

Vpliv visokodozne in nizkodozne izpostavljenosti srčnih struktur na srčno-žilne posledice obsevanja raka dojke in raka pljuč

The impact of high and low cardiac substructure dose levels on cardiac toxicity in lung and breast cancer radiotherapy

Ratoša Ivica^{1,2}, But Hadžić Jasna^{1,2}

¹Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

E-mail: iratosa@onko-i.si

Poslano / Received: 5.4.2021

Sprejeto / Accepted: 11.4.2021

doi:10.25670/oi2021-003on

IZVLEČEK

Izhodišča: Z daljšanjem preživetja bolnikov z rakom so srčno-žilne bolezni postale pomemben del morbiditete in mortalitete teh bolnikov. V zadnjih letih je v literaturi veliko zanimanja na področju vpliva radioterapije na pozne posledice na srce.

Metode: Literaturo smo iskali s pomočjo spletnega iskalnika PubMed / MEDLINE z uporabo kombinacij ustreznih ključnih besed. V postopku ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Upoštevali smo le literaturo v angleškem jeziku.

Rezultati: Objavljene so različne doznovolumske omejitve na srce v povezavi s srčno-žilnimi obolenji in smrtnostjo, vendar te omejitve niso enotno veljavne. Pri dopolnilnem obsevanju raka dojke je celotno srce izpostavljeno nizki dozi in se pomembne srčne okvare najpogosteje izrazijo desetletje po zdravljenju ali še pozneje, pri visokodozni izpostavljenosti pri radikalnem obsevanju pljuč pa se smrtnost zaradi srčno-žilnih dogodkov poveča že v prvih letih po zdravljenju.

Zaključek: Z nižanjem doze na srce lahko še dodatno vplivamo na preživetje bolnikov po obsevanju, kar nam že omogočajo boljše obsevalne tehnike in slikovno vodena radioterapija. Dodatno korist lahko dosežemo še z boljšim razumevanjem in upoštevanjem vpliva obsevanja na posamezne srčne strukture, tudi v povezavi z pridruženimi boleznimi, in z usmerjenim kardiološkim spremljanjem bolnikov po obsevanju prsnega koša.

Ključne besede: obsevanje raka dojke, obsevanje raka pljuč, pozna toksičnost, toksičnost na srce

ABSTRACT

Background: With improved survival outcomes for patients with cancer, cardiovascular disease has become an important part of morbidity and mortality. In recent years, there has been much interest in the literature on the impact of radiotherapy on late cardiac toxicity.

Methods: Published manuscripts were identified through a PubMed/MEDLINE search of the National Library of Medicine using combinations of relevant keywords. In the evaluation round, we examined rough search results and excluded articles not relevant for the topic. We considered only English language literature.

Results: Various cardiac dose-volume constraints have been reported in association with cardiovascular events and mortality, but without consistent constraints. Low-dose heart exposure in adjuvant breast cancer radiotherapy can lead to important cardiac events a decade or more after treatment. However, in radical lung cancer radiotherapy, high-dose heart exposure can lead to increased cardiovascular mortality in the first few years after treatment.

Conclusion: We can further influence the survival of patients with cancer after chest irradiation by lowering the absorbed dose to the heart, which is already made possible by better irradiation techniques and image-guided radiotherapy. Additional benefits can be gained by better understanding and considering the impact of radiation on individual cardiac structures, also in connection with other patients' comorbidities, and by the close cardiac follow-up of patients after chest radiation therapy.

Keywords: lung cancer radiotherapy, breast cancer radiotherapy, late toxicity, cardiac toxicity

UVOD

Preživetje bolnikov z rakom pljuč in rakom dojk se v zadnjem desetletju povečuje, predvsem zaradi izboljšav v diagnostiki, lokalnem in sistemskega zdravljenju. Konec leta 2017 je v Sloveniji živelo 17.869 oseb, ki so kadar koli zbolele za rakom dojk, in 3.435 oseb, ki so kadar koli zbolele za pljučnim rakom [1]. Več kot 60 % bolnikov je ob diagnozi starejših od 65 let in kar nekaj bolnikov ima pridružene kronične bolezni, poleg tega so bolniki z rakom pljuč ob diagnozi v primerjavi z bolnicami z rakom dojk skoraj 10 let starejši [2, 3]. V letu 2016 sta bila vodilna vzroka za smrt prebivalcev v Sloveniji srčno-žilne bolezni (39,7 %; najpogosteje srčni infarkt, možganska kap ter odpoved srca) ter rak (31,7 %; najpogosteje rak prebavil, prostate, dojke in pljuč). Glede na spol pa v zadnjem desetletju pri moških boleznih srca in ožilja celo niso več najpogostejši vzrok smrti, ampak so na drugem mestu, za neoplazmami. Pri ženskah nasprotno opažamo ravno obraten trend [4]. Poročila o preživetju bolnic z rakom dojk so obetavna, saj se preživetje izboljšuje, po drugi strani pa so eden glavnih vzrokov smrti pri ozdravljenih bolnicah z rakom dojk ravno srčna obolenja [5, 6].

Obsevanje kot eno izmed treh temeljnih načinov zdravljenja raka potrebuje okoli 80 % vseh bolnikov z rakom dojk ali rakom pljuč in pomembno prispeva k preživetju [7–9]. Ob višanju incidence in prevalece povsod po Evropi do leta 2025 za obe diagnozi skupaj napovedujejo okoli 15-odstoten porast obsevalnih zdravljenj [10].

METODE

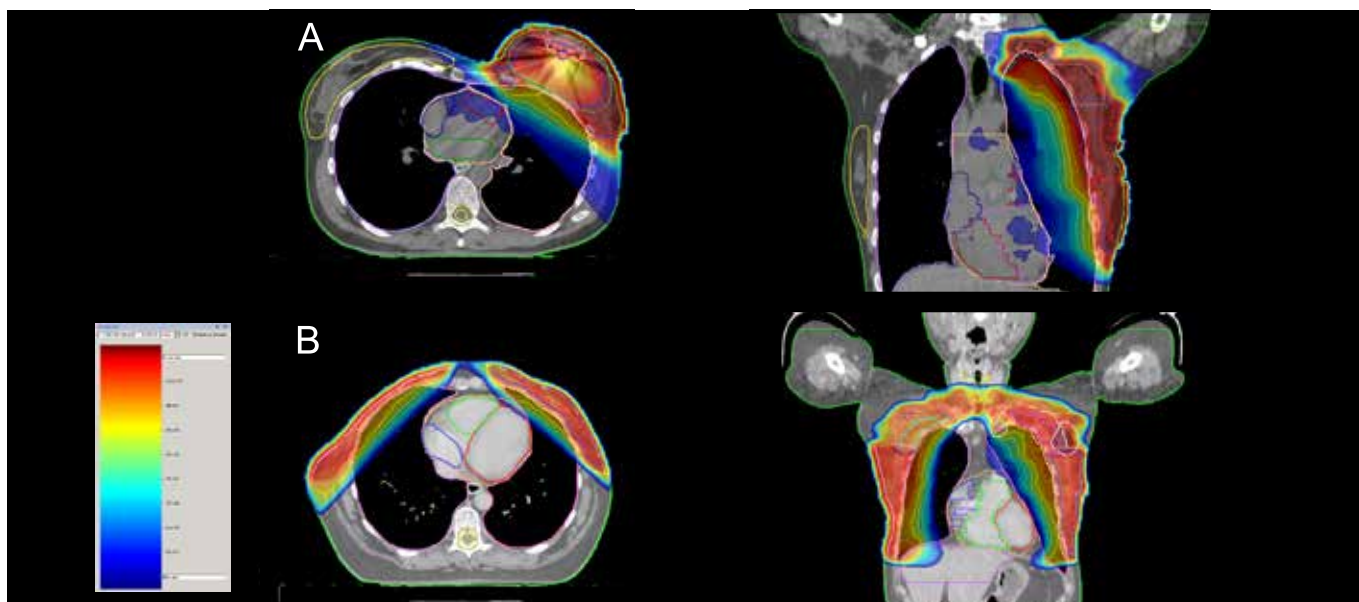
Literaturo smo poiskali s pomočjo spletnega iskalnika PubMed / MEDLINE z uporabo kombinacij naslednjih ključnih besed: kardiotoksičnost, srčno-žilna obolenja, srčno-žilni zapleti, srčni zapleti, poškodba srca zaradi obsevanja, verjetnost za pojav okvare zdravih tkiv (NTCP), obsevanje, obsevalni odmerek, modeliranje učinkov na zdrava tkiva, dozno-volumskih napovedni dejavniki, odmerek radioterapija, rak dojk, rak pljuč. V prvem krogu ocenjevanja smo preučili grobe rezultate iskanja in izključili članke, ki niso pomembni za to temo. Z ročnim iskanjem referenčnih seznamov ustreznih člankov smo našli dodatne reference. Upoštevali smo le literaturo v angleškem jeziku.

OKVARA SRCA Z OBSEVANJEM

Vse srčne strukture so občutljive na obsevanje. Kardiomiociti naj bi bili na obsevanje neobčutljivi, vendar verjetno do njihove poškodbe pride posredno zaradi okvare endotelija koronarnih in drobnih žil, ki prehranjujejo srčno mišico. Poškodba endotelijskih celic zaradi ionizirajočega sevanja spodbuja sproščanje vnetnih faktorjev, aktivnost citokinov, oksidativne učinke in nastajanje fibroze. Oksidativni stres in kronično vnetje pospešujeta razvoj ateroskleroze [11]. Ionizirajoče sevanje sproži opisane učinke na endotelijske celice kapilar že pri dozah ≥ 2 Gy (gray) [12]. Subklinične nepravilnosti, odkrite s slikovno diagnostiko, se pojavljajo pogosto, pri ≥ 50 % bolnikov odvisno od občutljivosti preiskovalne metode in jih lahko zaznamo že takoj po zaključku obsevanja [13, 14]. Klinično se poškodba srca zaradi obsevanja izrazi kot ishemična bolezen srca (vključno z akutnim miokardnim infarktom), nenadna srčna smrt, sinkopa, vnetje osrčnika, motnje ritma, kardiomiopatija (iztisna frakcija levega prekata < 50 %), in stenoza ali insuficienca zaklopok [13, 15–18].

Če celoten volumen srca prejme nizke povprečne doze sevanja, kar običajno velja za bolnice pri dopolnilnem obsevanju raka dojk (slika 1), se okvara srca lahko klinično izrazi že v prvih letih po obsevanju, najpogosteje pa šele ≥ 5 let po zdravljenju in tveganje ostane povečano desetletja po izpostavljenosti obsevanju [15, 19–21]. Srednji čas do pojava klinično pomembne srčne okvare po obsevanju leve dojke z dvodimenzionalno tehniko je od 10 do 14 let [18]. Najnižja »varna doza« sevanja, pri kateri se srčni dogodki ne pojavijo, ni znana [15]. Vsak Gy sevanja, ki ga absorbira celotno srce, poveča relativno tveganje za ishemično bolezen srca ali nenadno srčno smrt za 6,4–16,5 % [15, 22, 23]. Linearna povezava (izračunana na modelih »povprečne anatomije«) med povprečno dozo, ki jo prejme srce, in pojavom enega od življenjsko ogrožajočih srčnih dogodkov (miokardni infarkt, smrt zaradi ishemične bolezni srca ali potreba po revaskularizacijskem posegu na koronarnih arterijah) je bila dokazana pri bolnicah z rakom dojk [15, 22, 23], pri bolnikih z rakom, zdravljenih z obsevanjem zaradi različnih malignih obolenj v otroštvu [24], in tudi po obsevanju prsnega koša zaradi limfoma [16].

Slika 1: A. Obsevalni načrt pri obsevanju prsne stene (rekonstruirane leve dojke) in področnih bezgavčnih lož, vključno s parasternalnimi bezgavčnimi ložami. B. Obsevalni načrt pri obojestranskem obsevanju prsne stene in področnih bezgavčnih lož.



Če pa so predpisani obsevalni odmerki v predelu mediastinuma veliki (≥ 50 Gy), kar velja denimo pri zdravljenju bolnikov z rakom pljuč, in je srce bližje obsevani tarči, lahko posamezni predeli srca absorbirajo visoke obsevalne doze kljub razmeroma nizki povprečni dozi na srce. Tako na primer večja volumska izpostavljenost levega ventrikla dozi 15 Gy lahko podvoji verjetnost za pomembni srčni dogodek [25] (slika 2). Raziskave bolnikov, zdravljenih z obsevanjem zaradi raka požiralnika [26] ali raka pljuč [27, 28], nakazujejo, da lahko višja doza, ki jo absorbira srce, poveča tveganje za smrt v tej skupini bolnikov. V nasprotju z nizkodozno izpostavljenostjo srca pa se po visokodozni verjetnost za srčno-žilne dogodke izrazi že v prvih letih po zaključnem radikalnem zdravljenju.

TEHNIKE OBSEVANJA

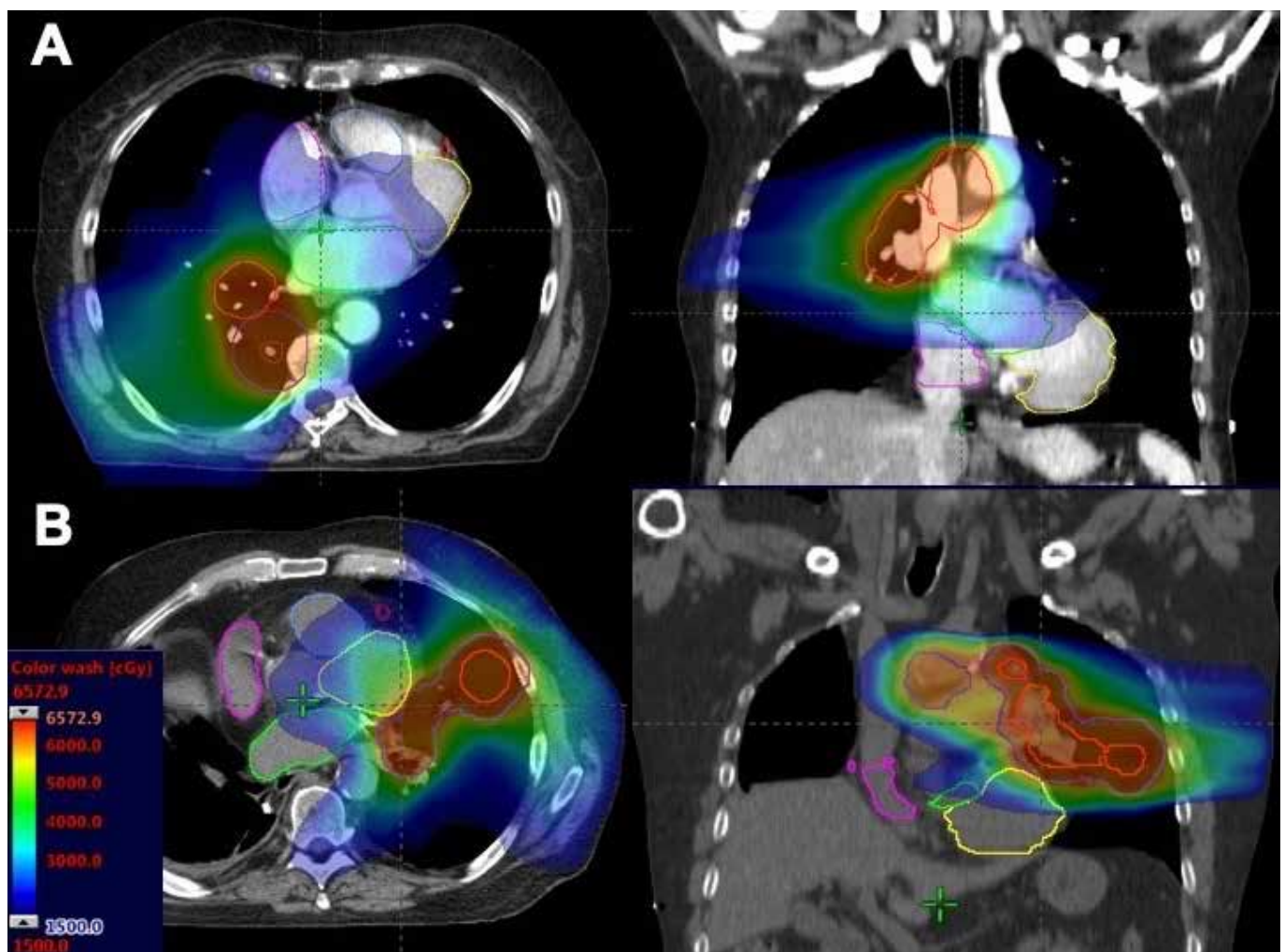
Pri obsevanju prsnega koša so posamezne strukture srca različno izpostavljene sevanju zaradi razlik v velikosti in mestu tarčnih volumnov, predpisane doze in različnih tehnik obsevanja (elektronski obsevalni snop, kombinacija fotonjskih in elektronskih obsevalnih snopov, tridimenzionalno konformno obsevanje, intenzitetno modulirano obsevanje, volumetrično ločno

obsevanje, stereotaktično obsevanje telesa). Pri obsevanju po operaciji zaradi raka dojke se povprečna doza na srce z modernimi tehnikami znižuje (slika 3).

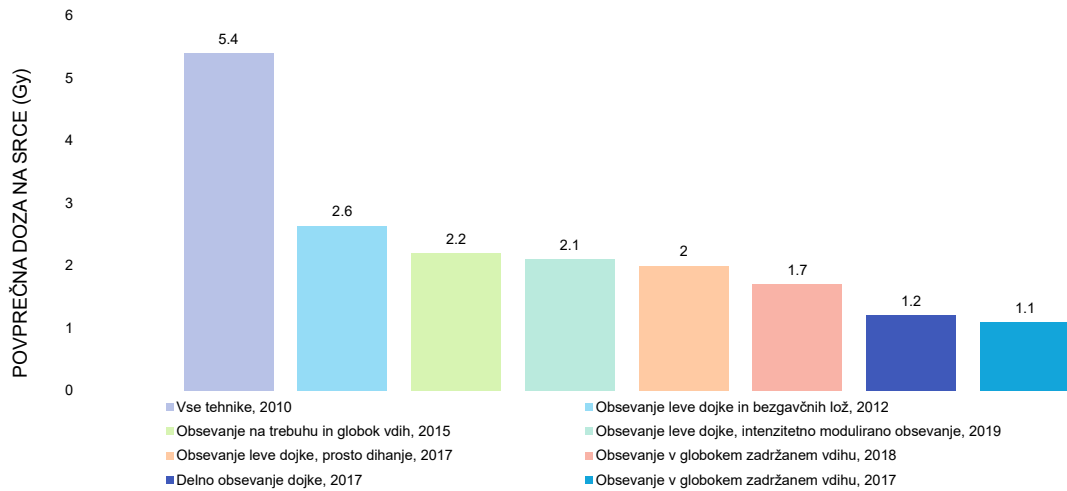
Povprečna doza, ki jo prejme celotno srce, je pri obsevanju zaradi raka dojke ali raka pljuč v resnici nizka, vendar je njena razporeditev v srcu pogosto heterogena. Čeprav lahko dosežemo enako številčno vrednost povprečne doze, pa lahko ta ista vrednost v dveh obsevalnih načrtih pomeni različno dozno porazdelitev znotraj srca (slika 4) [13, 18].

Pri obsevanju leve prsne stene sta zaradi anatomskega razmerja med tarčnim volumnom in lego srca denimo najbolj izpostavljena leva sprednja venčna arterija (LADCA) in levi prekat [18]. Pri obsevanju raka pljuč pa je srce bolj izpostavljeno ionizirajočim žarkom, ko je tarčni volumen v zgornjih pljučnih režnjih [34]. V naši raziskavi smo pregledali doznovolumske parametre srčnih struktur pri 60 bolnicah z rakom dojke, zdravljenih z obsevanjem leve dojke v prostem dihanju (slika 5). Kljub nizki povprečni dozi na celotno srce s tridimenzionalno konformno tehniko (1,9 Gy) je sprednji del levega prekata prejel 2,5-krat, srednji in distalni segment leve sprednje koronarne arterije pa pet- do sedemkrat višjo povprečno dozo [32].

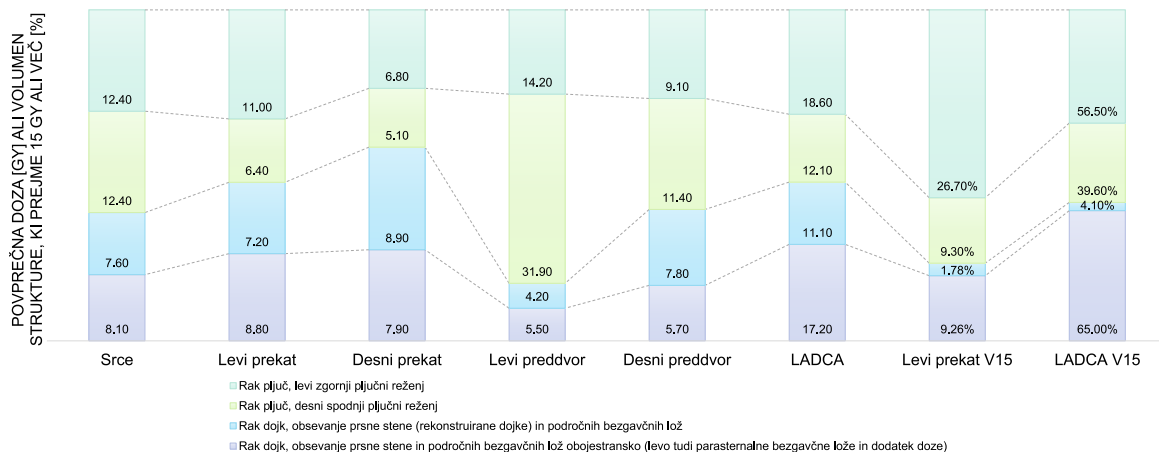
Slika 2: Obsevalni načrt pri radikalnem obsevanju raka desnega spodnjega (A) in levega zgornjega pljučnega režnja (B). Pri obeh načrtih je enaka nizka srednja doza na srce (MHD = 12,4 Gy). Pri drugem bolniku je pomembno večji volumen ≥ 15 Gy (V15) za levi ventrikel (LV) in levo sprednjo arterijo (LADCA). LV V15 = 9,3 % (A), 26,7 % (B); LADCA V15 = 39,6 % (A), 56,5 % (B).



Slika 3: Prikazana je povprečna doza na srce glede na obsevalne tehnike in leto obsevanja. Pri pooperativnem obsevanju raka dojk z izboljšanjem obsevalnih tehnik povprečna doza na srce pada (povprečna doza na srce je povzeta po referencah [23, 29–33]).

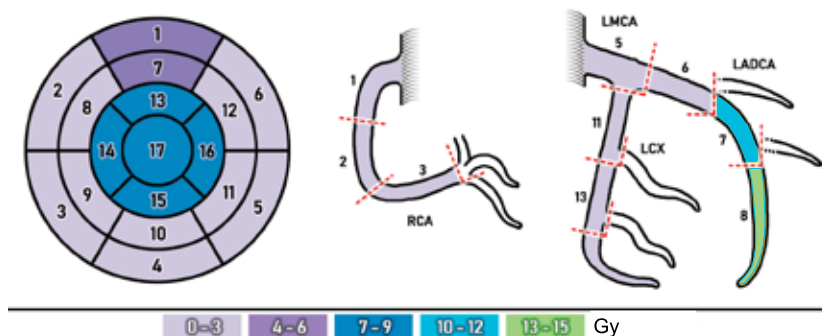


Slika 4: Dozovolumski parametri obsevalnega načrta se ob podobni vrednosti povprečne doze na celotno srce razlikujejo za posamezne srčne strukture.



Legenda: LADCA – leva sprednja koronarna arterija; MHD – povprečna doza na srce; Gy – gray; V15 – volumen, ki prejme 15 Gy ali več.

Slika 5: Prikaz polarne mape srednjih vrednosti povprečnih doz na podlagi 17-segmentnega modela levega prekata ter shematski prikaz prejetih doz koronarnih arterij.



Legenda: številke označujejo posamezne segmente levega prekata in koronarnih arterij; LADCA – leva sprednja koronarna arterija; LMCA – leva glavna koronarna arterija; LCX – obkrožujoča veja leve koronarne arterije; RCA – desna glavna koronarna arterija; Gy – gray.

Posamezni srčni segmenti so lahko različno občutljivi na ionizirajoče sevanje. Zaradi tega bi bilo smiselno, da bi v prihodnje za vsakega bolnika ob načrtovanju obsevanja s pomočjo atlasov vrisali tudi posamezne srčne strukture in obsevalni načrt s tem dodatno optimizirali [18, 35–38]. Šele nedavno so objavili več raziskav, v katerih doznovolumske parametre posameznih srčnih struktur povezujejo s pojavom pomembnejših srčnih zapletov po obsevanju raka dojke in pljuč (slika 6). Čeprav je taka obravnava brez pomoči samodejnega vrisovanja lahko zamudna, pa omogoča oceno absorbirane doze ionizirajočega sevanja za vsako posamezno srčno strukturo ter tudi povezavo z možnimi okvarami, prikazanimi z različnimi diagnostičnimi preiskavami, kot so ehokardiografija, magnetna resonanca srca in enofotonska emisijska računalniška tomografija srca. Skupna ameriška in evropska priporočila za oceno delovanja srca z ehokardiografijo predlagajo opis motenj krčljivosti srčne mišice z uporabo segmentnih modelov srčne mišice, primer je 17-segmentni model levega prekata [39–41] (slika 5).

Pri načrtovanju obsevanja, oceni obsevalnih načrtov ter pri izvedbi obsevanja moramo upoštevati, da obstajajo razlike v načrtovani in dejanski absorbirani dozi v predelu tarčnih volumnov in zdravih organov zaradi inter- in intrafrakcijskih premikov. Izračunana doza v načrtovalnem sistemu ne pomeni nujno povprečne absorbirane doze, ki jo bolniki dejansko prejmejo med zdravljenjem [14]. Predvsem moramo biti pozorni, če je srce »tik do roba« zaščiten z lamelami večlistnega kolimatorskega sistema in če nato sledi strm dozni gradient. V takšnem primeru lahko že minimalna odstopanja pri nastavitvi znotraj tolerančnih vrednosti (< 5 mm) pomembno spremenijo dejansko absorbirano dozo na srce [42]. Majhne napake v nastavitvi bolnika lahko torej vodijo v visoke absorbirane doze manjšega predela srčne mišice. To deloma pojasnjuje, da se v nekaterih raziskavah motnje perfuzije z enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo po obsevanju pojavijo tudi pri bolnicah, pri katerih je bila izračunana doza na srce le minimalna [14,15]. Pri raku pljuč in raku požiralnika so ugotovili, da imajo intrafrakcijski premiki med obsevanjem v smeri mediastinuma lahko vpliv na celotno preživetje bolnikov [43].

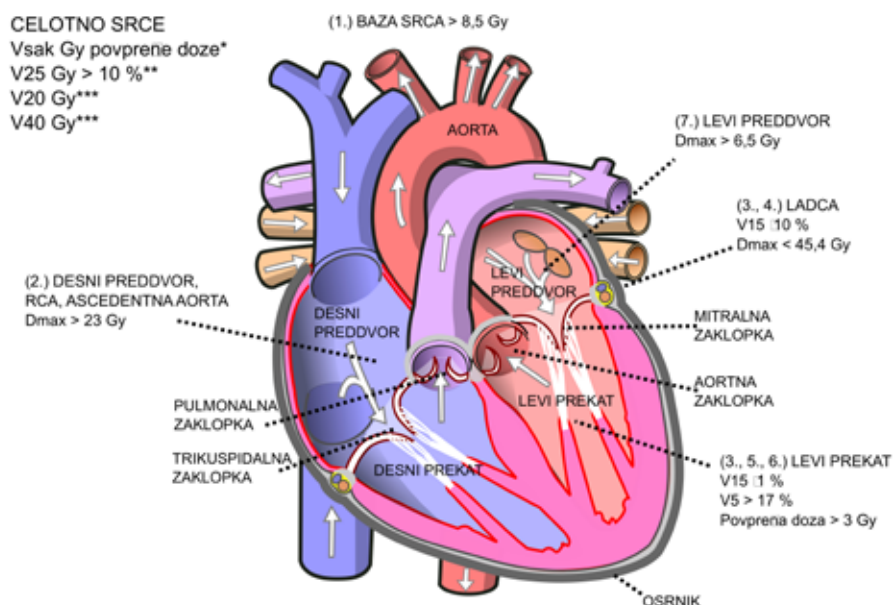
Za natančnejšo določitev tveganja pri posameznem bolniku je smiselno upoštevati individualno analizo obsevalnega načrta z morebitno heterogeno razporeditvijo doze znotraj srca ter vključiti druge dejavnike, neodvisne od obsevanja [13, 44]. Kajenje, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, višji indeks telesne mase, kronična obstruktivna pljučna bolezen, starost, hiperlipidemija, družinska obremenjenost za srčne dogodke in telesna neaktivnost že sami po sebi povečajo verjetnost nenadnega srčnega dogodka, z obsevanjem pa še dodatno [6,15,45]. Stopnjo kliničnih srčno-žilnih zapletov povečuje tudi sistemska terapija s citostatiki, tarčno, hormonsko zdravljenje in imunoterapija [3, 46, 47]. Četrtna do tretjina bolnikov z rakom pljuč ima pridruženo obolenje srca (najpogosteje v povezavi s kajenjem) [48]. V primerjavi z bolniki brez pridruženih obolenj pa je pri bolnikih z rakom pljuč in komorbiditeto večje dveletno kumulativno tveganje za pomemben srčni dogodek po obsevanju (2,5 % : 11,7 %) [49]. Tudi bolnice z rakom dojke in predhodno ishemično boleznijo srca imajo več kot šestkrat večje tveganje za ponovni pomemben srčni dogodek po obsevanju v primerjavi z zdravimi ženskami [11]. Glede na veliko tveganje srčno-žilnih zapletov po obsevanju prsnega koša bi bilo smiselno v sledenje bolnikov vpeljati tudi kardiološko sledenje, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja.

ZAKLJUČEK

Na poti do bolj jasne ocene individualnega tveganja za pojav okvare srca pri posamezniku je še veliko izzivov. Povprečna absorbirana doza srca kaže le neko splošno verjetnost okvare srca, ne pa nujno tudi posameznih srčnih struktur. Idealno je, da dozo

na posamezne srčne segmente že zdaj vključimo v optimizacijo obsevalnih načrtov. Ocena doznovolumskih parametrov posameznih segmentov, predvsem prekatov in koronarnih arterij, bo v prihodnosti pripomogla k razumevanju njihove občutljivosti na ionizirajoče sevanje ter oblikovanju natančnejših priporočil za kardiološko sledenje bolnikov po zaključenem obsevanju pljučnega raka ali raka dojke.

Slika 6: Doznovolumske omejitve za celotno srce in posamezne srčne strukture za pojav pomembnih srčnih dogodkov.



Legenda: LADCA – leva sprednja koronarna arterija; RCA – desna glavna koronarna arterija; Gy – gray; Vx – volumen, ki prejme x Gy; Vx % – volumen na x-dozi v odstotkih; EQD2 – ekvivalentna doza pri 2 Gy na frakcijo; α/β – razmerje α/β je doza v Gy, pri kateri je delež linearnega in kvadratnega dela poškodb zaradi ionizirajočega sevanja enak; Dmax – maksimalna doza; Dmean – povprečna absorbirana doza. Avtor izvirne slike: Wapcaplet – lastno delo; licenca: CC BY-SA 3.0; vir: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=830253>.

* Za vsak gray sevanja, ki ga absorbira celotno srce, se relativno tveganje za ishemično bolezen srca ali nenadno srčno smrt poveča za 7,4–16,5 % [15, 22].

** Po priporočilih QUANTEC (angl. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) je ob standardnem dnevnem obsevalnem odmerku 2 Gy v uporabi doznovolumski parameter za srce V25 < 10 %. Ob upoštevanju omenjene omejitve model predpostavlja manj kot 1-odstotno verjetnost umrljivosti zaradi okvare srca 15 let po koncu obsevanja [13].

*** Volumen srca, ki prejel 20 Gy ali več in/ali 40 Gy ali več je bil povezan s slabšim preživetjem v raziskavi RTOG 0617 [28].

1. Bolniki, ki na področje baze srca med obsevanjem prejmejo > 8,5 Gy, imajo statistično slabše preživetje [50].
2. Maksimalna doza > 23 Gy na predel desnega atrija, desne glavne koronarne arterije in ascendentne aorte (EQD2, $\alpha/\beta = 2$ Gy) je bila povezana s slabšim preživetjem [51].
3. Volumen leve sprednje koronarne arterije, ki je prejel 15 Gy ali več, je bil povezan s pomembnim srčnim dogodkom oziroma s smrtjo iz katerega koli vzroka. Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi je bil volumen levega prekata, ki prejme 15 Gy ali več, povezan z večjo verjetnostjo pomembnega srčnega dogodka [25].
4. 10-letno tveganje za srčno smrt, povzročeno z obsevanjem, je majhno ob povprečni dozi na srce < 3 Gy in maksimalni dozi na levo sprednjo koronarno arterijo < 45,4 Gy (EQD2, $\alpha/\beta = 3$ Gy) [52].
5. Volumen levega prekata, ki prejme 5 Gy ali več, je bil povezan z akutnim koronarnim dogodkom pri srednjem času sledenja 7,6 leta po obsevanju [22].
6. Doze, višje od 3 Gy na posameznih segmentih levega prekata, so bile povezane z večjo verjetnostjo prizadetosti srčnih struktur [18].
7. Maksimalna doza, ki jo je prejel levi atrij (srednja vrednost 6,5 Gy, razpon 0,009–197 Gy, EQD2), in doza, ki jo je prejelo 90 % volumna zgornje vene kave (srednja vrednost 0,59 Gy, EQD2, razpon 0,003–70 Gy), sta bili pri stereotaktičnem obsevanju pljučnih tumorjev povezani z višjo stopnjo umrljivosti, ki ni bila povezana z rakom [53].

LITERATURA

1. Zadnik V, Primc Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si 2021. <http://www.slora.si/osnovni-podatki-o-posameznem-raku2> (accessed March 4, 2021).
2. SEER*Stat Databases - SEER Research Data n.d. <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/> (accessed April 4, 2021).
3. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, Mewilliam A, Schmitt M, et al. STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions 2021. doi:10.1016/j.jtho.2020.11.002.
4. ZDRAVSTVENO STANJE PREBIVALSTVA n.d. https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2016/2.1_umrljivost_za_2016_koncnal.pdf (accessed April 4, 2021).
5. Weberpals J, Jansen L, Müller OJ, Brenner H. Long-term heart-specific mortality among 347 476 breast cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy: a registry-based cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:3896–903. doi:10.1093/eurheartj/ehy167.
6. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V., Thavendiranathan P, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol* 2017;2:88. doi:10.1001/jamacardio.2016.3841.
7. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* 2015;116:45–50. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.021.
8. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127–35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
9. Cheng M, Jolly S, Quarshie WO, Kapadia N, Vigneau FD, Kong FM. Modern radiation further improves survival in non-small cell lung cancer: An analysis of 288,670 patients. *J Cancer* 2019;10:168–77. doi:10.7150/jca.26600.
10. Borrás JM, Lievens Y, Barton M, Corral J, Ferlay J, Bray F, et al. How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2016;119:5–11. doi:10.1016/j.radonc.2016.02.016.
11. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656–65. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.064.
12. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding Radiation-induced Cardiovascular Damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol* 2013;25:617–24. doi:10.1016/j.clon.2013.06.012.
13. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77–85. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.093.
14. Kaidar-Person O, Zagar TM, Oldan JD, Matney J, Jones EL, Das S, et al. Early cardiac perfusion defects after left-sided radiation therapy for breast cancer: is there a volume response? 2017;164:253–62. doi:10.1007/s10549-017-4248-y.
15. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:2527. doi:10.1056/NEJMc1304601.
16. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–43. doi:10.1200/JCO.2015.63.4444.
17. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011;100:167–75. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.016.
18. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac Structure Injury After Radiotherapy for Breast Cancer: Cross-Sectional Study With Individual Patient Data. *J Clin Oncol* 2018;36:2288–96. doi:10.1200/JCO.2017.77.6351.
19. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431–9. doi:10.1200/JCO.2003.07.131.
20. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial Infarction Mortality Risk After Treatment for Hodgkin Disease: A Collaborative British Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007;99:206–14. doi:10.1093/jnci/djk029.
21. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, Daniels TB, Rule WG, Schild SE, et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;14779072.2018.1538785. doi:10.1080/14779072.2018.1538785.
22. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol* 2017;35:1171–8. doi:10.1200/JCO.2016.69.8480.
23. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2017;JCO.2016.72.072. doi:10.1200/JCO.2016.72.072.
24. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality After Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308–15. doi:10.1200/JCO.2008.20.2267.
25. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Rawal B, Bredfeldt J, et al. Association of Left Anterior Descending Coronary Artery Radiation Dose with Major Adverse Cardiac Events and Mortality in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7:206–19. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6332.

26. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity Score-based Comparison of Long-term Outcomes With 3-Dimensional Conformal Radiotherapy vs Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2012;84:1078–85. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.015.
27. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187–99. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
28. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56–62. doi:10.1200/JCO.2016.69.1378.
29. Pierce LJ, Feng M, Griffith KA, Jagsi R, Boike T, Dryden D, et al. Recent Time Trends and Predictors of Heart Dose From Breast Radiation Therapy in a Large Quality Consortium of Radiation Oncology Practices. *Int J Radiat Oncol* 2017. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.022.
30. Mulliez T, Veldeman L, Speleers B, Mahjoubi K, Remouchamps V, Van Greveling A, et al. Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol* 2015;114:79–84. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.038.
31. Drost L, Yee C, Lam H, Zhang L, Wronski M, McCann C, et al. A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 2018;18:e819–24. doi:10.1016/j.clbc.2018.05.010.
32. Ratoša I, Jenko A, Sljivić Z, Pirnat M, Oblak I. Breast size and dose to cardiac substructures in adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy compared to tangential intensity modulated radiotherapy. *Radiol Oncol* 2020. doi:10.2478/raon-2020-0050.
33. Verbančić, Jure, Ratoša, Ivica, Šljivić, Željko, Grabec, Daša, Gojković Horvat, Andreja, Golo, Danijela, Gugić Kevo, Jasenka, Marinko, Tanja. Improvement in cardiac and lung dosimetric metrics with deep inspiration breath hold in left-sided early breast cancer radiation therapy. V: A best of ASCO meeting : book of abstracts. Zagreb: Penta, 2017. Str. 4. [COBISS.SI-ID 2718331]
34. Reshko LB, Kalman NS, Hugo GD, Weiss E. Cardiac radiation dose distribution, cardiac events and mortality in early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Dis* 2018;10:2346–56. doi:10.21037/jtd.2018.04.42.
35. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015;107. doi:10.1093/jnci/djv008.
36. Hahn E, Jiang H, Ng A, Bashir S, Ahmed S, Tsang R, et al. Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:1116–23. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.03.026.
37. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:10–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.058.
38. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, Cutter DJ, Darby SC, Jagsi R, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;122:416–22. doi:10.1016/j.radonc.2017.01.008.
39. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
40. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–42.
41. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* n.d.;2:358–67.
42. Ratoša I, Marinko T, Gojković Horvat A, Golo D, Gugić J, Ivanetič Pantar M, et al. Obsevanje raka dojke: klinični protokol. Onkološki inštitut Ljubljana. 2018. [COBISS.SI-ID 3052667]. n.d.
43. Johnson-Hart CN, Price GJ, Faivre-Finn C, Aznar MC, van Herk M. Residual Setup Errors Towards the Heart After Image Guidance Linked With Poorer Survival in Lung Cancer Patients: Do We Need Stricter IGRT Protocols? *Int J Radiat Oncol* 2018;102:434–42. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.052.
44. Plana JC, Barac A. Good News, Bad News, but Not Fake News. *Circulation* 2017;135:1413–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027552.
45. Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, Yusuf SW. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:22. doi:10.1007/s11883-017-0658-x.
46. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2016;24:52–62. doi:10.1007/s12282-016-0694-3.
47. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5195. doi:10.1097/MD.0000000000005195.
48. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coebergh JWW. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population-based study. *Lung Cancer* 1998;21:105–13. doi:10.1016/S0169-5002(98)00039-7.

49. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL, et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2976–87. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.500.
50. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C, van Herk M. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2017;85:106–13. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.053.
51. McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E, Banfill K, Abravan A, Faivre-Finn C, et al. Novel Methodology to Investigate the Effect of Radiation Dose to Heart Substructures on Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1073–81. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.06.031.
52. Beaton L, Bergman A, Nichol A, Aparicio M, Wong G, Gondara L, et al. Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;19:39–45. doi:10.1016/j.ctro.2019.08.001.
53. Stam B, Peulen H, Guckenberger M, Mantel F, Hope A, Werner-Wasik M, et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I–II NSCLC patients. *Radiother Oncol* 2017;123:370–5. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.017.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

B better
meds

Optimizirajte
ravnanje
z zdravili v vaši
bolnišnici.

MEDS.BETTER.CARE

