

СРЕЌНА НОВА

2020

16/25

e-journal CVM
електронско списание за
кардиоваскуларна медицина





Одговорен уредник

Проф. д-р Маријан Бошевски

Уреднички одбор

**Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, Проф.д-р Љубица
Георгијевска Исмаил, Проф. д-р Сашко Кедев, Проф. д-р Силвана
Јованова, Проф. д-р Марија Вавлукис, Проф. д-р Анастасија Стојшиќ,
Проф. д-р Васил Трајков, Проф. д-р Драган Симиќ**

Издавачки одбор

Проф. д-р Јорго Костов, Виш Науч.Сор.д-р Ирена Митевска,

Технички уредник

Д-р Ристе Секулоски

**Издава Македонско здружение по кардиологија, Водњанска 17 Скопје
marijan.bosevski@yahoo.com, contact@mscardiology.org.mk**





Содржина

Воведно 3

Изворен труд 4

Ревиијален труд 14

Приказ на случај 19

Art is medicine / Medicine is art 24



Воведно

Почитувани колеги,

Скоро и да заврши една плодна година тековната 2025 обележана со богати настани како 1. Меѓународен аритмолошки конгрес RhythmMK 2025, Мастер Курсот по срцева слабост и Летната школа на Европската Асоцијација на Кардиоваскуларна Визуелизација (EACVI).

Во Списанието годинава се востанови редовен дел на прикази на случаи, за кои Ве повикувам понатаму поактивно да аплицирате.

Ми останува да Ви посакам Вам и на Вашите семејства Среќни претстојни Новогодишни и Божиќни празници.

Проф. д-р Маријан Бошевски, FESC



БИОМАРКЕРСКА ЕВАЛУАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КАРЦИНОМ НА ДОЈКА КОИ СЕ ЛЕКУВААТ СО КАРДИОТОКСИЧНА ТЕРАПИЈА И АСОЦИРАНОСТ СО СУБКЛИНИЧКА МИОКАРДНА ДИСФУНКЦИЈА

Ирена Гиговска Димова^{1,2}

¹ Градска Општа Болница “8-ми Септември” Скопје, С. Македонија

² Универзитет Св. Кирил и Методиј Скопје, С. Македонија

ABSTRACT

Introduction: In advanced stage breast cancer (BC), conventional chemotherapy is one of the most commonly used therapeutic options; however, it is associated with a potential risk of cardiotoxicity (CT). Early diagnosis of cancer therapy related cardiac dysfunction (CTRCD) is crucial for overall favorable clinical outcomes in these patients. In addition to imaging methods, serum biomarkers such as cardiac troponin are sensitive indicators for assessing and monitoring myocardial function.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the dynamics of high-sensitivity Troponin I (hsTnI) in newly diagnosed BC patients treated with CT protocols including anthracycline (AT) and/or HER2/neu–targeted therapy, as well as its role in the diagnosis of CTRCD.

Materials and Methods: A total of 100 newly diagnosed BC patients were treated with CT chemotherapy according to two protocols: an anthracycline-based protocol and/or a protocol including sequential HER2/neu inhibitor–targeted therapy. Baseline CT risk assessment was performed according to both therapeutic regimens. In patients categorized as low, moderate, or high risk, serum hsTnI was measured prior to therapy initiation, during treatment, and up to one year after completion of anthracycline therapy.

Results: A significant increase in hsTnI levels was observed among all BC patients across both treatment protocols, with the highest concentrations observed at the end of anthracycline therapy and mid-treatment during HER2/neu–targeted therapy. Elevated hsTnI values were significantly increased in patients with higher AT risk; however, among patients additionally treated with trastuzumab, no significant correlation was observed between hsTnI levels and the higher trastuzumab-related risk. A total of six patients demonstrated hsTnI elevations above the upper reference limit and were diagnosed with subclinical CTRCD.

Conclusion: Our analysis confirmed a significant increase in serum hsTnI values during CT chemotherapy treatment. These findings indicate that hsTnI is a sensitive biomarker enabling early identification of myocardial injury and plays a key role in the diagnosis of subclinical myocardial dysfunction.

Keywords: breast cancer, cardiotoxicity, myocardial dysfunction, troponin



ВОВЕД

Карциномот на дојка (КД) е најчестото малигно заболување кај женската популација како на глобално ниво, така и во нашата држава. Со дури 30% од сите новорегистрирани случаи на карцином кај женската популација во САД (1), вкупното петгодишно преживување е значително подобро во последните две децении како резултат на напредокот на фармацевтската индустрија и новите терапевтски можности.

Миокардната дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија (МДПКТ) претставува најсериозна закана за пациентките со КД, имајќи предвид дека речиси сите терапевтски протоколи (конвенционална хемотерапија-ХТ, радиотерапија, целна имунолошка терапија) може да предизвикаат нарушена срцева функција како значаен несакан ефект (2). Најчесто применуваните ХТ протоколи задолжително вклучуваат антрациклинска терапија (АТ), а кај HER2/neu позитивните форми и целна имунолошка терапија. Иако најчесто асимптоматска, МДПКТ сериозно инетрферира со севкупното преживување кај овие болни, независно од стадиумот на основната болест. Во студија на Месинај и сор. од 2024 год., кумулативна инциденца на умерена и тешка МДПКТ изнесува 1,7%, а дури и до 49,2% на лесните асимптоматски форми доколку се употребуваат сензитивни срцеви биомаркери (СБ) како покачен срцев тропонин (сТп) над 99-тата перцентила со вредности прилагодени специфично по пол во дијагноза на истата (3).

Раната детекција на МДПКТ, следењето и навремено отпочнување на соодветен третман се од клучна важност за оптимално водење на овие пациенти и значајно придонесуваат кон функционално опоравување на срцевата функција (4). Срцевите тропонини Т и I во рамките на 99-тата референтна перцентила покажуваат речиси линеарна зависност со степенот на миокардна повреда и клеточна некроза. Бројни студии, вклучувајќи и мета-анализа од 2020 год. која опфати податоци од 61 студија (5), укажуваат на често покачување на СБ кај пациенти третирани со АТ и/или HER2/neu целна терапија, а оние со покачени вредности на тропонин имаат значајно поголем ризик за развој на ЛК дисфункција. Базално покачени вредности на сТпI претставуваат независен предиктор за идна КТ, а пациентите предиспонираат кон покомплициран клинички тек и повисока инциденца на несакани срцеви збиднувања (6, 7, 8)

Последните неколку години, релевантните кардиолошки и онколошки здруженија предложуваат мерење на СБ вклучувајќи ги сТпI/T и BNP/NT-pro BNP како дел од базичната кардиоваскуларна ризик стратификација пред започнување на канцер терапијата, особено високо ризични пациенти кои ќе се лекуваат со АТ и HER2/neu целна терапија (9). Дополнително, нивното следење во тек на лекувањето овозможува рано откривање на евентуална КТ како и дијагноза на асимптоматска МДПКТ. Актуелните и официјални кардио-онколошки водичи препорачуваат базално мерење на сТп и НП кај сите пациенти со канцер и ризик за развој на МДПКТ, доколку истите се достапни за понатамошно следење за време на третманот и евентуално дијагностицирање на МДПКТ.

ЦЕЛИ

Основната цел на оваа студија беше проценка на вредноста на hsТпI во тек на лекувањето на пациентите со новодијагностициран КД со кардиотоксична терапија и неговата улога во раната дијагноза на пациентите со субклиничка миокардна дисфункција. Секундарни цели беа:



- Да се определи динамиката на серумскиот биомаркер високо сензитивен Тропонин I (hsTnI) кај пациенти кои се третираат со кардиотоксични агенси, пред, за време и по завршување на терапијата.
- Да се определи меѓусебната поврзаност на hsTnI кај пациенти со различен степен на ризик од кардиотоксичност кои се третираат со кардиотоксични агенси, пред, за време и по завршување на терапијата.
- Да се споредат вредностите на hsTnI кај пациенти кои се лекуваат со различни протоколи на кардиотоксични агенси и да се утврди нивната меѓусебна зависност.
- Да се определи временската рамка и инциденцата на појава на ЛК субклиничка миокардна дисфункција со користење на биохемиска евалуација со hsTnI кај пациенти кои се лекуваат со кардиотоксична терапија.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Во оваа проспективна, аналитичко-обсервациона студија учествуваа вкупно 100 пациентки со новодијагностициран КД кои се лекуваа со КТ терапија преку Универзитетска Клиника за Радиотерапија и Онкологија во Скопје. Ексклузивни критериуми за учество беа срцева слабост со намалена левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ), значајна валвуларна болест, преткоморна фибрилација, нестабилни срцеви состојби и изразени сидни абнормални движења (САД скор > 1,5). Сите пациентки се лекуваа со протокол кој вклучуваше АТ терапија како иницијален третман, а 32 пациентки кои според имунохистохемискиот наод беа дијагностицирани со КД со прекумерна експресија на HER2/neu онкогенот, продолжија да се лекуваат и со целна терапија со херцептин по секвенционален пристап во времетраење од 1 година или 18 циклуси. Поединечните дози и во обата протоколи беа администрирани на растојание од 3 недели.

Биомаркерската евалуација се изведуваше во ГОБ “8-ми септември” во Скопје со определување на серумската вредност на високо сензитивен Тропонин I (hsTnI) по претходно утврден протокол. Лабораториските анализи се изведуваа наутро со венепункција од антекубитална вена во седечка состојба. Истите вклучуваа и пошироки лабораториски анализи на базалниот преглед, а контролните мерења се извршуваа 24-48 часа по администрирањето на КТ терапија со истата постапка.

Кај пациентите се изведуваше и физикален преглед, 12 канален електрокардиограм, рентген на градни органи, како и трансторакална ехокардиографија. Базичната ризик стратификација за можна АТ кардиотоксичност се извршуваше според претходно утврдени готови платформи на Европското Кардиолошко Здружение- ESC, а кај оние кои се лекуваа и со HER2/neu целна терапија, дополнително се определувааше ризик стратификација и според платформите за тој вид терапија (10). Динамиката на биомаркерската проценка со hsTnI се изведуваше согласно претходно проценетиот кардиотоксичен ризик и тоа:

Кај пациентките со низок и среден ризик од АТ кардиотоксичност се определувааше високо сензитивен тропонин I (hsTnI) пред почетокот и на крајот на АТ терапија или вкупно две мерења. Пациентките пак, со висок ризик од АТ кардиотоксичност се следеа пред почетокот на терапијата, после секој ХТ циклус, 3 и 12 месеци по завршување на АТ терапија или вкупно 7 мерења.

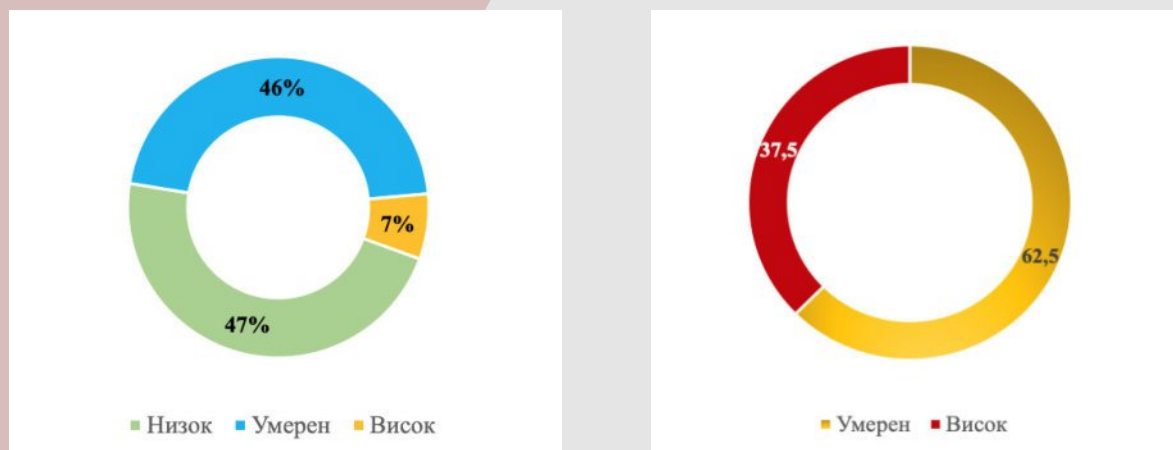


Пациентките кои продолжија да се лекуваат и со HER2/neu целна терапија (умерен и висок херцептински ризик) се следеа пред и на крај на АТ терапија и на средина и на крајот од лекувањето со целната терапија или вкупно четири мерења.

Студијата се изведуваше во временски период од 2022-2024 год, а истата беше регулирана со согласност од стручниот колегиум на обете установи, како и одобрување од страна на Етичката комисија на Медицинскиот Факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје, а пациентите доброволно учествуваа со претходно потпишана Информациона согласност за учество.

РЕЗУЛТАТИ

Сите пациентки се лекуваа со антрациклинска (АТ) терапија како инцијален хемотерапевтски протокол во четири циклуси со вкупна, средна, кумулативна индексирана АТ доза од $220,40 \pm 13,88 \text{ mg/m}^2$. 32 пациентки продолжија да се лекуваат и со HER2/neu целна терапија со херцептин во стандардна доза од 600mg. Според базична ризик стратификација на целата кохорта, пациентките со низок АТ ризик беа застапени со 47%, со умерен со 46% и со висок беа 7%, а после ризик стратификацијата во однос на HER2/neu целната терапија, 62,5% или 20 пациентки беа со умерен ризик и 37,5% или 12 пациентки беа со висок херцептински ризик (Графикон 1)



Графикон 1. Процентуална застапеност на пациентки со антрациклински ризик (лево) и HER ризик (десно)

Базалните серумски вредности на hsTnI покажаа средни вредности кои беа во референтни рамки кај сите пациентки и изнесуваа $0,31 \pm 0,13 \text{ ng/ml}$ ($0,20-1,0 \text{ ng/ml}$). Вредностите на hsTnI кај пациентите кои се лекуваа со АТ и беа со низок и умерен ризик од КТ покажа статистички значаен пораст на крајот на терапијата во однос на базалната вредност ($p=0,0001$) (табела 1). Кај пациентите со висок ризик, најголем пораст на hsTnI се бележеше на крај на АТ терапија (четврто мерење) и беше статистички значајно во однос на сите претходни мерења (табела 2). И кај пациентките кои продолжија да се лекуваат со HER2/neu целна терапија се бележеше статистички значајно наголемување на hsTnI во однос на базалните вредности, со пик на вредностите на средината на херцептинската терапија (табела 3).

Табела 1. Промена на серумските вредности на hsTnI кај пациентките со низок и среден АТ ризик.

Параметар	Пред терапија (I) n=61	После терапија (II) n=61
Тропонин (ng/ml)	0,30±0,11	0,78±0,17
II vs. I (>) =0,0001		

Табела 2. Промена на серумските вредности на hsTnI кај пациентките со висок АТ ризик

Параметар	Базално мерење	I циклус	II циклус	III циклус	IV циклус	3 мес. по терапија	12 мес. по терапија
Тропонин (ng/ml)	0,40 ±0,69	0,70 ±0,09	0,80 ±0,16	0,93 ±0,04	0,94 ±0,04	0,72±0,05	0,64 ±0,10
II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,0001; IV vs. Б (>)=0,0001; V vs. Б (>)=0,0001; VI vs. Б (>)=0,001; II vs. I (>)=0,001; III vs. I (>)=0,010; IV vs. I (>)=0,002; IV vs. II (>)=0,002; V vs. II (>)=0,04; VI vs. II (<)=0,008; III vs. V (>)=0,0001; III vs. VI (>)=0,0001; V vs. VI (>)=0,069							

Табела 3. Промена на серумските вредности на hsTnI кај пациентките кои се лекуваа со херцептин

Параметар	Базално мерење	Крај на АТ терапија	Средина на херцептинска Тх	Крај на херцептинска Тх
Тропонин (ng/ml)	0,30 ±0,17	0,74 ±0,19	0,79 ±0,16	0,72 ±0,15
I vs. Б (>)=0,0001; II vs. Б (>)=0,0001; III vs. Б (>)=0,0001; III vs. II (<)=0,079				

По поделбата според АТ ризик, евалуацијата на испитуваниот срцев биомаркер hsTnI покажа дека нивото измерено на базално ниво, како и по завршување на АТ терапија беше значајно зголемено кај пациентите со умерен во однос на оние со низок АТ ризик (табела 4).

Табела 4. Ниво на серумските вредности на hsTnI поделени според изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Низок ризик n=31	Среден ризик n=30	p
Тропонин (ng/ml) базален	0,24±0,08	0,36±0,11	0,0001
Тропонин (ng/ml) по терапија	0,71±0,12	0,85±0,19	0,001

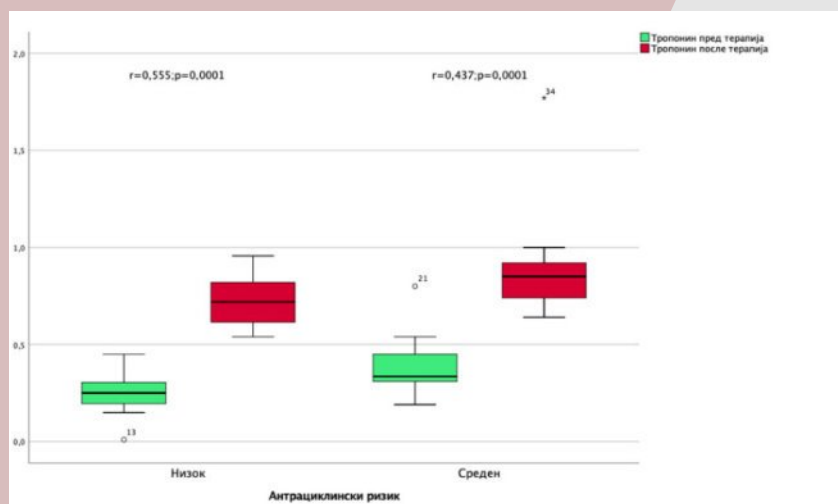
Кај пациентите кои продолжија да се лекуваат и со HER2/neu целна терапија со trastuzumab и се стратифицираа најпрво според АТ ризик, hsTnI во серумот значајно порасна кај пациентките со умерен во однос на оние со низок ризик после АТ терапија, додека овој пораст беше статистички незначен по примање на терапија со херцептин (табела 5). По стратификација на овие пациенти според херцептински ризик на

пациентки со умерен и висок ризик, иако нивото на hsTnI се зголемуваше во текот на лекувањето, оваа промена немаше статистичка значајност.

Табела 5. Ниво на серумските вредности на hsTnI поделени според изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност, а мерени по прекин на антрациклинската терапија, односно по прекин на терапијата со херцептин.

Параметар	Низок ризик n=16	Среден ризик n=16	p
Тропонин (ng/ml) по антрац. терапија	0,67±0,19	0,81±0,18	0,051
Тропонин (ng/ml) по херцептин терапија	0,72±0,12	0,73±0,19	0,841

Статистички значајна корелација се следеше на нивото на серумските вредности на hsTnI мерен пред почетокот и на крајот на АТ терапија ($r=0,555$, $p=0,0001$ и $r=0,437$, $p=0,0001$ последователно) и поизразениот АТ ризик кај пациентките кои се лекуваа само по тој протокол (графикон 3).



Графикон 3. Графички приказ на корелациите на нивото на тропонин во серум согласно антрациклинскиот ризик пред и после терапија.

Кај пациентките кои продолжија да се лекуваат со херцептинска терапија се следеше статистички значајна корелација на серумските вредности на hsTnI пред почетокот и на крајот на АТ терапија и поизразениот АТ ризик, додека пак корелација на hsTnI во однос на херцептинскиот ризик, не се следеше за време на лекувањето со терапија со херцептин во ниедна временска рамка.

Табела 6. Значајни и гранично значајни корелации на вредноста на hsTnI со изразеноста на ризикот од антрациклинска токсичност.

Параметар	Базално ниво	По терапија со антрациклин (прво мерење)	По терапија со херцептин (трето мерење)
Тропонин (ng/ml)	$r=0,383$; $p=0,033$	$r=0,441$; $p=0,013$	-

Кај вкупно шест пациентки (6%) кои се лекуваа со КТ терапија се регистрираа покачени вредности на hsTnI над горната референтна вредност. Три пациентките се лекуваа само со АТ протокол и покачените вредности се регистрираа на крајот на АТ. Останатите три пациентки се лекуваа и со HER2/neu целна терапија секвенционално по



завршување на АТ терапија и кај нив абнормалните вредности се регистрираа во различни временски точки од лекувањето со КТ терапија. За цело време пациентките имаа ЛКЕФ% во референтни рамки, па беа дијагностицирани со субклиничка миокардна дисфункција како резултат на пораст на серумскиот високо сензитивен TnI.

ДИСКУСИЈА

Хемотерапевтските агенси во третманот на КД се одамна познати по своето кардиотоксично (КТ) дејство и значајните кардиоваскуларни (КВ) последици кај лекуваните пациентки. На пример, кај пациентите со КД постари од 66 год. кои преживеале повеќе од пет години, КВ заболувања ја надминуваат малигната болест како водечка причина за смрт (11). Миокардната дисфункција поврзана со кардиотоксична терапија (МДПКТ) е најчестата компликација кај пациентите кои се лекуваат со АТ и HER2/neu целна терапија. Раната дијагноза на МДПКТ овозможува навремен третман и подобра прогноза. Податоците велат дека околу 60% од пациентките кои започнуваат терапија за срцева слабост во првите два месеца од дијагнозата на МДПКТ имаат можност за комплетно срцево опоравување, додека речиси невозможно е подобрување на срцевата функција доколку со терапија се доцни повеќе од 6 месеци (12).

Во достапната литературата, високо сензитивниот Тропонин I (hsTnI) е најчесто пребаруваниот срцев биомаркер (СБ) за следење на миокардната повреда предизвикана од КТ терапија. И актуелните препораки и водичи на Европското Кардиолошко Здружение- ESC (9), го вклучуваат порастот на СБ во дефиницијата на асимптоматска МДПКТ. Зголемен TnI непосредно по завршување на АТ терапија е предиктор за последователно опаѓање на ЛКЕФ% и ризик од несакани КВ збиднувања и до 3 год. по завршување на ХТ (13). Во студија на Cardinale и сор. (14) спроведена на 703 пациенти третирани со високи дози на КТ протокол, се реферира инциденца на несакани срцеви збиднувања од само 1% кај пациентите со нормални вредности на hsTnI и зачувана ЛКЕФ%. Бројни други студии ги потврдуваат овие наоди и укажуваат дека кардијалниот тропонин е предиктивен за субсеквентна ЛК дисфункција и опаѓање на ЛКЕФ% кај пациентите кои се лекуваат со АТ (3, 7, 8).

Во нашата анализа пораст на hsTnI над 99-тата перцентила се забележа кај три пациентки третирани со АТ терапија. Cardinale и сор. (15) во студија спроведена кај 204 пациентки со КД третирани со високи дози на ХТ покажува дека и максималната вредност на покачениот cTnI значајно корелирала со максималното опаѓање на ЛКЕФ% ($r=-0,87$, $p<0,0001$). Во лонгитудинална, проспективна студија со 323 пациенти со КД, следени во просек 3,7 години за динамиката на СБ при третман со АТ терапија, покачениот тропонин на крај на АТ терапија бил асоциран со двојно зголемен ризик од развој на МДПКТ (HR 2,01; 95% CI 1,00-4,06, $p=0,052$) и бил присутен кај 41,8% од испитаниците (16). Овие наоди потврдуваат дека зголемени СБ во тек на КТ третман се директен индикатор за идентификација на пациентите со зголемен ризик и особено на оние кои би можеле да имаат корист од отпочнување на кардиопротективна терапија (13, 17).

И кај пациентките кои продолжија да се лекуваат со HER2/neu целна терапија со trastuzumab се бележеше зголемување на hsTnI за време на лекувањето, при што кај три од нив вредностите надминаа референтни граници и беа дијагностицирани со МДПКТ. Бројни студии укажуваат на чести покачени вредности на тропонин за време на



HER2/neu целната терапија (5, 7, 16). Cardinale и сор. (6) во студија со 251 пациент покажуваат дека КТ предизвикана од trastuzumab е почеста кај пациентите кои имале покачени вредности на тропонин (62% vs. 5%, $p < 0,001$), опоравувањето на ЛКЕФ% е значајно поретко (35% vs. 100%, $p < 0,001$) и дека тропонинот претставува единствен независен предиктор за trastuzumab предизвикана КТ. Сепак, во литературата постојат и студии кои не утврдуваат поврзаност помеѓу тропонинот и trastuzumab индуцирана КТ (7,18,19). Во нашата анализа покачениот тропонин не корелираше со повисокиот херцептински ризик, но укажуваше на значајна поврзаност со повисокиот АТ ризик и тоа во двете временски точки; и на почетокот ($r=0,383$; $p=0,033$) и на крајот на АТ терапија ($r=0,441$; $p=0,013$). Студии кои ги поврзуваат тропонинот со назначениот КТ ризик не идентификувавме низ литературата.

Особено значајно прашање претставува дефинирањето на критериумите за биомаркерската евалуација, со цел утврдување на прогностичката вредност на cTn во дијагностицирање на асимптоматска МДПКТ. Актуелните ESC водичи за следење на пациенти кои се лекуваат со КТ терапија не прецизираат кој тип на тропонин треба да се следи во тек на лекувањето, ниту пак дали референтните вредности треба да се прилагодени според полот (9). Мета-анализа на 61 студија со вкупно 5691 пациент (5) не покажува супериорност на hsTn во однос на конвенционалниот, во предикција на ЛК дисфункција, ниту поголема сензитивност или специфичност за детекција на намалена ЛКЕФ%. Препораките, исто така, не сугерираат која е оптималната временска рамка за биомаркерско одредување. Толкувањето на покачените нивоа на cTn за време на канцер терапија останува предизвик, имајќи предвид дека порастот на тропонин е чест, особено кај пациентките третирани со АТ, а двете изоформи имаат различна биокинетика, При тоа, cTnI покажува повисока предиктивна вредност за КВ морталитет (3).

Сметаме дека во блиска иднина, препораките за проценка на ЛК дисфункција предизвикана од канцер токсична терапија со помош на СБ, ќе биде неопходно да се ревидираат и прецизно да се формулираат.

ЗАКЛУЧОК

Кај пациентките со КД кои се лекуваат со КТ терапија доаѓа до пораст на hsTnI во тек на лекувањето. Покачените вредности на hsTnI се значајно поврзани со зголемениот АТ ризик кај пациентките третирани со оваа терапија. Зголемениот срцев тропонин ги дијагностицира пациентките со МДПКТ во рана фаза и има значајна клиничка и прогностичка вредност.

РЕФЕРЕНЦИ:

1. Breastcancer.org. Breast cancer facts and statistics [Internet]. Breastcancer.org - Breast Cancer Information and Support. Breastcancer.org; 2025 <https://www.breastcancer.org/facts-statistics>
2. Chen DH, Tyebally S, Malloupas M, Roylance R, Spurrell E, et al. Cardiovascular disease amongst women treated for breast cancer: Traditional cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and radiation therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Jan 26;23(3):16.
3. Mecinaj A, Gulati G, Ree AH, Gravdehaug B, Røsjø H, et al. Impact of the ESC cardio-oncology guidelines biomarker criteria on incidence of cancer therapy-related cardiac dysfunction. *JACC: CardioOncol.* 2024 Feb;6(1):83–95.



4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
5. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov 12;22(2):350–61.
6. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3910–6.
7. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, Taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar;63(8):809–16.
8. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, TAXANES, and trastuzumab. *Clin Chem*. 2015 Sep 1;61(9):1164–72.
9. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Aug 26;43(41):4229–361.
10. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, 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 Aug 6;22(11):1945–60.
11. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 1;2(1):88.
12. Awadalla M, Hassan MZO, Alvi RM, Neilan TG. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. *Current Problems in Cancer*. 2018 Jul 11;42(4):386–96. doi:10.1016/j.currproblcancer.2018.05.005
13. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardiooncology Society-One trial. *Eur J Cancer*. 2018 May; 94:126–37.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749–54.
15. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca LabTech A, Civelli M, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):517–22.
16. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2).
17. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in



- breast cancer patients: Results from the prada (prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) study. J Am Heart Assoc. 2017 Nov;6(11):e006513.
18. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, Wasniewski S, Moreno-Arciniegas A, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: Value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. ESC Heart Fail. 2022 Feb 2;9(2):1127–37.
19. Simões R, Silva LM, Cruz AL, Fraga VG, de Paula Sabino A, et al. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review. Biomed Pharmacother. 2018 Nov; 107:989–96.



4th International Symposium on Thrombosis & Vessels

15 - 16.05.2026
Hotel DoubleTree by Hilton,
Skopje, N. Macedonia



National Society of
Cardiology of
N. Macedonia

www.msccardiology.org.mk



“BACK TO THE FUTURE” во интервентната кардиологија и враќање на фокусот кон коронарните интервенции

Билјана Зафировска Талеска, УК за кардиологија

Abstract

The most interesting part of 2025 in interventional cardiology was the tagline “Back to the Future” that is the return on the focus of coronary interventions and was the main topic of all major conferences in the field, after the last decade was dedicated on structural disease interventions. With that, the famous glitter in the eye of many interventional cardiologists was back, and all due to the new technologies that promise a paradigm shift after so many decades in the treatment of coronary artery disease and promoting the technique of “Leave nothing behind” that leads to free coronary arteries, that is no implantation of a permanent metal scaffold.

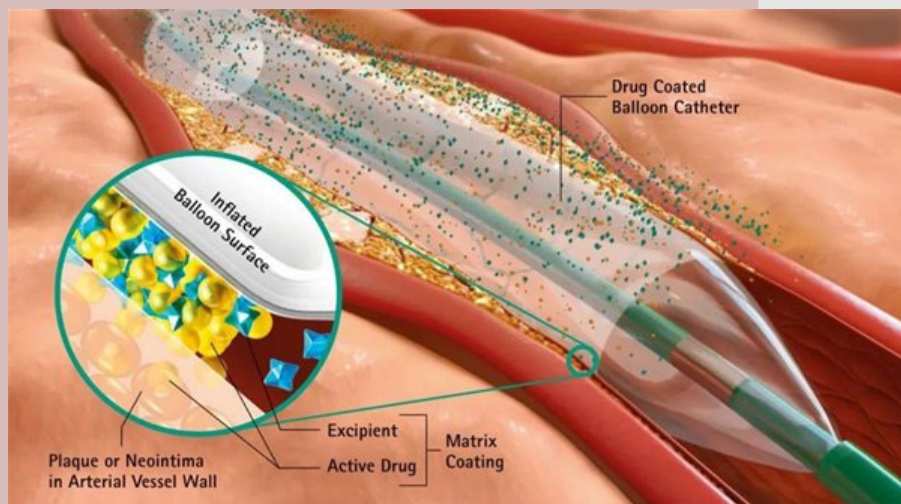
Key words: *Interventional cardiology, Study*

Вовед

Еволуцијата повторно не стигнува, и тоа секако важи за коронарните интервенции каде од обичната балон ангиопластика, се сменија неколку генерации на метални скафолди, потоа скафолди обложени со лекови, за да дојдат неуспешни генерации на биоресорптивни скафолди и на крај да се заокружи кругот и повторно да дојдат балоните, но овој пат обложени со анти-пролиферативни лекови кои се нанесуваат на заболеното место во крвниот сад^{1,2}, но без имплантација на метален скафолд. Се повеќе во лабораториите за интервентна кардиологија низ светот овие балони заземаат главна улога во третманот на коронарната артериска болест и со себе носат побрзи, полесни и успешни интервенции, но и интервенции со помалку компликации, па затоа се лесно прифатени во секојдневната пракса од сите интервентни кардиолози каде и да се во светот. Во овој момент се повеќе се зборува и за најновата генерација на биоресорптивни скафолди и биоадаптор стентови кои ја имаат истата цел и се најверојатно иднината во која ќе еволуираат денешните стентови.

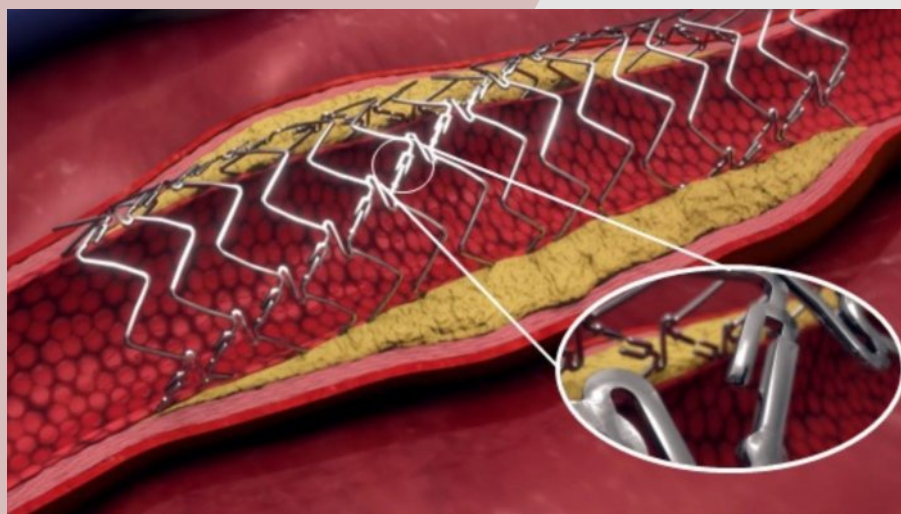


Слика 1. Балон обложен со лек



Дизајнот на биоадаптор стентовите е таков да овозможи враќање на нормалната функција на крвниот сад и намалување на касните компликации поврзани со стентот.

Слика 2. Биоадаптор стентови – stent unlocking



Од досегашните објавени резултати од бројни студии се смета дека хибридниот пристап на балоните обложени со лекови и новиот тип на стенови ќе бидат иднината во третманот на коронарната артериска болест.

Најважните студии презентирани во 2025

Иднината во интервентната кардиологија секако изгледа светла поради воведувањето на интракоронарните сликовни техники како IVUS и OCT во редовната интервентна клиничка пракса која покажа извонредни резултати и дополнително намалување на несаканите случувања кај нашите пациенти, дури и по долгорочно следење, NOBLE суб-студијата³ за стентирање на лево главно стебло покажа дека користењето на интраваскуларни сликовни техники како IVUS имаат најниска стапка на несакани случувања по долгорочно следење споредено со хируршките техники на коронарно артериско бајпас премостување, резултати кои се клучни во понатамошниот развој и препораки за третман на коронарната артериска болест⁴.



Суб-студијата на **OCCUPI⁵** која беше презентирана на EuroPCR 2025 покажа дека кај пациенти со акутен коронарен синдром и комплексни лезии, инциденцата на несакани случувања е пониска со користење на оптичка кохерентна томографија (ОСТ), отколку самата ангиографија без интраваскуларни сликовни техники.

Едни од поважните студии кои беа презентирани на овогодинашениот EuroPCR 2025, одржан во Париз од 20-23 мај, беа и студиите за скратување на двојната анти-агрегациона терапија кои можат да ги променат пристапите кон ПКИ и антиагрегантните стратегии кај пациенти со висок ризик. Со фокус на кон намалување на ризикот, неколку испитувања се издвоија по својот потенцијал да влијаат врз упатствата. Од највлијателните се издвои **MASTER DAPT⁶** студијата каде 1 месец ДАПТ по ПКИ со последна генерација на стентови покажа слична стапка на несакани случувања споредена со 3 месеци ДАПТ кај пациенти со висок ризик од крварење. **4D-ACS⁷**: Кај пациенти со акутен коронарен синдром (АКС) лекувани со стентови обложени со лекови, режим на двоен антиагрегантен третман (DAPT) од еден месец проследен со монотерапија со ниска доза прасугрел ги намали крварењата за речиси 50% во споредба со стандардниот DAPT од 12 месеци, без зголемување на исхемичните настани. Ова поддржува прилагодени, пократки терапии за пациенти склони кон крварење, со потенцијал да влијаат на ажурирањето на ESC упатствата.

Додека во поглед на ревакуларизацијата кај ТАВИ пациентите се издвои **FAITAVI студијата⁸**: Кај пациенти со умерена коронарна артериска болест и тешка аортална стеноза подложени на TAVI, PCI воден со резерва на фракционален проток (FFR) ги надминал пристапите водени со ангиографија, намалувајќи ги главните несакани срцеви и цереброваскуларни настани (MACCE) од 15% на 8% на 12-месечно следење. Ова ја нагласува вредноста на физиологијата пред-TAVI ревакуларизација, намалувајќи ги непотребните интервенции.

На овогодинашениот конгрес и нашето Македонско кардиолошко здружение и работната група за интервентна кардиологија имаше своја сесија водена од проф. Јорго Костов заедно со Словенското здружение на тема за ТАВИ и изложување на интересни случаи од секојдневната пракса.

Воопшто, студиите презентирани на EuroPCR 2025 нагласија деескалација на ДАПТ и оптимизација на перкутаната коронарна интервенција (ПКИ) водена од интраваскуларни сликовни техники за добивање на најдобри резултати. Овие резултати, комбинирајќи сликовни техники со ПКИ и податоците од реалниот свет, сигнализираат зреење на полето подготвено за поперсонализирана нега, со додатни публикации кои набргу се очекуваат.

Додека на главниот ТСТ конгрес за интервентна кардиологија одржан во Сан Франциско каде повторно и нашите интервентни кардиолози водени од проф. Сашко Кедев активно беа вклучени во повеќе сесии за компликации и нивно решавање, како и сесии за ПКИ со балони обложени со лекови. Овој ТСТ беше интересен и поради долго-очекуваните резултати за студиите со балоните обложени со лек Сиролимус од кои 3 беа презентирани во преполни сали и следени со огромен интерес.

SELUTION^{9,10} студијата ги следеше кратките, но и долгорочните компликации при третман на де-ново коронарни лезии со балони обложени со лек сиролимус



и докажа не-инфериорност споредено со стентовите обложени со лекови што ќе биде многу влијателно во годините што доаѓаат каде ќе го проценуваме и исходите по неколку години од третманот со балоните обложени со лекови.

INFINITY-SWEDEHEART¹¹ студијата пак покажа дека биоадаптор стентовите се поуспешни во третманот на КАБ и со тек на време во поглед на несаканите настани, споредено со најновите генерации на ДЕС стентови. Истите покажаа над 50% намалување на повторната ревакуларизација кај пациентите третирани со овој тип на стентови.

Од презентираниите студии за ТАБИ беа долгоочекуваните резултати за долгорочното следење до 7 години во **PARTNER 3**¹² студијата за ТАБИ кај ниско-ризични пациенти која покажа еднакви случувања со хируршкиот третман на тешката аортна стеноза.

Од студиите кои инволвираа уреди беше и **SAVE-PCI**¹³ која покажа дека новиот перкутан ventricular assist device (pVAD) кој може да се постави со користење на помала големина на интродјусер до 9 Френчи, покажува дека има еднаква безбедност со интра-аортната балон пумпа кај елективна високо-ризична ПКИ .

Од поинтересните презентирани студии беа и **Short-Cut**¹⁴ и **VICTORY**¹⁵ студијата користењето на т.н cutting балони и балони на многу-висок притисок OPN балони беа не-инфериорни на интраваскуларната литотрипсија во третман на изразено калцифицирани лезии, но исто така и со многу помал трошок за изведување во катетеризациони лаборатории низ светот.

Но секако голема улога и на двата конгреса имаше воведувањето на вештачката интелигенција во секојдневната пракса. Неколку сесии беа посветени на главните карактеристики на технологијата која започна со сесијата “AI 101 for the Health Care Practitioner.” Се презентираа и сесии како да се интегрира AI во катетеризационата лабораторија за коронарни и структурни процедури и како технологијата може да ја обликува иднината во медицината.

Заклучок

И за крај иднината е светла во интервентната кардиологија и во моментот е период во кој интересот за нови технологии и процедури кои ги подобруваат резултатите на перкутаните интервенции, дури и при комплексни коронарни интервенции и структурни заболувања, укажува на златен период во кој истата се издигнува до највисоките платоа, во многу начини подобра од кардиоваскуларната хирургија.

Референци

1. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT, Torguson R, Stahnke S, von Strandmann RP, Rodriguez AE. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*. 2013 Sep;9(5):613-9. doi: 10.4244/EIJV9I5A98. PMID: 24058077.
2. Gao X, Tian N, Kan J, Li P, Wang M, Sheiban I, Figini F, Deng J, Chen X, Santoso T, Shin ES, Munawar M, Wen S, Wang Z, Nie S, Li Y, Xu T, Wang B, Ye F, Zhang J, Shou X, Chen SL. Drug-Coated Balloon Angioplasty of the Side Branch During Provisional Stenting:



- he Multicenter Randomized DCB-BIF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Jan 7;85(1):1-15. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.067. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39480378.
3. Ladwiniec A, Walsh SJ, Holm NR, Hanratty CG, Mäkikallio T, Kellerth T, Hildick-Smith D, Mogensen LJH, Hartikainen J, Menown IBA, Erglis A, Eriksen E, Spence MS, Thuesen L, Christiansen EH. Intravascular ultrasound to guide left main stem intervention: a NOBLE trial substudy. *EuroIntervention*. 2020 Jun 25;16(3):201-209. doi: 10.4244/EIJ-D-19-01003. PMID: 32122821.
 4. Lee SY, Cho YH, Sung K, Kim WS, Lee SJ, Kwon W, Lee JY, Lee SH, Shin D, Lee SY, Kim SM, Yun KH, Cho JY, Kim CJ, Ahn HS, Nam CW, Yoon HJ, Park YH, Lee WS, Choi KH, Park TK, Yang JH, Choi SH, Gwon HC, Song YB, Hahn JY, Jeong DS, Lee JM. Intravascular Imaging-Guided PCI vs Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main or 3-Vessel Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2025 Sep 8;18(17):2077-2088. doi: 10.1016/j.jcin.2025.06.034. Epub 2025 Aug 27. PMID: 40864021.
 5. Kim B-K. Optical coherence tomography-guided PCI in acute coronary syndrome patients with complex lesions: a subgroup analysis of the randomized OCCUPI trial. Presented at: EuroPCR 2025. May 22, 2025. Paris, France.
 6. Bongiovanni D, Landi A, Frigoli E, et al. Recurrent events analysis of MASTER DAPT: total ischemic and bleeding events after abbreviated vs prolonged DAPT in HBR patient. *J Am Coll Cardiol*. 2025;Epub ahead of print.
 7. Jang Y, Park S-D, Lee JP, et al. One-month dual antiplatelet therapy followed by prasugrel monotherapy at a reduced dose: the 4D-ACS randomized trial. *EuroIntervention*. 2025;Epub ahead of print.
 8. Ribichini F. Angiography versus physiology-guided PCI in patients undergoing TAVI: the Functional Assessment In TAVI (FAITAVI) trial. Presented at: EuroPCR 2025. May 21, 2025. Paris, France.
 9. Spaulding C, on behalf of the SELUTION DeNovo investigators. One-year results of the SELUTION DeNovo trial comparing a strategy of PCI with a sirolimus-eluting balloon and provisional stenting versus systematic DES implantation to treat de novo coronary lesions. Presented at: TCT 2025. October 26, 2025. San Francisco, CA.



Paget-Schroetter: An Upper Extremity Thrombosis Syndrome in a Young Patient – A Case report

A.G. Vuchinikj¹; I. Kuzmanoski¹; S.P. Jordanova¹; M. Boshev¹; S. K. Anastasova¹; M. Bosevski¹

¹Univerzitetna Klinika za Kardiologija, Skopje

АПСТРАКТ

ВОВЕД: Прикажан е случај на примарна длабока венска тромбоза на горните екстремитети, која се карактеризира со тромбоза на аксиларната и субклавикуларната вена предизвикана од напор, а обично се јавува кај млади, здрави лица по повторувачко наорегање на горните екстремитети.

СЛУЧАЈ: 39 годишен маж, се јавува во ургентна амбуланта, со болка, оток и црвенило на десната рака. Дава податок за интензивни фитнес вежби со тегови за горните екстремитети последните три дена пред прегледот. Од статусот, се нотираат пакет палпабилни мобилни лимфни јазли во ниво на стерноклеидомастоидеус од лево, една недела пред појавата на симптомите на раката. Лабораториските тестови во нормален ранг, освен покачени д димери 7000, знак за секундарна активирана фибринолиза. Доплер ултрасонографија со наод за комплетна тромботична оклузија на аксиларна вена. Реализирана КТ томографија на бели дробови и пункција на лимфни јазли, по препорака на хематолог. Пациентот иницијално третиран со ниско-молекуларен хеприн една недела, потоа продолжено со ДОАК, по протокол за длабока венска тромбоза 6 месеци.

ЗАКЛУЧОК: Раното препознавање, брзото отпочување со антикоагулантна терапија, се од суштинско значење за спречување на понатамошни компликации како што се белодробна тромбемболија и хронична венска инсуфициенција.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: аксиларна тромбоза, напор, млади пациенти, доплер ултрасонографија, антикоагулантна терапија

INTRODUCTION

Paget-Schroetter syndrome is an upper-extremity deep vein thrombosis characterized by effort-induced axillary or subclavian vein thrombosis, typically occurring in young, healthy individuals following repetitive upper-extremity exertion. The condition is primarily considered the venous form of thoracic outlet syndrome, which includes neurogenic and arterial subtypes. Its incidence is approximately 1–2 per 100,000 individuals per year, with a male-to-female ratio of 2:1, accounting for about 3,000–6,000 cases annually in the U.S.



Приказ на случај

Dr. Hughes named the syndrome “Paget–Schroetter” after two clinicians: Sir James Paget, who reported a case of spontaneous thrombosis of the subclavian vein in 1875, and Leopold von Schröetter, an Austrian internist and laryngologist who hypothesized in 1884 that this clotting condition was a consequence of repetitive musculoskeletal injury to the vein.

Repeated compression of the subclavian vein over time can damage the endothelial lining, eventually leading to thrombosis. The compression may result from hypertrophy of surrounding muscles due to recurrent motion, decreasing the space available for the vein. Another clinical clue suggesting Paget–Schroetter syndrome is the presentation of a young patient in their 20s or 30s with an upper-extremity deep vein thrombosis without underlying risk factors for thrombosis.

However, “Paget–Schroetter syndrome is typically due to mechanical reasons rather than a true underlying hematologic disorder,” Dr. Zumberg noted. “Young, otherwise healthy individuals—including athletes such as weightlifters, baseball players, and swimmers, or workers in occupations that require repeated overhead motion, such as mechanics, electricians, and painters—are the typical individuals diagnosed with Paget–Schroetter syndrome.”

A detailed clinical history remains essential, particularly in identifying predisposing factors such as inherited or acquired thrombophilic states. Due to potential overlap with other hypercoagulable conditions, the diagnostic workup should include evaluation for concurrent thrombophilic disorders. PSS most often presents acutely in 60%–85% of cases, typically within 24 hours of vigorous upper-extremity activity. Hallmark symptoms include sudden pain, swelling, limb discoloration, and a sensation of heaviness.

CASE REPORT

A 39-year-old male with no significant past medical history presented to the emergency department with pain, swelling, and discoloration of his right upper extremity. He denied any recent trauma to the neck or right arm and reported no chest pain, shortness of breath, nausea, vomiting, diarrhea, fever, or chills. He stated that he regularly engages in intense weight training, particularly involving the upper limbs. He also reported palpable, painless lymph nodes on the left side one week prior to the onset of upper-arm swelling. His medical history was otherwise unremarkable, although there was a positive family history of clotting disorders—his father had recurrent pulmonary embolism.



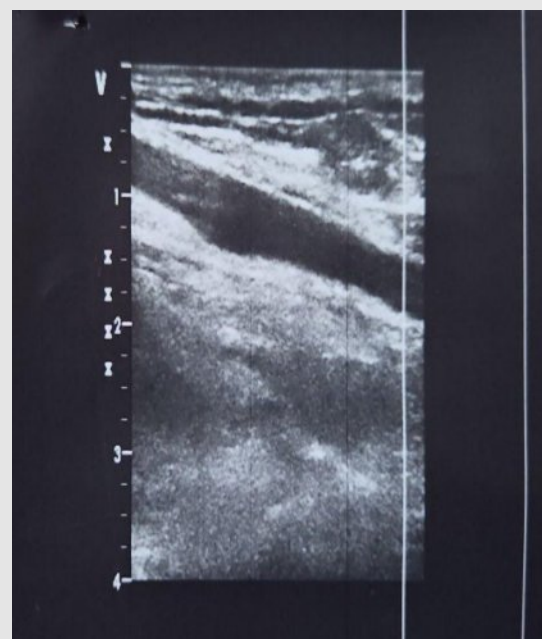
Приказ на случај



Picture 1, Patient's upper limbs at initial presentation

Physical examination revealed mild erythema, tenderness, and non-pitting edema of the right palm and upper extremity.

Laboratory testing, including complete blood count and a comprehensive metabolic panel, was within normal ranges; however, D-dimer levels were elevated at approximately 7000, indicating activated secondary fibrinolysis. On the recommendation of a hematologist, a CT scan of the chest was performed due to the presence of palpable lymph nodes, which showed no pathological findings. Doppler ultrasonography of the right upper extremity revealed thrombosis of the axillary vein.



Picture 2. DUS of the right axillary vein at initial presentation



Приказ на случај

Initial treatment consisted of anticoagulation with low-molecular-weight heparin for 7 days, followed by oral anticoagulation with apixaban 5 mg twice daily for a planned total duration of 6 months. A lymph node biopsy was performed to rule out lymphoma, as advised by a hematologist; histology demonstrated only inflammatory reactive cells. Thrombophilia testing—including protein C and protein S levels, antithrombin levels, prothrombin gene mutation analysis, and factor V Leiden—was negative.

At the one-month follow-up, Doppler imaging showed complete thrombus recanalization, with marked clinical improvement in the affected arm. Anticoagulation therapy was continued for a total of 6 months, following standard deep vein thrombosis management recommendations.



DISCUSSION

Paget–von Schroetter syndrome is an uncommon cause of upper-extremity deep vein thrombosis (DVT). Its defining feature is a lifestyle involving repetitive and vigorous upper-limb movements, particularly abduction, external rotation, and hyperextension of the shoulder and neck. Another clinical clue suggesting Paget–Schroetter syndrome is the presentation of a young patient in their 20s or 30s with an upper-extremity DVT in the absence of typical thrombotic risk factors. The thrombus most commonly forms in the dominant arm due to its more frequent use and repeated overhead or elevated-position movements that progressively compress the vein. The syndrome is more common in men than in women, with a ratio of approximately 2:1, and occurs more frequently on the right side, consistent with the higher prevalence of right-hand dominance. Its estimated incidence is about 1–2 cases per 100,000 individuals per year, making it rare compared with lower-extremity DVT, which occurs in 1–2 per 1,000 per year.



A 2021 meta-analysis of 25 studies discussed therapeutic outcomes for Paget-Schroetter syndrome.⁶ Out of 1,511 patients, 77.9% underwent thrombolysis (n=1,177), 85.6% underwent decompression therapy of the thoracic outlet (n=1,293), and 43.5% received anticoagulation therapy (n=658). Because it was a meta-analysis, there were no clear statistics on the number of patients who received any of the combinations of therapies. Of the patients that underwent thrombolysis, complete thrombus resolution was estimated to be 78%, and 11.2% had no resolution of thrombus following thrombolysis.⁶ After anticoagulation therapy, 40.7% had complete thrombus resolution, partial resolution occurred in 29.1% of patients, and 30.2% had no resolution. During follow-up, 84.8% of patients were free of symptoms.

CONCLUSION

Early recognition, prompt initiation of anticoagulation, and comprehensive management strategies are crucial to prevent complications such as pulmonary embolism and chronic venous insufficiency. Continued research is necessary to refine diagnostic algorithms, optimize treatment modalities, and improve long-term outcomes for patients with PVSS.

REFERENCES:

1. Saleem T, Baril DT. Paget-Schroetter StatPearls. Updated January 11, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482416/#article-36509.s3.>;
2. Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget-Schroetter. *J Vasc Surg*. 2020;51(6):1538-1547;
3. Agha R.A., Franchi T., Sohrabi C., Mathew G., the SCARE Group The SCARE 2020 guideline: updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.* 2020;84:226–230. doi: 10.1016/j.ijvsu.2020.10.034;
4. Ramírez I. Síndrome de Paget-Schroetter? Presentación de cuatro casos. 2020;78:372–375.
5. Gharagozloo F., Meyer M., Tempesta B., Gruessner S. 2019;55:434–439.
6. Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis; *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016; 4:531-534;
7. Kumar R., Harsh K., Saini S., O'Brien S., Stanek J., Warren P. Treatment-related outcomes in Paget-Schroetter syndrome—a cross-sectional investigation. *J. Pediatr.* 2019;207:226–232.e1. doi: 10.1016/2Fj.jpeds.2018.11.018



Art is medicine / Medicine is art



Зограф од дебарската школа. Св. Никола, доцен 19 век