

Przebyta terapia onkologiczna – niedoceniany czynnik ryzyka choroby wieńcowej?

Opis trzech przypadków ostrego zespołu wieńcowego u kobiet po przebytej radio- i chemioterapii

Radiotherapy and chemotherapy for oncological diseases – unappreciated risk factors for coronary artery disease? Acute coronary syndrome in 3 women after radiotherapy and chemotherapy – case reports

Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}, Rafał Szymczyk¹, Stanisław Buda³, Piotr Biskup⁴

¹ I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce

² Zakład Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Świętokrzyska, Kielce

³ Zakład Hemodynamiki, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce

⁴ Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Abstract

Chest irradiation and chemotherapy may lead to precocious coronary artery disease due to accelerated atherosclerosis or fibrointimal hyperplasia. Three cases of women (43, 50, and 53 years old) without typical risk factors for cardiac disease admitted to hospital due to acute coronary syndrome are described. Two of them had received chest irradiation and chemotherapy for Hodgkin's disease in the past and the third had been treated with chemotherapy for breast cancer. They underwent emergency coronary angiography myocardial revascularisation with success (PCI treatment and CABG). Continued longitudinal screening of patients exposed to radiation and chemotherapy is needed to provide the best cardiology care.

Key words: radiotherapy, chemotherapy, risk factors, coronary artery disease

Kardiologia Polska 2008; 66: 415–419

Wstęp

Choroby nowotworowe są drugą, po schorzeniach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zgonów na świecie [1]. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie celowanego leczenia dają szansę na całkowitą remisję choroby. Elementami skojarzonej terapii onkologicznej wielu nowotworów są radio- i chemioterapia. Powikłania kardiologiczne są znanym czynnikiem obciążającym takie leczenie. Do najczęstszych kardiologicznych powikłań radioterapii śródpiersia zaliczamy ostre lub późne zapalenie osierdzia, w tym wysięk osierdziowy, zaciskające zapalenie osierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia, uszkodzenie mięśnia serca i zastawek. Uszkodzenie mięśnia serca, zaburzenia rytmu i przewodzenia, zapalenie osierdzia są również częstym powikłaniem chemioterapii, zwłaszcza z udziałem szeroko

stosowanych w schematach leczniczych antracyklin [2, 3]. Do możliwych powikłań po radio- i chemioterapii należą także zmiany w naczyniach wieńcowych wywołujące objawy dławicy piersiowej. Za potencjalne przyczyny niemiążdżycowego zwężenia tętnicy wieńcowej bądź też przyspieszonych zmian miażdżycowych po leczeniu onkologicznym, głównie po chemioterapii, uznaje się uszkodzenie śródbłonna, zaburzenia krzepnięcia oraz inicjowanie procesu zapalnego w ścianie naczynia [1, 4].

Prezentujemy przypadki 3 młodych kobiet leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS) na I Oddziale Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach w 2006 r., u których związek choroby naczyń wieńcowych z przebyłym leczeniem onkologicznym wydaje się bardzo prawdopodobny.

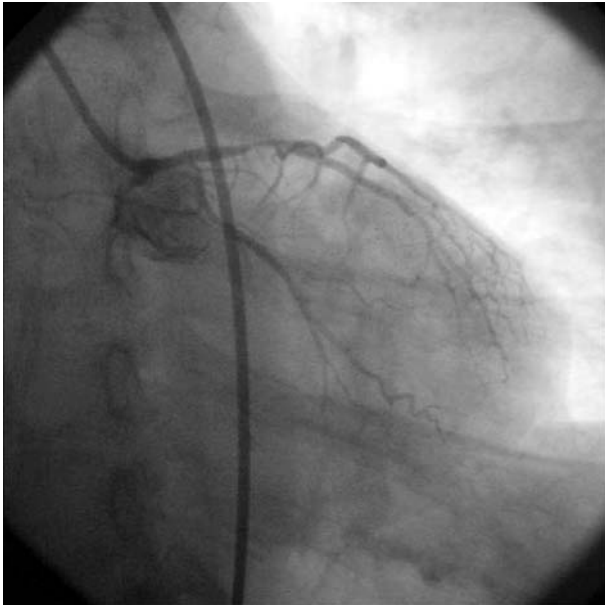
Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel./faks: +48 41 367 15 10, tel.: +48 692 013 491, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 21.07.2007. Zaakceptowana do druku: 08.08.2007.

Przypadek 1.

Kobieta 40-letnia, niepaląca, z prawidłowym profilem metabolicznym, z negatywnym w kierunku schorzeń sercowo-naczyniowych wywiadem rodzinnym, została przyjęta do szpitala z objawami ACS z obniżeniem odcinka ST, bez wzrostu enzymów martwicy mięśnia sercowego. W wywia-



Rycina 1. Przypadek 1. Obraz angiograficzny lewej tętnicy wieńcowej, projekcja skośna przednia prawa – 90% zwężenie w segmencie środkowym gałęzi międzykomorowej przedniej i przyścienne zmiany miażdżycowe w pniu lewej tętnicy



Rycina 2. Przypadek 1. Obraz angiograficzny lewej tętnicy wieńcowej podczas powtórnej koronarografii, projekcja skośna przednia prawa – 90% zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, 70% zwężenie gałęzi okalającej, w segmencie środkowym gałęzi międzykomorowej przedniej bez cech restenozy

dzie podawała przebyłą dwukrotnie przed 17 laty (1989 r.) w wieku 23 lat radioterapię i chemioterapię z powodu ziarnicy złośliwej. Terapię przeprowadzono wówczas wg schematu: radioterapia nadprzeponowa wielkopolewa w dawce 39 Gy (1 Grey – jednostka dawki promieniowania jonizującego = 100 radów) w 30 frakcjach, a następnie po 7 mies. w takiej samej dawce otrzymała radioterapię podprzeponową [1]. Dwa cykle chemioterapii wg schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) miały miejsce w okresie między cyklami radioterapii. Na 3 mies. przed obecną hospitalizacją, na podstawie typowych wysiłkowych bólów dławicowych, u chorej rozpoznano dławicę piersiową potwierdzoną testem wysiłkowym. W chwili przyjęcia do szpitala w badaniu echokardiograficznym uwidoczono hipokinezę przegrody międzykomorowej i koniuszka z frakcją wyrzutową ok. 50%. Badanie angiograficzne naczyń wieńcowych ujawniło 90% zwężenie w segmencie proksymalnym gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej (LAD) oraz przyścienne zmiany w pniu lewej tętnicy wieńcowej (LM) i w prawej tętnicy wieńcowej (Rycina 1). Wykonano zabieg angioplastyki proksymalnego odcinka LAD z implantacją stentu powlekanego typu Cypher 2,75 × 18 mm z wynikiem optymalnym.

W leczeniu farmakologicznym zalecono dwa leki przeciwplatekcyjne, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE-I), beta-bloker i statynę. Po 6 mies. od zabiegu kobieta ponownie zgłosiła się do lekarza z powodu nawrotu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Z uwagi na dodatni klinicznie i elektrokardiograficznie wynik próby wysiłkowej przy obciążeniu 7 MET ponownie wykonano koronarografię, w której stwierdzono znaczną progresję choroby wieńcowej w porównaniu z obrazem sprzed 6 mies.: 90% zwężenie LM, 70% zmianę w gałęzi okalającej przy prawidłowym przepływie przez implantowany stent (bez cech restenozy) (Rycina 2.). Chorą w trybie pilnym przekazano do Kliniki Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii CM UJ w Krakowie, gdzie została poddana operacji pomostowania naczyń wieńcowych: tętnicę piersiową wewnętrzną lewą zespolono z LAD, a aortę pomostem żylnym z gałęzią okalającą, uzyskując dobry efekt kliniczny. W trakcie rocznej obserwacji chora czuje się dobrze, nie zgłasza bólów wieńcowych. Kontrolne badanie echokardiograficzne uwidoczniło hipokinezę koniuszka z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 50%.

Przypadek 2.

Kobieta 53-letnia, niepaląca (od 10 lat), z łagodną hiperlipidemią, została skierowana do Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii z objawami ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) w odprowadzeniach z nadciśniami przedniej. Stwierdzono znamienne podwyższone stężenie troponiny TnT i frakcji sercowej kinazy kreatyninowej (CK-MB). W wywiadzie, przed 10 laty (1996 r.), chora była leczona z powodu ziarnicy złośliwej cyklami radioterapii nadprzeponowej wielkopolewej (42 Gy w 31 frakcjach) i chemioterapii wg schematu ABVD.

W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się akinezę ściany przedniej, hipokinezę koniuszka, przegrody międzykomorowej, z LVEF 45%. W wykonanej w trybie pilnym koronarografii stwierdzono zamknięty środkowy segment LAD, bez zmian w pozostałych naczyniach wieńcowych. Jednocześnie przeprowadzono zabieg udrożnienia LAD z implantacją stentu metalowego i uzyskano przepływ TIMI 3. W kolejnych EKG obserwowano typową ewolucję MI ściany przedniej. Prowadzono farmakoterapię kwasem acetylosalicylowym (ASA), kłopidogrelem, ACE-I, beta-blokerem i statyną. Po 6 mies. wystąpiły bóle w klatce piersiowej, wysiłkowe i okresowo spoczynkowe, bez wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego, dynamicznych zmian w EKG i przy ujemnym wyniku testu wysiłkowego. Zmodyfikowano leczenie farmakologiczne, dotychczas trimetazydynę i okresowo nitraty. W obserwacji rocznej nie występują bóle, stan chorej pozostaje stabilny.

Przypadek 3.

Chora 50-letnia, z wywiadem łagodnego nadciśnienia tętniczego, bez innych czynników ryzyka choroby wieńcowej, po leczeniu skojarzonym guza złośliwego prawego gruczołu piersiowego przed 3 laty (w 2003 r.): mastektomii z następczą 6-miesięczną chemioterapią wg schematu CMF [cyklofosfamid, 5-fluorouracyl (5-FU), metotreksat] w 6 comiesięcznych cyklach, została przyjęta do Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii z objawami STEMI z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach I, aVL, V₅-V₆. Wzrostowi poziomu troponin towarzyszył istotny wzrost CK-MB. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się mięsień LV bez przerostu, hipokinezę ściany przednio-bocznej, z LVEF 45%. Wykonana w trybie pilnym koronarografia ujawniła 95% zwężenie początkowego segmentu LAD. Jednocześnie przeprowadzono zabieg angioplastyki z implantacją stentu metalowego z wynikiem optymalnym. Uzyskano znaczącą poprawę stanu klinicznego i ustąpienie dolegliwości. W trakcie rocznej obserwacji stan chorej pozostaje dobry, dolegliwości nie nawracają. W leczeniu zastosowano ASA, kłopidogrel, beta-bloker, statynę i ACE-I.

Dyskusja

Uznanyymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej są: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, wiek >55, a u kobiet >65 lat, dodatni wywiad rodzinny, brak aktywności fizycznej. Wieloletnie obserwacje wskazują, że przebyte leczenie onkologiczne (chemioterapia i radioterapia śródpiersia) może prowadzić w odległym czasie do zmian w naczyniach wieńcowych. Nie jest ono wymieniane wśród klasycznych czynników ryzyka choroby wieńcowej, ponieważ dotyczy jedynie niewielkiego odsetka osób spośród dużej populacji chorych z objawami dławicy piersiowej. Tymczasem znaczenie tego problemu warto podkreślić nie tylko z uwagi na stale wzrastającą liczbę chorych, nierzadko młodych, leczonych z przyczyn onkologicznych, ale również z uwagi na charakterystyczny przebieg choroby wieńcowej po wspomnianym wyżej leczeniu.

W patogenezie poradiacyjnej choroby wieńcowej dominuje teoria urazu śródbłonka naczyniowego [4]. Ekspozycja zdrowej tkanki na promieniowanie jonizujące prowadzi do wielu reakcji fizycznych, chemicznych i w konsekwencji biologicznych. Zmiany mogą mieć charakter przejściowy lub trwały. Wczesny odczyn popromienny występuje w trakcie trwania leczenia i kilka tygodni po radioterapii. Przybiera postać miejscowego odczynu zapalnego z obrzękiem, który może prowadzić do rozległego niszczenia komórek śródbłonka naczyniowego. Ma on jednak charakter przejściowy, dotyczy małych naczyń krwionośnych, a zmiany goją się samoistnie. Późne powikłania popromienne, typowe dla dużych naczyń tętniczych, występują od roku do kilku lub więcej lat po napromienianiu. Uszkodzenia popromienne, kumulujące się na przestrzeni lat, ujawniają się i nasilają po pewnym czasie, prowadząc do zjawiska programowanej śmierci komórek śródbłonka. Zmiany histologiczne w ścianie uszkodzonego naczynia polegają na obecności w śródbłonku komórek piankowatych i ognisk martwicy ze złogami cholesterolu, ścieńczeniu warstwy środkowej, zgrubieniu warstwy przydanki z ogniskami włóknienia, co prowadzi do zwężenia światła naczynia [5, 6]. Naświetlanie śródpiersia przedniego najczęściej związane jest z występowaniem zmian w LM, w proksymalnym segmencie LAD i gałęzi okalającej. Naświetlanie tylnego śródpiersia może prowadzić do zmian w segmencie proksymalnym gałęzi okalającej [7, 8].

Dwie spośród trzech opisywanych kobiet były poddawane radioterapii z powodu ziarnicy złośliwej. Leczenie takie poprzedzają w ziarnicy złośliwej cykle złożonej chemioterapii. Potencjalnymi przyczynami zwężenia tętnicy wieńcowej po chemioterapii są uszkodzenie śródbłonka, zaburzenia krzepnięcia i zapalenie ściany naczynia [1, 4]. Jeśli natomiast nie stwierdza się zmian organicznych w koronarografii u osób po przebytej radio- lub chemioterapii z rozpoznaną chorobą wieńcową, wśród czynników patogenetycznych wymienia się nadkrzepliwość związaną z zaburzeniami białkowymi w przebiegu choroby nowotworowej, amyloidozę naczyń wieńcowych, zatorowość, miejscową zakrzepicę [1].

U prezentowanych chorych na kilka, kilkanaście lat przed wystąpieniem objawów ACS stosowano skojarzone leczenie metodą radio- i chemioterapii z powodu ziarnicy złośliwej. Po wstępnej chemioterapii wg schematu ABVD chore były leczone radioterapią w 2 seriach – nadprzeponową radioterapią z dawką całkowitą 39 Gy i radioterapią podprzeponową z taką samą dawką całkowitą. Wartość promieniowania w przeliczeniu na dawkę wyniosła 1,2 Gy. King i wsp. [9], analizując w 1996 r. grupę 326 chorych leczonych radioterapią w latach 1954–1989, stwierdził w 18 przypadkach incydenty kardiologiczne, w tym: 7 nagłych zgonów sercowych (SCD), 7 zawałów serca (MI) i 4 przypadki dławicy piersiowej. Średnia wartość całkowitej dawki u osób objawowych wyniosła 44,3 Gy. Średni czas od radioterapii do wystąpienia objawów ACS wyniósł 13,1 roku. Wszyscy chorzy z incydentami kardiologicznymi w obser-

wacji Kinga i wsp. [9] byli obciążeni dodatkowo typowymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. W analizie Glanzmanna i wsp. [10] u 352 chorych leczonych radio- i chemioterapią w latach 1964–1992, z całkowitą dawką 30,9–42,0 Gy, ryzyko wystąpienia poważnego incydentu kardiologicznego oceniono jako znacząco podwyższone w całej grupie – RR 4,2 dla MI i 6,7 dla MI i SCD. W grupie Lunda i wsp. [11] w okresie 13 lat obserwacji 5% pacjentów miało objawy choroby naczyń wieńcowych. Autorzy podkreślają, że incydenty dotyczyły przede wszystkim chorych z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, natomiast w podgrupie bez tych czynników ryzyko było niskie. W cytowanych badaniach i w naszej obserwacji większość osób, u których wystąpił poważny incydent kardiologiczny, nie zgłaszała objawów choroby wieńcowej w długim okresie po leczeniu onkologicznym [9–14]. Według Heidenreicha i wsp. [15] echokardiograficzna próba wysiłkowa i scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego w połączeniu z wysiłkiem fizycznym są najlepszymi metodami selekcjonowania bezobjawowych klinicznie osób z przedwczesną chorobą naczyń wieńcowych po leczeniu onkologicznym.

Dane wskazują, że w populacji ludzi dorosłych, w okresie 11–18 lat od leczenia ziarnicy złośliwej 5–10% osób prezentuje objawy uszkodzenia naczyń wieńcowych. Manifestacją tych zmian bywa niestabilna choroba wieńcowa, MI, zaburzenia rytmu i przewodzenia. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych wynosi 2,2–7,2%. Młodszy wiek chorych poddawanych radioterapii onkologicznej z powodu ziarnicy złośliwej wiąże się z 8% ryzykiem wystąpienia MI po ok. 22 latach. Są to więc odsetki istotnie wyższe niż 1–5% ryzyko zachorowania na chorobę wieńcową w populacji europejskiej w wieku 45–54 lat [8, 14]. Ujawnienie się choroby naczyń wieńcowych po przebytej radioterapii jest tym szybsze, a zmiany w naczyniach tym bardziej zaawansowane i rozległe, im wyższa była całkowita dawka promieniowania (ryzyko wzrasta >40 Gy). Dotyczy to osób z typowymi czynnikami ryzyka rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych i poddanych radioterapii w młodszym wieku [8–14]. U naszych pacjentek przebieg choroby wieńcowej był typowy dla zmian opisywanych po radio- i chemioterapii: objawy dławicy były nagłe, ale wystąpiły późno, po 10–16 latach od leczenia onkologicznego. Angiograficzne zmiany w naczyniach wieńcowych pokrywały się z obszarem naświetlania śródpiersia. U pierwszej z opisywanych chorych przebyte leczenie radio- i chemioterapią w młodym wieku było jedynym czynnikiem obciążającym. Druga kobieta, leczona 10 lat wcześniej z powodu choroby Hodgkina, wcześniej paliła papierosy i miała łagodną dyslipidemię, co przyczyniło się prawdopodobnie do rozwoju choroby. Również u ostatniej chorej, obciążonej nadciśnieniem tętniczym, związek zmian w naczyniach wieńcowych i ACS z przebyłą chemioterapią wydaje się prawdopodobny.

U osób poddanych uprzednio terapii onkologicznej w leczeniu ACS stosuje się metody klasyczne, tj. przeszskórną interwencję naczyniową, najczęściej z implantacją stentu,

oraz chirurgiczne pomostowanie naczyń wieńcowych [1, 4]. Przy kwalifikacji do leczenia chirurgicznego istotną rolę odgrywa przedoperacyjna ocena tętnic piersiowych wewnętrznych, które również mogą być uszkodzone w wyniku radioterapii śródpiersia [16].

U trzeciej z opisywanych przez nas kobiet stosowano w przeszłości leczenie z powodu raka sutka schematem lekowym CMF. Podawanie 5-FU może się wiązać z poważnymi powikłaniami kardiologicznymi: dusznicą bolesną, SCD w przebiegu arytmii, MI w wyniku martwicy miocytów lub skurczu naczyń wieńcowych. Trzyletni okres od zakończenia chemioterapii do wystąpienia ACS u prezentowanej chorej pozwala wykluczyć ostre powikłanie po podaniu 5-FU jako przyczynę choroby. W tym przypadku należałoby raczej uwzględnić skojarzony wpływ chemioterapii i nadciśnienia tętniczego w etiologii uszkodzenia naczyń wieńcowych. Wecker i wsp. [17] w grupie 102 chorych leczonych 5-FU zidentyfikowali aż 19% osób z objawami dławicy piersiowej i towarzyszącymi zmianami w EKG, z których u 6 osób nie stwierdzano zmian w koronarografii. Objawom towarzyszyły zaburzenia kurczliwości i zaburzenia rytmu serca. Optymalną metodą leczenia ACS wywołanego podaniem 5-FU jest w wypadku ogniskowych zmian w naczyniach przeszskórna angioplastyka wieńcowa [18].

Należy jednak podkreślić, że co prawda związek przyczynowo-skutkowy między przebyłą terapią onkologiczną a wystąpieniem ACS u prezentowanych 3 chorych wydaje się wielce prawdopodobny, ale nie mamy na niego bezpośredniego dowodu, jako że MI – choć nieczęsto – mogą się zdarzać również u kobiet bez czynników ryzyka.

Podsumowanie

Prezentowane przypadki 3 kobiet bez lub z jedynie pojedynczymi i nienasilonymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, poddanych w przeszłości terapii onkologicznej, u których objawy ACS wystąpiły przed 55. rokiem życia, nasuwają skojarzenie z przebyłą radio- lub chemioterapią jako niezależnym lub współistniejącym czynnikiem ryzyka choroby naczyń wieńcowych. Przebyta radioterapia śródpiersia lub radio- i chemioterapia może znacznie przyspieszać proces miażdżycy lub niemiażdżycowego uszkodzenia naczyń wieńcowych, prowadząc do przedwczesnej choroby wieńcowej. Choć klinicznie typowa, choroba niedokrwienna serca po leczeniu onkologicznym długo może przebiegać bezobjawowo i manifestować się nagle wystąpieniem ACS o szybkim i złośliwym przebiegu, z tendencją do nawrotów i gwałtownym postępem zmian w kolejnych naczyniach. Przemawia to za potrzebą obserwacji kardiologicznej chorych z wywiadem przebytego leczenia onkologicznego nowotworów klatki piersiowej, a w uzasadnionych sytuacjach za potrzebą przeprowadzenia diagnostyki wieńcowej. Odnosi się to zwłaszcza do osób z towarzyszącymi innymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, et al. Leczenie nowotworów. In: Szczeklik A (ed.). *Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006; 1997-2014.
2. Biskup P, Wożakowska-Kapton B, Gózdź S. Kardiotoxyczność antybiotyków antracyklinowych. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 116: 687-93.
3. Biskup P, Wożakowska-Kapton B, Gózdź S. Przewlekła postać kardiomiopatii poantracyklinowej u 51-letniej kobiety leczonej z powodu raka sutka. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 115: 551-8.
4. Grabowska B, Stępińska J. Kardiologiczne powikłania w terapii onkologicznej. *Kardiologia Polska* 2004; 61: 296-9.
5. Virmani R, Farb A, Carter AJ, et al. Pathology of radiation-induced coronary artery disease in human and pig. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1: 98-101.
6. Scholz KH, Herrmann C, Tebbe U, et al. Myocardial infarction in young patients with Hodgkin's disease-potential pathogenic role of radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Clin Investig* 1993; 71: 57-64.
7. Friedlander AH, Sung EC, Child JS. Radiation-induced heart disease after Hodgkin's disease and breast cancer treatment: dental implications. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1615-20.
8. Giraud P, Cosset JM. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data. *Bull Cancer* 2004; 91 Suppl 3: 147-53.
9. King V, Constine LS, Clark D, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 881-9.
10. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 1: 51-62.
11. Lund MB, Kongerud J, Boe J, et al. Late complications after treatment of Hodgkin's disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999; 119: 933-7.
12. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55-75.
13. Constine LS, Schwartz RG, Savage DE, et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 897-906.
14. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Piovaccari G, et al. Cardiac injury as late toxicity of mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease patients. *Haematologica* 1996; 81: 132-7.
15. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 43-9.
16. Renner SM, Massel D, Moon BC. Mediastinal irradiation: A risk factor for atherosclerosis of the internal thoracic arteries. *Can J Cardiol* 1999; 15: 597-600.
17. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, et al. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology* 2003; 65: 108-12.
18. Grzešk G, Orzałkiewicz Z, Polak G, et al. Coronary artery stenting in the treatment of 5-fluorouracil-induced unstable angina. *Przegl Lek* 2003; 60: 46-8.
19. Mert M, Arat-Ozkan A, Ozkara A, et al. Radiation-induced coronary artery disease. *Z Kardiologia* 2003; 92: 682-5.
20. Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994; 30: 43-54.
21. Miltényi Z, Keresztes K, Garai I, et al. Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease. *Cardiovasc Radiat Med* 2004; 5: 38-43.