



Praca poglądowa/Review paper

## Problem kardiotoksyczności radioterapii raka piersi

### Cardiotoxicity in breast cancer radiotherapy

Anna Adamska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Radioterapii Onkologicznej I z Izbą Przyjęć

---

#### Streszczenie

Rak piersi rozpoznawany jest rocznie u ponad miliona kobiet na świecie. Zgodnie z obecnym standardem wiele z nich otrzyma złożone, wielodyscyplinarne leczenie, którego nieodłącznym elementem pozostaje radioterapia. Promieniowanie jonizujące jest znanym czynnikiem uszkadzającym serce. Wykazano, że popromienna choroba serca (RRHD – radiation-related heart disease) może wystąpić już po dawkach < 20Gy i ujawnić się dopiero po dłuższym okresie latencji, zwykle przekraczającym dekadę. Wielkość ryzyka RRHD wciąż nie jest dobrze poznana, wydaje się jednak, iż nie istnieje dawka progowa, poniżej której to ryzyko by nie występowało. W ostatnich latach o ryzyku powikłań kardiologicznych u pacjentek napromienianych z powodu raka piersi dyskutowano wielokrotnie; zagadnienie to pojawia się zarówno w piśmiennictwie jak i jako stały element prezentacji konferencyjnych. Poniżej spleciono ze sobą krótki przegląd piśmiennictwa z omawianego zakresu wraz ze streszczeniem bardzo interesującej prezentacji dotyczącej stanu obecnej wiedzy na temat kardiotoksyczności radioterapii raka piersi pt. 'Cardiac Issues in Breast Irradiation', którą przedstawił dr David E. Wazer z Tufts University School of Medicine w Bostonie oraz Alpert Medical School of Brown University w Providence na 56. Dorocznym Spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (American Society for Radiation Oncology - ASTRO) w 2014r. w San Francisco.

#### Abstract

Breast cancer is diagnosed annually in over one million women worldwide. According to the current standard, many of them will receive a complex, multidisciplinary treatment, with radiotherapy remaining a necessary part of it. Ionizing radiation is a known cardiotoxic agent. It has been demonstrated that radiation-related heart disease (RRHD) may already occur at doses < 20Gy and reveal after a long period of latency, usually after more than a decade. The extent of RRHD risk remains largely unknown, but it seems that there is no threshold value below which the risk would not occur. In recent years, the risk of cardiac complications in patients irradiated for breast cancer has been extensively discussed; the issue appears both in literature and as a permanent part of conference presentations. Below is a brief literature review of the subject including a summary of a very interesting presentation concerning the current state of knowledge

---

Adres do korespondencji

lek. med. Anna Julia Adamska

Oddział Radioterapii Onkologicznej I z Izbą Przyjęć

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

e-mail: [anna.adamska@wco.pl](mailto:anna.adamska@wco.pl)

on cardiotoxicity post breast cancer radiotherapy called “Cardiac Issues in Breast Irradiation” presented by David E. Wazer from Tufts University School of Medicine, Boston, and Alpert Medical School of Brown University, Providence, at the 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) in 2014 in San Francisco.

*Słowa kluczowe:* piersi, radioterapia, powikłania kardiologiczne, popromienne uszkodzenie serca

*Keywords:* breast cancer, radiotherapy, cardiac complications, post-radiation cardiotoxicity

---

## Wstęp

Rak piersi jest drugim najczęstszym nowotworem na świecie. W 2012 roku odnotowano niemal 1,7 miliona nowych zachorowań u kobiet [1]. Według KRN w Polsce liczba zachorowań na nowotwory złośliwe piersi wynosiła w 2013 roku ponad 17.000 [2]. Zgodnie z obecnie obowiązującym standardem chore powinny otrzymać złożone, wielodyscyplinarne leczenie, którego nieodłącznym elementem pozostaje radioterapia. Naturalnym jest, że każdej dyskusji dotyczącej określonej metody leczenia towarzyszą pytania o potencjalne i faktyczne skutki uboczne a spodziewany zysk z terapii musi być zestawiony z wynikającymi z niej powikłaniami. Postępy w różnych dziedzinach leczenia onkologicznego, włącznie z radioterapią i leczeniem systemowym, doprowadziły do lepszego rokowania u chorych z nowotworami i dłuższych przeżyć całkowitych a zatem można spodziewać się również większej ilości późnych powikłań, w tym sercowo-naczyniowych (CVD – cardiovascular disease) [3-6]. Rola tych powikłań może być tym bardziej znacząca, że schorzenia kardiologiczne stanowią główną przyczynę śmiertelności w populacji ogólnej w krajach rozwiniętych, odpowiadając nawet za 30 - 50% zgonów.

Promieniowanie jonizujące jest znanym czynnikiem uszkodzającym serce. Wiedza ta oparta jest głównie na obserwacji chorych po leczeniu choroby Hodgkina, w której od lat stosowano istotne dawki radioterapii > 30Gy (pola płaszczowe) ale w ostatnich latach wykazano, że popromienna choroba serca (RRHD – radiation-related heart disease) może wystąpić już po dawkach < 20Gy. Przy niższych dawkach radioterapii, jak w przypadku pooperacyjnego leczenia raka piersi, gdzie średnia dawka w sercu, według różnych źródeł, zawiera się między 3- 17Gy, RRHD może ujawnić się dopiero po dłuższym okresie latencji, zwykle przekraczającym dekadę. Wielkość ryzyka RRHD wciąż nie jest dobrze poznana, wydaje się jednak, niestety, iż nie istnieje dawka progowa, poniżej której to ryzyko by nie występowało [7].

W ostatnich latach o ryzyku powikłań kardiologicznych u pacjentek napromieniowanych z powodu raka piersi dyskutowano wielokrotnie; zagadnienie to pojawia się zarówno w piśmiennictwie jak i jako stały element prezentacji konferencyjnych. Poniżej spleciono ze sobą krótki przegląd piśmiennictwa z omawianego zakresu wraz ze streszczeniem bardzo interesującej prezentacji pt. ‘Cardiac Issues in Breast Irradiation’ dotyczącej stanu obecnej wiedzy na temat kardiotoxyczności radioterapii raka piersi, którą przedstawił dr David E. Wazer z Tufts University School of Medicine w Bostonie oraz Alpert Medical School of Brown University w Providence na 56. Dorocznym Spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (American Society for Radiation Oncology - ASTRO) w 2014r. w San Francisco.

## Patologia

Wyrazem uszkodzeń popromiennych w sercu mogą być następujące zjawiska patologiczne: zapalenie osierdzia, zwłóknienie osierdzia, rozlane włóknienie mięśnia sercowego i wreszcie choroba naczyń wieńcowych (CAD – coronary artery disease). Oczywiście, żadna z tych zmian nie jest swoista dla napromieniania, może pojawić się z wielu różnych przyczyn. Radioterapia nie powoduje natomiast bezpośredniego uszkodzenia myocytów – są to komórki zróżnicowane, dość odporne na cytotoksyczny efekt promieniowania. Popromienna niewydolność serca bierze się zatem z wtórnego uszkodzenia myocytów przez niedokrwienie wynikające ze zniszczenia naczyń włosowatych. To właśnie makro- i mikroangiopatie w sercu uważane są za przyczynę, odpowiednio, przyspieszonej miażdżycy naczyń wieńcowych oraz przewlekłego niedokrwienia i zwłóknienia mięśnia sercowego, których manifestacją kliniczną może być choroba niedokrwienna serca w każdej ze

swoich postaci (stabilna i niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i przewlekła choroba niedokrwienna serca). O ile miażdżycy naczyń wieńcowych rozwija się powoli, w ciągu lat-dekad, to uszkodzenie naczyń włosowatych następuje już w ciągu kilku miesięcy od napromieniania.

Wzrost zachorowalności i śmiertelności z powodu choroby naczyń wieńcowych u osób poddawanych napromienianiu tłumaczony jest dwoma hipotezami. Pierwsza zakłada, że zwiększona częstość zawałów serca po radioterapii wynika z przyspieszonego rozwoju miażdżycy tętnic, która normalnie związana jest z wiekiem, natomiast tu powoduje zachorowania u młodszych osób. Druga teoria mówi o zwiększonej liczbie zgonów w wyniku zawałów serca będących konsekwencją zmniejszonej tolerancji mięśnia sercowego na ostre niedokrwienie z powodu istniejącego już popromiennego przewlekłego niedokrwienia myocytów.

## Patofizjologia

W swoim wykładzie dr Wazer przytoczył wyniki badania zmian regionalnego odkształcenia mięśnia serca (SRI - strain rate imaging) po napromienianiu piersi polami tangencjalnymi [8]. SRI jest nową metodą echokardiografii, która umożliwia dokładny pomiar odcinkowej funkcji serca. W cytowanym badaniu wykazano w SRI, w przeciwieństwie do klasycznej echokardiografii, regionalne, subkliniczne zmniejszenie odkształcenia mięśnia przedniej ściany serca trwające jeszcze do 14 miesięcy od napromieniania. Zmiany dotyczyły jedynie pacjentek po lewostronnym napromienianiu piersi, gdzie średnia dawka na serce oraz średnia dawka na lewą komorę w obu przypadkach wynosiła  $9 \pm 4$  Gy; nie stwierdzono natomiast redukcji regionalnych odkształceń w sercu po radioterapii prawej piersi (średnie dawki na serce i na lewą komorę wynosiły odpowiednio  $4 \pm 4$  Gy i  $1 \pm 0.4$  Gy). Nieznane pozostaje znaczenie kliniczne tego odkrycia. Innym badaniem, w którym wykazano nieprawidłową ruchomość ścian serca po lewostronnej radioterapii jest badanie Marksa i wsp. z 2005r. [9]. U pacjentek wykonywano SPECT przed leczeniem i w regularnych odstępach czasu po radioterapii celem oceny zmian perfuzji, kurczliwości mięśnia sercowego i frakcji wyrzutowej. Wykazano nowe defekty perfuzji po 6, 12, 18 i 24 miesiącach u odpowiednio 27, 29, 38 i 42% pacjentek. Jeżeli < 5% lewej komory znajdowało się w polu napromienianym to zmniejszenie perfuzji obserwowano u 10-20% pacjentek; gdy w polu było > 5% objętość lewej komory to zaburzenia stwierdzano aż u 50 – 60% chorych. Wtórnie do zmniejszonego przepływu stwierdzono zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego, które dotyczyły odpowiednio: 12 – 14% i 0 – 9% chorych. W kolejnym badaniu, również na podstawie SPECT, zaburzenia perfuzji (zarówno odwracalne jak i nieodwracalne) były wykrywane jeszcze po 5 latach u 71% pacjentek; większość z nich w obrębie koniuszka serca. Również tutaj nieznane jest znaczenie kliniczne tego zjawiska [10]. W niedawno opublikowanym szwedzkim badaniu wykazano z kolei, że istnieje bezpośredni związek pomiędzy radioterapią a konkretną lokalizacją zwężenia w tętnicach wieńcowych (np. zwiększone ryzyko zwężenia w środkowym i dystalnym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej) [11].

## Klinika – czy zjawiska patofizjologiczne przekładają się na długość życia pacjentek?

W swojej prezentacji na ASTRO 2014 dr Wazer przytoczył kilka doniesień, w których analizowano wpływ radioterapii na czas przeżyć całkowitych (w tym śmiertelność pacjentek z przyczyn nieonkologicznych); między innymi przypomniał wyniki metaanalizy EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) z 2000r., w której oceniano rolę radioterapii w redukcji wznów miejscowych i śmiertelności z powodu nowotworu [12]. Wykazano w niej, że z jednej strony śmiertelność powodowana rakiem piersi była zmniejszona o 4.8% ( $2p= 0.0001$ ) ale jednocześnie po radioterapii wzrosła śmiertelność pacjentek z innych przyczyn, głównie sercowo-naczyniowych, o 4.1% ( $2p= 0.0003$ ). 20-letnie przeżycia chorych po radioterapii sięgały 37.1% w porównaniu z 35.9% w grupie kontrolnej (tj. po samodzielnym leczeniu operacyjnym). Z innej znanej metaanalizy EBCTCG z 2005r. wynikają podobne wnioski – z wpływem czasu po napromienianiu istotnie wzrasta u pacjentek śmiertelność z powodu chorób serca ( $HR= 1.27$ ;  $p= 0.0001$ ) [13].

Na pytanie dotyczące śmiertelności spowodowanej chorobami serca po radioterapii próbowano również odpowiedzieć analizując dane z amerykańskiego rejestru nowotworów Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – wyniki opublikowano w Lancet w 2005r. [14]. Spośród ponad 300 000 pacjentek zarejestrowanych w bazie danych wyodrębniono chore po lewo- i prawostronnej radioterapii przeprowadzonej w latach 1973-2001 a następnie prospektywnie obserwowano i odnotowywano przyczyny ich zgonów. Dla

kobiet diagnozowanych i napromienianych w latach 1973-82 współczynnik śmiertelności sercowej (guzy lewo- vs prawostronne) wynosił 1.20 (95% CI 1.04-1.38) poniżej 10 lat po leczeniu, 1.42 (1.11-1.82) 10-14 lat po leczeniu i 1.58 (1.29-1.95) po 15 latach (trend:  $2p=0.03$ ). Dla kobiet diagnozowanych i napromienianych w latach 1983-92 współczynnik śmiertelności sercowej wynosił 1.04 (0.91-1.18) < 10 lat i 1.27 (0.99-1.63) ≥ 10 lat. Z kolei dla kobiet diagnozowanych i napromienianych w latach 1993-2001 współczynnik wynosił 0.96 (0.82-1.12) w 10-letniej obserwacji. Wykazane zostało, że ryzyko zgonu z przyczyn kardiologicznych zwiększa się i rozwija z biegiem czasu; dotyczy to jednakże radioterapii lewej piersi według schematów i technik z lat 70' i 80'. Wydaje się zatem, że postępy jakie zostały poczynione w zakresie planowania i technik realizacji leczenia powinny to ryzyko zmniejszyć.

### **Dawka radioterapii a ryzyko powikłań kardiologicznych**

Wzrost współczynnika zachorowań na chorobę niedokrwienną serca jest proporcjonalny do średniej dawki radioterapii na serce, rozpoczyna się już 5 lat po ekspozycji i utrzymuje się przez co najmniej 20 lat. Po przeanalizowaniu zależności między przebytą radioterapią a późniejszymi incydentami wieńcowymi w populacji szwedzkiej i duńskiej [15] oszacowano wielkość współczynnika istotnych zdarzeń wieńcowych i wykazano, że wzrasta on liniowo z przyrostem średniej dawki na serce o 7.4% na każdy grej (Gy) (95% CI, 2.9 to 14.5;  $P<0.001$ ), bez wyraźnej dawki progowej. W przedziale dawek ≤ 2 Gy, 2-4Gy, 5-9Gy lub ≥ 10 Gy procentowy wzrost tego współczynnika wynosił odpowiednio 10% (95% CI, -9 - 33), 30% (95% CI, 14 - 49), 40% (95% CI, 15 - 72) i 116% (95% CI, 59 to 195). Dodatkowo stwierdzono, że kobiety, u których występował obciążony wywiad kardiologiczny oraz te z dodatkowymi czynnikami ryzyka chorób serca (np. cukrzyca, przewlekłe choroby płuc, nikotynizm czy wysokie BMI) mają większe ryzyko wynikające z radioterapii niż te bez powyższych czynników ryzyka. Jednakże procentowy wzrost współczynnika incydentów wieńcowych / Gy pozostaje podobny w obu grupach pacjentek (obciążonych vs nieobciążonych). Powyższa analiza ma jednak pewne niedoskonałości: po pierwsze obejmuje pacjentów leczonych w latach 1958-2001 (większość przed 1990r.) czyli technikami nie opartymi na planowaniu trójwymiarowym; po drugie oceny dawki na serce dokonano nie na podstawie faktycznych danych a jedynie przez ekstrapolację 'typowej anatomii'; po trzecie występowały istotne różnice w wielkości dawki frakcyjnej, całkowitej i w zastosowanych technikach. Nie można jednak zanegować wartości wkładu tego badania do lepszego zrozumienia zależności dawka-objętość do wielkości ryzyka. Poza tym, w przeciwieństwie do innych analiz, wzięto tu pod uwagę również wpływ innych czynników ryzyka choroby wieńcowej.

### **Nowoczesne techniki radioterapii a ryzyko powikłań kardiologicznych**

W metaanalizie EBCTCG z 2000r. stwierdzono po zastosowaniu radioterapii wzrost śmiertelności z przyczyn innych niż nowotwór o 4.1% [12]. W analizowanym okresie stosowano suboptymalny sprzęt i stare techniki leczenia. Wielkość dawek na struktury serca z lewostronnych pól tangencjalnych w kolejnych dekadach systematycznie zmniejszała się. Taylor i wsp. wyliczyli średnią dawkę w sercu i tętnicy międzykomorowej przedniej (ang. left anterior descending – LAD) u 50 pacjentek poddanych radioterapii w 2006r. i zestawili wyniki z dostępnymi danymi z wcześniejszych badań [16]. Wyraźnie zaznacza się zmniejszenie narażenia struktur serca na przestrzeni ostatnich 40 lat: serce i LAD otrzymują średnią dawkę odpowiednio – 13.3 Gy i 31.8Gy (lata 70te), 4.7 G i 21.9 Gy (lata 90te) oraz 2.3 Gy i 7.6 Gy (rok 2006). Inni badacze porównywali śmiertelność spowodowaną chorobą niedokrwienną serca w 15-letniej obserwacji pomiędzy nowotworami prawej i lewej piersi [17]. U kobiet diagnozowanych w latach 1973-79 występowała istotna statystycznie różnica w śmiertelności z przyczyn kardiologicznych w rakach lewej piersi vs prawej (13.1% vs 10.2%,  $p = .02$ ), nie stwierdzono jednak takiej różnicy u kobiet diagnozowanych w latach 1980-84 (9.4% vs 8.7%  $p = .64$ ) ani w latach 1985-89 (5.8% vs 5.2%  $p = .98$ ). Z każdym rokiem po 1979 r. prawdopodobieństwo śmierci z powodu niedokrwienia serca u kobiet z lewostronnym rakiem, w porównaniu z prawostronnym, zmniejszało się o 6%. Inny przykład redukcji negatywnego wpływu napromieniania znajdziemy w opublikowanej w 2010r. kolejnej metaanalizie EBCTCG oceniającej rolę radioterapii uzupełniającej w przypadku raka przewodowego in situ [18]. Między innymi z badania wynika, że po radioterapii nie ma istotnej statystycznie różnicy w ilości zgonów z przyczyn nieonkologicznych w ciągu 10-letniego okresu obserwacji.



## Jak ocenić wielkość ryzyka powikłań kardiologicznych u konkretnej pacjentki?

We wcześniej już przytaczanej pracy [15] Darby i wsp. oszacowali, że dla 50-letniej kobiety bez żadnych czynników ryzyka choroby wieńcowej przed radioterapią, podanie średniej dawki na serce wielkości 3 Gy zwiększy ryzyko jej zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (ChNS) przed 80tym rokiem życia z 1.9% do 2.4% (całkowity wzrost o 0.5 punktów procentowych). Wzrost ryzyka doświadczenia przez nią co najmniej jednego incydentu wieńcowego wzrośnie z 4.5% do 5.4% (całkowity wzrost o 0.9 punktów procentowych). Gdyby natomiast taka pacjentka otrzymała średnią dawkę w sercu ok. 10 Gy to ryzyko zgonu z powodu ChNS wzrosłoby z 1.9% do 3.4% (całkowity wzrost o 1.5 punktu procentowego), natomiast ryzyko co najmniej jednego incydentu wieńcowego z 4.5% do 7.7% (3.2 punkty procentowe). W przypadku gdy u danej pacjentki stwierdza się obecność minimum jednego czynnika ryzyka choroby wieńcowej i otrzyma ona średnią dawkę promieniowania na serce 3 Gy, to szacowany całkowity wzrost ryzyka zgonu z przyczyn kardiologicznych wynosi u niej 0.7% (z 3.4 do 4.1%) a ryzyko jakiegokolwiek incydentu wieńcowego wzrośnie o 1.7%. Jeśli natomiast otrzyma ona dawkę rzędu 10 Gy, to – jak ujęli autorzy badania - ryzyko będzie ‘znacznie wyższe’.

### Podsumowanie

Radioterapia na okolicę klatki piersiowej jest udowodnionym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Popromienne uszkodzenie serca zwykle nie jest klinicznie jawne w okresie do 10 lat od ekspozycji a wielkość ryzyka powikłań kardiologicznych przy zastosowaniu nowoczesnych technik radioterapii wciąż nie została dobrze zdefiniowana. Względne ryzyko rośnie wraz ze wzrostem dawki promieniowania w sercu, u młodszych pacjentów poddawanych leczeniu i przy współobecności innych czynników ryzyka choroby naczyń wieńcowych. Stosując radioterapię powinno się kierować kilkoma zasadami dla maksymalnej ochrony serca i jego struktur przed promieniowaniem. Najważniejsza to stosowanie się do znanych ograniczeń wielkości dawek jak choćby wytycznych zawartych w raporcie QUANTEC ( $V_{25} < 10\%$ ) [19]. Istotne jest również maksymalne ograniczenie przechodzenia wiązki promieniowania przez serce i sugeruje się utrzymanie średniej dawki w sercu  $< 3\text{Gy}$  oraz  $< 2\text{Gy}$  w tętnicy międzykomorowej przedniej (LAD). Powinno się również stosować najlepszą możliwą technikę leczenia, aby spełnić powyższe kryteria dawki. Ewolucja techniki z 2D do konformalnej 3D (3D-CRT) a nawet z modulacją intensywności dawki (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), napromienianie na swobodnym oddechu (Free Breathing - FB) kontra napromienianie na głębokim wdechu (Deep Inspiratory Breath Hold – DIBH) czy inne techniki z zastosowaniem tzw. aktywnej kontroli oddechu (Active Breath Control – ABC), napromienianie w pozycji terapeutycznej ‘na brzuchu’ (prone position) i inne, to zagadnienia na osobną dyskusję. Powtarzając za dr Wazer’em autorem prezentacji ‘Cardiac Issues in Breast Irradiation’ na 56th ASTRO Annual Meeting w San Francisco: najlepsza technika leczenia dla maksymalnego oszczędzenia serca to taka, która jest „najlepiej tolerowana, najbardziej odtwarzalna, niezawodna i opłacalna u konkretnego pacjenta”.

### Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje / None

### Finansowanie / Financial support

Artykuł został sfinansowany z grantu nr 22/2014 (81) Ocena najnowszych trendów w diagnozowaniu, leczeniu nowotworów złośliwych na rok 2014.

### Etyka / Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo / References**

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014
- [2] <http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/>
- [3] Borchmann P., Eichenauer D.A., Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(8):450–459.
- [4] 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.
- [5] Darby S., McGale P., Correa C. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707–1716.
- [6] Hodgson D.C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog.* 2011;2011:323–329.
- [7] Darby S. et al., Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): 656–665.
- [8] Erven et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1172-1178
- [9] Marks et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:214-223
- [10] Seddon et al. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002; 64:53-63
- [11] Nilsson et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *JCO* 2012; 30: 380-386
- [12] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials *Lancet* 2000; 355: 1757-1770
- [13] Clarke et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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;366:2087–2106
- [14] Darby et al. 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 Aug;6(8):557-65.
- [15] Darby et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368 (1): 987-998
- [16] Taylor et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:501-507
- [17] Giordano et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *JNCI* 2005; 97: 419-424
- [18] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010(41):162-77
- [19] Marks LB et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S10-9