УДК [616-006.442:615.849.1]:616.12-06

Енисеева Е.С.

РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме.
Поражения сердца являются нередким осложнением лучевой терапии, развиваются и прогрессируют спустя годы и десятилетия после облучения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между терапевтической дозой облучения и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний у выживших пациентов с лимфомой Ходжкина. Лучевые поражения сердца манифестируют в виде поражений перикарда, кардиомиопатии с нарушением систолической и диастоличе-ской функции, поражений коронарных артерий, клапанов, нарушений ритма и проводимости. Патофизиология лучевых поражений сердца связана с повреждением эндотелия и лучевым фиброзом, связанным с воспалением и оксидативным стрессом.
В статье представлен обзор патофизиологических механизмов и клинических проявлений поражений сердца, связанных с облучением средостения.
Ключевые слова: *лучевая терапия, индуцированные облучением заболевания сердца, радиационный фиброз, коронарная болезнь сердца, клапанные поражения, заболевание перикарда, заболевание миокарда, нарушения проводимости.*

Eniseeva E.S.

RADIATION-INDUCED HEART DISEASE IN PATIENTS WITH LIMPHOMA HODSKINA

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia
Irkutsk State Medical University, Russia

Abstract
Radiation-induced cardiovascular disease is a common complication of mediastinal radiotherapy and often occurs years or decades after treatment and progresses over time. Epidemiological studies have shown a clear association between therapeutic doses of thoracic irradiation and increased risk of cardiovascular disease in survivors of Hodgkin's lymphoma. Radiation-induced cardiovascular disease most commonly manifests as pericardial disease, cardiomyopathy with systolic and diastolic dysfunction, coronary artery disease, valvular disease, arrhythmias and conduction system abnormalities. The pathophysiology of radiation-induced heart disease appears to be associated with damage to endothelial cells and radiation fibrosis, fueled by chronic states of inflammation and oxidative stress.
In this article, we review the pathophysiology and clinical implications of cardiac disease related to radiation therapy to the chest.
Key words*: Radiation therapy, radiation-induced heart disease, radiation fibrosis, coronary artery disease, valvular disease, pericardial disease, myocardial disease, conduction system abnormalities*

Благодаря развитию химиотерапии и лучевой терапии лимфома Ходжкина в настоящее время является курабельным заболеванием с 20-летней выживаемостью 80% [1]. Индуцированные лучевой терапией поражения сердца являются наиболее частыми неопухолевыми причинами смерти среди пациентов, подвергавшихся облучению средостения [1, 2, 3]. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивается в 2-7 раз после лучевой терапии ходжкинской лимфомы в общей дозе 30-40 Гр [4, 5]. Радиационные поражения сердца у пациентов с лимфомой манифестируют после длительного периода, который может составлять 5-35 лет [6, 7, 8]. Поражения сердца в отдаленном периоде после лучевой терапии встреча-

ются часто, однако истинная их частота остается неизвестной из-за малого количества многоцентровых исследований с длительным периодом наблюдения [9, 10] и высокой частоты асимптомного течения заболевания [3].

40-летняя кумулятивная частота сердечно-сосудистых заболеваний внутри когорты больных, получавших лучевую терапию в возрасте до 25 лет, составляла 50%. Кумулятивная частота для ИБС была 20%, для клапанной патологии – 31%, для сердечной недостаточности – 11%. Медиастинальная лучевая терапия увеличивает риск ИБС в 2,7 раз, клапанной патологии в 6,6 раз, сердечной недостаточности в 2,7 раз в сравнении с пациентами, не получавшими лучевую терапию [16].

Радиационные поражения сердца включают поражения перикарда, миокарда, клапанов, коронарных артерий и проводящей системы сердца [3, 11, 12, 13, 14, 15]. Увеличение риска связано с высокой дозой облучения, молодым возрастом, наличием сердечно-сосудистых факторов риска [8, 10, 17, 18].

Перикардиты.

Постлучевой перикардит наблюдается в 2 формах: ранний – острый и поздний – хронический, которые следует рассматривать с точки зрения гистопатологических изменений как две отдельные нозологические формы. Перикардит как раннее осложнение при очень высокой дозе облучения в настоящее время встречается редко благодаря применению технических способов, уменьшающих дозу. Он развивается сразу во время облучения или через несколько дней после него в ответ на избыточную дозу, которая для сердца превышает 36-40 Гр [5].

Проявления острого лучевого перикардита не отличаются от других форм и включают боль, шум трения перикарда, элевацию сегмента ST в большинстве отведений ЭКГ [19]. Около половины пациентов с острым перикардитом имеют гемодинамически значимое количество экссудата. Большинство случаев острого перикардита разрешается спонтанно [17, 19]. Возможно длительное сохранение экссудата до 2 и более лет. При большом количестве жидкости с нарушениями гемодинамики может потребоваться пункция [17].

Часто наблюдается развитие хронического констриктивного перикардита [17, 19]. Фиброз венозных и лимфатических сосудов приводит к нарушению способности дренировать экстрацеллюлярную жидкость, накоплению богатого фибрином экссудата. Фибринозный экссудат замещается фибробластами с отложением коллагена, что ведет к фиброзу перикарда [20]. Для выявления констрикции имеют значение МРТ и ЭхоКГ [21].

Отмечается недостаточная эффективность перикардэктомии при постлучевом констриктивном перикардите в связи с наличием сопутствующего поражения миокарда с рестриктивной гемодинамикой [17].

Поражение миокарда.

Кардиомиоциты относительно резистентны к радиации. Почти все формы радиационного поражения сердца связаны с повреждением эндотелия [17, 22].

Повреждение эндотелия капилляров, нарушение микроциркуляции вследствие уменьшения количества капилляров, воспалительные и протромботические изменения приводят к гипоксии миокарда [4, 5, 20, 23, 24].

Оксидативный стресс с формированием реактивных форм кислорода и воспалительные реакции с активацией нуклеарного фактора каппа B, увеличением экспрессии матрикса металлопротеиназ, адгезивных молекул, провоспалительных цитокинов и снижением оксида азота являются патофизиологическими механизмами повреждения миокарда при облучении [17]. В миокарде желудочков увеличивается содержание коллагена I и III типа с преимущественным увеличением коллагена I типа. Фиброз ведет к снижению растяжимости желудочков во время наполнения и развитию диастолической дисфункции [20, 25, 26, 27]. Нарушение систолической функции развивается позднее и является признаком поздней постлучевой кардиомиопатии [1].

Объем сердца, подвергающегося облучению, определяет развитие радиационной кардиомиопатии. Ретроспективное исследование 960 пациентов с раком молочной железы в

Стокгольме обнаружило, что высокие доза и объем облучения в 3 раза увеличивает риск сердечной смерти в сравнении с общей популяцией [17]. Поражение миокарда при высокой суммарной дозе часто сочетается с констриктивным перикардитом [19].

В исследовании случай-контроль, включавшем группу из 2617 человек, выживших через 5 лет после лучевой терапии, проводимой в возрасте до 51 года, наблюдалось увеличение частоты сердечной недостаточности в 1,27; 1,65; 3,84 и 4,39 раз в группах с дозой облучения менее 15, 16-20, 21-25 и ≥26 Гр в сравнении с контрольной группой [28].

Однако, имеются данные о поражении миокарда и при низкой суммарной дозе облучения, так при исследовании перфузии миокарда выявлены дефекты перфузии в областях с низкой экспозицией (доза менее 10 Гр) [29].

В соответствии с последними эпидемиологическими данными кардиомиопатия, индуцированная лучевой терапией, наблюдается с 40-летней кумулятивной частотой 24,8% [16].

Клапанные поражения.

Радиационные поражения клапанов варьируют от утолщения эндокарда без нарушения функции до асимптомной вальвулярной дисфункции и симптомных клапанных стенозов и недостаточности [25].

Изменения клапанов характеризуются фиброзом и кальцификацией. 70% пациентов с клапанными поражениями не имеют симптомов [17]. Имеется длительный латентный период между облучением и развитием клинически значимых поражений [30]. В исследовании L. Cella клапанные поражения (незначительные или умеренные) выявлены у 30% пациентов с лимфомой Ходжкина через 12-92 месяцев (медиана 55 мес.) после облучения с преобладанием левосторонних поражений [31]. При увеличении периода после облучения частота клапанных поражений растет.

При наблюдении от 2 до 39 лет (медиана 13,4 года) клапанные поражения выявлены у 61,2% из 50 больных с лучевой терапией в анамнезе против 31,0% из 32 пациентов, не получавших облучения. Наиболее частым поражением была недостаточность аортального клапана. Время от лучевой терапии более 15 лет ассоциировалось с увеличением риска аортальной регургитации после корректировки по возрасту и артериальной гипертензии [32]. Тяжелое клапанное поражение наблюдалось у 24,5% больных с ходжкинской лимфомой, получивших лучевую терапию и у 3,4% больных без лучевой терапии. Хирургическое вмешательство на клапанах выполнено у 9 пациентов (18%) [32].

В другом исследовании среди пациентов в возрасте до 50 лет с тяжелым поражением клапанов, которым была выполнена операция на клапанах, у 4,8% отмечалась лучевая терапия в анамнезе [33].

Радиационные поражения митрального и аортального клапанов наблюдаются чаще, чем трикуспидального и легочного [17, 31, 34, 35]. При поражении аортального клапана обычно развивается его недостаточность, аортальный стеноз является редким пороком [14]. Причины более частого поражения левосторонних клапанов неизвестны, но это может быть связано с более высоким давлением в левых отделах [36].

Риск поражения клапанов зависит от дозы облучения [30]. 30-летняя кумулятивная частота клапанных поражений составила 3%. 6,4%, 9,3% и 12,4 % в группах с дозой облучения менее 31, 31-35, 36-40 и более 40 Гр [35].

Описано прогрессирование поражения клапанов с формированием тяжелой митральной и аортальной недостаточности через 29 лет после лучевой терапии, проведенной в 13 летнем возрасте [37].

Поражения коронарных артерий.

Поражения коронарных артерий являются наиболее значимой причиной смерти при радиационных поражениях сердца [19]. Риск смерти от инфаркта миокарда у пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших лучевую терапию, увеличивается в сравнении с общей популяцией в 2,5 раза [25].

Риск развития радиационной ИБС зависит от средней дозы облучения на сердце [17, 25]. Отмечено 2,5 кратное увеличение риска ИБС для пациентов, получивших дозу 20 Гр на средостение в сравнении с пациентами, не получавшими лучевой терапии [8].

Лучевая терапия приводит к раннему развитию ИБС и увеличению частоты сердечно-сосудистых событий у молодых пациентов без традиционных факторов риска [14]. При КТ-коронароангиографии у 31 пациента в возрасте 26-55 (медиана 40 лет) с лимфомой Ходжкина, которым проводилась лучевая терапия, поражение коронарных артерий выявлено у 39%. При этом время после облучения составило 17-39 лет (медиана 24 года) [38].

Проявлениями радиационной ИБС являются стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть [36]. Риск нарастает с увеличением времени после облучения [17].

Распределение поражения коронарных сосудов коррелирует с областью, получившей максимальную дозу [17, 24]. Передняя нисходящая артерия поражается наиболее часто вследствие облучения передней стенки. Отмечается большая длина поражения, максимальное сужение просвета в дистальном отрезке пораженного сегмента и частая локализация в области бифуркации [20]. Часто поражаются устья и проксимальные сегменты коронарных артерий [25, 36], ствол левой коронарной артерии [36]. Увеличение дозы облучения на тот или иной сегмент коронарной артерии увеличивает риск стеноза данного сегмента [39].

Описано многососудистое поражение с прогрессированием несмотря на аортокоронарное шунтирование и ангиопластику и повторное чрескожное коронарное вмешательство на стволе левой коронарной артерии, потребовавшее трансплантации сердца, у 33-летней женщины с облучением по поводу лимфомы Ходжкина 11 лет назад. При гистологическом исследовании выявлен радиационный артериит, с тромбозом как нативных артерий, так и шунтов, гиперплазия интимы и вовлечение биоскаффолда в стволе [40].

Механизмом развития поражения коронарных артерий является повреждение эндотелия вследствие облучения. Оксидативный стресс, провоспалительные цитокины, снижение вазопротективного оксида азота способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза [17, 20, 22, 41].

Молодые пациенты с лимфомой Ходжкина, получавшие лучевую терапию, являются кандидатами для КТ-коронароангиографии с целью выявления поражения коронарных артерий [42].

Нарушения проводимости.

Повреждение проводящей системы сердца после лучевой терапии может быть прямым радиационным или непрямым, связанным с миокардиальным фиброзом и микроваскулярным поражением, приводящим к ишемии [25, 36].

Блокада правой ножки пучка Гиса является наиболее частой аномалией вследствие прямого воздействия при облучении средостения на проксимальную часть правой ножки [17, 19, 20, 25].

Полная атриовентрикулярная блокада может быть узловой [17, 20] или инфранодальной [19]. При инфранодальном уровне полной атриовентрикулярной блокаде предшествует блокада ножки пучка Гиса, изолированный фасцикулярный или бифасцикулярный блок [19]. Истинную частоту блокады, связанной с лучевым поражением, оценить сложно, так как она проявляется спустя длительный латентный период [17, 25].

Пациенты с нарушениями проводимости обычно имеют другую патологию, включая миокардиальный фиброз, перикардит и ИБС [20].

Возможно развитие синдрома слабости синусового узла в результате лучевого поражения синусового узла [17].

При обследовании 200 пациентов после лучевой терапии оказалось, что 19% имели нарушения проводимости до облучения, однако частота увеличилась до 45% через 10 лет после терапии. Предложены критерии пострадиационных нарушений проводимости: общая доза на сердце более 40 Гр; латентный период более 10 лет после облучения; аномальные интервалы ЭКГ, такие как блокады ножек; вовлечение перикарда; ассоциированные сердечные или медиастинальные поражения [20].

Возможно развитие полной атриовентрикулярной блокады или атриовентрикулярной блокады 2 степени 2 типа, связанной с кальцификацией митрально-аортального соединения [43, 44].

Полная атриовентрикулярная блокада в отдаленном периоде является серьезной манифестацией, требующей имплантации ЭКС [20, 25, 45].

Таким образом, радиационные поражения сердца не являются редкими. Длительный латентный период затрудняет выявление связи между облучением и развитием кардиальной патологии. Лучевая терапия в анамнезе, особенно в молодом возрасте, должна приниматься во внимание у всех больных с констриктивным перикардитом, поражением аортального и митрального клапана, развитием атриовентрикулярных блокад, кардиомиопатии и ИБС.

Литература:

1. Cuomo J.R., Sharma G.K., Conger P.D., Weintraub N.L. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. World J Cardiol. 2016. Sep 26. 8 (9). 504–519. doi:10.4330/wjc.v8.i9.504.
2. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol. 2013. Jun 11. 61 (23). 2319-28.
3. Davis M., Witteles R.M. Radiation-induced heart disease: an under-recognized entity? Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014. Jun. 16 (6). 317. doi: 10.1007/s11936-014-0317-2.
4. Stewart F.A. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease. Ann ICRP. 2012. Oct-Dec. 41 (3-4). 72-79. doi: 10.1016/j.icrp.2012.06.031.
5. Stewart F.A., Seemann I., Hoving S., Russell N.S. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013. Oct. 25(10). 617-624. doi: 10.1016/j.clon.2013.06.012.
6. Madan R., Benson R., Sharma D.N., Julka P.K., Rath G.K. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. J Egypt Natl Canc Inst. 2015. Dec. 27(4). 187-193. doi: 10.1016/j.jnci.2015.07.005.
7. van Leeuwen F.E.; Ng A.K. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016. 2016 (1). 323-330.
8. van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Cutter D.J., Janus C.P., Krol A.D., Hauptmann M., Kooijman K., Roesink J., van der Maazen R., Darby S.C., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016. Jan 20. 34 (3). 235-343. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444.
9. Maraldo M.V., Giusti F., Vogelius I.R., Lundemann M., van der Kaaij M.A., Ramadan S., Meulemans B., Henry-Amar M., Aleman B.M., Raemaekers J., Meijnders P., Moser E.C., Kluin-Nelemans H.C., Feugier P., Casasnovas O., Fortpied C., Specht L. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. Lancet Haematol. 2015. Nov. 2 (11). e492-502. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00153-2.
10. Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A., Ferrari R., Cheng S., Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014. Mar. 35 (10). 612-623. doi: 10.1093/eurheartj/eht114.
11. Marmagkiolis K., Finch W., Tsitlakidou D., Josephs T., Iliescu C., Best J.F., Yang E.H. Radiation Toxicity to the Cardiovascular System. Curr Oncol Rep. 2016. Mar. 18 (3). 15. doi: 10.1007/s11912-016-0502-4.
12. Martinou M., Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. Semin Oncol. 2013. Apr. 40(2). 178-85. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.01.007.

13. Dillenburg R.F., Nathan P., Mertens L. Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. Eur J Pediatr. 2013. Sep. 172 (9). 1149-1160. doi: 10.1007/s00431-013-1931-9.
14. Raghunathan D., Khilji M.I., Hassan S.A., Yusuf S.W. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep. 2017. May. 19 (5). 22. doi: 10.1007/s11883-017-0658-x.
15. von der Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. Support Care Cancer. 2008. Apr. 16 (4). 339-345. doi: 10.1007/s00520-007-0369-x.
16. van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P., Krol A.D., Petersen E.J., Raemaekers J.M., Kok W.E., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med. 2015. Jun. 175 (6). 1007-1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
17. Donnellan E., Phelan D., McCarthy C.P., Collier P., Desai M., Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. Cleve Clin J Med. 2016. Dec. 83 (12). 914-922. doi: 10.3949/ccjm.83a.15104.
18. Ming X, Feng Y, Yang C, Wang W, Wang P, Deng J. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy: A dosimetric update. Medicine (Baltimore). 2016. Oct. 95 (41). e5051. Review. doi:10.1097/MD.0000000000005051.
19. Filopei J., Frishman W. Radiation-induced heart disease. Cardiol Rev. 2012. Jul-Aug. 20 (4). 184-188. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182431c23.
20. Taunk N.K., Haffty B.G., Kostis J.B., Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. Front Oncol. 2015. Feb 18. 5. 39. doi: 10.3389/fonc.2015.00039. eCollection 2015.
21. Zhuang XF, Yang YM, Sun XL, Liao ZK, Huang J. Late onset radiation-induced constrictive pericarditis and cardiomyopathy after radiotherapy: A case report. Medicine (Baltimore). 2017. Feb. 96 (5). e5932. doi:10.1097/MD.0000000000005932.
22. Baselet B., Rombouts C., Benotmane A.M., Baatout S., Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). Int J Mol Med. 2016. Dec. 38 (6). 1623-1641. doi: 10.3892/ijmm.2016.2777.
23. Gabriels K., Hoving S., Seemann I., Visser N.L., Gijbels M.J., Pol J.F., Daemen M.J., Stewart F.A., Heeneman S. Local heart irradiation of ApoE(-/-) mice induces microvascular and endocardial damage and accelerates coronary atherosclerosis. Radiother Oncol. 2012. Dec. 105(3). 358-364. doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.002.
24. Giza D.E., Boccalandro F., Lopez-Mattei J., Iliescu G., Karimzad K., Kim P., Iliescu C. Ischemic Heart Disease: Special Considerations in Cardio-Oncology. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017. May. 19 (5). 37. doi: 10.1007/s11936-017-0535-5.
25. Mousavi N., Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2013. Oct. 15 (5). 507-517. doi: 10.1007/s11936-013-0259-0.
26. Liu L.K., Ouyang W., Zhao X., Su Sh.F., Yang Y., Ding W.J., Luo da X., He Zh.X., Lu B. Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2017. Mar 1. 18(3). 583-587.
27. Weigel C., Schmezer P., Plass C., Popanda O. Epigenetics in radiation-induced fibrosis. Oncogene. 2015. Apr 23. 34 (17). 2145-2155.
28. van Nimwegen F.A., Ntentas G., Darby S.C., Schaapveld M., Hauptmann M., Lugtenburg P.J., Janus C.P.M., Daniels L., van Leeuwen F.E., Cutter D.J., Aleman B.MP.. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. Blood. 2017. Apr 20. 129 (16). 2257-2265. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332.
29. Chung E., Corbett J.R., Moran J.M., Griffith K.A., Marsh R.B., Feng M., Jagsi R., Kessler M.L., Ficaro E.C., Pierce L.J. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013. Mar 15. 85(4). 959-964.
30. Gujral D.M., Lloyd G., Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. Heart. 2016. Feb 15. 102(4). 269-276. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308765.

31. Cella L, Oh J.H., Deasy J.O., Palma G., Liuzzi R., D'avino V., Conson M., Picardi M., Salvatore M., Pacelli R. Predicting radiation-induced valvular heart damage. Acta Oncol. 2015. Nov. 54(10). 1796-1804. doi: 10.3109/0284186X.2015.1016624.
32. Bijl J.M., Roos M.M., van Leeuwen-Segarceanu E.M., Vos J.M., Bos W.J., Biesma D.H., Post M.C. Assessment of Valvular Disorders in Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated by Mediastinal Radiotherapy ± Chemotherapy. Am J Cardiol. 2016. Feb 15. 117 (4). 691-696. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.027. Epub 2015 Dec 7.
33. Copeland K.A., Hosmane V.R., Jurkovitz C., Kolm P., Bowen J., DiSabatino A., Banbury M.K., Strasser J.F., Weintraub W.S., Doorey A.J. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. Clin Cardiol. 2013. Apr. 36 (4). 217-221. doi: 10.1002/clc.22106.
34. Ong D.S., Aertker R.A., Clark A.N., Kiefer T., Hughes G.C., Harrison J.K., Bashore T.M. Radiation-associated valvular heart disease. J Heart Valve Dis. 2013. Nov. 22 (6). 883-892.
35. Cutter D.J., Schaapveld M., Darby S.C., Hauptmann M., van Nimwegen F.A., Krol A.D., Janus C.P., van Leeuwen F.E., Aleman B.M. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2015. Feb 23. 107 (4). djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008.
36. Yusuf S.W., Howell R.M., Gomez D., Pinnix C.C., Iliescu C.A., Banchs J. Radiation-related heart and vascular disease. Future Oncol. 2015. 11 (14). 2067-2076. doi: 10.2217/fon.15.129.
37. Flores-Umanzor E.J., Hernández-Enríquez M., Caldentey G., San Antonio R., Paré C. Radiation-Induced Cardiac Valve Disease. Am J Med. 2017. Mar. 130 (3). e99-e100. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.050.
38. Mulrooney D.A., Nunnery S.E., Armstrong G.T., Ness K.K., Srivastava D., Donovan F.D., Kurt B.A., Metzger M.L., Krasin M.J., Joshi V., Durand J.B., Robison L.L., Hudson M.M., Flamm S.D. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. Cancer. 2014. Nov 15. 120 (22). 3536-3544. doi: 10.1002/cncr.28925.
39. Moignier A., Broggio D., Derreumaux S., Beaudré A., Girinsky T., Paul J.F., Drubay D., Lefkopoulos D., Franck D., Aubert B., Deutsch E., Bourhis J. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation. Radiother Oncol. 2015. Dec. 117 (3). 467-472. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.043.
40. Cheng R.K., Lee M.S., Seki A., Shemin R.J., Cruz D., Lluri G., Mitchell G.D., Yang E.H. Radiation coronary arteritis refractory to surgical and percutaneous revascularization culminating in orthotopic heart transplantation. Cardiovasc Pathol. 2013. Jul-Aug. 22 (4). 303-308. doi: 10.1016/j.carpath.2012.12.005.
41. Finch W., Shamsa K., Lee M.S. Cardiovascular complications of radiation exposure. Rev Cardiovasc Med. 2014. 15 (3). 232-244.
42. Kupeli S. Risks and diagnosis of coronary artery disease in Hodgkin lymphoma survivors. World J Cardiol. 2014. Jul 26. 6 (7). 555-561. doi: 10.4330/wjc.v6.i7.555.
43. Santoro F., Ieva R., Lupo P., Pellegrino PL., Correale M., Di Biase M., Brunetti N.D. Late calcification of the mitral-aortic junction causing transient complete atrio-ventricular block after mediastinal radiation of Hodgkin lymphoma: multimodal visualization. Int J Cardiol. 2012. 155(3). e49-50.
44. Chybowska B., Lipczyńska M., Wójcik A., Klisiewicz A., Hoffman P. Unusual echocardiogram in a 38-year-old man with loss of consciousness and systolic murmur. Radiation-induced valve disease (RIVD). Heart. 2014. Sep 15. 100(18). 1455, 1468. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305618.
45. Cucunatoa M, Cannavàb G, Curròb A. Complete atrioventricular block can be a long-term complication of radiation therapy. International Journal of Cardiology. 2015. 187. 676-677.

References:

1. Cuomo J.R., Sharma G.K., Conger P.D., Weintraub N.L. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. World J Cardiol. 2016. Sep 26. 8 (9). 504–519. doi:10.4330/wjc.v8.i9.504.
2. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol. 2013. Jun 11. 61 (23). 2319-28.
3. Davis M., Witteles R.M. Radiation-induced heart disease: an under-recognized entity? Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014. Jun. 16 (6). 317. doi: 10.1007/s11936-014-0317-2.
4. Stewart F.A. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease. Ann ICRP. 2012. Oct-Dec. 41 (3-4). 72-79. doi: 10.1016/j.icrp. 2012.06.031.
5. Stewart F.A., Seemann I., Hoving S., Russell N.S. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013. Oct. 25(10). 617-624. doi: 10.1016/j.clon.2013.06.012.
6. Madan R., Benson R., Sharma D.N., Julka P.K., Rath G.K. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. J Egypt Natl Canc Inst. 2015. Dec. 27 (4). 187-193. doi: 10.1016/j.jnci.2015.07.005.
7. van Leeuwen F.E.; Ng A.K. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016. 2016(1). 323-330.
8. van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Cutter D.J., Janus C.P., Krol A.D., Hauptmann M., Kooijman K., Roesink J., van der Maazen R., Darby S.C., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016. Jan 20. 34 (3). 235-343. doi: 10.1200/JCO .2015.63.4444.
9. Maraldo M.V., Giusti F., Vogelius I.R., Lundemann M., van der Kaaij M.A., Ramadan S., Meulemans B., Henry-Amar M., Aleman B.M., Raemaekers J., Meijnders P., Moser E.C., Kluin-Nelemans H.C., Feugier P., Casasnovas O., Fortpied C., Specht L. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. Lancet Haematol. 2015. Nov. 2(11). e492-502. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00153-2.
10. Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A., Ferrari R., Cheng S., Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014. Mar. 35 (10). 612-623. doi: 10.1093/eurheartj/eht114.
11. Marmagkiolis K., Finch W., Tsitlakidou D., Josephs T., Iliescu C., Best J.F., Yang E.H. Radiation Toxicity to the Cardiovascular System. Curr Oncol Rep. 2016. Mar. 18 (3). 15. doi: 10.1007/s11912-016-0502-4.
12. Martinou M., Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. Semin Oncol. 2013. Apr. 40 (2). 178-85. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.01.007.
13. Dillenburg R.F., Nathan P., Mertens L. Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. Eur J Pediatr. 2013. Sep. 172 (9). 1149-1160. doi: 10.1007/s00431-013-1931-9.
14. Raghunathan D., Khilji M.I., Hassan S.A., Yusuf S.W. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep. 2017. May. 19 (5). 22. doi: 10.1007/s11883-017-0658-x.
15. von der Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. Support Care Cancer. 2008. Apr. 16(4). 339-345. doi: 10.1007/s00520-007-0369-x.
16. van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P., Krol A.D., Petersen E.J., Raemaekers J.M., Kok W.E., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med. 2015. Jun. 175 (6). 1007-1017. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.

17. Donnellan E., Phelan D., McCarthy C.P., Collier P., Desai M., Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. Cleve Clin J Med. 2016. Dec. 83(12). 914-922. doi: 10.3949/ccjm.83a.15104.
18. Ming X, Feng Y, Yang C, Wang W, Wang P, Deng J. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy: A dosimetric update. Medicine (Baltimore). 2016. Oct. 95 (41). e5051. Review. doi:10.1097/MD.0000000000005051.
19. Filopei J., Frishman W. Radiation-induced heart disease. Cardiol Rev. 2012. Jul-Aug. 20 (4). 184-188. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182431c23.
20. Taunk N.K., Haffty B.G., Kostis J.B., Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. Front Oncol. 2015. Feb 18. 5. 39. doi: 10.3389/fonc.2015.00039. eCollection 2015.
21. Zhuang XF, Yang YM, Sun XL, Liao ZK, Huang J. Late onset radiation-induced constrictive pericarditis and cardiomyopathy after radiotherapy: A case report. Medicine (Baltimore). 2017. Feb. 96(5). e5932. doi:10.1097/MD.0000000000005932.
22. Baselet B., Rombouts C., Benotmane A.M., Baatout S., Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). Int J Mol Med. 2016. Dec. 38(6). 1623-1641. doi: 10.3892/ijmm.2016.2777.
23. Gabriels K., Hoving S., Seemann I., Visser N.L., Gijbels M.J., Pol J.F., Daemen M.J., Stewart F.A., Heeneman S. Local heart irradiation of ApoE (-/-) mice induces microvascular and endocardial damage and accelerates coronary atherosclerosis. Radiother Oncol. 2012. Dec. 105 (3). 358-364. doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.002.
24. Giza D.E., Boccalandro F., Lopez-Mattei J., Iliescu G., Karimzad K., Kim P., Iliescu C. Ischemic Heart Disease: Special Considerations in Cardio-Oncology. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017. May. 19(5). 37. doi: 10.1007/s11936-017-0535-5.
25. Mousavi N., Nohria A. Radiation-induced cardiovascular disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2013. Oct. 15 (5). 507-517. doi: 10.1007/s11936-013-0259-0.
26. Liu L.K., Ouyang W., Zhao X., Su Sh.F., Yang Y., Ding W.J., Luo da X., He Zh.X., Lu B. Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2017. Mar 1. 18 (3). 583-587.
27. Weigel C., Schmezer P., Plass C., Popanda O. Epigenetics in radiation-induced fibrosis. Oncogene. 2015. Apr 23. 34 (17). 2145-2155.
28. van Nimwegen F.A., Ntentas G., Darby S.C., Schaapveld M., Hauptmann M., Lugtenburg P.J., Janus C.P.M., Daniels L., van Leeuwen F.E., Cutter D.J., Aleman B.MP.. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. Blood. 2017. Apr 20. 129 (16). 2257-2265. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332.
29. Chung E., Corbett J.R., Moran J.M., Griffith K.A., Marsh R.B., Feng M., Jagsi R., Kessler M.L., Ficaro E.C., Pierce L.J. Is there a dose-response relationship for heart disease with low-dose radiation therapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013. Mar 15. 85 (4). 959-964.
30. Gujral D.M., Lloyd G., Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. Heart. 2016. Feb 15. 102 (4). 269-276. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308765.
31. Cella L, Oh J.H., Deasy J.O., Palma G., Liuzzi R., D'avino V., Conson M., Picardi M., Salvatore M., Pacelli R. Predicting radiation-induced valvular heart damage. Acta Oncol. 2015. Nov. 54 (10). 1796-1804. doi: 10.3109/0284186X.2015.1016624.
32. Bijl J.M., Roos M.M., van Leeuwen-Segarceanu E.M., Vos J.M., Bos W.J., Biesma D.H., Post M.C. Assessment of Valvular Disorders in Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated by Mediastinal Radiotherapy ± Chemotherapy. Am J Cardiol. 2016. Feb 15. 117 (4). 691-696. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.027. Epub 2015 Dec 7.
33. Copeland K.A., Hosmane V.R., Jurkovitz C., Kolm P., Bowen J., DiSabatino A., Banbury M.K., Strasser J.F., Weintraub W.S., Doorey A.J. Frequency of severe valvular disease caused by mediastinal radiation among patients undergoing valve surgery in a community-based, regional academic medical center. Clin Cardiol. 2013. Apr. 36 (4). 217-221. doi: 10.1002/clc.22106.

34. Ong D.S., Aertker R.A., Clark A.N., Kiefer T., Hughes G.C., Harrison J.K., Bashore T.M. Radiation-associated valvular heart disease. J Heart Valve Dis. 2013. Nov. 22 (6). 883-892.
35. Cutter D.J., Schaapveld M., Darby S.C., Hauptmann M., van Nimwegen F.A., Krol A.D., Janus C.P., van Leeuwen F.E., Aleman B.M. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2015. Feb 23. 107 (4). djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008.
36. Yusuf S.W., Howell R.M., Gomez D., Pinnix C.C., Iliescu C.A., Banchs J. Radiation-related heart and vascular disease. Future Oncol. 2015. 11 (14). 2067-2076. doi: 10.2217/fon.15.129.
37. Flores-Umanzor E.J., Hernández-Enríquez M., Caldentey G., San Antonio R., Paré C. Radiation-Induced Cardiac Valve Disease. Am J Med. 2017. Mar. 130(3). e99-e100. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.050.
38. Mulrooney D.A., Nunnery S.E., Armstrong G.T., Ness K.K., Srivastava D., Donovan F.D., Kurt B.A., Metzger M.L., Krasin M.J., Joshi V., Durand J.B., Robison L.L., Hudson M.M., Flamm S.D. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma. Cancer. 2014. Nov 15. 120 (22). 3536-3544. doi: 10.1002/cncr.28925.
39. Moignier A., Broggio D., Derreumaux S., Beaudré A., Girinsky T., Paul J.F., Drubay D., Lefkopoulos D., Franck D., Aubert B., Deutsch E., Bourhis J. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: A study based on patient specific artery segments dose calculation. Radiother Oncol. 2015. Dec. 117 (3). 467-472. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.043.
40. Cheng R.K., Lee M.S., Seki A., Shemin R.J., Cruz D., Lluri G., Mitchell G.D., Yang E.H. Radiation coronary arteritis refractory to surgical and percutaneous revascularization culminating in orthotopic heart transplantation. Cardiovasc Pathol. 2013. Jul-Aug. 22 (4). 303-308. doi: 10.1016/j.carpath.2012.12.005.
41. Finch W., Shamsa K., Lee M.S. Cardiovascular complications of radiation exposure. Rev Cardiovasc Med. 2014. 15 (3). 232-244.
42. Kupeli S. Risks and diagnosis of coronary artery disease in Hodgkin lymphoma survivors. World J Cardiol. 2014. Jul 26. 6 (7). 555-561. doi: 10.4330/wjc.v6.i7.555.
43. Santoro F., Ieva R., Lupo P., Pellegrino PL., Correale M., Di Biase M., Brunetti N.D. Late calcification of the mitral-aortic junction causing transient complete atrio-ventricular block after mediastinal radiation of Hodgkin lymphoma: multimodal visualization. Int J Cardiol. 2012. 155 (3). e49-50.
44. Chybowska B., Lipczyńska M., Wójcik A., Klisiewicz A., Hoffman P. Unusual echocardiogram in a 38-year-old man with loss of consciousness and systolic murmur. Radiation-induced valve disease (RIVD). Heart. 2014. Sep 15. 100 (18). 1455, 1468. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305618.
45. Cucunatoa M, Cannavàb G, Curròb A. Complete atrioventricular block can be a long-term complication of radiation therapy. International Journal of Cardiology. 2015. 187. 676-677.