

# Vpliv povprečne doze na srce na umrljivost po visokodoznem obsevanju raka pljuč

## Impact of mean heart dose on mortality after high-dose radiotherapy for lung cancer

Šketa Katja<sup>1</sup>, Tomazin Anja<sup>1</sup>, Ratoša Ivica<sup>1,2</sup>, Elbl Urška<sup>3</sup>, Sojar Magdalena<sup>2</sup>, Brojan Denis<sup>2</sup>, Antolič Bor<sup>4</sup>, But Hadžić Jasna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>4</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

E-mail: jbut@onko-i.si

Poslano/Received: 16. 3. 2026

Sprejeto/Accepted: 26. 3. 2026

doi: 10.25670/oi2026-001on

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Srčno-žilni zapleti predstavljajo pomemben pozni neželeni učinek obsevanja prsnega koša pri bolnikih z rakom pljuč. Povprečna doza na srce (mean heart dose – MHD) je pogosto uporabljen dozimetrični parameter pri načrtovanju obsevanja, vendar optimalna pragovna vrednost, povezana s preživetjem bolnikov, še ni jasno opredeljena. Namen raziskave je bil oceniti vpliv MHD na celokupno preživetje bolnikov po visokodoznem obsevanju raka pljuč.

**Metode:** Retrospektivno smo analizirali bolnike z rakom pljuč, zdravljenih z obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju 2018–2022. Analizirali smo klinične značilnosti bolnikov, podatke o zdravljenju ter dozimetrične parametre iz obsevalnih načrtov. Povprečno dozo na srce smo analizirali po intervalih 5 Gy. Celokupno preživetje smo ocenili s Kaplan-Meierjevo metodo, vpliv posameznih dejavnikov pa s Coxovo regresijsko analizo.

**Rezultati:** V analizo je bilo vključenih 460 bolnikov. Srednja starost je bila 66 let, večina bolnikov pa je imela lokoregionalno napredovalo bolezen (stadij III). V srednjem času sledenja 28,5

meseca je bilo srednje celokupno preživetje 28,3 meseca (95-% IZ 25,2–31,6). Povprečna doza na srce je bila 9,09 Gy (razpon 0,05–34,79 Gy). Pri primerjavi skupin glede na prag MHD 20 Gy so bolniki z MHD < 20 Gy dosegli daljše preživetje (31,1 meseca; 95-% IZ 26,7–35,4) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy (23,5 meseca; 95-% IZ 16,2–30,8; p = 0,020). V multivariatni analizi je bila MHD ≥ 20 Gy neodvisno povezana s slabšim preživetjem (HR 1,54; 95-% IZ 1,12–2,11; p = 0,008). Pomembna napovedna dejavnika sta bila tudi starost ≥ 65 let (HR 1,66; p < 0,001) in slabše stanje zmogljivosti (HR 2,02; p < 0,001).

**Zaključek:** Povprečna doza na srce predstavlja pomemben prognostični dejavnik pri obsevanju raka pljuč. Naši rezultati kažejo, da je MHD < 20 Gy povezana z boljšim celokupnim preživetjem, kar podpira uporabo te omejitve pri načrtovanju visokodoznega obsevanja raka pljuč. Nadaljnje analize doz na posamezne srčne podstrukture bodo omogočile natančnejšo opredelitev kritičnih srčnih struktur in izboljšale individualizacijo obsevalnega načrtovanja.

**Ključne besede:** rak pljuč, obsevanje, srčno-žilni zapleti, povprečna doza na srce, doznovolumske omejitve

**ABSTRACT**

**Background:** Cardiovascular complications represent an important late adverse effect of thoracic radiotherapy in patients with lung cancer. Mean heart dose (MHD) is a commonly used dosimetric parameter in radiotherapy planning; however, the optimal threshold associated with patient survival has not yet been clearly defined. The aim of this study was to evaluate the impact of MHD on overall survival following high-dose radiotherapy for lung cancer.

**Methods:** We retrospectively analysed patients with lung cancer treated with thoracic radiotherapy at the Institute of Oncology Ljubljana between 2018 and 2022. Clinical characteristics, treatment data, and dosimetric parameters from radiotherapy plans were analysed. Mean heart dose was evaluated in 5-Gy increments. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and the impact of individual variables was assessed using Cox regression analysis.

**Results:** A total of 460 patients were included in the analysis. The mean age was 66 years, and the majority of patients had locally advanced disease (stage III). With a median follow-up of 28.5 months, the median overall survival was 28.3 months (95% CI 25.2-31.6). The mean heart dose was 9.09 Gy (range 0.05-34.79 Gy). When comparing groups according to the MHD threshold of 20 Gy, patients with MHD < 20 Gy had longer survival (31.1 months; 95% CI 26.7-35.4) compared with patients with MHD ≥ 20 Gy (23.5 months; 95% CI 16.2-30.8;  $p = 0.020$ ). In multivariable analysis, MHD ≥ 20 Gy was independently associated with worse overall survival (HR 1.54; 95% CI 1.12-2.11;  $p = 0.008$ ). Age ≥ 65 years (HR 1.66;  $p < 0.001$ ) and poorer performance status (HR 2.02;  $p < 0.001$ ) were also significant prognostic factors.

**Conclusion:** Mean heart dose represents an important prognostic factor in lung cancer radiotherapy. Our results show that MHD < 20 Gy is associated with improved overall survival, supporting the use of this constraint in high-dose radiotherapy planning for lung cancer. Further analyses of radiation dose to individual cardiac substructures may help identify critical cardiac regions and improve individualized radiotherapy planning.

**Keywords:** lung cancer, radiotherapy, cardiovascular complications, mean heart dose, dose-volume constraints

**UVOD**

Obsevanje predstavlja enega ključnih terapevtskih pristopov pri zdravljenju raka pljuč. Z napredkom sistemskega zdravljenja in večjo učinkovitostjo lokalnih terapevtskih pristopov se preživetje bolnikov postopoma podaljšuje, zato postajajo pozni zapleti zdravljenja vedno pomembnejši vidik celostne obravnave. Med pomembnejšimi zapleti obsevanja prsnega koša so srčno-žilni zapleti, ki lahko pomembno vplivajo na morbiditeto in umrljivost bolnikov [1, 2].

Z obsevanjem povzročena srčna bolezen je dobro opisana pri bolnikih z rakom dojke in Hodgkinovim limfomom, kjer se klinično izrazi šele več let po zdravljenju [3]. Pri bolnikih z rakom pljuč pa se srčni dogodki pogosto pojavijo že v prvih letih po obsevanju, kar je verjetno posledica višjih doz na srce med obsevanjem ter pogoste prisotnosti kardiovaskularnih komorbidnosti v tej populaciji bolnikov [4, 5].

V zadnjih letih so številne raziskave pokazale povezavo med dozami na srce in kliničnimi izidi zdravljenja [5-7]. Nekatere študije so poročale o povezavi med višjimi dozami na srce in slabšim celokupnim preživetjem, druge pa predvsem o večji pojavnosti srčnih dogodkov po radioterapiji [6, 8]. Kljub temu optimalna doznovolumska omejitev za srce še ni jasno določena in ostaja

predmet nadaljnjih raziskav.

V klinični praksi se povprečna doza na srce (*angl. mean heart dose – MHD*) pogosto uporablja kot pomemben dozimetrični parameter pri načrtovanju obsevanja prsnega koša. Namen teh omejitev je predvsem zmanjšati verjetnost akutnih in poznih srčnih zapletov, zlasti vnetja osrčnika ter drugih srčno-žilnih dogodkov [8-10]. V literaturi so bile predlagane tudi nekatere nižje meje MHD, ki naj bi bile povezane z boljšim preživetjem, na primer 10 Gy [11], vendar so takšne omejitve pri visokodoznem obsevanju lokalno napredovalega raka pljuč pogosto težko dosegljive zaradi obsežnih mediastinalnih obsevalnih volumnov. Večina dosedanjih raziskav opisuje predvsem linearno povezavo med naraščajočo dozo na srce in slabšim preživetjem ali večjo pojavnostjo srčnih dogodkov, vendar jasna doznovolumska omejitev, ki bi bila neposredno povezana z izboljšanjem preživetja, v literaturi ni enotno opredeljena [5, 6, 12]. V tej raziskavi smo zato želeli dodatno raziskati povezavo med MHD in umrljivostjo po visokodoznem obsevanju raka pljuč ter oceniti, ali je mogoče določiti klinično uporabno mejo MHD, ki bi bila povezana z izidi zdravljenja.

**MATERIALI IN METODE**

Izvedli smo retrospektivno analizo bolnikov z rakom pljuč, zdravljenih z obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Raziskava je bila izvedena v skladu z etičnimi načeli Helsinške deklaracije, s potrditvijo na institucionalni Komisiji za oceno protokolov kliničnih raziskav (ERIDEK-0054/2025) in Etični komisiji (ERIDEK-0060/2025).

V raziskavo smo vključili bolnike z inoperabilnim rakom pljuč, zdravljene z radikalnim ali visokodoznim paliativnim obsevanjem prsnega koša v obdobju med 1. januarjem 2018 in 31. decembrom 2022. Bolnike smo identificirali iz baze retrospektivne raziskave »Vpliv okužbe s SARS-CoV-2 na prognozo malignega obolenja« ter iz baze bolnikov z lokalno omejenim drobnoceličnim rakom pljuč (LS SCLC). Vključitveno merilo je bil lokalno napredovali rak pljuč, zdravljen z obsevanjem, izključitveno pa nizkodozno paliativno obsevanje ter neustrezen planirni CT za dozimetrično analizo (brez intravenskega kontrasta).

Klinične podatke smo pridobili iz raziskovalnih baz in jih dopolnili z medicinsko dokumentacijo Onkološkega inštituta Ljubljana. Zbrali smo demografske podatke bolnikov, podatke o pridruženih boleznih, stadiju bolezni in specifičnem onkološkem zdravljenju, vključno z obsevanjem (začetek in konec zdravljenja, obsevan predel, število frakcij in celokupna doza). Zaplete zdravljenja smo opredelili po CTCAE v5.0 [13].

Iz obsevalnih načrtov smo pridobili doznovolumske parametre iz doznovolumskih histogramov. Analizirali smo predvsem MHD po naraščajočih intervalih 5 Gy. Za dodatno oceno porazdelitve doze smo na planirnih CT-posnetkih s pomočjo samodejne segmentacije vrisali 17 srčnih podstruktur in iz obsevalnih načrtov pridobili ustrezne dozimetrične parametre.

Celokupno preživetje smo opredelili kot čas od diagnoze do smrti zaradi katerega koli vzroka oziroma do 30. 12. 2025 (datum zaključka analize). Osnovne značilnosti bolnikov smo prikazali z opisno statistiko. Kontinuirane spremenljivke smo spremenili v dihotomne: MHD glede na dozni prag in starost < 65/≥ 65 let. Stadije smo združili v I-II, IIIA in IIIB-C in stanje zmogljivosti v 0-1 in 2-3. Preživetje smo analizirali s Kaplan-Meierjevo metodo, razlike med skupinami pa z log-rank testom. Za oceno vpliva kliničnih in dozimetričnih dejavnikov na preživetje smo uporabili Coxovo regresijsko analizo, pri čemer smo statistično značilnost določili pri  $p < 0,05$ . Vse statistično značilne spremenljivke smo vstavili v multivariatno analizo.

## REZULTATI

V analizo je bilo vključenih 460 bolnikov z rakom pljuč, zdravljenih z obsevanjem prsnega koša. Osnovne značilnosti bolnikov, tumorja in zdravljenja so prikazane v tabeli 1.

Tabela 1: Značilnosti bolnikov, tumorjev in zdravljenja raka pljuč.

	N = 460 (%)
<b>Starost (leta)</b>	66 (razpon 36–88)
<b>ECOG PS</b>	
0	72 (15,7)
1	255 (55,4)
2	112 (24,3)
3	21 (4,6)
<b>Spol</b>	
M	277 (60,2)
Ž	183 (39,8)
<b>Patohistologija</b>	
Adenokarcinom	(31,7)
Ploščatocelični rak	(36,7)
Drobnocelični rak	(25)
<b>Stadij</b>	
I-II	51 (11,1)
IIIA	170 (37,0)
IIIB-C	239 (51,9)
<b>TNM</b>	
T0/Tx	10 (2,2)
T1	65 (14,1)
T2	83 (18,0)
T3	113 (24,6)
T4	189 (41,1)
N0	51 (11,1)
N1	70 (15,2)
N2	230 (50,0)
N3	109 (23,7)
M0	460 (100)
<b>Zdravljenje</b>	
Kirurgija	75 (16,3)
Radioterapija	460 (100)
Sistemsko zdravljenje	334 (72,6)
<b>Vrsta sistemskega zdravljenja</b>	
Neoadjuvantna/adjuvantna kemoterapija	3 (0,7)
Konsolidacijska imunoterapija	102 (22,2)
Sočasna/sekvenčna kemoterapija	285 (62,0)
<b>Vrsta obsevalnega zdravljenja</b>	
Radikalno	358 (77,8)
Adjuvantno	44 (9,6)
Neoadjuvantno	6 (1,3)
Visokodozna paliacija	52 (11,3)
<b>Obsevalna tehnika</b>	
3D-CRT	168 (36,5)
IMRT	7 (1,5)
VMAT	285 (62,0)
<b>Obsevalni režimi</b>	
1,5 Gy 2 x/dan do 45 Gy	4 (0,9)
1,8–2,2 Gy 1 x/dan do 50–66 Gy	393 (85,4)
2,75–2,85 Gy 1 x/dan do 36–55 Gy	27 (5,9)
3 Gy 1 x/dan do 30–51 Gy	35 (7,6)
4 Gy/dan do 37 Gy	1 (0,2)

Okrajšave: ECOG PS – stanje zmogljivosti (Eastern Cooperative Oncology Group), 3D-CRT (tridimenzionalna konformna radioterapija), IMRT (intenzivno modulirana radioterapija), VMAT (volumetrična ločna radioterapija)

Srednji čas sledenja bolnikov je bil 28,5 meseca (razpon 1,6–95,6 meseca). Ob času analize je bilo živih 113 bolnikov (24,6 %). Mediano celokupno preživetje za celotno kohorto je bilo 28,3 meseca (95-% interval zaupanja [IZ] 25,2–31,6 meseca). Najpogostejši vzrok smrti je bil rak pljuč (n = 243; 70 %), medtem ko je 65 bolnikov (19 %) umrlo zaradi srčnih ali neznanih vzrokov.

Večina bolnikov je bila zdravljena z namenom ozdravitve (radikalno, neoadjuvantno ali adjuvantno zdravljenje; n = 408; 88,7 %), pri 52 bolnikih (11,3 %) pa je bilo zdravljenje izvedeno z visokodoznim paliativnim namenom. Tarčni volumen obsevanja je zajemal primarni tumor pri 44 bolnikih (9,6 %), mediastinalne in hilarne bezgavke pri 40 bolnikih (8,7 %), pri večini bolnikov pa oba volumna (n = 376; 81,7 %).

Zaplete zdravljenja stopnje G3 ali več smo zabeležili pri približno tretjini bolnikov, najpogosteje v povezavi s sistemskim zdravljenjem. Ezofagitis G3 smo zabeležili pri 4,1 % in obsevalni pnevmonitis pri 2,2 % bolnikov. Večina neželenih učinkov je bila prehodne narave in obvladljiva s standardno podporno terapijo.

V opazovanem obdobju je prišlo do ponovitve bolezni pri 309 bolnikih (67,2 %). Mediani čas do ponovitve bolezni je bil 34,7 meseca (95-% IZ 29,4–39,9 meseca). Najpogosteje je bila ugotovljena oddaljena ponovitev bolezni (n = 146; 31,7 %), sledile so kombinirane lokalne in oddaljene ponovitve (n = 59; 12,8 %), lokalne ponovitve (n = 44; 9,6 %), lokalne in regionalne ponovitve (n = 35; 7,6 %) ter regionalne ponovitve bolezni (n = 21; 4,6 %).

Med 460 bolniki jih je bilo 131 (28,5 %) brez pridruženih bolezni pred začetkom zdravljenja, medtem ko jih je 329 (71,5 %) že imelo pridružene bolezni. Po zdravljenju smo nove srčno-žilne bolezni ugotovili pri 72 bolnikih (15,7 %), tako da se je skupno število bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi povečalo na 341 (74,1 %). Bolniki s pridruženimi boleznimi pred zdravljenjem so imeli večje tveganje za pojav novih srčnih dogodkov po zdravljenju (18,2 % proti 9,2 %; p = 0,016) (slika 1).

Bolniki brez pridruženih bolezni pred začetkom zdravljenja so živeli nekoliko dlje kot bolniki s pridruženimi boleznimi (32,7 proti 27,6 meseca), vendar razlika ni bila statistično značilna (log-rank p = 0,071).

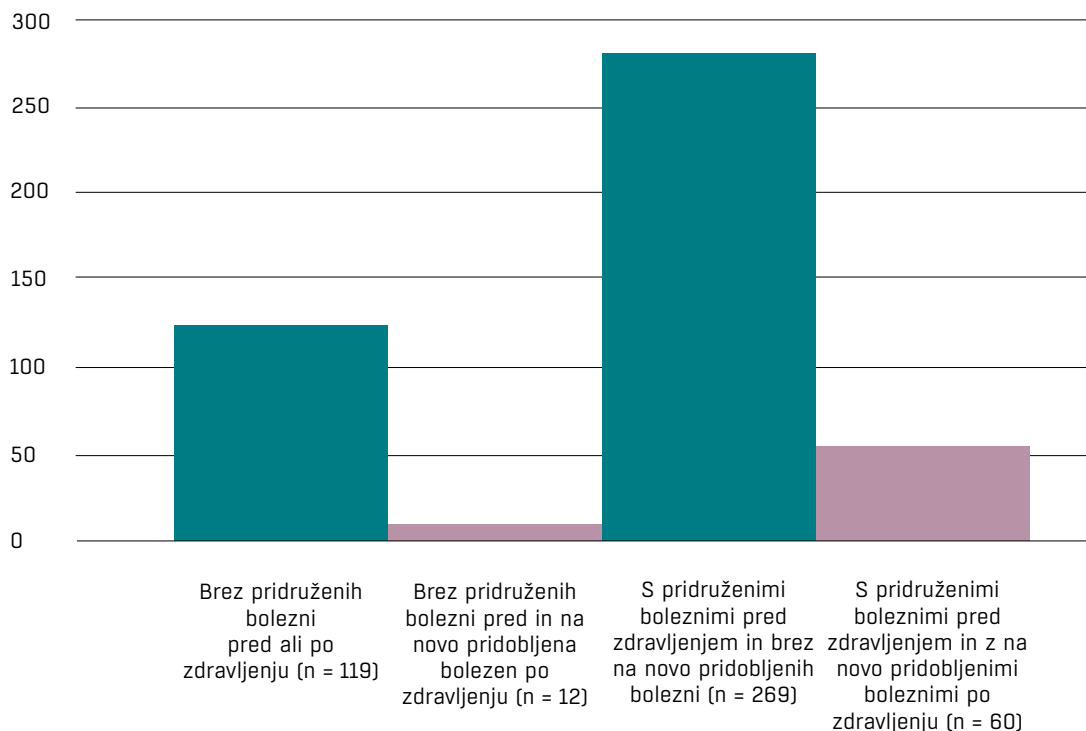
MHD je bila 9,09 Gy (razpon 0,05–34,79 Gy). Povprečna doza na srce je bila linearno povezana s preživetjem bolnikov (tabela 2). Ni bilo razlik v srednjem preživetju med skupinama z MHD < 5 proti ≥ 5 Gy (p = 0,643), < 10 proti ≥ 10 Gy (p = 0,098) in < 15 proti ≥ 15 Gy (p = 0,480). Pri primerjavi srednjega preživetja skupin glede na MHD 20 Gy so imeli bolniki z MHD < 20 Gy daljše preživetje (31,1 meseca; 95-% IZ 26,7–35,4 meseca) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy (23,5 meseca; 95-% IZ 16,2–30,8 meseca), razlika pa je bila statistično značilna (log-rank p = 0,020) (slika 2).

Tabela 2: Porazdelitev bolnikov glede na povprečno dozo na srce (MHD) po intervalih 5 Gy in njihovo srednje preživetje.

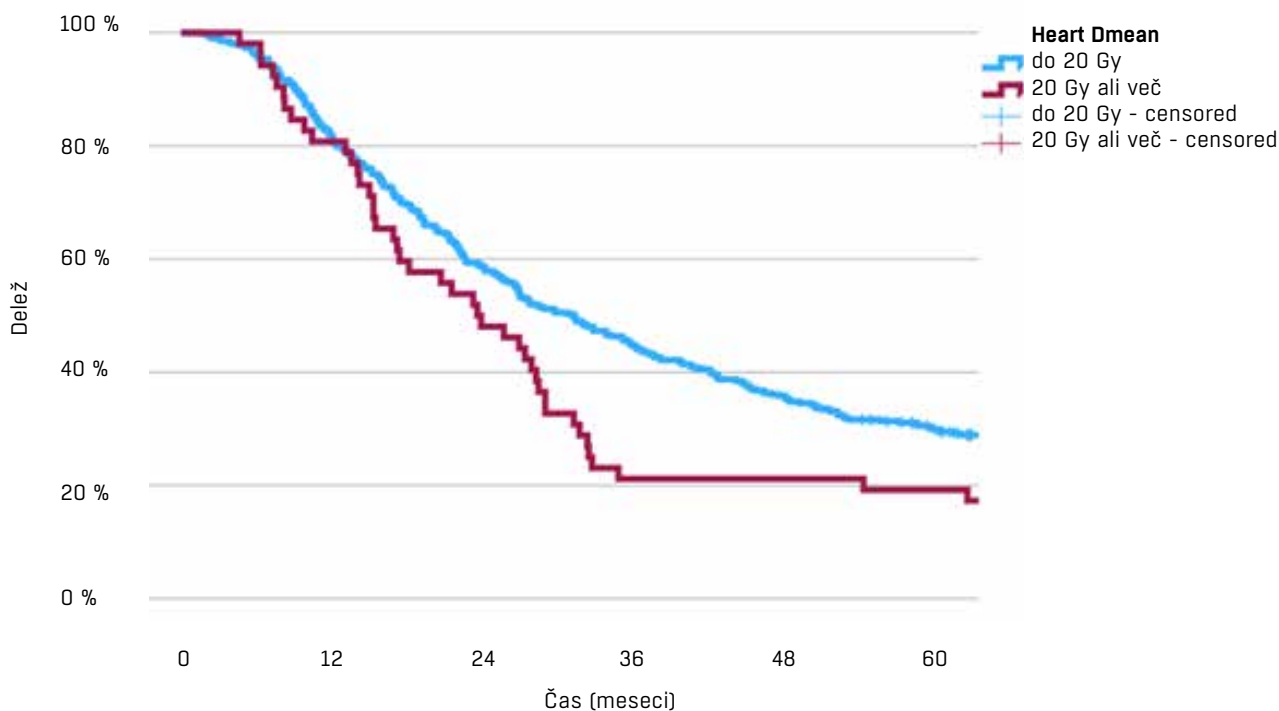
MHD (Gy)	N (%)	Srednje preživetje (m)
0–5	129(28)	31,2
5–10	120 (26,1)	36,2
10–15	94 (20,4)	26,9
15–20	65 (14,1)	26,8
20–25	37 (8,0)	23,8
25–30	13 (2,8)	23,1
≥ 30	2 (0,4)	18,1

Okrajšave: MHD – srednja doza na srce (Mean heart dose)

Slika 1: Število bolnikov pred ali po zdravljenju in pridružene bolezni.



Slika 2: Preživetje bolnikov glede na povprečno dozo na srce (MHD < 20 Gy proti ≥ 20 Gy; p = 0,020).



Analiza podskupin je pokazala, da je bil vpliv povprečne doze na srce izrazitejši pri bolnikih brez predhodno prisotnih srčno-žilnih bolezni. V tej skupini so bolniki z MHD < 20 Gy dosegli daljše preživetje (37,5 meseca) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy (20,6 meseca) (log-rank  $p = 0,028$ ). Pri bolnikih s predhodno prisotnimi srčno-žilnimi boleznimi razlika v preživetju glede na MHD ni bila statistično značilna ( $p = 0,190$ ). (slika 3)

Preživetje se ni statistično značilno razlikovalo glede na tehniko obsevanja (3D-CRT proti VMAT) ( $p = 0,072$ ). Prav tako na preživetje niso imeli vpliva spol ( $p = 0,303$ ), histologija ( $p = 0,500$ ) in pridružene bolezni ( $p = 0,071$ ). Nasprotno so starost ( $p < 0,001$ ), stadij ( $p = 0,008$ ) in stanje zmogljivosti ( $p < 0,001$ ) pomembno vplivali na celokupno preživetje v univariatni analizi.

Multivariatna Coxova regresijska analiza je pokazala, da je bila povprečna doza na srce ≥ 20 Gy neodvisno povezana s slabšim celokupnim preživetjem (HR 1,54; 95-% IZ 1,12–2,11;  $p = 0,008$ ). Tudi starost ≥ 65 let je bila pomemben napovedni dejavnik slabšega preživetja (HR 1,66; 95-% IZ 1,31–2,09;  $p < 0,001$ ).

Stadij bolezni je bil kot celota statistično značilen dejavnik v modelu ( $p = 0,013$ ). V primerjavi s stadijem I-II so imeli bolniki s stadijem IIIB-C pomembno slabše preživetje (HR 1,58; 95-% IZ 1,10–2,27;  $p = 0,013$ ), medtem ko razlika pri stadiju IIIA ni bila statistično značilna (HR 1,23; 95-% IZ 0,84–1,80;  $p = 0,284$ ).

Pomemben napovedni dejavnik preživetja je bil tudi slabši status zmogljivosti (PS 2–3), ki je bil povezan z več kot dvakrat večjim tveganjem smrti (HR 2,02; 95-% IZ 1,61–2,55;  $p < 0,001$ ).

## RAZPRAVA

Naša raziskava potrjuje klinični pomen omejevanja povprečne doze na srce pri visokodoznem obsevanju raka pljuč. Ugotovili smo, da je povprečna doza na srce ≥ 20 Gy neodvisno povezana s slabšim celokupnim preživetjem tudi po prilagoditvi na starost, stadij bolezni in stanje zmogljivosti. Bolniki z MHD < 20 Gy so imeli statistično značilno daljše preživetje, kar kaže, da je omejevanje doze na srce pomemben dejavnik pri načrtovanju obsevanja.

Prikazani rezultati so skladni z več raziskavami, ki so pokazale povezavo med dozami na srce in kliničnimi izidi zdravljenja.

Analiza randomizirane raziskave RTOG 0617 je pokazala povezavo med višjimi dozami na srce in slabšim preživetjem pri bolnikih z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč [1], metaanaliza Pan in sod. pa je potrdila vpliv MHD na srčno-žilne zaplete in preživetje bolnikov [6]. Medtem tri raziskave povezave med MHD in preživetjem niso potrdile [4, 8, 14].

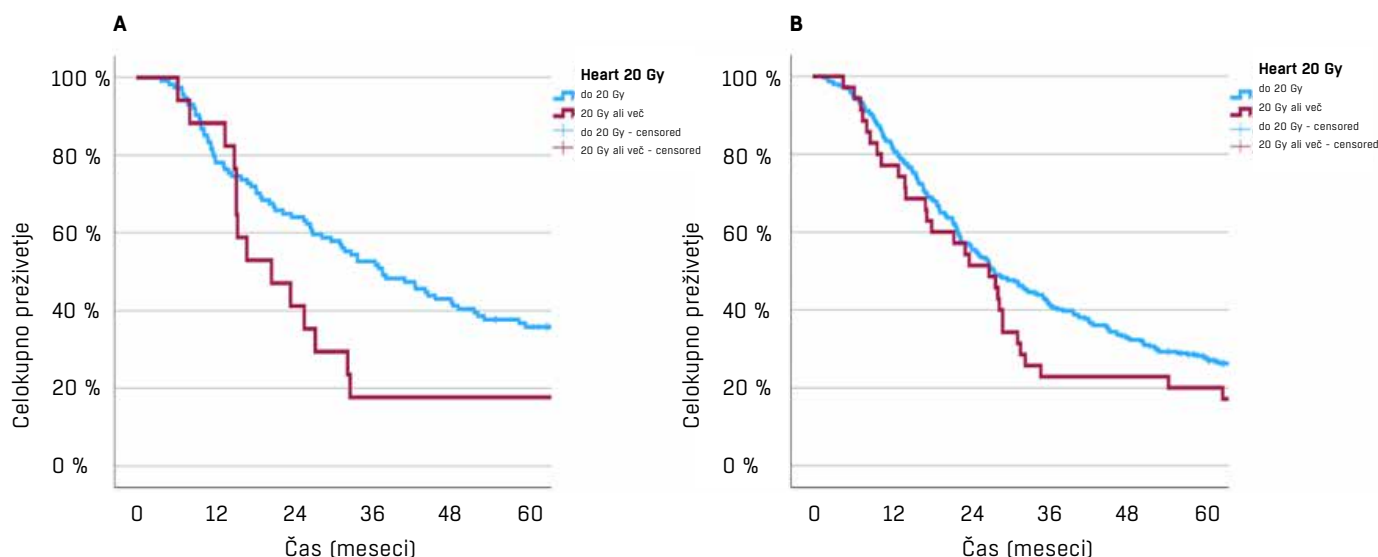
Večina dosedanjih raziskav opisuje predvsem linearno povezavo med naraščajočo srednjo vrednostjo povprečne doze na srce in slabšimi izidi brez jasno opredeljene pragovne vrednosti. V dveh retrospektivnih raziskavah so pokazali, da lahko nizkodozna omejitev MHD ≥ 10 Gy oziroma ≥ 11,88 Gy pomembno vpliva na preživetje bolnikov [11, 15]. Pri bolnikih z inoperabilnim loko-regionalno napredovalim rakom pljuč in patološkimi mediastinalnimi bezgavkami pa je takšno omejitev pogosto težko doseči zaradi obsežnih mediastinalnih obsevalnih volumnov. V naši kohorti bolnikov MHD 10 Gy ni pomembno vplivala na preživetje, pokazali pa smo pomemben vpliv višje dozne omejitve MHD 20 Gy, saj so bolniki, pri katerih smo dosegli MHD < 20 Gy, imeli za približno 8 mesecev daljše srednje preživetje. Razlika je bila še izrazitejša pri bolnikih brez pridruženih bolezni, kjer je bila razlika v preživetju skoraj 17 mesecev (37,5 proti 20,6 meseca) v primerjavi z bolniki z MHD ≥ 20 Gy.

V edini raziskavi, kjer so do sedaj opredelili pomen praga MHD 20 Gy, so pokazali povezavo med MHD ≥ 20 Gy in povečanim tveganjem za srčne dogodke po obsevanju, medtem ko vpliva MHD na preživetje niso dokazali [4]. Naši rezultati tako dodatno potrjujejo, da prag 20 Gy predstavlja realistično in klinično uporabno omejitev pri visokodoznem obsevanju raka pljuč in bi ga lahko vključili v obsevalne protokole s ciljem izboljšanja preživetja. V mednarodnih smernicah je omejitev MHD < 20 Gy trenutno priporočena s ciljem zmanjšanja tveganja za pomembne srčno-žilne dogodke [10].

Prav tako smo pokazali, da je MHD < 20 Gy povezana z boljšim preživetjem ne glede na uporabljeno tehniko obsevanja, kar potrjuje izsledke sekundarne analize RTOG 0617, kjer v standardni roki z dozo 60 Gy niso ugotovili razlik v preživetju med tehnikama IMRT in 3D-CRT [16].

Povezava med srčno dozo in preživetjem ima lahko več razlag. Obsevanje lahko povzroči mikrovaskularno poškodbo, vnetje,

Slika 3: Preživetje bolnikov glede na povprečno dozo na srce (MHD < 20 Gy proti ≥ 20 Gy) – A brez pridruženih bolezni ( $p = 0,028$ ) in B s pridruženimi boleznimi ( $p = 0,190$ ).



fibrozo miokarda in pospešen razvoj koronarne ateroskleroze, kar lahko vodi do srčnega popuščanja, koronarne bolezni ali aritmij [3, 5]. Zanimivo je, da v naši raziskavi vpliva MHD na preživetje v podskupini bolnikov s pridruženimi srčno-žilnimi boleznimi nismo dokazali. Možna razlaga je lahko vpliv drugih prognostičnih dejavnikov ali potencialni protektivni učinek kardiovaskularnih zdravil.

MHD lahko deloma odraža tudi obseg mediastinalne bolezni, saj večji tarčni volumni obsevanja pri bolnikih z obsežnejšo prizadetostjo mediastinalnih bezgavk pogosto vodijo do višjih doz na srce. Kljub temu je bila MHD < 20 Gy v multivariatni analizi povezana z boljšim preživetjem ne glede na stadij bolezni.

Pomembno je poudariti, da MHD predstavlja relativno grob dozimetrični parameter. V zadnjih letih so raziskave pokazale, da so lahko volumske doze na srce (npr. V40) in doze na posamezne srčne podstrukture še pomembnejši napovedni dejavniki srčnih dogodkov in preživetja kot povprečna doza na srce [7, 11]. V naši raziskavi smo na planirnih CT-posnetkih samodejno segmentirali 17 srčnih podstruktur, kar bo omogočilo nadaljnje analize vpliva doz na posamezne srčne strukture.

Naša raziskava ima več omejitev. Gre za retrospektivno analizo iz enega centra, poleg tega nismo imeli podatkov o kajenju, ki predstavlja pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni in pomemben prognostični dejavnik preživetja. Prav tako v tej kohorti še nismo podrobno analizirali doz na posamezne srčne podstrukture in volumskih doz na srce.

Kljub tem omejitvam naši rezultati poudarjajo klinični pomen omejevanja srčne doze pri načrtovanju obsevanja raka pljuč. Po našem najboljšem vedenju prvi poročamo o neodvisnem vplivu omejitve MHD < 20 Gy na preživetje bolnikov po visokodoznem obsevanju raka pljuč.

Pomembno vprašanje ostaja, ali je predlagana mejna vrednost MHD < 20 Gy prenosljiva tudi na druge tumorje prsnega koša. Takšna prenosljivost je biološko verjetna, saj so mehanizmi obsevalne okvare srca skupni različnim boleznim, kar potrjujejo tudi podatki pri raku dojke in požiralnika, kjer je višja srčna doza povezana s slabšim izidom [3, 17, 18], vendar pa neposredna posplošitev ni možna zaradi razlik v anatomiji, porazdelitvi doze in zdravljenju, poleg tega MHD ne odraža nujno doze na posamezne srčne podstrukture [19]. Za širšo klinično uporabo teh ugotovitev so zato potrebne dodatne validacijske raziskave pri drugih torakalnih tumorjih.

## ZAKLJUČEK

Povprečna doza na srce predstavlja pomemben prognostični dejavnik pri obsevanju raka pljuč. Naši rezultati kažejo, da je MHD < 20 Gy povezana z boljšim preživetjem, kar podpira uporabo te omejitve pri načrtovanju visokodoznega obsevanja raka pljuč s ciljem izboljšanja celokupnega preživetja. Nadaljnje raziskave, zlasti analize doz na posamezne srčne podstrukture, bodo omogočile natančnejšo opredelitev kritičnih srčnih struktur in bolj individualizirano načrtovanje obsevanja.

## LITERATURA

- 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.
- Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. *Onkol Slov J Oncol* 2023;8:30-88. doi:10.25670/oi2023-005on.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98. doi:10.1056/nejmoa1209825.
- Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: Pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 2017;35:1387-94. doi:10.1200/JCO.2016.70.0229.
- Abravan A, Price G, Banfill K, Marchant T, Craddock M, Wood J, et al. Role of Real-World Data in Assessing Cardiac Toxicity After Lung Cancer Radiotherapy. *Front Oncol* 2022;12:934369. doi:10.3389/fonc.2022.934369.
- Pan L, Lei D, Wang W, Luo Y, Wang D. Heart dose linked with cardiac events and overall survival in lung cancer radiotherapy: A meta-analysis. *Med (United States)* 2020;99:E21964. doi:10.1097/MD.00000000000021964.
- 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.
- Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, et al. Cardiac events after radiation therapy: Combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1395-402. doi:10.1200/JCO.2016.71.6142.
- Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112:4-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.09.027.
- Non-Small Cell Lung Cancer. Guidelines Detail. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2025. [spletna stran na internetu] [ [pridobljeno 19. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- 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.
- Contreras JA, Lin AJ, Weiner A, Speirs C, Samson P, Mullen D, et al. Cardiac dose is associated with immunosuppression and poor survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018;128:498-504. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.017.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda: National Institutes of Health - National Cancer Institute; 2017. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 19. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.cancer.gov/>.

14. Lee CC, Zheng H, Soon YY, Foo LL, Koh WY, Leong CN, et al. Association between radiation heart dosimetric parameters, myocardial infarct and overall survival in stage 3 non-small cell lung cancer treated with definitive thoracic radiotherapy. *Lung Cancer* 2018;120:54-9. doi:10.1016/j.lungcan.2018.03.024.
15. Watanabe Y, Koide Y, Shimizu H, Aoyama T, Shindo Y, Hashimoto S, et al. Combined Impact of Coronary Artery Calcification and Heart Radiation Dose on Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Who Benefits Most from Reducing Heart Radiation Dose? *Clin Lung Cancer* 2025;26:e420-e431.e4. doi:10.1016/j.clc.2025.05.002.
16. Chun SG, Hu C, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, Bogart JA, et al. Long-Term Prospective Outcomes of Intensity Modulated Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2024;10:1111-5. doi:10.1001/jamaoncol.2024.1841.

© 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/>