

Obsevanje v globokem zadržanem vdihu po operaciji raka dojk

Mateja Steinacher, Ivica Ratoša

Povzetek

Rak dojk ima visoko incidenco in prevalenco. Dolgoročno vzročno specifično preživetje bolnic z rakom dojk se je v zadnjih desetletjih izboljšalo predvsem zaradi zgodnjega odkrivanja, naprednih kirurških tehnik, sistemske terapije in novih tehnik obsevanja. Zaradi večjega deleža obsevanih bolnic in daljšega preživetja je več bolnic izpostavljenih tveganju za razvoj poznih neželenih učinkov zdravljenja. Za večino obsevanih bolnic je dobrobit obsevanja z zmanjšanim tveganjem ponovitve bolezni veliko večja od tveganja za razvoj poznih srčno-žilnih zapletov, katerih kumulativna incidenca se povečuje z vsako dodatno prejeto dozo na srce. Preprečevanje poznih okvar srca postaja pomemben del celostne obravnave bolnic z rakom dojk. Ob načrtovanju zdravljenja ocenjujemo koristi dopolnilnega obsevanja in možna tveganja za pojav neželenih učinkov za vsako posamezno bolnico: upoštevamo dozno-volumske parametre obsevalnega načrta in individualne že obstoječe dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, saj prisotnost le teh napoveduje višje absolutno tveganje za pozno okvaro srca. Moderne obsevalne tehnike imajo vedno večji pomen, saj omogočajo izboljšanje dozno-volumskih parametrov obsevalnih načrtov. Obsevanje v globokem zadržanem vdihu v primerjavi s standardnim obsevanjem značilno zniža povprečno prejeto dozo ionizirajočega sevanja na srce, pljuča in jetra, ob sicer nespremenjeni obsevalni dozi, na planirni tarčni volumen v prsnem košu. Pri globokem vdihu trebušna prepona odmakne srce posteriorno, medialno in inferiorno: stran od stene prsnega koša. Obsevanje v globokem vdihu je priporočeno za vse bolnice, pri katerih obstaja indikacija za obsevanje po ohranitveni operaciji ali mastektomiji zaradi raka leve dojke z ali brez sočasnega obsevanja regionalnih bezgavk, v primeru neugodne anatomije in ko so po operaciji raka desne dojke v obsevalno polje zajete tudi parasternalne bezgavke. V prispevku je opisana nova metoda obsevanja – obsevanje v globokem zadržanem vdihu.

Uvod

Leta 2012 je bilo v Registru raka Republike Slovenije zabeleženih 1.296 novih primerov invazivnega raka dojk, kar predstavlja 21,6 % vseh ne-kožnih primerov rakov (razen melanoma) pri ženskah (1). Tudi prevalenca je visoka: v Sloveniji je istega leta živelo 14.724 bolnic z diagnozo rak dojk, poleg tega se povečuje tudi incidenčna stopnja, povprečno za 1,3 % letno (1). Dolgoročno vzročno specifično preživetje

bolnic z rakom dojk se je v zadnjih desetletjih izboljšalo zaradi zgodnjega odkrivanja in napredka v kirurških tehnikah, sistemske terapiji ter obsevanju (2). Petletno relativno preživetje bolnic z rakom dojk, ki so zbolele v letih od 2008 do 2012 ($n = 23.686$), je 85,9-odstotno (1).

Obsevanje ima pomembno vlogo v celostni obravnavi bolnic z zgodnjim in loko-regionalno napredovalim rakom dojk. Zmanjša tveganje loko-regionalne in oddaljene ponovitve bolezni ter tveganje za smrt zaradi raka dojk (3–5). V večini razvitih držav je z obsevanjem zdravljenih vsaj polovica bolnic z rakom dojk, v Sloveniji je bilo leta 2012 v okviru prvega zdravljenja obsevanih 729 bolnic (55,7 %) (1, 6).

Zaradi večjega deleža obsevanih bolnic in daljšega preživetja je vse več bolnic izpostavljenih tveganju za razvoj akutnih ter poznih neželenih zapletov obsevanja. Za večino obsevanih bolnic je dobrobit obsevanja z zmanjšanim tveganjem ponovitve bolezni veliko večja od tveganja za razvoj poznih zapletov na srcu. Med dopolnilnim obsevanjem po operaciji raka dojk se učinkom ionizirajočih žarkov v prsnem košu ne moremo popolnoma izogniti. Najbolj izpostavljeni organi so koža in podkožje, pljuča, srce, rebra, mišice ter kosti ramenskega sklepa, brahialni pletež, ščitnica, sapnik, požiralnik in hrbtenjača (7). Nekateri kronični zapleti obsevanja lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja (npr. edem zgornje okončine, kronična bolečina, disfunkcija ramenskega sklepa), medtem ko lahko zapleti na srcu skrajšujejo preživetje (8). Srčno-žilni zapleti, med njimi predvsem ishemična bolezen srca, so najpogostejši nemaligni vzrok smrti v skupini bolnikov, ki so bili zaradi maligne bolezni zdravljeni tudi z obsevanjem prsnega koša. Lahko se pojavijo pozno, tudi več desetletij po zaključenem zdravljenju (9).

Vpliv obsevanja na srce

Obsevanje lahko poškoduje endotelij drobnega žilja srčne mišice. Vzpostavi se provnetno stanje in poveča se možnost tromboze. Gre za subakutno poškodbo žilja, kar vpliva na zmanjšanje kolateralnega pretoka in manjšo žilno rezervo srčne mišice. Celice srčne mišice propadajo, nadomeščajo jih kolagenska vlakna, kar privede do postopno napredujoče fibroze. Pojavi se lahko ishemijska srčna mišice. Poškodba endotelija venčnih (koronarnih) arterij pospeši aterosklerozo (10). Pri bolnikih, pri katerih je več kot 5 % levega preddvora zajetega v žarkovni snop, pogosteje pride do pojava motenj perfuzije in krčljivosti srčne mišice (11). Na učinke ionizirajočega sevanja so občutljive vse strukture srca (tabela 1)

Tabela 1. Vpliv obsevanja na strukture srca

Velike in majhne žile	pospešena ateroskleroza venčnih (koronarnih) arterij in poškodba drobnega žilja → ishemična bolezen srca
Zaklopke	fibroza zaklopk → mitralna stenoza in insuficienca, aortna stenoza in insuficienca
Osrčnik	perikardno vnetje in fibroza
Prevodni sistem	motnje prevajanja → motnje ritma
Srčna mišica	fibroza srčne mišice → srčno popuščanje

(9). Tveganje za pojav neželenih učinkov obsevanja na srce se povečuje z višjo celokupno predpisano dozo na planirni tarčni volumen (PTV) v področju prsnega koša (> 30 do 35 Gy), z bližino PTV, z višjim dnevnim odmerkom obsevanja (> 2 Gy na dan), z večjim deležem srca, zajetim v obsevalno polje, pri mlajših bolnikih, pri znanih dodatnih dejavnikih tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. sladkorna bolezen, debelost, povišan krvni tlak, kajenje, predhodno znana bolezen srca) ter pri predhodni ali sočasni izpostavljenosti sistemski terapiji, ki neugodno (toksično) vpliva na srce (npr. citostatiki, trastuzumab, tamoksifen, aromatazni inhibitorji) (9).

Večina podatkov o poznih neželenih učinkih obsevanja na srce za bolnice z rakom dojke je povzetih iz daljšega sledenja bolnic, vključenih v klinične raziskave, kjer so bile poleg operacije in sistemskega zdravljenja bolnice randomizirane tudi v skupine z ter brez dopolnilnega obsevanja (10). V analizi vzrokov smrti 40.000 bolnic, vključenih v metaanalizo skupine Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), so ugotovili 27-odstotno povečanje stopnje srčnih vzrokov smrti v skupini bolnic, ki so bile poleg operacije tudi obsevane (4). Vzrok smrti je bila večinoma ishemična bolezen srca (4). Na podlagi podatkov o obsevanju bolnic z rakom dojke na Danskem in Švedskem so Sardaro s sod. poročali o 4-odstotnem povečanju tveganja za nastanek bolezni srca za vsak Gy povečanja povprečne doze na srce (12). Darby s sod. so v populacijski retrospektivni raziskavi bolnic, ki so bile obsevane s klasično dvo-dimenzionalno tehniko obsevanja v letih med 1958 in 2001, poročali o 7,4-odstotnem večjem tveganju za srčni infarkt, revaskularizacijo koronarnih arterij (PCI) ali smrt zaradi ishemične bolezni srca za vsak Gy povečanja povprečne doze na srce. Dokazali so, da je relativno tveganje za naštetе srčne dogodke neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja za bolezen srca, absolutno tveganje pa je lahko ob prisotnosti teh dejavnikov večje. Srčni dogodki so bili izraženi že v prvih petih letih in še več kot 20 let po zaključenem obsevanju. Minimalna prazna doza, ki privede do obolevnosti, ob tem ni bila znana (13). Ugotovljeno je, da z obsevanjem leve strani prsnega koša (ali dojke) dosežemo višje povprečne doze na srce v primerjavi z obsevanjem desne strani (14).

Čeprav se je z modernejšimi tehnikami obsevanja prsnega koša znižala tudi povprečna prejeta doza na srce, novejši podatki še vedno potrjujejo povečano tveganje srčnih dogodkov. V nedavno objavljeni večji populacijski raziskavi 70.230 bolnic, ki so bile po letu 1989 zdravljene na Nizozemskem, so potrdili, da je obsevanje še vedno dejavnik tveganja za srčno-žilni zaplet, navkljub modernejši tehniki s tridimenzionalnim konformnim obsevanjem (3D-CRT) (15). Obsevanje parasternalnih bezgavk in leve strani prsnega koša povečuje tveganje za ishemično bolezen srca, bolezen srčnih zaklopk in kongestivno srčno popuščanje, še posebno pri bolnicah, ki so bile v času zdravljenja mlajše od 50 let (15). Bolnice z znano predhodno boleznijo srca, ki so bile zdravljene z obsevanjem leve strani prsnega koša med letoma 2000 in 2009, so imele statistično značilno višjo 10-letno kumulativno incidenco PCI v primerjavi z bolnicami, ki so obsevale desno stran (5,5 % proti 4,5 %; $p = 0,002$). Za celotno skupino bolnic, ki so imele poseg PCI, pa je bilo ugotovljeno, da predhodno obsevanje leve strani prsnega koša predstavlja večje tveganje za smrt zaradi srčnega vzroka (HR 2,02, 95 % CI 1,23–3,34) (16).

Načrtovanje obsevanja in zaščita srca

Zaželeno je, da srce prejme najnižjo možno dozo ionizirajočega sevanja (17). Ob načrtovanju zdravljenja za vsako posamezno bolnico ocenjujemo korist dopolnilnega obsevanja in tveganje za pojav neželenih učinkov. Možnost nastanka kronične okvare srca ocenimo na podlagi že obstoječih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni in na podlagi dozno-volumskih parametrov obsevalnega načrta (18). Več dejavnikov tveganja (npr. dejavniki, povezani z bolnikom in/ali sistemsko zdravljenje z možnim toksičnim vplivom na srce) lahko pomeni večje absolutno tveganje za pojav srčnega dogodka (13, 18, 19).

Pri dopolnilnem obsevanju po operaciji raka dojke lahko zmanjšamo povprečno dozo in ostale dozno-volumske parametre srca na več načinov (18, 20–22):

- 1. povečanje razdalje med srcem in prsno steno:**
 - koordinacija dihanja in obsevanja – obsevanje v globokem zadržanem vdihu (angl. deep inspiration breath hold, DIBH);
 - lega bolnice na trebuhu ali na boku (angl. prone position), predvsem v primeru velikih obsevalnih volumnov PTV;
- 2. uporaba naprednih tehnik obsevanja:**
 - 3D-CRT z optimizacijo vpadnih kotov obsevalnih žarkov in zaščito srca z lističi večlistnega kolimatorskega sistema (angl. multileaf collimator, MLC);
 - enostavnejša oblika intenzitetno moduliranega obsevanja (angl. intensity modulated radiotherapy, IMRT) in volumetrično modulirana ločna radioterapija (angl. volumetric modulated arc radiotherapy, VMAT) ter hibridna tehnika IMRT (h-IMRT), s katero kombiniramo 3D-CRT in obsevanje IMRT;
- 3. zmanjšanje tarče obsevanja za skrbno izbrane bolnice:**
 - tehnika pospešenega delnega obsevanja dojke (angl. accelerated partial breast radiotherapy, APBI), kjer z višjim dnevnim odmerkom in običajno dvakrat dnevno obsevamo samo ležišče tumorja z varnostnim robom, kar lahko omogoča manjšo prejeta dozo na srce;
 - intraoperativno obsevanje (angl. intraoperative radiation therapy, IORT), kjer je takoj po operaciji obsevano samo ležišče tumorja z rentgenskimi žarki nižje energije (kilovoltnimi rentgenskimi žarki) ali elektroni;
- 4. obsevanje s protoni:**
 - fizikalne lastnosti protonov omogočajo prodor v snov do določene globine (Braggova krivulja), nato sledi strm padec doze; terapija s protoni je za obsevanje po raku dojke zaenkrat v fazi predkliničnih raziskav;
- 5. obsevanje z višjim dnevnim odmerkom (hipofrakcionacija) za izbrane bolnice:**
 - celokupna predpisana doza 40–42,7 Gy je razdeljena na 15 do 16 dnevni odmerki, kjer je dnevni odmerek obsevanja v primerjavi s standardno frakcionacijo višji, vendar je celokupna predpisana doza na PTV nižja.

V sistematičnem pregledu 167 raziskav, objavljenih med letoma 2003 in 2013, so ugotovili, da je bila povprečna doza na srce ob obsevanju leve strani prsnega koša 5,4 Gy (od < 0,1 do 28,6 Gy). Najnižje povprečne doze na srce so

bile dosežene s tangencialno tehniko obsevanja v globokem zadržanem vdihu (1,3 Gy), ob obsevanju dojke, ko bolnica leži na levem boku (1,2 Gy) ali s protoni (0,5 Gy). Obsevanje parasternalnih bezgavk je skoraj podvojilo povprečno dozo na srce na okrog 8 Gy (19).

V nadaljnjem delu prispevka je opisana nova metoda obsevanja na Onkološkem inštitutu Ljubljana – obsevanje v globokem zadržanem vdihu (angl. deep inspiration breath hold, DIBH), ki jo postopoma uvajamo v vsakodnevno klinično prakso.

Tehnika obsevanja v globokem zadržanem vdihu (DIBH)

DIBH je ena izmed radioterapevtskih tehnik, kjer je obsevanje koordinirano z dihanjem. Ob globokem zadržanem

vdihu trebušna prepona odmakne srce posteriorno, medialno in inferiorno glede na steno prsnega koša (slika 1) (23, 24). Zajem slik na CT-simulatorju in obsevanje se izvajata le v globokem vdihu, ki je določen glede na bolnikove zmožnosti (vitalno kapaciteto pljuč). Tehnika nam omogoča zmanjšanje intrafrakcijskih premikov, ki so sicer povezani z dihanjem, in se jo uporablja med standardnim obsevanjem raka dojke, pljuč, mediastinalnih limfomov ali med hipofractioniranim stereotaktičnim obsevanjem pljučnih ter jetrnih tumorjev (25). V kombinaciji s 3D-CRT, IMRT ali načrtovanjem VMAT in v primerjavi s prostim dihanjem statistično značilno izboljša dozimetrične parametre obsevalnih načrtov (25–28): zmanjša povprečno prejeto dozo na srce do 3,4 Gy in na levo descendentno arterijo (LADCA) do 14,1 Gy (tabela 2) (29). Nekateri avtorji ocenjujejo, da lahko tehnika DIBH predvideno tve-

Slika 1. Položaj srca in LADCA glede na steno prsnega koša pri globokem zadržanem vdihu (a) in pri prostem dihanju (b)

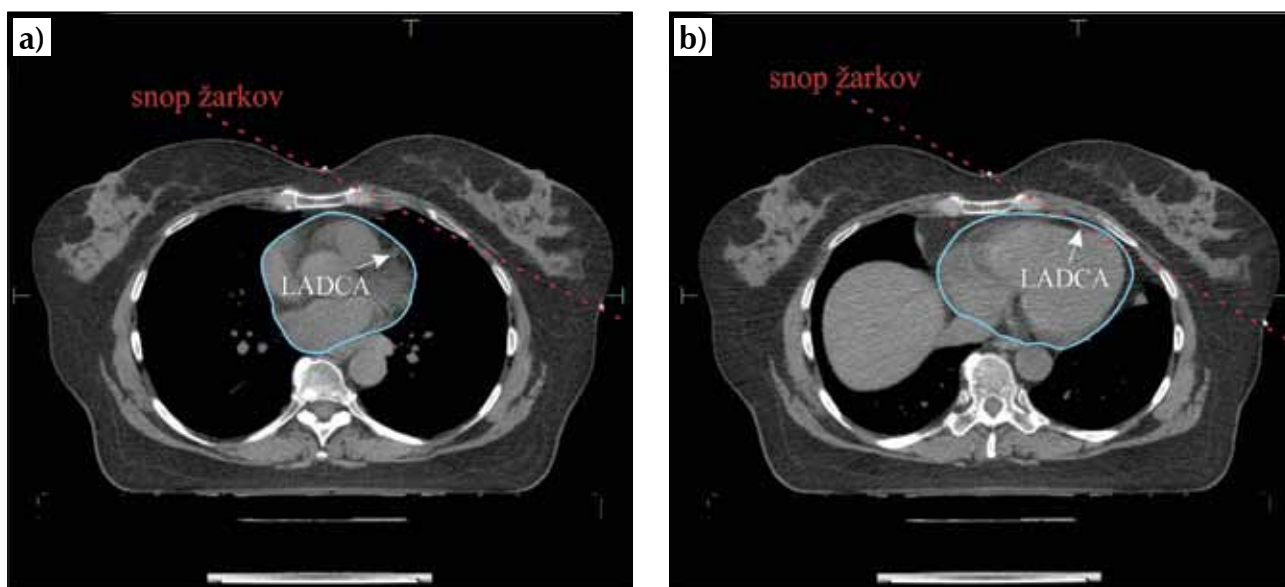


Tabela 2. Raziskave o povprečni dozi na srce in povprečni dozi na LADCA pri prostem dihanju v primerjavi z obsevanjem v globokem zadržanem vdihu pri obsevanju leve dojke (povzeto po Smythu s sod.) (29)

Študija	Povprečna doza na srce (Gy)			Povprečna doza na LADCA (Gy)		
	Prosto dihanje	Globok zadržani vdih	Zmanjšanje doze Gy (%)	Prosto dihanje	Globok zadržani vdih	Zmanjšanje doze Gy (%)
Lee in sod. (31)†	4,5	2,5	2,0 (44 %)***	26,3	16,0	10,3 (39 %)***
Mast in sod. (32)	3,3†	1,8†	1,5 (45 %)***	18,6†	9,6†	9,0 (48 %)***
	2,7‡	1,5‡	1,2 (44 %)***	14,9‡	6,7‡	8,2 (55 %)***
Swanson in sod. (33)‡	4,2	2,5	1,7 (40 %)****	-	-	-
Hayden in sod. (34)‡	6,9	3,9	3,0 (43 %)****	31,7	21,9	9,8 (31 %)****
Hjelstuen in sod. (35)†	6,3	3,1	3,2 (51 %)***	23,0	10,9	12,1 (53 %)***
Wang in sod. (36)‡	3,2	1,3	1,9 (59 %)***	20,0	5,9	14,1 (71 %)***
Vikström in sod. (37)†	3,7	1,7	2,0 (54 %)*	18,1	6,4	11,7 (65 %)*
Borst in sod. (24)‡	5,1	1,7	3,4 (67 %)***	11,4	5,5	5,9 (52 %)***
Stranzl in sod. (38)†	4,0	2,5	1,5 (38 %)***	-	-	-
Stranzl in sod. (39)†	2,3	1,3	1,0 (43 %)***	-	-	-

LADCA, glavno deblo leve koronarne arterije (angl. left anterior descending coronary artery).

† 3D-CRT (3D-konformno obsevanje)

‡ IMRT - intenzitetno modularno obsevanje (angl. intensity modulated radiotherapy)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$

ganje za pojav srčne bolezni zmanjša za 13,6 % in tveganje za večje koronarne dogodke za 25,2 % (29). Predvideva se, da bodo tehnike DIBH, v primerjavi s tehnikami obsevanja v prostem dihanju, znižale verjetnost smrti zaradi srčnega vzroka iz 4,8 % na 0,1 % (30).

V literaturi ocenjujejo, da obsevanje z metodo DIBH, v primerjavi z obsevanjem v prostem dihanju, pomembno zniža prejeta dozo na srce in pljuča pri vsaj 75 % bolnikov, ki obsevajo levo stran prsnega koša z ali brez regionalnih bezgavk. Pri obsevanju desne strani prsnega koša z regionalnimi bezgavkami pa se dodatno zniža tudi prejeta doza na jetra (40–44). Za vse bolnike pa metoda DIBH najverjetneje ni primerna oziroma so izboljšanja dozno-volumskih parametrov v obsevalnem načrtu zanemarljiva (45). Izbira bolnikov na podlagi kliničnih in slikovnih kriterijev, ki bi imeli od metode DIBH največ koristi, še ni popolnoma jasna. V raziskavah so bolnike izbirali različno: glede na sposobnost dobrega sodelovanja in razumevanja metode, zmožnost zadržanja globokega vdihava med 20 in 30 sekundami večkrat zapored ter glede na starost (< 60 let) (24, 34, 37). Drugi kriteriji so bili zasnovani na podlagi CT-slik v prostem dihanju: anatomski položaj srca znotraj tangencialne postavitve žarkovnih snopov, ocena dozno-volumskega histograma v obsevalnem načrtu ob prostem dihanju in ocena položaja (dotika) srca v primerjavi s prsno steno (33, 36, 46, 47).

Obsevanje v globokem vdihu je lahko prostovoljno ali vodeno s pomočjo sistemov, ki zahtevajo dodatno opremo linearnega pospeševalnika. Najbolj razširjeni komercialni metodi sta ABC (angl. Active Breathing Coordinator™, Elekta Oncology systems Ltd, Crawley, UK) in RPM (Real-time Position Management™, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA).

Obe metodi primerljivo zmanjšata dozo na zdrave organe, njuna razširjenost in klinična uporaba pa sta odvisni od izbire opremljenosti radioterapevtskih centrov po svetu (48). Sistem ABC, ki ga uporabljamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, sestoji v osnovi iz ustnega dela, prek katerega bolnik normalno diha skozi usta in je povezan s spirometrom. Bolnikov nos je zatesnjen z nosno kljukico, ki onemogoča dihanje prek nosu. Spirometer je povezan z računalnikom, kar omogoča spremljanje bolnikovega dihanja na monitorju (slika 2). Ob učenju tehnike za vsakega bolnika posebej določimo parametre globokega vdihava, ki običajno predstavlja 75 do 80 % vitalne kapacitete in traja 20 do 30 sekund. Ko je bolnik pripravljen in doseže željen nivo vdihava, se zaklopka v spirometru zapre, kar onemogoči nadaljnji pretok zraka prek zaklopke. Bolnik dihanje neposredno spremlja na monitorju s pomočjo nameščenih očal. Ob občutku nelagodja lahko kadarkoli sprosti varnostni gumb, ki ga drži v roki, in takoj zaduha normalno. Sistem ABC je povezan z linearnim pospeševalnikom in omogoča ročno ali samodejno sinhronizacijo z obsevanjem v zadržanem globokem vdihu (48). Nekateri avtorji poročajo, da za eno obsevalno frakcijo s sistemom ABC potrebujejo povprečno 2 do 6 globokih vdihov, s časom izvedbe 20 do 30 minut (22, 27, 45).

Varianov sistem RPM je vodeno s pomočjo infrardeče video-kamere, ki je nameščena na steni prostora z linearnim pospeševalnikom, nasproti mize obsevalnega aparata. Kamera je opremljena z infrardečimi lučmi, ki so usmerjene v isti smeri kot kamera. Na bolniku, ki leži nasproti kamere, je nameščena kocka z odbojnimi pikami. Kocka je običajno položena med ksifoid in popek ter služi kot nadomestek za meritev gibanja bolnikovega prsnega koša. Video kamera iz gibanja kocke izračuna položaj in premik prsnega koša,

Slika 2. Sestavni deli sistema ABC:

- (a) Ustni del, povezan s spirometrom, varnostni gumb za nadzor pretoka zraka prek zaklopke v spirometru;
- (b) Položaj na mizi simulatorja z nameščenimi sestavnimi deli sistema ABC;
- (c) Spremljanje bolnikovega dihanja na monitorju (neposredno ga lahko spremlja tudi bolnik s pomočjo nameščenih očal)



kar se na monitorju prikaže kot krivulja dihanja. Ko je tarčni volumen obsevanja v zelenem območju dihalnega cikla, se obsevanje sproži samodejno. Obsevanje lahko poteka samo v določeni fazi dihalnega cikla, ko bolniki dihajo prosto in zadrževanje vdihni ni potrebno (angl. respiratory gating) ali v prostovoljnem globokem vdihu do zaželenega nivoja, ki ga bolnik opazuje na monitorju (48).

Sistema (ABC in RPM) potrebuje še dodatno preverjanje položaja bolnika oziroma obsevanega področja in zdravih organov, v primerjavi s položajem žarkovnega snopa. Preverjanje je možno z dvodimenzionalnim slikanjem s kilovoltnimi in/ali megavoltnimi X-žarki ali s tridimenzionalnim slikanjem – CBCT (konično-žarčni CT, angl. cone beam computed tomography) (49).

V različnih fazah raziskav so alternativne možnosti obsevanja v prostovoljnem globokem zadržanem vdihu, ki ne zahtevajo vedno drage opreme linearnega pospeševalnika. V literaturi je opisanih več možnih rešitev:

- monitoriranje intrafrakcijskih premikov z elektronskimi portalnimi slikami (EPID) v 'pogledu žarkovnega snopa' (angl. beam eye's view), ki so posnete v določenem zaporedju, npr. slika na 1,6 sekunde (angl. cine acquisition mode EPID images) (50);
- kombinacija dvodimenzionalne diaskopije s kilovoltnimi X-žarki, s katero se preveri, ali bolnik globoko vdihne do zastavljenega praga vdihni, med obsevanjem se lego bolnika preverja s CBCT (24);
- metoda s pomočjo magnetnih senzorjev, ki so postavljeni na prsni koš bolnika in na obsevalno

mizo, položaj bolnika se preverja z zaporednimi EPID-slikami (47);

- lega bolnic na trebuhu (angl. prone positioning) s pomočjo sistema RPM, preverjanje lege bolnika s CBCT (51);
- uporaba laserske naprave, ki meri razliko med nivojem obsevalne mize in točno določeno tetovirano točko na bolnikovem prsnem košu (v področju prsnice), (angl. real time skin surface distance), preverjanje lege bolnika z zaporednimi EPID-slikami (52, 53);
- monitoriranje premikov anteriornih in lateralnih referenčnih (tetoviranih) točk na bolniku s pomočjo laserskih črt ter svetlobnega polja žarkovnega snopa, preverjanje lege bolnika z EPID ali CBCT (42, 52);
- optično sledenje premika površine bolnikovega telesa s tri-dimenzionalno slikovno metodo z neionizirajočimi žarki (angl. real-time 3-dimensional (3D) surface imaging system (AlignRT, Vision RT Ltd, London, UK) (54).

Zaključek

V sodobno celostno obravnavo bolnic z rakom dojk sodi tudi skrb za zmanjševanje posledic različnih oblik zdravljenja. Dokazano učinkovito metodo obsevanja v globokem zadržanem vdihu, s pomočjo katere lahko pomembno zmanjšamo vpliv ionizirajočega sevanja na zdrave organe v prsnem košu ali zgornjem delu abdomna, ob sicer nespremenjeni pokritosti tarčnih volumnov s predpisano dozo, na Onkološkem inštitutu Ljubljana postopoma uvajamo v vsakodnevno klinično prakso.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. 2015.
2. Kanapuru B, Ershler WB, Hesdorffer C, Jemal A, Yates JW. Long-term survival of older breast cancer patients: population-based estimates over three decades. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul; 134 (2): 853–7.
3. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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 Nov; 378 (9804): 1707–16.
4. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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 randomised trials. *Lancet.* 2005 Dec; 366 (9503): 2087–106.
5. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun; 383 (9935): 2127–35.
6. National Cancer Institute, 2015, Cancer trends progress report 1992–2011 (http://progressreport.cancer.gov/treatment/breast_cancer).
7. Halperin C, Edward W, Wazer E, David, Perez A, Carlos BWL. *Cosmetic Outcomes and Sequelae.* Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. 2013. p. 1126–38.
8. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardiol.* 2013 Dec; 112 (10): 1688–96.
9. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun; 61 (23): 2319–28.
10. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar; 76 (3): 656–65.
11. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou S-M, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep; 63 (1): 214–23.
12. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol.* 2012 May; 103 (2): 133–42.
13. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med.* 2013 Jun; 368 (26): 2527.
14. Johansen S, Tjesssem KH, Fosså K, Bosse G, Danielsen T, Malinen E, et al. Dose Distribution in the Heart and Cardiac Chambers Following 4-field Radiation Therapy of Breast Cancer: a Retrospective Study. *Breast Cancer (Auckl).* 2013 Jan; 7: 41–9.
15. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuvs JCM, et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Dec; 94 (5): 1061–72.
16. Boero IJ, Paravati A, Triplett DP, Hwang L, Matsuno RK, Gillespie EF, et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Dec; 94 (4): 700–8.

17. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar; 76 (3 Suppl): S77–85.
18. Taylor CW, Kirby a M. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2015 Jun; 27 (11): 621–9.
19. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, Jaggi R, Duane F, Darby SC. Exposure of the heart in breast cancer radiotherapy: A systematic review of heart doses published during 2003–2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Aug; 93 (4): 845–53.
20. Yeboa DN, Evans SB. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jan; 26 (1): 71–8.
21. Kirova YM, Hijal T, Campana F, Fournier-Bidoz N, Stilhart A, Dendale R, et al. Whole breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a dosimetric and clinical solution to decrease the doses to the organs at risk (OAR). *Radiother Oncol.* 2014 Mar; 110 (3): 477–81.
22. Shah C, Badiyan S, Berry S, Khan AJ, Goyal S, Schulte K, et al. Cardiac dose sparing and avoidance techniques in breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014 Jul; 112 (1): 9–16.
23. Remouchamps VM, Vicini FA, Sharpe MB, Kestin LL, Martinez AA, Wong JW. 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 Feb; 55 (2): 392–406.
24. Borst GR, Sonke J-J, den Hollander S, Betgen A, Remeijer P, van Giersbergen A, et al. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Dec; 78 (5): 1345–51.
25. Boda-Heggemann J, Knopf A-C, Simeonova A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. DIBH (Deep Inspiratory Breath Hold)-based radiotherapy – a clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar; 94 (3): 478–92.
26. Osman SOS, Hol S, Poortmans PM, Essers M. Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiother Oncol.* 2014 Jul; 112 (1): 17–22.
27. Bartlett FR, Colgan RM, Carr K, Donovan EM, McNair H a, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013 Aug; 108 (2): 242–7.
28. Pedersen AN, 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 Jul; 72 (1): 53–60.
29. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *J Med Radiat Sci.* 2015 Mar; 62 (1): 66–73.
30. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, Nøttrup TJ, Specht L, Nyström H. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug; 65 (5): 1375–80.
31. Lee HY, Chang JS, Lee JJ, Park K, Kim YB, Suh CO, et al. The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac dose in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J.* 2013 Dec; 31 (4): 239–46.
32. Mast ME, van Kempen-Harteveld L, Heijenbrok MW, Kalidien Y, Rozema H, Jansen WPA, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce the cardiac dose even further? *Radiother Oncol.* 2013 Aug; 108 (2): 248–53.
33. Swanson T, Grills IS, Ye H, Entwistle A, Teahan M, Letts N, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013 Feb; 36 (1): 24–30.
34. Hayden AJ, 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 Aug; 56 (4): 464–72.
35. Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Vikström J, Dybvik KI. Radiation during deep inspiration allows loco-regional treatment of left breast and axillary-, supraclavicular- and internal mammary lymph nodes without compromising target coverage or dose restrictions to organs at risk. *Acta Oncol.* 2012 Mar; 51 (3): 333–44.
36. Wang W, Purdie TG, Rahman M, Marshall A, Liu F-F, Fyles A. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan; 82 (1): 386–93.
37. Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, Dybvik KI. 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 Jan; 50 (1): 42–50.
38. Stranzl H, Zurl B, Langsenlehner T, Kapp KS. Wide tangential fields including the internal mammary lymph nodes in patients with left-sided breast cancer. Influence of respiratory-controlled radiotherapy (4D-CT) on cardiac exposure. *Strahlentherapie und Onkol.* 2009 Mar; 185 (3): 155–60.
39. 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? *Strahlentherapie und Onkol.* 2008 Jul; 184 (7): 354–8.
40. Rochet N, Drake JL, Harrington K, Wolfgang JA, Napolitano B, Sadek BT, et al. Deep inspiration breath-hold technique in left-sided breast cancer radiation therapy: Evaluating cardiac contact distance as a predictor of cardiac exposure for patient selection. *Pract Radiat Oncol.* May-Jun; 5 (3): e127–34.
41. Yeung R, Conroy L, Long K, Walrath D, Li H, Smith W, et al. Cardiac dose reduction with deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer radiotherapy patients with and without regional nodal irradiation. *Radiat Oncol.* 2015 Jan; 10: 200.
42. Bartlett FR, Colgan RM, Donovan EM, Carr K, Landeg S, Clements N, et al. Voluntary breath-hold technique for reducing heart dose in left breast radiotherapy. *J Vis Exp.* 2014 Jul; 3: (89).
43. Prabhakar R, Tharmar G, Julka PK, Rath GK, Joshi RC, Bansal AK, et al. Impact of different breathing conditions on the dose to surrounding normal structures in tangential field breast radiotherapy. *J Med Phys.* 2007 Jan; 32 (1): 24–8.
44. Essers M, Poortmans PM, Verschueren K, Hol S, Cobben DCP. Should breathing adapted radiotherapy also be applied for right-sided breast irradiation? *Acta Oncol.* 2016 Apr; 55 (4): 460–5.
45. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, Nettleton V, Werner-Wasik M, Siglin J, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: report of a prospective trial. *Pract Radiat Oncol.* Jan; 5 (1): 4–10.
46. Gierga DP, Turcotte JC, Sharp GC, Sedlacek DE, Cotter CR, Taghian AG. A voluntary breath-hold treatment technique for the left breast with unfavorable cardiac anatomy using surface imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec; 84 (5): e663–8.
47. Remouchamps VM, Huyskens DP, Mertens I, Destine M, Van Esch A, Salamon E, et al. The use of magnetic sensors to monitor moderate deep inspiration breath hold during breast irradiation with dynamic MLC compensators. *Radiother Oncol.* 2007 Mar; 82 (3): 341–8.

48. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci.* 2015 Mar; 62 (1): 74–81.
49. Isik Aslay, Halil Kucucuk, Oznur Senkesen et al. Inverse Planning, Intensity Modulated Radiation Therapy, and Image-Guided Radiation Therapy. *Principles and Practice of Modern Radiotherapy Techniques in Breast Cancer.* 2015. p. 205–28.
50. Göksel EO. Monitoring the Maintainability of Deep Inspiration Phase with Cine Acquisition in Patients with Left-Sided Breast Carcinoma Receiving Radiotherapy. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2013 Jan; 04 (01).
51. Mulliez T, Veldeman L, Vercauteren T, De Gerssem W, Speleers B, Van Greveling A, et al. Reproducibility of deep inspiration breath hold for prone left-sided whole breast irradiation. *Radiat Oncol.* 2015 Jan; 10 (1): 9.
52. Jensen C, Urribarri J, Cail D, Rottmann J, Mishra P, Lingos T, et al. Cine EPID evaluation of two non-commercial techniques for DIBH. *Med Phys.* 2014 Feb; 41 (2): 021730.
53. Urribarri J, Scholl K, Berbeco R, Lingos T. TH-C-BRC-08: An Innovative Tracking Device to Improve Left Breast Treatment Accuracy during the Deep Inspiration Breath Hold Technique. *Med Phys.* American Association of Physicists in Medicine; 2011 Jul; 38 (6): 3857.
54. Alderliesten T, Sonke J-J, Betgen A, Honnef J, van Vliet-Vroegindeweij C, Remeijer P. Accuracy evaluation of a 3-dimensional surface imaging system for guidance in deep-inspiration breath-hold radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Feb; 85 (2): 536–42.