

**О.П. Трофимова, О.И. Чебан, З.П. Михина, С.В. Медведев,
Ю.И. Прямикова, Н.П. Шипилина, Е.В. Тимошкина, Е.В. Поддубская,
А.А. Маклакова, Н.В. Векова, О.С. Зайченко, А.В. Бердник,
Ю.В. Быкова, М.П. Баранова, И.П. Коваленко, Л.Е. Ротобельская,
С.И. Ткачѳв**

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

**O.P. Trofimova, O.I. Cheban, Z.P. Mikhina, S.V. Medvedev,
Ju.I. Prjamikova, N.P. Schipilina, E.V. Timoshkina, E.V. Poddubskaya,
A.A. Maklakova, N.V. Vekova, O.S. Zaichenko, A.V. Berdnik, Ju.V. Bikova,
M.P. Baranova, I.P. Kovalenko, L.E. Rotobelskaya, S.I. Tkachev**

Cardiovascular Complications in Patients with Breast Cancer after Breast-Conserving Treatment

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить дозовые нагрузки на сердце у больных с левосторонней локализацией рака молочной железы (РМЖ), получающих лучевую терапию после органосохраняющего лечения на свободном дыхании и на задержке дыхания на глубоком вдохе.

Материал и методы: В исследование включены 113 больных с верифицированным РМЖ T₁₋₂N₀₋₁M₀ стадий с левосторонней локализацией опухоли, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2012–2013 гг.

Больным проводилось органосохраняющее лечение, включающее радикальные резекции с последующей лучевой терапией. Лучевая терапия (ЛТ) на свободном дыхании проведена 53 больным и на задержке дыхания в фазе глубокого вдоха 60 больным. ЛТ проводилась разовой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 50 Гр.

Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска оценивалось по клиническим параметрам планов лучевой терапии V₂₅ Гр и D_{mean} для сердца.

Результаты: из представленных данных видно значительное снижение объёма сердца, получившего дозу 25 Гр — медиана показателей V₂₅ при ЛТ с синхронизацией по дыханию в сравнении с показателями при свободном дыхании ниже на 82 %, а средней дозы на сердце — медиана показателей ниже на 65 %. Разница не достоверна в связи с небольшим числом наблюдений.

Вывод: Проведение ЛТ с задержкой дыхания на глубоком вдохе у больных с левосторонней локализацией рака молочной железы снижает среднюю дозу на сердце и объём сердца, получившего дозу 25 Гр. Это позволяет ожидать в дальнейшем снижения частоты кардио-васкулярных осложнений.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, кардио-васкулярные осложнения

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the radiation dose on the heart in patients with left-sided localization of breast cancer receiving radiation therapy after breast-conserving treatment on the free breath and breath-hold at a deep breath.

Material and methods: The study included 113 patients with verified breast cancer T₁₋₂N₀₋₁M₀ st. with left-sided localization of tumors who were treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 2012–2013.

Patients were treated with radical organ resection followed by radiation therapy. Radiation therapy (RT) on the free breath was carried out in 53 patients and on breath-hold at deep breaths in 60 patients. RT — 5 times per week dose 2 Gy per day to a total dose of 50 Gy. Radiation dose distribution in under risk organs was assessed for clinical radiotherapy planning parameters V₂₅ Gy and D_{mean} to heart.

Results: The data presented show a significant reduction in the volume of the heart, which received a dose of 25 Gy — median performance V₂₅ in RT sync breathing in comparison with the free breathing below the 82 % and the average dose of heart-median performance below the 65 %. The difference is not reliable because of the small number of observations.

Conclusion: The RT with breath holding on deep inhalation in patients with left-sided breast cancer localization reduces an average dose to the heart and the heart volume at the dose of 25 Gy. This allows to expect a further reduction in the incidence of cardio-vascular complications.

Key words: radiotherapy, breast cancer, cardiovascular complications

Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему остаётся одним из самых распространённых онкологических заболеваний у женщин — в 2012 г. в России впервые диагноз РМЖ установлен 59 тыс. женщин [1]. Вместе с тем, появились новые эффективные технологии и методики лечения этого заболевания, что позволяет существенно увеличить показатели общей

и безрецидивной выживаемости и обеспечить пациентам хорошее качество жизни.

В настоящее время радиационные онкологи обладают широким спектром современных технологий. Это 3D-конформная лучевая терапия (3D CRT), лучевая терапия с контролем по изображению (IGRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT),

лучевая терапия с контролем по дыханию (Respiratory Gating). Применение указанных методик вместе с новыми вариантами хирургического лечения, современными возможностями химиотерапии позволяет рассчитывать на продолжительную жизнь больных РМЖ после лечения. Именно поэтому необходимо обращать внимание на риск возникновения поздних лучевых и сочетанных повреждений, в первую очередь, кардиоваскулярных, т.к. кардиотоксичные химиопрепараты и нерациональная ЛТ могут привести к значительному снижению качества жизни пациентки из-за их развития.

Радиационно-индуцированные повреждения сердца

Ранние повреждения чаще всего проявляются острым перикардитом, который может в ряде случаев переходить в хронический.

Поздние повреждения имеют большую клиническую значимость, часто проявляются через несколько месяцев или лет после проведенной ЛТ в виде хронической сердечной недостаточности с нарушением кровообращения, ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклероза или инфаркта миокарда (ИМ). Число и выраженность поздних радиационно-индуцированных кардиальных повреждений возрастает с течением времени после окончания лечения. Длительность латентного периода может составлять 15–20 лет. Частота радиационно-индуцированных повреждений сердца составляет 10–30 % в течение 5–10 лет после лечения. До 50–88 % пациентов имеют бессимптомное поражение сердечной мышцы, клапанов сердца, перикарда, проводящей системы [2, 3].

В некоторых случаях повышение риска сердечных заболеваний после ЛТ может свести к минимуму положительное влияние лучевого воздействия на улучшение показателей безрецидивной выживаемости и другие специфические показатели результатов лечения [4].

Факторы, влияющие на развитие кардиоваскулярных осложнений, подразделяются на факторы, связанные с самой пациенткой, и факторы, связанные с проведенным лечением.

Факторы, связанные с пациенткой (модели риска Framingham и Reynolds) — это возраст, пол, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертонической болезни, привычки к курению, ранний (в возрасте < 60 лет) ИМ у родителей больной [5].

Курение — в нескольких межцентровых исследованиях у больных РМЖ, проживших более 10 лет после лечения, было отмечено, что курение и ЛТ синергически увеличивают частоту фатальных ИМ

(HR = 3,04) по сравнению с некурившими больными, получившими ЛТ [6].

Возраст — влияние возраста остается неясным, но в некоторых исследованиях указывается, что у больных старше 60 лет ИМ после ЛТ возникают чаще в сравнении с более молодыми пациентками [7].

Гипертоническая болезнь (ГБ) — было определено, что у больных с ГБ и левосторонней локализацией опухоли заболевания коронарных сосудов развиваются в 11,4 раза чаще, чем у больных с правосторонней локализацией и без ГБ [8].

Факторы риска, связанные с лечением

Применение препаратов антрациклинового ряда увеличило показатели выживаемости больных РМЖ. Наряду с этим зафиксированы многочисленные свидетельства кардиотоксического эффекта антрациклинов у больных, проживших долгое время после лечения. Изменения размеров левого желудочка и его функции (оцениваемые неинвазивными методами) и/или застойная сердечная недостаточность связаны с приемом препаратов антрациклинового ряда и их производных.

Определены следующие факторы риска для возникновения кардиальной токсичности при приеме препаратов антрациклинового ряда — молодой возраст (моложе 18) и возраст более 65 лет на момент начала лечения, ГБ, заболевания сердца (заболевания коронарных артерий, дисфункция левого желудочка), значительная нагрузка на сердце (занятия экстремальными видами спорта), комбинация химиотерапевтических препаратов (трастузумаб, циклофосфамид, этопозид, мельфолан, паклитаксел, митоксантрон, идарубицин).

Риск развития кардиотоксичности обычно связан с общей кумулятивной дозой доксорубицина (частота кардиальных осложнений составляет 1–5 % при дозе до 550 мг/м², 30 % при дозе до 600 мг/м², 50 % при дозе от 1 г/м² или выше) с некоторой индивидуальной вариацией. Риск возрастает нелинейно пропорционально общей аккумулятивной дозе, поэтому нет безопасной дозы доксорубицина; отмечено, что кардиальные осложнения могут быть и при более низкой кумулятивной дозе, чем сообщалось раньше.

Исследовано влияние количества циклов ХТ (сравнивались 5 и 10 курсов) по схеме — доксорубицин + циклофосфамид (АС) у больных, получивших ЛТ. При наблюдении с медианой в 6 лет показано значительное увеличение сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов, получивших 10 циклов ПХТ и ЛТ. Очень небольшое количество исследований посвящено рискам, возникающим при ХЛТ, включающей антрациклины. Одновременное применение доксорубицина и ЛТ приводит к значитель-

ному числу случаев хронической сердечной недостаточности при левосторонней локализации опухоли [9, 10].

Лучевая терапия

Сердце является радиочувствительной структурой. Чаще всего в литературе, посвящённой кардиоваскулярной токсичности, в числе других рассматриваются 3 основных осложнения: перикардит, ИБС и нарушение кровоснабжения миокарда [2, 12, 13].

Поражение перикарда

Острый перикардит, возникающий в процессе курса ЛТ РМЖ, встречается редко. Перикардит может развиваться через несколько месяцев или лет после ЛТ. Перикардит может быть с наличием выпота в полости перикарда, констриктивным и экссудативно-констриктивным. В большинстве случаев заболевание не требует вмешательства и самостоятельно проходит. В 20 % случаев развивается хронический перикардит, в том числе констриктивный, требующий оперативного вмешательства. Примерно у 20–25 % пациентов с поздним перикардитом последний приводит к хроническому нарушению сократимости или острой тампонаде сердца спустя 5–10 лет после лечения. В работах многих исследователей показана взаимосвязь между дозо-объемными параметрами и риском развития перикардита; доказано, что снижение дозы на область левого желудочка уменьшает риск развития перикардита. Важным параметром при прогнозировании вероятности развития выпотного перикардита является показатель $V_{30} = 46$ %. При $V_{30} < 46$ % (или значении средней дозы на перикард < 26 Гр) риск составляет 13 %, при $V_{30} > 46$ % (или значении средней дозы > 26 Гр), то риск резко возрастает до 73 % [14].

Ишемическая болезнь сердца

Доказательства того, что частота развития ИБС коррелирует с ЛТ, получены в исследовании группы по изучению раннего рака молочной железы (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) при мета-анализе рандомизированных клинических испытаний. В нем показано повышение риска смертности от сердечных заболеваний у женщин, получавших ЛТ, по сравнению с не получавшими ($OR = 1,27$) [4]. В ретроспективных исследованиях были получены данные об увеличении опасности развития летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Повышение частоты развития острого ИМ и атеросклеротического кардиосклероза также было связано с проведением ЛТ и со стороной поражения. До внедрения современных технологий ЛТ достаточно высокие дозы излучения попадали на большие объёмы сердца, что приводило к более частым кар-

диальным осложнениям. Это продемонстрировал в своей работе около 25 лет назад Suzick J. et al. Были проанализированы причины смертности у 8 тыс. пациентов, включённых в 8 клинических исследований до 1975 г. Авторами был сделан вывод, что первой причиной повышенной смертности в группе больных, получивших ЛТ, являлись кардиоваскулярные осложнения [15].

Нарушение кровоснабжения миокарда

В своем исследовании, включившем 73 пациентов, Marks L.V. et al. показали, что субклиническое нарушение кровоснабжения миокарда проявлялось в зависимости от облученного объема левого желудочка. Так, при попадании в зону облучения < 5 % объема левого желудочка нарушения возникали менее чем у 20 % пациентов, а при превышении этого значения — более чем у 50 % пациентов [16].

Авторы многих статей, посвящённых радиационно-индуцированным кардиальным повреждениям, единодушно отмечают снижение их частоты примерно с 1985 г. Лечение, проведённое после этого года, представляет начало так называемой «современной эпохи» ЛТ или эпохи лечения с использованием новейших техник. Под ними подразумеваются конформные методики, лечение под контролем изображения.

Современные мета-анализы свидетельствуют о практически одинаковой частоте сердечно-сосудистых поражений при лечении опухолей молочной железы правосторонней и левосторонней локализаций РМЖ при использовании современной техники, с тенденцией к снижению риска по сравнению с отсутствием ЛТ [6]. Анализ результатов из базы данных US SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) по 8363 пациенткам с левосторонним РМЖ и 7907 пациенткам с правосторонним РМЖ, получавшим лечение в 1986–1993 гг. в адьювантном режиме с медианой наблюдения 9,5 лет (0–15 лет), показал отсутствие разницы в частоте развития ИБС (9,8 %), поражения клапанов (2,9 %) и нарушений проводимости (9,7 %) при право- и левосторонней локализации РМЖ [17–19].

Определение объёмов сердца при оконтуривании с использованием КТ вызывает трудности и не может быть точным. С одной стороны, стенку сердца сложно четко отграничить от печени и/или диафрагмы, с другой — определение краниальной границы в области отхождения крупных сосудов может вызывать еще большие трудности. Применение МРТ может помочь в определении сердечных субструктур, однако ее применение при планировании ЛТ все еще носит ограниченный характер. Структуры могут быть выделены на основе анатомического или функционально-

го значения. Но все еще не ясно, какая же из структур сердца является наиболее значимой с точки зрения оценки лучевых осложнений. Одни исследователи особое внимание уделяют средней дозе на сердце, другие — дозе, приходящейся на левую нисходящую ветвь венечной артерии (LAD).

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений зависит от дозы, от облученного объема сердца. При клиническом применении дозо-объемных ограничений необходимо учитывать анатомический и функциональный принципы выделения органа риска или его части (например, сердце, коронарные сосуды, перикард). Точность расчета дозы может различаться в зависимости от используемой системы планирования. Если при расчете не учтена низкая плотность легочной ткани, то доза, получаемая сердцем, занижается, и это ведет к искажению дозиметрических прогностических факторов.

Различия в точности укладки на протяжении курса ЛТ могут вести к изменению фактической дозы, полученной сердцем. Объем сердца, получающий высокую дозу лучевого воздействия, должен быть ограничен до минимально возможного значения, но без компромисса для лечебных объемов. Предложенные различными авторами дозо-объемные ограничения могут быть использованы только как рекомендации при планировании у больных РМЖ. В настоящее время принято считать, что если объем сердца, получивший 25 Гр, составляет менее 10 % ($V_{25} < 10\%$) при классическом фракционировании, то 15-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составит менее 1 % [2, 3, 19].

Разработка и внедрение в практику современных методик дистанционной ЛТ, одной из которых является конформная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (Respiratory Gating), позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность кардиальных повреждений или вообще избежать их. Так, в исследовании Утехиной О. с соавт. были включены 66 больных РМЖ $pT_{1-2}pN_{0-1}M_0$ (стадия установлена после аксиллярной лимфодиссекции или биопсии сторожевого лимфоузла) после проведенной органосохраняющей операции. Одной группе больных послеоперационная ЛТ проводилась с контролем по дыханию, второй группе пациенток — на свободном дыхании. РОД = 2 Гр, СОД = 50 Гр. Средняя доза на сердце при лечении на вдохе составила 2,1 Гр, на свободном дыхании — 4,4 Гр. Риск возникновения осложнений со стороны сердца и лёгких в группе при лечении на вдохе — 0,4 %, на свободном дыхании — 1,1 % [20].

С 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН внедрена в практику методика проведения послеопера-

ционной лучевой терапии больных с левосторонней локализацией РМЖ на задержке дыхания на глубоком вдохе, а в 2013 г. была разработана и освоена методика лечения с синхронизацией ЛТ с дыханием (см. рис. 1). При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводилось на оптимальной фазе дыхательного цикла (на вдохе), что позволило отдалить мишень — оставшуюся часть молочной железы — от сердца. Верификация положения пациентки во время сеанса ЛТ проводилась при помощи портальной визуализации (Portal Imaging) в мегавольтном излуче-

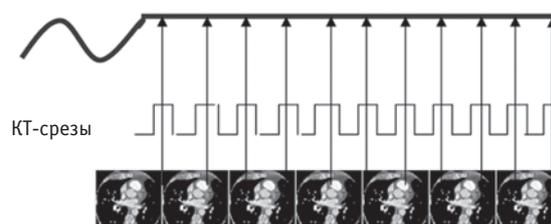


Рис. 1. КТ исследование больной с задержкой дыхания на глубоком вдохе. Задержка дыхания на вдохе

нии (MV).

Нами проанализированы гистограммы доза—объем 113 больных ранними стадиями РМЖ ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) с левосторонней локализацией заболевания, получавших ЛТ после органосохраняющих операций в 2012—2013 г. Разовая доза составляла 2 Гр, суммарная — 50 Гр, ЛТ проводилась 5 раз в неделю. Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска оценивалось по клиническим параметрам планов лучевой терапии V_{25} Гр и D_{mean} для сердца.

ЛТ проводилась на свободном дыхании 53 пациенткам и с синхронизацией ЛТ по дыханию на фазе вдоха (респираторный гейтинг) 60 больным.

Целью нашего анализа являлось сравнение стандартной и синхронизированной с дыханием методики лучевой терапии по распределениям дозы ионизирующего излучения в органах риска.

Распределение больных обеих групп по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных обеих групп по возрасту

Группа исследования	Возраст больных (диапазон)	Средний возраст (годы)
ЛТ с задержкой дыхания	42–78	56
ЛТ на свободном дыхании	48–76	54

Из представленных данных видно, что исследуемые группы однородны по возрасту. Средний возраст составил 56 и 54 года.

Анализ гистограмм доза—объем у больных обеих групп представлен в табл. 2.

Таблица 2

Анализ гистограмм доза–объём 113 больных РМЖ

Показатели	ЛТ на вдохе (n = 60)	ЛТ на свободном дыхании (n = 53)	Снижение
V_{25}	0–12 % Медиана 2 %	3,0–45 % Медиана 11 %	на 82 % $p = 0,07$
Средняя доза на сердце	0,35–10,2 Гр Медиана 2,3 Гр	2,7–25 Гр Медиана 6,6 Гр	на 65 %

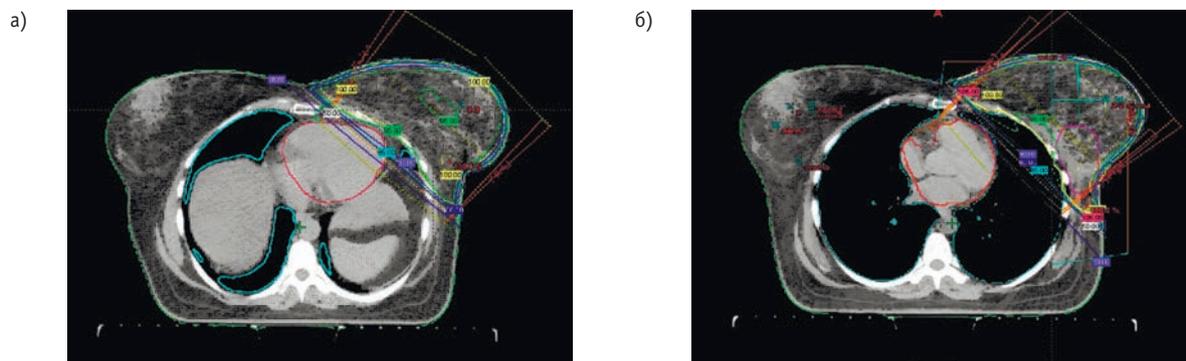


Рис. 2. а) Лечебный план больной Д. при ЛТ на свободном дыхании;
б) лечебный план больной Д. при ЛТ с задержкой дыхания на вдохе

Из представленных данных видно значительное снижение объёма сердца, получившего дозу 25 Гр — медиана показателей V_{25} при ЛТ с синхронизацией по дыханию в сравнении с показателями при свободном дыхании ниже на 82 %, а для средней дозы на сердце медиана показателей ниже на 65 %. Разница не достоверна в связи с небольшим числом наблюдений.

На рис. 2а и 2б представлены компьютерные срезы и дозное распределение для пациентки Д., выполненные на свободном дыхании и с задержкой дыхания на вдохе.

Безусловно, преимуществами методики синхронизации лучевой терапии с дыханием являются уменьшение облучаемого объёма сердца, снижение дозой нагрузки на критические органы. Сложности и недостатки — это удлинение времени лечения (в 5 раз и более), необходимость тренировки дыхания пациентов перед облучением.

Таким образом, знание факторов риска возникновения кардио-васкулярных осложнений, соблюдение рекомендуемых суммарных доз препаратов антрациклинового ряда, последовательное применение химио- и лучевой терапии, соблюдение дозо-объёмных ограничений, применение современных технологий ЛТ позволяют снизить частоту кардиальных осложнений у больных с левосторонней локализацией рака молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014, С. 10–12.
2. Gagliardi G., Constine L., Moiseenko V. Radiation dose-volume effects in the heart. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, **76**, No. 3, P. S77–S85.
3. Carver J.R., Shapiro Ch.L., Jacobs A. et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. // *J. Clin. Oncol.*, 2007, **1**, No. 25, P. 3991–4008.
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 randomized trials. // *Lancet*, 2005, **366**, No. 9503, P. 2087–2106.
5. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N. et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds score. // *J. Amer. Med. Assoc.*, 2007, **297**, No. 6, P. 611–619.
6. Hooning M.J., Botma A., Aleman B.M. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007, **99**, No. 5, P. 365–375.

7. *Paszat L.F., Mackillop W.J., Groome P.A.* Mortality from myocardial infarction following postmastectomy radiotherapy for breast cancer: A population-based study in Ontario, Canada. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1999, **43**, No. 2, P. 755–761.
8. *Harris E.E., Correa C., Hwang W.T.* Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. // *J. Clin. Oncol.*, 2006, **24**, No. 25, P. 4100–4106.
9. *Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. et al.* Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2002, **20**, No. 23, P. 4517–4522.
10. *Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. et al.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. // *Cancer*, 2003, **97**, No. 11, P. 2869–2879.
11. *Shapiro C.L., Hardenbergh P.H., Gelman R.* Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. // *J. Clin. Oncol.*, 1998, **16**, No. 11, P. 3493–3501.
12. *Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S. et al.* Radiation-associated cardiovascular disease. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2003, **45**, No. 1, P. 55–75.
13. *Prosnitz R.G., Chen Y.H., Marks L.B.* Cardiac toxicity following thoracic radiation. // *Semin. Oncol.*, 2005, **32**, No. 2, P. S71–S80.
14. *Wei X., Liu H.H., Tucker S.L. et al.* Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, **70**, No. 3, P. 707–714.
15. *Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L. et al.* Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. // *J. Clin. Oncol.*, 1994, **12**, No. 3, P. 447–453.
16. *Marks L.B., Yu X., Prosnitz R.G. et al.* The incidence functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2005, **63**, No. 1, P. 214–223.
17. *Darby S.C., McGale P., Taylor C.W. et al.* Long-term mortality from heart disease study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. // *Lancet Oncol.*, 2005, **6**, No. 8, P. 557–565.
18. *Patt D.A., Goodwin J.S., Kuo Y.F. et al.* Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2005, **23**, No. 30, P. 7475–7482.
19. *Borger J.N., Hooning M.J., Boersma L.J. et al.* Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast patients: The role of irradiated heart volume. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, **69**, No. 4, P. 1131–1138.
20. *Utehina O.* Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer. – Riga, Summary of the doctoral thesis, 2009, 32 pp.

Поступила: 13.05.2014

Принята к публикации: 19.12.2014