

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-196-200>

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: как разорвать порочный круг?

Хакуашева И. А., Уметов М. А., Хакулова Д. М., Карданов М. А.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова». 360004, Российская Федерация, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Для цитирования: Хакуашева И. А., Уметов М. А., Хакулова Д. М., Карданов М. А. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: как разорвать порочный круг? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 196–200. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-196-200

✉ Для переписки:

Хакуашева

Инара Аслановна

inara2333@yandex.ru

Хакуашева Инара Аслановна, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета

Уметов Мурат Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета

Хакулова Дарина Муратовна, студентка 5 курса медицинского факультета

Карданов Марат Алимович, студент 4 курса медицинского факультета

Резюме

Смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний на протяжении многих лет остается рекордно высокой. Клиницисты обращают внимание на частое сочетание этих двух патологий. Естественно возникает вопрос, что объединяет, казалось бы, различные заболевания между собой? Современная терапия рака позволила достичь многим людям излечения или стойкой ремиссии, но при этом привела к появлению кардиальной патологии. Хорошо изучена взаимосвязь развития кардиотоксических явлений после проведенной противоопухолевой терапии, но незаслуженно мало отводится времени в реальной клинической практике на изучение васкулотоксичности у пациентов. Данный подход может рассматриваться как наиболее ранний предиктор повреждения микроциркуляторного русла в результате специфической терапии. Проведен анализ групп противоопухолевых препаратов вызывающих в наибольшей степени хроническую сердечную недостаточность и повреждение эндотелия сосудов. Рассмотрены основные подходы к стратификации риска у кардиоонкологических пациентов. Изучены принципы, используемые в профилактике и лечении кардио- и васкулотоксичности.

EDN: NKAMYQ



Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, васкулотоксичность, эндотелиальная дисфункция, противоопухолевая терапия, профилактика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular and oncological diseases: how to break the vicious circle?

I. A. Khakuasheva, M. A. Umetov, D. M. Khakulova, M. A. Kardanov

Kabardino-Balkarian State University. HM. Berbekov, 360004, Russian Federation, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky st., 173

For citation: I. A. Khakuasheva, M. A. Umetov, D. M. Khakulova, M. A. Kardanov Cardiovascular and oncological diseases: how to break the vicious circle? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 196–200. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-196-200

✉ *Corresponding author:*

Inara A.

Khakuasheva

inara2333@yandex.ru

Khakuasheva Inara Aslanovna, assistant of the department of faculty therapy of the medical faculty;
ORCID: 0000–0003–2621–0068

Umetov Murat Anatolyevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department; ORCID: 0000–0001–6575–3159

Khakulova Darina Muratovna, 5th year student of the Medical Faculty

Kardanov Marat Alimovich, 4th year student of the medical faculty

Summary

Mortality from cardiovascular and oncological diseases has remained at record highs for many years. Clinicians pay attention to the frequent combination of these two pathologies. Naturally, the question arises, what unites seemingly different diseases among themselves? Modern cancer therapy has allowed many people to achieve a cure or a stable remission, but at the same time led to the appearance of cardiac pathology. The relationship between the development of cardiotoxic events after anti-tumor therapy has been well studied, but undeservedly little time is allocated in real clinical practice to study vasculotoxicity in patients. This approach can be considered as the earliest predictor of damage to the microvasculature as a result of specific therapy. The analysis of groups of anticancer drugs that cause chronic heart failure and damage to the vascular endothelium to the greatest extent was carried out. The main approaches to risk stratification in cardio-oncological patients are considered. The principles used in the prevention and treatment of cardio- and vasculotoxicity have been studied.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, vasculotoxicity, endothelial dysfunction, anticancer therapy, prevention

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Количество пациентов со злокачественными новообразованиями в мире прогрессивно увеличивается. Если в мире онкологическими заболеваниями страдало 17 миллионов человек, то к 2040 году прогнозируется увеличение до 26 миллионов. При этом относительное увеличение потребности в лечении рака составит 53% [1].

В Российской Федерации ежегодно выявляется около 700 000 новых случаев лиц со злокачественными новообразованиями. У половины из них заболевание выявляется не на ранней стадии (II–III стадии- 275 000 человек). Около 70% (192 000 человек) больных получают антрациклины. Как следствие наблюдается позднее выявление и назначение больших доз химиопрепаратов, что приводит к серьезным токсическим эффектам. Позднее выявление является основанием для развития рецидивов, что не способствует благоприятному течению и лечению заболевания [2].

В Соединенных Штатах Америки в 2019 году с диагнозом злокачественного новообразования насчитывается более 8 миллионов мужчин и около 9 миллионов женщин. При этом необходимо отметить способы лечения совершенствуются, что позволят привести в ремиссию или к излечению пациентов с онкологией [3]. Количество людей,

переживших онкологию, удвоилось с 1970-х годов. При этом смертность от самого рака снижается, а сердечно-сосудистая смертность достигает уровня онкологической смертности или превышает ее [4].

Сегодня все чаще клиницисты сталкиваются с сердечно-сосудистыми последствиями (сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца, повышение артериального давления) противоопухолевой терапии у онкологических пациентов. При этом, есть данные о возможном влиянии кардиальной патологии на возникновение рака. В опубликованном в JACC: CardioOncology исследовании было продемонстрировано, что у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдается повышенный риск развития рака независимо от пола и возраста, хотя уровень заболеваемости онкологическими заболеваниями был заметно выше среди мужчин и увеличивался с возрастом [5]. В 2021 году была представлена новая классификация кардио-онкологических синдромов, где у пациентов имеющих тяжелую сердечно-сосудистую патологию наблюдался кардио-онкологический синдром III типа. При данном синдроме возникает нарушение функции сердца, что в дальнейшем приводит к выработке веществ для развития и роста опухолей [6].

Что же объединяет онкологические и сердечно-сосудистые заболевания и какие параллели прослеживаются?

Главным сродством между кардиологическими и онкологическими заболеваниями являются общие факторы риска. Это курение, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертония, низкая физическая активность. Основными патогенетическими механизмами, которые связаны с развитием рака и сердечно-сосудистых заболеваний являются системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [7].

В крупных эпидемиологических наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что наличие рака является фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых катастроф. Риск сердечно-сосудистой коморбидной патологии у больных раком легкого по сравнению с лицами не имеющими данную патологию риск для развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается на 2,3%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 2,1%, периферического атеросклероза на 2,6%, цереброваскулярных заболеваний на 1,6% [8].

На сегодняшний день представлены данные о сердечно-сосудистой заболеваемости после зло-

качественного новообразования, перенесенного в детстве. После онкологической терапии риск развития хронической сердечной недостаточности увеличивается в 6 раз, инфаркта миокарда в 5 раз, поражения перикарда в 6 раз, поражения клапанов в 5 раз. Чем больше времени проходит после установления онкологического диагноза, тем больше выявляются сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Это в первую очередь связано с проведенной лучевой и химиотерапией, которые дают отдаленные последствия [9].

Согласно данным семилетнего наблюдения (n=1807) причиной смерти онкологических больных были рак –51%, ССЗ-33%, заболевания легких-9%, другие причины- 7% [10]. Частота сердечно-сосудистых событий (ССС) при некоторых новообразованиях у взрослых через два года после установления онкологического диагноза по сравнению с контрольными группами при множественной миеломе на 70% больше, при раке легкого на 60%, неходжкинской лимфоме на 40%, раке молочной железы на 13% [11].

Кардиотоксичность и васкулотоксичность: на что обратить внимание

Риск развития ССО повышает кардиотоксичность. Она связана с лекарственной или лучевой терапией. Под кардиотоксичностью понимают не только токсическое влияние на миокард с развитием дисфункции левого желудочка, но и любое сердечно-сосудистое явление (артериальная гипотония/гипертония, легочная гипертензия (ЛГ), тромбозы артериальные и венозные).

Специфическая противоопухолевая терапия (ПХТ) приводит к дисфункции эндотелия (ингибирование пролиферации и миграции, апоптоз), цитокиновому дисбалансу, ремоделированию сосудистой стенки, включая микроциркуляторное русло (МЦР) с развитием васкулотоксичности, а также структурным изменениям кардиомиоцитов через прямое кардиотоксическое действие. Васкулотоксичность, возникающая в процессе ПХТ приводит к эндотелиальной дисфункции, ускорению процессов атеросклероза, инфаркту миокарда, вазоспазму, феномену Рейно, артериальной гипертензии, острому нарушению мозгового кровообращения, тромботическим осложнениям, ЛГ, микроангиопатии, васкулиту [12, 13].

В европейском регистре CARDIOTOX, где оценивали появление кардиотоксичности. Кардиотоксичность была выявлена у 37,5% пациентов в период наблюдения, у 31,6% – легкая, у 2,8% – средняя, у 3,1% – выраженное поражение/дисфункция миокарда [14]. Многие противоопухолевые препараты могут вызывать кардиотоксичность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка на фоне приема антрациклинов встречается у 18–48%, HER2 ингибиторы –1,7–20,1%, VEGF-ингибиторы тирозинкиназ-10–28%, VCr-Abl ингибиторы тирозинкиназ-2,7–19%, ингибиторы протеасом –11–25%, ингибиторы иммунных точек-0,1–3% [15].

Васкулотоксичностью обладают следующие группы препаратов: антимицетины, таксаны, алкилирующие агенты, противоопухолевые антибиотики, моноклональные таргетные препараты, ингибиторы

тирозинкиназы, ингибиторы протеасом, ингибиторы иммунных точек, противоопухолевые иммуномодуляторы. Для диагностики кардиотоксичности традиционно использовалась тросторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). При снижении ФВ ЛЖ более 10% можно было судить о наличии кардиотоксичности [16]. На сегодняшний день преимуществом перед тросторакальной ЭхоКГ стало проведение ЭхоКГ с методикой speckle-tracking – глобальной продольной деформацией (ГПД). Данный метод обладает большой чувствительностью и специфичностью по выявлению кардиотоксичности. Золотым стандартом определения ФВ ЛЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, позволяющая провести наилучшую визуализацию размеров и анатомии сердца, оценить тканевые характеристики, а также выявить миокардиальный фиброз и рубцовые изменения. Главным ограничением для ее проведения является ее невысокая доступность [17]. В диагностике также используются биомаркеры при ассоциированной с ПХТ кардиотоксичностью. Это тропонин, Д-димер, NT-proBNP. Но главным недостатком использования данных биомаркеров является их низкая специфичность. Наибольшее внимание сейчас привлекает микроРНК для раннего определения кардиотоксичности. МикроРНК имеют преимущество по сравнению с традиционными биомаркерами. Как правило, они высвобождаются в ранние сроки после повреждения, обнаруживаются с высокой специфичностью и чувствительностью и являются малоинвазивной альтернативой для выполнения скрининга. Для воспроизведения обнаружения циркулирующих микроРНК необходимо много времени и финансовых затрат, что не дает возможности стать широко распространенным маркером [18]. В качестве неинвазивной инструментальной диагностики васкулотоксичности используется

ультразвуковое исследование периферического русла, апplanationная тонометрия (определение центрального артериального давления, параметров артериальной ригидности), лазерная пальцевая фо-

топлетизиография (оценка функции эндотелия) и компьютерная видеокапилляроскопия (оценка структурного и функционального состояния капиллярного русла).

Стратификация кардиоонкологического риска

Для выявления признаков кардиотоксичности необходимо проводить стратификацию кардиоонкологического риска, где будет решаться вопрос о продолжении ПХТ или об ее смене. Для этого необходимо оценить кардиальный анамнез, предшествующую химиолучевую терапию (лечение антрациклинами, лучевая терапия на левую половину грудной клетки или

средостение, лечение неатрациклиновой ПХТ), оценить сердечно-сосудистые факторы риска (возраст, АГ, СД, хроническая болезнь почек, образ жизни), определить артериальное давление, гликированный гемоглобин HbA1c, липидный профиль, определить биомаркеры (тропонин, BNP или NT-proBNP), провести электрокардиографию (ЭКГ) и ЭХОКГ [19].

Стратегия ведения кардиоонкологического больного

Необходимо придерживаться мультидисциплинарного подхода к данной категории пациентов. Онколог должен определить вид опухоли и подобрать схему ПХТ. Кардиолог должен провести верификацию факторов СС-риска и ССЗ, а также оценить базовый риск. При этом оба специалиста должны стратифи-

цировать риск развития кардиотоксичности, разработать план мониторинга больного, провести кардиопротективную терапию при развитии дисфункции ЛЖ и ХСН, решить вопрос о продолжении, прерывании или смене схемы ПХТ, а также дать длительные рекомендации для длительного наблюдения [17].

Лечение кардиотоксичности

На сегодняшний день специфического лечения кардиотоксичности противоопухолевой терапией не существует. В том числе не проводятся крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) по лечению кардиотоксичности, развившейся на фоне ПХТ. Также недостатком является ограниченное число онкологических пациентов в РКИ. Распространение имеют лишь небольшие клинические доклады с малой выборкой пациентов без контрольной группы [20]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета – блокаторы могут помочь в стабилизации состояния в связи с развитием кардиотоксичности на фоне химиотерапии за счет увеличения ФВ ЛЖ. Важное прогностическое значение будет иметь насколько своевременно была начата терапия [21]. В лечении ПХТ-ассоциированной кардиотоксичности и СН применяют сакубитрил/валсартан, который снижает уровень NT-proBNP.

В настоящий момент для профилактики DOX-ассоциированной кардиотоксичности используют эмпаглифлозин [22].

Необходимо проводить кардиопротективную или кардиальную терапию при высоком и очень высоком риске развития дисфункции ЛЖ, ХСН, поражении сосудов.

При успешном завершении противоопухолевой терапии главной задачей является определение

периода времени, в течение которого необходим контроль сердечнососудистых изменений, существовавших либо до начала болезни, либо вызванных препаратами с высокой кардиотоксичностью. У большинства пациентов кардиомониторинг должен быть пожизненным.

В некоторых исследованиях изучалась польза аэробных упражнений, которые в отличие от упражнений высокой интенсивности обладают защитным эффектом и способны предотвращать и смягчать кардиотоксичность при их выполнении до, во время или после лечения доксорубицином [23]. Физические упражнения положительно влияют в том числе и на психологическое и физиологическое состояние людей с лимфомой [24]. Для подбора необходимо обращать внимание на лекарственное взаимодействие кардиотропных препаратов и ПХТ [25].

У больных с ССЗ длина теломер короче, чем у сопоставимых по возрасту здоровых лиц [25, 26]. В ходе наблюдений было выявлено, что короткие теломеры связаны с повышенным риском развития онкологических заболеваний [27, 28]. В процессе химиотерапии наблюдалось уменьшение длины теломер. Процессы клеточного старения запускаются при укорочении хромосом до определенного размера [29, 30].

Заключение

Поднятая проблема имеет важное практическое значение. Высокая распространенность онкологии в нашей стране, как и в целом в мире требует особого подхода к первичной и вторичной профилактике. Особенно важно соблюдать принцип командной работы. Необходимо организовать в регионах создание специализированных кабинетов или отделов по направлению кардиоонкологии на базе крупных медицинских больниц, где прием будут вести кардиолог, онколог, гематолог, диагностические службы с возможностью прове-

дения неинвазивных и лабораторных методов диагностики васкуло- и кардиотоксичности с дальнейшей коррекцией лечения (изменение режима лечения) и проведением необходимых мер профилактики. Важно отметить, что раннее выявление кардиотоксичности является залогом хорошего прогноза. Учитывая риски, связанные с пандемией COVID-19, нужно рассмотреть разработку возможности дистанционного консультирования и мониторинга с применением специализированных гаджетов.

Литература | References

- Mohamad O., Tabuchi T., Nitta Y., et al. Risk of Subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study. *Lancet Oncology*. 2019; 20: 674–685. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30931-8
- Bolotina L.V., Ovchinnikov A. G. Problems of cardiovascular complications induced by chemotherapy and targeted drugs. *Research in Practical Medicine Journal*. 2015;4:106–114. (in Russ.) doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-77
Болотина Л.В., Овчинников А.Г. Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 106–114. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-77
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. doi:10.3322/caac.21551
- Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M., et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019; 40(48):3889–3897. doi:10.1093/eurheartj/ehz766
- Bertero E., Robusto F., Rulli E., et al. Cancer Incidence and Mortality According to Pre-Existing Heart Failure in a Community-Based Cohort. *J Am Coll Cardiol Cardioonc*. 2022; 4(1):98–109. doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.0076
- De Boer R.A., Aboumsallem J.P., Bracun V., et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. *Cardiooncology*. 2021;7(1):24. doi:10.1186/s40959-021-00110-1
- Koene, R.J., Prizment A.E., Blaes A., et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104–1114. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
- Jørgensen T.L., Hallas J., Friis S., et al. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer*. 2012;106(7):1353–1360. doi:10.1038/bjc.2012.46
- Hutchins K.K., Siddeek H., Franco V.I., et al. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(3):455–465. doi:10.1111/bcp.13120
- Chang H.M., Yeh E. Potential of Oncocardiology-Reply. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):818. doi:10.1001/jamacardio.2017.012211
- Armenian S.H., Xu L., Ky B., Sun C., et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1122–30. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0409
- Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A., et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1820–1834. doi: 10.1093/cvr/cvaa222
- Galán-Arriola C., Vílchez-Tschischke J.P., Lobo M., et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Res*. 2022;118(2):531–541. doi: 10.1093/cvr/cvab053
- López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñón P., et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720–1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006
- Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019 40(22):1756–1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453
- Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L., et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(15):838–839.
- Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T., 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). *European journal of heart failure*. 22(9):1504–1524. doi.org/10.1002/ejhf.1957
- García-Pavia P., Kim, Y., Restrepo-Cordoba M. A., Lunde, I. G., et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31–41. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
- Lyon A.R., Dent S., Stanway S., 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;22(11):1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920
- Korzeniowska K., Cieslewicz A., Chmara E., et al. Photosensitivity reactions in the elderly population: questionnaire-based survey and literature review. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1111–1119. doi: 10.2147/TCRM.S215308
- Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- Sabatino J., De Rosa S., Tammè L., et al. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):66. doi:10.1186/s12933-020-01040-5
- Maia T.N., Araujo G.B., Teixeira J.A., et al. Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):70–80. doi: 10.5935/2359-4802.20170004
- Fischetti F., Greco G., Cataldi S., et al. Effects of Physical Exercise Intervention on Psychological and Physical Fitness in Lymphoma Patients. *Medicina*. 2019; 55(7):379. doi: 10.3390/medicina5507037
- Lenneman A.J., Wang L., Wigger M., et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013; 111(4):609–12. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.048
- Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology in forms clinical paradigms. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(3):996–1002. doi:10.1172/JCI66370
- Yeh J.K., Lin M.H., Wang C.Y. Telomeres as Therapeutic Targets in Heart Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(7):855–865. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.009. PMID: 31998853; PMCID: PMC6978555.
- Duggan C., Risques R., Alfano C., et al. Change in peripheral blood leukocyte telomere length and mortality in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(4). doi:10.1093/jnci/dju035
- Sanoff H.K., Deal A.M., Krishnamurthy J., et al. Effect of cytotoxic chemotherapy on markers of molecular age in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(4). doi:10.1093/jnci/dju057
- Chatterjee S. Telomeres in health and disease. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(1):87–91. doi:10.4103/jomfp.JOMFP_39_16