

# Převodní systém srdeční jako nový rizikový orgán v radioterapii

## Cardiac conduction system as a new organ at risk in radiotherapy

Domanský M.<sup>1,2</sup>, Kubeš J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

<sup>2</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Kardiovaskulární onemocnění představují nejčastější neonkologickou příčinu úmrtí u pacientů po radioterapii (RT) v oblasti hrudníku. Onemocnění srdce indukované zářením (radiation-induced heart disease – RIHD) se může manifestovat mnoha heterogenními klinickými jednotkami. Vliv RT na převodní systém srdeční však začíná být více diskutován až v poslední době. Arytmogenní toxicita, tj. převodní poruchy a arytmie, tvoří významnou část spektra nežádoucích účinků na srdci. Převodní systém srdeční není jako rizikový (kritický) orgán (organ at risk – OaR) rutinně sledován. Jeho specifická histologická povaha a funkce naznačují jeho odlišnou citlivost a odpověď na záření. Srdce je vysoce heterogenní orgán a obvykle sledovaná dávka na celé srdce není tak výstižná v charakterizování rizika zvýšené arytmogenní toxicity RT. Srdeční substrukury (vč. převodního systému) se jeví jako další OaR, u kterých je nutné sledovat dávkovou distribuci. **Materiál a metody:** Pro systematický výběr studií jsme využili databázi PubMed s klíčovými slovy odvozenými z analýzy existující literatury. Vyhledávání bylo omezeno na publikace v anglickém jazyce. Kritéria výběru zahrnovala relevantnost k tématu a kvalitu metodologie. **Cíl:** v článku shrnujeme vliv RT na převodní systém srdeční. **Závěr:** Kardiotoxicita jako nežádoucí účinek RT významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu. Srdce je heterogenní, co se týče radiosenzitivity. Určité srdeční subregiony v dávkové distribuci vykazují vyšší korelaci s horším celkovým přežitím než rutinně sledované dávky na srdce jako celek, a od nich odvozené parametry (objem ozářený dávkou 5, resp. 30 Gy – V5, V30). Jako nejradiosenzitivnější subregiony se jeví oblasti srdeční baze, tj. i oblast začátku převodního systému. Vyšší dávky na převodní systém, zejména sinoatriální (SA) uzel, jsou asociovány s vyšší incidencí širokého spektra arytmií a s horším celkovým přežitím. Dávkové limity (střední dávka  $D_{mean}$  a maximální dávka  $D_{max}$ ) na převodní systém nicméně nebyly doposud stanoveny. Existují dozimetrické studie stanovující hraniční dávky na SA uzel, při jejichž překročení signifikantně roste mortalita a výskyt arytmií.

### Klíčová slova

kardiotoxicita – převodní systém srdeční – srdeční arytmie – kritické orgány – nodus sinuatrialis – radiační poranění

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martin Domanský

Onkologická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail:

[martin.domansky@fnmotol.cz](mailto:martin.domansky@fnmotol.cz)

Obdrženo/Submitted: 1. 10. 2023

Přijato/Accepted: 14. 12. 2023

doi: 10.48095/ccko202410

## Summary

**Background:** Cardiovascular diseases represent the most common non-oncologic cause of death in patients following radiotherapy (RT) in the thoracic region. Radiation-induced heart disease (RIHD) can manifest as various heterogeneous clinical entities. However, the influence of RT on the cardiac conduction system has only recently gained more attention. Arrhythmogenic toxicity, i.e., conduction disorders and arrhythmias, constitutes a significant part of these adverse effects. The cardiac conduction system is not routinely monitored as an organ at risk (OaR). Its specific histological nature and function suggest different sensitivity and response to radiation. The heart is a highly heterogeneous organ, and the routinely monitored dose to the whole heart may not adequately characterize the risk of increased arrhythmogenic toxicity from RT. Cardiac structures, including the conduction system, appear to be additional OaRs for which dose distribution should be monitored. **Material and methods:** For the systematic selection of studies, we utilized the PubMed database with keywords derived from the analysis of existing literature. The search was limited to English-language publications, and the selection criteria included relevance to the topic and the quality of methodology. **Purpose:** This article summarizes the impact of RT on the cardiac conduction system. **Conclusion:** Radiotherapy-induced cardiotoxicity significantly affects morbidity and mortality. The heart exhibits heterogeneity in terms of radiosensitivity. Certain cardiac subregions in the dose distribution show a higher correlation with poorer overall survival than routinely monitored doses to the whole heart and derived parameters (the volumes irradiated with the doses of 5 or 30 Gy – V5 or V30, respectively). The most radiosensitive subregions appear to be the base of the heart, including the beginning of the conduction system. Higher doses to the conduction system, especially the sinoatrial (SA) node, are associated with a higher incidence of a wide range of arrhythmias and poorer overall survival. However, dose limits ( $D_{\text{mean}}$  and  $D_{\text{max}}$ ) for the conduction system have not yet been established. Dosimetric studies have identified cutoff doses to the SA node, exceeding which there is a significant increase in mortality and the occurrence of arrhythmias.

## Key words

cardiotoxicity – heart conduction system – arrhythmias, cardiac – organs at risk – sinoatrial node – radiation injuries

## Úvod

Radioterapie (RT) se řadí k základním léčebným modalitám protinádorové léčby a významně zlepšuje celkové přežití pacientů. I přes významný pokrok v ozařovacích technikách patří nežádoucí účinky RT, poradiační toxicita, k častým fenoménům. Cílem článku je zaměřit se na specifický druh kardiotoxicity: na nežádoucí účinky RT na převodní systém. Co se týče kardiotoxicity, doposud byla pozornost zaměřena spíše na onemocnění koronárních tepen, strukturální poškození myokardu, chlopenní dysfunkce aj. Recentně se začíná více zkoumat vliv RT na strukturu srdečního převodního systému vedoucí k arytmiogenní kardiotoxicitě. Tento vliv se ukazuje jako zásadní, co se týče následné morbidity a mortality.

Existuje mnoho studií zaměřujících se na zkoumání vlivu dávky na klasicky sledované srdeční substrukтуры – srdeční oddíly a koronární arterie bez zkoumání dávky na základní převodní struktury – sinoatriální (SA) a atrioventrikulární (AV) uzel [1–3]. Přitom arytmie jsou jedním z nejčastějších a mnohdy fatálních kardiálních nežádoucích účinků postihujících pacienty po RT v této oblasti, konkrétněji např. z důvodu bronchogenního karcinomu plic [2–4] nebo mediastinálních lymfomů [5,6].

Navzdory těmto poznatkům v současnosti zatím neexistuje jasný návrh na

dávkové limity (constraints) pro převodní systém, neboť souvislost dávek na tyto substrukтуры s následným vznikem arytmií nebyla dosud dostatečně studována. Může za to patrně i neexistence [7] konturačních atlasů zahrnujících převodní systém až do roku 2021, kdy byl takový atlas publikován [8]. Pro vyjasnění hodnot dávkových limitů bude potřeba ještě uskutečnit retrospektivní a prospektivní studie beroucí v potaz strukturu převodního systému jako rizikové orgány (hlavně SA a AV uzel) za účelem vytvoření modelů pravděpodobnosti poškození normální tkáně (normal tissue control probability – NTCP) pro převodní systém [7].

Přestože je tato problematika nová, bylo v nedávné době zveřejněno množství prací zabývajících se touto otázkou, které uskutečnily velmi zajímavá pozorování a závěry. Jedná se např. o první studie dozimetrické na převodní systém [7,9–11], analýzy lokalizující nejvíce radiosenzitivní oblast srdce [12–18], práce popisující souvislost dávky na převodní struktury se vznikem různých arytmií či mortalitou [19,20] nebo práce objasňující vlastní patofyziologický mechanismus [21,22]. Těmto tématům bude věnována pozornost dále v textu.

### Kardiotoxicita obecně (RIHD)

Kardiovaskulární onemocnění představují nejčastější neonkologickou pří-

činu úmrtí u pacientů po RT v oblasti srdce [23]. Odhadovaná incidence kardiotoxicity obecně, tj. onemocnění srdce indukovaného zářením (radiation-induced heart disease – RIHD), se pohybuje mezi 10–30 % v období 5–10 let po léčbě a závisí na typu malignity [24]. Recentní pokroky v radioterapeutických technologiích sice snížily morbiditu v důsledku RIHD, riziko ovšem není zcela odstraněno [25,26]. Na riziko rozvoje těchto nežádoucích účinků by mělo být pomýšeno u pacientů podstupujících RT v oblasti hrudníku a mediastina, z čehož jako nejrelevantnější diagnózy jmenujme karcinom prsu, karcinom plic, karcinom jícnu, mediastinální lymfomy, příp. thyrmom [27]. Z tohoto výběru se ukazuje, že největší změny a dopad na celkové přežití bude právě u bronchogenního karcinomu, konkrétně nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), z důvodu vysokých celkových dávek a mnohdy bezprostřední blízkosti srdce [28], a to zejména u pravostranných karcinomů [29]. Nežádoucí účinky RT se na srdci mohou manifestovat buď akutně (perikarditida, arytmie), anebo častěji s odstupem mnoha let – nejvíce v 2.–3. dekádě po RT [30,31].

Zvláštní pozornosti by se mělo dostávat pacientům, kteří mají již nějaké známé kardiovaskulární onemocnění, podstupují léčbu kardiotoxickou che-

moterapií (např. antracykliny, 5-fluorouracil, kapecitabin, paklitaxel, cyklofosfamid) či imunoterapií (hlavně anti-HER2 a anti-VEGF) nebo u kterých je přítomný rizikový faktor (tab. 1) [5,23]. U těchto pacientů je vyšší riziko rozvoje kardiotoxicity. Některé z těchto rizikových faktorů v dnešní době ztrácejí na významu (relativní vážení pole, kobaltový zdroj).

V roce 2022 byly společností European Society of Cardiology publikovány první kardiokologické guidelines [32]. Tyto guidelines poskytují definice a doporučení pro diagnostiku, léčbu, dispenzarizaci a prevenci kardiotoxicity spojené s onkologickou terapií (hlavně systémovou, ale i lokální, tj. RT). Mimoto představují i praktická doporučení, např. vhodný postup u pacientů s kardiostimulátory či implantabilními kardiovertery-defibrilátory podstupujících RT.

### Typy kardiotoxicity a arytmogenní kardiotoxicita

RT může ovlivnit všechny srdeční struktury, proto se RIHD může manifestovat mnoha heterogenními klinickými jednotkami [23,33]. Řadíme mezi ně:

- onemocnění koronárních tepen se vznikem akutního infarktu myokardu;
- kongestivní srdeční selhání (systolické i diastolické, tj. se sníženou i se zachovalou ejekční frakcí);
- strukturální onemocnění myokardu (restriktivní kardiomyopatie, myokardiální fibrózy, jizvy);
- chlopní dysfunkce (stenózy i insuficience);
- onemocnění perikardu (od akutní exudativní perikarditidy po chronickou konstriktivní perikarditidu);
- náhlou srdeční smrt;
- arytmogenní toxicitu – převodní poruchy, arytmie.

Právě poslední zmíněné převodní poruchy a arytmie tvoří významnou část tohoto spektra nežádoucích účinků. Prevalence arytmií celkově v populaci je odhadována na 1,5–5 % [34], zatímco EKG abnormality byly reportovány u dlouhodobě přeživších po RT v oblasti mediastina až v 75 % (sledovaná skupina pacientů však byla léčena mezi lety 1970–1991) [35,36]. Tyto abnormality

**Tab. 1. Rizikové faktory pro rozvoj kardiotoxicity po radioterapii [5,23].**

celková dávka > 30–35 Gy
vyšší dávka na frakci >2 Gy/den
velikost pole (ozářeného objemu srdce)
relativní vážení pole (přední/zadní poloha)
nádor v těsné blízkosti srdce
mladší věk při radioterapii (< 50 let)
doba od radioterapie
typ zdroje záření (kobalt)
kardiotoxická chemoterapie (např. antracyklin)
jiné kardiovaskulární rizikové faktory (např. diabetes, hypertenze, dyslipidemie, nikotinismus)
technika (sníženo CT plánováním)

se začínají objevovat do 2 měsíců po ukončení RT, avšak okolo 70 % těchto abnormalit na EKG je reverzibilních do půl roku po RT [37,38]. Nicméně mnoho arytmií je potenciálně život ohrožujících, má dopad na zvýšenou morbiditu, mortalitu [2–4,5,6,19,20] či kvalitu života, např. kvůli nutnosti implantace pacemakeru [20,39].

Po RT bylo již pozorováno celé spektrum převodních poruch – od arytmií supraventrikulárních po komorové, od bradyarytmií k tachyarytmiím (tab. 2) [21,23,33]. Nejčastěji se však objevuje fibrilace síní, AV blok 2. stupně typu Mobitz II (tj. infraodální) a blokáda pravého Tawarova raménka – nejspíše kvůli anteriorní poloze Hisova svazku a raménka [35].

Co se týče incidence vzniku arytmií, tak se patrně bude uplatňovat závislost na vzrůstající dávce. Střední dávka ( $D_{\text{mean}}$ ) nad 10 Gy pro celé srdce je asociována s vyšším rizikem jejich vzniku [40]. Je nutno ovšem podotknout, že tato klasicky sledovaná dávka na celé srdce pravděpodobně nebude tak přílehavě sledovat tento fenomén, což vyzdvihuje roli různých srdečních substruktur (patrně i SA a AV uzlu či baze srdce) jako vhodnějších kandidátů, ve kterých je výhodnější sledovat dávkovou distribuci (viz dále) [15,23].

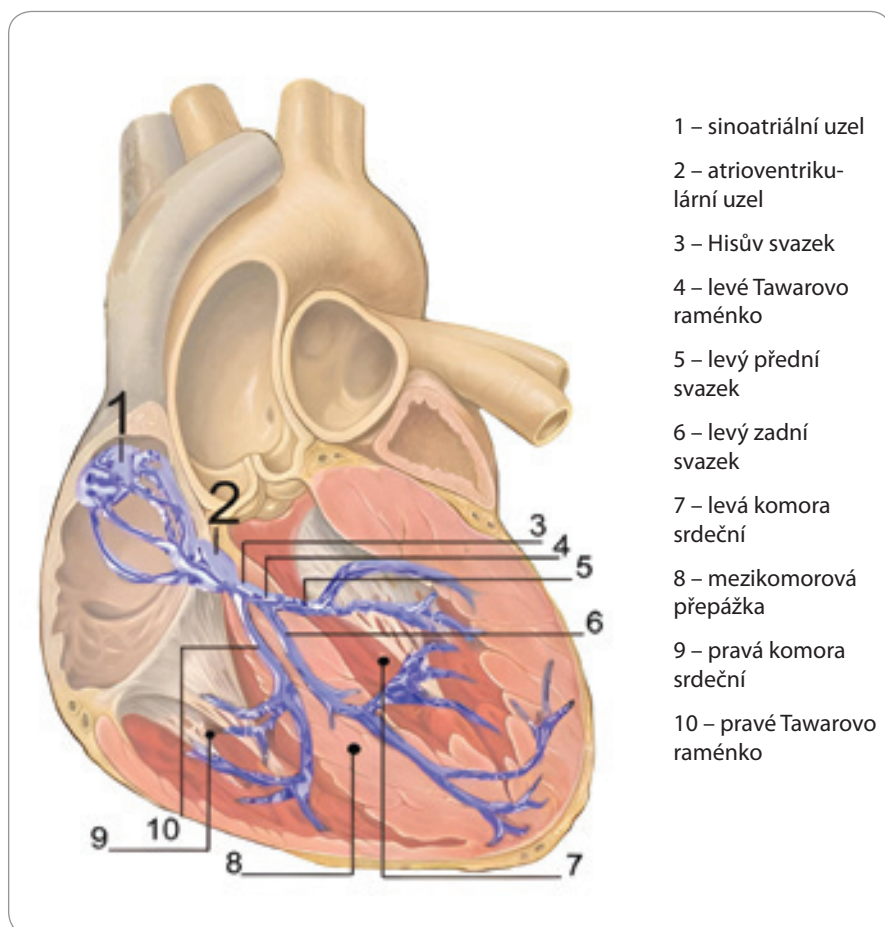
**Tab. 2. Pozorované převodní poruchy a arytmie následkem radioterapie [21,23,33].**

supraventrikulární arytmie (fibrilace síní, flutter, extrasystoly – supraventrikulární extrasystoly aj.)
sick sinus syndrom
atrioventrikulární bloky I.– III. stupně
blokáda levého a pravého Tawarova raménka
prodloužení QT intervalu
komorová tachykardie
změny ST úseku a T vlny
dysfunkce autonomního nervového systému (vznik permanentní tachykardie, ztráta cirkadiálních srdečních rytmů a fyziologické respirační arytmie)

### Anatomie a fyziologie převodního systému

Srdce si samo vytváří elektrické impulsy (vzruchy) pro svou činnost, které jsou následně vedeny převodním systémem. Převodní systém je tvořen specializovanými kardiomyocyty a začíná v sinoatriálním (SA) uzlu lokalizovaném v myokardu pravé síně mezi ústím horní duté žíly a pravého ouška na crista terminalis. Jelikož má z celého systému nejvyšší frekvenci generace impulzů (spontánní depolarizace zde probíhá nejrychleji), tak udává rytmus celému převodnímu systému. Označuje se také jako primární pacemaker. Má zakřivený tvar a jeho rozměry jsou přibližně odhadovány na délku kolem 15 mm a šířku 3–7 mm [41].

Vzruch je veden z SA uzlu meziširokými spojeními do levé síně a do atrioventrikulárního (AV) uzlu nacházejícího se v dolní části pravé síně na rozhraní síní a komor. AV uzel vzruch zpomaluje a předává ho do Hisova svazku. AV uzel a horní část Hisova svazku se označují jako AV junkce (atrioventrikulární junkce, spojení mezi síněmi a komorami). Hisův svazek sestupuje mezi komorovým septem a dělí se v něm na Tawarova raménka (pravé a levé), které běží k hrotu srdce (apexu). Tam se větví do Purkyňových vláken, které se rozbí-



- 1 – sinoatriální uzel
- 2 – atrioventrikulární uzel
- 3 – Hisův svazek
- 4 – levé Tawarovo raménko
- 5 – levý přední svazek
- 6 – levý zadní svazek
- 7 – levá komora srdeční
- 8 – mezikomorová přepážka
- 9 – pravá komora srdeční
- 10 – pravé Tawarovo raménko

Obr. 1. Anatomie převodního systému srdce, pohled zepředu, koronární řez. Upraveno podle [59].

hají ke všem buňkám pracovního myokardu komor. Tím je zajištěna koordinovaná kontrakce myokardu komor.

Z vnějšího pohledu na srdci rozeznáváme srdeční bazi (basis cordis, v angl. base of the heart) a srdeční hrot (apex). Baze srdce je kraniální část se síněmi, vystupují z ní tepny. Apex je uložen kauzálně, vpředu a laterálně.

### Patofyziologie poškození a heterogenita kardiotoxicity

Hlavní a asi nejnámější konečný důsledek poradiačního poškození je tkáňová fibróza. Tento patologický mechanismus se uplatňuje v tkáních napříč lidským tělem, srdce nevyjímaje. Můžeme ho stručně charakterizovat tak, že expozice tkáně radiaci vede k poškození endoteliálních buněk, což následně vede k mikrovaskulární dysfunkci a fibróze [21]. V rámci tohoto procesu byly objeveny různé cesty, které k onomu konečnému

výsledku – fibróze – vedou. Hlavní a asi nejsilnější cesta představuje nastolení zánětlivé odpovědi: poradiační poškození endotelií vede k vazodilataci a zvýšené permeabilitě cév, což spolu se sekrecí růstových faktorů vede k atrahování buněk imunitního systému (hlavně neutrofilů). V tomto prostředí jsou v akutní fázi sekretovány prozánětlivé cytokiny (TNF a interleukiny) a v pozdější fázi v rámci hodin i cytokiny profibrotické (TGF- $\beta$ , bFGF, IGF). Toto prostředí je silný iniciátor fibrózy [42], neboť vede k předčasné konečné diferenciaci progenitorových fibroblastů na fibrocyty, které jsou více aktivní v produkci kolagenu [43]. Další profibrotická cesta je chronický oxidativní stres vedoucí k produkci volných radikálů nebo chronická hypoxie kvůli mikrovaskulárnímu poškození vedoucí k up regulaci, tzv. hypoxia inducible factor  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) rovněž stimuluje profibrotický mediátor TGF- $\beta$  [42].

Jelikož tyto mechanismy se objevují napříč tkáněmi, můžeme se domnívat, že v poškození převodního systému srdce bude hrát fibróza (a tedy tkáňová remodelace) velkou roli [21,44].

K tomu je zajímavé zmínit práce zaměřující se na RT jako experimentální metodu k léčbě komorové tachykardie [22,45]. U pacientů, kteří podstoupili stereotaktickou RT (stereotactic body radiotherapy – SBRT) v jednorázové dávce 25 Gy na oblast arytmogenního substrátu způsobujícího komorovou tachykardii, bylo pozorováno signifikantní a trvalé snížení výskytu epizod této arytmie [45]. Přesný patofyziologický mechanismus zatím zůstává nejasný, bude ale pravděpodobně multifaktoriální a bude zahrnovat apoptózu a vaskulární poškození vedoucí k buněčné smrti z důvodu ischemie. Zhang et al. [22] ve své studii na myších modelech studovali mechanismus, kde jednorázová dávka 25 Gy způsobila obnovení elektrického vedení v patologické srdeční tkáni, aniž by se stačila vytvořit fibrózní léze, resp. jizva. Tento proces byl označen jako přeprogramování elektrického vedení. V jeho pozadí bude stát patrně aktivace signalizační dráhy Notch, která hraje zásadní úlohu při vývoji převodního systému.

### Střední dávka ( $D_{\text{mean}}$ ) na srdce, lokalizace nejradiosenzitivnějšího srdečního regionu, srdeční baze a korelace s převodním systémem

Predikcemi kardiologické mortality a morbidity založené na  $D_{\text{mean}}$  se již zabývala celá řada prací [46–50]. Van Nimwegen et al. popisují lineární nárůst rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) v závislosti na rostoucí  $D_{\text{mean}}$  na srdce.  $D_{\text{mean}}$  na srdce o hodnotě 20 Gy při RT mediastina pro Hodgkinův lymfom zde vedla k 2,5násobnému zvýšení rizika ICHS [49]. K podobným závěrům dospěla práce sledující dětské pacienty s různými nádory oproti kontrolní skupině, v níž byla zařazena jejich dvojčata.  $D_{\text{mean}} \geq 15$  Gy zvýšila relativní riziko srdečního selhání, infarktu myokardu, onemocnění perikardu či patologií chlopní 2–6x ve srovnání s přeživšími dvojčaty bez ozáření [46]. Zatím nemnoho studií zkoumalo predikci vzniku kardiotoxicity v souvislosti s dávkou na určité srdeční

substruktury [51]. Van Nimwegen et al. prokázali vztah mezi vzrůstající  $D_{\text{mean}}$  na levou komoru a zvýšeným rizikem srdečního selhání [52]. Hahn et al. zase prokázali vztah mezi V20 ramus circumflexus levé koronární tepny a vznikem ischemických srdečních příhod [53] a Cutter et al. uvádějí spojitost vyšších dávek na mitrální chlopeč s rizikem mitrálních vad [54].

S jakou srdeční substrukturou bude  $D_{\text{mean}}$  na srdce korelovat, závisí na zvolené ozařovací technice. Více konformní techniky (např. protonová RT) vedou k heterogenní dávkové distribuci napříč srdcem, což vede k nízké korelaci mezi  $D_{\text{mean}}$  na srdce a dávkou na srdeční oddíl. Např. při RT Hodgkinova lymfomu technikou involved-site radiotherapy (ISRT) + 3D konformační RT (three-dimensional conformal radiation therapy – 3D-CRT) vykazovalo  $D_{\text{mean}}$  na srdce velmi silnou korelaci s levou i pravou komorou, levou síní a mitrální i trikuspidální chlopní. Oproti tomu při použití techniky ISRT + protonové RT  $D_{\text{mean}}$  na srdce nevykazovala tato velmi silnou korelaci s žádnou srdeční substrukturou. Vykazovala nižší (stále ale hodnoceno jako silnou) korelaci pouze s levou komorou [51].

Srdce je vysoce heterogenní orgán, co se týče struktury jeho jednotlivých podjednotek i jejich funkce. Doposud se tato skutečnost bere v potaz s tím, že vedle dávky na srdce jako celek (resp.  $D_{\text{mean}}$ ) se sledují i dávky do těchto jednotlivých struktur jako jednotlivých rizikových orgánů (chlopně, síně, komory, koronární arterie). Nicméně převodní systém srdeční není zatím jako rizikový orgán (organ at risk) rutinně sledován [7]. Přitom jeho specifická histologická povaha (specializované kardiomyocyty) a funkce napovídají, že jeho citlivost a odpověď na záření bude pravděpodobně odlišná.

### Srdeční baze – nejradiosenzitivnější oblast?

Existují studie pokoušející se najít nejradiosenzitivnější srdeční region. Velmi zajímavý přístup k vyřešení této otázky můžeme sledovat u studií a analýz McWilliamsa et al. [12–15], které jako nejradiosenzitivnější identifikovaly srdeční bazi. Tým pak tento region ve své nejno-

vější analýze přesněji lokalizoval a zúžil pomocí tzv. voxel-based analýzy a statistickými metodami [15] na oblast kolem SA uzlu a odstupu levé koronární arterie. Zmíněná oblast v srdeční bazi měla silnější asociaci s celkovým přežitím než rutinně sledované parametry V5 a V30 pro celé srdce (ty jsou však také spojeny s horším přežitím) [55]. Jejich práce je založena na analýze výsledků studie RTOG 0617, což byla otevřená randomizovaná studie fáze III sledující pacienty s neresekabilním NSCLC stadia 3. Tito pacienti byli v RTOG 0617 rozděleni do dvou ramen: rameno se standardní dávkou 60 Gy a high-dose rameno s dávkou 74 Gy. Výsledkem bylo paradoxně horší celkové přežití u high-dose ramena. Analýza McWilliamsa et al. dochází k závěru, že horší celkové přežití je dáno právě dávkou do regionu v srdeční bazi: po zahrnutí tohoto regionu do multivariabilní analýzy totiž vymizel „škodlivý“ efekt high-dose ramena.

Zmíněné závěry o klíčovém postavení srdeční baze potvrzují i další studie. Liu et al. [18] vyvinuli výpočetní algoritmus založený na 3D dávkové distribuci, který lokalizoval onen nejsenzitivnější region do pravé horní části srdce. Ve starší analýze Williamsa et al. [14] sloučili tři substruktury (pravou síň, pravou koronární arterii a vzestupnou aortu) a dohromady je identifikovali jako region s největším dopadem na přežití. Stam et al. [56] zase u pacientů s NSCLC po SBRT označili jako nejrizikovější oblast levou horní část srdce – levou síň ( $D_{\text{max}}$ ) a horní dutou žílu (V90 %), které byly signifikantně asociovány s mortalitou z neoncologického důvodu. Obě dvě studie se ale topicky shodují na významu srdeční baze (horní zadní části srdce), a tedy i místa začátku převodního systému.

Hypotézu ohledně citlivosti tohoto regionu dokazuje také preklinická studie Ghita et al. [16], v rámci které byla skupinám myši ozařena buď srdeční baze, střední část srdce, nebo apex. Skupina myši s ozařenou srdeční bází vykazovala signifikantně vyšší funkční změny než zbylé dvě skupiny.

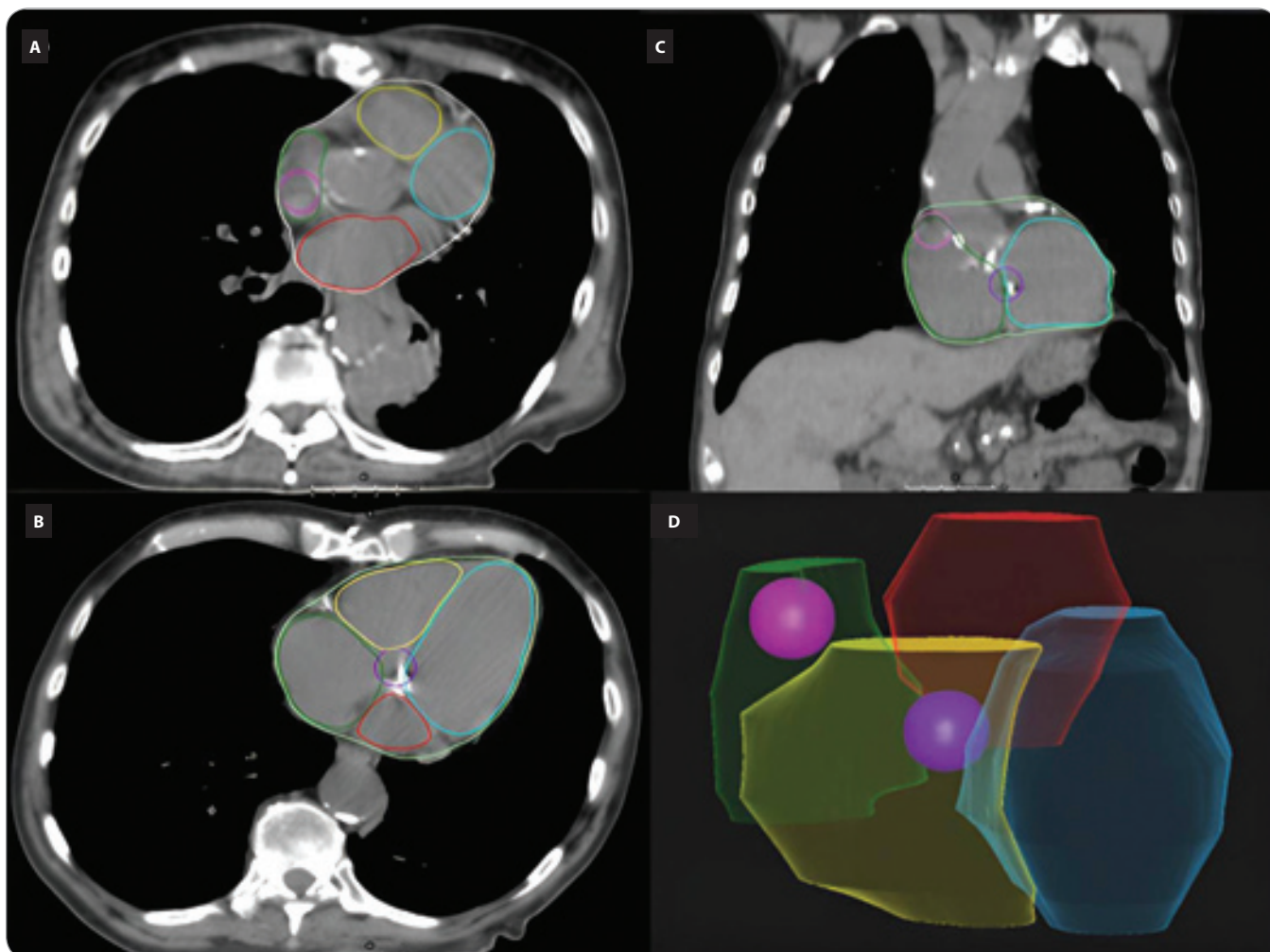
Na druhou stranu pro úplnost je třeba zmínit ojedinelou studii, která dochází k protichůdnému závěru. Wong et al. [57] odhalili v rámci multivariabilní

analýzy pacientů s NSCLC po SBRT korelaci  $D_{\text{max}}$  na komory a mortality z neoncologického důvodu. Připomeňme, že jednotlivé studie se liší nejen ve sledované skupině pacientů (stadium, věk, metoda RT), ale i ve své metodologii: parametry dávkového rozložení mohou být zjištěny buď po deformabilní registraci (tj. po registraci snímků pacienta na „average anatomy“ v plánovacím systému [56]), nebo manuální konturací každého pacienta [57] či rozličnými metodami pomocí specifických výpočetních algoritmů [15,18]. Z toho důvodu samozřejmě absolutní shoda mezi nimi není možná.

### SA a AV uzel jako nový rizikový orgán

Výše zmíněné skutečnosti dokládají radiosenzitivitu srdeční baze. Tato anatomická oblast zahrnuje zadní horní část srdce se síněmi a nachází se v ní nebo k ní mají těsný vztah SA uzel a AV uzel – hlavní části převodního systému. Na první pohled jasná implikace, že expozice těmito dvěma převodními strukturám je asociována se signifikantním rizikem, je nicméně stále na úrovni hypotézy [9]. Jako první práce k jejímu potvrzení ale jmenujme např. studii autorů Kim et al. [19], v níž vyšší dávka na SA uzel u pacientů s karcinomem plic byla asociována s vyšší incidencí fibrilace síní a horším celkovým přežitím. Jiná alterace sinusového rytmu vycházejícího z SA uzlu byla zase zaznamenána v práci Qiana et al. [20]. Zde bylo popsáno rozvinutí symptomatického sick sinus syndromu vyžadující pacemaker u pacientky s NSCLC 6 měsíců po stereotaktické ablační RT (SABR).

S jednoduchou a názornou metodou, jak konturovat SA a AV uzel, a zařadit je tak do plánování, přišli Loap et al. ve svém Cardiac conduction node delineation atlas publikovaném v roce 2021 [8]. SA uzel se nakonturuje jako koule o průměru 2 cm, jejíž střed leží na rozhraní vena cava superior a ouška pravé síně v úrovni prvního CT řezu, kde je aorta plně oddělená od levé komory. AV uzel je zase ve výšce 1 cm nad prvním řezem, kde se objeví levá síň. Jeho kontura má opět tvar koule s průměrem 2 cm a se středem na rozhraní srdečních oddílů (obr. 2).



Obr. 2. Příklad konturace sinoatriálního (SA) a atrioventrikulárního (AV) uzlu. A, B) axiální snímky; C) frontální snímek; D) prostorové zobrazení. Růžová barva – SA uzel, fialová – AV uzel, modrá – levá komora, žlutá – pravá komora, zelená – pravá síň, červená – levá síň. RayStation® Clinical system (12A SP1). Pořízeno v Proton Therapy Center Czech s.r.o. 2. 12. 2023.

### Náhradní struktura za SA a AV uzel – pravá síň

Nejčastěji používaný dozimetrický parametr u srdce  $D_{\text{mean}}$  má limitace, co se týče předpovědi dávky na SA a AV uzel, a tedy pravděpodobně i co se týče arytmogenní toxicity [9]. Existují práce, které se proto snaží za SA a AV uzel najít ideální náhradní strukturu, která bude dávkově korelovat. SA uzel leží ve stěně pravé síně, a tak nepřekvapí, že právě tento srdeční oddíl by mohl být vhodným kandidátem. Na tomto závěru se shodují již citované práce ověřující tuto skutečnost u pacientů s karcinomem mammy [9] a karcinomem plic [19]. U prvně jmenované práce dávka na pravou síň dobře korelovala s dávkou na SA uzel při RT levé i pravé mammy. Za AV uzel pak byla

pravá síň dobrá náhrada jen v případě RT levostranného onemocnění. Druhá studie dochází ke stejnému závěru – byla nalezena silná korelace mezi  $D_{\text{max}}$  na SA uzel a  $D_{\text{max}}$  na pravou síň, kdy obě dvě hodnoty byly asociovány s vyšší incidencí fibrilace síní i horším celkovým přežitím.

### Dávky na převodní struktury

V současné době nejsou stanoveny a všeobecně přijaty jasné dávkové limity na převodní struktury (respektive pro SA a AV uzel) [7]. Zároveň není ani jisté, zda má v tomto případě vyšší vypovídající hodnotu  $D_{\text{mean}}$  či  $D_{\text{max}}$ . Hypoteticky se ale můžeme domnívat, že vhodnější bude právě  $D_{\text{max}}$ , neboť převodní systém již ze své povahy vykazuje určitý charakter sé-

riového zapojení. To naznačuje i již zmíněná práce autorů Williams et al. [14], kdy jako signifikantní hodnota pro vznik toxicity byla zjištěna právě  $D_{\text{max}}$ .

### Dozimetrické studie

Pro přehled uvedme dozimetrické studie sledující dávku na převodní systém u RT pro karcinom prsu. V tab. 3 je porovnání naměřených dávek na SA a AV uzel u tří studií za použití různých ozařovacích technik. Errahmani et al. [9] stejně jako Loap et al. [10] pozorují signifikantně vyšší dávku na SA uzel u pravostranné RT. Salim et al. [11] u pacientek s bilaterálním synchronním karcinomem mammy zase prokazují nejvyšší dávky na převodní uzly u RT s modulovanou intenzitou svazku (intensity mo-

**Tab. 3. Porovnání naměřených dávek na SA a AV uzel u radioterapie pro karcinom prsu.** Dávky jsou uvedeny v Gy. Errahmani et al. [9] stejně jako Loap et al. [10] pozorují signifikantně vyšší dávku na SA uzel u pravostranné radioterapie. Salim et al. [11] u pacientek s bilaterálním synchronním ca mammy zase prokazuje nejvyšší dávky na převodní uzly u techniky IMRT. Druhé nejvyšší poté vykazuje technika VMAT a nejnižší dávky jsou u 3D-CRT, ačkoliv mezi těmito dvěma posledními jsou rozdíly nesignifikantní. Dle Loap et al. můžeme dále doplnit IMPT, u které se tyto dávky u radioterapie pro karcinom prsu blíží nule.

	Technika	Lateralita karcinomu	SA uzel $D_{max}$ (D2)	SA uzel $D_{mean}$	AV uzel $D_{max}$ (D2)	AV uzel $D_{mean}$
Errahmani et al. [9]	3D-CRT	levostranný	0,59	0,47	0,92	0,74
		pravostranný	2,41	1,57	0,64	0,51
Loap et al. [10]	VMAT	levostranný	3,5	2,8	2,8	2,3
		pravostranný	13,1	9,6	4,6	3,6
Salim et al. [11]	IMPT	levostranný	0,2	0	0	0
	3D-CRT	bilaterální synchronní	3,5	2,61	1,63	1,52
	IMRT	bilaterální synchronní	7,08	5,3	3,39	3,15
	VMAT	bilaterální synchronní	4,51	3,75	2,68	2,58

AV – atrioventrikulární,  $D_{max}$  – maximální dávka,  $D_{mean}$  – střední dávka, IMPT – protonová radioterapie s modulovanou intenzitou, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, SA – sinoatriální, VMAT – objemově modulovaná radioterapie kyvem, 3D-CRT – trojrozměrná konformační radioterapie

**Tab. 4. Porovnání techniky VMAT s technikou IMPT při radioterapii Hodgkinova lymfomu.** Dávky jsou uvedeny v Gy. Dozimetrickou výhodu protonové terapie stran převodního systému popsala studie od Loap et al. [7], a to u 30 pacientů s Hodgkinovým lymfomem podstupujících konsolidativní radioterapii celkovou dávkou 30 Gy. Byla porovnána protonová technika IMPT s technikou VMAT, přičemž u IMPT byla dokázána signifikantně nižší dávka (téměř nulová) na SA a AV uzel. Studie vychází však z retrospektivního replanningu, kdy SA a AV uzel nebyly zahrnuty mezi kritické orgány. Není tedy jisté, zda v případě jejich zahrnutí do kritických orgánů, by se technikami IMRT/VMAT nedalo dosáhnout rovněž nízkých dávek.

	Technika	SA uzel $D_{max}$ (D2)	SA uzel $D_{mean}$	AV uzel $D_{max}$ (D2)	AV uzel $D_{mean}$
Loap et al. [7]	VMAT	11,0 (0,2–30,5)	6,6 (0,0–29,4)	1,1 (0,0–19,4)	0,9 (0,0–19,4)
	IMPT	2,4 (0,1–31,7)	0,3 (0,0–27,1)	0,05 (0,0–2,8)	0,02 (0,0–1,1)

AV – atrioventrikulární,  $D_{max}$  – maximální dávka,  $D_{mean}$  – střední dávka, IMPT – protonová radioterapie s modulovanou intenzitou, SA – sinoatriální, VMAT – objemově modulovaná radioterapie kyvem

dulated radiotherapy – IMRT). Druhé nejvyšší poté vykazuje technika objemově modulované RT kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT) a nejnižší dávky jsou u 3D-CRT, ačkoliv mezi těmito dvěma posledními technikami jsou rozdíly nesignifikantní. Nutno zmínit, že techniky IMRT/VMAT nejsou ale pro RT prsu zcela standardní. Dle Loapa et al. můžeme dále do tohoto porovnání doplnit protonovou RT s modulovanou intenzitou (intensity-modulated proton therapy – IMPT), u které se tyto dávky u RT pro karcinom prsu blíží nule. Na uvedených číslech se dá pozorovat, že dávky na SA a AV uzel u RT karcinomu prsu u všech zmíně-

ných technik nabývají relativně nízkých hodnot.

Dozimetrickou výhodu protonové terapie stran převodního systému popsala další studie od Loapa et al. [7], a to u 30 pacientů s Hodgkinovým lymfomem podstupujících konsolidativní RT celkovou dávkou 30 Gy. Byla porovnána protonová technika IMPT s technikou VMAT, přičemž u IMPT byla dokázána signifikantně nižší dávka (téměř nulová) na SA a AV uzel (tab. 4). Studie však vychází z retrospektivního replanningu, kdy SA a AV uzel nebyly zahrnuty mezi kritické orgány. Není tedy jisté, zda v případě jejich zahrnutí do kritických orgánů by se technikami IMRT/VMAT ne-

dalo dosáhnout rovněž nízkých dávek. Za tímto účelem by bylo potřebné prospektivní ověření. Dopad a pravý význam této dozimetrické výhody bude nutné dále ověřit v rámci komplexní léčby s kohortou pacientů, kteří RT vynechali.

#### Dávkové limity

Vedle RT pro karcinom prsu byly dávky na SA uzel zatím hodnoceny hlavně u RT pro plicní nádory. S hodnotou limitu (cut-off) pro maximální dávku na SA uzel přišla studie autorů Kim et al. [19]. Nejedná se primárně o studii dozimetrickou, ale o studii retrospektivně zkoumající kohortu 321 pacientů

**Tab. 5. Dávky u SABR/SBRT pro nemalobuněčný karcinom plic.** Dávky jsou uvedeny v Gy. Qian et al. pozoroval na 47 pacientech po SABR pro nemalobuněčný karcinom plic v režimu 40–50 Gy v 4–5 frakcích průměrnou  $D_{max}$  na SA uzel 26,3 Gy a  $D_{mean}$  20,6 Gy. Jedna pacientka s  $D_{max} = 44,8$  Gy (třetí nejvyšší ve sledované skupině) vyvinula symptomatický sick sinus syndrom vyžadující implantaci pacemakeru. Paradoxně o jeden řád nižší dávky uvádí Wong et al. [57]. Opět se jedná o SABR (v režimu 54 Gy / 3 frakce, 48 Gy / 4 frakce, 60 Gy / 8 frakcí) na vzorku 189 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Tato diskrepance může být nejspíše vysvětlena jinou metodou konturace SA uzlu, kdy objem kontury SA uzlu se mezi pracemi významně liší.

	SA uzel $D_{max}$ (D2)	SA uzel $D_{mean}$	AV uzel $D_{max}$ (D2)	AV uzel $D_{mean}$	SA objem (cm <sup>3</sup> )
Qian et al. [20]	26,3	20,6	nesledováno	nesledováno	0,23–0,62
Wong et al. [57]	4,82	2,86	2,91	1,6	1,5

AV – atrioventrikulární,  $D_{max}$  – maximální dávka,  $D_{mean}$  – střední dávka, SA – sinoatriální, SABR – stereotaktická ablační radioterapie, SBRT – stereotaktická radioterapie

s NSCLC a 239 pacientů s malobuněčným karcinomem plic (small cell lung cancer – SCLC) po chemoradioterapii. Byla aplikována konvenční frakcionace, tj. celková dávka 60–63 Gy / 1,8–2,1 Gy na frakci. Pro obě kohorty byla vypočítána  $D_{max}$  na SA uzel, při jejímž překročení signifikantně rostla incidence fibrilace síní a mortalita. Limit  $D_{max}$  byl u kohorty s NSCLC stanoven na 20,0 Gy a u kohorty s SCLC na 53,5 Gy. Tento více než dvojnásobný rozdíl autoři vysvětlují rozdílným chemoterapeutickým režimem u obou kohort a vyslovují podezření na arytmogenní efekt paklitaxelu u NSCLC. Povšimněme si, že i tak jsou obě hodnoty limitu vysoce nad hodnotami z dozimetrických studií u jiných diagnóz uvedených v tab. 3 a 4. Jiná studie s NSCLC a konvenční frakcionací referuje o sedmi pacientech, kteří rozvinuli akutní arytmogenní toxicitu při hodnotách SA  $D_{max}$  32–69 Gy a SA  $D_{mean}$  17–68 Gy. Byla pozorována fibrilace síní (4x), dále AV blok Mobitz Typ II, multifokální síňová tachykardie a flutter síní (každý po jednom) [58].

Dozimetrie SA uzlu byla u RT plic ovšem sledována i v rámci jiného léčebného konceptu než standartní frakcionace, a sice u pacientů po SABR v režimu 40–50 Gy v 4–5 frakcích [20]. V této studii na 47 pacientech Qian et al. pozorovali průměrnou  $D_{max}$  na SA uzel 26,3 Gy a  $D_{mean}$  20,6 Gy. Jedna pacientka s  $D_{max}$  44,8 Gy (třetí nejvyšší ve sledované skupině) vyvinula symptomatický sick sinus syndrom vyžadující implantaci pacemakeru. Paradoxně o jeden řád nižší dávky uvádějí Wong et al. (tab. 5) [57].

Opět se jedná o SABR (v režimu 54 Gy / 3 frakce, 48 Gy / 4 frakce, 60 Gy / 8 frakcí) na vzorku 189 pacientů s NSCLC. Tato diskrepance může být nejspíše vysvětlena jinou metodou konturace SA uzlu, kdy objem kontury SA uzlu mezi pracemi se významně liší (1,5 cm<sup>3</sup> vs. cca 0,2–0,6 cm<sup>3</sup>). K tomu ještě dodejme, že dle nejnovějšího konturovacího atlasu od Loap et al. [8] se uzly konturují jako koule o průměru 2 cm, tj. o objemu cca 4,2 cm<sup>3</sup>. Z tohoto důvodu je porovnávání naměřených dávek mezi studii velmi obtížné a je nutno zohlednit zvolený konturovací přístup.

Prahovou hodnotu se snažili stanovit u pacientů s NSCLC i Williams et al. v již zmíněné analýze [14], nikoliv ale u SA/AV uzlu. Jako nejradiosenzitivnější oblast označili ve své starší práci kombinaci tří srdečních subregionů (pravá síň, pravá koronární arterie, vzestupná aorta). Právě pro tuto sloučenou oblast byl limit  $D_{max}$  stanoven na 19,5 Gy (v přepočtu na ekvivalentní dávku (equivalent dose – EQD) ve frakcích po 2 Gy pak EQD2 dosahuje 23 Gy). V nejnovější studii pak Williams et al. [15] nejradiosenzitivnější region v bazi srdce (viz 4.1) ještě více zúžil a medián dávky zde dosahoval 9,5 Gy. Připomeňme, že v obou těchto deklarovaných regionech anatomicky leží SA uzel.

### Závěr

Kardiotoxicity jako nežádoucí účinek RT významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu. Největšího významu pak nabývá u pacientů po RT pro plicní nádory, mediastinální lymfomy či karcinom prsu.

Doposud se pozornost zaměřovala spíše na vliv RT na koronární tepny, na strukturální poškození myokardu, chlopní aj. V poslední době se ovšem dostává do popředí zájem o vliv na převodní systém srdeční, tj. arytmogenní toxicita. Srdce je heterogenní, co se týče radiosenzitivity. Určité srdeční subregiony tak v dávkové distribuci vykazují vyšší korelaci s horším celkovým přežitím než rutinně sledované dávky na srdce jako celek a od nich odvozené parametry (V5, V30). Jako nejradiosenzitivnější subregiony byly označeny oblasti srdeční baze, tj. i oblast začátku převodního systému. Vyšší dávky na převodní systém (zejména SA uzel) jsou pak opět asociovány s vyšší incidencí širokého spektra arytmií a s horším celkovým přežitím. Tyto arytmie jsou často již ze své podstaty život ohrožující nebo vedou ke zhoršení kvality života.

Doporučené dávkové limity ( $D_{mean}$  a  $D_{max}$ ) na převodní systém nebyly doposud stanoveny, a to hlavně kvůli nedostatku dat a neexistenci NTCP modelů. Existují první dozimetrické studie a práce stanovující limity dávek na SA uzel, po kterém byl na sledovaném vzorku pacientů zaznamenán signifikantní nárůst mortality a arytmií. Stejně tak byl publikován konturační atlas pro jednotné zakreslování SA a AV uzlu jako nových rizikových orgánů při plánování RT.

### Poděkování

Za poznámky a postřehy bych chtěl upřímně poděkovat panu profesoru MUDr. Tomáši Büchlerovi, Ph.D. Jeho odborná zpětná vazba byla cenným příspěvkem k tomuto článku.



## Literatura

1. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N 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(2): 206–219. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6332.
2. Yegya-Raman N, Wang K, Kim S et al. Dosimetric predictors of symptomatic cardiac events after conventional-dose chemoradiation therapy for inoperable NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13(10): 1508–1518. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.028.
3. Jang BS, Cha MJ, Kim HJ et al. Heart substructural dosimetric parameters and risk of cardiac events after definitive chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020; 152: 126–132. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.050.
4. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(23): 2976–2987. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.500.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): 2319–2328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.090.
6. Adams MJ, Lipschultz SE, Schwartz C et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(3): 346–356. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
7. Loap P, Mirandola A, De Marzi L et al. Cardiac conduction system exposure with modern radiotherapy techniques for mediastinal Hodgkin lymphoma irradiation. *Acta Oncol* 2022; 61(4): 496–499. doi: 10.1080/0284186X.2021.2025265.
8. Loap P, Servois V, Dhonneur G et al. A radiation therapy contouring atlas for cardiac conduction node delineation. *Pract Radiat Oncol* 2021; 11(4): e434–e437. doi: 10.1016/j.prro.2021.02.002.
9. Errahmani MY, Locquet M, Broggio D et al. Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022; 38: 62–70. doi: 10.1016/j.ctro.2022.10.015.
10. Loap P, Fourquet A, Kirova YM. Evaluation of cardiac conduction system exposure with breast volumetric modulated arc therapy and intensity modulated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Volume 2021; 111(3): e224. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.773.
11. Salim N, Popodko A, Tumanova K et al. Cardiac dose in the treatment of synchronous bilateral breast cancer patients between three different radiotherapy techniques (VMAT, IMRT, and 3D CRT). *Discov Oncol* 2023; 14(1): 29. doi: 10.1007/s12672-023-00636-z.
12. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C et al. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2017; 85: 106–113. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.053.
13. McWilliam A, Dootson C, Graham L et al. Dose surface maps of the heart can identify regions associated with worse survival for lung cancer patients treated with radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2020; 15: 46–51. doi: 10.1016/j.phro.2020.07.002.
14. McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E 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(4): 1073–1081. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.031.
15. McWilliam A, Abravan A, Banfill K et al. Demystifying the results of RTOG 0617: identification of dose sensitive cardiac subregions associated with overall survival. *J Thorac Oncol* 2023; 18(5): 599–607. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.085.
16. Ghita M, Gill EK, Walls GM et al. Cardiac sub-volume targeting demonstrates regional radiosensitivity in the mouse heart. *Radiother Oncol* 2020; 152: 216–221. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.016.
17. Stam B, Peulen H, Guckenberger 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(3): 370–375. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.017.
18. Liu X, Fatyga M, Schild SE et al. Detecting spatial susceptibility to cardiac toxicity of radiation therapy for lung cancer. *IJSE Trans Healthc Syst Eng* 2020; 10(4): 243–250. doi: 10.1080/24725579.2020.1795012.
19. Kim KH, Oh J, Yang G et al. Association of sinoatrial node radiation dose with atrial fibrillation and mortality in patients with lung cancer. *JAMA Oncol* 2022; 8(11): 1624–1634. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4202.
20. Qian Y, Zhu H, Pollom EL et al. Sinoatrial node toxicity after stereotactic ablative radiation therapy to lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(6): e525–e529. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.005.
21. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015; 5: 39. doi: 10.3389/fonc.2015.00039.
22. Zhang DM, Navara R, Yin T et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5558. doi: 10.1038/s41467-021-25730-0.
23. Ellahham S, Khalouf A, Elkhazendar M et al. An overview of radiation-induced heart disease. *Radiat Oncol J* 2022; 40(2): 89–102. doi: 10.3857/roj.2021.00766.
24. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(8): 721–740. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
25. Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(4): 700–708. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.018.
26. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(5): 1061–1072. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.040.
27. Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS et al. Radiation-induced cardiovascular disease: a clinical perspective. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 66. doi: 10.3389/fcvm.2017.00066.
28. Vivekanandan S, Landau DB, Counsell N et al. The impact of cardiac radiation dosimetry on survival after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99(1): 51–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.026.
29. McWilliam A, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C et al. Influence of tumour laterality on patient survival in non-small cell lung cancer after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019; 137: 71–76. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.022.
30. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3431–3439. doi: 10.1200/JCO.2003.07.131.
31. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(3): 206–214. doi: 10.1093/jnci/djk029.
32. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS 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; 43(41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
33. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 317659. doi: 10.4061/2011/317659.
34. Lakshminarayan K, Anderson DC, Herzog CA et al. Clinical epidemiology of atrial fibrillation and related cerebrovascular events in the United States. *Neurologist* 2008; 14(3): 143–150. doi: 10.1097/NRL.0b013e31815c ffae.
35. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH et al. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy* 2020; 65(3–4): 65–76. doi: 10.1159/000510573.
36. 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. doi: 10.1200/JCO.2004.09.109.
37. Wang H, Wei J, Zheng Q et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci* 2019; 15(10): 2128–2138. doi: 10.7150/ijbs.35460.
38. Trapani G, Quartuccio S, Dalbeni A et al. Late radiation-induced cardiac conduction system abnormalities. *Int J Cardiol* 2014; 173(3): e40–e41. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.125.
39. Nakao T, Kanaya H, Namura M et al. Complete atrioventricular block following radiation therapy for malignant thymoma. *Jpn J Med* 1990; 29(1): 104–110. doi: 10.2169/internalmedicine1962.29.104.
40. Bates J, Shrestha S, Liu Q et al. Cardiac substructure dosimetry and late cardiac arrhythmia in the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Oncol* 2021; 161 (Suppl 1): S140–S141.
41. Csepe TA, Zhao J, Hansen BJ et al. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 120(1–3): 164–178. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.011.
42. Yarnold J, Brontons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol* 2010; 97(1): 149–161. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.002.
43. Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K et al. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. *Scanning Microsc* 1991; 5(4): 1135–1142; discussion 1142–1143.
44. Cohen SI, Bharati S, Glass J et al. Radiotherapy as a cause of complete atrioventricular block in Hodgkin's disease. An electrophysiological-pathological correlation. *Arch Intern Med* 1981; 141(5): 676–679.
45. John RM, Shinohara ET, Price M et al. Radiotherapy for ablation of ventricular tachycardia: assessing collateral dosing. *Comput Biol Med* 2018; 102: 376–380. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.08.010.
46. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009; 339: b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606.
47. Bates JE, Shrestha S, Liu Q et al. Cardiac substructure radiation dose and risk of late cardiac disease in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(22): 3826–3838. doi: 10.1200/JCO.22.02320.
48. van Nimwegen FA, Ntentas 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. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332.
49. 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. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444.
50. 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–e502. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00153-2.
51. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Ra-*

diat Oncol 2020; 10(3): e147–e154. doi: 10.1016/j.prro.2019.09.015.

52. van Nimwegen FA, Ntentas 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. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332.

53. Hahn E, Jiang H, Ng A 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(5): 1116–1123. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.026.

54. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(4): djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008.

55. Kong FM, Zhao J, Wang J et al. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2014; 6(4): 336–347. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.23.

56. Stam B, Peulen H, Guckenberger 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(3): 370–375. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.017.

57. Wong OY, Yau V, Kang J et al. Survival impact of cardiac dose following lung stereotactic body radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2): e241–e246. doi: 10.1016/j.clcc.2017.08.002.

58. Chen V, Song A, Werner-Wasik M et al. Effect of radiation dose to cardiac substructures on the acute development of new arrhythmias following conventionally fractionated radiation treatment to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(1): E500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.1415.

59. Lynch PJ, Jaffe CC. Heart anterior view coronal section. [online]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart\\_anterior\\_view\\_coronal\\_section.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart_anterior_view_coronal_section.jpg).

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 19. 12. 2023 a 16. 1. 2024 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).