

Konturowanie zstępującej lewej tętnicy wieńcowej u chorych na raka piersi – perspektywa radiologa onkologa

Marta Biedka, Elżbieta Żmuda

Oddział i Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Rak gruczołu piersiowego jest najczęstszym nowotworem w Polsce i na świecie. Standardowym postępowaniem u chorych na ten nowotwór jest operacja oszczędzająca pierś (*breast-conserving therapy* – BCT), a następnie radioterapia na obszar całego gruczołu piersiowego (*whole breast radiotherapy* – WBRT) z podwyższeniem dawki (*boost*) na obszar łoży po guzie. U kobiet po amputacji piersi – w przypadku czynników pogarszających rokowanie – stosuje się napromienianie ściany klatki piersiowej z/lub bez napromieniania dołu pachowego i obojczyka. Radioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające w związku z wysokim odsetkiem wznów w obrębie leczonej piersi – nawet do 20% po 10 latach. Część chorych przed rozpoczęciem napromieniania jest leczonych systemowo z zastosowaniem schematów, w skład których wchodzi leki o wysokim odsetku kardiotoxyczości. Efekt ten może być jeszcze nasilony w przebiegu radioterapii – głównie u chorych po amputacji lewej piersi. Skutki uboczne indukowane radioterapią zależą od obszaru serca, jaki znajduje się w polu napromieniania. Badania sugerują, że ważnym obszarem serca są naczynia wieńcowe, a przede wszystkim zstępująca lewa tętnica wieńcowa (*left anterior descending* – LAD), która znajduje się blisko ściany klatki piersiowej. Celem badania jest przedstawienie praktycznych wytycznych dotyczących konturowania lewej tętnicy zstępującej serca (LAD) u pacjentek z rakiem lewej piersi, które zakwalifikowano do radioterapii. Konturowanie LAD wydaje się istotne jako badanie narządu krytycznego podczas radioterapii. Jego wyniki mogą wpływać na modyfikację strategii leczenia: zmianę techniki planowanej radioterapii, liczbę wiązek i/lub ich kąta padania czy zmianę mocy poszczególnych wiązek.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 77–81

Key words: LAD, radioterapia, rak piersi

Wstęp

Rak gruczołu piersiowego jest najczęstszym nowotworem w Polsce i na świecie [1]. Standardowym postępowaniem u chorych na ten nowotwór jest operacja oszczędzająca pierś (*breast-conserving therapy* – BCT), a następnie radioterapia na obszar całego gruczołu piersiowego (*whole breast radiotherapy* – WBRT) z podwyższeniem dawki (*boost*) na obszar łoży po guzie. U kobiet po amputacji piersi – w przypadku czynników pogarszających rokowanie – stosuje się napromienianie ściany

klatki piersiowej z/lub bez napromieniania dołu pachowego i obojczyka. Radioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające w związku z wysokim odsetkiem wznów w obrębie leczonej piersi – nawet do 20% po 10 latach [1, 2].

Część chorych przed rozpoczęciem napromieniania jest leczonych systemowo z zastosowaniem schematów, w skład których wchodzi leki o wysokim odsetku kardiotoxyczości. Efekt ten może być jeszcze nasilony w przebiegu radioterapii – głównie u chorych po amputacji lewej piersi.

How to cite:

Biedka M, Żmuda E. *Contouring of the left anterior descending coronary artery in patients with breast cancer – the radiation oncologist's view.* NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 60–64.

Cel badania

Celem badania jest przedstawienie praktycznych wytycznych dotyczących konturowania lewej tętnicy zstępującej serca (*left anterior descending* – LAD) u pacjentek z rakiem lewej piersi, które zakwalifikowano do radioterapii.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 50 pacjentek leczonych w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Wszystkie chore miały raka lewej piersi i były po leczeniu operacyjnym: 14 amputowano gruczoł piersiowy, a u 36 przeprowadzono leczenie oszczędzające – BCT. Wszystkie kobiety miały wskazania do uzupełniającej radioterapii. Po kwalifikacji do leczenia rutynowo wykonywano TK do planowania radioterapii (tab. I a–c).

Tomografię wykonywano u pacjentek w pozycji leżącej z kończynami górnymi odwiedzionymi i zrotowanymi z wykorzystaniem przystawki Posirest. Przed wykonaniem badania na obszar całej długości blizny był przykładany znacznik. Skany wykonywano co 3 mm, podczas swobodnego, spokojnego oddychania pacjentek, a obrazy – z wykorzystaniem systemu DICOM – wysyłano do systemu planowania Eclipse. U każdej pacjentki oprócz standardowych obszarów tarczowych i organów ryzyka konturowano dodatkowo zstępującą lewą tętnicę wieńcową – LAD. Jeden badający identyfikował za pomocą przebiegu przedniego rowka między komorami serca położenie LAD, a drugi badający (w sposób niezależny) kontrolował wrysowanie LAD.

U pacjentek po amputacji gruczołu piersiowego obszar planowanego leczenia (*clinical target volume* – CTV) obejmował całą ścianę klatki piersiowej wraz z łożą po narządzie, skórą, mięśniami, powięzią głęboką i żebrami; z marginesem 0,5 cm do obszaru terapeutycznego (*planning target volume* – PTV) i dostosowaniem do struktur anatomicznych w dawce

całkowitej 45 Gy w 20 frakcjach. U chorych po leczeniu oszczędzającym CTV obejmował cały gruczoł piersiowy i łożę po guzie, z oszczędzeniem mięśni leżących poniżej, żeber i skóry; z marginesem 0,5 cm do PTV i dostosowaniem do struktur anatomicznych w dawce całkowitej 42,5 Gy w 17 frakcjach. U części chorych *boost* był przeprowadzony przy użyciu brachyterapii w dawce 10 Gy w 1 frakcji, u pozostałych chorych – z wykorzystaniem wiązki zewnętrznej w dawce całkowitej 10–12 Gy w 4–6 frakcjach po 2–2,5 Gy na frakcję.

W planowaniu radioterapii najczęściej zastosowanie miały 2 pola tangencjalne z dopasowaniem tylnej granicy, z wykorzystaniem klinów mechanicznych i/lub dynamicznych 15–30 stopni oraz promieniowania fotonowego o energii 6 i 15 MeV. U większości chorych po mastektomii wymagany był bolus tkankopodobny, część pacjentek po leczeniu oszczędzającym wymagała paska bolusa w lini przyśrodkowej.

Wyniki

Po analizie konturowania LAD u 50 chorych przez 2 niezależne osoby i porównaniu ich rysowania wyciągnięto następujące wnioski:

1. lewa tętnica zstępująca (LAD) bywa w pewnych miejscach niewidoczna i jej położenie należy interpolować z poprzednich skanów,
2. lewa tętnica zstępująca jest najlepiej widoczna u kobiet z miażdżycą naczyń wieńcowych,
3. naczynia wieńcowe są najlepiej widoczne do konturowania w oknie +600 do 800, –150 do –200 jednostek Hausfelda,
4. najłatwiej rozpocząć identyfikację lewej tętnicy zstępującej od górnej części serca, gdzie leży ona pomiędzy lewą a prawą komorą serca i na prawo od aorty zstępującej – czyli w miejscu, gdzie LAD odchodzi od głównej tętnicy

Tabela I a. Średnie dawki maksymalne (Dmax), średnie dawki minimalne (Dmin), średnie dawki średnie (Dśr) oraz średnia mediana dawki (Dmed) dla serca i LAD dla wszystkich pacjentek

	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)	Dśr (Gy)	Dmed (Gy)
Serce	42,10	0,57	5,08	1,87
LAD	41,46	3,21	30,03	32,22

Tabela I b. Średnie dawki maksymalne (Dmax), średnie dawki minimalne (Dmin), średnie dawki średnie (Dśr) oraz średnia mediana dawki (Dmed) dla serca i LAD dla pacjentek po leczeniu oszczędzającym

	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)	Dśr (Gy)	Dmed (Gy)
Serce	42,62	0,58	5,96	2,34
LAD	40,94	3,91	32,11	35,45

Tabela I c. Średnie dawki maksymalne (Dmax), średnie dawki minimalne (Dmin), średnie dawki średnie (Dśr) oraz średnia mediana dawki (Dmed) dla serca i LAD dla pacjentek po mastektomii

	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)	Dśr (Gy)	Dmed (Gy)
Serce	41,39	0,42	5,45	1,48
LAD	41,31	3,46	31,05	32,63

- wieńcowej lewej, następnie kieruje się ku przodowi i w dół w stronę koniuszka serca,
5. obserwowano znaczne różnice pomiędzy kolejnymi skanami tomografii w położeniu LAD, co związane jest z jej krętym przebiegiem, a co stwarzało trudności w interpolowaniu jej położenia na kolejnych skanach,
 6. w okolicy koniuszka serca naczynie jest tak małe, że rzadko jest widoczne,
 7. w około 1/3 górnej części serca LAD jest mało widoczna; należy poszukiwać okolicy przedniego rowka między komorami serca, gdzie to naczynie przebiega,
 8. w trakcie konturowania zaobserwowano, że LAD w 1/2 lub 1/3 długości serca przylega od wewnątrz do ściany klatki piersiowej (dotyczyło to większości pacjentek),
 9. obszar przylegania LAD do ściany klatki piersiowej był największy u kobiet z chorobami serca, a samo naczynie nie miało w przekroju okrągłego kształtu,
 10. w grupie młodych bardzo szczupłych chorych, zdarzały się przypadki, gdzie LAD i całe serce nie przylegały do ściany klatki piersiowej, więc deponowana dawka na te struktury była minimalna, ponadto przekrój naczyń tych pacjentek był okrągły – co ułatwiało jego identyfikację,
 11. u pacjentek z niższym wskaźnikiem masy ciała, cieńszą ścianą klatki piersiowej i/lub małą ilością tkanki tłuszczowej osierdzia, dawka na LAD była wyższa niż u pacjentek z dużymi ilościami osierdziejowej tkanki tłuszczowej, która izolowała LAD od ściany klatki piersiowej i zwiększała odległość między nimi,
 12. porównywanie konturowania LAD wykonywanego przez dwie osoby niezależnie nie wskazywało większych różnic; różnice zmniejszyły się jeszcze wyraźniej, gdy badający nabyli większe doświadczenie w lokalizowaniu naczyń i dokładności konturowania,
 13. gdy zgodnie z sugestiami innych autorów dodawano 1 cm marginesu wokół naczyń, ze względu na trudności w konturowaniu oraz ruchomość oddechową serca, wszystkie chore miały w tym obszarze LAD, bez różnicy kto konturował ten organ ryzyka; kiedy badający nabyli doświadczenia w konturowaniu, 0,5 cm margines był wystarczający.

Dyskusja

Badania kliniczne u pacjentek z rakiem piersi wykazują zysk z radioterapii uzupełniającej, zarówno po leczeniu oszczędzającym, jak i po amputacji gruczołu piersiowego, tam gdzie ryzyko nawrotu jest wysokie. Efektami ubocznym związanym z radioterapią jest wzrost liczby incydentów kardiologicznych, które mogą prowadzić do zgonów [3–5].

Promieniowanie może powodować 2 rodzaje chorób układu krążenia: choroby mikronaczyniowe oraz makronaczyniowe. Pierwsze z nich charakteryzują się spadkiem gęstości naczyń w sercu i wywołują przewlekłą chorobę niedokrwinną serca oraz zawał mięśnia w przebiegu ogniskowej

degeneracji. Natomiast w chorobach makronaczyniowych promieniowanie przyspiesza i/lub nasila rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych [6].

Obecnie stosuje się różne strategie w celu zminimalizowania efektów ubocznych leczenia systemowego i/lub radioterapii. Wśród nowoczesnych metod zmniejszenia kardiotoxyczności są m.in. techniki planowania radioterapii: wykorzystanie wiązek koplanarnych, energii megawoltowej, radioterapii techniką IMRT (*intensity-modulated radiotherapy*), napromienianie na wstrzymanym oddechu (*deep inspiration breath hold – DIBH*), spiralna tomoterapia czy napromienianie z wykorzystaniem specjalnych unieruchomień w pozycji na brzuchu dla kobiet po oszczędzającym leczeniu operacyjnym [2, 6].

Badania retrospektywne u pacjentek z rakiem piersi wykazały istotny wpływ promieniowania na serce i wzrost kardiotoxyczności, obserwowano korelację pomiędzy odsetkiem śmiertelności a objętością dawki zdeponowanej (*dose-volume histogram – DVH*) w narzędzie krytycznym, jakim jest serce [3–5].

Efekty uboczne indukowane radioterapią zależą od regionu serca, jaki jest w polu napromieniania. Badania sugerują, że takim ważnym obszarem są naczynia wieńcowe, a przede wszystkim LAD, która znajduje się blisko ściany klatki piersiowej. Konturowanie LAD wydaje się istotne jako badanie narządu krytycznego podczas radioterapii. Jego wyniki mogą wpływać na modyfikację strategii leczenia: zmianę techniki planowanej radioterapii, ilości wiązek i/lub ich kąta padania czy zmianę wagi poszczególnych wiązek [7, 8].

Wyniki wielu badań klinicznych wskazują, że kobiety z rakiem lewej piersi są narażone na wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, niż te z rakiem zlokalizowanym w piersi prawej [2, 4, 5]. Tanaka podaje, że u pacjentek z rakiem piersi otrzymujących radioterapię, odsetek śmiertelności z powodu choroby serca wynosił od 1,27 do 1,76 razy więcej niż u pacjentek, które nie miały radioterapii [9]. Borger i wsp. oszacowali, że dla pacjentek z rakiem lewej piersi, które otrzymywały radioterapię z wykorzystaniem pól stycznych w porównaniu z lokalizacją choroby w piersi prawej, wskaźnik ryzyka powikłań kardiologicznych wynosił 1,38 (95% przedział ufności: 1,09–2,15) [10].

Należy przy tym pamiętać, że chore na raka piersi są grupą, u której planowanie radioterapii jest bardzo trudne – zwłaszcza u kobiet po mastektomii, u których grubość ściany klatki piersiowej jest bardzo mała, co zwiększa ilość zdeponowanego promieniowania w tkankach miękkich i sprawia, że większa dawka i na większym obszarze jest podawana w miąższ płuca i/lub serca [2]. Badania jasno dowodzą, że każdy wzrost dawki o 1 Gy dla serca skutkuje wzrostem śmiertelności o 3% w ciągu 20 lat [2]. U chorych, u których przeprowadzono radioterapię ściany klatki piersiowej, obserwuje się asymptomatyczne zaburzenia perfuzji naczyń serca pojawiające się w ciągu 6 do 24 miesięcy od zakończenia radioterapii [11, 12]. Dostępne są pojedyncze prace, które wykluczają wpływ dawki promienio-

wania na serce, ale są to prace z poprzedniego wieku, gdzie planowanie i realizacja leczenia była inna i trudno jest się odnieść do tych rezultatów [2].

Największą trudnością w konturowaniu LAD jest to, że w większości ośrodków nie podaje się kontrastu podczas wykonywania TK do planowania radioterapii. To znacznie pogarsza widoczność przebiegu tego naczynia – zwłaszcza, że jest ono małe i o krętym przebiegu, a jego średnica najczęściej wynosi 3 mm (na koniuszku około 1 mm) [13].

Venarini i wsp. używali tomografii komputerowej z optymalną rozdzielczością obrazu dzięki detektorowi o wielkości 0,5 mm, jednak oddech pacjentek i kinetyka krążenia powodowały zatarcie obrazu, co sprawiało, że obrazowanie LAD było trudne [13]. Już w trakcie konturowania zaobserwowano, że zstępująca lewa tętnica wieńcowa w 1/2 lub 1/3 długości najczęściej przylega od wewnątrz do ściany klatki piersiowej. W tym miejscu LAD znajduje się także w pobliżu mostka, a z powodu lokalizacji i konieczności napromieniania całej ściany klatki piersiowej u chorych po amputacji piersi, po dodaniu marginesu do obszaru tarczowego (*clinical target volume* – CTV) najczęściej znajduje się w obszarze tarczowym (*planning target volume* – PTV). To pozwoliło na wyciągnięcie wniosków i wprowadzenie korekt w trakcie konturowania i planowania leczenia. Większą uwagę zaczęto zwracać na poprawność konturowania LAD oraz obszarów tarczowych tak, by ograniczyć jej objętość w polu wiązki terapeutycznej i/lub ograniczyć powstawanie w tym miejscu tzw. *hot spot*, czyli obszarów wysokiej dawki.

Venarini i wsp. ocenili u 25 chorych na raka piersi przed i po operacji oszczędzającej położenie lewej tętnicy wieńcowej oraz przedstawili praktyczne wytyczne dotyczące konturowania tej struktury. Podkreślają oni, że położenie LAD bywa w pewnych miejscach niewidoczne i należy je interpolować z poprzednich skanów oraz że artefakty powstałe z oddychania i bicia serca dodatkowo pogarszają jej widoczność [13].

Z kolei Jagsi i wsp. [14] ocenili w grupie 10 pacjentek wielkość przemieszczania się tętnicy wieńcowej i wykazali, że największe ruchy zstępującej lewej tętnicy wieńcowej są w kierunku góra–dół. Jednocześnie podkreślali, że dobra wizualizacja i możliwość konturowania pozwoliła na wykluczenie LAD z napromienianej objętości. Venarini i wsp. w swoim badaniu określili dawki dla narządów krytycznych, których przestrzeganie może wpłynąć na ich ochronę. I tak dla LAD wyliczyli maksymalną dopuszczalną dawkę, która wynosiła: dla D2% od 2,7 do 41,7 Gy, a V 25 Gy dla serca nie osiągała 6%, a najczęściej wynosiła 1,5% z odchyleniem standardowym \pm –2,1% [13].

Di Franco i wsp. [6] wskazali na trudności w konturowaniu LAD i jednocześnie zwrócili uwagę, że ze względu na trudności w konturowaniu oraz ruchomość oddechową serca powinno się dodawać 1 cm marginesu wokół naczynia [6]. Naszym zdaniem 0,5 cm margines może być wystarczający wokół LAD, pod warunkiem nabycia praktycznych umiejętności jej konturowania. Oczywiście u chorych z dużą ruchomością odde-

chową serca i trudnościami w wizualizacji naczynia dodanie 1 cm marginesu może być konieczne.

W przypadku chorych, które są obciążone chorobami kardiologicznymi, należy rozważać dobór innych technik planowania i realizacji radioterapii. Technika DIBH jest jednym ze sposobów zmniejszenia dawki promieniowania dla serca i naczyń wieńcowych [15–18]. Dzięki tej technice Dmax i Dmean dla tętnicy LAD zmniejszają się w przybliżeniu o 50–60%. Jest to użyteczna forma terapii, ale także bardzo czasochłonna, a przepustowość jest mniejsza. Ponadto, przy tej formie terapii chora musi dobrze współpracować w czasie całego procesu leczniczego, co czasem jest trudne lub wręcz niemożliwe.

Blank i wsp. [19] poinformowali, że czas wejścia na aparat i podania pierwszej frakcji leczenia na wolnym oddechu wynosi średnio 42 minuty, gdzie czas konwencjonalnego leczenia wynosił 15 minut [19].

Z naszych obserwacji wynika, że u pacjentek z większą ilością tkanki tłuszczowej i grubszą ścianą klatki piersiowej, dawka deponowana na obszar LAD była niższa niż u osób z cienką ścianą klatki piersiowej i/lub małą ilością tkanki tłuszczowej. Podobnie wskazuje Tanaka i wsp. [9]. U pacjentek z niższym wskaźnikiem masy ciała, cieńszą ścianą klatki piersiowej i małą ilością tkanki tłuszczowej osierdzia, dawka na LAD była wyższa, niż u pacjentek z dużymi ilościami osierdziejowej tkanki tłuszczowej, która izolowała LAD od ściany klatki piersiowej i zwiększała odległość między nimi. W analizie wielowymiarowej BMI był znacząco związany z Dmax, V 20 Gy i V 30 Gy. U chorych z BMI \leq 22 kg/m² i z BMI >22 kg/m² występowały znaczne różnice w dawce Dmean i V 40 Gy [9].

W badaniu Niedere i wsp. [20] średnia objętość naczynia LAD wynosiła 1,94 cm (1,28–2,86). Stosowano planowanie z wykorzystaniem techniki 3D I IMRT. Ponieważ u części pacjentek PTV był blisko naczynia LAD, niemożliwe było ograniczenie podawania tam dawki promieniowania. W przypadku planowania z wykorzystaniem techniki IMRT znacznie mniej deponowano w porównaniu z techniką 3D. I tak w przypadku małej objętości LAD 100% naczynia otrzymywało przepisaną dawkę, a w technice IMRT redukcja średniej dawki wynosiła 44%. Maksymalne akceptowalne dawki i objętości dla LAD, jakie przyjęli autorzy badania to: 60% maksymalnej dawki dla objętości LAD, 20% dawki dla 75% objętości LAD, 40% dawki dla 50% objętości LAD i 50% dawki dla 20% objętości LAD [20].

Podsumowanie

Konturowanie zstępującej lewej tętnicy wieńcowej jest trudne, ale może zmniejszać popromienne efekty uboczne, a więc dawać mniejszy odsetek incydentów kardiologicznych. Dzięki niemu można modyfikować planowanie i realizację leczenia radiologicznego w oparciu o położenie LAD. Jednak konieczne są dalsze perspektywne badania na dużych grupach chorych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Marta Biedka

Centrum Onkologii w Bydgoszczy
Oddział i Zakład Radioterapii
ul. Doktor Izabeli Romanowskiej 2
85–796 Bydgoszcz
e-mail: martabiedka@o2.pl

Received: 1 Jul 2019

Accepted: 3 Mar 2020

Piśmiennictwo

1. Kuźba-Kryszak T, Biedka M, Ziółkowski S, et al. Intraoperative radiotherapy using in breast cancers of women. *Onkol Radioter.* 2015(1): 22–30.
2. Correa CR, Das IJ, Litt HI, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(2): 508–516, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.037, indexed in Pubmed: 18339489.
3. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer—application of the relative seriality model. *Br J Radiol.* 1996; 69(825): 839–846, doi: 10.1259/0007-1285-69-825-839, indexed in Pubmed: 8983588.
4. Paszat LF, Vallis KA, Benk VMA, et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2007; 82(3): 294–300, doi: 10.1016/j.radonc.2007.01.004, indexed in Pubmed: 17276533.
5. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(6): 419–424, doi: 10.1093/jnci/dji067, indexed in Pubmed: 15770005.
6. Di Franco R, Ravo V, Nieddu V, et al. Detection of a numeric value predictive of increased dose to left anterior descending coronary artery (LAD) in radiotherapy of breast cancer. *Springerplus.* 2016; 5(1): 841, doi: 10.1186/s40064-016-2399-7, indexed in Pubmed: 27386290.
7. de Almeida CE, Fournier-Bidoz N, Massabeau C, et al. Potential benefits of using cardiac gated images to reduce the dose to the left anterior descending coronary during radiotherapy of left breast and internal mammary nodes. *Cancer Radiother.* 2012; 16(1): 44–51, doi: 10.1016/j.canrad.2011.07.244, indexed in Pubmed: 22071316.
8. Jagsi R, Moran J, Marsh R, et al. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(5): 1594–1603, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.072, indexed in Pubmed: 20832186.
9. Tanaka H, Hayashi S, Hoshi H. Cardiac counterclockwise rotation is a risk factor for high-dose irradiation to the left anterior descending coronary artery in patients with left-sided breast cancer who receiving adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery. *Nagoya J Med Sci.* 2014; 76(3–4): 265–272, indexed in Pubmed: 25741035.
10. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(4): 1131–1138, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.042, indexed in Pubmed: 17606332.
11. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(1): 214–223, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.029, indexed in Pubmed: 16111592.
12. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24(3): 286–292, doi: 10.1007/bf01728765, indexed in Pubmed: 9143466.
13. Vennarini S, Fournier-Bidoz N, Aristei C, et al. Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning. *Br J Radiol.* 2013; 86(1025): 20120643, doi: 10.1259/bjr.20120643, indexed in Pubmed: 23440165.
14. Jagsi R, Moran JM, Kessler ML, et al. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(1): 253–258, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.058, indexed in Pubmed: 17448878.
15. Borst GR, Sonke JJ, den Hollander S, et al. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(5): 1345–1351, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.006, indexed in Pubmed: 20207496.
16. Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, et al. 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(1): 42–50, doi: 10.3109/0284186X.2010.512923, indexed in Pubmed: 20843181.
17. Stranzl H, Zurl B. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? *Strahlenther Onkol.* 2008; 184(7): 354–358, doi: 10.1007/s00066-008-1852-0, indexed in Pubmed: 19016033.
18. Nemoto K, Oguchi M, Nakajima M, et al. Cardiac-sparing radiotherapy for the left breast cancer with deep breath-holding. *Jpn J Radiol.* 2009; 27(7): 259–263, doi: 10.1007/s11604-009-0336-1, indexed in Pubmed: 19714433.
19. Blank E, Willich N, Fietkau R, et al. Evaluation of time, attendance of medical staff, and resources during radiotherapy for breast cancer patients. The DEGRO-QUIRO trial. *Strahlenther Onkol.* 2012; 188(2): 113–119, doi: 10.1007/s00066-011-0020-0, indexed in Pubmed: 22241435.
20. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, et al. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol.* 2007; 2: 20, doi: 10.1186/1748-717X-2-20, indexed in Pubmed: 17547777.