breast Cancer [27]

Сердечно-сосудистые эффекты комбинированной терапии РМЖ

Гормональная терапия+ингибиторы CDK	Гормональная терапия+ингибиторы mTOR	Гормональная терапия+ингибиторы PI3K
Ингибиторы CDK выключают сверхактивные CDK4 и CDK6 как результат — остановка клеточного деления	Подавляют все киназозависимые функции mTORC1 и 2, т.о. блокируют активацию обратной связи передачи сигналов PI3K / АКТ	Назначаются при РМЖ с мутацией PI3K
Комбинация/кардиоваскулярный эффект / % риска		
<i>Летрозол + рибоциклиб</i> Пролонгация QT/3,3% [15, 16]	<i>Экземестан + эверолимус</i> / Метаболический синдром Гипергликемия Дислипидемия/ >30% Особенно у пациентов с СД II [21, 22]	<i>Фулвестрант + аллелисиб</i> / Гипергликемия III степени/ >40% имеют гипергликемию II–III степени [23]
<i>Тамоксифен + рибоциклиб</i> Пролонгация QT/>5,0% [16]		
<i>Фазлодекс + рибоциклиб</i> Пролонгация QT/5,6% [17]		
<i>ИА + палбоциклиб</i> Впервые возникшая гипертензия или утяжеление имеющейся/6,0% Степень I–III* [18, 19]		
<i>ИА + адемациклиб</i> <i>Фулвестрант + адемациклиб</i> Не отмечено значительных сердечно-сосудистых событий [20]		

CDK-циклин-зависимая киназа; ИА — ингибиторы ароматазы; QT — интервал QT на электрокардиограмме, его удлинение может инициировать развитие аритмий; * — критерии нежелательных явлений: I степень-систолическое АД 140–159 /диастолическое 90–99 мм.рт.ст., II степень — 160–≥ 179 мм.рт.ст./100–109мм.рт.ст., III степень — АД ≥ 180мм.рт.ст. / ≥ 110 мм. рт.ст.; ** — терапия, выходящая за рамки терапии второй линии, для пациентов, у которых заболевание прогрессировало как минимум на 2-х линиях терапии; mTOR-мишень рапамицина; mTORC1 и 2-мишень комплекса рапамицина; PI3K-фосфатидилинозитол-3 киназа.

препаратами при использовании сочетания ГТ с ингибиторами CDK 4/6 [38].

ГТ оказывает негативное влияние на развитие факторов риска традиционных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и дислипидемия, тем самым потенциально увеличивая частоту сердечно-сосудистых осложнений [10]. Мета-анализ сердечно-сосудистых эффектов ИА обнаружил, что исходная артериальная гипертензия была фактором риска сердечно-сосудистых событий в третьем из шести рассмотренных исследований [13]. В популяционном исследовании не было значительных различий в риске ИМ между пациентками, получавшими ИА, и пациентками, получавшими ТАМ с поправкой на известные сердечно-сосудистые факторы риска. Смертность от РМЖ превышала смертность от ССЗ среди женщин в возрасте от 40 до 49 лет, однако во всех старших возрастных группах (≥ 50 лет) смертность от ССЗ превышала смертность от РМЖ [39]. По данным литературы, ГТ оказывает как минимум шесть различных кардиометаболических эффектов, включая влияние на композиционный состав тела, жировой обмен

в печени, метаболизм глюкозы, липидный обмен, состояние артериальной стенки и частоту сердечно-сосудистых событий [14].

Продолжительность ГТ РМЖ также может влиять на риск ССЗ пациента. Недавний мета-анализ, включавший 16 349 пациенток, показал, что пролонгирование терапии ИА более 5 лет ассоциировано со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых событий (OR-1,18 [95% ДИ 1,00–1,40]) [13, 40]. При более продолжительной ГТ у больных РМЖ с большей вероятностью сформируются как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому клиницистам важно выявлять пациенток, которые исходно имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений или ССЗ [41].

Диагностика и мониторинг

Нет четких руководств по мониторингу и управлению кардиотоксичностью, связанной с назначением ГТ [42]. Пациентки, получающие ГТ, должны быть компенсированы по имеющимся ССЗ и должны находиться под контролем узких специалистов. Кроме того,

необходимо учитывать факт предшествующего использования химиотерапии (например, антрациклины), таргетной терапии (например, трастузумаб) и лучевой терапии, поскольку они обладают прямым кардиотоксическим влиянием. Мониторинг состояния онкологических пациенток должен обязательно включать ежегодные ЭКГ, скрининг биомаркеров (мозговой натрийуретический пептид или тропонины) крови и методы визуализации ССС (с помощью двух- или трехмерной эхокардиографии, магнитно-резонансной томографией сердца или стресс-тесты в зависимости от клинической ситуации) для улучшения идентификации риска ССЗ во время ГТ [43]. Базовая ЭКГ экономически рентабельна и дает полезную информацию о состоянии ССС. В небольшом исследовании у 81, получивших ИА, на ЭКГ отмечалось снижение глобальной сократимости миокарда на > 15% [42]. У пациенток, получающих СЭРМ, отмечался более высокий риск артериальной гипертензии и венозных тромбозомболических событий (тромбоз глубоких вен и тромбозомболия легочной артерии). Данные риски следует контролировать в долгосрочной перспективе, даже после окончания лечения. Аналогичным образом женщины, при-

нимающие ИА, должны наблюдаться у кардиолога на предмет выявления атеросклероза, сердечной недостаточности и дислипидемии (рис. 2) [28, 44].

В настоящее время в РФ отсутствуют практические рекомендации по ведению онкологических пациентов на фоне ГТ. Онкологические консенсусные рекомендации Американской Ассоциации кардиологов (*American Heart Association*) предлагают использовать практический алгоритм **ABCDE**:

A (Awareness) — осведомленность о рисках ССЗ, использовании аспирина;

B (Blood pressure) — артериальное давление;

C (Cholesterol, Cigarette) — липидный профиль, курение;

D (Diet, Dose of chemotherapy or radiation, Diabetes mellitus) — диета, вес, доза химиотерапевтического препарата или лучевой терапии, степень компенсации сахарного диабета;

E (Exercise, ECG, Echocardiogram) — физические упражнения, данные электрокардиограммы и эхокардиограммы.

Алгоритм профилактики и лечения ССЗ у онкологических пациентов представлен на рис. 2. ГТ может иметь краткосрочные и долгосрочные последствия со стороны сердечно-



Рис. 2. Оценка риска, мониторинг и профилактика / лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РМЖ, получающих ГТ (адаптировано с DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082)

сосудистой системы у пациенток, имеющих в анамнезе РМЖ. Популяционные исследования, проведенные с целью формирования терапевтических стратегий, служат подспорьем для клиницистов в соответствующей клинической ситуации. Однако они не заменяют потребности в проведении РКИ. Междисциплинарный подход по ведению пациентов в начале противоопухолевого лечения и в последующие годы может одновременно сократить онкологические и сердечно-сосудистые исходы [45, 46].

Заключение

ГТ значительно улучшает выживаемость пациенток с рецепторпозитивным РМЖ. В условиях увеличения продолжительности жизни людей с отягощенным онкологическим анамнезом, ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности. Увеличение среднего возраста выживших после рака приводит к более высокому уровню возрастных факторов

риска ССЗ и ИБС [47]. Наличие исходных факторов риска ССЗ, а также наличие ССЗ может увеличить число связанных с приемом ИА сердечно-сосудистых событий.

Подчеркивая возраст как фактор риска ССЗ, исследование реестра *SEER* продемонстрировало превышение смертности от РМЖ над показателями смертности от ССЗ среди женщин в возрасте от 40 до 49 лет. Смертность от ССЗ превышала смертность от РМЖ во всех старших возрастных группах (≥ 50 лет) [39]. Представленные данные подчеркивают необходимость более широкого распространения алгоритмов оценки рисков ССЗ на основании доказательных данных, которыми смогли бы руководствоваться клиницисты, консультирующие онкологических пациенток. Поскольку больные РМЖ составляют наибольшую долю выживших после рака женщин, соответственно, любое повышение риска ССЗ и его своевременная коррекция заслуживают особого внимания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller*. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020. CA CANCER J CLIN 2020;70:7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
3. *Sehl M.E., Ganz P.A.* Potential mechanisms of age acceleration caused by estrogen deprivation: do endocrine therapies carry the same risks? JNCI Cancer Spectr. 2018;2: pky035. doi: 10.1093/jncics/pky035.
4. *Vautrin E., Marlière S., Bouvaist H.* Coronary disease in women: The role of sexual hormones. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2016 Dec;65(6):404–410. doi: 10.1016/j.ancard.2016.10.007.
5. *Vinogradova Y.* Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2019; 364 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>.
6. *Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A., Ladumor H.* Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 May; 189:161–170. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.
7. *Lin H.F., Liao K.F., Chang C.M.* Correlation of the tamoxifen use with the increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in elderly women with breast cancer: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(51):e12842. doi: 10.1097/MD.00000000000012842.
8. *Condorelli R., Vaz-Luis I.* Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Nov;18(11):1101–1112. doi: 10.1080/14737140.2018.1520096.
9. *Tharakan S., Zimmerman B., Ru M., Blanter J.* Diabetes and Metformin Association with Recurrence Score in a Large Oncotype Database of Breast Cancer Patients. Oncology. 2020;98(8):589–592. doi: 10.1159/000506076.
10. *Cheung Y.M., Ramchand S.K., Yeo B., Grossmann M.* Cardiometabolic effects of endocrine treatment of estrogen receptor-positive early breast cancer. J Endocr Soc. 2019;3:1283–1301. doi: 10.1210/js.2019–00096.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386:1341–1352.
12. *Ruhstaller T., Giobbie-Hurder A.* Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1–98 Trial. J Clin Oncol. 2019 Jan 10;37(2):105–114. doi: 10.1200/JCO.18.00440.
13. *Goldvaser H., Barnes T.A.* Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018;110:31–39. doi: 10.1093/jnci/djx141.
14. *Tochi M.O., Morgans A.* Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications. Circ Genom Precis Med. 2021;14:e000082. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082.

15. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
16. *Tripathy D., Im S.A.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
17. *Slamon D.J., Neven P.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36:2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
18. *Finn R.S., Crown J.P.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:25-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
19. *Loibl S., Turner N.C.* Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. *Oncologist.* 2017; 22:1028-1038. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0072.
20. *Dickler M.N., Tolaney S.M.* MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5218-5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754.
21. *Piccant M., Hortobagyi G.N.* Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014;25:2357-2362. doi: 10.1093/annonc/mdu456.
22. *Hasskarl J.* Everolimus. *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:101-123. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_8.
23. *André F., Ciruelos E.* SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
24. *Mote P.A., Gompel A.* Progesterone receptor A predominance is a discriminator of benefit from endocrine therapy in the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jun;151(2):309-18. doi: 10.1007/s10549-015-3397-0.
25. *Luen S.J., Asher R.* Identifying oncogenic drivers associated with increased risk of late distant recurrence in postmenopausal, estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: results from the BIG 1-98 study. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1359-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.024.
25. *Rastogi P., Wickerham D.L.* Milestone clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). *Chin Clin Oncol.* 2017 Feb;6(1):7. doi: 10.21037/cco.2017.02.02.
26. *Derks M.G.M., Blok E.J.* Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1211-1220. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30419-9.
27. *Khosrow-Khavar F., Fillion K.B.* Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2017;28:487-496. doi: 10.1093/annonc/mdw673.
29. *Khosrow-Khavar F., Fillion K.B.* Aromatase inhibitors and the risk of cardiovascular outcomes in women with breast cancer: a population-based cohort study. *Circulation.* 2020;141:549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
30. *Blaes A.H., van Londen G.J.* Cardiovascular risk in breast cancer patients receiving estrogen or progesterone antagonists. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20:48. doi: 10.1007/s11936-018-0637-8.
31. *Abdel-Qadir H., Amir E., Fischer H.D., Fu L., Austin P.C., Harvey P.J., Rochon P.A., Lee D.S., Anderson G.M.* The risk of myocardial infarction with aromatase inhibitors relative to tamoxifen in post-menopausal women with early stage breast cancer. *Eur J Cancer.* 2016;68:11-21. doi: 10.1016/j.ejca.2016.08.022.
32. *Kamaraju S., Shi Y., Smith E., Nattinger A.B., Laud P., Neuner J.* Are aromatase inhibitors associated with higher myocardial infarction risk in breast cancer patients? A Medicare population-based study. *Clin Cardiol.* 2019;42:93. doi: 10.1002/clc.23114.
33. *Xu X., Chlebowski R.T., Shi J., Barac A., Haque R.* Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174:785-794. doi: 10.1007/s10549-018-05086-8.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Postmastectomy radiotherapy in patients with breast cancer — Authors' reply. *The Lancet CORRESPONDENCE* | VOLUME 384, ISSUE 9957, P1846-1847, NOVEMBER 22, 2014. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62240-6.
35. *Francis P.A., Regan M.M.* SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:436-446. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.
36. *Riccardi F., Colantuoni G.* Exemestane and Everolimus combination treatment of hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: a retrospective study of 9 cancer centers in the Campania Region (Southern Italy) focused on activity, efficacy and safety. *Mol Clin Oncol.* 2018;9:255-263. doi: 10.3892/mco.2018.1672.
37. *Pun S.C., Neilan T.G.* Cardiovascular side effects of small molecule therapies for cancer. *Eur Heart J.* 2016;37:2742-2745. doi: 10.1093/eurheartj/ehw361.
38. *Bebero KGM, Marayag EJA.* The effect of addition of cyclindependent kinase 4 & 6 (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Global Oncol.* 2019;5(suppl):134.

39. Berkman A., F Cole B., Ades P.A., Dickey S., Higgins S.T., Trentham-Dietz A., Sprague B.L., Lakoski S.G. Racial differences in breast cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148:407–413. doi: 10.1007/s10549-014-3168-3.
40. Vinayak S., Davidson N.E. Extending adjuvant endocrine therapy in breast cancer: who, what, why? *Oncology (Williston Park).* 2019;33:243–246.
41. Mehta L.S., Watson K.E. On behalf of the American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e30–e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556.
42. Tuohinen S.S., Skytta T. Left ventricular speckle tracking echocardiography changes among early-stage breast cancer patients three years after radiotherapy. *Anticancer Res.* 2019;39:4227–4236. doi: 10.21873/anticancer.13584.
43. Curigliano G., Lenihan D. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171–190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
44. Haque R., Shi J. Cardiovascular disease after aromatase inhibitor use. *JAMA Oncol.* 2016;2:1590–1597. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0429.
45. Denlinger C.S., Sanft T. NCCN guidelines insights: survivorship, version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18:1016–1023. doi: 10.6004/jnccn.2020.0037.
46. Okwuosa T.M., Akhter N. Building a cardiooncology program in a small- to medium-sized, nonprimary cancer center, academic hospital in the USA: challenges and pitfalls. *Future Cardiol.* 2015;11:413–420. doi: 10.2217/FCA.15.43.
47. Cohen J.B., Geara A.S., Hogan J.J., Townsend R.R. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol.* 2019;1:238–251. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.009.

АВТОРЫ

Якушевская О.В., врач акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва, e-mail: aluckyone777@gmail.com ORCID: 0002-7430-1207

Yakushevskaya O.V., PHD, Researcher in Obstetrics and Gynecology Federal State Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Vi. Kulacov» Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Gynecological Endocrinology, Moscow, e-mail: aluckyone777@gmail.com ORCID: 0002-7430-1207

Юренева С.В., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, доктор медицинских наук, Москва, e-mail: syureneva@gmail.com orcid: 0000-0003-2864-066X

Yureneva S.V., Professor, Leading Researcher in Obstetrics and Gynecology Federal State Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Vi. Kulacov» Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Gynecological Endocrinology, Moscow, e-mail: syureneva@gmail.com orcid:0000-0003-2864-066X

Ашрафян Л.А., директор института онкогинекологии и маммологии ФГБУ НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, главный научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» МР РФ, академик РАН, Москва, e-mail: levaa2004@yahoo.com

Ashrafyan L.A., Academician, Professor, Director of the Institute of Oncology and Mammography Federal State Institution «National Medical Research Center Of Obstetrics, Gynecology And Perinatology Named After Academician Vi. Kulacov» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: levaa2004@yahoo.com

Хохлова С.В., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, доктор медицинских наук, Москва, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Khokhlova S.V., MD, Head of Department Oncological Department of Anticancer Drug Therapy, Federal State Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Vi. Kulacov» Ministry of Health of the Russian Federation, Department Of Gynecological Endocrinology, Moscow, e-mail: svkhokhlova@mail.ru

Аверкова В.Г., аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, e-mail: buch1202@mail.ru ORCID-0000-0002-8584-5517

Averkova V.G., Graduent student, Department of Gynecological Endocrinology, Federal State Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Vi. Kulacov» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: buch1202@mail.ru ORCID-0000-0002-8584-5517

Шабалова О.В., аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, e-mail: olga.shabalova93@gmail.com https://orcid.org/0000-0001-5957-4584

Shabalova O.V., Graduent student, Department of Gynecological Endocrinology, Federal State Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician Vi. Kulacov» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: olga.shabalova93@gmail.com https://orcid.org/0000-0001-5957-4584