

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Gabriela Vilemína Nohelová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Radiačně indukovaná fibróza myokardu – literární přehled

Bakalářská práce

2022

Gabriela Vilemína Nohelová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Gabriela Vilemína Nohelová**
Osobní číslo: **Z19047**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Radiačně indukovaná fibróza myokardu – literární přehled**
Téma práce anglicky: **Radiation induced myocardial fibrosis – literary review**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace průzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3. Svazek I, Nauka o cévách*. 3. uprav. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.
GYÖNGYÓSI, Mariann et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *European journal of heart failure* vol. 19, 2 (2017): 177-191 pp. doi:10.1002/ejhf.696.
HUFNAGLE, John J., et al. Radiation Therapy Induced Cardiac Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 32119340.
MA, Cheng-Xu et al. New therapeutic insights into radiation-induced myocardial fibrosis. *Therapeutic advances in chronic disease* vol. 10, 2019, doi:10.1177/2040622319868383.
RAK, Vladimír a kol. Kardiální toxicita radioterapie. *Onkologie*, 2019; 13 (6): 260–264s, ISSN 1802-4475.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **28. dubna 2022**

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D. v.r.
děkanka

LS.

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 14. března 2022

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem Radiačně indukovaná fibróza myokardu – literární přehled jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 10. 4. 2022

Gabriela Vilemína Nohelová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala Mgr. Janu Pospíchalovi, Ph.D. za odborné vedení mé práce, cenné rady a čas, který mi věnoval.

ANOTACE

Tato bakalářská práce pojednává o radiačně indukované fibróze myokardu, která se může projevit u pacientů podstupujících hrudní radioterapii a dále je ohrožovat i po léčbě. V teoretické části se práce zaměřuje na patogenezi a léčbu radiačně indukované fibrózy myokardu, dále pak na radioterapii, která může poškození myokardu způsobit. Rešeršní část je zaměřena na diagnostické metody radiačně indukovaného poškození myokardu a je tvořena literárním přehledem již publikovaných studií v angličtině.

KLÍČOVÁ SLOVA

Fibróza, myokard, RIMF, radiačně indukovaná, radioterapie

TITLE

Radiation induced myocardial fibrosis – literary review

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with radiation-induced myocardial fibrosis, which can occur in patients undergoing thoracic radiotherapy and further threaten them after treatment. The theoretical part of this bachelor thesis focuses on the pathogenesis and treatment of radiation-induced myocardial fibrosis, as well as radiotherapy, which can cause myocardial damage. The research part is focused on diagnostic methods of radiation-induced myocardial damage and consists of a literature review of already published studies in English.

KEYWORDS

Fibrosis, myocardium, RIMF, radiation induced, radiotherapy

OBSAH

Úvod.....	11
1 Cíl práce.....	12
2 Teoretická část.....	13
2.1 Účinky ionizujícího záření.....	13
2.1.1 Biologické účinky ionizujícího záření.....	13
2.1.2 Přímý a nepřímý účinek ionizujícího záření.....	14
2.2 Anatomie srdce.....	15
2.2.1 Anatomie myokardu.....	16
2.3 Patogeneze fibrózy myokardu.....	18
2.4 Radioterapie.....	20
2.4.1 Prevence radiačního poškození.....	21
2.4.2 Protonová terapie.....	22
2.5 Léčba radiačně indukované fibrózy myokardu.....	22
3 rešeršní část.....	26
3.1 Metodologie.....	26
3.2 Popis jednotlivých studií a jejich stručné hodnocení.....	35
3.3 Celkové shrnutí zahrnutých studií.....	63
4 Diskuze.....	65
5 Závěr.....	67
6 Použitá literatura.....	68

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 - Vrstvy stěny srdeční (OpenStax College, 2013).....	16
Obrázek 2 - Kardiomyocyty spojené interkalárními disky (OpenStax College, 2016).....	17
Obrázek 3 - Diagram zahrnutých studií (PRISMA 2020)	32
Tabulka 1 - Zařazovací kritéria.....	27
Tabulka 2 - Klíčová slova.....	28
Tabulka 3 - Key words.....	28
Tabulka 4 - Vyhledávací strategie v databázi Pubmed.....	29
Tabulka 5 - Vyhledávací strategie v databázi Scopus	30
Tabulka 6 - Vyhledávací strategie v databázi Medvik	31
Tabulka 7 - Seznam zahrnutých studií.....	33
Tabulka 8 - Umezawa 2013	36
Tabulka 9 - Unal 2013	38
Tabulka 10 - Umezawa 2014.....	40
Tabulka 11 - Zhang 2015.....	42
Tabulka 12 - Skyttä 2015.....	44
Tabulka 13 - Lo 2015.....	46
Tabulka 14 - Palumbo 2016.....	48
Tabulka 15 - Ekici 2016.....	50
Tabulka 16 - Tuohinen 2017.....	52
Tabulka 17 - Žyromska 2018.....	54
Tabulka 18 - Chen 2018.....	56
Tabulka 19 - Zeng 2020.....	58
Tabulka 20 - Jo 2020	60
Tabulka 21 - Tahir 2022	62
Tabulka 22 - Shrnutí studií	63

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ACE	angiotensin-konvertující-enzym
BNP	mozkový natriuretický peptid
CMR	magnetická rezonance srdce
3D CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
CT	výpočetní tomografie
CVIBS	cyklická variace integrovaného zpětného rozptylu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
eV	elektronvolt
FDG	radioaktivní fluor značený cukrem
GLS	globální podélné namáhání
Gy	gray
I-123 BMIPP	jod-123 β -methyl-jodfenylpenylpendenová kyselina
LAD	levá přední sestupná koronární tepna
LGE	pozdní zvýšení gadolinia
LV	levá komora
LVEF	ejekční frakce levé komory
MIBI	methoxyisobutylisonitril
MRI	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
RIMF	radiačně indukovaná fibróza myokardu
ROS	reaktivní druhy kyslíku
RT	radioterapie
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie

SRI	zobrazení deformačních parametrů myokardu
sST-2	solubilní receptor ST2
TGF	transformující růstový faktor

ÚVOD

Bakalářská práce se věnuje tématu radiačně indukované fibrózy myokardu (RIMF). RIMF je stav, který může být vyvolán radioterapií (RT) při léčbě onkologických pacientů, kteří jsou ozařováni vysokými dávkami záření v oblasti srdce. I přesto, že není fibróza myokardu jako nežádoucí účinek po léčbě obvyklá, nemělo by se toto riziko podcenit. Fibróza myokardu se může objevit brzy po léčbě, nicméně se může projevit až roky po ní. Pacienti mohou být zpočátku bez symptomů a v konečném důsledku může RIMF vést až k srdečnímu selhání (Ma a kol., 2019). Proto je důležité věnovat se této problematice, především její prevenci, léčbě a diagnostice.

Teoretická část bakalářské práce se věnuje dosavadním poznatkům o patogenezi a léčbě RIMF. Mechanismus vzniku RIMF není zcela objasněn, a proto není zcela jasná ani léčba. Patogeneze i léčba RIMF je stále předmětem zkoumání, proto je vhodné shrnout dosavadní poznatky a danou problematiku více objasnit. V teoretické části je také popsána prevence srdečního poškození při RT, předejít nežádoucím účinkům je totiž nejdůležitější, o to více v případě, kdy účinná léčba není zcela známá.

Rešeršní část bakalářské práce je zpracována formou literárního přehledu. Přínosem literárního přehledu je souhrn dostupných studií a článků k dané problematice, kterých je mnoho, stále přibývají nové studie a je náročné mít v nich přehled. Literární přehled může pomoci utřídit dosavadní základní znalosti a dodat novou inspiraci pro další výzkum.

Literární přehled je v práci zaměřený na diagnostiku radiačně indukovaného poškození myokardu. Cílem práce je shrnout vhodné diagnostické metody poškození myokardu, a tudíž i fibrózy myokardu. Použití vhodné diagnostické metody je nezbytné pro stanovení včasné a správné diagnózy, aby mohla být zahájena léčba.

1 CÍL PRÁCE

1. V rámci teoretické části shrnout dosavadní poznatky o prevenci a patogenezi radiačně indukované fibrózy myokardu.
2. V rámci teoretické části shrnout dosavadní poznatky o léčbě radiačně indukované fibrózy myokardu.
3. Pomocí literárního přehledu určit možnosti diagnostiky radiačně indukovaného poškození myokardu.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Účinky ionizujícího záření

Tato kapitola shrnuje základní informace o biologických účincích ionizujícího záření a přímých a nepřímých účincích ionizujícího záření, které jsou nezbytné k následnému pochopení radiačně indukovaných onemocnění a RT indukovaných poškození.

2.1.1 Biologické účinky ionizujícího záření

Ionizující záření je záření, které má dostatečnou energii k odtržení elektronů z elektronového obalu, tzv. ionizace. Vzájemné působení buněk a ionizujícího záření začíná přenosem energie záření na atomy a molekuly biologického systému. V ozářených buňkách dochází prvotně k ionizaci a excitaci atomů, k tomu je v cytoplazmě potřeba minimálně 33 eV. Množství energie ionizujícího záření, které je z biofyzikálního hlediska nutné k poškození či usmrcení člověka, je poměrně malé oproti jiným formám záření. Biologická účinnost ionizujícího záření se nedá objasnit pouze množstvím předané energie, nicméně ani brát v úvahu charakter energetického přenosu neobjasňuje tento problém. Byla proto stanovena tzv. terčová teorie, která zohledňuje existenci velmi senzibilního terče uvnitř buňky. Zasažení tohoto terče je pro buňku kritické a může případně vést k její smrti. Tento terč se povedlo identifikovat s buněčným jádrem a z hlediska stochastických účinků dokonce s konkrétními typy genů v jaderné DNA (Havránková, 2020).

Účinky záření lze rozdělit dle charakteristiky poškození na deterministické a stochastické účinky. Deterministické účinky nastávají po překročení prahové dávky a jejich závažnost narůstá s rostoucí dávkou. Deterministické účinky se neprojeví, pokud je dávka nižší než prahová hodnota. Podstatou deterministických účinků je usmrcení značné části buněk, buňky tak ztrácí schopnost dělení v určité tkáni či orgánu. Mezi deterministické účinky patří katarakta, neplodnost, poškození plodu, poškození kůže a akutní radiační syndrom. Stochastické účinky jsou bezprahové. Závažnost poškození nezávisí na velikosti dávky, nicméně pravděpodobnost stochastických účinků narůstá s rostoucí dávkou. Mezi stochastické účinky patří leukémie, solidní tumory a genetické změny (Súkupová, 2018).

Na základě délky doby mezi ozářením a projevem poškození lze rozdělit účinky záření na akutní a pozdní. Akutní nemoc z ozáření vzniká příčinou krátkodobého rovnoměrného ozáření celého organismu rentgenovým, gama či neutronovým zářením dávkou, která je vyšší než 0,7 Gy. Základní klinické formy akutní nemoci z ozáření odvíjející se od poškozených orgánových soustav jsou dřeňová, střevní či neurovaskulární forma a jejich kombinace. Pozdní zdravotní

následky se mohou projevit až za desítky let. Pozdní následky vznikají, pokud nedošlo k úplné reparaci poškození. Mezi pozdní následky se řadí například anemie, porucha sterility, poruchy imunity a leukopenie. Pokud ionizující záření působí na organismus dlouhodobě a jeho dávky převyšují maximální limity dávek pro profesionály, vzniká chronická nemoc z ozáření (Havránková, 2020, Sůkupová, 2018).

Interakce záření s buňkou lze rozdělit do několika základních fází dle podstaty probíhajících dějů. Je to fyzikální stadium, fyzikálně-chemické stadium, chemické a biochemické stadium a stadium biologické. Iniciální fyzikální stadium trvá od 10^{-18} až 10^{-14} sekund a je charakterizováno kaskádami ionizací. Během doby trvání fyzikálního stadia primární záření, poté i elektrony vyzářené primárním zářením ionizují a excitují další atomy. Fyzikálně-chemické stadium trvá od 10^{-14} do 10^{-10} sekund, během kterých probíhá vzájemné působení mezi vytvořenými ionty a okolními molekulami, přičemž se produkují volné radikály. Následuje chemické a biochemické stadium, které trvá od tisícín sekund až několik sekund, během této fáze mezi sebou reagují přítomné radikály. Některé radikály se ztrácí vzájemnou rekombinací, například atomární vodík a hydroxylový anion se vzájemnou reakcí mění na vodu. Nicméně reakce v přítomnosti kyslíku uvolňují molekulární vodík a peroxid vodíku, který je nebezpečný. Volné radikály a vzniklé reaktivní produkty, dále napadají a poškozují okolní biomolekuly. Dále navazuje biologické stadium, které trvá sekundy až desetiletí. V biologickém stadiu nastávají patofyziologické změny buněk, které jsou vyvolány předešlým poškozením molekul v chemické a biochemické fázi. Poškozená buňka buď umírá, nebo je aktivována komplexní buněčná odpověď na ozáření. Výsledkem buněčné odpovědi je zotavení buňky, nádorová transformace buňky, senescence či jedna z forem buněčné smrti. Změněná funkce biomolekul, především DNA, se projeví na fungování celého organismu. Výsledek buněčné odpovědi závisí na rozsahu iniciálního poškození, úspěšnosti reparace DNA, absorbované dávky záření, typu záření, charakteru expozice a tkáňového mikroprostředí. Biologické stadium se z hlediska člověka přeměňuje do medicínského stadia (Havránková, 2020).

2.1.2 Přímý a nepřímý účinek ionizujícího záření

Ozáření buněk se děje prostřednictvím přímého a nepřímého mechanismu. Záření, které ionizuje biomolekuly přímo, čímž je poškozuje, je označováno jako přímo ionizující záření. Záření interaguje přímo s kritickou strukturou buňky, tedy s jádrem. Biomolekuly poškozeny přímo ionizujícím zářením mohou být ionizovány samotným primárním zářením nebo sekundárními produkty vzniklými interakcí záření s hmotou. Přijetí kvanta záření a ionizace

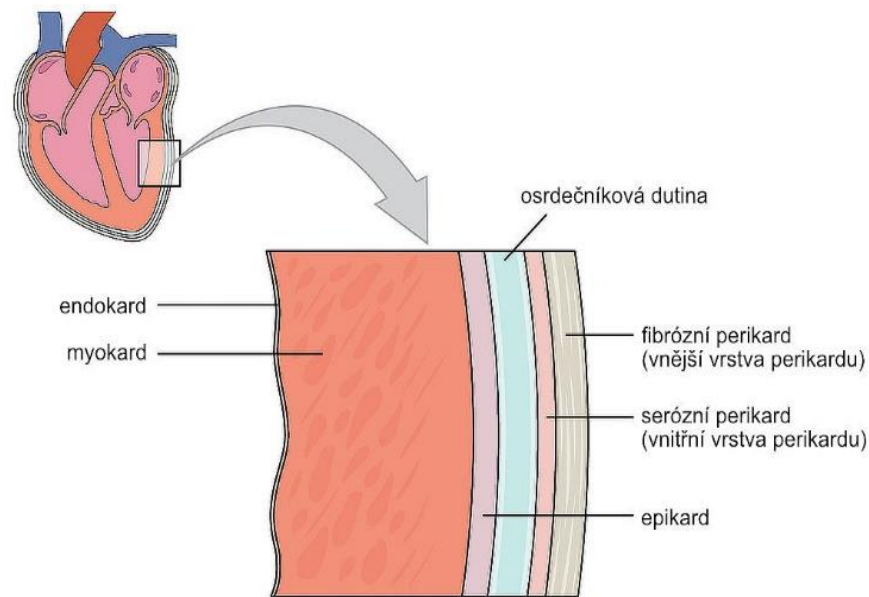
biomolekuly vede k její chemické změně a k případnému ovlivnění její biologické aktivity. Přímý účinek ionizujícího záření v podstatě představuje fyzikální či chemicko-fyzikální proces, dochází při něm totiž ionizací a excitací k narušení chemických vazeb atomů v biomolekulách (Havránková, 2020, Súkupová, 2018).

Nepřímý účinek ionizujícího záření poškozuje biomolekuly sekundárně pomocí volných radikálů a dalších reaktivních agens, které jsou produkovány radiolýzou vody, poškozuje tedy biomolekuly chemickou cestou. Mezi volné radikály a reaktivní agens se řadí atomární vodík, peroxid vodíku, hydroxylový radikál, hydroxylový anion, vodíkový kation a hydratovaný elektron. Volné radikály mají krátkou životnost, a proto jsou nebezpečné jenom ty, které vznikají v přímé blízkosti eventuálně napadené biomolekuly. Pokud se buňky nachází v okysličeném prostředí, tak se v nich i za jinak totožných podmínek produkuje některé další radikály a radikály obecně vznikají ve větším počtu, především hydroperoxylový radikál a superoxid. Do reakce, která produkuje tyto dva radikály, mohou současně vstupovat i různé biomolekuly. Tento úkaz se nazývá kyslíkový efekt a je důležitý například v RT z důvodu, že hypoxické nádory odpovídají na terapii kvůli nižší produkci radikálů hůře než nádory dobře prokysličené. Kyslíkový efekt v RT charakterizuje, jaká je biologická závislost účinnosti na parciálním tlaku kyslíku (Havránková, 2020).

Vliv přímého a nepřímého ionizujícího záření na poškození molekul se výrazně liší podle typu ionizujícího záření. Záření gama nebo rentgenové záření má malou hustotu ionizace a porušuje funkci biomolekuly zejména prostřednictvím nepřímého účinku, zatímco hustě ionizující záření působí převážně přímo (Havránková, 2020)

2.2 Anatomie srdce

Tato kapitola shrnuje základní anatomické poznatky o srdci a konkrétně o myokardu, které jsou nezbytné pro pochopení řešeného onemocnění v rešeršní části. Srdce je dutý svalový orgán, který je nepravidelného kuželovitého tvaru. Je uloženo v hrudní dutině za hrudní kostí v obalu zvaném osrdečník (perikard). Perikard se skládá ze dvou listů, ze zevního listu a z vnitřního listu. Vnitřní list se nazývá epikard a vytváří povrch srdeční stěny. Mezi perikardem a epikardem se nachází malé množství kapaliny, které usnadňuje pohyby srdce a snižuje tření. Pod epikardem se nachází srdeční svalovina zvaná myokard. Vnitřní vrstvu srdce formuje endokard, který je tvořen vrstvou endotelových buněk (Bulava, 2017, Čihák, 2016).



Obrázek 1 - Vrstvy stěny srdeční (OpenStax College, 2013)

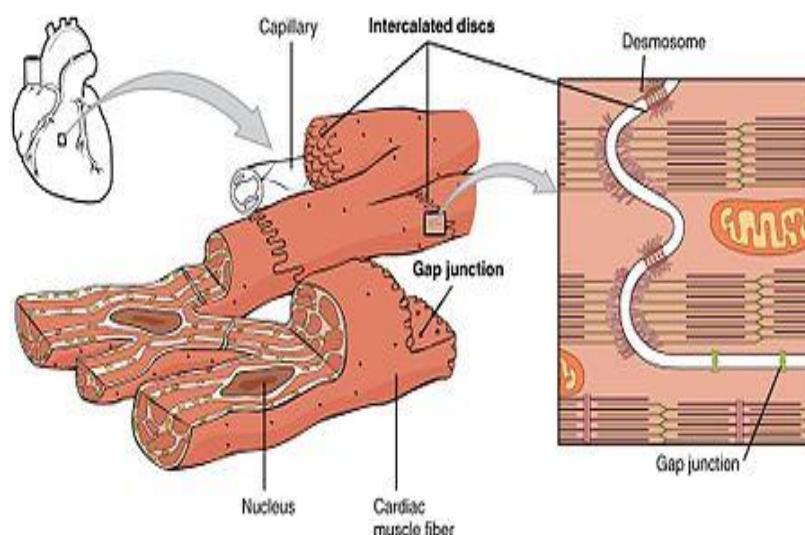
Základní činností srdce je rytmické stahování a ochabování srdeční svaloviny, díky tomuto mechanismu je udržován krevním oběh. Stah srdce je nazýván systola a ochabnutí svalů je nazýváno diastola. Při systole dochází k pumpování krve do tepen, při diastole se srdce plní krví ze žil. Srdce se dělí na pravou a levou polovinu. Každá polovina se dělí na horní předsíň a spodní komoru. Srdce obsahuje dvě předsíně nacházející se v bazi srdeční – horní části srdce, do kterých přitéká žilní krev. Pod předsíněmi jsou uloženy dvě komory, ze kterých vedou tepny odvádějící krev ze srdce. Na komorové části se nachází srdeční hrot. Mezi pravou komorou a pravou předsíní se nachází trojcípá chlopeň, mezi levou komorou a levou předsíní se nachází dvojčípá chlopeň. Chlopně zabrání zpětnému proudění krve při krevním oběhu. K chlopním přirůstá řada šlašinek, které brání průtoku krve uzavřenou chlopní (Bulava, 2017, Čihák, 2016).

Hmotnost srdce ovlivňuje například věk, pohlaví a objem srdeční svaloviny, který se při vyšší dlouhodobé fyzické aktivitě člověka zvětšuje. Váha srdce dospělého člověka, která je dosahována mezi 17. a 20. rokem života, je 230 až 340 g. Během dospělosti se hmotnost srdce zvyšuje v populaci v průměru až o 20 %. Od 60. roku věku o 10 % a více. U žen je průměrná hmotnost okolo 260 g a u mužů kolem 300 g (Bulava, 2017, Čihák, 2016).

2.2.1 Anatomie myokardu

Myokard je srdeční svalovina, která je tvořena příčně pruhovaným svalstvem a vytváří stěny srdce. Ve stěnách a v septu předsíní je vrstva srdeční svaloviny značně tenčí než ve stěnách a v septu komor. Levá komora má zhruba třikrát silnější svalovinu stěn než komora pravá. Myokard předsíní obsahuje hlubokou a povrchovou vrstvu. Hluboká vrstva tvoří oblouky

a kruhy. Oblouky jdou přes předsň vpředu a vzadu a kruhy obkružují napříč celou předsň. Povrchová vrstva myokardu předsň vytváří transversální pruhy přecházející mezi předsněmi. Myokard komor tvoří povrchovou, střední a hlubokou vrstvu. Mezi jednotlivými vrstvami přecházejí postupně pruhy myokardu, čímž vytváří společný funkční systém. Myokard předsň je oddělen srdečním skeletem od myokardu komor, jejich spojení zajišťuje atrioventrikulární svazek převodního systému srdečního. Převodní systém srdeční je specializovaná část myokardu vytvářející vzruchy, které vedou ke kontrakci myokardu. Myokard je sám zdrojem vzruchů ke své aktivitě, díky tomu nepotřebuje ke své rytmické funkci nervy. Do srdce přicházejí nervy, které tuto funkci pouze zrychlují nebo zpomalují. Převodní systém a zbytek pracovního myokardu se od sebe strukturou velmi neliší. Mají stejně příčně žíhané myofibrily, nicméně v převodním systému je myofibril málo a jsou na vrchní straně buněk, které mají poměrně více sarkoplazmy. Převodní systém má oproti pracovnímu myokardu větší a kulatější jádra buněk (Čihák, 2016).



Obrázek 2 - Kardiomyocyty spojené interkalárními disky (OpenStax College, 2016)

Srdeční svalovina se skládá z dlouho žijících buněk nazývaných se kardiomyocyty, které mají délku kolem 100 μm a šířku od 15 do 20 μm . Jejich tvar je podlouhlý a koncové části často bývají rozvětvené. Jádro kardiomyocytu je doutníkového tvaru a je uloženo ve středu, ojedinele může buňka obsahovat i dvě jádra. Povrch buněk kryje membrána zvaná sarkolema. Na hranách kardiomyocytu jsou interkalární disky, které vzájemně propojují buňky. Interkalární disky podélně obsahují nexy, které poskytují komunikaci mezi buňkami. V cytoplazmě buňky, zvané sarkoplazma, se nachází myofibrily obsahující bílkoviny aktin a myozin. Kolem myofibril pronikají na úrovni Z-linií T-tubuly. Až 40 % buňky zabírají mitochondrie. V okolí jádra se

nachází malé golgiho komplexy, drobné cisterny endoplazmatického retikula, a volné polyribosomy (Vajner a kol., 2018).

2.3 Patogeneze fibrózy myokardu

Tato kapitola shrnuje patogenezi fibrózy myokardu, objasnění patogeneze je nezbytné pro pochopení prevence a léčby nemoci. Fibróza myokardu narušuje strukturu myokardu, přispívá k poruchám myokardu a určuje mechanickou, elektrickou a vazomotorickou dysfunkci. Také usnadňuje rozvoj srdečních poruch, vyvolává arytmie a ovlivňuje klinický průběh a výsledek uzdravování pacientů se srdečním selháním. Fibróza myokardu se týká různých kvantitativních a kvalitativních změn v intersticiální kolagenové síti myokardu, k těm může docházet v reakci na srdeční ischemická poškození, systémová onemocnění, léky nebo jakékoli jiné škodlivé podněty ovlivňující oběhový systém nebo samotné srdce (Gyöngyösi a kol., 2017).

Fibróza myokardu může být důsledkem tlakového nebo objemového přetížení vlivem přetrvávající hypertenze, metabolických poruch, chlopenních srdečních onemocnění, ischemických poranění nebo difúzních onemocnění myokardu, jako jsou kardiomyopatie. Zapříčinit ji také mohou změny srdečního extracelulárního matrix. Komplexní matrix se skládá z fibrilárního kolagenu, který pomáhá zachovávat strukturální integritu a plasticitu a vzájemně propojuje kardiomyocyty, fibroblasty a vaskulární buňky v srdci. Fibróza myokardu je charakterizována porušenou regulací kolagenu a nadměrnou difúzní akumulací kolagenu v intersticiálních a perivaskulárních prostorech. Porušená regulace různých profibrotických a antifibrotických faktorů, včetně cytokinů a chemokinů, růstových faktorů, proteázy, hormonů a reaktivních forem kyslíku, je zodpovědná za změnu kolagenové matrix. Tato porucha regulace přeměny kolagenu probíhá zejména v myofibroblastech (Gyöngyösi a kol., 2017).

RIMF může být způsobena vysokými dávkami ionizujícího záření v RT. I přesto, že kardiomyocyty jsou stabilní buňky, a proto jsou relativně odolné vůči záření, jsou terapeutické dávky záření dostačující k poškození mikrovaskulatury myokardu. Následkem poškození mikrovaskulatury jsou strukturální změny srdce, jako zánět osrdečníku, fibróza myokardu, dysfunkce chlopní, fibróza převodního systému a poškození endotelu v koronárních cévách (Hufnagle a kol. 2021).

Indukovat nebo zhoršit průběh RIMF mohou volné radikály a reaktivní druhy kyslíku (ROS). Ty jsou důležitými produkty ionizujícího záření na biologických systémech. Volné radikály poškozují buňky ozářené tkáně, převážně hydroxylový radikál. Dále indukují protizánětlivé cytokiny, reagují s DNA a způsobují narušení řetězce, což způsobuje špatnou replikaci

a syntézu bílkovin. Fyziologické hladiny intracelulárních ROS jako oxid dusnatý, peroxid vodíku, superoxid a peroxynitrit jsou za normálních podmínek zásadními zprostředkovateli udržování proliferace buněk, diferenciac buněk, homeostázy, imunitní odpovědi, správného fungování endoteliálních buněk a kontrakce myocytů. Nicméně chronická nebo akutní nadprodukce ROS má v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění velký význam, může usnadňovat zahájení a zachování profibrotického procesu zprostředkovaného transformujícím růstovým faktorem $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). ROS také potlačují aktivitu oxidu dusnatého a dalších vaskulárních ochranných látek, tím je blokována agregace trombocytů, což vede k vaskulární endoteliální dysfunkci, a pak vyvolává nebo zhoršuje výskyt RIMF. Mimo jiné mohou ROS napomáhat k uvolňování vápníku z endoplazmatického retikula, což způsobuje přetížení vápníku v mitochondriích a vede k otoku membrány a uvolňování apoptotických faktorů. ROS mohou měnit expresi různých proteomů v cytoplazmě a můžou současně zvýšit adhezní molekuly, zánětlivé mediátory a proteázy, dále účinkují v procesech hypertrofie, proliferace, angiogeneze. Zmíněné procesy mohou dále vést k hypertenzi, ateroskleróze a srdečnímu selhání. Dalším podnětem v buňkách, na kterém se ROS podílí, je regulace signálních drah, včetně proteinkinázy aktivované mitogenem a jaderným faktorem- κB . Jaderný faktor- κB je proteinový komplex, který spravuje transkripci DNA. Transkripce DNA se účastní buněčných stresových reakcích, synchronizuje expresi chemokinů, cytokinů a adhezních molekul v endoteliálních buňkách. Tento mechanismus může sloužit jako klíčové spojení mezi oxidačním stresem a několika zánětlivými cestami. Oxidační stres přímo indukuje tvorbu zánětlivých faktorů, které mohou dále zvyšovat stupeň nemoci (Hufnagle a kol. 2021, Liu a kol. 2017, Wang a kol. 2020).

RIMF je charakterizována nespecifickou, difuzní intersticiální fibrózou a vyvíjí se třemi fázemi poranění. V první fázi nastupuje akutní zánět přibližně 6 hodin po ozáření v malých a středních tepnách s neutrofilním infiltrátem ve všech vrstvách srdce. Dochází k časnému akutnímu endoteliálnímu zánětu, který může nepříznivě přecházet do okolních neozářených buněk. Poté se rekrutují neutrofilové a zánětlivé cytokiny, to vede ke zvýšené infiltraci neutrofilů a lymfocytů. Po několika hodinách ozáření se monocyty diferencují na M2 podskupinu makrofágů, která vylučuje TGF- $\beta 1$, který je zodpovědný za diferenciaci fibroblastů na myofibroblasty. Latentní fáze začíná přibližně dva dny po ozáření. Zahrnuje mírnou progresi fibrózy s postupným poškozením endoteliálních buněk v myokardiálních kapilárách zdravého osrdečníku a myokardu, což má za následek zúžení lumenu, vznik trombózy, smrt myokardiálních buněk a fibrózu. Prozářené okolí, které je indukováno zářením, je navíc silným stimulem

fibrózy, kdy se myokardiální fibroblasty rekrutují z endokardu, epikardia, neurálního hřebene a kostní dřene. Tyto změny nakonec vedou k ukládání kolagenu a proliferaci endoteliálních buněk. Ukládání extracelulární matrix fibroblasty má za následek pozdní patologické dysfunkce svalových buněk, vaskulárních endoteliálních buněk a perikardu. Pozdní fáze nastává přibližně 70 dní po ozáření. Chronické účinky záření na tkáň srdce vedou k fibróze myokardu, nakonec mají za následek snížení pružnosti a distenzibility, což vede ke snížení ejekční frakce a k srdečnímu selhání (Ma et al., 2019).

2.4 Radioterapie

V RT může dojít důsledkem vysokých dávek při terapeutickém ozáření k radiačně indukovaným onemocněním srdce, mimo jiné i fibróze myokardu. Proto se tato kapitola zaměřuje na RT hrudních nádorů, prevenci při ozařování a dále zisk protonového záření v RT.

Zhruba polovina onkologických pacientů se v průběhu léčby setká s RT. Její použití může vést k dlouhodobé toxicitě, proto je nezbytné znát formy poškození orgánů vlivem ozáření, citlivost k ionizujícímu záření, faktory, které toto riziko dále zvyšují, a možné strategie k jeho minimalizaci. Výhodou RT je, že záření ovlivňuje pouze tkáň, kterými přímo prochází. Při ozařování zhoubných nádorů v oblasti hrudníku je rizikovým orgánem srdce, jsou to například nádory jícnu, plic, mediastinálních lymfomů, prsu. Na hodnocení kardiovaskulární toxicity RT mají vliv určité faktory, které ovlivňují výsledná data a komplikují jejich vyhodnocení. Mezi hlavní faktory patří chemoterapie, ta je často u nádorů prsu a Hodgkinova lymfomu součástí léčby ve formě antracyklinů, které jsou rovněž kardiotoxické. V jednotlivých publikacích zabývajících se vlivem RT se zastoupení pacientů, kteří byli touto chemoterapií léčeni, výrazně liší, což vyhodnocení toxicity RT komplikuje. Dalším významným faktorem je délka sledování. Kromě perikarditidy vznikají všechny nežádoucí účinky v oblasti srdce po určité latentní fázi a mohou se projevit až spoustu let po léčbě. Například u pacientů s Hodgkinovým lymfomem, bylo riziko ischemické choroby srdeční pozorováno více než třicet let po léčbě. Proto se práce, kde byli pacienti sledováni kratší dobu, vystavují riziku podhodnocení vlivu RT. Posledním důležitým faktorem, který komplikuje hodnocení toxicity, je použití zastaralých technik a vybavení k RT. Velké množství článků využívá k hodnocení radiotoxicity v RT, data pacientů léčených v 70. a 80. letech 20. století. V těchto letech bylo plánování prováděno pomocí rentgenových snímků a dávka šla pouze odhadovat (Rak a kol., 2019).

Ozařování vysokými dávkami v RT v oblasti srdce může způsobit fibrózu myokardu. Jednou z forem kardiovaskulární toxicity je i ischemická choroba srdeční, která je nejlépe popsány

nežádoucí účinek RT v oblasti srdce. Mezi další nežádoucí účinky RT patří například srdeční selhání, onemocnění chlopní a poruchy převodního systému (Rak a kol., 2019).

Používanou jednotkou v RT je Gy, který vyjadřuje míru absorbovaného záření. Vypočítaná dávka záření, kterou pacient během terapie dostane, se vyjadřuje v Gy. Relativní biologickou účinnost konkrétního typu záření v tkáni vyjadřuje sievert (Sv). Obě jednotky měří jeden joul absorbované energie na kilogram. Radiační toxicita srdce je krátkodobý i dlouhodobý problém, přičemž se střední doba do diagnózy odhaduje na 19 let. Srdce je ovlivněno zářením v závislosti na dávce s vyššími dávkami záření, zejména dávky vyšší než 40 Gy, které jsou spojeny s významně zvýšenou postradiačně indukovanou úmrtností. Nicméně nepříznivé účinky je možné pozorovat i po dávkách pouhých 2 Gy. Nelze tedy říci, že by existovala absolutně bezpečná dávka záření, kterou může srdce obdržet (Hufnagle a kol. 2021).

2.4.1 Prevence radiačního poškození

Při prevenci je důležité zaměřit se na rizikové faktory u konkrétního pacienta. V RT hrudníku je důležité posouzení rizikových faktorů kardiovaskulárních příhod, aby se předešlo poškození srdce. Mezi tyto rizikové faktory patří současná onemocnění myokardu (jako srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, dysfunkce levé komory, rozšířená kardiomyopatie a restriktivní kardiomyopatie), demografické rizikové faktory ischemické choroby srdeční (jako věk, pohlaví, anamnéza ischemické choroby srdeční, diabetes mellitus, arteriální hypertenze a hypercholesterolemie). Počet a závažnost rizikových faktorů by měly být identifikovány u pacientů s hrudními nádory před použitím RT. V případě potřeby by měli být pacienti s vysoce rizikovými faktory vyšetřeni odborníky v této oblasti. Ve většině případů nemá přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů vliv na rozhodnutí použít RT u hrudních nádorů, s výjimkou případů známých, závažně snížených srdečních funkcí (Ma a kol., 2019).

Pravděpodobnost nežádoucích účinků lze snížit pomocí technik chránících srdce před ionizujícím zářením, mezi ně patří zakreslování srdce, redukce dávky a kontrola dechu při ozařování. Zakreslování srdce umožňuje CT a software pro plánování RT, díky kterému lze popsat přesné trojrozměrné rozložení dávky záření v těle. Personál musí určit, kde se nachází jednotlivé orgány a struktury. K tomu se využívají konturovací atlasy, které popisují, jak zakreslit srdce a jeho jednotlivé části. Redukovat dávku ionizujícího záření v oblasti srdce lze pomocí kontroly dechu, což se využívá převážně u žen s karcinomem prsu. U těchto pacientek se také může využít technika ozařování v poloze v leže na břiše. V některých případech může

být použita brachyterapie, kde se zdroj záření umístí přímo do nádoru nebo do jeho blízkosti (Rak a kol., 2019).

2.4.2 Protonová terapie

Většina pacientů podstupující RT je léčena fotonovou terapií, která využívá lineární urychlovače. V posledních třiceti letech však začalo být mnoho pacientů léčeno protonovou terapií. Protonová terapie má převládající výhody oproti fotonové terapii kvůli jedinečným charakteristikám hloubkové dávky protonu. Díky této vlastnosti může protonová terapie významně snížit dávky normální tkáni jak distálně, tak proximálně k cílovému objemu nádoru. Při nízké vstupní dávce a žádné výstupní dávce protony ukládají většinu energie v určité hloubce, která je blízko konce penetrační cesty známé jako Braggův vrchol. Normální tkáň distální od Braggova píku lze chránit vyhýbáním se dávkám záření. Díky této funkci je možné stupňování dávky na cílový objem nádoru, přičemž zároveň šetřit senzitivní ohrožené orgány, které sousedí s nádorem. Tento způsob má schopnost eliminovat toxicitu léčby, zlepšit míru lokální kontroly, kvalitu života a přežití. Současně při srovnání s nejpokročilejšími fotonovými technikami, jako je RT s modulovanou intenzitou a volumetrickou modulovanou obloukovou terapií, má protonová terapie schopnost poskytnout podobné nebo vyšší dávky záření do cílového objemu nádoru a zároveň snížit celkovou radiační dávku. Nejnovější generace protonového zařízení může díky rozvoji techniky skenování tužkového paprsku také realizovat protonovou terapii s modulovanou intenzitou. Tato technika je schopna poskytnout vysoce konformní distribuci dávky kolem cílových objemů. Protonová terapie se díky těmto kvalitám stala nejlépe vyhovující RT pro dětské onkologické pacienty a je aktivně studována i pro různé typy nádorů u dospělých. Protonová terapie je vhodnou indikací u levostranného karcinomu prsu, protonová terapie by totiž díky svým vlastnostem mohla přinést nižší dávku do srdce a snížit riziko kardiovaskulárních onemocnění. Ve srovnání s fotonovou RT s modulovanou intenzitou bylo stanoveno, že by skenování paprskem protonové terapie mohlo potenciálně snižovat střední srdeční dávku u levostranného karcinomu prsu. To by umožňovalo pokrýt vnitřní mamární uzel v cíli pro RT karcinomu prsu bez výrazné dávky pro srdce (Yuan a kol., 2021).

2.5 Léčba radiačně indukované fibrózy myokardu

Vzhledem k tomu, že mechanismus RIMF není zatím zcela objasněn, je problematické nasadit účinnou klinickou léčbu tohoto stavu, nadále proto zhoršuje kvalitu života dlouhodobě přeživších rakoviny. Tato kapitola obsahuje několik léčebných strategií, které by mohly sloužit jako prevence či dokonce léčba RIMF. Efektivní opatření k prevenci i možnému zvrácení

fibrózy jsou antioxidanty a protizánětlivé léky. Právě vzájemné působení mezi oxidačním stresem a zánětlivou odpovědí, která je způsobena ionizujícím zářením, je hlavním procesem ve vývoji RIMF. Momentálně je ve Spojených státech schválen antioxidant amifostin, který snižuje toxicitu léčby u některých typů rakoviny. Amifostin je lapač volných radikálů, může inhibovat oxidační stres, oddálit fibrózu myokardu a snížit závažnost nekrózy myocytů. Jsou studie, které naznačují, že by užívání amifostinu před ozařováním mohlo zlepšit koronární průtok, snížit vaskulitidu a poškození cév spojené s rozvojem fibrózy. Amifostin má však mnoho vedlejších účinků jako nauzea, zvracení a průjem, proto se pacientům příliš nepředepisuje. Další antioxidanty jako vitamin C a vitamin E by mohly mít pozitivní účinek na srdce u pacientů s malignitami tři týdny po RT. Také se zdá, že suplementace antioxidanty může mít vliv na snížení akutních nežádoucích účinků u pacientů s karcinomem hlavy a krku během RT. Je však prokázáno, že podávání antioxidantů snižuje účinky kontroly nádorů během RT, proto se doporučuje opatrnost (Ma a kol. 2019, Wang a kol. 2020).

Přírodní analogy vitaminu E, tokotrienoly, mohou zvýšit citlivost rakovinných buněk na záření a mají schopnost protirakovinných látek. Pokud by se přípravek Tocomin SupraBio obohacený o tokotrienol podal jako před léčba, mohl by potlačovat změny srdečních mitochondrií vyvolané radiací, sníženého mitochondriálního dýchání a sníženého potenciálu mitochondriální membrány. Nicméně před léčba přípravkem Tocomin SupraBio bohužel nemůže zabránit dlouhodobým poruchám srdečních funkcí nebo nepříznivé srdeční remodelaci, která je vyvolaná zářením (Wang a kol. 2020).

Slibnou léčbou a prevencí RIMF je tradiční čínská medicína. S technologickým a biologickým pokrokem v klinické oblasti experimentální studie a klinická hodnocení ukazují, že použití čínských bylinných sloučenin je účinnou terapeutickou metodou fibrózy myokardu. Je prokázáno, že čínské byliny mají antioxidantní, protizánětlivé, antifibrotické a regulační metabolické vlastnosti. Například experiment na králíčích modelech ukazuje, že by kapsle shensongyangxinu mohla díky svým vlastnostem zlepšit elektrofyziologické dysregulace v ischemickém srdci a potlačuje diferenciaci srdečních fibroblastů na myofibroblasty. Radix Angelica Sinensis je jednou z nejvíce používaných tradičních čínských léčivých bylin a má velké množství léčivých účinků, včetně zlepšení zánětu, cukrovky a kardiovaskulárních poruch. Také Radix Hedysari jsou další často předepisované tradiční čínské léky, které se užívají k prevenci a léčbě různých chorob. Je hlášeno, že Radix Angelica sinensis chrání hematopoetické kmenové buňky před stárnutím vyvolaným rentgenovým zářením a je

prokázáno, že má zásadní význam v anti-jaterní a antipulmonální fibróze (Ma a kol. 2019, Wang a kol. 2020).

Zvrátit nechtěné strukturální změny myokardu mohou inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE). Jedním z inhibitorů ACE je kaptopril. Nicméně kaptopril nedokáže zlepšit postupné zhoršování srdeční funkce po ozáření. Také nejsou důkazy, které by podporovaly kardioprotektivní účinky ACE inhibitorů při nízké dávce záření (Ma a kol. 2019).

Protizánětlivé a antikoagulační účinky má také lék kolchicin. Kolchicin pomocí potlačení polymerace mikrotubulů a redukce shlukování trombocytů dokáže předejít onemocnění koronárních tepen vyvolaným zářením. Tento lék by mohl být slibný faktor v léčbě radiačně indukované ischemické choroby srdeční. Avšak dlouhodobé nebo vyšší dávky užívání jsou omezené vzhledem k vedlejším účinkům přípravku tohoto léku (Ma a kol. 2019, Wang a kol. 2020).

Antioxidační vlastnosti vykazují také statiny, inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductázy. Statiny jsou schopny omezit srdeční morbiditu a mortalitu díky schopnosti snižovat hladiny cholesterolu v séru a hustotu lipoproteinů v plazmě. Mimo to také zlepšují endoteliální dysfunkci, zpomalují zánětlivé reakce a potlačují produkci kolagenových vláken. Několik pokusů na zvířatech ukazuje, že statiny mohou zmírnit srdeční fibrózu (Wang a kol. 2020).

Další zkoumanou léčbou RIMF je buněčná terapie. Transplantované kmenové buňky mají schopnost trans-diferenciace na cévní buňky a kardiomyocyty k nápravě porušených srdečních tkání. I přesto, že mechanismu účinku není plně porozuměno, všeobecně panuje shoda, že léčba kmenovými buňkami dokáže prospívat funkci srdce po poranění a bránit nepříznivé remodelaci. Potenciální mechanismus, který je široce akceptován, je, že kmenové buňky mají schopnost vylučovat parakrinní faktory na vysoké úrovni. Parakrinní faktory dokážou zvyšovat endogenní reparativní a regenerační procesy, včetně zabraňování buněčné apoptózy. Také přispívají k přežití stávajících kardiomyocytů a podporují aktivaci endogenních kmenových buněk, tvorbu nových krevních cév, zlepšení srdeční hypertrofie, příznivé změny extracelulární matrix a prevenci fibrózy. Zvířecí modely prokazují, že mezenchymální kmenové buňky extrahované z transplantace kostní dřeně mohou významně zlepšit srdeční funkce, zmírnit zánětlivé reakce a fibrózu myokardu a rekrutovat proteiny pro usnadnění opravy DNA po ozáření. Nicméně stále zůstává nejasné, jaký je optimální typ buněk, počet buněk, načasování léčby a cesta podání pro aplikaci terapie kmenovými buňkami. Jsou také badatelé, kteří naznačují, že mezenchymálními kmenovými buňkami indukovaná dysfunkce imunitních

buněk, potlačení imunity, angiogeneze a buněčné dělení mohou urychlit růst nádoru. Dalším rizikem je, že pluripotentní kmenové buňky obvykle získávají mutace tumor proteinu P53, které zvyšují rizika vzniku rakoviny. Buněčná terapie musí projít ještě pečlivými studiemi, než bude tato léčba podávána pro RIMF stejně jako ostatní výše uvedené léčebné strategie (Wang a kol. 2020).

3 REŠERŠNÍ ČÁST

3.1 Metodologie

K provedení rešeršní části byly použity vědecké databáze, ve kterých jsem pomocí vyhledávací strategie (viz Tabulka 4,5 a 6) vyhledala vhodné studie pro rešeršní otázku. Nejprve jsem sestavila rešeršní otázku ve formátu PCC (P= Population; C= Concept; C= Context), následně jsem stanovila zařazovací kritéria (viz Tabulka 1) a klíčová slova (viz Tabulka 2 a 3) podle metodiky JBI popsané autorem Klugar (2015).

Studie jsem vyhledávala ve vědeckých databázích Pubmed, Scopus a Medvik. Vyhledávala jsem studie v angličtině s dospělými respondenty publikované v posledních 10 letech.

Rešeršní otázka

Jaké jsou diagnostické metody radiačně indukovaného poškození myokardu způsobeného radioterapií?

Tabulka 1 - Zařazovací kritéria

Číslo kritéria	Kritérium	Vyloučená kritéria	Zařazená kritéria
1.	Populace	Dospělí respondenti, kteří nepodstoupili RT v oblasti hrudníku.	Dospělí respondenti, kteří podstoupili RT a byli ozařováni v oblast hrudníku.
2.	Kontext	Publikace publikované v jiném jazyce než v angličtině.	Publikace publikované pouze v angličtině.
3.	Kontext	Publikace, které nezahrnovaly diagnostiku poškození myokardu.	Publikace zahrnující diagnostiku poškození myokardu.
4.	Metodologie	Nedostatečně popsaná metodika.	Dostatečně popsaná metodika.
5.	Metodologie	Kvantitativní výzkum s méně než 15 respondenty.	Kvantitativní výzkum s 15 a více respondenty.
6.	Téma	Publikace, které neměly relevantní obsah pro zodpovězení dané rešeršní otázky.	Relevantní publikace pro danou rešeršní otázku.

Tabulka 2 - Klíčová slova

Klíčová slova	
Populace	Radiačně indukovaná fibróza myokardu, změny myokardu po radioterapii, radiačně indukované změny myokardu, radiačně indukované poškození myokardu, poškození myokardu po radioterapii, radiačně indukované kardiomyopatie
Koncept	MRI, magnetická rezonance, CMR, T1 mapování, echokardiografie, ultrazvuk, scintigrafie
Kontext	Detekce, diagnostika, posouzení, hodnocení

Tabulka 3 - Key words

Keywords	
Population	Radiation induced myocardial fibrosis, myocardial changes from radiotherapy, radiation-induced myocardial changes, radiation-induced myocardial damage, myocardial damage from radiotherapy, radiation-induced cardiomyopathy
Concept	MRI, magnetic resonance, CMR, T1 mapping, echocardiography, ultrasound, scintigraphy
Context	detection, diagnosis, assessment, evaluation

Tabulka 4 - Vyhledávací strategie v databázi Pubmed

Vyhledávací strategie v databázi Pubmed		
Číslo	Klíčové slovo	Počet výsledků
1	Radiation induced myocardial fibrosis	19
2	myocardial changes from radiotherapy	51
3	radiation-induced myocardial changes	10
4	radiation-induced myocardial damage	7
5	myocardial damage from radiotherapy	22
6	radiation-induced cardiomyopathy	15
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	98
8	MRI	166565
9	magnetic resonance	156751
10	CMR	4302
11	T1 mapping	1935
12	echocardiography	40282
13	ultrasound	374855
14	scintigraphy	38857
15	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	460023
16	detection	251245
17	diagnosis	1620303
18	assessment	779629
19	evaluation	690695
20	16 OR 17 OR 18 OR 19	2045405
21	7 AND 15 AND 20	98

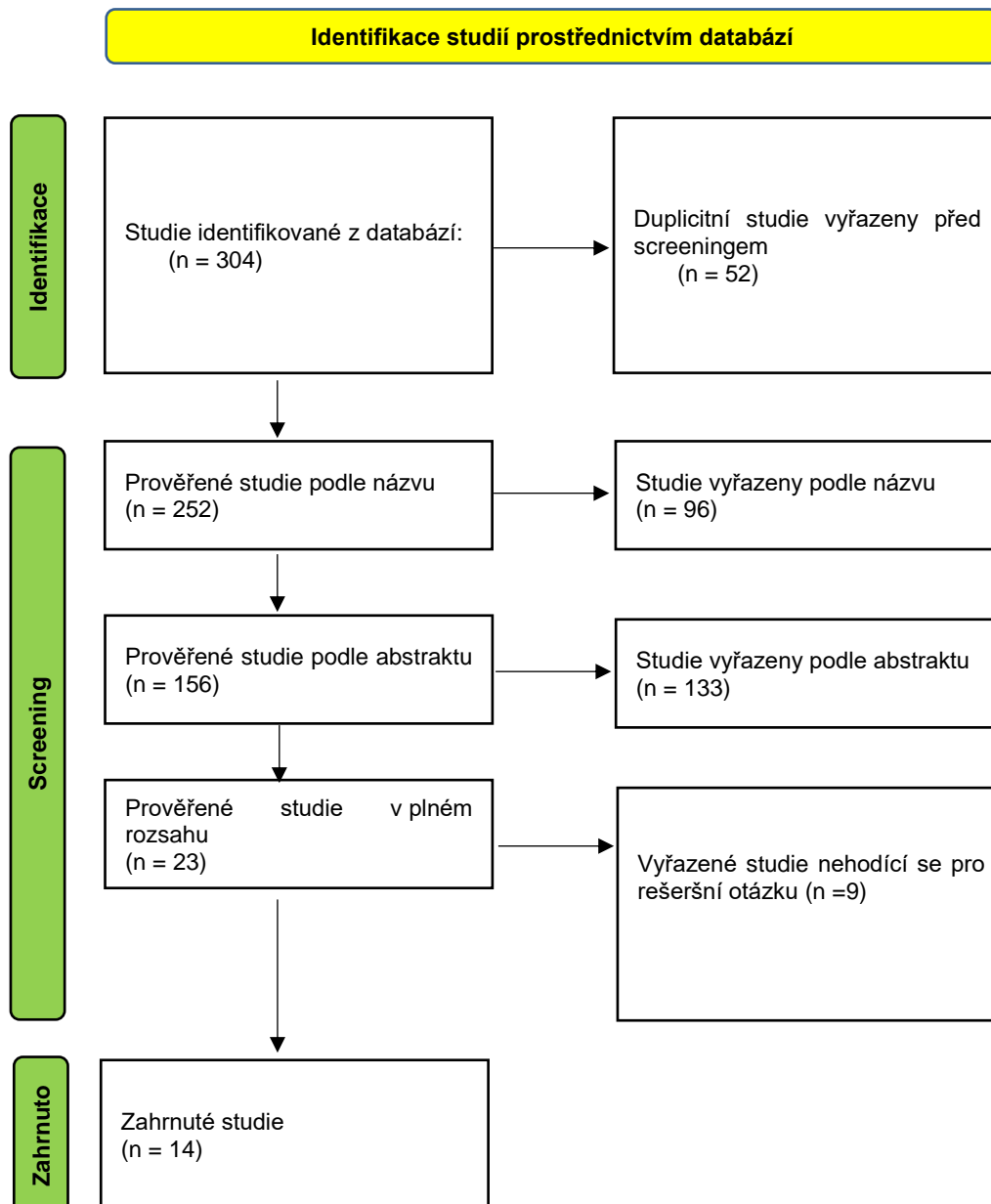
Tabulka 5 - Vyhledávací strategie v databázi Scopus

Vyhledávací strategie v databázi Scopus		
Číslo	Klíčové slovo	Počet výsledků
1	Radiation induced myocardial fibrosis	39
2	myocardial changes from radiotherapy	77
3	radiation-induced myocardial changes	24
4	radiation-induced myocardial damage	31
5	myocardial damage from radiotherapy	55
6	radiation-induced cardiomyopathy	67
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	211
8	MRI	134105
9	magnetic resonance	444725
10	CMR	6506
11	T1 mapping	3245
12	echocardiography	119146
13	ultrasound	131906
14	scintigraphy	11557
15	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	658085
16	detection	317641
17	diagnosis	791088
18	assessment	1202839
19	evaluation	627596
20	16 OR 17 OR 18 OR 19	2334436
21	7 AND 15 AND 20	205

Tabulka 6 - Vyhledávací strategie v databázi Medvik

Vyhledávací strategie v databázi Medvik		
Číslo	Klíčové slovo	Počet výsledků
1	Radiation induced myocardial fibrosis	4
2	myocardial changes from radiotherapy	1
3	radiation-induced myocardial changes	1
4	radiation-induced myocardial damage	4
5	myocardial damage from radiotherapy	4
6	radiation-induced cardiomyopathy	4
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	9
8	MRI	6378
9	magnetic resonance	7332
10	CMR	59
11	T1 mapping	30
12	echocardiography	4131
13	ultrasound	5916
14	scintigraphy	2734
15	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	19297
16	detection	12137
17	diagnosis	52535
18	assessment	23731
19	evaluation	27802
20	16 OR 17 OR 18 OR 19	102382
21	7 AND 15 AND 20	1

V databázích Pubmed, Scopus a Medvik jsem vyhledala pomocí klíčových slov a zařazovacích kritérií 304 studií. Po vyřazení studií, které se nacházely zároveň ve více databázích, zbylo 252 studií. Z 252 studií jsem následně vybrala 14 vhodných studií do rešerše. Nejčastějším důvodem vyřazení studií bylo, že se zabývaly pouze chemoterapeutickým poškozením myokardu, ne poškozením po ozáření, případně diagnostikovaly jiné poškození srdce než poškození myokardu. Celkový postup podrobněji identifikován v diagramu zahrnutých studií (viz Obrázek 3).



Obrázek 3 - Diagram zahrnutých studií (PRISMA 2020)

Do rešerše bylo zahrnuto 14 studií seřazených podle roku od nejstarší publikace (viz Tabulka 7)

Tabulka 7 - Seznam zahrnutých studií

Číslo	Název	Autor (rok)
1.	Evaluation of radiation-induced myocardial damage using iodine-123 β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy	Umezawa, Rei et al. (2013)
2.	¹⁸ F-FDG PET/CT findings of radiotherapy-related myocardial changes in patients with thoracic malignancies	Unal, Kemal et al. (2013)
3.	MRI findings of radiation-induced myocardial damage in patients with oesophageal cancer	Umezawa, R et al. (2014)
4.	Early detection of radiation-induced heart disease using (99m)Tc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy	Zhang, Peng et al. (2015)
5.	Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy	Skyttä, Tanja et al. (2015)
6.	Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment	Lo, Queenie et al. (2015)
7.	Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study	Palumbo, I et al. (2016)
8.	Measurement of strain imaging, troponin-I and brain natriuretic peptide levels in radiotherapy-induced cardiac injury	Ekici K et al. (2016)
9.	Detection of early radiotherapy-induced changes in intrinsic myocardial contractility by ultrasound tissue characterization in patients with early-stage breast cancer	Tuohinen, Suvi Sirkku et al. (2017)

Číslo	Název	Autor (rok)
10.	15O-H2O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients	Żyromska, Agnieszka et al. (2018)
11.	Prognostic and Added Value of Echocardiographic Strain for Prediction of Adverse Outcomes in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Radiotherapy	Chen, Lu et al. (2019)
12.	Positive association between heart dosimetry parameters and a novel cardiac biomarker, solubleST-2, in thoracic cancer chest radiation	Zeng, Zhi-Min et al. (2020)
13.	Relationship between changes in myocardial F-18 fluorodeoxyglucose uptake and radiation dose after adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy in patients with breast cancer	Jo I.Y. (2020)
14.	Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT	Tahir, Enver et al. (2022)

3.2 Popis jednotlivých studií a jejich stručné hodnocení

V této kapitole jsou shrnuty metodologie, výsledky a závěry jednotlivých studií.

Studie č. 1

Evaluation of radiation-induced myocardial damage using iodine-123 β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy

Tato studie klinicky hodnotila radiační poškození myokardu pomocí jod-123 β -methyl-jodfenylpenylpendenové kyseliny (I-123 BMIPP) scintigrafie. Byla publikována roku 2013 a byla vypracována skupinou autorů Umezawa, Takase, Jingu a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 8.

Metodologie:

Scintigrafie I-123 BMIPP byla prováděna v období od května 2010 do dubna 2011 u pacientů, kteří si udrželi úplnou odpověď na léčebnou RT pro rakovinu jícnu po dobu delší než šest měsíců. Do této studie bylo zařazeno celkem 34 pacientů. Medián intervalu od ukončení RT do Scintigrafie I-123 BMIPP byl 22 měsíců (rozmezí 6–103 měsíců). Souběžná chemoterapie s RT byla provedena u 30 pacientů. Tři pacienti měli srdeční onemocnění před RT. Dva z těchto pacientů měli nestabilní anginu pectoris a jeden pacient měl fibrilaci síní.

Žádný z pacientů nedostal před vyšetřením premedikaci jódu. Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) byla získána 20 minut po intravenózním podání 111 MBq I-123 BMIPP pomocí gama kamery s dvojitým detektorem v kombinaci s CT. Skenování SPECT bylo provedeno s nízkoenergetickým kolimátorem s vysokým rozlišením.

Výsledky:

Byla porovnávána plocha myokardu v RT polích se sníženým příjmem I-123 BMIPP pomocí 15segmentového modelu, který je založen na snímcích axiální CT. Segmenty byly rozděleny do tří kategorií: segmenty přijímající 40 Gy (segment 40 Gy), segmenty přijímající 60 Gy (segment 60 Gy) a segmenty mimo radiační pole (segment 0 Gy). Segment se sníženým příjmem v RT polích byl definován jako pozitivní. Pro analýzu bylo použito celkem 510 segmentů u 34 pacientů. Medián intervalu od ukončení RT do Scintigrafie I-123 BMIPP byl 22 měsíců (rozmezí 6–103 měsíců). Čísla segmentu 0 Gy, segmentu 40 Gy a segmentu 60 Gy byla 324, 133 a 53. Snížená absorpce byla zjištěna u 42,9 % (57/133) segmentu 40 Gy, 67,9 % (36/53) segmentu 60 Gy a 13,3 % (43/324) segmentu 0 Gy. Poměr šancí 40 Gy a 60 Gy ve

srovnání s regiony mimo pole RT byl 5,2 (95% interval spolehlivosti: 3,7-7,4) a 15,4 (95 % interval spolehlivosti: 6,9-34,6). Na základě výsledků pacientů mělo 28 z 34 pacientů alespoň jeden pozitivní segment. Průměrný počet pozitivních segmentů u 34 pacientů byl $2,7 \pm 1,9$ (rozmezí 0–7 segmentů).

Závěr:

Tato studie prokázala, že snížená absorpce I-123 BMIPP v myokardu v RT polích se často vyskytovala u pacientů, kteří byli léčeni RT pro rakovinu jícnu. I-123 BMIPP může být užitečnou modalitou pro identifikaci poškození myokardu vyvolaného RT.

Tabulka 8 - Umezawa 2013

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	30 pacientů chemoterapie. 3 pacienti srdeční onemocnění již před RT.
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuti do analýzy?	Ne	Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, kteří dokončili.

Studie č. 2

18 F-FDG PET/CT findings of radiotherapy-related myocardial changes in patients with thoracic malignancies

Tato studie zkoumala nálezy myokardu pomocí F-fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie/výpočetní tomografie (F-FDG PET/CT) po hrudní RT. Byla publikována roku 2013 skupinou autorů Unal, Unlu, Akdemir, Akmansu. Stručné hodnocení studie je viz Tabulka 9.

Metodologie:

Vyšetření F-FDG PET/CT bylo provedeno u 38 pacientů nejméně 4 měsíce po RT, aby nedošlo ke zkreslení výsledku kvůli zánětlivým reakcím po RT. Pacienti, kteří měli již před RT srdeční choroby, vysoké kardiovaskulární rizikové faktory či s cukrovku, byli vyloučeni. Také nebyli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze sarkoidní, granulomatózní či infekční choroby. Všichni pacienti lačnili alespoň 6 hodin před vyšetřením a byla jim měřena hladina glukózy v krvi.

Výsledky:

U 28 pacientů bylo při vizuální analýze pozorováno regionální vychytávání F-FDG myokardu (74 %), u pěti pacientů bylo zjištěno difúzní vychytávání F-FDG myokardu (13 %) a u pěti pacientů nebylo zjištěno žádné podstatné vychytávání F-FDG myokardu (13 %). Oblasti zájmu byly čerpány na ozářených a neozářených segmentech myokardu. Standardizovaná měření hodnoty příjmu u 28 pacientů s regionální absorpcí F-FDG myokardu odhalila významně vyšší hodnoty v ozářených segmentech ve srovnání s neozářenými segmenty ($P < 0,001$).

Závěr:

Po hrudní RT bylo pozorováno annulární nebo fokální zvýšené vychytávání F-FDG v ozářených segmentech myokardu. Tyto oblasti vychytávání myokardu nebyly v souladu s cévním teritoriem koronárních tepen. Pacienti s anamnézou hrudní RT, kteří vykazovali zvýšené vychytávání F-FDG na PET/CT, především v bazálním myokardu, by měli být dále pečlivě sledováni kvůli včasné diagnóze srdečních příhod.

Tabulka 9 - Unal 2013

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ano	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuti do analýzy?	Ne	Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, kteří dokončili.

Studie č. 3

MRI findings of radiation-induced myocardial damage in patients with oesophageal cancer

Tato studie hodnotila radiačně indukované poškození myokardu po mediastinální RT pomocí magnetické rezonance (MRI). Tato studie byla publikována v roce 2014 skupinou autorů Umezawa, Ota, Takanami a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 10.

Metodologie:

Opožděná MRI se zvýšeným kontrastem byla prováděna mezi květnem 2010 a dubnem 2011 u pacientů, kteří si udrželi kompletní odpověď na léčebnou RT rakoviny jícnu po dobu delší než 6 měsíců. Pacienti dostávali RT s mediánem celkové dávky 66 Gy (60-70 Gy) pro primární nádor a metastatické lymfatické uzliny. MRI snímky byly analyzovány metodou 17 segmentů doporučenou American Heart Association. Segment zahrnutý hlavně do dávkovací linie 40 Gy byl definován jako segment 40 Gy, segment zahrnutý hlavně do dávkové linie 60 Gy jako segment 60 Gy a segment mimo radiační pole jako segment OUT. V těchto kategoriích bylo zkoumáno procento pozdního zvýšení gadolinia (LGE). Vrstva, ve které byl LGE převážně distribuován, byla hodnocena u každého pacienta.

Výsledky:

Bylo analyzováno čtyři sta osm segmentů u 24 pacientů. Medián intervalu od ukončení RT do MRI byl 23,5 měsíce (rozmezí 6-88 měsíců). LGE byl zjištěn u 12 z 24 pacientů. LGE bylo zjištěno v 15,38 % případů segment 40 Gy, 21,21 % případů segment 60 Gy a 0 % případů segment OUT. LGE ve střední a subendokardiální vrstvě byla detekována u 11 pacientů a jednoho pacienta.

Závěr:

Provedením opožděné MRI se zvýšeným kontrastem bylo pozorováno LGE, které naznačuje radiačně indukovanou fibrózu myokardu. Při plánování RT je třeba dbát zvýšené opatrnosti, aby nedošlo k pozdnímu poškození srdce.

Tabulka 10 - Umezawa 2014

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	20 pacientů s chemoterapií, 4 bez chemoterapie.
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuti do analýzy?	Ne	Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, kteří dokončili.

Studie č. 4

Early detection of radiation-induced heart disease using (99m)Tc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy

Tato studie zkoumala hodnotu (99 m) Tc-MIBI SPECT gated myokardu při detekci radiací indukovaných srdečních onemocnění již během RT pro karcinom jícnu. Dále také analyzovala korelaci mezi srdeční toxicitou a faktory dávka-objem. Tato studie byla publikována v roce 2015 skupinou autorů Zhang, Hu, Yue a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 11.

Metodologie:

Do této studie bylo začleněno osmnáct pacientů s prokázaným lokálně pokročilým karcinomem jícnu. Pacienti s již existujícími srdečními chorobami, jako je arytmie, angina pectoris, kardiomyopatie, onemocnění chlopní, koronární onemocnění a městnavé srdeční selhání, byli vyloučeni. Všichni pacienti podstoupili RT současně s chemoterapií cisplatiny. (99 m) Tc-MIBI SPECT GMPI byl proveden jak před RT, tak během RT (40 Gray).

Výsledky:

Výsledky SPECT byly kvantitativně analyzovány a přečteny dvěma zkušenými lékaři nukleární medicíny. Byla analyzována korelace mezi změnami parametrů SPECT a dozimetrickými údaji RT. Ve srovnání s výchozí hodnotou ukázalo zobrazování během RT nejen významné snížení pohybu stěn (WM) (1/20 segmentů), zesílení stěn (WT) (2/20 segmentů), end-diastolické perfuze (EDP) (5/20 segmentů) a end-systolické perfuze (ESP) (8/20 segmentů), ale také významné zvýšení srdeční frekvence. Nové defekty perfuze myokardu byly pozorovány u 8 z 18 pacientů. V37–V40 byl signifikantně vyšší u pacientů s novými perfuzními defekty během RT než u pacientů, kteří nevykazovali tyto poruchy.

Závěr:

Bylo prokázáno, že (99 m) Tc-MIBI SPECT gated myokardu dokáže detekovat výskyt srdečního poškození během RT. WM, WT, EDP a ESP mohou být hodnotné jako rané indikátory radiačně indukovaného onemocnění srdce. Procento srdečního objemu, které dostává vysokou dávku, je významným faktorem, který souvisí s radiačně indukovaným onemocněním srdce.

Tabulka 11 - Zhang 2015

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, byli vyřazeni z analýzy.

Studie č. 5

Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy

Tato prospektivní nerandomizovaná studie hodnotila vliv RT levostranného karcinomu prsu na hladiny troponinu T s vysokou citlivostí v séru a jeho souvislost s dávkami srdečního záření a echokardiografickými parametry. Troponin T je citlivý marker akutního poškození myokardu. Obecně platí, že větší poškození způsobuje větší uvolňování troponinu a naznačuje horší prognózu. Tato studie byla publikována v roce 2015 skupinou autorů Skyttä, Tuohinen, Boman a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 12.

Metodologie:

Tato studie probíhala od června 2011 do května 2013. Do této studie bylo zařazeno celkem 58 pacientek s časným stádiem levostranného karcinomu prsu nebo duktálním karcinomem in situ. Pacientky dostávaly adjuvantní RT prsu bez předchozí chemoterapie. Žádné z pacientek také nebylo přes 80 let, neměla dialýzu, nedávňý akutní infarkt myokardu, symptomatické srdeční selhání, chronickou fibrilaci síní, léčbu kardiostimulátorem nebo závažné onemocnění plic. Všechny pacientky byly léčeny adjuvantní 3D CRT po operaci zachování prsu nebo mastektomii bez axilární nebo supraklavikulární lymfatické uzliny. Vzorky séra byly odebrány před, během a po RT. Zvýšení Troponinu T >30 % bylo předem vymezeno jako významné. Komplexní 2 D echokardiograf a elektrokardiogram byly provedeny před a po RT. Dávkově-objemové histogramy byly generovány pro různé srdeční struktury.

Výsledky:

Během RT byla hladina troponinu T zvýšená oproti výchozímu stavu u 12 z 58 pacientek (21 %). Pacientky se zvýšenými hodnotami hscTnT (skupina A, N = 12) měly výrazně vyšší dávky záření pro celé srdce a levou komoru než pacientky bez zvýšení Troponinu T (skupina B, N = 46). U levé přední sestupné tepny (LAD) byly shledány rozdíly mezi skupinami A B v objemech přijímajících 15 Gy a 20 Gy. Po RT se zvětšila mezikomorová přepážka a doba zpomalení byla prodloužena více ve skupině A než ve skupině B.

Závěr:

Během adjuvantní RT bylo zvýšení hladiny Troponinu T pozitivně spojeno s dávkami srdečního záření pro celé srdce a LV u pacientek s rakovinou prsu, které nebyly léčeny

chemoterapií. Bylo prokázáno, že hladiny srdečního troponinu T se zvyšovaly během celé adjuvantní RT prsu u každé páté pacientky. Zda tyto akutní subklinické změny zvyšují riziko nadměrné dlouhodobé kardiovaskulární morbidity nebo mortality, je předmětem dalšího sledování pacientek.

Tabulka 12 - Skyttä 2015

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, byli vyřazeni z analýzy.

Studie č. 6

Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment

Tato studie hodnotila 2 - dimenzionální zobrazování kmenů pro detekci subklinické dysfunkce myokardu během a po RT. Studie byla publikována v roce 2015 skupinou autorů Lo, Hee, Batumalai a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 13.

Metodologie:

Bylo přijato prospektivně 40 žen s levostranným karcinomem prsu. Všechny 40 žen podstoupilo pouze adjuvantní RT levé části hrudníku. Žádná z pacientek nepodstoupila chemoterapii. Na začátku, během a 6 týdnů po RT byla provedena standardní echokardiografie a zobrazování kmenů. Parametry deformace (S) a rychlosti deformace (Sr) byly měřeny v podélné, obvodové a radiální rovině. Byla zkoumána korelace změny globálního podélného napětí (GLS % a změna Δ) a objemu srdce přijímajícího 30 Gy (V30) a střední srdeční dávky.

Výsledky:

Ejekční frakce levé komory nebyla změněna, avšak podélný systolický S a Sr a radiální S byly výrazně sníženy během RT a zůstaly sníženy 6 týdnů po léčbě. Diastolické Sr byly sníženy jenom 6 týdnů po RT, zatímco obvodové napětí bylo udrženo po celou dobu. Byla pozorována mírná korelace mezi S a Sr a V30 a střední srdeční dávkou.

Závěr:

2 - dimenzionálního zobrazování kmenů detekovalo během RT subklinickou dysfunkci myokardu se změnami patrnými ještě 6 týdnů po ukončení léčby. Také byla pozorována mírná korelace mezi redukcí kmene a dávkou záření. Přestože dlouhodobé účinky setrvávají neznámé a význam redukce kmene jako marker pro budoucí nežádoucí příhody si žádá další studium, zobrazování kmenů může mít význam při screeningu a identifikaci rizikových pacientů, kteří podstupují onkologickou léčbu.

Tabulka 13 - Lo 2015

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ano	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, byli vyřazeni z analýzy.

Studie č. 7

Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study

Tato studie hodnotila změny mozkového natriuretického peptidu (BNP) v čase po adjuvantní RT u žen s levostranným karcinomem prsu a zkoumala jeho korelaci s dozimetrickými parametry srdce. Studie byla publikována roku 2016 skupinou autorů I Palumbo, B Palumbo, Fravolini a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 14.

Metodologie:

Do studie bylo zařazeno 43 pacientek s levostranným karcinomem prsu ve věku od 37–81 let. Žádná z pacientek neměla v anamnéze ICHS, cévní mozkové příhody nebo chronického onemocnění ledvin a další doprovodná onemocnění, která by mohla ovlivnit BNP, žádná z pacientek také nepodstoupila chemoterapii. Pacientky podstoupily klinické kardiologické vyšetření, elektrokardiogram, echokardiografii a měření BNP před RT (T0) a 1 (T1), 6 (T6) a 12 měsíců (T12) po RT. Po T12 bylo každoročně u každé pacientky prováděno vyšetření srdce. Byly vypočteny průměrné hodnoty a standardní odchylka BNP, ejekční frakce levé komory (LVEF), V20, V25, V30, V45 a střední dávka. Normalizovaný BNP (BNP_n) byl vypočten následovně: $BNP_{nT1} = BNPT1/BNPT0$, $BNP_{nT6} = BNPT6/BNPT0$, $BNP_{nT12} = BNPT12/BNPT0$. Pro analýzu dat byly použity absolutní hodnoty BNP a BNP_n.

Výsledky:

Od ukončení RT do poslední kontroly byl medián pozorování pacientek 87 měsíců (rozmezí 37–120 měsíců). Minimální doba pozorování byla 74 měsíců mimo dvou pacientek, které zemřely 37 a 47 měsíců po RT. LVEF se po RT výrazně nezměnila u žádné z pacientek. BNP byl výrazně zvýšený, zejména 1 a 6 měsíců po RT, po 12 měsících se mírně snížil. BNP nekoreloval s V20, V25, V30, V45, střední dávkou a průměrnou srdeční dávkou. Všechny BNP_n významně korelovaly s V20, V25, V30, V45, střední dávkou a průměrnou srdeční dávkou. Čtyři pacientky měly srdeční příhodu. U jedné pacientky, u které se rozvinul infarkt myokardu, byly V20, V25, V30 a V45 nejvyšší a BNP se zvýšil z T1 a přetrvával vysoký i v T12.

Závěr:

Výsledky této studie potvrzují, že BNP by mohl být užitečný a také minimálně invazivní marker raného srdečního postižení spojeným s RT.

Tabulka 14 - Palumbo 2016

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ano	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ano	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 8

Measurement of strain imaging, troponin-I and brain natriuretic peptide levels in radiotherapy-induced cardiac injury

Cílem této studie bylo vyhodnotit RT-indukovanou dysfunkci levé komory a poškození myokardu měřením srdečních biomarkerů, troponinu I (TnI) a BNP stejně jako pomocí stanovení kardiotoxicity a časných známek kardiovaskulární dysfunkce pomocí zobrazování deformačních parametrů myokardu (SRI) před a po RT. Studie probíhala roku 2016 skupinou autorů Ekici, Cakal, Baydar a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 15.

Metodologie:

Tato studie zahrnovala 35 pacientů s diagnostikovanou hrudní malignitou, kteří byli léčeni RT mezi lednem 2011 a říjnem 2013. Pacienti s anamnézou ischemické nebo chlopenní choroby srdeční, abnormálními ledvinovými testy a LVEF méně než 45 % byli ze studie vyloučeni. Z 35 pacientů mělo 22 levostranný karcinom plic a 13 mělo levostranný karcinom prsu. RT byla prováděna pomocí lineárního urychlovače a 3D CRT. Chemoterapie pro pacienty s karcinomem plic se sestávala z nízké dávky cisplatinů a docetaxelu každý týden během RT. Pacienti s karcinomem prsu, kteří měli srdeční dysfunkci po adjuvantní chemoterapii, byli z této studie vyloučeni. Poté, co byl od všech pacientů získán informovaný souhlas, byly před RT v poslední den RT a jeden měsíc po RT odebrány vzorky krve v průběhu studie ke stanovení hladin biomarkerů. K analýze hladin TnI a BNP v séru byly použity konvenční enzymové imunotesty. Mez detekce pro TnI byla jakákoliv koncentrace nižší než 0,01 ng/ml; pro BNP, 100 pg/ml.

Výsledky:

V této studii byla použita celková dávka záření 40–60 Gy u pacientů s karcinomem plic a 50–60 Gy u pacientů s karcinomem prsu. U každého pacienta byla dávka na frakci 1,8–2,0 Gy. Před nebo během prvního měsíce po RT nebyl u pacientů zjištěn žádný výrazný rozdíl v hladinách TnI nebo BNP. První měsíc po RT se LVEF u pacientů významně nelišila. Nicméně první měsíc po RT byly sníženy hodnoty S a SR pro RV a LV. Rozdíl pozorovaný mezi hodnotami S a SR pro RV a LV se u pacientů významně nelišil mezi posledním dnem RT a jedním měsícem po RT.

Závěr:

Výsledky popsané v této studii ukazují, že SRI je vnímavá metoda k detekci změn srdeční funkce indukovaných RT, které nelze detekovat konvenčními echokardiografickými měřeními a srdečními biomarkery. Subklinické snížení srdeční funkce může začít brzy po RT. Zda může SRI předpovídat pozdní srdeční morbiditu, to by mělo být objektem dalšího šetření. SRI by mohl být velmi prospěšný nástroj k vymezení rizikových pacientů, kteří by mohli být brzkým zahájením preventivních opatření zachráněni.

Tabulka 15 - Ekici 2016

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 9

Detection of early radiotherapy-induced changes in intrinsic myocardial contractility by ultrasound tissue characterization in patients with early-stage breast cancer

Cílem této prospektivní klinické studie bylo posoudit, zda analýza cyklické variace integrovaného zpětného rozptylu (CVIBS) dokáže detekovat časné změny myokardu vyvolané RT. Tato studie byla publikována roku 2017 skupinou autorů Tuohinen, Skyttä, Huhtala a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 16.

Metodologie:

V této studii bylo před a bezprostředně po adjuvantní RT hodnoceno 73 způsobilých pacientek s časným stádiem karcinomu prsu. 20 pacientek mělo pravostranný karcinom prsu a 53 pacientek levostranný karcinom prsu. Vylučovací kritéria byla věk pod 18 let nebo nad 80 let, jiná malignita, těhotenství nebo kojení, akutní infarkt myokardu do 6 měsíců, symptomatické srdeční selhání, dialýza, trvalá antikoagulace a závažné psychiatrické onemocnění. Do studie nebyly zařazeny také pacientky s fibrilací síní, bloádou levého raménka, permanentním kardiostimulátorem a těžkým plicním onemocněním. Žádná z pacientek nedostávala chemoterapii. Komplexní echokardiografické vyšetření zahrnovalo trojrozměrná měření a ultrazvukovou charakterizaci tkáně septa levé komory a zadní stěny.

Výsledky:

CVIBS byl redukován RT způsobem závislým na dávce. Průměrná dávka záření srdce přes 2 Gy snížila CVIBS septa z $12,0 \pm 3,4$ na $9,6 \pm 2,5$ dB ($P < 0,001$) a CVIBS zadní stěny z $12,8 \pm 2,7$ na $11,3 \pm 2,4$ dB ($P = 0,007$). CVIBS zůstal nezměněn, když průměrná dávka RT srdce byla pod 2 Gy. Multivariační analýza ukázala nezávislou souvislost se změnou CVIBS septa a použitím inhibitoru aromatázy ($\beta = 2,986$, $P = 0,001$) a indexu tělesné hmotnosti ($\beta = -0,241$, $P = 0,014$). Zadní hodnoty byly horší při vyšší průměrné plicní dávce ($\beta = -,485$, $P = 0,018$) a při nekuřáckém stavu ($\beta = -2,411$, $P = 0,009$). Konvenční měření systolické funkce LK zůstalo nezměněno, nicméně echokardiografické parametry prokázaly zvýšení hmoty myokardu,

Závěr:

Tato studie potvrdila, že by CVIBS mohl být citlivou metodou k detekci časných změn myokardu vyvolaných RT. CVIBS může být prospěšný při screeningu pacientů, kteří potřebují podrobnější sledování.

Tabulka 16 - Tuohinen 2017

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuti do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 10

15O-H₂O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients

Tato studie prospektivně a kvantitativně posuzovala průtok krve myokardu s 15O-H₂O PET/CT jako marker poškození srdce u ozářených pacientek s karcinomem prsu. Tato studie byla publikována roku 2018 skupinou autorů Żyromska, Małkowski, Wiśniewski a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 17.

Metodologie:

Do analýzy bylo zahrnuto 15 pacientek ve věkovém rozmezí 32–68 let. 6 pacientek mělo pravostranný karcinom prsu a 9 pacientek levostranný karcinom prsu. Všechny pacientky dostávaly RT do standardních celkových dávek 42,5 nebo 45,0 Gy při 2,5 nebo 2,25 Gy na frakci. Dodatečnou dávku dostaly pacientky s neporušenými prsy, a to 11,25 nebo 10 Gy při 2,25 nebo 2,5 Gy na frakci do nádorového lůžka. Chemoterapii na bázi cyklofosfamidu, doxorubicinu a paklitaxelu před RT dostávalo 8 z 15 pacientek a hormonální léčbu po RT dostávalo 11 z 15 pacientek. Žádná z pacientek neměla v anamnéze kardiovaskulární onemocnění včetně aterosklerózy, anginy pectoris nebo infarktu myokardu, které by mohly ovlivnit výsledek studie. Žádná pacientka nikdy neužívala kardioprotektivní léky. Pacientky podstoupily 15O-H₂O PET / CT před RT a 2 měsíce a 8 měsíců po RT. Průtok krve myokardu byl kvantitativně hodnocen v klidu a za stresových podmínek v 17 srdečních segmentech. Regionální hodnoty průtoku krve myokardu byly odvozeny v každém z území koronárních tepen.

Výsledky:

2 měsíce po RT se u pacientů s levostranných i pravostranných karcinomem prsu průtok krve myokardu snížil o 53 % a zvýšil se ve 33 % případů. Zátěžové testování bylo citlivější než testování v klidu, což prokázalo sníženou perfuzi v segmentech dodávaných levou přední sestupnou koronární tepnou (LAD) [$5,41 \pm 1,74$ vs $4,52 \pm 1,82$ ml (g*min)⁻¹; p = 0,018], která přetrvávala po 6 měsících [$5,41 \pm 1,74$ vs $4,40 \pm 1,38$ ml (g*min)⁻¹; p = 0,032], a snížení celkové perfuze srdce [$5,14 \pm 1,49$ vs $4,46 \pm 1,73$ ml (g*min)⁻¹; p = 0,036]. Minimální dávka záření aplikovaná na LAD korelovala se změnami průtoku krve myokardu pozorovanými 2 měsíce po RT (r = -0,57; p = 0,032). Radiologické nálezy nekorelovaly s klinickými příznaky srdeční toxicity.

Závěr:

Tato analýza prokázala, že 15O-H2O PET/CT je bezpečný a účinný pro včasnou detekci a kvantitativní analýzu subklinických post-RT změn v srdeční perfuzi u pacientek s karcinomem prsu. Segmenty LV dodávané LAD jsou hlavním místem změn průtoku krve myokardu. Minimální dávka záření uložená v LAD může být prediktorem radiačně indukované srdeční toxicity.

Tabulka 17 - Žyromska 2018

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	8 pacientek léčeno chemoterapií
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 11

Prognostic and Added Value of Echocardiographic Strain for Prediction of Adverse Outcomes in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Radiotherapy

Tato studie hodnotila subklinickou dysfunkci myokardu pomocí echokardiografie sledování skvrn po RT a zkoumala souvislosti mezi časnými srdečními účinky a nepříznivými výsledky u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Studie byla publikována roku 2018 skupinou autorů Chen, Ta, Wu a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 18.

Metodologie:

Jednalo se o prospektivní observační studii. Do této studie bylo postupně zařazeno 137 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých bylo plánováno podstoupit RT, u některých pacientů i chemoterapii mezi lednem 2009 a listopadem 2012. Ze 137 nakonec bylo do studie zařazeno 112 pacientů. Pacienti byli starší 18 let. Kritéria vyloučení byla předchozí RT se zahrnutím srdce v RT polích, maligní perikardiální výpotky a přetrvávající fibrilace síní. Pacienti byli léčeni adaptivním protokolem eskalace dávky. Byly použity limity dávek pro srdce (V60 Gy < 1/3, V45 Gy < 2/3 a V40 Gy < 100 % srdce) a LV (V40 Gy < 100 %). Byly vytvořeny histogramy dávkového objemu pro ohrožené orgány. Parametry srdeční radiační dávky byly předem specifikovány a zahrnovaly srdeční střední dávku, příjem srdečního objemu 30 Gy (srdce V30 Gy), srdeční objem příjem 5 Gy (V5 Gy), LV střední dávka, LV V30 Gy a LV V5 Gy.

Výsledky:

Bezprostředně po RT a 6 měsíců po RT bylo detekováno snížení globálního podélného namáhání (GLS). V multivariabilní analýze byla procentuální změna GLS od výchozí hodnoty do 6 měsíců nezávislý ukazatel mortality ze všech příčin. Na základě analýzy křivek provozní charakteristiky přijímače, $\Delta\text{GLS}_{6\text{ m-RT}} \geq 13,65\%$, měla 65,9 % citlivost a 85,2 % specificitu pro predikci mortality u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic.

Závěr:

V této studii byla u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic pozorována subklinická dysfunkce myokardu za raného stadia po RT. Základní GLS a její změny 6 měsíců po RT byly

spojeny s nepříznivými výsledky. Tyto nálezy by měly být povzbuzením pro lékaře k měření zátěže myokardu před a po léčbě.

Tabulka 18 - Chen 2018

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 12

Positive association between heart dosimetry parameters and a novel cardiac biomarker, solubleST-2, in thoracic cancer chest radiation

Tato studie hodnotila vztah mezi parametry dávky srdce a změnami solubilního receptoru sST-2 (sST-2) u pacientů s maligním nádorem hrudníku, kteří podstoupili ozařování hrudníku. Studie byla publikována roku 2020 skupinou autorů Zeng, Xu, Zhou a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 19.

Metodologie:

Do této studie byli zařazeni pacienti se zhoubnými hrudními nádory, kteří podstoupili hrudní RT od října 2016 do srpna 2018. Všichni pacienti podstoupili hrudní ozařování, včetně radikální RT, adjuvantní RT nebo paliativní RT. Všem pacientům byl stanoven sST-2 a BNP před RT (zaznamenaný jako pre-ST-2 nebo pre-BNP), během RT (zaznamenaný jako mid-ST-2 nebo mid-BNP) a po skončení RT (zaznamenaný jako post-ST-2 nebo post-BNP). Před a po RT byla provedena echokardiografie (zaznamenaná jako ejekční frakce před levou komorou (pre-LVEF) nebo post-LVEF). Začlenění pacienti do studie byli starší 18 let a měli adekvátní hematologické, jaterní a renální funkce. Do studie nebyli začlenění pacienti, kteří trpěli jiným primárním karcinomem (výjimka byla rakovina kůže po 5 letech), podstoupili již v minulosti hrudní záření, měli maligní perikardiální výpotek, nekontrolovanou anginu pectoris, infarkt myokardu méně než 3 měsíce před zařazením, intersticiální pneumonii, aktivní plicní fibrózu nebo těžkou kachexii.

Výsledky:

Zařazeno bylo dohromady 60 pacientů. Střední hodnota objemu srdečního příjmu v Gy V5 - V10 - V20 - V30 - V40 a průměrná dávka srdce činila $60,93 \pm 27,79$ %, $51,43 \pm 25,44$ %, $39,17 \pm 21,75$ %, $28,07 \pm 17,15$ %, $18,66 \pm 12,18$ % a $18,60 \pm 8,63$ Gy. Medián M-LAD byl 11,31 Gy. Průměrná hodnota před ST-2, střední ST-2 a po ST-2 byla $5,1 \pm 3,8$, $6,4 \pm 3,9$ a $7,6 \pm 4,4$. sST-2 byl zvýšen s hrudním ozářením. Vícerozměrné lineární regresní analýzy ukázaly, že V5 - V10 - V20 a průměrná dávka srdce byly nezávisle a pozitivně spojeny s mírou změn ST-2.

Závěr:

Tato studie ukázala, že hladiny sST-2 byly během RT hrudníku zvýšeny u pacientů s hrudními maligními nádory. V5, V10, V20, a průměrná dávka srdce byla nezávisle a pozitivně spojena s množstvím změn ST-2.

Tabulka 19 - Zeng 2020

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	48 pacientů léčeno chemoterapií.
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 13

Relationship between changes in myocardial F-18 fluorodeoxyglucose uptake and radiation dose after adjuvant three-dimensional conformal radiotherapy in patients with breast cancer

Tato studie posuzovala vztah mezi dávkou záření a změnami ozářené absorpce F-18 fluorodeoxyglukózy (FDG) po RT u pacientek s karcinomem prsu. Studie byla publikována roku 2020 skupinou autorů Jo, Lee, Kim a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 20.

Metodologie:

Do této studie bylo zařazeno celkem 106 pacientek, kterým nebyly zjištěny známky vzdálených metastáz a podstoupily léčebnou chirurgickou resekci, dostávaly adjuvantní 3D CRT po léčebné chirurgické resekci s/bez jiné adjuvantní léčby a podstoupily post-RT FDG PET/CT. Do studie nebyly zařazeny pacientky, u kterých byly zjištěny vzdálené metastázy při počátečním stagingovém zpracování a dostávaly paliativní léčbu, byly diagnostikovány s duktálním karcinomem in situ, podstoupily jakýkoli typ léčby před stagingem FDG PET/CT, dostávaly adjuvantní 3D CRT, ale nepodstoupily post-RT FDG PET/CT a měly v anamnéze jiné maligní onemocnění nebo srdeční onemocnění jako ischemickou chorobu srdeční a srdeční selhání. Ze 106 zařazených pacientek byly tři vyřazeny, protože jejich FDG PET/CT snímky nemohly být analyzovány. Definitivní populaci studie tvořilo 103 pacientek. 55 pacientek mělo levostranný karcinom prsu a 48 pacientek pravostranný karcinom prsu. Údaje o všech 103 pacientkách, které podstoupily léčebnou chirurgickou resekci a adjuvantní 3D CRT a staging (PET1), postadjuvantní chemoterapii (PET2), post-RT (PET3) a sledování (PET4) FDG PET/CT, byly zpětně přezkoumány.

Výsledky:

U ozářeného myokardu 30 Gy bylo pozorováno po 3D CRT výrazně zvýšené vychytávání FDG. V párovém srovnání mezi PET1 a PET3 byl poměr příjmu 30 Gy na PET3 značně vyšší než na PET1 a 51 pacientů (92,7 %) vykazovalo vyšší poměr absorpce 30 Gy na PET3 než na PET1. Při opakovaných opatřeních jednosměrné opakované analýzy rozptylu byly výrazné rozdíly v poměru příjmu 30 Gy mezi PET1, PET2 a PET3 a mezi PET1, PET3 a PET4. Při párových srovnáních PET1, PET2 a PET3 s Bonferroniho korekcí byl poměr příjmu 30 Gy na PET3 výrazně vyšší než na PET1 a PET 2, zatímco mezi PET1 a PET2 nebyl žádný výrazný rozdíl. Při post-hoc srovnání mezi PET1, PET3 a PET4 se poměr příjmu 30 Gy výrazně snížil

u PET4 ve srovnání s PET3. Byl však stále vyšší než poměr absorpce u PET1. 47,5 Gy ozářený myokard také vykazoval výrazně zvýšené příjmy FDG po 3D CRT ve výraznějším stupni. V párovém srovnání byl poměr příjmu 47,5 Gy na PET3 významně vyšší než na PET1 a 95,7 % pacientů (45 ze 47 pacientů) vykazovalo zvýšený poměr absorpce PET3.

Závěr:

Tato studie prokázala výrazné zvýšení vychytávání myokardu ozářeného více než 30 Gy na PET/CT po adjuvantním 3D CRT u pacientek s karcinomem levého prsu. V jednoletém sledování PET/CT po 3D CRT byla trvale pozorována zvýšená absorpce FDG myokardu, která byla spojena s radiační dávkou myokardu. Zdá se, že zvýšené riziko srdečních onemocnění po RT u pacientů s rakovinou levého prsu je podporováno změnami ve vychytávání FDG myokardu. K ověření výsledků této studie jsou potřeba další studie.

Tabulka 20 - Jo 2020

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

Studie č. 14

Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT

Cílem této studie bylo analyzovat poškození myokardu pomocí parametrů sériové laboratoře a zobrazování CMR po chemoterapii založené na epirubicinu ve srovnání s levostrannou RT a studovat jejich hodnotu pro časnou predikci srdeční dysfunkce související s léčbou rakoviny. Studie byla publikována roku 2022 skupinou autorů Tahir, Azar, Shihada a další. Stručné hodnocení studie viz Tabulka 21.

Metodologie:

Do studie bylo zahrnuto celkem 66 žen (53 ± 13 let), 39 z nich bylo léčeno chemoterapií na bázi epirubicinu a 27 z nich bylo léčeno levostrannou RT. Všechny pacientky byly prospektivně studovány 3 T CMR včetně hmotnosti LV a LVEF stejně jako sledování rysů s GLS a mapováním T1 / T2. CMR byla provedena na počátku, při ukončení léčby (sledování 1, FU1) a po 13 ± 2 měsících (FU2). Srdeční dysfunkce související s léčbou rakoviny byla definována jako pokles LVEF nejméně o 10 % na <55 % nebo >15 % změnu GLS při FU2. Chemoterapie trvala 5 ± 1 měsíc a následující 1 (FU1) CMR byla uskutečněna ve 2 ± 2 týdny po ukončení. Operace byla provedena buď před ($n = 15, 38$ %), nebo po chemoterapii ($n = 24, 62$ %). Ozařování prsu bylo prováděno pomocí lineárního urychlovače. Celková dávka ozařování celého prsu byla 48 ± 4 Gy a průměrná srdeční dávka byla 2 ± 2 Gy. Vzorky krve byly odebrány před každým CMR.

Výsledky:

T1 a T2 byly zvýšeny při FU1 po chemoterapii na bázi epirubicinu, nicméně po levostranné RT zvýšeny nebyly. Srdeční dysfunkce, která souvisela s léčbou rakoviny, se vyskytla u 20 % pacientů po chemoterapii na bázi epirubicinu a u 4 % po levostranné RT. T1 při FU1 byl nejlepším parametrem pro předpověď srdeční dysfunkce související s léčbou rakoviny s plochou pod křivkou 0,712 (CI 0,587-0,816, $p = 0,005$) s vynikající citlivostí (100 %, 66-100 %), ale nízkou specificitou (44 %, 31-58 %). Kombinované použití zvýšeného T1 a $LVEF \leq 60$ % při FU1 zlepšilo plochu pod křivkou na 0,810 (0,695-0,896), což vedlo k dobré citlivosti (78 %, 44–95 %) a specificitě (84 %, 72–92 %).

Závěr:

Tato studie CMR ukázala, že relaxační časy myokardu T1 a T2 byly zvýšeny pouze po chemoterapii na bázi epirubicinu u pacientek s karcinomem prsu, ale ne po levostranné RT, což naznačuje chemoterapeuticky vyvolanou toxicitu myokardu.

Tabulka 21 - Tahir 2022

Kritéria	Odpověď	Komentář
1. Je vzorek pacientů reprezentativní vzhledem k dané populaci?	Nejasné	
2. Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich podmínek/nemoci?	Ne	
3. Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	Ano	
4. Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ano	
5. Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	Ano	
6. Je sledování pacientů prováděno dostatečně dlouhou dobu?	Ne	
7. Jsou výstupy pacientů, kteří nedokončili, popsány a zahrnuty do analýzy?	Ne	Pacienti, kteří nedokončili, nebyli zařazeni do analýzy.

3.3 Celkové shrnutí zahrnutých studií

V této kapitole jsou stručně shrnuty výsledky jednotlivých studií.

Tabulka 22 - Shrnutí studií

Studie	Pacienti	Diagnostická metoda	Výsledek
Studie č. 1 - Umezawa, Rei et al. (2013)	34 pacientů s karcinomem jícnu léčeno RT. Souběžná chemoterapie u 30 pacientů	I-123 BMIPP scintigrafie	I-123 BMIPP může být užitečnou modalitou pro identifikaci poškození myokardu vyvolaného RT
Studie č. 2 - Unal, Kemal et al. (2013)	38 pacientů s hrudním karcinomem léčeno hrudní RT	F-FDG PET/CT	Po hrudní RT bylo pozorováno anulární nebo fokální zvýšené vychytávání F-FDG v ozářených segmentech myokardu
Studie č. 3 Umezawa, R et al. (2014)	24 pacientů s karcinomem jícnu léčeno RT, 20 pacientů léčeno chemoterapií	MRI	Provedením opožděné MRI se zvýšeným kontrastem bylo pozorováno LGE, které naznačuje radiačně indukovanou fibrózu myokardu
Studie č. 4 - Zhang, Peng et al. (2015)	18 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem jícnu léčeno RT a současně chemoterapií	(99 m) Tc-MIBI SPECT	Bylo prokázáno, že (99 m) Tc-MIBI SPECT gated myokardu dokáže detekovat výskyt srdečního poškození během RT
Studie č. 5 - Skyttä, Tanja et al. (2015)	58 pacientek s levostranným karcinomu prsu léčeno RT, bez chemoterapie	Marker troponin T	Během adjuvantní RT bylo zvýšení hladiny Troponinu T pozitivně spojeno s dávkami srdečního záření pro celé srdce a LV u pacientek s rakovinou prsu
Studie č. 6 - Lo, Queenie et al. (2015)	40 žen s levostranným karcinomem prsu podstupující RT, bez chemoterapie	2 - dimenzionální zobrazování kmenů echokardiografie	2 – dimenzionální zobrazování kmenů detekovalo během RT subklinickou dysfunkci myokardu, se změnami patrnými ještě 6 týdnů po ukončení léčby

Studie	Pacienti	Diagnostická metoda	Výsledek
Studie č. 7 – Palumbo, I et al. (2016)	43 pacientek s levostranným karcinomem prsu léčeno RT, bez chemoterapie	BNP marker	BNP by mohl být užitečný a také minimálně invazivní marker raného srdečního postižení spojeným s RT
Studie č. 8 – Ekici K et al. (2016)	35 pacientů s hrudní malignitou léčeni RT i chemoterapií.	Biomarkery troponinu I, BNP a SRI echokardiografie.	SRI je vnímavá metoda k detekci změn srdeční funkce indukovaných RT. Citlivost BNP a troponinu I však tato studie nepotvrdila.
Studie č. 9 - Tuohinen, Suvi Sirkku et al. (2017)	73 pacientek s časným stádiem karcinomu prsu léčených RT bez chemoterapie.	Echokardiografie CVIBS	CVIBS by mohl být citlivou metodou k detekci časných změn myokardu vyvolaných RT
Studie č. 10 - Żyromska, Agnieszka et al. (2018)	15 pacientek s karcinomem prsu léčených RT, 8 pacientek dostávalo chemoterapii před RT.	15O-H2O PET/CT	15O-H2O PET/CT je účinný pro včasnou detekci a kvantitativní analýzu subklinických post-RT změn v srdeční perfuzi u pacientek s karcinomem prsu
Studie č. 11 - Chen, Lu et al. (2019)	112 pacientů s karcinomem plic léčených RT i chemoterapií.	Echokardiografie sledování skvrn.	U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byla pozorována subklinická dysfunkce myokardu za raného stadia po RT
Studie č. 12 - Zeng, Zhi-Min et al. (2020)	60 pacientů s hrudním karcinomem léčených RT, chemoterapii podstoupilo 48 pacientů	Biomarker sST-2	hladiny sST-2 byly během RT v průběhu času zvýšeny u pacientů s hrudními maligními nádory
Studie č. 13 - Jo I.Y. (2020)	103 pacientek s karcinomem prsu léčených RT, 67 pacientek bylo léčeno chemoterapií.	F FDG PET-CT	Vychytávání FDG ozářeného myokardu se značně zvýšilo po RT a mělo souvislost s radiační dávkou myokardu u pacientek s karcinomem prsu
Studie č. 14 - Tahir, Enver et al. (2022)	66 pacientek s karcinomem prsu. 27 pacientek léčených levostrannou RT, 39 pacientek léčeno chemoterapií.	CMR mapování T1 a T2	Relaxační časy myokardu T1 a T2 byly zvýšeny pouze po chemoterapii na bázi epirubicinu, ale ne u pacientek po levostranné RT

4 DISKUZE

Má rešeršní otázka hledala odpověď na to, jaké jsou diagnostické metody radiačně indukovaného poškození myokardu způsobeného RT.

Rešerše ukázala, že nejčastěji používanou metodou je echokardiografie, MRI, F-FDG PET/CT a biomarker BNP, další možné diagnostické metody jsou srdeční biomarkery troponiny a sST-2 a další vyšetření nukleární medicíny I-123 BMIPP scintigrafie, (99 m) Tc-MIBI SPECT a 15O-H₂O PET/CT.

Diagnostikou metodu echokardiografie použily ve svých analýzách studie Lo 2015, Ekici 2016, Tuohinen 2017, Chen 2019. Studie Lo 2015 použila metodu 2 - dimenzionálního zobrazování kmenů, které detekovalo během RT dysfunkci myokardu. Stejně tak studie Chen 2019, která použila metodu echokardiografie sledování skvrn, detekovala dysfunkci myokardu časně po RT, nicméně v této studii byly zařazeni i pacienti, kteří podstoupili chemoterapii, která také může mít kardiotoxické následky. Echokardiografie CVIBS ve studii Tuohinen 2017 se ukázala také jako citlivá metoda pro detekci brzkých změn myokardu po RT. Ekici 2016 použila metodu echokardiografie SRI a prokázala, že je to vnímavá metoda k odhalování změn srdeční funkce způsobených RT, nicméně i zde zároveň pacienti podstupovali chemoterapii.

Diagnostickou metodu MRI použily k detekci studie Umezawa 2014 a Tahir 2022. Studie Umezawa 2014 použila k diagnostice po RT opožděnou MRI s kontrastem, kterou bylo detekováno LGE, které naznačuje RIMF. Studie Tahir 2022 použila CMR mapování T1 a T2 ke srovnání poškození myokardu po chemoterapii s levostrannou RT, výsledky ukázaly, že CMR odhalilo pouze chemoterapií vyvolanou toxicitu myokardu, naopak RT nikoliv.

Echokardiografii a MRI srdce potvrdila za vhodnou diagnostickou metodu k hodnocení kardiotoxicity studie Ma 2019, která uvedla, že pokročilá CMR může navíc vyhodnotit současné funkční a strukturální údaje, pokud jde o zánět myokardu, perfuzní vady stresového klidu a fibrózu. Navíc jsou tyto metody bez radiační zátěže.

Diagnostickou metodou F-FDG PET/CT se zabývaly studie Unal 2013 a Jo 2020. Studie Unal 2013 detekovala po hrudní RT zvýšené vychytávání F-FDG v ozářených segmentech myokardu. Stejně tak studie Jo 2020 detekovala vychytávání FDG ozářeného myokardu, které se značně zvýšilo po RT a mělo souvislost s radiační dávkou myokardu u pacientek s karcinomem prsu. Dalšími diagnostickými metodami nukleární medicíny se zabývaly studie Umezawa 2013, Zhang 2015 a Žyromska 2018. Studie Umezawa 2013 diagnostikovala

poškození myokardu I-123 BMIPP scintigrafií a prokázala, že by toto vyšetření mohlo být užitečnou metodou. Studie Zhang 2015 použila metodu (99 m) Tc-MIBI SPECT gated myokardu, která detekovala poškození myokardu během RT. Studie Žyromska 2018 diagnostikovala metodou 15O-H₂O PET/CT změny v srdeční perfuzi po RT. Ve všech třech studiích však většina pacientů zároveň podstoupila chemoterapii.

F-FDG PET/CT jako citlivou diagnostickou metodu potvrdila studie Yan 2020, která zkoumala poškození srdce po ozáření u biglů. Výsledky této studie ukázaly, že regionální příjem F-FDG v radiačně indukovaných onemocnění srdce může být citlivou metodou pro detekci časného poškození myokardu ve spojení s procesy remodelace metabolického substrátu myokardu.

BNP marker zkoumala studie Palumbo 2016 a Ekici 2016. Studie Palumbo 2016 došla k závěru, že BNP by mohl být užitečný a také minimálně invazivní marker raného srdečního postižení spojeným s RT. Studie Ekici 2016 však nepotvrdila žádné zvýšení hladin BNP v souvislosti s RT, tato studie měřila i hladiny troponinu I a stejně jako u BNP nedetekovala zvýšení hladin troponinu I po RT. Marker troponin T zkoumala studie Skyttä 2015, tato studie detekovala zvýšené vychytávání troponinu T po RT, které bylo spojeno s dávkami záření pro srdce. Biomarker sST-2 zkoumala jako diagnostickou metodu studie Zeng 2020, výsledky této studie vykazovaly zvýšené hladiny biomarkeru během RT.

BNP jako potencionální biomarker poškození srdce po RT potvrdila metaanalýza Zhang 2019, která identifikovala 172 pacientek s karcinomem prsu a došla k závěru, že by BNP mohl být biomarkerem poškození srdce při vysokých dávkách absorbovaných srdcem po RT, především u pacientek s rakovinou levého prsu.

Většina těchto studií detekovala poškození či změny myokardu časně po RT, nicméně radiačně indukované poškození myokardu a následná fibróza myokardu se může projevit až roky po léčbě, proto je nutné sledovat pacienty dlouho po léčbě, na což i většina výše uvedených studií upozorňuje. I přesto, že studie detekovaly akutní poškození myokardu během a po RT, mohou být tyto poznatky využity i k pozdní detekci poškození myokardu.

5 ZÁVĚR

V teoretické části jsou shrnuty poznatky o patogenezi RIMF, její léčbě a o prevenci radiačního poškození srdce při RT. Shrnutí těchto poznatků může pomoci poukázat na prázdná místa ve znalostech o této problematice.

Cílem v rešeršní části bylo pomocí literárního přehledu určit, jaké jsou diagnostické metody radiačně indukovaného poškození myokardu. Do literárního přehledu bylo zahrnuto celkem 14 studií, které prováděly diagnostiku poškození myokardu po RT. Mezi diagnostické metody radiačně indukovaného poškození myokardu patří vyšetření nukleární medicíny jako F-FDG PET/CT, I-123 BMIPP scintigrafie, (99 m) Tc-MIBI SPECT, 15O-H₂O PET/CT, dále biomarkery BNP, sST-2 a troponiny T a I, echokardiografie a MRI. Nejcitlivější diagnostickou metodou se ukázaly být echokardiografie, MRI a F-FDG PET/CT, nicméně toto vyšetření má na rozdíl od prvních dvou metod radiační zátěž pro pacienta.

Přínosem tohoto literárního přehledu je potvrzení vhodných diagnostických metod pro poškození myokardu po RT, které může vést k fibróze myokardu a dalším poruchám ohrožujícím pacienta. Brzké diagnostikování poruch myokardu je také klíčové ke včasnému nasazení léčby, proto je nezbytné zabývat se tím, jaké možnosti diagnostiky tohoto onemocnění jsou a jakou mají spolehlivost.

Do budoucna je důležité zaměřit se především na prevenci při RT, aby se těmto stavům předcházelo, a dále pokračovat v hledání vhodné léčby. Pacienti po RT v oblasti hrudníku by také měli být pečlivě sledováni i roky po léčbě.

6 POUŽITÁ LITERATURA

BULAVA, Alan. *Kardiologie pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-271-0468-0.

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3*. Svazek I, Nauka o cévách. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.

EKICI, Kemal et al. Measurement of Strain Imaging, Troponin-I and Brain Natriuretic Peptide Levels in Radiotherapy-Induced Cardiac Injury. *International Journal of Hematology and Oncology* [online]. 2016 [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: doi:10.4999/uhod.161170

GYÖNGYÖSI, Mariann et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *European journal of heart failure* vol. 19, 2 (2017): 177-191 pp. doi:10.1002/ejhf.696

HAVRÁNKOVÁ, Renata, ed. *Klinická radiobiologie*. Praha: Grada Publishing, 2020. ISBN 978-80-247-4098-0.

HUFNAGLE, John J., et al. Radiation Therapy Induced Cardiac Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 32119340.

CHEN, Lu et al. "Prognostic and Added Value of Echocardiographic Strain for Prediction of Adverse Outcomes in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Radiotherapy." *Ultrasound in medicine & biology* vol. 45,1 (2019): 98-107. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.012

JO, In Young et al. "Relationship Between Changes in Myocardial F-18 Fluorodeoxyglucose Uptake and Radiation Dose After Adjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Patients with Breast Cancer." *Journal of clinical medicine* vol. 9,3 666. 2 Mar. 2020, doi:10.3390/jcm9030666

KLUGAR, Miloslav. *Systematická review ve zdravotnictví*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-80-244-4785-8.

LIU, LK. et al. Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(3):583-587. Published 2017 Mar 1. [cit. 2021-10-21]. doi:10.22034/APJCP.2017.18.3.583

LO, Queenie et al. “Subclinical cardiac dysfunction detected by strain imaging during breast irradiation with persistent changes 6 weeks after treatment.” *International journal of radiation oncology, biology, physics* vol. 92,2 (2015): 268-76. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.11.016

MA, Cheng-Xu et al. New therapeutic insights into radiation-induced myocardial fibrosis. *Therapeutic advances in chronic disease* vol. 10. 2019, doi:10.1177/2040622319868383

MA, Chengxu et al. “The effects of Radix Angelica Sinensis and Radix Hedysari ultrafiltration extract on X-irradiation-induced myocardial fibrosis in rats.” *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 112 (2019): 108596.

OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013., [cit. 2021–10–26]

OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site, May 18, 2016., [cit. 2021–10–26]

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Dostupné z: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>

PALUMBO, I et al. “Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study.” *Breast (Edinburgh, Scotland)* vol. 25 (2016): 45-50. doi:10.1016/j.breast.2015.10.004

Peters, M., Godfrey, C., Mcinerney, P., Munn, Z., Trico, A., & Khalil, H. (2020). Chapter 11: Scoping Reviews. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. <https://doi.org/10.46658/jbimes-20-12>

RAK, Vladimír a kol. Kardiální toxicita radioterapie. *Onkologie*, 2019; 13 (6): 260–264s, ISSN 1802-4475.

SKYTTÄ, Tanja et al. “Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy.” *Radiation oncology (London, England)* vol. 10 141. 10 Jul. 2015, doi:10.1186/s13014-015-0436-2

TAHIR, Enver et al. “Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by

epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT.” *European radiology* vol. 32,3 (2022): 1853-1865. doi:10.1007/s00330-021-08260-7

TUOHINEN, Suvi Sirkku et al. “Detection of early radiotherapy-induced changes in intrinsic myocardial contractility by ultrasound tissue characterization in patients with early-stage breast cancer.” *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* vol. 34,2 (2017): 191-198. doi:10.1111/echo.13433

UMEZAWA, Rei et al. “Evaluation of radiation-induced myocardial damage using iodine-123 β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy.” *Journal of radiation research* vol. 54,5 (2013): 880-9. doi:10.1093/jrr/rrt011

UMEZAWA, Rei et al. “MRI findings of radiation-induced myocardial damage in patients with oesophageal cancer.” *Clinical radiology* vol. 69,12 (2014): 1273-9. doi:10.1016/j.crad.2014.08.010

UNAL, Kemal et al. “¹⁸F-FDG PET/CT findings of radiotherapy-related myocardial changes in patients with thoracic malignancies.” *Nuclear medicine communications* vol. 34,9 (2013): 855-9. doi:10.1097/MNM.0b013e328362f824

VAJNER, Luděk, Jiří UHLÍK a Václava KONRÁDOVÁ. *Lékařská histologie I.: cytologie a obecná histologie. 2., upravené vydání.* Praha: Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-4107-2.

WANG, Bin et al. “Radiation-induced myocardial fibrosis: Mechanisms underlying its pathogenesis and therapeutic strategies.” *Journal of cellular and molecular medicine* vol. 24,14 (2020): 7717-7729. doi:10.1111/jcmm.15479

YAN, Rui et al. "Metabolické změny předcházejí radiační indukované srdeční remodelaci u biglů: Použití neinvazivní F-FDG (F-fludeoxyglukóza) a N-amoniak pozitronová emisní tomografie / počítačová tomografie skeny." *Journal of the American Heart Association* vol. 9,18 (2020): e016875. DOI:10.1161/JAHA.120.016875¹⁸¹⁸¹³

YUAN, TZ et al. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Oct 22;39(1):61. doi: 10.1186/s40880-019-0407-3. PMID: 31640788; PMCID: PMC6805548.

ZENG, Zhi-Min et al. “Positive association between heart dosimetry parameters and a novel cardiac biomarker, solubleST-2, in thoracic cancer chest radiation.” *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 34,4 (2020): e23150. doi:10.1002/jcla.23150

ZHANG, Cheng et al. "BNP as a potential biomarker for cardiac damage of breast cancer after radiotherapy: a meta-analysis." *Medicine* vol. 98,29 (2019): e16507. doi:10.1097/MD.00000000000016507

ZHANG, Peng et al. "Early detection of radiation-induced heart disease using (99m)Tc-MIBI SPECT gated myocardial perfusion imaging in patients with oesophageal cancer during radiotherapy." *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* vol. 115,2 (2015): 171-8. doi:10.1016/j.radonc.2015.04.009

ŻYROMSKA, Agnieszka et al. "¹⁵O-H₂O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients." *The British journal of radiology* vol. 91,1088 (2018): 20170653. doi:10.1259/bjr.20170653