

Proveditelnost, dozimetrické hodnocení a časně výsledky protonové radioterapie v léčbě bilaterálního karcinomu prsu

Alexandra Haas, Michal Andrlík, Sarah Falah Abass Alhamami, Andrea Pásztorová

Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

Primární synchronně zjištěný bilaterální karcinom prsu (PSBBC) je relativně vzácná klinická entita. Adjuvantní radioterapie je standardní součástí léčby nepokročilého nádoru prsu. Přestože je tato léčba nenahraditelná, je zatížena nežádoucími účinky, které u části pacientek mohou vést k neakceptovatelnému zvýšení kardiovaskulárního rizika a rizika rozvoje sekundární malignity. Kardiovaskulární komplikace prokazatelně snižují přežití pacientek s karcinomem prsu, a proto je nutná snaha o co největší redukci dávek na srdce a srdeční struktury. Protonová radioterapie, díky svým dozimetrickým výhodám, přináší možnost snížení dávky na rizikové orgány a současně umožňuje zachovat optimální pokrytí cílového objemu. Tato výhoda stoupá se zvětšujícím se rozsahem a rostoucí náročností cílového objemu, mezi které synchronně zjištěný bilaterální karcinom prsu jednoznačně patří. Retrospektivně jsme se pokusili zhodnotit proveditelnost a bezpečnost užití protonové radioterapie v léčebné strategii synchronně zjištěného bilaterálního karcinomu prsu.

Klíčová slova: PSBBC (primární synchronně zjištěný bilaterální karcinom prsu), protonová radioterapie, kardiální toxicita.

Feasibility, dosimetric evaluation and early results of proton radiotherapy in the treatment of bilateral breast cancer

Primary synchronously detected bilateral breast cancer (PSBBC) is a relatively rare clinical entity. The adjuvant radiotherapy is a standard part of non-metastatic breast cancer treatment. Despite the fact that this treatment is irreplaceable, it bears the burden of side effects, which may lead to an unacceptable increase of cardiovascular risk and risk of developing secondary malignancy in some patients. Cardiovascular complications have been shown to reduce the survival in breast cancer patients, and therefore efforts should be made to reduce the dose to the heart and cardiac structure as much as possible. Due to its dosimetric advantages, proton radiotherapy offers the possibility to reduce dose to organs at risk while maintaining optimal target volume coverage. This advantage grows with increasing extent and severity of the target volume, among which the synchronously detected bilateral breast cancer clearly belongs. We retrospectively attempted to evaluate the feasibility and safety of using proton radiotherapy in the treatment strategy of synchronously detected bilateral breast cancer.

Key words: PSBBC (primary synchronous bilateral breast cancer), proton therapy, cardiotoxicity.

Úvod

Primární synchronně zjištěný bilaterální karcinom prsu (PSBBC) je vzácná klinická entita. Popisovaná incidence koreluje mezi 0,3 % až 12 % (1).

Tuto širokou škálu lze vysvětlit samotnou ne zcela jasnou definicí PSBBC. Někteří autoři ji vysvětlují jako karcinom prsu vzniklý a diagnostikovaný v kontralaterálním prsu do

1 měsíce, do 2 měsíců, do 3 měsíců, do 6 měsíců nebo do jednoho roku (2, 3, 4, 5). Chandrika a spol. při definici bilaterálního karcinomu vzniklého do 6 měs. udává incidenci 2–5 % (6). Zvýšená incidence PSBBC v posledních letech souvisí s největší pravděpodobností s rostoucím povědomím a prováděním pravidelného tzv. mamárního screeningu v kontralaterálním prsu a zlepšováním se diagnostických metod

(7). Ideálním nástrojem k diagnostice PSBBC se jeví magnetická rezonance s vyšší senzitivitou proti mamografii (8). Co se týče histologického typu, u PSBBC jednoznačně převažuje lobulární karcinom (9), což potvrzuje i náš soubor pacientek, a je asociován s multiplicitou a multifokalitou onemocnění (10). Rizikové faktory pro vznik bilaterálního karcinomu jsou histologie lobulárního karcinomu, pozitivní



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Alexandra Haas, alexandra.haas@ptc.cz
Proton Therapy Center Czech, s. r. o.
Budínova 2437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(5):258-262
Článek přijat redakcí: 11. 7. 2022
Článek přijat k publikaci: 18. 8. 2022

rodinná anamnéza, mladý věk a genetické mutace, především BRCA pozitivita (2, 11).

Neexistuje jednoznačné doporučení v léčbě bilaterálního karcinomu prsu. V podstatě se strategie léčby neliší od postupu léčby při jednostranném postižení. Pacientky jsou často léčené radikálním chirurgickým výkonem – bilaterální mastektomií. Důvodem je fakt, že se jedná o agresivnější tumory, často u mladších patientek s vyšším rizikem recidivy onemocnění (2). Nutno ale podotknout, že většina studií neprokázala statisticky významné zhoršení celkového přežití u patientek s bilaterálním karcinomem prsu (12, 13).

Adjuvanční radioterapie je standardní součástí léčby nemetastatického nádoru prsu. Přestože je tato léčba velmi účinná, je zatížena nežádoucími účinky, které u části patientek mohou vést zejména k neakceptovatelnému zvýšení kardiiovaskulárního rizika, riziku postižení plicního parenchymu a také k rostoucímu riziku rozvoje sekundární malignity (14, 15, 16).

Kardiiovaskulární komplikace snižují přežití a kvalitu života patientek s karcinomem prsu. Některé studie uvádí, že kardiiovaskulární onemocnění způsobená radioterapií jsou vedoucí příčinou ne-onkologické smrti u patientek s karcinomem prsu (17).

Z tohoto důvodu se postradiační kardiotoxicita považuje za podstatný a neopominutelný problém. Známá práce Darbyho a spol. prokázala lineární závislost výskytu ischemické srdeční choroby a tzv. střední dávky záření na srdce (MHD – mean heart dose). S každým Gray (Gy) na MHD stoupá riziko postižení o 7,4 % (14). Většina studií prokázala závislost, resp. korelaci dávky z adjuvanční radioterapie, i na další srdeční substruktuře, především levou sestupnou koronární arterii (LAD) a levou srdeční komoru (LV), kdy riziko kritické stenózy roste úměrně s dávkou (18, 19, 20, 21). Zejména proto je nutná snaha o co největší redukci dávek na rizikové orgány jako takové. Tato potřeba ještě stoupá s rostoucím rozsahem a komplexností cílového objemu, což je případ právě PSBBC. Při přípravě takového plánu se vždy jedná o velkoobjemové ozáření, které je potenciálně zatíženo daleko vyššími dávkami na rizikové orgány a je tudíž i zjevnou příležitostí k využití benefitů protonové terapie, která díky svým dozimetrickým výhodám přináší možnost snížení integrální

dávky, dávky na rizikové orgány a současně umožňuje zachovat optimální pokrytí cílového objemu. Dodržení dávkových limitů při použití fotonových technik je u těchto objemů velice obtížné splnitelné.

Výhodné se nám ukázalo použití DIBH (deep inspiration breath hold) technika tzv. hlubokého reprodukovatelného nádechu, kdy dojde k částečnému oddálení srdce od ozařovaného objemu, navíc se potlačí tzv. inter-play efekt způsobený interferencí dýchacích pohybů s dynamickým ozařováním (22, 23). U této techniky se pacient nadechuje do předem individuálně stanovené nádechové hladiny a samotná radioterapie, včetně lokalizace a nastavení na ozařovně, probíhá pouze v tomto nádechu. Ozáření se spustí po dosažení definované hladiny a automaticky vypne po jejím opuštění. Je to způsob velice dobře tolerovaný, vyžaduje pouze krátký nácvik a zásadní problém nemají ani pacienti s CHOPN (chronickou bronchopulmonální nemocí) event. jiným plicním onemocněním.

Záměr

Zhodnocení proveditelnosti a bezpečnosti protonové radioterapie u synchronně zjištěného bilaterálního karcinomu prsu.

Metody

Výběr pacientů

Analýzovali jsme retrospektivně soubor 19 patientek ozářených v Protonovém centru od listopadu 2017 do dubna 2022 pro synchronně zjištěný bilaterální karcinom prsu. Dozimetrické hodnocení a analýza parametrů rizikových orgánů se nakonec týká souboru 14 patientek ozářených ve stejnou dobu bilaterálně buď na oblast hrudní stěny event. prsů nebo na oblast hrudní stěny bilaterálně a jednostranných uzlin nebo na oblast hrudní stěny bilaterálně a svodné lymfatické oblasti bilaterálně (vždy včetně parasternálních uzlin).

V případě ozařování patientek po segmentektomii byl použit hypofrakcionační režim s dávkou LD 42,72CGE/16 frakcí +/- boost, LD 10CGE/4 frakce.

V případě ozařování hrudní stěny event. při nutnosti zakomponování svodné lymfatické oblasti do ozařovacího plánu jsme použili normofrakcionační režim, LD 50CGE/25 frakcí.

Plánování léčby

Za účelem plánování je pořízeno tzv. plánovací nativní CT (computed tomography) v hlubokém reprodukovatelném nádechu, do kterého se zakreslují cílové objemy, na něž se poté fitují jednotlivá pole, viz obr. 1. Řízené dýchání zajišťuje systém SDX (Dyn'R medical systems France). Do konturace cílových objemů se kromě určení samotného CTV (Clinical Target Volume, klinický ozařovací objem) – v našem případě bilaterální hrudní stěna, event. prsy a CTV N (Clinical Target Volume Nodes, klinický ozařovací objem lymfatických uzlin) – axilla etáže I–III, infra a supraklavikulární lymfatické uzliny, intramamární a parasternální uzliny, zahrnuje i konturace tzv. OaR (Organs at Risk, rizikové orgány), jako jsou plíce, srdce, srdeční struktury (levá komora a levá síň, pravá komora a pravá síň), koronární arterie (a. cor. sinistra, a. cor. dextra, r. circumflexus a left anterior descending artery – LAD). Vše dle doporučení RTOG (Radiation Therapy Oncology Group contouring atlas group) (24).

PTV (Planning Target Volume, plánovací cílový objem) byl vytvořen jako 5 mm expanze na CTV. Vzhledem k absenci build-up efektu (přítomnému u fotonové radioterapie brzdovým zářením) je nutné v procesu plánování zahrnout i kůži do souboru kritických orgánů, na které je plán optimalizován. Definujeme ji jako strukturu sahající 5 mm pod povrch prsu. Plán se obvykle skládá, v závislosti na šířce hrudníku, z jednoho nebo dvou AP (anterioposteriorní, předozadní) polí s úhlem gantry 0° a dvou šikmých polí s úhly gantry přibližně 50° a 310°. Pokud jsou použita dvě AP pole, má ozařovací plán 2 izocentra. Pro AP pole se objem dělí na pravý a levý prs. Na každý objem je fitováno jedno AP pole, viz obr. 1. Ve výjimečných případech, kdy nejširší část hrudníku je bezpečně užší než 30 cm, což je maximální šířka pole, si vystačíme s jedním AP polem. Šikmá pole (PB dx a PB sin) jsou fitována na samostatné objemy. Tyto objemy vylučují, z důvodu tangenciálního dopadu svazku, střední oblast hrudníku, viz obr. 1. Všechna pole jsou optimalizována dohromady. Při optimalizaci se cíleně snižuje dávka na kůži oproti předepsané dávce. Velký důraz je kladen na šetření plic a srdce a to i na úkor prozáření PTV v oblastech překryvu.

Výsledkem optimalizace je dávková distribuce (obr. 2).

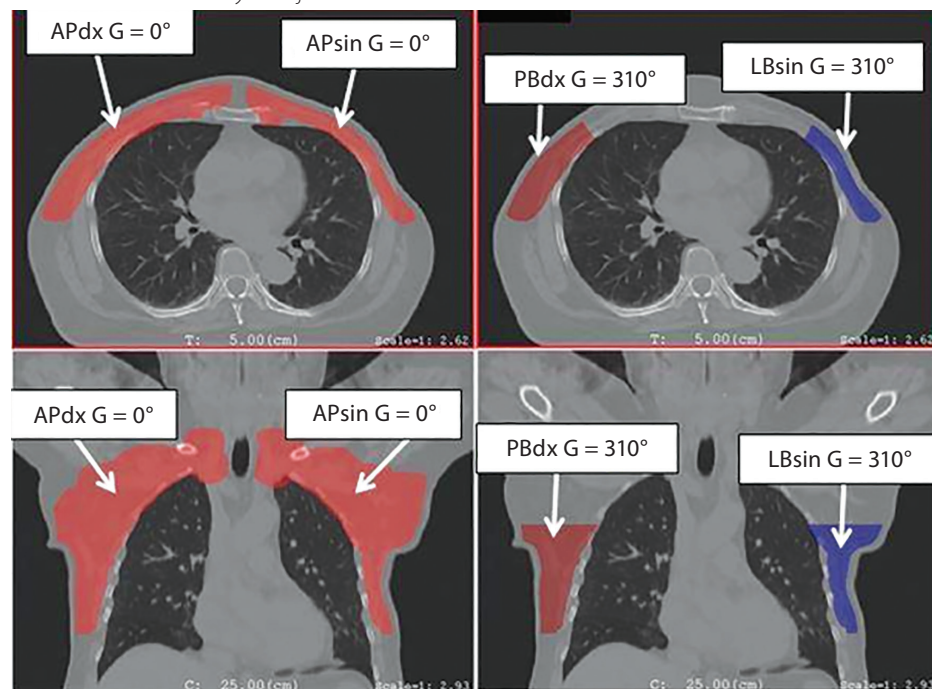
Dávková distribuce je počítána u současných plánů pomocí plánovacího systému RayStation (Ray Search Sweden) metodou Monte Carlo. Ve starším plánovacím systému XiO (Electa Sweden) pak metodou pencil beam.

Samotné nastavení pacientky se provádí v hlubokém reprodukovatelném nádechu. Používají se tři nastavovací kritéria. Prvotní nastavení je pomocí srovnání DRR na dvě kolmé rentgenové projekce, kde se kontroluje poloha na kostěné struktuře přiléhající k ozařovanému objemu. Zvláštní důraz je kladen na polohu ramenních kloubů, neboť ovlivňují tvar a polohu prsů. V dalším kroku se kontroluje shoda pozice kontrastních klipů neboli tzv. markerů, které označují lůžko po tumorektomii. Současně s tím se snímá povrch těla pomocí stereoskopických kamer, který se porovnává s digitální rekonstrukcí povrchu těla exportovaného z plánovacího systému. Pouze pokud jsou všechna tři kritéria (poloha klipů, shoda kostěných struktur a shoda povrchu těla) splněna, lze provést vlastní ozaření. V případě nesplnění byť i jen jediného kritéria k ozaření nedojde. Ozařování probíhá opět v hlubokém reprodukovatelném nádechu.

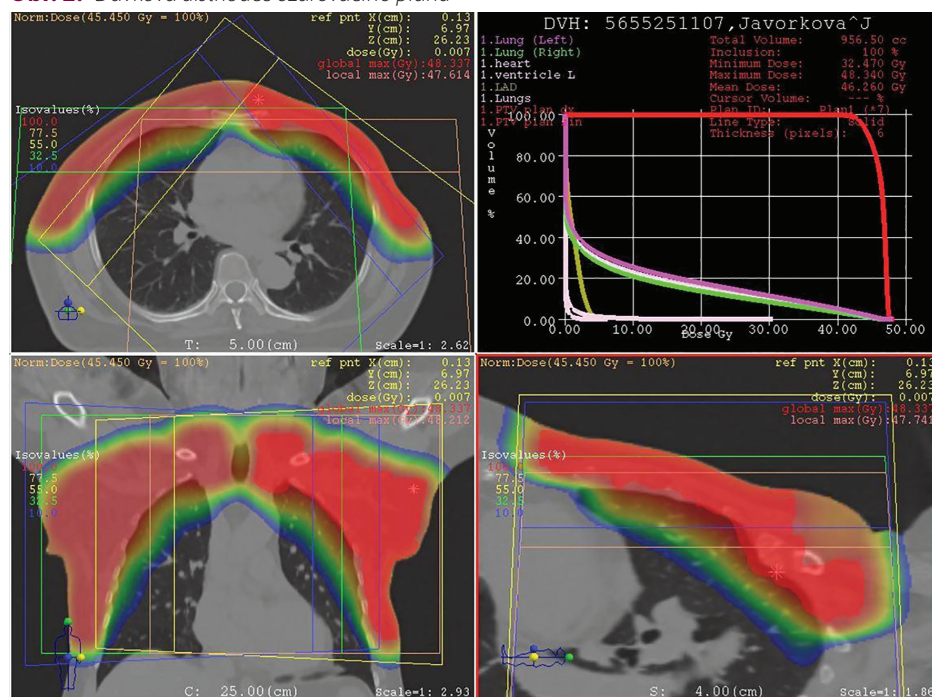
Dozimetrické hodnocení

Předepsaná dávka v případě normofrakcionace byla 50 CGE (Cobalt Gray ekvivalent) ve 25 frakcích, v případě hypofrakcionačního režimu 42,72 CGE v 16 frakcích. U pacientek po segmentektomii byl proveden boost na oblast lůžka tumoru s bezpečnostním lemem ve frakcionaci 10 CGE ve 4 frakcích. Plány byly optimalizované na pokrytí 95 % až 107 % izodózy PTV s maximálním šetřením rizikových orgánů. Pokrytí CTV bylo vždy homogenní s minimální dávkou 95 % a maximální 107 % předepsané dávky. U pokrytí PTV byl zohledněn požadavek na šetření kůže a šetření plic a srdce v oblastech překryvu objemů. Sledované dozimetrické parametry byly u plic střední dávka tzv. MLD (mean lung dose), V5 a V20 objem plic, který dostane ≥ 5 resp. ≥ 20 Gy. U srdce kromě střední dávky tzv. MHD (mean heart dose) také střední dávka na LAD (sestupnou levou koronární arterii) a levou komoru LV (left ventricle) a D5 dávka v 5 % objemu srdce.

Obr. 1. Konturace cílových objemů



Obr. 2. Dávková distribuce ozařovacího plánu



Výsledky

V Protonovém centru jsme od roku 2017 do roku 2022 léčili 19 pacientek se synchronně zjištěným bilaterálním karcinomem prsu, kdy jsme za synchronně vzniklý považovali nález bilaterality zjištěné ve stejném čase. Pět pacientek bylo ozařeno jednostranně. Všechny až na jednu výjimku z důvodu, že po bilaterální mastektomii byla indikace k ozařování nutná pouze na jednostrannou oblast a to levé hrudní stěny a levé svodné lymfatické oblasti včetně parasternálních uzlin.

V tabulce 1 jsou uvedeny charakteristiky pacientek jako věk, genetická zátěž a rodinná anamnéza. Dále pak biologické charakteristiky nádorů, nejčastěji se vyskytující histologický typ a hormonální profil. V tabulce 2 je uvedeno zastoupení jednotlivých klinických stadií.

Co se týče léčebného procesu nejčastějším chirurgickým výkonem byla bilaterální mastektomie, podstoupilo ji 11 pacientek. Sedm pacientek absolvovalo segmentektomii a pouze jedna pacientka kombinovanou

Tab. 1. Charakteristika pacientek

Medián věku	62 let
BRCA +	5 (26%)
RA +	11 (58%)
Lobulární karcinom	9 (47%)
TNBCA	3 (16%)
HR +	16 (84%)
N +	13 (68%)

Pozn. 1: BRCA – BReast CAncer gene, RA – rodinná anamnéza, TNBCA – triple negativní karcinom, HR – hormonální receptory, N – lymfatické uzliny

Pozn. 2: Průměrný věk pacientek v době diagnózy byl 58 let, medián věku 62 let a směrodatná odchylka 12

Tab. 2. Klinické stadium

	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIC
Počet	4	4	6	4	1
%	21	20	30	20	5

operaci (mastektomii vlevo a segmentektomii vpravo), viz tabulka 3.

Akutní toxicita byla zaznamenána pouze jako kožní toxicita G1 u 11 pacientek, G2 u 7 pacientek a G3 u jedné pacientky. Odynofagii jsme zaznamenali jako G1 u 2 pacientek.

Definitivní hodnocení dozimetrických parametrů se týká 14 pacientek ozařených simultánně bilaterálně. Hodnocené parametry pro plíce, t. j. střední dávku na plíce, V5 a V20 (objem plic ozařen ≥ 5 resp. ≥ 20 Gy) lze vidět v tab. 4, zvláště pro normofrakcionační režim (25×2 CGE) a zvláště pro hypofrakcionační režim ($16 \times 2,67$ CGE) +/- boost.

Hodnocené parametry pro srdce, tj. střední dávka na srdce, střední dávka na LAD, střední dávka na levou komoru a D5 (dávka v 5% objemu srdce), opět rozdělené zvláště pro normofrakcionační a hypofrakcionační režim jsou uvedeny v tab. 5.

Tyto dávky nedosahují ani polovinu dávek použitých při jiných technikách radioterapie (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy, IMRT – Intensity Modulated Radio Therapy, HT – Helical Tomotherapy) (25, 26).

Diskuze

K dispozici nejsou výsledky žádné randomizované klinické studie srovnávající protonovou a fotonovou radioterapii u bilaterálního karcinomu prsu. Tím, že je PSBBC relativně vzácný, existuje pouze málo prací, které by kvantifikovaly střední dávky na OaR (Organs at Risk, rizikové orgány) a určovaly limity na tyto orgány. Pro lepší pochopení klinického dopadu na výskyt srdečních a plicních kom-

Tab. 3. Léčba

Operace	Mastektomie	Segmentektomie	Kombinace (ME + SQ)	
počet pac. (%)	11 (58%)	7 (37%)	1 (5%)	
Chemo/Biol. th. /HT	Neoadjuvantní CHT	Adjuvantní CHT	Herceptin	Hormonální terapie
počet pac. (%)	7 (37%)	7 (37%)	3 (15%)	16 (84%)

Radioterapie	Bilat. stěna + bilat. LU	Bilat. stěna/mammae + jednostranně LU	Bilat. mammae	jednostranně hrudní stěna + LU
počet pac. (%)	4 (21%)	4 (21%)	6 (31%)	5 (26%)

Pozn.: ME – mastektomie, SQ – segmentektomie, CHT – chemoterapie, LU – lymfatické uzliny

Tab. 4. Dozimetrie plic

Lung bilat.	NF	HF
MLD (Gy)	7,11 (4,081–10,572)	3,868 (2,288–4,708)
Lung V5 %	30,71 (17–52)	13,693 (8,03–22,01)
Lung V20 (%)	14,72 (8,42–21,67)	6,41 (1,72–9,88)

Pozn.: NF – normofrakcionační režim, HF – hypofrakcionační režim, MLD – střední dávka na plíce, Lung V5 % – objem plic ozařen dávkou ≥ 5 Gy, Lung V20 % – objem plic ozařen dávkou ≥ 20 Gy

Tab. 5. Dozimetrie srdce

Heart	NF	HF
MHD (Gy)	0,428 (0,099–1,177)	0,255 (0,044–0,44)
D5 (Gy)	2,085 (0,33–7,11)	1,28 (0–2,36)
LAD Dmean	3,079 (0,121–7,194)	3,98 (0,22–7,337)
LV Dmean	0,335 (0,011–0,682)	0,137 (0,055–0,176)

Pozn.: NF – normofrakcionační režim, HF – hypofrakcionační režim, MHD – střední dávka na srdce, D5 – dávka v 5% objemu srdce, LAD Dmean – střední dávka na levou sestupnou koronární arterii, LV Dmean – střední dávka na levou komoru

plikací po radioterapii v oblasti hrudníku by tyto dávkové limity bylo žádoucí znát a snažit se o jejich maximální minimalizaci (27, 28).

S postupným rozvojem technik jako jsou IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) a HT (Helical Tomotherapy), které prokazatelně zlepšují dávkovou distribuci a proti konvenční 3D–CRT (3D Conformal Radiotherapy) i snižují dávky na rizikové orgány, se snaha o redukci dopadu srdečních komplikací posouvá správným směrem vpřed. Při dozimetrickém srovnání pouze fotonových technik se VMAT jeví jako kompromisní řešení – dávky na rizikové orgány jsou přijatelné při relativně krátkém ozařovacím čase. Tomoterapie (HT) vykazuje nejpříznivější profil co se týká šetření rizikových orgánů, na druhou stranu zvyšuje diskomfort pacienta a riziko nepřesnosti z důvodu dlouhých ozařovacích časů (26). Činští autoři se pokusili najít optimální radioterapeutickou techniku v léčbě synchronně zjištěného bilaterálního karcinomu, když srovnávali dozimetrické rozdíly v hodnocení homogenity a konformity cílových objemů a zároveň dávky na oblast rizikových struktur (zejména srdečních) v rámci různých technik fotonové i protonové RT. IMPT (intensity-modulated proton therapy) prokázala

la výrazně nižší dávky na rizikové struktury při zachování ideálního pokrytí cíleného objemu. Techniky VMAT a HT z tohoto dozimetrického šetření vyšly jako suboptimální metody (25). Nutnost adjuvantní léčby u bilaterálního karcinomu prsu je neoddiskutovatelnou léčebnou modalitou a zároveň výzvou pro většinu radioterapeutických pracovišť. Vzhledem k tomu, že se jedná o velkoobjemové ozařování s problematickým pokrytím cílového objemu a zároveň se často jedná o pacientky s dlouhou life expectancy, u kterých by se mohly projevit kardiální komplikace. Dozimetrická výhoda a klinický benefit protonové terapie se jeví jako vhodná alternativa, která by u těchto pacientek měla být využívána.

Závěr

Adjuvantní radioterapie prováděná simultánně u bilaterálního karcinomu prsu představuje vzhledem k rozsahu a komplikovanosti cílového objemu, nelehkou výzvu pro většinu radioterapeutických pracovišť.

Protonová radioterapie se zdá být velice vhodnou alternativou v léčbě bilaterálního karcinomu prsu s jasnou dozimetrickou výhodou a akutní toxicitou srovnatelnou s jinými metodami radioterapie.

LITERATURA

- Kelmendi de Ustaran J, Meiss RP. Primary synchronous bilateral breast cancer: Epidemiological approach. *Breast Cancer Res Treat.* 1988;12:311-14.
- Padmanabhan N, Subramanyan A, Radhakrishna S. Synchronous Bilateral Breast Cancers. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):XC05-XC08.
- Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P, et al. Bilateral breast cancer: One disease or two? *Breast Cancer Res Treat.* 1991;19:233-244.
- Deo SV, Shridhar D, Purkayastha J, et al. Therapeutic controversies in bilateral breast cancer. *Clin Oncol.* 2003;15:297-298.
- Tulusan AH, Ronay G, Egger H, et al. A contribution to the natural history of breast cancer. Bilateral primary breast cancer: Incidence, risks and diagnosis of simultaneous primary cancer in the opposite breast. *Arch Gynecol.* 1985;237:85-91.
- Chandrika, Permi HS, Kishan Prasad HL, et al. Synchronous bilateral medullary carcinoma of breast: Is it metastasis or second primary. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(1):129-131. doi: 10.4103/0973-1482.95193. PMID: 22531532.
- Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience. *J Buon.* 2018;23(6):1591-1600.
- Kheirleiseid EA, Jumustafa H, Miller N, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):131-140.
- Lewis TR, Casey J, Buerk CA, et al. Incidence of lobular carcinoma in bilateral breast cancer. *Am J Surg.* 1982;144(6):635-638.
- Mejdahl MK, Wohlfahrt J, Holm M, et al. Synchronous bilateral breast cancer: a nationwide study on histopathology and etiology. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(1):229-238.
- Muratori L, Giacomelli L, Brescia A, et al. Il carcinoma bilaterale della mammella: trattamento e profilassi. Revisione della letteratura [Bilateral carcinoma of the breast: treatment and prevention, Review of the literature]. *Ann Ital Chir.* 1993;64(5):489-493; discussion 493-494.
- Mose S, Adamietz I, Thilmann Ch, et al. Bilateral Breast Carcinoma Versus Unilateral Disease, *American Journal of Clinical Oncology.* December 1997;20(6):541-545.
- Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, et al. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer.* 2000;88(12):2739-2750.
- Darby S, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987-998.
- Shilkrut M, Belkacemi Y, Kuten A. Secondary malignancies in survivors of breast cancer: how to overcome the risk. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84:e86-89.
- Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardiol.* 2013;112:1688-1696.
- Fan LL, Luo YK, Xu JH, et al. A dosimetry study precisely outlining the heart substructure of left breast cancer patients using intensity-modulated radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2014;15:4624.
- Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1484-1495.
- Correa CR, Das IJ, Litt HI, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:508-516.
- Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:380-386.
- Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-85.
- Edvardsson A, Nordström F, Ceberg C, et al. Motion induced interplay effects for VMAT radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2018;63(8):085012.
- Rana S, Rosenfeld AB. Investigating volumetric repainting to mitigate interplay effect on 4D robustly optimized lung cancer plans in pencil beam scanning proton therapy. *J Appl Clin Med Phys.* 2021;22(3):107-118.
- RTOG. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. 2017.
- Sun T, Lin X, Tong Y, et al. Heart and Cardiac Substructure Dose Sparing in Synchronous Bilateral Breast Radiotherapy: A Dosimetric Study of Proton and Photon Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2020;9:1456.
- Cheng HW, Chang CC, Shiau AC, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, volumetric-modulated arc therapy, intensity-modulated radiotherapy, and field-in-field technique for synchronous bilateral breast cancer. *Med Dosim.* 2020;45(3):271-277.
- McKenzie E, Razvi Y, Bosnic S, et al. Dosimetry and outcomes in patients receiving radiotherapy for synchronous bilateral breast cancers. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2021;52(4):527-543.
- Ntentas G, Dedekova K, Andriik M, et al. Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most? *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(3):179-187.