



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.2.011>
УДК 618.19-006.6:615.849(043.3)(476)



Демешко П.Д.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Современные подходы к снижению риска развития радиационно-индуцированных повреждений сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих раком молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.03.2022

Принята: 18.04.2022

Контакты: pdemeshko@icloud.com

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место среди злокачественных новообразований у женского населения. За последние десятилетия в связи с совершенствованием методов диагностики и лечения отмечен значительный рост опухолево-специфической выживаемости. В частности, данные литературы демонстрируют эффективность проведения адъювантного курса лучевой терапии как компонента комплексного лечения РМЖ в отношении повышения локо-регионарного контроля заболевания. Вместе с тем с улучшением показателей выживаемости возрастает вероятность развития поздних осложнений лечения со стороны сердечно-сосудистой системы, негативно влияющих на качество жизни и ухудшающих прогноз общей выживаемости пациентов. В статье представлен обзор современных методик проведения ЛТ при РМЖ и возможности снижения риска развития радиационно-индуцированных повреждений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, радиационно-индуцированные повреждения

Dziameshka P.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Risk Reducing of the Radiation-Induced Cardiovascular Damage in Patients with Breast Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.03.2022

Accepted: 18.04.2022

Contacts: pdemeshko@icloud.com

Abstract

Breast cancer (BC) is the leading malignant neoplasms in the female population. Over the past decades, due to the improvement of diagnostic and treatment methods, a significant increase in tumor-specific survival has been noted. In particular, literature data demonstrate the effectiveness of an adjuvant course of radiation therapy, as a component of the complex treatment of breast cancer, in terms of increasing the loco-regional control of the disease. At the same time, with the improvement of survival rates, the likelihood of developing late complications of treatment from the cardiovascular system increases, negatively affecting the quality of life and worsening the prognosis of the overall survival of patients. The article presents an overview of the state of modern methods of conducting RT in breast cancer and the possibility of reducing the risk of developing radiation-induced damage to the cardiovascular system.

Keywords: breast cancer, radiation therapy, radiation-induced damage

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении длительного времени занимает ведущее место среди злокачественных новообразований у женского населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость данной патологией возросла с 1,38 млн новых случаев в 2008 г. до 2,09 млн в 2020 г. [1].

Лучевая терапия (ЛТ) является важной составляющей комплексного лечения РМЖ. Данные литературы демонстрируют эффективность проведения адъювантного курса ЛТ в отношении повышения локо-регионарного контроля заболевания как на ранних его стадиях, так и при местнораспространенном опухолевом процессе [2–4].

Метаанализ 78 рандомизированных исследований, включивший 42 000 пациентов, проходивших лечение по поводу РМЖ, продемонстрировал эффективность ЛТ после органосохраняющих операций. Было отмечено снижение риска рецидива заболевания в течение 5 лет с 26% до 7% в случаях проведения адъювантного курса ЛТ [3]. Метаанализ 22 исследований, включающий 8135 пациентов, также выявил сокращение риска местного рецидива на 16,7% при облучении грудной стенки и зон регионарного метастазирования после выполнения мастэктомии [5].

Вместе с тем с улучшением локо-регионарного контроля и показателей выживаемости пациентов возрастает вероятность развития поздних осложнений лечения, негативно влияющих на качество жизни и повышающих риск смерти.

Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы, вызванного ионизирующим излучением

Современные методы лечения РМЖ носят комплексный характер, и оказываемое при этом воздействие на организм нередко превышает его адаптационно-компенсаторные возможности. Подобно другим методам лечения, ЛТ может сопровождаться общими и местными реакциями, а также осложнениями. Основными факторами, влияющими на степень выраженности побочных эффектов, являются величина разовой и суммарной дозы ионизирующего излучения (ИИ), объем облучения, индивидуальные особенности организма, в частности, состояние тканей в объеме облучения.

В радиобиологии и клинической практике различают лучевые реакции и лучевые повреждения. Лучевыми реакциями принято называть преходящие изменения в органах и тканях, разрешающиеся в течение 2–3 недель после завершения облучения без специального лечения. К лучевым повреждениям относятся органические и функциональные изменения органов и тканей, требующие специального лечения [6].

Радиационно-индуцированные повреждения сердечно-сосудистой системы включают группу клинико-патологических состояний, возникающих в результате воздействия на миокард и прилежащие ткани ИИ. К ним относят острый и отсроченный лучевой перикардит, лучевые повреждения коронарных артерий и клапанного аппарата, рестриктивную кардиомиопатию [7, 8].

Определена величина α/β для миокарда, равная 2,5 Гр, но нет точного значения данного показателя для коронарных артерий. Воздействие на сердце низких доз ИИ (5–10 Гр) проявляется обратимыми электрокардиографическими изменениями, не являющимися факторами риска развития поздних осложнений [9].

Кривая доза – эффект для поражения миокарда при облучении больших объемов имеет резкий подъем в случае превышения дозы 40 Гр, в то время как малые объемы сохраняют устойчивость к дозам до 60 Гр в стандартном режиме фракционирования. Отмечается хорошая переносимость доз до 30 Гр для всего объема сердца. Выраженные морфологические изменения и клиническое проявление эффектов облучения наблюдаются в случае превышения доз 45–50 Гр. Большое значение для оценки риска развития осложнений имеют средняя доза и объем сердца, подвергающийся воздействию высоких доз ИИ, а также определение анатомических отделов сердца, находящихся в области высоких доз, введение кардиотоксичных препаратов [10, 11].

Было отмечено, что наиболее значимым фактором риска развития ишемических осложнений является облучение передних отделов сердца, в частности передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, дозами более 20 Гр, увеличение средней дозы на сердце на 1 Гр ведет к повышению риска кардиальных осложнений на 7,4% [11].

С функциональной точки зрения наибольшее значение имеют изменения в миокарде, проявляющиеся неспецифическим диффузным интерстициальным фиброзом с разобщением кардиомиоцитов и развитием в первую очередь диастолической дисфункции [10, 12]. Микроскопическое исследование демонстрирует увеличение количества коллагена I типа. Данный процесс, вероятнее всего, связан с повреждением сосудов микроциркуляторного русла, т. к. терапевтические дозы ИИ не оказывают прямого повреждающего действия на кардиомиоциты [9–11]. Изменения

на уровне капилляров начинаются с повреждения эндотелиоцитов, сопровождающегося развитием острой воспалительной реакции. Это является причиной нарушения проницаемости сосудистой стенки и нарастания обструкции просвета капилляров с формированием ишемизированного участка сердца, что в конечном счете ведет к гибели кардиомиоцитов с последующим замещением миокарда фиброзной тканью.

При вовлечении в процесс проводящих путей возникают нарушения ритма. Электрокардиографические изменения варьируют от неспецифических изменений сегмента ST и зубца Т до полной атриовентрикулярной блокады [13].

Лучевые повреждения перикарда могут проявляться фиброзным утолщением, адгезивными изменениями, перикардialным выпотом. Рассматривается несколько возможных механизмов развития данных процессов. В соответствии с одним из них накопление фибринозного экссудата с последующим фиброзированием является следствием радиационно-индуцированного повреждения сосудов микроциркуляторного русла и мезотелиальных клеток [11, 14, 15]. Другой механизм – снижение уровня активаторов плазминогена, что приводит к ослаблению фибринолитических процессов, способствующих резорбции экссудата [10, 16].

Повреждение клапанов сердца проявляется фиброзированием, утолщением и кальцификацией створок [13, 16]. Патогенез данных изменений недостаточно изучен. Отсутствие кровеносных сосудов в створках клапанов, а также длительный латентный период развития лучевых повреждений клапанного аппарата (более 20 лет) свидетельствуют об ином механизме развития патологического процесса, нежели при поражении других структур сердца. Нарушения функции клапана могут быть связаны с радиационно-индуцированным фиброзом миокарда, прилежащего к фиброзному кольцу клапана, с последующей его деформацией и нарушением смыкания створок [13, 15]. Чаще изменения наблюдаются в аортальном и митральном клапанах, чем в трикуспидальном клапане и клапане легочного ствола. Причиной этому может быть более высокое давление в левых отделах сердца [17].

Патогенез повреждения коронарных артерий ИИ мало отличается от механизма изменений, происходящих при сердечно-сосудистой патологии в общей популяции. В частности, пусковым фактором в развитии радиационно-индуцированного атеросклероза служит повреждение эндотелиальных клеток, что запускает каскад воспалительных реакций и активацию клеток фагоцитарной системы, усиливает миграцию моноцитов в сосудистую стенку и в конечном счете приводит к повышенному накоплению липопротеинов низкой плотности в интима артерии и формированию атеросклеротической бляшки [18–20].

Отличительная черта лучевого воздействия – большая выраженность фиброзных изменений в адвентиции и медиі сосудов, уменьшение количества гладкомышечных клеток в медиі, стеноз преимущественно проксимальной порции коронарных артерий, появление симптомов у пациентов более молодого возраста, не имеющих «классических» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21].

Возможности современных методик лучевой терапии в отношении снижения дозовой нагрузки на органы риска

Согласно результатам первых исследований негативного влияния ИИ на сердечно-сосудистую систему, начатых в 90-х годах XX века, у пациентов, получавших

лечение по поводу РМЖ, в случае проведения курса ЛТ отмечалось повышение риска кардиальных осложнений на 62% [22], в то время как по результатам исследования 2000 г. данный показатель составлял лишь 30% [3]. Это можно объяснить совершенствованием радиотерапевтического оборудования и появлением новых методик ЛТ, разработкой высокопродуктивных алгоритмов планирования параметров облучения, а также развитием клинической дозиметрии и предлучевой топометрии, обеспечивающих более точное подведение дозы излучения к мишени и снижение лучевой нагрузки на органы риска.

В настоящее время существует ряд методик ЛТ, направленных на снижение дозы ИИ на органы риска: облучение в положении на животе («prone»); методики парциального облучения молочной железы, включая ускоренное парциальное облучение молочной железы и интраоперационную ЛТ; ЛТ с модуляцией интенсивности излучения; облучение в режиме синхронизации с дыхательным циклом (СДЦ).

При облучении в положении на спине у пациентов с большим объемом тканей молочной железы и/или высоким индексом массы тела отмечены неомогенное распределение дозы в объеме мишени, болюс-эффект в области субмаммарной складки и высокие дозовые нагрузки на органы риска. Проведение ЛТ в положении на животе способствует устранению технических ограничений, связанных с большим объемом мишени, снижению дозы на критические структуры и лучшему косметическому эффекту. На сегодняшний день достоверно подтверждено положительное влияние лечения в «prone» на снижение лучевой нагрузки на легкие, однако в отношении сердечно-сосудистой системы данные остаются противоречивыми.

Альтернативным методом ЛТ, снижающим риск развития радиоиндуцированных лучевых осложнений, является парциальное облучение молочной железы. В данном случае в объем мишени включается лишь послеоперационное ложе опухоли и область субклинического распространения опухолевого процесса, что позволяет уменьшить объем облучаемых тканей и увеличить расстояние до критических структур. Доза ИИ может подводиться как контактным путем (интерстициальная и контактная брахитерапия), так и дистанционно. Большинство модификаций данной методики проводятся в режиме гипофракционирования, потенциально повышающем риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в связи с малой величиной показателя α/β для миокарда, однако, по последним литературным данным, не отмечено связи возникновения сердечно-сосудистой патологии с подведением крупных фракций излучения [23, 24].

Интерстициальная брахитерапия является наиболее изученной модификацией ускоренного парциального облучения молочной железы и имеет наибольший период наблюдений. Анализ дозиметрических данных продемонстрировал преимущество метода брахитерапии по сравнению с облучением всего объема молочной железы в отношении снижения максимальных доз, приходящихся на миокард, а также уменьшения объема сердца, подвергающегося облучению как высокими, так и низкими дозами ИИ. Так, среднее значение максимальной дозы на сердце было снижено с 45,6 Гр при облучении всего объема ткани молочной железы до 12,6 Гр при проведении брахитерапии. В случае дистанционного парциального облучения молочной железы дозовая нагрузка на сердце остается низкой, хотя значительно зависит от локализации ложа опухоли. При расположении ложа опухоли на расстоянии более 4 см от сердца параметр V_{5p} для сердца не превышает 1% [25].

Вместе с тем, несмотря на имеющиеся преимущества вышеприведенных методик, их применение целесообразно лишь в случаях локализованного опухолевого процесса, не требующего включения в объем мишени зон регионарного метастазирования.

Одной из современных методик конформного облучения является ЛТ с модуляцией интенсивности излучения (IMRT), позволяющей улучшить параметры дозового распределения в объеме мишени, снизить лучевую нагрузку на органы риска. Большое количество исследований подтвердило преимущества методики IMRT в сравнении с 3D-ЛТ при облучении только ткани молочной железы, ткани молочной железы и регионарных лимфоузлов, грудной стенки и регионарных лимфоузлов. Использование IMRT позволяет оптимизировать гомогенность ИИ в объеме мишени, снизить лучевую нагрузку на весь объем сердца в отношении высоких доз, а также снизить дозу на его левый желудочек, являющийся зоной высокого риска радиационно-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений [26, 27].

Следует отметить работы по изучению применения подвижной методики с модуляцией интенсивности излучения по объему (VMAT) при адъювантном лучевом лечении РМЖ. Сравнительный анализ параметров дозового распределения в VMAT-планах, как и в случае IMRT, демонстрирует повышение гомогенности и конформности излучения в объеме мишени, снижение лучевой нагрузки на органы риска по сравнению с 3D-ЛТ (рис. 1). Кроме того, VMAT имеет преимущество перед IMRT за счет сокращения времени проведения процедуры облучения [28, 29].

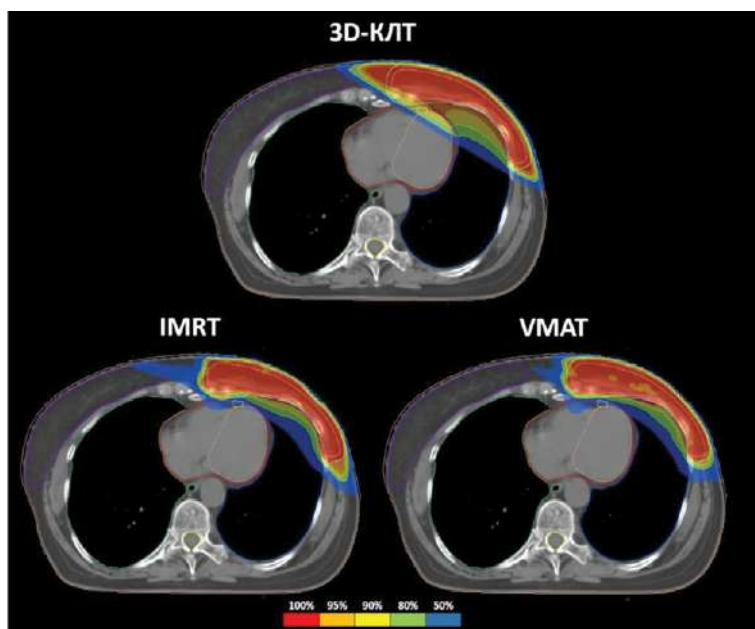


Рис. 1. Распределение дозы излучения в объеме мишени при использовании методик 3D-ЛТ, IMRT, VMAT

Fig. 1. Radiation dose distribution in the target volume using 3D-RT, IMRT, VMAT methods

Недостатком вышеприведенных методик является увеличение объема тканей, подвергающихся воздействию низкими дозами ИИ. В связи с этим остается открытым вопрос целесообразности использования высокотехнологичных методик в каждом конкретном случае и требуется дальнейшая клиническая оценка результатов их применения.

Ряд исследований демонстрируют влияние дыхательного цикла на объем сердца, подвергающегося облучению [30, 31]. Так, на высоте глубокого вдоха увеличивается расстояние между средостением и мишенью облучения, что позволяет снизить лучевую нагрузку на органы риска. Важно отметить, что относительно фиксированное состояние грудной клетки способствует лучшему воспроизведению положения пациента на протяжении всего курса ЛТ и повышению точности лечения.

Существует несколько разновидностей техники контроля дыхания, позволяющих избежать нежелательных смещений грудной клетки во время облучения путем контроля свободных дыхательных движений в режиме реального времени или выполнения нескольких управляемых циклов задержки дыхания.

Первая из них обеспечивает контроль отпуска дозы излучения путем улавливания испускаемых инфракрасным излучателем пучков, отражающихся рефлектором, установленным на передней брюшной стенке пациента. В зависимости от фазы дыхательного цикла изменяется положение отражаемого пучка, что регистрируется и анализируется в условиях реального времени программным обеспечением, контролирующим запуск ускорителя на основании заданных параметров дыхательного окна.

Облучение с использованием системы активного контроля дыхания осуществляется при задержке дыхания, как правило, на высоте умеренно глубокого вдоха, обеспечиваемой перекрытием баллонного клапана дыхательного контура на основании анализа текущих спирометрических данных и сопоставления их с параметрами предустановки, аналогично предыдущей технике. Лечение в режиме активного контроля дыхания требует предварительной тренировки пациента, в процессе которой определяются необходимые для лечения спирометрические характеристики (жизненная емкость легких, время задержки дыхания) и обеспечивается психологическая готовность к проведению процедуры. В настоящее время недостаточно сведений о существенных преимуществах одной из представленных техник, позволяющих предпочесть одну из них другой.

Также необходимо отметить возможность сочетания СДЦ с методиками IMRT и VMAT, применение которых обеспечивает дополнительное снижение дозовой нагрузки на органы риска и улучшает распределение предписанной дозы ИИ в объеме мишени [32].

Для подведения разовой дозы при облучении в состоянии фиксированного вдоха требуется повторить цикл задержки дыхания несколько раз, что увеличивает продолжительность сеанса ЛТ, особенно в случае применения многопольных высококонформных методик ЛТ, и может приводить к быстрой утомляемости пациентов [33]. В связи с этим актуален вопрос совершенствования подхода к проведению ЛТ в режиме СДЦ с целью оптимизации продолжительности лечебного сеанса, уменьшения количества циклов задержки дыхания и улучшения переносимости лечения.

Решением данной проблемы может стать сочетание синхронизации ЛТ с дыхательным циклом с методиками облучения полями без выравнивающего фильтра

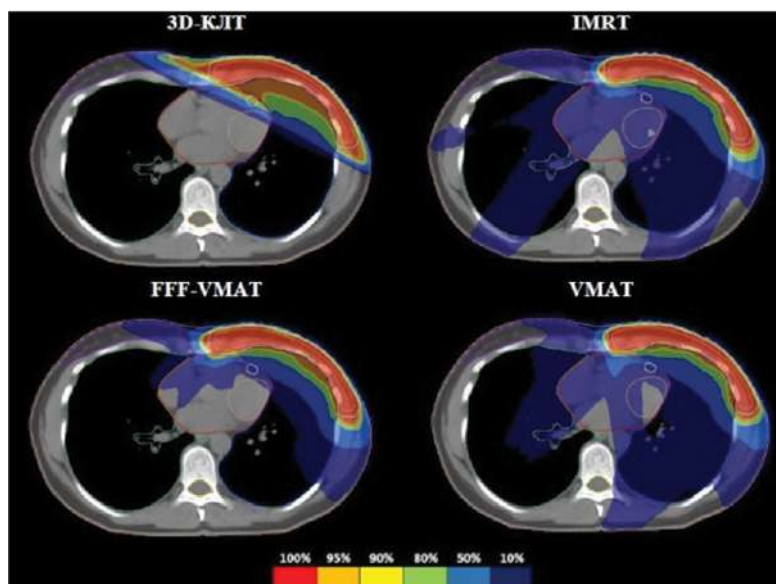


Рис. 2. Распределение дозы излучения в объеме мишени при использовании методик 3D-ЛТ, IMRT, VMAT, FFF-VMAT в режиме синхронизации с дыхательным циклом
Fig. 2. Radiation dose distribution in the target volume when using 3D-RT, IMRT, VMAT, FFF-VMAT techniques in synchronization with the respiratory cycle

(FFF). Отсутствие выравнивающего фильтра способствует увеличению мощности потока излучения, сокращая время подведения дозы и уменьшая объем тканей, подвергающихся воздействию низкими дозами (рис. 2) [34].

В исследованиях, посвященных сравнительной оценке дозиметрических характеристик методик с выравнивающим фильтром (FF) и без него для IMRT и VMAT, было отмечено сокращение продолжительности сеанса облучения на 18–39% в случаях применения методик FFF. При использовании FFF-VMAT наблюдалось наилучшее покрытие мишени предписанной дозой, значения средней дозы на зону передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии были наименьшими. Также было отмечено увеличение максимальной дозы и снижение минимальной дозы при использовании FFF в сравнении с аналогичными методиками FF. В отношении органов риска параметры дозового распределения для FFF и FF были сопоставимы [33].

Следует отметить, что результаты эффективности использования FFF-методик ЛТ в лечении РМЖ представлены в немногочисленных исследованиях с малым числом наблюдений, в связи с чем требуется дальнейшее изучение возможностей их применения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом Радиационно-индуцированное повреждение сердечно-сосудистой системы играет ведущую роль в повышении смертности от неопухолевых заболеваний у пациентов, подвергавшихся облучению по поводу РМЖ. Актуальными

являются разработка методов ранней диагностики субклинических радиационно-индуцированных нарушений и определение пациентов группы высокого риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы с целью своевременного начала кардиотропной терапии и улучшения качества жизни пациентов. Несмотря на применение современных методов лечения, повышающих локо-регионарный контроль и раково-специфическую выживаемость, остается актуальной проблема поиска новых и совершенствования используемых методик ЛТ в отношении уменьшения негативного влияния ИИ на органы риска, повышения качества жизни и общей выживаемости пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World health organization, International agency for research on cancer. *GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020*. Lyon, International agency for research on cancer – 2020: Press release. Available at: <http://www.iarc.fr> (accessed 20 January 2022).
2. Haydaroglu A., Ozyigit G. *Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer*. New York: Springer-Verlag. 2013;360 p.
3. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–2106.
4. Recht A., Comen E.A., Fine R.E. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4431–4442.
5. McGale P., Taylor C., Correa C. 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(9935):2127–2135.
6. Wright J.L. *Toxicities of radiation treatment for breast cancer*. Springer Int. Publ. 2019;197 p.
7. Aleman B.M., Moser E., Nuver J. Cardiovascular disease after cancer therapy. *Eur J Cancer Suppl*. 2014;12(1):18–28.
8. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005;6(8):557–565.
9. Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S., Lipshultz S.E. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(1):55–75.
10. Rubin P., Constine L.S., Marks L.B. *ALERT – Adverse Late Effects of Cancer Treatment*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2014. Vol. 2: Normal tissue specific sites and systems, 700 p.
11. Joiner M., van der Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology*, 4th ed. London: Hodder Arnold. 2009;375 p.
12. Wright J.L. *Toxicities of radiation treatment for breast cancer*. Springer Int. Publ. 2019;197 p.
13. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S77–85.
14. Harris E.E. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control*. 2008;15(2):120–129.
15. Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz S. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Sem. Radiat. Oncol*. 2003;13(3):346–356.
16. Senkus-Konefka E., Jassem J. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat. Rev*. 2007;33(6):578–593.
17. Russell N.S., Hoving S., Heeneman S. Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. *Radiother. Oncol*. 2009;92(3):477–483.
18. Young E.F., Smilenov L.B. Impedance-based surveillance of transient permeability changes in coronary endothelial monolayers after exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res*. 2011;176(4):415–424.
19. Boerma M., Hauer-Jensen M. Potential targets for intervention in radiation-induced heart disease. *Curr. Drug Targets*. 2010;11(11):1405–1412.
20. Giordano S.H., Kuo Y-F., Freeman J.L. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(6):419–424.
21. Andrasschke N., Maurer J., Molls M., Trott K.R. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol*. 2011;100(2):160–166.
22. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12(3):447–453.
23. Shah C., Badiyan S., Berry S. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014;112(1):9–16.
24. Wazer D.E., Arthur D.W., Vicini F.A. *Accelerated partial breast irradiation*. Heidelberg: Springer. 2009;436 p.
25. Kron T., Willis D., Link E. Can we predict plan quality for external beam partial breast irradiation: results of a multicenter feasibility study (Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 06.02). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):817–824.
26. Lu J.J., Brady L.W. *Decision making in radiation oncology*. Berlin; Heidelberg: Springer. 2011;1:570 p.
27. Rastogi K., Sharma S., Gupta S. Dosimetric comparison of IMRT versus 3DCRT for post-mastectomy chest wall irradiation. *Radiat Oncol J*. 2018;36(1):71–78.
28. Popescu C.C., Olivetto I.A., Beckham W.A. 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(1):287–295.
29. Mo J.C., Huang J., Gu W.D. A dosimetric comparison of double-arc volumetric arc therapy, step-shoot intensity modulated radiotherapy and 3D-CRT for left-sided breast cancer radiotherapy after breast-conserving surgery. *Technol Health Care*. 2017;25(5):851–858.
30. Smyth L.M., Knight K.A., Aarons Y.K., Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *J Med Radiat Sci*. 2015;62(1):66–73.
31. Eldredge-Hindy H., Lockamy V., Crawford A. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: Report of a prospective trial. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(1):4–10.
32. Chi F., Wu S., Zhou J. Dosimetric comparison of moderate deep inspiration breath-hold and free-breathing intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *Cancer Radiother*. 2015;19(3):180–186.
33. Koivumäki T., Heikkilä J., Väänänen A. Flattening filter free technique in breath-hold treatments of left-sided breast cancer: The effect on beam-on time and dose distributions. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):194–198.
34. Spruijt K.H., Dahele M., Cuijpers J.P. Flattening filter free vs flattened beams for breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):506–513.