

Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы

А.В. Бондаренко, Л.И. КORYTOVA, Е.А. Маслюкова, О.В. КORYTOV, Е.М. Муравник
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Елизавета Александровна Маслюкова, dr.maslyukova@mail.ru

Цель исследования — сравнить уровни лучевых нагрузок на органы риска при 3 вариантах облучения рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены дозиметрические планы лучевой терапии 20 больных раком молочной железы с левосторонней локализацией. Предлучевая подготовка включала 3 серии сканирования методом компьютерной томографии (КТ): в стандартной позиции пациентки на спине на свободном дыхании (ССД), в положении на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и в позиции на животе на свободном дыхании (ЖСД). Для 3 КТ-серий были выполнены дозиметрические расчеты 3D-планов. Для каждого варианта облучения оценивали дозо-объемные параметры органов риска. В частности, определяли объем сердца, получающий более 25 Гр (V_{25} сердца), средние дозы (D_{mean}) на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию (left anterior descending artery, LAD).

Результаты. Оконтурированный объем сердца при всех исследуемых вариантах варьировал в пределах 477–1056 см³, средний объем составил 769 см³. Наилучшие показатели V_{25} сердца, D_{mean} на сердце и LAD при включении в объем облучения молочной железы и аксиллярных лимфатических узлов были получены при применении методики СЗД (4,25 %, 3,13 Гр, 1,3 Гр соответственно) по сравнению с методикой ССД (9,49 %, 4,96 Гр, 1,95 Гр соответственно) и ЖСД-позицией (12,8 %, 9,06 Гр, 24,18 Гр соответственно) (V_{25} сердца: $p = 0,00153$; D_{mean} сердца: $p = 0,000$; D_{mean} LAD: $p = 0,00088$). Преимущества дозиметрических показателей ССД и СЗД оставались неизменными при добавлении в объем облучения над- и подключичных лимфатических узлов: для СЗД — V_{25} сердца 3,49 %, D_{mean} сердца 3,07 Гр, D_{mean} LAD 13,8 Гр; для ССД — 7,91 %, 4,99 Гр, 19,89 Гр соответственно (V_{25} сердца: $p = 0,00205$; D_{mean} сердца: $p = 0,004$; D_{mean} LAD: $p = 0,03$).
Заключение. Облучение больных раком молочной железы в положении СЗД способствовало статистически значимому снижению дозиметрических показателей: V_{25} сердца, D_{mean} на сердце и LAD.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, сердце, левая передняя нисходящая коронарная артерия, управляемая задержка дыхания

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-10-16

The comparison of the radiation load to the heart and the left anterior descending coronary artery for various modes of radiation treatment of the breast cancer patients

A.V. Bondarenko, L.I. Korytova, E.A. Maslyukova, O.V. Korytov, E.M. Muravnik
Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;
70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

Objective: the comparison of the radiation load to the organs at risk for three modes of radiation treatment of the breast cancer patients.

Materials and methods. The research includes the dosimetric radiation treatment plans for the 20 breast cancer patients with the left-side localization. They all underwent a computed tomography (CT) scan in standard supine position in free-breathing (FB), supine position with active breathing control (ABC) device in deep inspiratory breath hold, and prone position in free-breathing (PP). Three-dimensional treatment plans were made for all 3 CTs. The dose valuations for 3D-planning were carried out for three CT-series. For each mode of radiation the dose-volume parameters of organs at risk were estimated: heart volume exposed to more than 25 Gy (V_{25} heart), mean dose (D_{mean}) to the heart and left anterior descending coronary artery (LAD).

Results. For all cases the contoured heart volume varied from 477–1056 cm³, with medium volume 769 cm³. The best marks such as V_{25} heart, D_{mean} heart and D_{mean} LAD, were achieved with on supine position with ABC method (4.25 %, 3.13 Gy, 1.3 Gy, respectively) in comparison with FB (9.49 %, 4.96 Gy, 1.95 Gy, respectively) and PP (12.8 %, 9.06 Gy, 24.18 Gy, respectively) (V_{25} heart: $p = 0.00153$; D_{mean} heart: $p = 0.000$; D_{mean} LAD: $p = 0.00088$), when both the breast and the axillary nodes were included in the volume. The advantage of the dosimetric indexes for FB and ABC did not change while axillary and supraclavicular nodes were added to the radiation volume ABC (V_{25} heart 3.49 %, D_{mean} heart 3.07 Gy, D_{mean} LAD 13.8 Gy) in comparison with FB methods (V_{25} heart 7.91 %, D_{mean} heart 4.99 Gy, D_{mean} LAD 19.89 Gy) (V_{25} heart: $p = 0.00205$; D_{mean} heart: $p = 0.004$; D_{mean} LAD: $p = 0.03$).

Conclusion. Radiation treatment of the breast cancer patients in the position with ABC contributed to the statistically significant reduction of the dosimetric parameters: V_{25} heart, D_{mean} heart and D_{mean} LAD.

Key words: breast cancer, radiotherapy, heart, left anterior descending coronary artery, active breathing control

Введение

Органосохраняющие операции стали стандартным подходом при лечении рака молочной железы (РМЖ) [1]. Доказано, что адъювантная лучевая терапия (ЛТ) уменьшает частоту возникновения местных рецидивов и увеличивает показатели общей выживаемости [2]. При этом не исключено, что ЛТ РМЖ может стать причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ показывает значительное преобладание смертности, не связанной с РМЖ, в группе пациенток, получавших адъювантную ЛТ, по сравнению с не получавшими ее. Основной причиной смерти были заболевания сердечно-сосудистой системы [2]. Однако необходимо отметить, что эти результаты основываются на данных использования 2D-ЛТ. Современные технологии (3D-конформная ЛТ, IMRT, VMAT) снижают лучевую нагрузку на сердце и ипсилатеральное легкое, сохраняя адекватное покрытие объема мишени [3–6]. Несмотря на это, уровень доз на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию (left anterior descending artery, LAD) при проведении ЛТ в положении на спине остается высоким [7, 8]. S. C. Darby и соавт. доказали, что воздействие ионизирующего излучения на сердце значительно увеличивает риск развития ишемической болезни сердца впоследствии. Авторы сообщают, что каждый 1 Гр в средней дозе, попадающей на сердце, увеличивает риск поражения главных коронарных сосудов на 7,4 % [9]. Снижение лучевой нагрузки на органы риска имеет первостепенное значение в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни больных РМЖ и, соответственно, увеличением вероятности развития поздних осложнений.

Изучение разных вариантов облучения и позиционирования пациентов в целях снижения дозы на органы риска и сравнения покрытия мишени показало, что проведение ЛТ с управляемой задержкой дыхания приводит к снижению лучевой нагрузки на сердце и легкие, так как на вдохе происходит пространственное разобщение сердца и облучаемого объема мишени и снижение плотности легочной ткани [10].

Считается, что облучение в положении на животе также позволяет снизить лучевую нагрузку на сердце и легкое [11, 12]. Преимущества ЛТ в этой позиции по сравнению с положением на спине – уменьшение облучаемого объема легочной ткани у всех больных и уменьшение объема сердца, подвергающегося облучению, в большей мере у пациенток с большим объемом молочных желез ($\geq 1000 \text{ см}^3$) [11–13].

Цель настоящего исследования – проспективное сравнение 3 различных вариантов полного облучения молочной железы с включением или без включения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ): стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), положение на спине с управляемой

задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и положение на животе на свободном дыхании (ЖСД).

Материалы и методы

В РНЦРХТ для анализа были отобраны дозиметрические планы ЛТ 20 больных РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого исследуемого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе 3 серий компьютерно-томографических сканов без использования внутривенного контрастирования:



Рис. 1. Предлучевая подготовка, укладка пациентки: а – положение на спине, на свободном дыхании; б – положение на животе; в – положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха

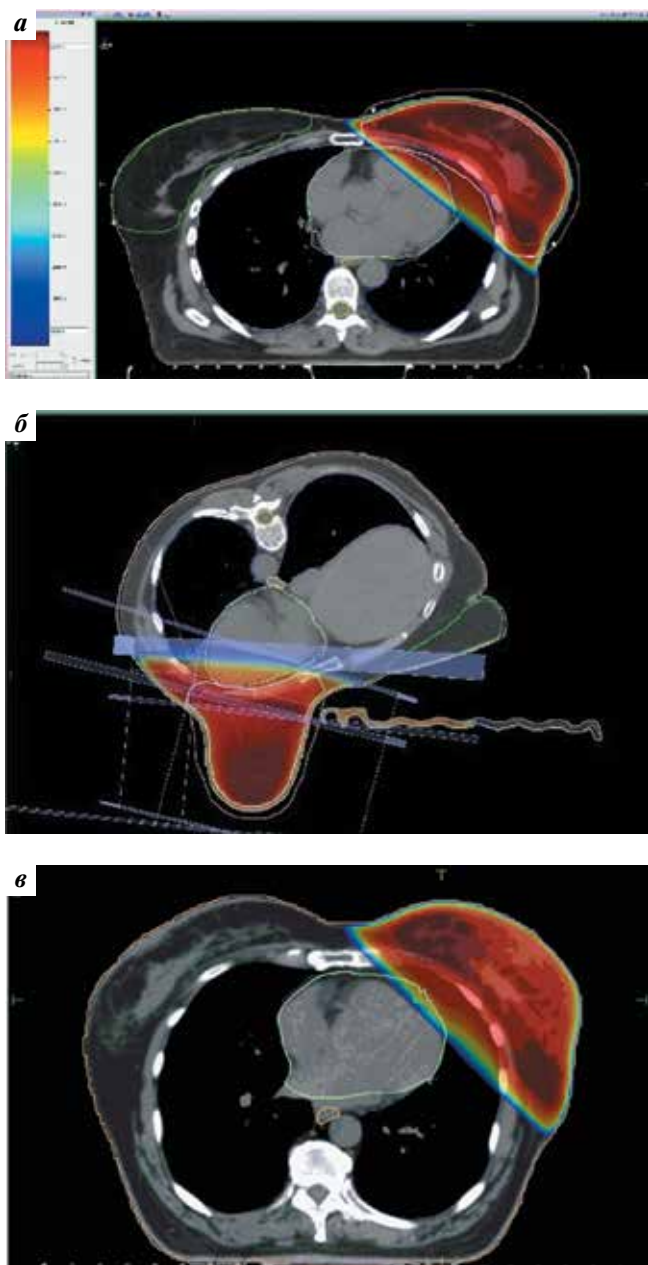


Рис. 2. Дозиметрическое распределение при различных методиках: а — положение на спине, на свободном дыхании; б — положение на животе; в — положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха

1) в положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board на свободном дыхании, с включением или без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2; рис. 1а);

2) в положении лежа на животе с использованием prone-board с включением или без включения подмышечных ЛУ (план 3/4; рис. 1б);

3) в положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board с задержкой дыхания, с включением или без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (прибавка

на планируемый объем мишени (planning target volume, PTV) 1,0 см) (план 5/6; рис. 1в);

4) в положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board с задержкой дыхания, с включением или без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (прибавка на PTV 0,5 см) (план 7/8; рис. 1в).

Для активного управления задержкой дыхания на высоте вдоха применяли устройство ABC (Elekta, Швеция), конструктивно состоящее из персонального компьютера с установленным на нем специальным программным обеспечением, спирометра, дыхательной трубки (для дыхания пациента на протяжении всей процедуры ЛТ). Встроенный в дыхательную трубку клапан после прохождения через спирометр порогового объема воздуха (установленного индивидуально в ходе тренировки) прерывает дыхательный цикл на заданной величине.

Использовали среднее фракционирование. Доза за фракцию составляла 3 Гр, физическая суммарная очаговая доза (СОД_{физ}) на молочную железу — 42 Гр, СОД_{физ} в случае включения над- и подключичных ЛУ — 39 Гр. Планирование осуществляли стандартными противолежащими полями с добавлением 2–3 сегментов к каждому полю. Облучение проводили фотонами высоких энергий (рис. 2).

Данные компьютерной томографии передавались на станцию дозиметрического планирования (Хю, Elekta, Швеция). Сердце и LAD оконтуривали в соответствии с рекомендациями М. Feng и соавт., предложивших атлас по оконтуриванию сердца и коронарных артерий [14]. Все этапы предлучевой подготовки проводились одной и той же командой, включавшей врача-топометриста и радиотерапевта.

Дозо-объемные гистограммы были сгенерированы для всех оконтуренных структур во всех планах для каждой пациентки. Для LAD и сердца определяли среднюю (D_{mean}) и максимальную (D_{max}) дозы облучения, а также долю от объемов (в %), получивших дозы $\geq 8,33$ Гр ($V_{8,33}$), 12,5 Гр ($V_{12,5}$), 16,67 Гр ($V_{16,67}$), 20,83 Гр ($V_{20,83}$) и 25 Гр (V_{25}), пересчитанных для режима среднего фракционирования при α/β сердца, равном 3.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 12. Для сравнения дозо-объемных параметров использовали описательную статистику и дисперсионный анализ, направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путем исследования значимости различий в средних значениях, позволяющий сравнивать средние значения 3 и более групп (ANOVA). Для всех тестов статистически значимым принимали уровень $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении D_{mean} сердца наилучшие (наименьшие) результаты достигнуты в группе СЗД,

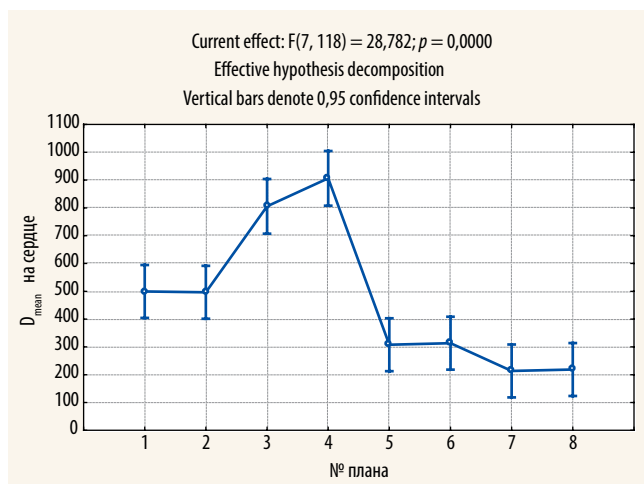


Рис. 3. Сравнение D_{mean} на сердце в группах исследования

наихудшие — в позиции ЖСД (рис. 3, табл. 1). В случае, когда в зону облучения входили только молочная железа и аксиллярные ЛУ, наилучшие значения D_{mean} сердца зафиксированы в положении СЗД, а наихудшие — в положении ЖСД ($p = 0,000$) (рис. 4, см. табл. 1). При включении в зону облучения над- и подключичных ЛУ (сравнивали методики ССД и СЗД), наименьшие значения D_{mean} сердца были получены в положении СЗД ($p = 0,004$) (рис. 5, см. табл. 1). Облучение над- и подключичных ЛУ в положении на животе технически не представляется возможным.

Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке V_{25} сердца. Наибольшие значения получены

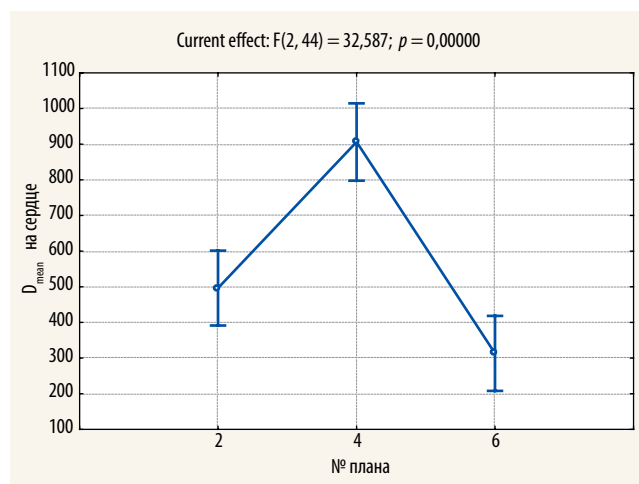


Рис. 4. Сравнение D_{mean} на сердце без облучения над- и подключичных лимфатических узлов

в положении ЖСД, наименьшие — в положении СЗД вне зависимости от облучения над- и подключичных ЛУ. Различия были статистически значимы (рис. 6, 7, табл. 2).

Схожие результаты получены для D_{mean} LAD — достоверно более низкие дозы на LAD приходятся в положении СЗД по сравнению с ССД и ЖСД в случае, если не облучаются над- и подключичные ЛУ ($p = 0,00088$) (табл. 3, 4). При облучении над- и подключичных ЛУ также было отмечено преимущество методики СЗД над ССД ($p = 0,03260$) (табл. 3, 5).

Сравнение всех выбранных нами показателей продемонстрировало наличие следующих закономерностей:

Таблица 1. Сравнение D_{mean} на сердце при различных вариантах облучения

Группа	n	Средняя доза, сГр	Медиана дозы, сГр	Минимальная доза, сГр	Максимальная доза, сГр	Std. Dev.	St.
Все серии	160	464,0810	421,5000	82,0000	1395,7000	307,2316	27,37036
План 1	20	499,5188	480,0000	219,2000	806,2000	158,2998	39,57496
План 2	20	496,6250	476,9500	200,8000	821,7000	164,4488	41,11219
План 3	20	805,6467	778,2000	417,3000	1316,5000	272,9936	70,48665
План 4	20	906,3067	857,4000	511,3000	1395,7000	274,6529	70,91508
План 5	20	307,7375	256,5500	100,2000	759,6000	188,8379	47,20948
План 6	20	313,2750	270,4500	110,7000	701,3000	173,7606	43,44015
План 7	20	213,6625	153,0500	82,0000	532,3000	133,1039	33,27597
План 8	20	218,8625	167,0000	87,6000	486,9000	122,0552	30,51380

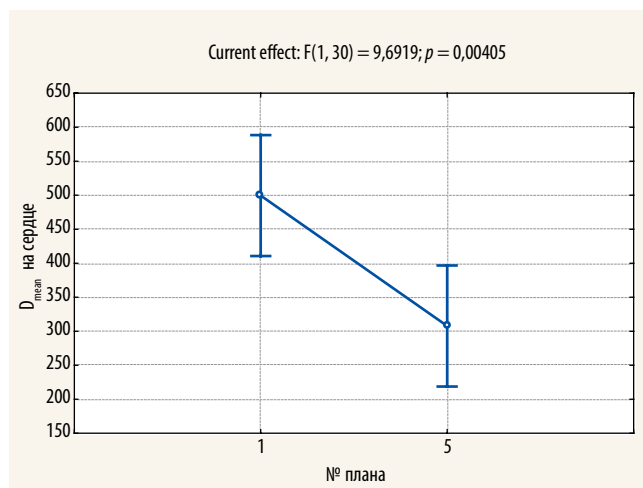


Рис. 5. Сравнение D_{mean} на сердце при включении в зону облучения над- и подключичных лимфатических узлов

Таблица 2. Уровни $V_{8,33}$, $V_{12,5}$, $V_{16,67}$, $V_{20,83}$, V_{25} сердца при облучении в разных положениях тела

Группа	$V_{8,33}$	$V_{12,5}$	$V_{16,67}$	$V_{20,83}$	V_{25}
Все серии	13,25063	10,701470	9,2115870	7,808254	6,669151
План 1	12,67687	10,887500	9,7150000	8,773750	7,917063
План 2	17,08000	12,771880	11,491250	10,454370	9,495625
План 3	25,93067	21,606000	18,380000	15,098000	12,822670
План 4	27,63667	22,260670	18,912000	15,330000	12,698670
План 5	6,93500	5,557188	4,740625	4,082500	3,496250
План 6	9,32000	7,726250	6,591250	5,490000	4,256875
План 7	4,06375	3,110625	2,526250	2,083750	1,715000
План 8	4,05375	3,095625	2,515625	2,079375	1,712500

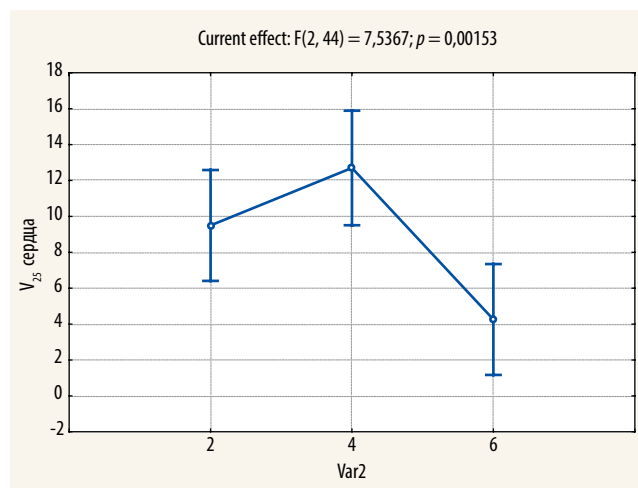


Рис. 6. Сравнение V_{25} сердца при включении в зону облучения над- и подключичных лимфатических узлов

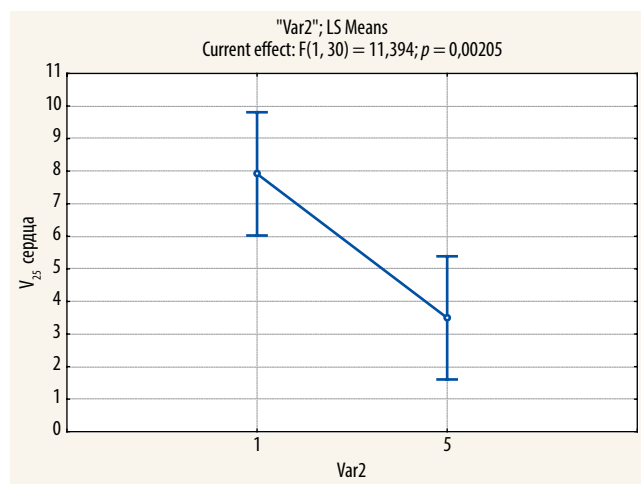


Рис. 7. Сравнение V_{25} сердца без облучения над- и подключичных лимфатических узлов

Таблица 3. Сравнение D_{mean} на левую переднюю нисходящую коронарную артерию при различных вариантах облучения

Группа	n	Средняя доза, сГр	Медиана дозы, сГр	Минимальная доза, сГр	Максимальная доза, сГр	Std. Dev.	St.
Все серии	160	1669,563	1852,400	212,000	3671,200	883,9735	78,75062
План 1	20	1989,331	2131,700	737,500	2826,700	626,1240	156,53100
План 2	20	1955,694	2076,250	735,300	2817,800	615,4277	153,85690
План 3	20	2309,400	2334,400	1170,000	3172,600	576,6749	148,89680
План 4	20	2418,633	2394,200	1305,300	3244,600	595,7888	153,83200
План 5	20	1388,456	1306,750	314,200	3671,200	870,9292	217,73230
План 6	20	1380,856	1291,500	335,700	3655,700	855,0114	213,75290
План 7	20	988,875	743,400	212,000	3271,700	804,1131	201,02830
План 8	20	1012,069	749,350	216,000	3359,400	817,1166	204,27920

Таблица 4. Сравнение дозиметрических показателей при облучении в различных позициях без включения над- и подключичных лимфатических узлов

Показатель	Позиция			p
	на спине на свободном дыхании	на животе на свободном дыхании	на спине с управляемой задержкой дыхания	
D _{mean} сердца, Гр	496,6250	906,3067	313,2750	0,00000
D _{mean} левой передней нисходящей коронарной артерии, Гр	1955,694	2418,633	1380,856	0,00088
V ₂₅ сердца, %	9,495625	12,82267	4,256875	0,00153

Таблица 5. Сравнение дозиметрических показателей при облучении в различных позициях при включении над- и подключичных лимфатических узлов

Показатель	Позиция		p
	на спине на свободном дыхании	на спине с управляемой задержкой дыхания	
D _{mean} сердца, Гр	499,5188	307,7375	0,00405
D _{mean} левой передней нисходящей коронарной артерии, Гр	1989,331	1388,456	0,03260
V ₂₅ сердца, %	7,917063	3,496250	0,00205

1) при включении в зону облучения только молочной железы и аксиллярных ЛУ позиция СЗД является оптимальной с точки зрения снижения лучевой нагрузки на сердце и LAD;

2) методика ЖСД оказалась наихудшей по всем параметрам.

Все результаты были статистически значимыми (см. табл. 4).

Анализ значений D_{mean} LAD, D_{mean} сердца и V₂₅ сердца при использовании методик ССД и СЗД с включением в зону облучения над- и подключичных ЛУ также выявил преимущество СЗД по всем показателям (см. табл. 5).

Обсуждение

Низкие дозы на органы риска и адекватное покрытие мишени – необходимые условия для снижения токсичности ЛТ у больных РМЖ, продолжительность жизни которых увеличивается благодаря новым комбинированным методам лечения.

В нашем исследовании установлены наименьшие дозы на сердце и LAD в положении лежа на спине с применением активного управления дыханием по сравнению с позициями на спине и на животе на свободном дыхании. Эти результаты сопоставимы с данными других исследований [11, 13, 15–22]. Как было продемонстрировано J.P. Chino и соавт., наибольшие дозы на сердце в положении на животе объясняются смещением сердца кпереди в среднем на 19 мм [23].

Это первое в России исследование, сравнивающее между собой дозиметрические показатели дозо-объемного распределения на органы риска 3 методик. В отличие от опубликованных работ иностранных авторов, мы также сравнили позиции ССД и СЗД в тех случаях, когда в зону облучения дополнительно включались над- и подключичные ЛУ.

Главное преимущество методики активного управления дыханием при проведении ЛТ в положении на спине – снижение дозы на сердце и LAD. С использованием этой методики возможно проведение ЛТ дополнительно на область регионарных ЛУ [24], что и подтвердилось в нашем исследовании. Недостатком методики проведения ЛТ с активным управлением дыханием является необходимость предварительного обучения и тренинга пациентов, которые должны быть в хорошей физической форме и способны реализовывать грудной, а не брюшной тип дыхания. Использование управления дыханием удлиняет время процедуры ЛТ из-за сокращения рабочего цикла [18, 25, 26]. При сравнении этих методик для принятия решения следует учитывать не только дозы на органы риска, но и техническую воспроизводимость.

По нашему мнению, дальнейшее снижение лучевой нагрузки на органы риска может быть достигнуто путем улучшения контроля за мишенью (за счет исключения смещения грудной стенки во время дыхательного цикла) и соответственно уменьшения прибавки на PTV.

Все лечебные методики имеют свои преимущества и недостатки. Мы рекомендуем в каждом конкретном случае принимать индивидуальное решение при подготовке плана ЛТ.

Выводы

Снижение дозы на органы риска может быть достигнуто путем реализации ЛТ в положении СЗД. Это наилучшая из исследуемых методик для снижения дозы на сердце и LAD.

Методика проведения ЛТ в положении на животе не оправдала наших ожиданий в отношении снижения лучевой нагрузки на сердце, а наоборот, имела наихудшие результаты по показателям дозо-объемного распределения на исследуемые органы риска.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152. PMID: 12393820.
2. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. 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 randomized trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7. PMID: 16360786.
3. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P. et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):501–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.058. PMID: 18374500.
4. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E. et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol* 2011;100(2):241–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.01.004. PMID: 21316783.
5. 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(3):287–92. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.11.001. PMID: 22284640.
6. Muren L.P., Maurstad G., Hafslund R. et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 2002;62(2):173–83. PMID: 11937244.
7. Ares C., Khan S., Macartain A.M. et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):685–97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.062. PMID: 19615828.
8. Hayden A.J., Rains M., Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012;56(4):464–72. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02405.x. PMID: 2288365.
9. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Engl J Med* 2013;368(11):987–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825. PMID: 23484825.
10. Korreman S.S., Pedersen A.N., Aarup L.R. et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1375–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.046. PMID: 16750314.
11. Kirby A.M., Evans P.M., Donovan E.M. et al. Prone versus supine positioning for whole and partial breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiother Oncol* 2010;96(2):178–84. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.05.014. PMID: 20561695.
12. Lymberis S.C., deWyngaert J.K., Parhar P. et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(4):902–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.040. PMID: 22494590.
13. Buijsen J., Jager J.J., Bovendeerd J. et al. Prone breast irradiation for pendulous breasts. *Radiother Oncol* 2007;82(3):337–40. PMID: 16978722.
14. Feng M., Moran J.M., Koelling T. 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(1):10–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058. PMID: 20421148.
15. Formenti S.C., DeWyngaert J.K., Jozsef G., Goldberg J.D. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 2012;308(9):861–3. DOI: 10.1001/2012.jama.10759. PMID: 22948692.
16. Griem K.L., Fetherston P., Kuznetsova M. et al. Three-dimensional photon dosimetry: a comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):891–9. PMID: 14529796.
17. Kirby A.M., Evans P.M., Helyer S.J. et al. A randomised trial of supine versus prone breast radiotherapy (SuPr study): comparing set-up errors and respiratory motion. *Radiother Oncol* 2011;100(2):221–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.11.005. PMID: 21159397.
18. Korreman S.S., Pedersen A.N., Notttrup T.J. et al. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol* 2005;76(3):311–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.07.009. PMID: 16153728.
19. Mason N., Macfarlane D., Guidi R. et al. A prone technique for treatment of the breast, supraclavicular and axillary nodes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012;56(3):362–7. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02389.x. PMID: 22697337.
20. Pedersen A.N., Korreman S., Nyström H., Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72(1):53–60. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.03.012. PMID: 15236874.
21. Stegman L.D., Beal K.P., Hunt M.A. et al. Long-term clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):73–81. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.054. PMID: 17337131.
22. Verhoeven K., Sweldens C., Petillion S. et al. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):123–9. DOI: 10.1016/j.prro.2013.07.005. PMID: 24890353.
23. Chino J.P., Marks L.B. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):916–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.001. PMID: 18262103.
24. Remouchamps V.M., Vicini F.A., Sharpe M.B. et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):392–406. PMID: 12527053.
25. Latty D., Stuart K.E., Wang W., Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 2015;62(1):74–81. DOI: 10.1002/jmrs.96. PMID: 26229670.
26. Vikström J., Hjelstuen M.H., Mjaaland I., Dybvik K.I. 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. PMID: 20843181.