

СЪРДЕЧНА И БЕЛОДРОБНА ТОКСИЧНОСТ ПРИ ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО НА КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА - ОРГАНИ В РИСК И МЕТОДИ ЗА ОГРАНИЧАВАНЕТО Й

Теодора Гуглева, Елица Енчева

*Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

CARDIOPULMONARY TOXICITY IN RADIOTHERAPY OF BREAST CANCER – ORGANS AT RISK AND METHODS OF LIMITATION

Teodora Gugleva, Elitsa Encheva

Clinic of Radiotherapy, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Адювантното лъчелечение е свързано с подобряване на общата преживяемост и намаляване на риска от локален рецидив при пациенти с карцином на млечната жлеза. Но с увеличаването на преживяемостта се проявяват и късните лъчеви реакции вследствие на реализираната доза в органите в риск – сърце и бял дроб. Целта на статията е да представи обзор на литературата относно токсичността, асоциирана с облъчването при жени с карцином на млечната жлеза, и текущите методи за нейното ограничаване и предотвратяване. Техника на облъчване със задържане на дишането, по-конкретно техниката на облъчване с активен контрол на дишането, използваща системата ABC, е метод, с който се постига отдалечаване на сърцето от гръдната стена. Тя представлява неинвазивен подход, при който се използва естествената физиология на дихателния цикъл и дава възможност да се реализира висока доза в планирания мишенен обем (млечната жлеза/гръдната стена), като същевременно се намали дозата, реализирана в сърцето и белия дроб. Редукцията на дозата е с 40-71%, а техниката е възпроизводима и изключително прецизна. Това е определя качеството на живот след години и е залегнало в европейските препоръки по кардиология.

Ключови думи: лъчелечение, карцином на млечна жлеза, сърдечна и белодробна токсичност, методи за ограничаване, техника на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането

ABSTRACT

Adjuvant radiotherapy is associated with improved overall survival and reduced risk of local recurrence in patients with breast cancer. But with the increase in survival, the late toxicity also appears as a result of the radiation doses in the organs at risk – the heart and the lungs. The purpose of the article is to present a review of the literature on radiation associated with the induced toxicity in women with breast cancer as well as to introduce current methods for its limitation and prevention. Deep-inspiration breath-hold irradiation technique, particularly the breath-hold technique using the active breathing coordinator (ABC), is a method which moves the heart away from the chest wall. It is a non-invasive approach that utilizes the natural physiology of the breathing cycle and enables a high dose of radiation to be delivered to the intended target (mammary gland/chest wall) while reducing the dose delivered to the heart and lungs. The dose reduction is 40–71% and the technique is reproducible and extremely precise. This determines the quality of life years after the treatment and is enshrined in the recommendations of the European Society of Cardiology.

Keywords: radiotherapy, breast cancer, cardiac and pulmonary toxicity, methods of limitation, deep inspiration breath-hold (DIBH)

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на млечната жлеза (КМЖ) е най-честото онкологично заболяване при жените, чиито честота и смъртност се увеличават всяка година (1,2). Огромният напредък, който бе постигнат през последните години в методите за диагностиката и лечението на КМЖ, увеличи и значително подобри преживяемостта на пациентките. Но това доведе до изява на страничните ефекти от проведеното лечение.

Лечението на КМЖ включва хирургия, системно лечение - химиотерапия (ХТ), хормонотерапия, прицелна терапия и лъчелечение (ЛЛ). ЛЛ обикновено се прилага адювантно и е показано при всички жени с органосохраняваща операция (ОСО) и при локорегионално авансиралите стадии след мастектомия. Обемът на облъчване се определя според стадия на тумора. В ранен стадий - I-IIВ, без ангажирани лимфни възли и след ОСО се облъчва цялата млечна жлеза. В ранните стадии след мастектомия (pT1pN0cM0, pT2pN0cM0) ЛЛ не се провежда. Облъчването на гръдната стена е показано при локално авансиралите стадии. При ангажиране на лимфни възли, независимо от обема на операцията и размера на тумора, се облъчва и регионалният лимфен басейн (63-65). Адювантното лъчелечение (АЛЛ) е свързано с подобряване на общата преживяемост и намаляване на риска от рецидив (3,4). Но един от основните странични ефекти на ЛЛ при левостранен КМЖ е кардиотоксичността, водеща до развитие на сърдечносъдови заболявания (ССЗ) - исхемична болест на сърцето (ИБС), заболявания на перикарда, перикардна фиброза, дифузна миокардна фиброза, застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), клапни заболявания, кардиомиопатия и аритмии. По тази причина от голямо значение е да се сведе до минимум дозата, реализирана в сърцето и сърдечните структури (5).

ЦЕЛ

Целта на статията е да представи обзор на литературата относно кардиотоксичността, асоциирана с ЛЛ при жени с КМЖ, и текущите стратегии за нейното ограничаване и предотвратяване.

Патофизиологични механизми при лъчелечението

Смята се, че облъчването ускорява както микроваскуларната, така и макроваскуларната сърдечна патология (62). Микроваскуларното увреждане може да доведе до миокардна фиброза и

сърдечна недостатъчност, а макроваскуларното увреждане е свързано с ускоряване на свързаната с възрастта атеросклероза на коронарните артерии. ЛЛ води до остро възпаление в кръвоносните съдове на сърцето (62). Възпалителните процеси са непрекъснати и водят до пролиферация на ендотелните клетки и образуване на фибринови тромби, които предизвикват обструкция на лумена на миокардните капилляри. Това предизвиква исхемия и миокардна клетъчна смърт. Сърдечната тъкан се заменя с фиброзна тъкан, тъй като миоцитите нямат способност да се делят (6). Облъчването води до възпаление и на главните артерии на сърцето, а то предизвиква ускорена атеросклероза. Увреждането на ендотелните клетки и миграцията на моноцити в интимата на съда води до поглъщане на липопротеини и образуване на мастни ивици (6). Независим рисков фактор за развитието на сърдечносъдово заболяване след ЛЛ е изходното ниво на сърдечните рискови фактори - възраст, хипертония, захарен диабет, общ холестерол, фамилна анамнеза за ранен инфаркт на миокарда и тютюнопушене (6).

Облъчването може да засегне всички сърдечни структури и да доведе до широк спектър от клинични прояви (7-9). Остро възпаление на перикарда или миокарда може да възникне по време на или в кратки срокове след ЛЛ (7,8,10,11). Честотата на остър перикардит и миокардит е ниска благодарение на съвременните лъчетерапевтични техники и ниската дневна доза. Манифестират се с гръдна болка и/или диспнея. Възпалението на миокарда може да предизвика и аритмии, водещи до усещане за сърцебиене или синкоп. Късните ефекти се изявяват години или десетилетия след проведено ЛЛ, най-често от които са заболявания на каротидните артерии и клапите, аномалии на проводимостта (7,8,11).

Клинична достоверност

Три големи кохортни проучвания доказват връзката между реализираната доза в сърцето и честотата на сърдечна заболеваемост при жени, провели ЛЛ по повод КМЖ (12). Първото е публикувано от Darby et al през 2013 г. и показва 7,4% повишаване на честота на коронарни събития на всеки Gy реализирана доза в сърцето (13). Това проучване проследява честотата на коронарните събития при 2168 жени, провели ЛЛ по повод КМЖ между 1958 и 2001 г. Средната доза в сърцето е 4,9 Gy. Проучването показва, че рискът от сърдечносъдови инциденти започва в първите 5 години след завършване на ЛЛ и нарастват до 30 години след лечението. Не се открива разлика в пропорционалното увеличение на честота на ко-

ронарни събития на всеки греј реализирана доза в сърцето при жени със или без известни сърдечни рискови фактори към момента на ЛЛ. Критиките към това проучване са свързани с липсата на отчитане на промените в провеждането на ЛЛ през годините, както и промяната в диагностиката и лечението на ССЗ. Лъчетерапевтичният план на пациентките в това проучване не е проведен на базата на 3-измерен компютърен томографски образ (КТ) и средните сърдечни дози са оценени на база на използваните двуизмерни техники. Поради това е изказано съмнение относно точността на прогностичната стойност на проучването. Но важноста му се дължи на предоставените дългосрочни данни.

През 2017 г. van den Bogaard et al публикува проучване, в което се проследяват 910 жени, провели ЛЛ след ОСО (14). То оценява честотата на острите коронарни събития, средната сърдечна доза, както и дозата в отделните сърдечни структури - дясно и ляво предсърдие, десен и ляв вентрикул. Целта е да се определи дали реализирането на доза в определена сърдечна структура корелира с по-голям сърдечен риск. Всички пациентки са подложени на КТ базирано ЛЛ. Реализираната средна доза в сърцето е 2,37 Gy при средно проследяване на пациентките 7,6 години. Резултатите показват, че 3% от пациентките преживяват остър съдов инцидент, а рискът за развитието му се повишава с 16,5% на всеки Gy реализирана доза в сърцето през първите 9 години след ЛЛ. При оценяването на дозата в сърдечните структури се открива, че най-важният предиктор на остри коронарни събития е обемът от лявата камера, който получава 5 Gy: с нарастване на дозата се повишава и рискът. Въз основа на статистическия анализ на van den Bogaard et al средната стойност от 16,85% се свързва с липса на остри коронарни инциденти, докато стойност от 29,4% е свързана с наличието им. Увеличаването на реализираната доза в лявата камера се свързва с нарастване на риска. Авторите също оценяват риска спрямо възрастта на пациентките при поставянето на диагнозата (40-те, 50-те, 60-те, 70-те, 80-те) и откриват, че най-висок риск имат жените в 80-те в сравнение с 40-те години. Van den Bogaard et al също оценяват и честотата на изява на остър съдов инцидент спрямо сърдечните рискови фактори и установяват, че пациентки с анамнеза за исхемични сърдечни заболявания имат експоненциално по-висок риск в сравнение с тези с предишна история на хипертония или диабет. Това проучване е с изключителна важност поради три причини:

- при всички пациентки са използвани съвременни техники на облъчване: лъчетерапевтичният им план е създаден на базата на КТ с прецизна доза обем хистограма и възможност за точна оценка на реализираната доза във всички органи в риск;
- проследяването е със съвременни методи за диагностика и лечение на сърдечно-судовите заболявания;
- умерено продължително време на проследяване.

В това проучване проследяването е по-кратко спрямо проучването на Darby et al и вероятно с течение на времето ще настъпи промяна на риска, тъй като случаите на остри съдови инциденти ще нараснат.

През 2017 г. е публикуван анализът на Taylor et al. Той представлява преглед на литературата за белодробната и сърдечната доза при ЛЛ на КМЖ (15). Анализът включва повече от 40 000 пациенти, проследявани около 10 години и средната година на облъчване е 2010-а. Taylor et al откриват повишен риск от сърдечна смърт с повишение на риска от 1,3 (95% доверителен интервал [CI], 1,15 до 1,46) и излишък от 0,04 процентно съотношение за всеки Gy доза в сърцето. Проучването им установява, че анамнезата за исхемична болест на сърцето и пушенето е определящ фактор за риска от сърдечна смърт. Това проучване е фокусирано върху сърдечната смърт, която се характеризира с по-ниска корелация за всеки Gy средна доза в сърцето.

Някои автори смятат, че рискът, представен от анализите на Darby et al и van den Bogaard et al, е надценен (16). Но проучване, публикувано през 2016 г., обхващащо над 70 000 холандки с КМЖ в I, II, III стадий, лекувани след 1989 г., показва, че в сравнение с общата холандска популация пациентите с КМЖ имат малко по-нисък риск от ССЗ и единствено смъртта вследствие заболяване на клапите на сърцето е по-честа при тях. Провеждането на ЛЛ променя това. При пациенти с левостранен КМЖ след мастектомия облъчването повишава риска от всяко ССЗ в сравнение със самостоятелното оперативно лечение, както и в сравнение с ЛЛ при дясна локализация на КМЖ. Проучването установява, че рисковете за ИБС, клапно сърдечно заболяване и сърдечна недостатъчност вследствие проведено ЛЛ са по-високи при пациенти на възраст под 50 години и при левостранен КМЖ след мастектомия. Провеждането на ЛЛ при левостранен спрямо десностранен КМЖ след ОСО води до повишен риск от ИБС. Резултатите показват, че повишен риск за

развитие на ССЗ се наблюдава при облъчване на лявата гърда и лявата гръдна стена, както и при облъчване на парастернални лимфни възли (17).

Индивидуални рискови фактори

Наличието на сърдечни рискови фактори - диабет, хипертония, затлъстяване, тютюнопушене и предишни исхемични събития, е изключително важно за оценка на риска от лъчевоиндуцирана кардиотоксичност (ЛИКТ). Darby et al. демонстрира, че ефектът от реализираната доза в сърцето се повишава при повишаване на изходния сърдечен риск (18). Времето за развитие на коронарните съдови инциденти при жени с анамнеза за ИБС е шест пъти по-кратко от това на жени без такава. Жените с анамнеза за един сърдечен рисков фактор (съдово заболяване, диабет, ХОББ, анамнеза за тютюнопушене, повишен боди мас индекс, редовна употреба на аналгетици) са били почти два пъти по-склонни да развият коронарно съдов инцидент. В датска кохорта се отбелязват следните данни: 70-годишна жена без рискови фактори за ССЗ, получаваща 5 Gy в не повече от 50% от обема на лява камера, има повишен риск от 2,5% за развитие на остро ССЗ в рамките на 9 години след проведеното ЛЛ; пациентка със същите характеристики, но с придружаващо заболяване ИБС би имала повишен риск от 8,4% (19).

Възрастта е специфичен фактор, оказващ силно влияние за развитието на ЛИКТ. В датската кохорта 40-годишна жена без рискови фактори за развитие на ССЗ, реализирана средна сърдечна доза от 4 Gy, има минимално повишен риск за развитие на остър съдов инцидент, докато 80-годишна жена със същия профил има повишен сърдечен риск от приблизително 2% (19). При пациенти с рискови фактори за развитие на ССЗ възрастта оказва още по-силен ефект. На биологично ниво пациентите в напреднала възраст може да са по-податливи на атеросклероза на коронарните артерии и дифузна миокардна фиброза, дължаща се на лъчево взаимодействие, тъй като ЛЛ вероятно ускорява тези процеси, свързани с възрастта, които вече са напреднали при възрастните хора (20). Ефектът на възрастта върху сърдечния риск е особено важен, когато се разглеждат препоръките за ЛЛ при жени на 70 или повече години с нисък риск от прогресия на заболяването (21).

Едновременно употреба на кардиотоксични химиотерапевтични агенти, особено антрациклини, е друг фактор, повишаващ риска за развитието на ЛИКТ (22,23).

Проучване на пациенти, лекувани между 2000 и 2010 г. с използване на съвременни техники на облъчване, показват по-висок риск за развитие на ССЗ при пациенти с карцином на ЛМЖ и по-висок риск от сърдечна смърт. Рискът се отнася за жените с предхождащо сърдечно заболяване (24). През 2017 г. е публикуван метаанализът на Sardar et al. Той включва 289 109 пациенти от 13 проучвания. Установява се, че жените, провели ЛЛ по повод карцином на лява гърда, имат повишен риск за смърт вследствие сърдечносъдов инцидент в сравнение с тези, провели ЛЛ за дясна гърда. Тази разлика в риска се наблюдава 15 години след проведено облъчване. Най-високият риск се наблюдава при жени, диагностицирани преди 1982 г., а след това не се наблюдава разлика в смъртността, но проследяването е по-кратко (<10 години) (25). Cheng също публикува метаанализ, в който се анализират 1 191 371 жени от 39 проучвания и 11 рандомизирани проучвания между 1966 и 2015 г. Той установява, че рискът от ССЗ и смъртност е повишен при пациентите, провели ЛЛ за лява млечна жлеза, спрямо тези с дясна млечна жлеза. Наблюдава се и повишен риск при пациенти, провели облъчване в сравнение с тези, които не са. Рискът за ССЗ нараства през първото десетилетие, а през второто десетилетие нараства рискът за сърдечносъдова смъртност.

Рискът линейно нараства с увеличаването на средната доза в сърцето - Mean Heart Dose-MHD (18). При левостранна локализация сърцето получава по-висока средна сърдечна доза (MHD) спрямо дясната локализация особено когато в обема на облъчване са включени и парастерналните лимфни възли (26).

Ограничения на сърдечната доза

Публикацията на QUANTEC обобщава съществуващите данни за ефектите доза обем в сърцето и представя ограниченията на сърдечната доза при пациенти с КМЖ, които предстои да провеждат ЛЛ (27). Авторите предполагат, че ако обемът на сърцето, получаващо 25 Gy, е под 10%, рискът от сърдечна смъртност в рамките на 15 години би бил <1%.

В момента доказателствата сочат, че MHD най-добре корелира със сърдечно увреждане (18). В анализа на Darby et al., където жените са групирани според MHD под 2 Gy, 2-4 Gy, 5-9 Gy или 10 или повече Gy, тези, чиято средна сърдечна доза е била по-малка от 2 Gy, са имали 10% увеличение на относителния риск от съдови инциденти в сравнение с оценка на съдовите инциденти със средна сърдечна доза нула. За всички остана-

ли повишеният риск от коронарни събития е бил 30% или повече.

По-скорошният анализ от van den Bogaard et al. със съвременен 3D планиране на ЛЛ предполага, че обемът на лявата камера, получаващ 5 Gy (LV-V5)_q може да бъде най-важният прогностичен параметър доза обем (19). Тези автори освен това предполагат, че оптималният вероятностен модел за прогнозиране на лъчевоиндуцирано остро коронарно събитие включва LV-V5, възраст и съществуващи фактори за сърдечен риск.

Анализ от последните години разглежда разликите в дозите за леви десни коронарни артерии и в сегментите на стената на лявата камера. Наблюдава се пряка връзка между облъчването на всяка от тези структури и увреждането (28). Тези данни предполагат, че дозата в лявата камера и коронарната артерия трябва да бъде ограничена колкото е възможно повече, без да се компрометира покритието. Засягането на коронарните артерии зависи и от мястото на облъчване. Провеждането на ЛЛ при КМЖ е свързано с реализиране на нежелана доза в лява десцендентна артерия (LAD) и дясна каротидна артерия (RCA) (53). При ЛЛ за ляв КМЖ се засягат средният и дисталният сегмент на LAD, докато при облъчване на десен КМЖ - проксималната част на RCA (54).

Проучване, проведено от Tagami et al. (55), показва, че пациенти с левостранен КМЖ, провели ЛЛ, имат значително по-висока честота на коронарна болест в сравнение със съответстваща група пациенти, лекувани по повод КМЖ с дясна локализация. Там установяват 21% по-висока честота на ССЗ за всеки Gy реализиран средна доза в LAD и 95% по-висока честота, когато се разглежда МНД.

Jacob et al. анализира пациенти с левостранен КМЖ, провели ЛЛ (56). Той установява, че при 56% от пациентите се реализира ниска МНД (<3Gy), но средната доза в LAD е над 40Gy. Според него обемът на лявата камера, получаваща ≥ 5 Gy, е предиктор за развитието на остри ССЗ при пациенти без атеросклеротични плаки в LAD, а при пациенти с диагностицирана атеросклероза водеща е дозата, реализирана в атеросклеротичните плаки на LAD (57).

Лъчетерапевтични фактори, ограничаващи кардиотоксичността

Голям напредък в ЛЛ е появата на 3D-планирането. То позволява мишенните обеми и органите в риск да бъдат контурирани на базата на 3-измерните изображения от локализационния

КТ, срез по срез, за разлика от миналото, когато полетата на облъчване са определяни на базата на рентгенографии по костни репери и/или на един или няколко представителни КТ срезове. Това позволява да се визуализират и да се контурират не само сърцето и неговите структури, но също и белите дробове и всички органи в близост с помощта на определени атласи за контуриране (29-32). От дозиметрична гледна точка областите с висока доза са съобразени много по-добре с мишенния обем спрямо преди, като по този начин се намалява обемът на нормалните тъкани, получаващи високи дози. С развитието на новите техники на облъчване дозите на органите в риск също намаляват (33), а новите схеми на фракциониране имат радиобиологични предимства по отношение на въздействието на ЛЛ.

ТЕХНИКИ НА ОБЛЪЧВАНЕ ПРИ КМЖ И МЕТОДИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА ДОЗАТА В СЪРЦЕТО

IMRT, VMAT

3D конформалната техника (3D CRT) е най-широко използваната техника в световен мащаб. При нея се използват две противоположни тангенциални полета, а дозата е еднаква във всяко поле. Но голямо предизвикателство е постигане на конформалност на дозата в мишенния обем при пациенти с левостранен КМЖ и с индикации за облъчване на РЛБ и парастернални лимфни възли с 3D CRT. По-добри резултати се постигат при използване на модулираното по интензитет лъчелечение (IMRT) (34,66,67). Предимствата на техниката IMRT е възможността за постигане на конформално разпределение на дозата в мишенния обем и едновременно с това минимизиране на дозата в органите в риск – сърце и бял дроб. Използването на тази техника е свързано и с намаляване на острия радиодерматит, което подобрява козметичните резултати (68). Но IMRT изисква по-дълго време за планиране и реализиране, а удълженото време на лечение намалява удовлетвореността на пациента и ефективността на машината (72).

През последните години с цел подобряване ефективността на лечението се прилага обемно-модулираната дъгова терапия (VMAT), която е по-усъвършенстваната и ротационна форма на IMRT (70,71). Проучванията досега потвърждават, че VMAT постига конформално разпределение на дозата, еквивалентно или по-добро от това на IMRT, въпреки че повечето оценяват покритието при пациенти, провели мастектомия.

Popescu et al. (70), Zhang et al. (73), Zhao et al. (74) и Hu et al. (75) съобщават, че използването на техниката VMAT минимализира дозата в органите в риск – ипсилатералния/контралатералния бял дроб, сърце и контралатералната гърда, в сравнение с IMRT. Въпреки това други проучвания - Ma et al. (76), Xie et al. (77) и Wang et al. (78), докладват, че IMRT има дозиметрични предимства в редуцирането на дозата в сърцето и ипсилатералния бял дроб в сравнение с плановите за VMAT. Освен това, средната доза за сърцето в плановите с VMAT в тези проучвания е относително висока (>7,8 Gy) (72), дори до 15,2 Gy (80). VMAT увеличава реализирането на ниски дози в нормалните тъкани, което повишава очаквания риск за развитие на вторичен тумор и кардиотоксичност (81,82,83). Но според Lai et al. (79) областите с ниска доза могат да бъдат допълнително намалени чрез използване на модифицирани VMAT планове чрез техниките на половин поле (half-field technique) и flattening filter-free beams, които намаляват дозата в сърцето дори по-ниско от тази в плановите с 3D-CRT.

Yun Zhang et al. доказват, че VMAT редуцира дозата в ипсилатералния бял дроб, което намалява и риска за развитие на радиационен пулмонит. Обемът от ипсилатералния бял дроб, получаващ 10, 20, 30 и 40 Gy, е редуциран с 2,8%, 3,3%, 3,4% и 3,0% в плановите с VMAT, средната белодробна - съответно с 1,1Gy. За контралатералния бял дроб и контралатералната гърда разликите между плановите VMAT и IMRT не достигнаха статистическа значимост (72).

Друго клинично предимство на VMAT е доставянето на по-малък брой на мониторинните единици (MU), което значително намалява времето за реализиране на облъчването и подобрява ефективността на плана в сравнение с плановите за IMRT. Резултати на Yun Zhang et al. показват, че броят на MU в плановите на VMAT е намален средно с 31,5%, а времето за лечение – със 71,4% по-ниско в сравнение с това на IMRT (72).

Протони

Използването на протоните също е начин за намаляване на дозата в сърцето. Въпреки че не е широко достъпна, е доказано, че ЛЛ с протони за КМЖ намалява сърдечната доза в сравнение с фотонното ЛЛ поради оптимизиране на пика на Bragg. Предимството на протонната терапия е способността на протоните да депозират максималната си доза вътре в тумора (Bragg peak), с бързо намаляване на дозата при достигане на органите в риск (35,36). Проучването RADCOMP за сравнителна ефективност на ЛЛ сравнява сър-

дечносъдовата заболяемост ССЗ и смъртност, както и контрола на КМЖ при жени, провели протонно или фотонно ЛЛ (37).

Намаляване на облъчените обеми. Ускорено частично облъчване на гърдите

Техниката за частично облъчване на гърдите (PBI-Partial breast irradiation) се основава на факта, че 3–4% от локалните рецидиви след оперативна интервенция се появяват извън туморно ложе (38). PBI е техника, при която се облъчва туморното ложе с осигурителна зона с помощта на линеен ускорител или с брахитерапия. Рандомизираните проучвания ELIOT и TARGIT обаче показваха, че честотата на локалните рецидиви е по-висока в групата с ускорено частично облъчване спрямо групата с конвенционално облъчване. Това е причината и PBI да се препоръчва само при възраст ≥ 50 години, пациенти с моноцентрични и монофокални тумори с pN0, нелобуларни карциноми до 3 см, без наличие на екстензивна интрадуктална компонента и васкуларна инвазия с негативни резекционни граници и позитивен хормонален статус.

Интраоперативната лъчетерапия (IORT-intraoperative radiotherapy) е форма на PBI и представлява еднократно облъчване на туморното ложе по време на оперативната интервенция веднага след проведената туморектомия (39). При ОСО се препоръчва самостоятелно IORT с ускорени електрони или с нисковолтна рентгенотерапия според характеристиките на тумора и не се налага допълнително ЛЛ. Интраоперативното лъчелечение с ускорени електрони или с ортоволтна рентгенотерапия се препоръчва и като предварително реализиране на буст, последвано от облъчване на цялата гърда при наличие на екстензивна интрадуктална компонента, мултицентричен тумор, ангажирани аксиларни лимфни възли, G3, възраст под 40 години.

Влияние на различните схеми върху кардиотоксичността

Стандартната схема на ЛЛ, прилагана в продължение на десетилетия, представлява реализирането на 50Gy обща доза в областта на млечната жлеза/гърдната стена и регионалните лимфни възли в 25 фракции, пет дни в седмицата. При пациенти на възраст под 50 г., както и при данни за високодиференцирани тумори или позитивна резекционна линия, се препоръчва реализиране на буст - допълнително 5-8 облъчвания в областта на туморното ложе с дневна доза 2Gy.

Схемите при хипофракционираното ЛЛ се реализират за по-кратък период от време. Спрямо конвенционалното ЛЛ, при което фракции-

те са 25–28, при хипофракционираното са около 15 (40). Дългосрочните резултати от проучвания START A и B показват, че намаляването на броят на фракциите от 25 до 15 и увеличението на ДОД от 2 Gy/ден на 2,7 Gy/ден не влошава козметичното състояние на гърдите или не повишава риска от усложнения на ръката или рамото (41). Проучвания с над 10 години проследяване на пациенти не установява доказателства за повишен сърдечен исхемичен риск в сравнение с конвенционалното ЛЛ (42). Изследването на James et al., в Нова Зеландия, което включва 501 жени, лекувани между 2002 и 2006 г. с адювантно хипофракционирано ЛЛ (39–42,9 Gy/13–16 фракции) спрямо конвенционално ЛЛ (50 Gy/25 фракции), не открива разлики в честотата на поява на ССЗ при над 10-годишно проследяване или връзка с реализираната ДОД (43). Задълбочен анализ на канадските проучвания също не откри доказателства за повишени сърдечносъдови рискови фактори и Ontario Clinical Oncology Group не наблюдава разлики в смъртността от ССЗ след повече от 10 години проследяване (44). Наскоро публикуван метаанализ също не откри разлики в кардиотоксичността при лъчелечение след мастектомия независимо от схемата, която е използвана (45).

Методи за отдалечаване на сърцето от гръдната стена при левостранен КМЖ

Методите, които позволяват гръдната стена да бъде отделена от сърцето, са облъчване в легнало по корем положение на тялото – „висяща гърда“ (pending breast), както и техники със задържане на дишането в дълбок инспириум (DIBH) (46).

Когато тялото е хоризонтално разположено по корем, гърдата се отделя от гръдната стена („висяща гърда“) и по този начин се намалява дозата в сърцето. Едно от основните предимства на „висящата гърда“ е, че има по-малко движение на гръдната стена по време на дишане. Проучване в Нюйоркския университет (NYU) върху 100 пациенти в позицията „висяща гърда“ е установило, че 85% от пациентите с ляво разположение на рак на гърдата са имали средно с 11cc по-малко сърдечен обем в полето на облъчване (47). Въпреки това недостатъци на тази техника са трудността при възпроизвеждане на позицията и неудобството за пациентите. Проучване на Stegman et al. със средно 4,9 години проследяване на група от 245 пациенти показва сходна клинична ефикасност и за двете позиции, но по-добра толерантност към положението по гръб, отколкото по корем (48). Техниката „висяща гърда“ намалява общата дебелина на гърдата и позволя-

ва по-добро разпределение на дозата вътре в гърдата. Това намалява степента на късна тъканна фиброза и корелира с благоприятен козметичен вид (48-50).

Техниките със задържане на дишането в дълбок инспириум (DIBH) представляват неинвазивен подход, при който пациентът поема дълбоко въздух и го задържа. Дълбокото вдишване и задържане на дъха изместват надолу диафрагмата, белите дробове се раздуват и сърцето се избутва далеч от гръдната стена. Облъчването се осъществява в този момент. Това позволява да се реализира висока доза в планирания мишен обем (млечната жлеза/гръдната стена), като същевременно се намали дозата реализирана в сърцето и LAD. (85). Полза от DIBH имат всички пациенти, които имат индикации за провеждане на ЛЛ – с ляв КМЖ, така също и тези с дясна локализация, особено при ЛЛ на РЛВ и парастерналните лимфни възли (86,87). Облъчването на парастернални лимфни възли е свързано с реализиране на по-висока доза в сърцето и по-голям риск за развитие на лъчевоиндуцирани ССЗ (88). При провеждане на ЛЛ с DIBH при пациенти с десен КМЖ може да се наблюдава редукция на дозата в ипсилатералния бял дроб и черния дроб (89). Приложението на DIBH изисква подробен инструктаж и запознаване с техниката, уточнява се възможността на всеки пациент за задържане на въздуха, както и позициониране на тялото по максимално удобен начин, предвид по-дългото време необходимо за симулация и лечение. Пациенти с дихателна недостатъчност, както и психически обременени пациенти са неподходящи.

Два основни метода се използват за задържане на дишането: доброволно и автоматично апаратно контролирано. При метода на доброволното задържане на въздуха (vDIBH) се използва инфрачервена камера и маркери, поставени върху гръдния кош, за да проследят неговото движение при дишане. Пациентът е инструктиран да задържи дъха си в определени точки на цикъла на дишане. Тази техника използва системата Varian RPM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, САЩ) (51). При тази техника пациентът се обучава и трябва доброволно да задържи дъха си. Количеството на задържания въздух при всяко облъчване е различно. Тази техника изисква изключителна прецизност поради риска от грешки и пропуски. Но тъй като външната позиция понякога не отговаря на вътрешната анатомия на пациента, Wong et al. предлага ефективна стратегия за контрол на дишането. Той разработва системата с активен контрол на дишането, която ми-

нимализира предизвиканото от дишането движението и промяната на вътрешната анатомия чрез временно спиране на въздушния поток (52). Системата Active Breathing Coordinator (ABC, Elekta VersaHD) се използва при автоматичното апаратно контролирано задържане на дишането (mDIBH). Тя е свързана с линейния ускорител и осигурява възможността ЛЛ при КМЖ да се провежда само при задържано дишане от страна на пациента. Състои се от дихателна тръба, свързана със спирометър и мундшук, който пациентът захваща. За да се гарантира, че единствената възможност за дишане е през системата, на носа му се поставя щипка. Спирометърът е свързан с компютъра на системата и подава информация за количеството поет въздух. При дълбоко вдишване и достигане на предварително определения индивидуален прагов обем въздух клапите, разположени в спирометъра, се затварят автоматично, предотвратявайки вдишване или издишване. Облъчването се стартира. След изтичане на индивидуално определеното време за задържане на дишането – около 20-30 секунди, клапите се отварят и се възстановяват дихателните движения на пациента. Облъчването се преустановява. Пациентът има възможност да контролира системата ABC с помощта на бутон за безопасност. Преди да поема въздух, той натиска и задържа бутона, който е постоянно натиснат при ЛЛ. Отпускането му деактивира системата, облъчването се преустановява, клапите в спирометъра се отварят и е възможно вдишване или издишване от страна на пациента. При метода mDIBH количеството на задържания въздух при всяко облъчване е еднакво, което се наблюдава на екран по време на процедурата. Редица проучвания демонстрират ролята на този метод за намаляване дозата в сърцето и неговите структури.

През 2011 г. Vikström et al. публикуват проучване върху 17 пациенти и установяват, че техниката със задържане на дишането в дълбок инспириум значително намалява сърдечните и белодробните дози при пациенти с рак на лява млечна жлеза (59). Средната доза в сърцето е редуцирана от 3,7 Gy на 1,7 Gy, а белодробните дози - от 12% на 10%.

Lee et al. показва статистически значима редукция на средната сърдечна доза и средната доза в LAD (60). При използване на техниката със задържане на дишането в дълбок инспириум е докладвана средна сърдечна доза съответно 2,52 Gy, а при свободно дишане - 4,53 Gy. Средната доза в LAD при задържано дишане е 16,01 Gy, а със свободно дишане - 26,26 Gy. Освен това се

установява и редукция на реализираната доза в ляв бял дроб, съответно със задържано дишане е 7,53 Gy, а при свободно дишане - 8,03 Gy

През 2017 г. Kunheri et al. публикува своя анализ върху 45 пациенти с левостранен КМЖ след ОСО и последващо ЛЛ с ABC системата в периода от ноември 2013 до септември 2015 г. (61). Първоначално са проведени локализационни КТ със свободно дишане и с техника ABC, след което са създадени съответно и планове на всеки от тях. Kunheri et al. сравнява получените дози и докладва средна сърдечна доза 308,5сGy при планна със свободно дишане и значителна редукция на дозата при използване на системата ABC - 159сGy. Средната доза за LAD също показва редукция - с 53,81%. Тези данни демонстрират, че използването на техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането позволява значително намаляване на сърдечната доза и следователно може да смята за обещаващ метод за предпазване на сърцето при ЛЛ. Друго проучване - Osman et al. (84), анализира дозите в органите в риск при пациенти с ляв КМЖ, провели ЛЛ с ABC система и техника VMAT, осигуряваща по-добро покритие на мишенния обем при по-ниска белодробна токсичност. То докладва, че провеждането на ЛЛ с техниката VMAT и mDIBH води до кумулативна редукция на високите дози в сърцето при пациенти със средна доза в сърцето над 3,2 Gy при техниката 3D-CRT (vmDIBH). При пациенти със средна доза в сърцето под 3,2 Gy при ЛЛ с техника 3D-CRT (vmDIBH) комбинирането на VMAT(vmDIBH) води до по-висока сърдечна доза. За пациенти под 40 г. предимствата на VMAT трябва да се балансират спрямо увеличението на дозата в контралатералната гърда.

Техниката на облъчване с активен контрол на дишането, използваща системата ABC, показва намаляване дозата на сърцето и лявата десцентна артерия (LAD) с 40-71%, също така е възпроизводима и би дала най-добри резултати, тъй като се премахва движението на гръдния кош, количеството задържан въздух в белия дроб е постоянно, което я прави много прецизна. Европейското дружество по кардиология съобщава, че техниките използвани при лъчетерапия трябва да бъдат ориентирани към понижаване на дозата на облъчване на сърцето и препоръчва техниката на облъчване при задържане на дишането в дълбок инспириум (58). Тя позволява отдалечаване на сърцето от мишенните обеми и намаляване на дозата в него, без да се компрометира дозовото покритието на мишенния обем. Техниките за

задържане на дишането в дълбок инспириум и по-конкретно техниката на облъчване с автоматично апаратно контролирано задържане на дишането намаляват средната доза в сърцето и дозата в LAD при пациенти с рак на лява гърдата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Провеждането на АЛЛ при пациенти с КМЖ увеличава локалния контрол и общата преживяемост, но и увеличава риска за развитие на ССЗ. Стратегиите през последните години са насочени към намаляване на дозата в органите в риск – сърце, лява камера и LAD, което ще намали вероятността от късните лъчеви реакции от страна на сърцето, коронарните съдове и белите дробове.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tang L, Matsushita H, Jingu K (2018) Controversial issues in radiotherapy after breast-conserving surgery for early breast cancer in older patients: a systematic review. *J Radiat Res* 59(6):789–793
2. Azamjah, N.; Soltan-Zadeh, Y.; Zayeri, F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019, 20, 2015–2020.
3. McGale P., Taylor C., Correa C., Cutter D, Duane F, Ewertz M et al. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383:2127 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5015598
4. Енчева Е., Лъчево-индуцирани сърдечно-съдови заболявания – епидемиология и патофизиология. *Наука кардиология* 2014, 2:73–79
5. Bouillon K., Haddy N., Delaloge S., Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:445–52
6. Folkard, E.; Dowsett, M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast* 2013, 22, S38–S43.
7. Yusuf SW, Howell RM, Gomez D, Pinnix CC, Iliescu CA, Banchs J. Radiation-related heart and vascular disease. *Future Oncol.* 2015; 11(14):2067–76.
8. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011 Feb 27;2011:317659.
9. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):214–23.
10. Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Krishnan S. Radiation-induced cardiovascular disease: a clinical perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:66.
11. Nielsen KM, Offersen BV, Nielsen HM, Vaage-Nilsen M, Yusuf SW. Short and long term radiation induced cardiovascular disease in patients with cancer. *Clin Cardiol.* 2017;40(4):255–61.
12. Nichols E, MD; Modiri A, PhD; Mohindra P, MD, MBBS; Cardiotoxicity and Radiation Therapy: A Review of Clinical Impact in Breast and Thoracic Malignancies; Available from: <https://appliedradiationoncology.com/articles/cardiotoxicity-and-radiation-therapy-a-review-of-clinical-impact-in-breast-and-thoracic-malignancies>
13. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Eng J Med.* 2013;368(11):987–998.
14. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac sub structures. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1171–1178.
15. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):1641–1649.
16. Schneider U, Ernst M, Hartmann M. The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):74.
17. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016. 94(5):1061–1072.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after RT for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987–98
19. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with RT based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol.* 2017;35:1171–8.
20. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:656–65

21. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon J, Cirrincione C, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2382–7.
22. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(5):365–75.
23. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):1007–17.
24. Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP, Hwang L, Matsuno RK, Gillespie EF et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(March 15 (4)):700–708.
25. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017;40(February (2)):73–81.
26. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jagsi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:845–53.
27. Gagliardi G, Constone LS, Mioseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76S:S77–85.
28. Taylor C, McGale P, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, et al. Cardiac structure injury after breast cancer RT: cross-sectional study with individual patient data. *J Clin Oncol.* [https:// doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6351](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6351).
29. Beaton, L.; Bergman, A.; Nichol, A.; Aparicio, M.; Wong, G.; Gondara, L.; Speers, C.; Weir, L.; Davis, M.; Tyldesley, S. Clinical and Translational Radiation Oncology Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2019, 19, 39–45.
30. Lee, J.; Hua, K.-L.; Hsu, S.-M.; Lin, J.-B.; Lee, C.-H.; Lu, K.-W.; Dai, K.; Huang, X.; Huang, J.; Wu, M.; et al. Development of delineation for the left anterior descending coronary artery region in left breast cancer radiotherapy: An optimized organ at risk. *Radiother. Oncol.* 2017, 122, 423–430.
31. Duane, F.; Aznar, M.C.; Bartlett, F.; Cutter, D.J.; Darby, S.C.; Jagsi, R.; Lorenzen, E.L.; McArdle, O.; McGale, P.; Myerson, S.; et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2017, 122, 416–422.
32. Feng, M.; Moran, J.M.; Koelling, T.; Chughtai, A.; Chan, J.L.; Freedman, L.; Hayman, J.A.; Jagsi, R.; Jolly, S.; Larouere, J.; et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2011, 79, 10–18.
33. Beck, R.E.; Kim, L.; Yue, N.J.; Haffty, B.G.; Khan, A.J.; Goyal, S. Treatment techniques to reduce cardiac irradiation for breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy: A review. *Front. Oncol.* 2014, 4, 327.
34. Zevenino, M.; Petersson, K.; Kyrouti, A.; Jeanneret-Sozzi, W.; Bourhis, J.; Bochud, F.; Moeckli, R. A treatment planning comparison of contemporary photon-based radiation techniques for breast cancer. *Phys. Imaging Radiat. Oncol.* 2018, 7, 32–38.
35. Mast, M.E.; Vredeveld, E.J.; Credoe, H.M.; van Egmond, J.; Heijenbrok, M.W.; Hug, E.B.; Kalk, P.; van Kempen-Harteveld, L.M.L.; Korevaar, E.W.; van der Laan, H.P.; et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014, 148, 33–39.
36. Lin, L.L.; Vennarini, S.; Dimofte, A.; Ravanelli, D.; Shillington, K.; Batra, S.; Tochner, Z.; Both, S.; Freedman, G. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncol.* 2015, 54, 1032–1039.
37. U.S. National Library of Medicine. [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603341](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603341). RADCOMP. Accessed 18th Aug 2018
38. Njeh, C.F.; Saunders, M.W.; Langton, C.M. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat. Oncol.* 2010, 5, 90.
39. Holmes, D.R. Intraoperative radiotherapy of the breast for early-stage breast cancer: Ready for primetime. *Breast J.* 2015, 21, 181–184.
40. Marta, G.N.; Coles, C.; Kaidar-Person, O.; Meattini, I.; Hijal, T.; Zissiadis, Y.; Pignol, J.P.; Ramiah, D.; Ho, A.Y.; Cheng, S.H. The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020, 156, 103090.
41. Haviland, J.S.; Mannino, M.; Griffin, C.; Porta, N.; Sydenham, M.; Bliss, J.M.; Yarnold, J.R.; START Trialists' Group. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiother. Oncol.* 2018, 126, 155–162
42. Haviland, J.S.; Owen, J.R.; Dewar, J.A.; Agrawal, R.K.; Barrett, J.; Barrett-lee, P.J.; Dobbs, H.J.; Hopwood, P.; Lawton, P.A.; Magee, B.J.; et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year

- follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 1086–1094.
43. James, M.; Swadi, S.; Yi, M.; Johansson, L.; Robinson, B.; Dixit, A. Ischaemic heart disease following conventional and hypofractionated radiation treatment in a contemporary breast cancer series. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2018, 62, 425–431.
44. Whelan, T.J.; Pignol, J.-P.; Levine, M.N.; Julian, J.A.; MacKenzie, R.; Parpia, S.; Shelley, W.; Grimard, L.; Bowen, J.; Lukka, H.; et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 513–520.
45. Liu, L.; Yang, Y.; Guo, Q.; Ren, B.; Peng, Q.; Zou, L.; Zhu, Y.; Tian, Y. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiat. Oncol.* 2020, 15, 17
46. Kim, H.; Kim, J. Evaluation of the anatomical parameters for normal tissue sparing in the prone position radiotherapy with small sized left breasts. *Oncotarget* 2016, 7, 72211–72218
47. Lakosi, F.; Gulyban, A.; Janvary, L.; Simoni, S.B.-M.; Jansen, N.; Seidel, L.; Kovacs, A.; Vavassis, P.; Coucke, P. Respiratory Motion, Anterior Heart Displacement and Heart Dosimetry: Comparison Between Prone (Pr) and Supine (Su) Whole Breast Irradiation. *Pathol. Oncol. Res.* 2015, 21, 1051–1058
48. Stegman, L.D.; Beal, K.P.; Hunt, M.A.; Fournier, M.N.; McCormick, B. Long-term clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007, 68, 73–81.
49. Osa EO, DeWyngaert K, Roses D, et al. Prone breast intensity modulated radiation therapy: 5-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:899-906.
50. Huppert N, Jozsef G, Dwyngaert K, et al. The role of prone setup in breast radiation therapy. *Front Oncol* 2011;1:31.
51. Brunt, A.M.; Haviland, J.S.; Sydenham, M.; Agrawal, R.K.; Algurafi, H.; Alhasso, A.; Barrett-Lee, P.; Bliss, P.; Bloomfield, D.; Bowen, J.; et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3261–3272.
52. Wong J., Sharpe M., Jaffray D. et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:911–9 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386650
53. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, et al. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy* 2020;65:65–76.
54. da Silva RMFL. Effects of radiotherapy in coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:50.
55. Tagami T, Almahariq MF, Balanescu DV, et al. Usefulness of coronary computed tomographic angiography to evaluate coronary artery disease in radiotherapy-treated breast cancer survivors. *Am J Cardiol* 2021;143:14–20.
56. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019;14:29
57. van den Bogaard VA, Spoor DS, van der Schaaf A, et al. The importance of radiation dose to the atherosclerotic plaque in the left anterior descending coronary artery for radiation-induced cardiac toxicity of breast cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:1350–9
58. Zamorano J, Lancellotti P, Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2768–2801,
59. Vikström J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol* 2011;50:42-50.
60. Lee HY, Chang JS, Lee MY, Lee IJ, Park K, Kim YB, et al. The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiation Oncol J* 2013;31:239-46.
61. Kunheri B, Kotne S, Nair S et al., A dosimetric analysis of cardiac dose with or without active breath coordinator moderate deep inspiratory breath hold in left sided breast cancer radiotherapy, *J Cancer Res Ther.* 2017 Jan-Mar;13(1):56-61. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1414_16
62. Icro Meattini, MD; Philip M. Poortmans, MD, PhD; Marianne Camille Aznar, PhD; Carlotta Becherini, MD; Elisabetta Bonzano, MD; Daniela Cardinale, MD, PhD; Daniel J. Lenihan, MD; Livia Marrazzo, MSc; Giuseppe Curigliano, MD, PhD; Lorenzo Livi, MD; Association of Breast Cancer Irradiation With Cardiac Toxic Effects; A Narrative Review; *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2020.7468
63. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307–316.

64. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:317–327.
65. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1602–1610.
66. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, et al. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol*. 2011;6(1):26.
67. Sethi RA, No HS, Jozsef G, et al. Comparison of three-dimensional versus intensity-modulated radiotherapy techniques to treat breast and axillary level III and supraclavicular nodes in a prone versus supine position. *Radiother Oncol*. 2012;102(1):74–81.
68. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2085–2092. doi:10.1200/JCO.2007.15.2488
69. George R, Keall PJ, Kini VR, et al. Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery. *Med Phys*. 2003;30:552–62.
70. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:287–95
71. Yin Y, Chen J, Sun T, et al. Dosimetric research on intensity-modulated arc radiotherapy planning for left breast cancer after breast-preservation surgery. *Med Dosim* 2012;37:287–92.
72. Zhang Y, Huang Y, Ding S, Yuan X, ShuY, Liang J, et al. A dosimetric and radiobiological evaluation of VMAT following mastectomy for patients with left-sided breast cancer *Radiat Oncol* (2021) 16:171
73. Zhang Q, Yu XL, Hu WG, et al. Dosimetric comparison for volumetric modulated arc therapy and intensity-modulated radiotherapy on the left-sided chest wall and internal mammary nodes irradiation in treating post-mastectomy breast cancer. *Radiol Oncol*. 2015;49(1):91–8.
74. Zhao L, Zhou Y, Sun J. Comparison of plan optimization for single and dual volumetric-modulated arc therapy versus intensity-modulated radiation therapy during post-mastectomy regional irradiation. *Oncol Lett*. 2016;11:3389–94.
75. Hu J, Han G, Lei Y, et al. Dosimetric comparison of three radiotherapy techniques in irradiation of left-sided breast cancer patients after radical mastectomy. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7131590.
76. Ma C, Zhang W, Lu J, et al. Dosimetric comparison and evaluation of three radiotherapy techniques for use after modified radical mastectomy for locally advanced left-sided breast cancer. *Sci Rep*. 2015;5(1):12274.
77. Xie Y, Bourgeois D, Guo B, et al. Postmastectomy radiotherapy for left-sided breast cancer patients: comparison of advanced techniques. *Med Dosim*. 2020;45(1):34–40.
78. Wang J, Li X, Deng Q, et al. Postoperative radiotherapy following mastectomy for patients with left-sided breast cancer: a comparative dosimetric study. *Med Dosim*. 2015;40:190–4.
79. Lai Y, Chen Y, Wu S, et al. Modified volumetric modulated arc therapy in left sided breast cancer after radical mastectomy with flattening filter free versus fattened beams. *Medicine*. 2016;95(14):e3295.
80. Nobnop W, Phakoetsuk P, Chitapanarux I, et al. Dosimetric comparison of TomoDirect, helical tomotherapy, and volumetric modulated arc therapy for postmastectomy treatment. *J Appl Clin Med Phys*. 2020;21(9):155–62.
81. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(4):1038–45.
82. Blom U, Anderson M, Wennberg B, et al. Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose-volume constraints in breast cancer irradiation. *J Radiother Pract*. 2014;13(02):211–7.
83. Stranzl H, Zurl B. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. *Strahlenther Onkol*. 2008;184:354–8.
84. Osman S, Hol S, Poortmans P, Essers M; Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation; *Radiation Therapy and Oncology* 112 (2014) 17–22
85. Stowe H, Andruska N, Reynoso F, Thomas M, Bergom C; Heart Sparing Radiotherapy Techniques in Breast Cancer: A Focus on Deep Inspiration Breath Hold; *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2022;14 175–186
86. Mohamad O, Shiao J, Zhao B, et al. Deep inspiration breathhold for left-sided breast cancer patients with unfavorable cardiac anatomy requiring internal mammary nodal irradiation. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(6):e361–e367. doi:10.1016/j.prro.2017.04.006
87. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast

- cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiother Oncol.* 2015;10(1):200. doi:10.1186/s13014-015-0511-8
88. Chargari C, Castadot P, MacDermed D, Vandekerkhove C, Bourgois N, Paul Van Houtte P, Magné N; Internal mammary lymph node irradiation contributes to heart dose in breast cancer. *Med Dosimet.* 2010;35(3):163–168. doi:10.1016/j.meddos.2009.05.002
89. Schröder C, Kirschke S, Blank E, Rohrberg S, Förster R, Buchali A. Deep inspiration breath-hold for patients with left-sided breast cancer – A one-fits-all approach? A prospective analysis of patient selection using dosimetrical and practical aspects. *Br J Radiol.* 2021;20210295. doi:10.1259/bjr.20210295

Адрес за кореспонденция:

Теодора Гуглева
Клиника по лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: teodora_gugleva@abv.bg