

Kardiální toxicita radioterapie

Vladimír Rak^{1,2}, Petr Burkoň^{1,2}, Tomáš Kazda^{1,2}, Ludmila Hynková^{1,2}, Pavel Šlampa^{1,2}

¹Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika radiační onkologie, LF MU, Brno

Radioterapie patří k základním možnostem léčby onkologických onemocnění. Její použití však není bez rizika a může vést k vážné a dlouhodobé toxicitě. Srdce je jedním z orgánů, které mohou být touto léčbou poškozeny a je potřeba se tomuto riziku vyhnout nebo ho alespoň minimalizovat. K tomu je nutné znát jednotlivé formy jeho poškození vlivem ozáření, citlivost k ionizujícímu záření, faktory, které toto riziko dále zvyšují a samozřejmě možné strategie k jeho minimalizaci.

Klíčová slova: radioterapie, srdce, toxicita, ischemická choroba srdeční.

Cardiac toxicity of radiotherapy

Radiotherapy is one of the main treatment options in cancer patients. Its use can, unfortunately, lead to serious and longterm side effects. Heart is one of the organs, that can be affected by radiotherapy and prevention or at least reduction of this toxicity is critical. To achieve this, it is important to know the different types of cardiac side effects, its sensitivity to ionizing radiation, factors influencing this risk and strategies to minimise it.

Key words: radiotherapy, heart, toxicity, ischemic heart disease.

Úvod

Radioterapie je důležitou součástí léčby onkologických onemocnění, její využití postupně roste a v průběhu léčby by se s ní měla setkat přibližně polovina pacientů (1). Jednou z výhod radioterapie (RT) je její lokální účinek, kdy dochází k ovlivnění pouze těch tkání, kterými záření přímo prochází. Těchto tkání se však týkají i možné nežádoucí účinky a součástí práce radiačního onkologa je proto připravit léčbu tak, aby bylo riziko jejich vzniku minimalizované.

Tento přehledový článek se věnuje srdci jako „rizikovému orgánu“ v radioterapii a nežádoucím účinkům, které může jeho ozáření způsobit. Zmiňuje nejdůležitější publikace o toxicitě a možnosti její minimalizace.

Toxicita – historie

První informace o nežádoucích účincích ionizujícího záření na srdce pocházejí z počátku 20. století, kdy bylo publikováno několik prací

popisujících vznik perikarditidy nebo fibrózy po ozáření (2). Identifikace dalších nežádoucích účinků ionizujícího záření a jejich důležitost trvala výrazně déle. Teprve v 60. letech 20. století se začaly objevovat články popisující mimo perikarditidu i akcelerovaný vznik aterosklerózy a chlopenních vad (3, 4). Jednalo se pouze o kazuistiku a příčiny jejich vzniku nebyly zcela jednoznačné. Ještě v roce 1991 Emami při publikování článku o odolnosti zdravých tkání k radioterapii a maximálních doporučených dávkách popsal jako jediný klinicky relevantní účinek záření na srdeční sval perikarditidu (5).

Toxicita – současná data

V 90. letech minulého století byly publikované první články s větším počtem pacientů a delší dobou sledování. Analýza SEER databáze (Surveillance, Epidemiology, and End Results) porovnávala kardiální mortalitu žen s karcinomem prsu v závislosti na stranové lokalizaci

onemocnění. Ženy, které podstoupily ozařování na levý prs, měly 15 let po léčbě 1,6x vyšší kardiální mortalitu oproti ženám s radioterapií na pravý prs (6).

Obdobně u pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) léčených radioterapií na oblast mediastina byla pozorována přibližně 3x vyšší incidence úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (7).

Série QUANTEC článků doporučující maximální bezpečné dávky záření pro jednotlivé orgány upozorňovala u srdce na riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění – konkrétně akutní perikarditidy, ischemické choroby srdeční, chlopenních vad a městnavého srdečního selhání (8). Jasný vztah mezi dávkou a rizikem však nebylo možné zjistit. Práce přinesla pouze částečná doporučení jako limitaci objemu srdce, které obdrží dávku 25 Gy pod 10% a udržení průměrné dávky v srdci pod 15 Gy.

Taylor et al. publikovali metaanalýzu celkem 40 000 žen s karcinomem prsu, z nichž část

podstoupila adjuvantní radioterapii. V práci hodnotili relativní riziko kardiovaskulární mortality v závislosti na dávce a prokázali, že adjuvantní radioterapie její riziko zvyšuje (relativní riziko pro ischemickou chorobu srdeční – 1,31; pro srdeční selhání – 1,94; pro chlopenní onemocnění – 1,97). Riziko kardiovaskulární mortality rostlo lineárně s průměrnou dávkou v oblasti srdce o 4,1 % na 1 Gy (9).

Je nutné se zmínit o třech základních faktorech, které při hodnocení kardiovaskulární toxicity radioterapie ovlivňují výsledná data a komplikují jejich vyhodnocení. Je to v první řadě vliv chemoterapie, která je u nádorů prsu i HL často součástí léčby ve formě antracyklinů, které jsou taktéž kardiotoxické (10). Zastoupení pacientů, kteří byli touto chemoterapií léčeni, se v jednotlivých publikacích výrazně liší, což vyhodnocení vlivu radioterapie komplikuje. Druhým důležitým faktorem je délka sledování. Mimo perikarditidu vznikají všechny nežádoucí účinky v oblasti srdce po určité latentní fázi a mohou se projevit až několik dekád po léčbě. Například při popisu rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) u žen s nádorem prsu Darby et al. popsala zvýšené riziko i 20 let po léčbě (11). U pacientů s HL je zvýšené riziko ICHS pozorováno i po více než 30 letech od léčby (10). Práce, ve kterých byli pacienti sledováni kratší dobu, se tedy vystavují riziku podhodnocení vlivu radioterapie. Posledním důležitým faktorem komplikujícím vyhodnocení toxicity je použití zastaralých technik a vybavení k radioterapii. Tento problém se pojí s již zmí-

něnou potřebou dlouhodobého sledování po skončení léčby – velká většina článků hodnotících toxicitu RT v oblasti srdce využívá data pacientů léčených v 70. a 80. letech 20. století. Plánování léčby v této době probíhalo pomocí rentgenových snímků a dávka v oblasti srdce nebo jeho částech šla pouze přibližně odhadnout. Ačkoliv se většina prací snaží s tímto problémem vypořádat a popisuje, že jimi použitý odhad dávky je přesný, jedná se vždy o aproximaci ze suboptimálních a často inkompletních dat. Příkladem je článek od van Nimwegen et al. z roku 2016, který popisuje nárůst relativního rizika ICHS u pacientů s HL po radioterapii o 7,4 % za 1 Gy (stejný výsledek jako Darby popisuje u pacientek s karcinomem prsu – popsáno dále v textu) (11, 12). V této práci byla průměrná dávka v oblasti srdce určována podle toho, jak velká část srdce byla v ozařovaném poli. U 32 % pacientů s ICHS tato data nebyla dostupná, a tak byla odvozena z pohlaví, roku a místa léčby (12).

Jednotlivé formy kardiovaskulární toxicity

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Riziko ICHS je pravděpodobně nejlépe popsán nežádoucí účinek radioterapie v oblasti srdce – určité náznaky této toxicity byly publikovány již v 60. letech minulého století, jednalo se ale pouze o kazuistiky. Jako příklad lze uvést 15letého chlapce s Hodgkinovým lymfomem, léčeného „mantle“ technikou, při které je ozaře-

né i celé mediastinum. Chlapec zemřel na akutní infarkt myokardu 16 měsíců po obdržení dávky 40 Gy. Při pitvě byly v oblasti srdce popsány známky výrazného poškození všech koronárních arterií, které nebyly patrné nikde jinde v těle (3).

Při studování distribuce stenóz koronárních arterií u žen po radioterapii prsu popsali Nilsson a kolektiv za nejčastější místo vzniku stenóz střední a distální část ramus interventricularis anterior levé koronární arterie, která bývá z koronárních arterií nejbližší k ozařovanému prsu. Navíc při radioterapii levého prsu byly stenózy v těchto místech přibližně 4,4x častější než při RT na pravý prs (13).

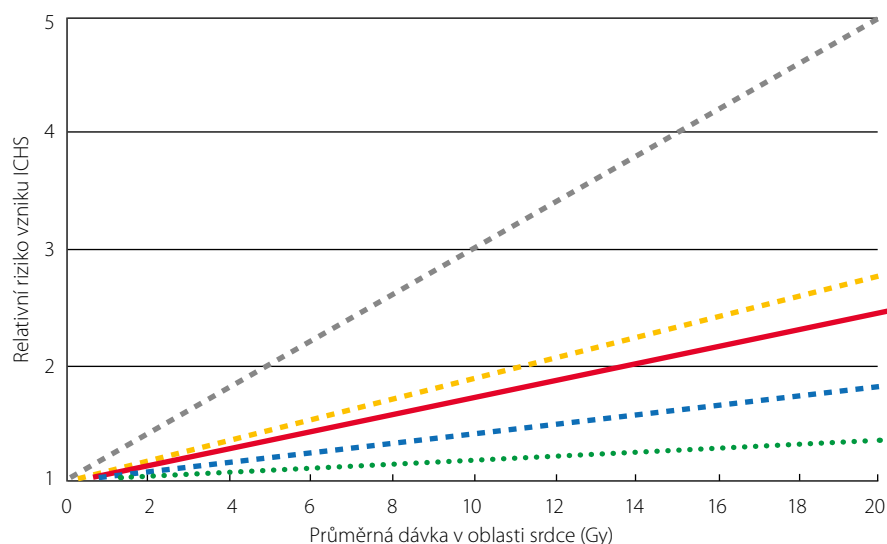
V roce 2013 publikovala Sarah Darby pravděpodobně nejznámější článek na téma ICHS po radioterapii – jednalo se o case-control studii na celkem 2 168 ženách, které podstoupily ozařování mezi lety 1958 a 2001. Hlavním závěrem článku bylo nalezení lineárního vztahu mezi průměrnou dávkou v oblasti srdce (MHD – mean heart dose) a rizikem vzniku „major coronary events“ (infarkt myokardu, nutnost provedení koronární revaskularizace nebo úmrtí na ICHS) s nárůstem o 7,4 % za každý 1 Gy (11).

Podobně designovaná práce byla publikována i u pacientů s HL s obdobným nálezem lineárního nárůstu relativního rizika o 7,4 % za každý 1 Gy MHD (12). Hlavním závěrem z těchto článků je linearita vztahu mezi dávkou a nárůstem rizika vzniku ICHS. Důležité taktéž je, že pravděpodobně neexistuje dávka, která by riziko ICHS nijak nezvyšovala.

Ačkoliv oba články došly kvantitativně ke stejnému závěru, existuje několik důvodů, proč nebrat nárůst relativního rizika o 7,4 % za každý 1 Gy průměrné dávky v srdci za přesnou, ale pouze přibližnou hodnotu:

- Ve studii s nádory prsu bylo jen 2 % žen pod 40 let, zatímco v práci s HL bylo 78 % pacientů mladších 40 let. Současně v práci van Nimwegen (pacienti s Hodgkinovým lymfomem) byla výrazná závislost incidence ICHS na věku – do věku 27,5 let byl nárůst rizika o 20 % za každý 1 Gy, naproti tomu u pacientů ozařovaných ve věku 36,5 až 50,9 let riziko rostlo „jen“ o 4,2 % za 1 Gy (medián věku při diagnóze byl v článku od Sarah Darby 55 let), viz obrázek 1.
- Chemoterapii podstoupily dvě třetiny pacientů s HL, ale jen 7 % žen s karcinomem prsu.

Obr. 1. Závislost relativního rizika vzniku ICHS na dávce v oblasti srdce; data založená na Darby a kol. (plná čára) – červená čára (11) ($RR = 1,074 / Gy$), a van Nimwegen a kol. (čerchovaná) (12) – šedá čára pro pac. pod 27,5 let ($RR = 1,2 / Gy$), žlutá čára pro pac. 27,5 až 36,4 let ($RR = 1,084 / Gy$) a modrá čára pro pac. 36,5 až 50,9 let ($RR = 1,042 / Gy$). Zelená čára je podle Maraldo a kol. (tečkovaná) (10) – ($RR = 1,015 / Gy$)



- Obě práce analyzovaly pacienty, kteří byli ozáření v době 2D radioterapie a data o dávkové distribuci tak musela být nově získána. Darby využívala CT snímky ženy se „standardní anatomíí“, van Nimwegen korelovala průměrnou dávkou s částí srdce přímo v ozařovaném poli (většinou AP-PA technika).
- Pouze 65 % žen s „major coronary event“ ve článku Sarah Darby mělo tento nález potvrzený kardiologem (a z toho 20% pouze na úmrtím listě).

Je potřeba ještě zmínit práci Maraldo a kol., který popsal nárůst rizika kardiovaskulární morbidity u pacientů s HL o 1,5 % za 1 Gy (10). Většina (75 %) kardiovaskulárních onemocnění ale vznikla až po skončení dispenzarizace a tyto informace byly získávány formou dotazníků. Z toho důvodu mohla některá data chybět – například vznik kardiovaskulárního onemocnění po skončení dispenzarizace, které vedlo k úmrtí pacienta.

Kvantitativní vyhodnocování rizika ICHS po radioterapii je tedy ne zcela jednoznačné a z bezpečnostních důvodů je pravděpodobně vhodné používat konzervativnějších odhadů podle Darby (nárůst relativního rizika o 7,4 % za 1 Gy) (11).

Srdeční selhání (HF)

Autoři case-control práce analyzující riziko srdečního selhání u pacientů s HL po radioterapii na oblast mediastina (n = 369) popsali vztah mezi dávkou v oblasti srdce a rizikem vzniku sr-

dečního selhání, zejména při dávkách nad 20 Gy MHD (14). Pokud porovnávali riziko s průměrnou dávkou v celém srdci, bylo rate ratio (riziko oproti neozařené skupině) pro dávky do 20 Gy – 1,43; pro dávky 21 až 25 Gy – 1,03; pro dávky 26 až 30 Gy – 2,78; a pro dávky nad 30 Gy – 4,16. Výsledky byly velmi podobné v případě vztahování rizika k dávce v levé komoře – do 15 Gy bylo rate ratio 1,27; při dávce mezi 16 a 20 Gy – 1,65; při dávce mezi 21 a 25 Gy – 3,84 a nad touto dávkou bylo 4,39. Kvantitativní popis vztahu mezi průměrnou dávkou a rizikem HF nebyl zcela jednoznačný – pokud bylo za rizikový orgán považováno celé srdce, byl tento vztah nelineární s výraznějším nárůstem teprve nad 25 Gy. Naproti tomu, když byla za rizikový orgán považována pouze levá komora, nejlépe datům odpovídala lineární závislost mezi rizikem a dávkou s nárůstem o 9 % za 1 Gy průměrné dávky. Autoři článku doporučují dodržet MHD pod 25 Gy a průměrnou dávkou v levé komoře pod 15 Gy (14).

Onemocnění chlopní (VHD)

Několik prací popisuje nárůst rizika vzniku chlopních onemocnění vlivem radioterapie v oblasti hrudníku – zejména u pacientů s HL, kteří podstoupili léčbu v 60. až 80. letech (15–17). V této době nebyla dostupná moderní kombinovaná chemoterapie ani konformní ozařovací techniky a mediastinální dávka tak bývala často výrazně vyšší, než je nyní akceptovatelná (18).

První publikace, popisující vztah mezi rizikem VHD a dávkou, byla case-control práce na 89 pacientech s Hodgkinovým lymfomem, u kterých do-

šlo po léčbě ke vzniku VHD (19). Popsaná závislost je nelineární s žádným nebo jen velmi mírným nárůstem rizika do dávky 30 Gy a teprve nad touto dávkou riziko postupně roste (obrázek 2).

Ke stejnému závěru došli i další autoři, například Schellong a kolektiv nepozorovali u pacientů s HL při dávce 20 Gy v oblasti mediastina žádné chlopní vady, při dávkách mezi 25 a 30 Gy bylo riziko 1 až 2 % a teprve s předepsanou dávkou 36 Gy pozorovali VHD u 16 % pacientů (17). Na prudký nárůst rizika VHD s dávkou nad 30 Gy poukazuje i Machann, který popisuje poškození chlopní u 42 % pacientů při mediastinální dávce 40 Gy (16). V této práci avšak bylo hodnocení VHD prováděno pomocí magnetické rezonance a část pacientů měla pouze asymptomatické onemocnění.

Poruchy převodního systému

K těmto poruchám se řadí blokády Tawarových ramének, atrioventrikulární blokády, prodloužení QTS intervalu, arytmie a další. Problémem při retrospektivní analýze je jejich klinická asymptomatická, která komplikuje diagnostiku při necíleném vyšetření (15, 20).

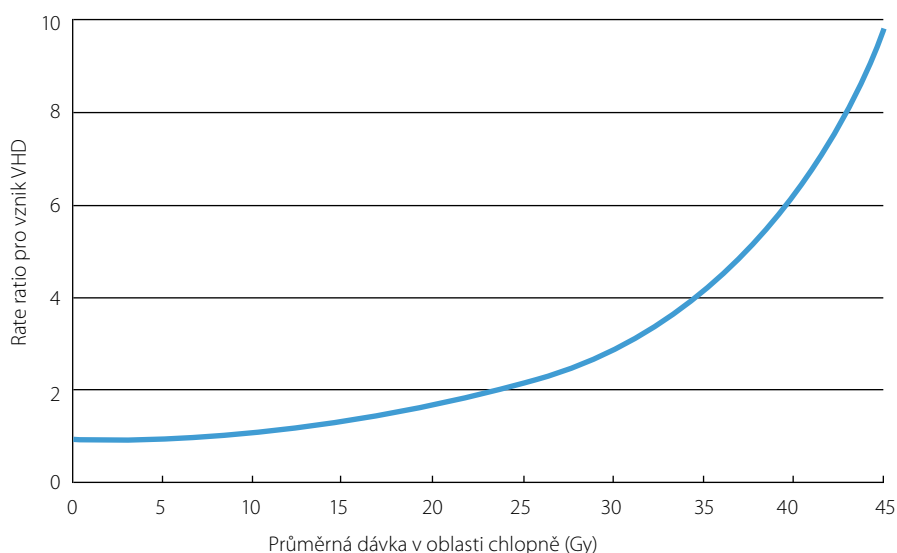
Adams a kolektiv popisují poruchu převodního systému u 75 % pacientů léčených mediastinální radioterapií pro Hodgkinův lymfom. Dále také popisují poruchu autonomní inervace u 57 % a persistentní tachykardii u 31 % léčených (15). U žádného z těchto pacientů nebyly patrné příznaky kardiovaskulárního onemocnění a jeden z hlavních závěrů autorů bylo doporučení provádět pravidelný kardiovaskulární screening u pacientů po mediastinální radioterapii. Vyhodnocení vztahu mezi dávkou a rizikem nebylo proveditelné – celkem analyzovali pouze 48 pacientů a dávky v mediastinu byly v úzkém rozmezí mezi 36 a 42 Gy.

Porucha autonomní inervace srdce byla patrná i v práci hodnotící odpověď na fyzickou zátěž u 263 pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kteří podstoupili ozařování mediastina (36 až 40 Gy). Oproti kontrolní skupině měli klidovou tepovou frekvenci vyšší o 10 úderů za minutu (78 oproti 68) a taktéž pomalejší pozátěžový návrat tepové frekvence k normě (21).

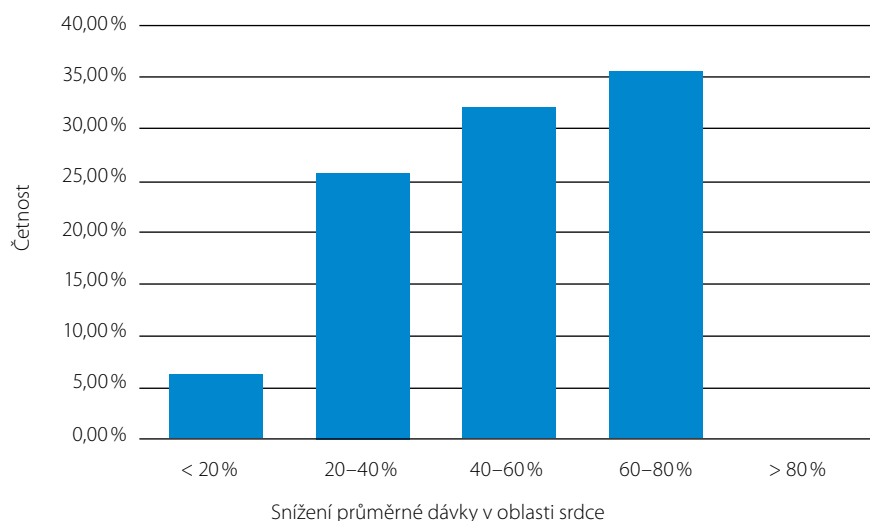
Relativní toxicita radioterapie

Ionizující záření není samozřejmě jediným rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. V této části budou krátce zmíněny další rizikové faktory pro jejich vznik.

Obr. 2. Vztah mezi průměrnou dávkou v srdeční chlopní a rate ratio vzniku VHD u lidí s Hodgkinovým lymfomem; vytvořeno na základě dat z (19)



Obr. 3. Procentuální snížení průměrné dávky v oblasti srdce při porovnání plánu s klidným dýcháním oproti plánu s použitím DIBH



Antracykliny – alkylační cytostatika se známou kardiotoxicitou (22). Při porovnání s radioterapií má jeden cyklus doxorubicinu (50 mg/m²) přibližně stejnou toxicitu jako 5 Gy MHD (10).

Kouření – riziko úmrtí na ICHS je u kuřáků přibližně čtyřnásobné oproti nekuřákům (9). V práci od Taylor a kol. je dobře patrný vliv radioterapie a vliv kouření. Ženám, které byly ve věku 50 let léčeny radioterapií pro karcinom prsu (průměrná dávka v srdci 4 Gy) a nekouřily vzrostlo 30leté absolutní riziko úmrtí na ICHS o 0,3 % (1,8 % bez radioterapie a 2,1 % s radioterapií). U kuřáček toto riziko vzrostlo o 1,2 % (z 8,0 % na 9,2 %). Ačkoliv je v obou případech relativní nárůst přibližně o 15 %, je patrné, že kouření přináší výrazně vyšší absolutní riziko než standardní radioterapie (9).

Mezi další faktory patří například systolický tlak, hladina cholesterolu a věk. 10leté riziko úmrtí na ICHS vzroste přibližně na dvojnásobek při změně systolického tlaku ze 140 mmHg na 180 mmHg, při nárůstu cholesterolu ze 4 mmol/l na 8 mmol/l nebo při zestárnutí o 10 let (23).

Zakreslování srdce

Technologický pokrok v radiační onkologii na konci 20. století s sebou přinesl výrazně větší jistotu, kde v těle je absorbována jak velká dávka. Zatímco v minulosti při plánování pomoci rentgenových snímků byly vidět jen obrysy srdce, jde nyní pomocí CT a software pro plánování radioterapie popsat přesné trojrozměrné rozložení dávky ionizujícího záření v těle. S touto výhodou se ale pojí větší náročnost na personál, který musí přesně určit, kde se jednotlivé orgány a struktury nacházejí. K tomu se standardně po-

užívají konturovací atlasy, které by měly sjednotit interindividuální rozdíly v jejich definici.

Pravděpodobně nepoužívanější atlas je od Feng et al. z roku 2011 (24). Popisuje, jak zakreslit srdce a jeho jednotlivé části (cévy, chlopně, síně a komory) a je používán ve většině prací hodnotících dávku v oblasti srdce s využitím CT. Alternativou je atlas od Duane, který se věnuje koronárním cévám a segmentům levé komory (25). Výhodou tohoto atlasu je podrobný popis konturace na nekontrastním CT.

Redukce dávky

Existuje několik technik, které vedou k redukci dávky ionizujícího záření v oblasti srdce. V review z roku 2015 vyhodnotili Taylor a kolektiv průměrné dávky v oblasti srdce z celkově 149 studií (26). MHD u levostranného prsu byla 4,2 Gy a hodnoty mezi jednotlivými technikami se výrazně lišily – standardní tangenciální pole bez kontroly dýchání 3,8 Gy; tangenciální pole s kontrolou dechu¹ 1,3 Gy; brachyterapie 2,2 Gy; RT v pozici na břiše 2,4 Gy; technika IMRT 5,6 Gy; protonová radioterapie 0,5 Gy.

Výhody, nevýhody a konkrétní technické provedení jednotlivých metod jsou bohužel mimo rozsah tohoto textu. Velmi dobrý přehledový článek o jednotlivých technikách publikoval Shah a kolektiv (27).

MOU data 2018

V roce 2016 jsme na MOU začali používat ozařování v hlubokém nádechu (DIBH – deep in-

spiratory breath hold) jako formu kontroly dechu při RT. V současné době používáme DIBH u nádorů prsu, plic, žaludku, Hodgkinova lymfomu a také při stereotaktické radioterapii. Nejčastější z těchto onemocnění je samozřejmě karcinom prsu, u kterého jsme retrospektivně analyzovali průměrné dávky v oblasti srdce a jejich redukci použitím DIBH techniky. Za rok 2018 jsme adjuvantně ozařovali celkem 565 žen s nádorem prsu (286 levostranných, 263 pravostranných a 16 bilaterálních karcinomů). Pro ozařování samotného prsu používáme standardně frakcionační protokol ze studie START B (15x 2,67 Gy) (28) a jen 10 % žen (37 z 367) bylo léčeno jinou frakcionací. Z celkem 286 levostranných nádorů jsme DIBH použili u 37 % (105 žen). U části těchto žen (n = 31) jsme připravili ozařovací plán jak v nádechu, tak při volném dýchání – použitím DIBH došlo k redukci dávky v oblasti srdce v průměru o přibližně 50 % (viz obrázek 3).

MHD v EQD2 při $\alpha/\beta = 2$ byla u levostranných nádorů 1,917 Gy a u pravostranných 0,477 Gy. Průměrnou dávku v celém srdci do 2 Gy (EQD2) jsme dosáhli u 61,8 % levostranných u 100 % pravostranných nádorů. U 4,9 % žen s levostrannou radioterapií byla dávka vyšší než 4 Gy. V souboru jsou zahrnuty i ženy, u kterých byla radioterapie i na oblast svodných lymfatických uzlin (30,8 % žen).

Jednoduché řešení kontroly dechu – v DIBH (voluntary deep inspiratory breath hold)

V předcházejícím textu bylo zmíněno, že u žen s karcinomem prsu vede využití „respiratory control“ při radioterapii k poklesu dávky v oblasti srdce. Iniciální investice do jejího pořízení není ovšem zanedbatelná (speciální hardware a software).

Systémy umožňující radioterapii s kontrolou dechu mají dvě základní funkce – real-time sledování dýchání pacienta a program rozhodující, zda jsou splněny podmínky ke spuštění ozařování. Ve své podstatě jde oba tyto prvky zprovoznit bez nutnosti pořizovat profesionální řešení, jako je například „Real-time Position Management“ od firmy Varian. Ke sledování dýchání stačí kamery s vyšším rozlišením na správných místech v ozařovně a značky na povrchu těla pacienta. Software pro rozhodnutí, zda jsou splněny podmínky k ozařování, jde nahradit správným tréninkem radiologických asistentů.

1. Kontrola dechu – deep inspiratory breath hold, respiratory gating nebo active breathing control.

Použití této techniky přináší stejné výhody jako klasické DIBH a její reprodukovatelnost mezi jednotlivými frakcemi je taktéž obdobná (29). Podrobný návod ke správnému provedení je dostupný na internetu (30).

Závěr

Na základě dat z posledních několika dekád je zcela jednoznačné, že ionizující záření je výrazný rizikový faktor pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Je také velmi pravděpodobné, že toto riziko přetrvává dlouhou dobu po léčbě. Přesná kvantifikace tohoto rizika je ale již poněkud problematická. Nejlepší data jsou pro ICHS, kde lze doporučit využívat nárůst relativního rizika o 7,4 % za 1 Gy MHD, přičemž tento vztah

je pravděpodobně lineární (11, 12). Riziko vzniku chlopenních onemocnění roste s dávkou nelineárně a začíná být výrazné až nad 25–30 Gy. Nejedná se ale o dávku v oblasti celého srdce, ale v samotných chlopních (19). Data pro srdeční selhání a převodní vady jsou méně jednoznačná a v současné době je pravděpodobně dostatečné doporučení snažit se limitovat dávku v celém srdci.

Existuje několik technik, které pomáhají dávku (a současně riziko nežádoucích účinků) limitovat. Nejlépe dostupnou metodou, využitelnou ale pouze v případě žen s nádorem prsu je ozařování v poloze na břiše. K dalším relativně dostupným alternativám patří brachyterapie a radioterapie s kontrolou dechu. Pracoviště, kte-

ré nemají dostupnou žádnou z těchto technik, mohou zvážit zavedení vDIBH, které je v oblasti prsu stejně kvalitní jako profesionální firemní řešení pro DIBH.

Na závěr je důležité upozornit na rozlišování mezi relativním a absolutním rizikem vzniku jednotlivých onemocnění, kdy největší snaha o redukci dávky by měla být alokována k lidem s největším absolutním rizikem nebo s nejdelším očekávaným přežitím.

Tato práce byla částečně podpořena

Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Práce byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 19–00354.

LITERATURA

1. Delaney GP, Barton MB. Evidence-based Estimates of the Demand for Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2015; 27(2): 70–76.
2. Davis KS. Intrathoracic Changes Following X-ray Treatment: A Clinical and Experimental Study. *Radiology*. 1924; 3(4): 301–322.
3. Cohn KE, Stewart JR, Fajardo LF, et al. Heart disease following radiation: Medicine (Baltimore). 1967; 46(3): 281–298.
4. Fajardo LF. Radiation-Induced Coronary Artery Disease. *Chest*. 1977; 71(5): 563–564.
5. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 1991; 21(1): 109–122.
6. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005; 6(8): 557–565.
7. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe, et al. Factors Affecting Late Mortality From Heart Disease After Treatment of Hodgkin's Disease. *JAMA*. 1993; 270: 1949–1955.
8. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol*. 2010; 76(3): S77–85.
9. Taylor C, Correa C, Duane FK, 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; 35(15): 1641–1649.
10. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol*. 2015; 2(11): e492–502.
11. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(11): 987–998.
12. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation Dose–Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(3): 235–243.
13. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(4): 380–386.
14. van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017; 129(16): 2257–2265.
15. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular Status in Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease Treated With Chest Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22(15): 3139–3148.
16. Machann W, Beer M, Breunig M, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 20-year Survivors of Mediastinal Radiotherapy for Hodgkin's Disease. *Int J Radiat Oncol*. 2011; 79(4): 1117–1123.
17. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(6): 1145–1152.
18. Maraldo MV, Jørgensen M, Brodin NP, et al. The impact of involved node, involved field and mantle field radiotherapy on estimated radiation doses and risk of late effects for pediatric patients with Hodgkin lymphoma: Radiotherapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(4): 717–722.
19. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Aug 26];107(4). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv008>.
20. Mulrooney DA, Soliman EZ, Ehrhardt MJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and mortality in aging survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Am Heart J*. 2017; 189: 19–27.
21. Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, et al. Abnormal Exercise Response in Long-Term Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated With Thoracic Irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(6): 573–583.
22. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim E, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973; 32(2): 13.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381.
24. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and Validation of a Heart Atlas to Study Cardiac Exposure to Radiation Following Treatment for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011; 79(1): 10–18.
25. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017; 122(3): 416–422.
26. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, et al. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol*. 2015; 93(4): 845–853.
27. Shah C, Badiyan S, Berry S, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014; 112(1): 9–16.
28. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *The Lancet*. 2008; 371(9618): 1098–1107.
29. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, et al. The UK HeartSpare Study: Randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013; 108(2): 242–247.
30. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, et al. Voluntary Breath-hold Technique for Reducing Heart Dose in Left Breast Radiotherapy. *J Vis Exp*. 2014; (89): 51578.