

Лъчево-индуцирани сърдечно-съдови заболявания – скрининг и лечение

Д-р Елица Енчева

Отделение по лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет, Варна

Резюме

Сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания са двете водещи причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб. При повече от 50% от онкоболните се налага провеждане на лъчелечение (ЛЛ). Подобряването на лечението на онкологичните заболявания доведе до увеличаване на броя на хората, преживели рак, при някои от които могат да се наблюдават лъчево-индуцирани сърдечно-съдови увреждания. С оглед на ранното установяване на лъчево-индуцираните сърдечно-съдови заболявания (ЛИССЗ) и тяхното лечение, дългосрочното проследяване и сърдечният скрининг са от съществено значение при онкоболни, провели ЛЛ в областта на торакса, тъй като ЛИССЗ могат да се проявят години след приключване на лъчелечението.

Въведение

Сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания са двете водещи причини за заболяемост и смъртност в света¹². При повече от 50% от онкоболните се налага провеждане на лъчелечение (ЛЛ). През последния половин век ЛЛ претърпя бурно развитие и с непрекъснатото развитие на нови химиотерапевтични средства доведе до революция в прогнозата на пациенти с различни видове рак. Много онкологични заболявания в детска и младежка възраст се лекуват успешно и тези пациенти водят активен нормален живот на възрастни, доказателство за което е повишеният брой хора, преживели рак⁴. Късни лъчево-индуцирани сърдечно-съдови увреждания се наблюдават често при преживелите онкоболни^{2, 44}. Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са най-честата причина за смърт при пациенти с болест на Ходжкин (БХ), провели ЛЛ. Проучванията показват, че тези пациенти са с повишен риск от исхемична болест на сърцето (ИБС), увреждания на сърдечните клапи, застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), перикардни заболявания и внезапна сърдечна смърт. Рискът е осо-

бено висок при пациенти, лекувани преди навършване на 40 години^{29, 37}.

Отчетеният относителен риск от смърт от фатален инфаркт на миокарда при пациенти, провели облъчване за медиастинума, е 1.5 до 3.0 пъти по-висок от този при необлъчени пациенти^{5, 15}. При млади пациенти, подложени на ЛЛ на медиастинума, исхемия на миокарда и ИБС са често срещани¹⁸. Мета-анализ на осем рандомизирани проучвания установи повишение на честотата на сърдечните смъртни случаи сред жени, лекувани с ЛЛ с 62%¹¹. Увеличен риск от ССЗ се наблюдава дори и при по-ниски дози на облъчване, пример за което са оцелелите от атомните бомбардировки в Япония³⁴. С подобряване на лъчевите техники рискът от лъчево-индуцираните сърдечно-съдови усложнения (ЛИССЗ) е намалял, но дори и при пациенти, лекувани между 1979 и 1986 г., рискът за застойна сърдечна недостатъчност и клапна дисфункция остава висок¹⁹. Лъчевата увреда на сърцето може да засегне перикарда, миокарда, сърдечните клапи, като коронарните съдове и перикардът се засягат най-често^{6, 41}. Лъчението уврежда съдовия ен-

готел и така лъчево-индуцираната съдова увреда се наблюдава в областта на лъчевото поле. Увреждането на капилярите се проявява като телеангиектазия, докато тромботични, възпалителни и фиброзни усложнения на по-големите съдове може да доведат до периферна, коронарна и каротидна артериална съдова болест⁴⁴. Възможните лъчево-индуцирани сърдечно-съдови усложнения са представени в табл. 1.

Оценка на сърдечната дейност на онкоболни след проведено ЛЛ

С оглед на ранното установяване на ЛИССЗ и тяхното лечение, дългосрочното проследяване и сърдечният скрининг са задължителни при онкоболни, провели ЛЛ в областта на торакса²². Това вероятно е най-добрият подход за регулиране на заболяемостта и смъртността, причинена от ЛИССЗ. Преди началото на ЛЛ е необходимо да се направи цялостна оценка на изходния сърдечно-съдов статус на пациента, включваща и изчерпателна сърдечно-съдова анамнеза, наличие на рискови фактори, сърдечен преглед с ехокардиографско изследване. Всички рискови фактори трябва да се коригират агресивно. Мониторингът е от първостепенно значение, тъй като отлагането във времето на нужната медицинска или хирургическа намеса може да има решаващо значение за оптималните лечебни резултати. В предоперативния период спиране на тютюнопушенето, белодробната рехабилитация и профилактичното пунктиране на плеврален излив може да бъде от полза за намаляване на честите и проблемни следоперативни белодробни усложнения⁹.

В литературата са налице оскъдни данни в подкрепа на това кои са оптималните методи на скрининг и колко често да се прилагат след приключване на ЛЛ. В момента са налице експертното мнение и консенсусните препоръки за наблюдение на сърдечната функция. През 2006 г. Американското дружество по клинична онкология (ASCO) изработи препоръки за скрининг на причинените от ХТ и ЛЛ късни сърдечно-съдови и белодробни реакции⁸. Предложеният документ не е бил одобрен поради липса на преки доказателства по отношение на ползите и възможната вреда от скрининга⁸. Предложен е ехокардиографски скрининг 10 години след лечение в асимптоматични кохорти⁷. Препоръките на Американския колеж по радиология и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) включват изходна стрес-ехокардиография между

ЛИССЗ	
Лъчево-индуцирана атеросклероза	Симптоматична Асимптоматична
Перикардни увреждания	Остър перикардит Отложен перикардит Перикарден излив Констриктивен перикардит
Миокардни и ендокардни увреждания	Панкардит Кардиомиопатия
Клапни увреди	
Проводни нарушения	Десен бегрен блок Атриовентрикуларен блок

Табл. 1. Спектър на лъчево-индуцирани сърдечно-съдови усложнения (ЛИССЗ)

5-ата и 10-ата и на 10-ата година с проследяване на стойностите на глюкозата и липидния профил веднъж на всеки 1 до 3 години^{26, 28}. Други автори¹⁷ препоръчват стрес-тестовете да стартират 5 години след края на ЛЛ. Детската онкологична група на САЩ е разработила указания за наблюдение на онкоболните деца, като трансторакална ехокардиография се препоръчва на две години за деца под 5-годишна възраст по време на лечението (веднъж годишно, ако едновременно са прилагани и антрациклини с терапията)¹⁴. За деца >5 години по време на провеждане на лечението препоръките се основават на лъчевата доза и децата, получили <30 Gy, изискват ехокардиография на всеки 5 години, а тези, изложени на >30 Gy – на всеки две години (веднъж годишно, ако са прилагани умерени дози антрациклини)¹⁴.

При липса на симптоматика е приложим и по-консервативен подход²² със сърдечен скрининг, стартиращ най-рано 5 години след приключване на ЛЛ или след 30-годишна възраст, което от двете събития е настъпило първо. Препоръчват се ежегодни контролни онкологични прегледи предвид вероятността за развитие и на други късни лъчеви реакции, както и ранно насочване към кардиолог при установени асимптоматични структурни или функционални промени или при явна симптоматика. В допълнение към годишните онкологични консултации е уместен и щателен сърдечен преглед, включващ в началото неинвазивни, лъчево-необременяващи методи. Освен това всяка жена, провела ЛЛ за торакалната област с или без антрациклини, през първата си бременност се консултира с кардиолог във втория триместър, тъй като неизявена до момента сърдечна недостатъчност може да се прояви именно в този период³⁹.

На 5 години, а след това ежегодно В-тип натриуретиченият пептид (BNP) и тропонинът

Лъчелечение и сърдечно-съдови заболявания

могат да са полезни серумни биомаркери, които да послужат като ранни и предклинични маркери за миокардно увреждане. Този въпрос е по-широко проучен при пациенти, провели ХТ, но проучване²⁷ изследва плазмените нива на тропонин и BNP до 6 седмици след ЛЛ. Установени са повишени плазмени нива и на двата биомаркера по време на проучването при ненарушена функция на лявата камера. Тези данни подкрепят потенциалното приложение на биомаркери за скрининг на приключилите лечение онкоболни за идентифициране на пациенти с повишен риск. В допълнение към BNP и тропонини, кръвни тестове, като нивата на серумната глюкоза и липидния профил, също трябва да се изследват ежегодно. Годишната електрокардиография е стандартно изследване, което може да установи прогресивни нарушения на проводимостта. 24-часово амбулаторно мониториране с Holter също е оправдано в зависимост от клиничната ситуация. Проучване²⁵ докладва при 7% от преживелите рак в детска възраст (средна възраст 15 г.) камерна тахикардия при 24 часа Холтер. Като се има предвид спорадичната и променлива честота на камерните аритмии, е възможно реалната честота на камерните аритмии при оцелелите от рак в детска възраст да е подценена.

От разгледаните дотук данни е ясно, че късните сърдечно-съдови усложнения при ЛЛ в торакалната област се обуславят от три водещи патологични увреди – коронарна, миокардна и клапна. Повечето от тях могат да се диагностицират чрез прилагане на ехокардиография при стрес и в покой и така да се оцени систолната и диастолната функция на лявата камера, клапната функция, състоянието на перикарда и локалните промени в сърдечната стена при покой и натоварване. Стрес-ехокардиографията се предпочита пред стрес-талид/метоксиизобутилизонитрил изследването поради функционалните ѝ предимства и липсата на лъчево натоварване, особено важни в тази група пациенти.

При вече диагностицирани аритмии за допълнителна стратификация на риска изключително ценен метод е ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) на сърцето с оглед по-прецизната оценка на миокардния цикатрикс, който служи като субстрат за камерни аритмии. При пациенти с неischemична кардиомиопатия късното повишаване на гадолиновата концентрация в миокарда – усилен контраст на зоната на сканиране при сърдечната ЯМР, има висока предиктивна стойност за неблагоприятни сърдечни показатели като болничен престой за сърдечна недостатъчност, подходяща за имплан-

тируем дефибрилатор за кардиоверсия⁴². Все повече автори публикуват данни в подкрепа на потенциалната роля на ЯМР на сърцето с контрастно усилване за стратификация на риска и определяне на прогнозата на пациенти с кардиомиопатия^{3, 42}, което може да се окаже и приложимо при оценка на нуждата от налагане на пейсмейкър.

ЯМР на сърцето е много чувствителен метод, с по-голяма информативна стойност от ехокардиографското изследване, особено по отношение на тъканното разграничаване. ЯМР на сърце е особено приложим при оценка на регионална, а напоследък – и на дифузна фиброза на миокарда, съответно с контрастно усилване и картиране при T1-секвенцията, при наличните вече доказателства, че T1-картирането корелира с дифузната фиброза и диастолната дисфункция²¹. Така ЯМР на сърцето се превръща в особено ценен метод за диагностициране на асимптоматична диастолна дисфункция и може да има принос за навременно стартиране на прилагането на противофибротични агенти като ACE-инхибиторите. ЯМР на сърцето е показано и за оценка на диастолната дисфункция у пациенти, при които доплерово изследване не може да се приложи поради силно калциран сърдечен скелет, митрална стеноза или митрална клапа протеза.

Компютърно-томографската коронарография е неинвазивен метод за диагностика и количествена оценка на обструктивна стеноза на коронарните артерии. С разработените нови гейтинг техники значително се редуцира лъчевото натоварване на пациентите, което прави сърдечната компютърна томография все по-привлекателен метод на образно изследване при преживелите онкоболни. В общата популация коронарният калциев индекс има голям потенциал (с минимално лъчево натоварване) в предсказването на коронарна стеноза и оценката на риска⁴³. Приложимостта му за оценка на късни лъчеви реакции при преживели онкоболни все още не е напълно ясна. Едно ретроспективно проучване³² оценява резултатите от сърдечната компютърна томография при девет преживели онкоболни с БХ, лекувани с ЛЛ преди 12–35 години. Това пилотно проучване показва, че 8 от 9 пациенти имат поне лекостепенни атеросклеротични промени, 66% показват калциев индекс в рамките на 90-ия перцентил за тяхната възраст и 2 пациенти са били насочени за коронарна ангиография³². При пациентите, получили най-ниската лъчева доза и провели ЛЛ най-скоро, не се установява ИБС или ако е налице, то тя е в много ранен стадий. На този етап обаче изходната стрес-ехокардиография не може да се замени с компютър-томограф-

ската коронарография, която трябва да е предмет на бъдещи проучвания.

Лечение

Остър и хроничен перикардит

Подобно на други форми на остър перикардит, лъчевият перикардит се характеризира с треска, плеврална гръдна болка, задух и тахикардия. Могат да се открият типичните клинични, електрокардиографски и биохимични промени. Налага се трансторакална ехокардиография, за да се изключи тампонада. ЯМР на сърцето може да се приложи, за да потвърди диагнозата, да установи степента на перикардното задебеляване и наличието на миокардно засягане. Лечението включва нестероидни противовоспалителни средства. Перикардиоцентеза се налага при перикарден излив и значително хемодинамично компрометиран пациент, а перикардиотомия – при констриктивен перикардит. При рецидивиращ перикардит е важно да се изключат други етиологични фактори като инфекция, туморна инвазия, рецидив или хипотиреоидизъм, наблюдаван след мантелна техника на облъчване. Констриктивният перикардит е показателен за значително лъчево увреждане на сърцето, асоциирано с диастолна дисфункция и висока смъртност²⁵.

ИБС

При повечето преживели онкоболни при лъчевоиндуцирана ИБС е възможно поставяне на стент или перкутанна коронарна интервенция, което зависи от специфичната анатомия. Някои по-ранни проучвания показват, че рестенозата при перкутанна ангиопластика се наблюдава по-често⁴⁰, но до момента не са съобщени данни относно медикамент-отделящите стентове. Проучване докладва³³ значителна рестеноза на металния стент при 6-месечен период на наблюдение (86%) у пациенти с лъчевоиндуцирана ИБС ($p < 0.001$) в сравнение с контролите³³. Внимателно трябва да се подбират пациентите, подходящи за перкутанна коронарна интервенция поради късни лъчеви увреждания на околните здрави тъкани, които могат да станат пречка за тази интервенция. Важно е да се подчертае, че вътрешните мамарни артерии са неподходящи при байпас, понеже те също се увреждат при попадане в полето на облъчване и могат да са покрехки в резултат на лъчева фиброза⁴⁴. Ангиографското изследване на вътрешните млечни артерии може да бъде полезно в тези случаи.

Към днешна дата има единични проучвания с малък брой пациенти, посветени на сърдечни хирургични резултати при онкоболни, провели ЛЛ в торакална област. Ранните постоперативни резултати при пациенти с БХ³⁵ са добри: с 1-годишна преживяемост от 86%, но дългосрочната преживяемост на четвъртата година е само 46%. Най-честото следоперативно усложнение след сърдечна операция (коронарен стент, клапна корекция, клапно протезиране) е предсърдното мъждене, незначително по-висока честота от тази в общата популация (33% срещу 20%)³⁵. В следоперативния период тези пациенти са изложени на повишен риск и от белодробни усложнения, като плеврални изливи, пневмония и дихателна недостатъчност, които се обуславят и от придружаващата лъчевоиндуцирана белодробна болест и тютюнопушенето^{9, 35}. Най-голямото проучване⁹ върху 70 пациента с БХ установява, че значителното облъчване на сърцето повишава периоперативната заболеваемост и намалява преживяемостта. Сърдечните рискови фактори включват повишено централно венозно налягане, повишено налягане на лявото предсърдие и намалена сърдечна маса на левия вентрикул⁹.

Може да се заключи, че при пациенти с анамнеза за облъчване в торакалната област с предстояща кардиохирургична интервенция трябва да се обърне специално внимание на потенциалния ефект на лъчево-променените структура и функции на кожата, медустиналните тъкани, белите дробове, интраторакалните съдове и на самото сърце и да се преценят ползите и рисковете в условията на конкретния клиничен контекст³¹.

Диагностиката и лечението на лъчевоиндуцираната ИБС са подобни на тези при ИБС в общата популация¹. Няма специфични препоръки или съществена разлика при първоначалното ранно стабилизиране и лечение на тези пациенти. Като цяло, лечението на острата и хроничната ЛИИБС следва същите методи на лечение, както на атеросклеротичната ИБС, включващи или медикаментозно лечение, или реваскуларизация при вземане предвид симптомите на пациента, онкологичния стадий, очакваната преживяемост и съпътстващите заболявания.

При пациенти с ЛИИБС се прилагат както перкутанна интервенция, така и коронарен артериален байпас³⁰. Хирургичната интервенция и коронарният артериален байпас може да представляват трудност при тези пациенти поради медустинална фиброза и високата честота на наблюдавани усложнения³⁰.

Проводни нарушения

Поставянето на постоянен пейсмейкър се препоръчва в условията на високостепенен блок или симптоматичен синдром на болния синусов възел според Американския колеж по кардиология и Американската кардиологична асоциация. Освен това след животозастрашаваща аритмия или реанимирана внезапна сърдечна смърт за вторична профилактика, при изключване на наличието на исхемия, се препоръчва прилагането на имплантируем дефибрилатор за кардиоверсия²².

Клапна дисфункция

Аортна и митрална регургитация и стеноза са често срещани лъчеви усложнения⁴⁴. При проучване на приложимостта на конвенционалните възстановителни техники при лъчево-индуцирана клапна дисфункция е установено, че трайността на оперативната корекция на клапите при преживелите онкоболни е ограничена поради развитие на дисфункция при една трета от пациентите и нуждата от реоперация при 16%¹⁰. Предпочита се клапното протезиране с цел дългосрочни резултати. В някои случаи на тежка аортна стеноза, при наличие на значителни късни екстракардиални лъчеви реакции, транскатетърното имплантиране на аортна клапа може да бъде най-доброто лечение.

Сърдечна недостатъчност

Лечението на лъчево-индуцираната сърдечна недостатъчност следва препоръките на Американския колеж по кардиология и на Американската сърдечна асоциация. При пациенти с диастолическа дисфункция принципите на лечение като цяло отразяват тези на пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. И тук важат показанията за поставяне на имплантируем дефибрилатор за кардиоверсия. Но при значителна лъчева субкутанна фиброза се препоръчва за имплантацията да се използва субпекторалният подход, за да се избегнат трудното зарастване на оперативния цикатрикс и инфекции. При пациенти с рефрактерна сърдечна недостатъчност сърдечната трансплантация може да се разглежда като вариант, но решението по отношение на целесъобразността на това лечение изисква мултидисциплинарен онкологичен поход.

Сърдечна трансплантация

При малка част от пациентите с двукамерна дисфункция, калциран сърдечен скелет, предишна сърдечна операция и рестриктивен или конструктивен хемодинамичен статус сърдечната транс-

плантация може да бъде единствения възможен и разумен вариант за лечение. Най-голямото проучване в тази насока³⁸ е ретроспективно проучване върху 9 пациенти с ЛИССЗ, претърпели ортотопична сърдечна трансплантация. При трима от тях е настъпила периоперативна смърт, при други трима – вторично лъчево-индуцирано онкологично заболяване, и при трима – животозастрашаващи инфекции. Пет от девет пациента (56%) са били живи при среден период на проследяване от 10 години след трансплантацията (двама с вторичен рак)³⁸. Ортотопичната сърдечна трансплантация също повдига въпроса за възможен туморен рецидив в имunosупресиранията популация, която е недостатъчно проучена до момента област.

Ролята на биомаркерите при пациенти, подложени на лъчелечение

Проучвания, фокусирани върху биомаркери при пациенти, подложени на ЛЛ, са единици и показват противоречиви резултати. В проучване, включващо 50 жени с рак на гърдата, не е установена промяна в серумния тропонин след обща доза от 45–46 Gy²⁰. В това проучване обаче липсват дозиметрични данни за сърцето²⁰. В друго проучване при 30 пациенти, провеждащи торакално лъчеви миолечение, не се наблюдава значително повишение на миокардната фракция на креатин-киназата (СК-МВ), тропонина или NT-Pro BNP (N-терминален про BNP)²⁴. Други автори съобщават, че тропонинът и BNP се увеличават значително по време на проучването, но абсолютните усреднени стойности остават на сравнително ниско ниво²⁷. Въз основа на настоящите познания сърдечните биомаркери не се препоръчват за оценка на лъчево-индуцираната кардиотоксичност, но ползата им не е отречена напълно.

Превенция и бъдещи посоки

Субклинично увреждане на сърцето се наблюдава в >50% от преживелите рак на гърдата, лекувани с ЛЛ¹⁶. Трайната сърдечната увреда след ЛЛ зависи от няколко фактора: обща лъчева доза; дневна фракция на дозата; обема и структурите на сърцето в полето на облъчване; наличие на тумор в близост до сърцето; левостранно разположен тумор и едновременно приложение на кардиотоксични химиотерапевтици като антрациклини и трастузумаб^{8, 13, 23}. Конвенционалните рискови фактори за ИБС, включващи възраст, повишен

индекс на телесната маса, хипертония, хиперхолестеролемия, захарен диабет, тютюнопушене, съществуваща КБС и налична фамилна анамнеза, също модифицират риска. Диагностицирането на онкологично заболяване може да стимулира пациентите да направят неблагоприятни промени в начина си на живот, например да намалят физическата активност и да увеличат теглото, което едновременно намалява сърдечно-съдовия резерв и увеличава риска от ССЗ.

Прецизно модулиране на лъчевия сноп с избягване и/или екраниране на сърцето е основният начин за предотвратяването на лъчевите увреждания на сърцето. Новите таргетни методи на ЛЛ с приложение на по-ниски общи огнищни дози вероятно ще редуцират честотата на ЛИССЗ. При липса на рисков фактори стойността на първичната и вторичната профилактика е спорна. Пациенти с класическите рискови фактори като високо кръвно налягане, тютюнопушене и хиперлипидемия могат да бъдат изложени на повишен риск от лъчево-индуцирани сърдечно-съдови усложнения и тези рискови фактори трябва да бъдат лекувани агресивно. Младите пациенти трябва да бъдат подложени на скринингови изследвания, тъй като тази рискова група обикновено има значителна продължителност на живот. Нужни са големи проучвания, които да изяснят ролята на рутинния стрес-тест и на биомаркери като тропонин и В-тип натриуретичен пептид (BNP) при определянето на рискови пациенти или при прогнозирането на бъдещи сърдечно-съдови инциденти.

При липса на рискови фактори ролята на превантивната терапия с прилагането на антитромботични средства, АСЕ-инхибитори и средства, понижаващи липидите, остава неясна³⁶.

Наскоро компютър-томографското изследване на коронарната артерия е идентифицирано като полезен инструмент за идентифициране на лъчево-индуцирана ИБС при асимптоматични пациенти³². Изследванията на миокардната перфузия при пациенти, провели ЛЛ, при голямата част отчитат леки миокардни перфузионни дефекти. При пациенти с добра дългосрочна прогноза диагностицирането на лъчева исхемия е от голяма важност, тъй като това е обратим и лечим етап от лъчево-индуцираната ИБС и предотвратяването на неговата прогресия може да намали честотата на бъдещи сърдечно-съдови инциденти.

Заклучение

ЛЛ в областта на гръдния кош и особено по остарели протоколи с остарели техники повишава сърдечно-съдовата смъртност в дългосрочен план. Понастоящем ползата и оптималната стратегия за скрининг не са ясни. Бъдещи дългосрочни проучвания са нужни, за да определят ефикасността на скрининга при асимптоматични онкоболни, преживели дългосрочно, с цел изработване на стандарти. Предвид високата честота на тези усложнения, развитието на единен подход е потенциално полезен. Използването на неинвазивни техники без приложение на йонизиращи лъчения, като ехокардиография и сърдечен ЯМР, предоставя възможност за редовна оценка на сърцето за миокардна, сърдечна и перикардна лъчева увреда. Серийното стрес-ехокардиографско изследване може да се окаже полезно средство за откриване на развиващи се коронарни лезии. Ролята на превантивната терапия е несигурна, но агресивните рискови фактори следва да бъдат ограничени в съответствие с публикуваните препоръки.

Книгопис

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. „ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine“. *Circulation*. 2007;116(7):e148-e304.
2. Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100:160-166.
3. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1977-85.
4. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world, Ca: A Cancer Journal for Clinicians. 1990;40,6,355-367.
5. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, and Mauch P. „Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease“. *Cancer*. 1992;69(5):1241-1247.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.