



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
FACULTY OF MEDICINE



**Dražan Jaroš**

**RADIOTERAPIJA KARCINOMA LIJEVE  
DOJKE U DUBOKOM UDISAJU NAKON  
POŠTEDNE OPERACIJE: REDUKCIJA DOZE  
NA ORGANE OD RIZIKA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Banja Luka, 2022. godine



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
FACULTY OF MEDICINE



**Dražan Jaroš**

**DEEP INSPIRATION BREATH-HOLD  
RADIOTHERAPY FOR LEFT-SIDED BREAST  
CANCER AFTER CONSERVING SURGERY:  
DOSE REDUCTION FOR ORGANS AT RISK**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2022

**MENTOR:** Akademik Prof. dr Dragoljub Mirjanić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci.

**NASLOV:** Radioterapija karcinoma lijeve dojke u dubokom udisaju nakon poštedne operacije: redukcija doze na organe od rizika

**REZIME:**

**Uvod/Cilj:** Za pacijentkinje sa dijagnozom karcinom lijeve dojke, značajan problem predstavlja doza koju će primiti srce, te povišen rizik za koronarnu bolest srca i druge neželjene efekte. Kako bi smanjili dozu na srce tokom zračenja tangencijalnim poljima, implementirana je *Deep Inspiration Breath Hold* (DIBH) tehnika u našem radioterapijskom centru. Cilj ove disertacije je poređenje dozimetrijskih parametara DIBH tehnike na: srce, lijevu prednju descendentnu arteriju (LAD) i ipsilateralno plućno krilo (IL), u odnosu na radioterapijski tretman tokom slobodnog disanja.

**Metode:** Retrospektivno je analizirano četrdeset i osam pacijentkinja koje su ozračene DIBH tehnikom u našem radioterapijskom centru. Za svaku pacijentkinju su napravljene dvije serije kompjuterizovane tomografije, jedna tokom slobodnog disanja i druga za DIBH tehniku. Planovi su se sastojali od dva tangencijalna segmentna polja i jednog direktnog polja sa malim doprinosom doze. Takođe su urađeni i planovi sa klinovima, pri slobodnom disanju i dubokom udisaju. Urađena je komparacija doze na organe od rizika: srce, LAD i IL.

**Rezultati:** Medijana srednje doze na srce za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 4.05Gy (interkvartilna razlika je 2.52). Medijana srednje doze na srce za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 2.17Gy (interkvartilna razlika je 1.89). Medijana srednje doze na srce za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 3.76Gy (interkvartilna razlika je 2.52). Medijana srednje doze na srce za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 2.07Gy (interkvartilna razlika je 1.33).

Medijana srednje doze na LAD za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 23.17Gy (interkvartilna razlika je 16.81). Medijana srednje doze na LAD za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 7.86Gy (interkvartilna razlika je 8.27). Medijana srednje doze na

LAD za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 24.64Gy (interkvartilna razlika je 16.39). Medijana srednje doze na LAD za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 6.19Gy (interkvartilna razlika je 14.62).

Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 15.21% (interkvartilna razlika je 6.58). Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 13.44% (interkvartilna razlika je 19.09). Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 17.38% (interkvartilna razlika je 7.00). Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 14.43% (interkvartilna razlika je 4.95).

**Zaključak:** Uvođenje DIBH tehnike u radioterapijski tretman kod pacijentkinja sa karcinomom lijeve dojke statistički značajno smanjuje dozu koju će primiti okolni organi od rizika, naročito srce i LAD, uz optimalnu pokrivenost ciljnog volumena.

**Ključne riječi:** Radioterapija karcinoma dojke, *Deep inspiration breath hold*, Srce, *Respiratory gating*

**Naučna oblast:** Biofizika.

**Naučno polje:** Medicinska fizika.

**Klasifikaciona oznaka prema Cerif šifarniku za naučnu oblast:** B-140

**Tip odabrane licence Kreativne zajednice:** Autorstvo nekomercijalno (CC BY-NC)

SUPERVISOR: Academic prof. dr Dragoljub Mirjanić, full professor, Faculty of Medicine, University of Banja Luka.

TITLE: Deep inspiration breath-hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery: A dose reduction for organs at risk

#### SUMMARY:

**Background/Aim:** For women with left sided breast cancer, a major concern is the dose of radiation delivered to the heart because of increased risk of incidental exposure and consequently increased risk of major coronary events and side effects. In order to reduce the dose to the heart during tangential breast irradiation, we implemented a deep inspiration breath hold (DIBH) technique in our institution. Aim of this dissertation was to compare dosimetric effects of the DIBH on the heart, left anterior descending artery (LAD) and ipsilateral lung (IL) compared to free breathing (FB) technique.

**Methods:** Forty-eight patients who underwent radiotherapy (RT) with DIBH at our institution were retrospectively analysed. Two computed tomography (CT) scans were acquired for each patient, FB-CT and DIBH-CT. Plans consisted of two opposed tangential segmented beams and one direct beam with small dose contribution. Radiotherapy plans with wedges were also analyzed. Doses to the heart, left anterior descending (LAD) artery, and ipsilateral lung (IL) were assessed.

**Results:** Dosimetric comparison between FB and DIBH plans with segments for median of mean dose to the heart was 4.05Gy (IQR=2.52) vs. 2.17Gy (IQR=1.89), and for plans with wedges median of mean dose to the heart for FB was 3.76Gy (IQR=2.52) vs. 2.07Gy (IQR=1.33) for DIBH. Median of the mean dose for FB for plans with segments was 23.17Gy (IQR=16.81) vs. 7.86Gy (IQR=8.27) for DIBH. Median of the mean dose for FB plans with wedges for LAD was 24.64Gy (IQR=16.39) vs. 6.19Gy (IQR=4.62) for DIBH. Median of the percentage of the volume receiving 20Gy for the IL was 15.21% (IQR=6.58) vs. 13.44% (IQR=9.09) for FB and DIBH for plans with segments, respectively. For plans with wedges result was 17.38% (IQR=7.00) vs. 14.43% (IQR=4.95) for FB and DIBH, respectively.

**Conclusion:** Implementation of DIBH technique in radiotherapy treatment of patients with left sided breast cancer reduces the dose delivered to the surrounding organs at risk (OAR), with optimal target coverage.

**Key words:** Breast cancer radiotherapy, Deep inspiration breath hold, Heart, Respiratory gating

## **Zahvalnica**

**Hvala roditeljima na podrški i povjerenju.**

## KORIŠĆENE SKRAĆENICE

RT-radioterapija

PTV-ciljni volumen za planiranje radioterapije (*treatment planning volume*)

OAR-organ od rizika (*organs at risk*)

Linak-medicinski linearni akcelerator

TPS-sistem za planiranje radioterapije (*treatment planning system*)

CT-kompjuterizovana tomografija

3DCRT-trodimenziona konformalna radioterapija

IMRT-intenzitetom modulirana radioterapija

VMAT-zapreminski modulirana lučna radioterapija

AAA-analički anizotropni algoritam

MLC-multilamelarni kolimator

SD-standardna devijacija

TNM- tumor-node-metastaza

T- tumor

IMC- ipsilateralni limfni čvorovi

SLNB- sentinel biopsija

LAD- lijeva descendentna koronarna arterija

DIBH- zračenje u dubokom udisaju

FB- slobodno disanje (*free breathing*)

CTV- klinički volumen mete

ABC- uređaj za automatsku kontrolu disanja

MU- monitorska jedinica

RPM- Sistem za menadžment i pozicioniranje u realnom vremenu

RTOG- Grupa za radijacionu terapiju i onkologiju

Gy- jedinica za apsorbovanu dozu

Tis- tumor in situ



## Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Incidenca karcinoma dojke i preživljenje .....	1
1.2. Klasifikacija karcinoma dojke .....	1
1.3. Principi terapije karcinoma dojke .....	3
1.3.1. Hirurgija .....	3
1.3.2. Radioterapija .....	5
1.4. Toksičnost zbog radioterapije .....	8
1.5. Respiratorno kretanje kod karcinoma dojke .....	12
1.6. <i>Deep Inspiration Breath Hold</i> , DIBH- zadržavanje daha u dubokom udisaju.....	13
<b>2. Ciljevi istraživanja</b> .....	16
2.1. Osnovni cilj istraživanja .....	16
2.2. Sekundarni cilj istraživanja .....	16
2.3. Ostali ciljevi istraživanja.....	16
<b>3. Hipoteze</b> .....	17
<b>4. Pacijentkinje i metode</b> .....	18
4.1. Selekcija pacijenata .....	18
4.2. Obuka.....	18
4.3. Prikupljanje podataka .....	19
4.4. Delineacija.....	19
4.5. Planiranje tretmana i dozna ograničenja .....	20
4.6. RPM sistem .....	21
4.6.1. Limiti Sistema .....	21
4.6.2. Gejting interval .....	24

4.6.3. Tehnika disanja za duboki udisaj .....	27
4.6.4. Audio vođenje .....	27
4.6.5. Vizuelno vođenje .....	28
4.6.6. Klizač.....	28
4.6.7. Vrijeme tretmana.....	30
4.7. MapČek2 .....	30
4.7.1. Kalibracija apsolutne doze.....	31
4.7.2. Kalibracija niza detektora.....	32
4.8. Statistička analiza .....	34
<b>5. Rezultati</b> .....	<b>36</b>
5.1. PTV.....	36
5.2. CTV .....	40
5.3. Srce .....	44
5.4. Lijeva descendentna koronarna arterija (LAD).....	48
5.5. Lijevo plućno krilo .....	50
5.6. Desna dojka .....	52
5.7. Verifikacija isporuke u režimu sa prekidima i bez prekida .....	57
<b>6. Diskusija</b> .....	<b>61</b>
6.1. Poređenje FB i DIBH tehnika sa segmentima i klinovima .....	61
6.2. Diskusija verifikacija isporuke doze.....	72
<b>7. Zaključak</b> .....	<b>74</b>
<b>8. Literatura</b> .....	<b>75</b>

# 1. Uvod

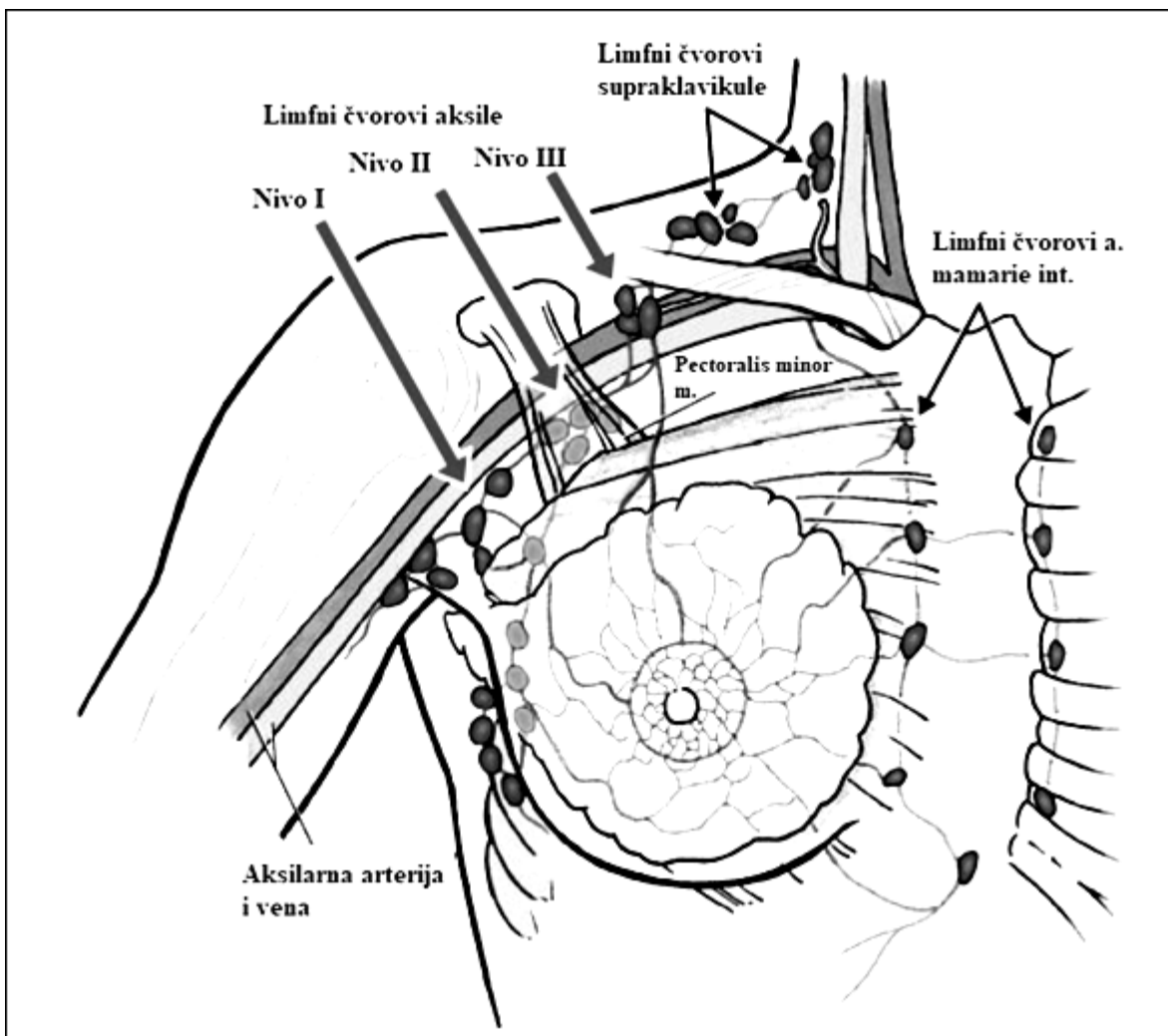
Karcinom dojke je najčešća maligna bolest kod žena. Procjenjeni broj novih slučajeva karcinoma dojke u 2012. godini je bio 1676600, a procjenjeni broj smrtnih slučajeva od karcinoma dojke je bio 521900. Karcinom dojke je najfrekventniji uzrok smrti od malignih bolesti kod žena u zemljama u razvoju, a drugi po učestalosti u razvijenim zemljama [1].

## 1.1. Incidenca karcinoma dojke i preživljenje

Prognoza karcinoma dojke i preživljenje zavisi od stadijuma bolesti, ali generalni je trend povećanje preživljenja. Kako se kod većine žena tretiranih zbog karcinoma dojke očekuje da žive mnogo godina poslije dijagnostifikovanja, dugoročni neželjeni efekti, uključujući toksicitet srca i kozmetske efekte, su postali jako važni. U ovom poglavlju će biti opisano kako se klasifikuju karcinom dojke i tretmanske opcije, sa detaljnijim opisom radioterapijskih tehnika i pridruženog toksiciteta kod tretmana karcinoma dojke.

## 1.2. Klasifikacija karcinoma dojke

Stadijum karcinoma se koristi da bi se utvrdila jačina (ozbiljnost) bolesti, i koristi se u praksi od strane ljekara da bi se postavila prognoza i plan tretmana [2]. Najčešće korišćeni sistem za klasifikaciju je tumor-node-metastaza (TNM) sistem za klasifikaciju [3]. Klasifikacija primarnog tumora (T0-T4) se determiniše na osnovu veličine tumora: T0 stadijum opisuje da nema primarnog tumora, T1 je tumor < 20 mm u najdužoj dimenziji, T2 < 50 mm, a T3 je sve veće od 50 mm u najdužoj dimenziji. T4 stadijum je tumor bilo koje veličine koji se proširio u grudni koš i/ili u kožu. Primarni tumor može biti klasifikovan kao karcinoma in situ lobularni ili duktalni. Duktalni može da progradira u invazivni tumor i zato se često smatra sličnim ranom stadijumu karcinoma. Lobularni je neinvazivna proliferacija epitelnih lobula koje ne progrediraju u invazivni karcinom, ali žene sa lobularnim karcinomom in situ, imaju uvećan rizik od nastanka invazivnog karcinoma dojke. Invazivni duktalni karcinom je najčešći oblik karcinoma dojke, oko 80% [3].



Slika 1. Limfni čvorovi aksile [4]

Klasifikacija regionalnih limfnih čvorova (N0-N3) opisuje kliničku ili patološku detekciju bolesti u regionalnim limfnim čvorovima. Limfatici dojke imaju drenažu superiorno ka čvorovima supraklavikule, medijalno ka čvorovima mamarije interne i lateralno ka aksilarnim limfnim čvorovima. Aksilarni limfni čvorovi su podijeljeni u tri nivoa [4]. Nivo I: inferiorno i lateralno od mišića pectoralis minor. Nivo II: posteriorno od mišića pectoralis minor. Nivo III: medijalno od mišića pectoralis minor, uz aksilarnu venu i prvo rebro [4,5]. Ukoliko nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima stadijum je N0. N1 je prisustvo metastaza u nivou I i II pokretnih aksilarnih limfnih čvorova. N2 je prisustvo metastaza u nivou I i II fiksiranih aksilarnih limfnih čvorova ili klinički detektovani ipsilateralni limfni čvorovi (IMC), bez prisutnih metastaza u limfnim čvorovima aksile. N3

je prisustvo metastaza u nivou III aksilarnih limfnih čvorova (sa ili bez prisustva metastaza u I i II nivou aksile) ili prisustvo metastaza u IMC sa metastazama u limfnim čvorovima I i II nivoa aksile ili ipsilateralno supraklavikularno prisustvo metastaza u limfnim čvorovima sa ili bez prisustva metastaza u drugim limfnim čvorovima. Stadijum udaljenih metastaza (M0-M1) može da opisuje stadijum bez metastaza (M0) ili stadijum (M1) ako su detektovane udaljene metastaze veće od 0.2 mm [2]. TNM klasifikacija takođe imaju podkategorije koje neće biti opisivane u ovoj disertaciji. Veličina tumora (T) i klinički stadijum su najjači prognostički faktori lokalne rekurentnosti i preživljenja [3], a ukupno preživljenje je manje za pacijente za pozitivnim statusom limfnih čvorova [5,6].

### 1.3. Principi terapije karcinoma dojke

Za moderni tretman karcinoma dojke najčešće se kombinuje više terapijskih modaliteta: hirurgija, sistemske terapije i radioterapija. U ovom poglavlju će biti opisan pregled trenutne prakse u hirurgiji i radioterapiji karcinoma dojke. Sistemska terapija, uključujući hemioterapiju i hormonalnu terapiju, neće biti opisivane jer nisu predmet ove disertacije.

#### 1.3.1. Hirurgija

Početak 20 vijeka tretmani karcinoma dojke su bili motivisani primjerom Halšteda [7]. Vilijam Halšted je bio poznati hirurg poznat po inovativnim zahvatima, jedan od najprepoznatljivijih njegovih zahvata je radikalna mastektomija. Halšted je vjerovao da se karcinom širi od centralne tačke prema spolja od inicijalnog tumora, onda preko limfnih čvorova, a tek kasnije u udaljene dijelove preko limfnog sistema, prema predvidljivom šablonu [7,8]. Početna premisa da je karcinom samo lokoregionalna bolest dovelo je do toga da su hirurzi ciljali da odstrane primarni tumor i drenažne limfne čvorove za sve slučajeve karcinoma dojke. Halštedova radikalna mastektomija je bila tretman za karcinom dojke za skoro cijeli 20-ti vijek [9]. Ova operacija se sastojala od resekcije kože, tkiva dojke, mišića pektoralis major i minor, i svih aksilarnih limfnih čvorova. Neželjeni efekti radikalne mastektomije su uključivali limfedem, senzorne abnormalnosti grudnog koša i ruku, i deformaciju. Iako uspješna terapija, Halštedov model kod progresije karcinoma dojke nije mogao da uzme u obzir udaljene metastaze tumora kod pacijenata bez lokoregionalne rekurencije [8]. Čak su se radile i proširene radikalne mastektomije po

Urbanu, koja uključuje i disekciju parasternalnih limfnih čvorova [10]. Primjena ovih agresivnih operativnih tehnika nije poboljšala rezultate liječenja (preživljavanje pacijentkinja), pa su napuštene u korist modificovanih radikalnih mastektomija (po Petiju (*Patey*) i Medenu (*Madden*)) [11,12]. Radikalna mastektomija po Petiju podrazumijeva operativno uklanjanje dojke, malog grudnog mišića i limfnih čvorova sva tri sprata istostrane aksile, a radikalna mastektomija po Medenu uključuje uklanjanje dojke sa limfnim čvorovima srednjeg i donjeg nivoa aksile, uz očuvanje mišića pektoralis minor. Indikacije za operativno liječenje tumora dojke mastektomijom su sljedeće:

- Ako nije moguće uraditi poštednu operaciju zbog veličine tumora
- Ako je tumor multifokalan ili multicentričan;
- Ako se radi o lokalnom recidivu prethodno zračene dojke;
- Ako se poštednom operacijom ne može postići radikalna resekcija (R0)

- Poštedna hirurgija dojke: Poštedna operacija karcinoma dojke podrazumijeva kompletnu hiruršku resekciju primarnog tumora sa histološki negativnim marginama, uz očuvanje volumena i simetričnog izgleda dojke. Poštednom operacijom karcinoma dojke se eliminiše potreba za postoperativnom radioterapijom (zračenjem) pektoralnog mišića, rebara i interkostalnih mišića, pa su uz poštedu zdravog tkiva i kozmetički rezultati liječenja bolji.

S obzirom da se starosna granica za pojavu karcinoma dojke sve više pomijera ka mlađoj životnoj dobi (od 30 do 40 godina), poštedna hirurgija karcinoma dojke omogućava bolji kvalitet života, uz očuvanje estetskog izgleda dojke. Poštedna operacija se može podijeliti u nekoliko podkategorija u zavisnosti od količine zdravog tkiva koje se odstrani:

- Tumorektomija: najmanje 1 cm široka marginom u okolno zdravo tkivo uz odstranjivanje tumora,
- Segmentektomija: do 2 cm odstranjivanja zdravog tkiva uz odstranjivanje tumora,
- Kvadrantektomija: odstranjivanje cijelog kvadranta i dio vezivnog tkiva uz odstranjivanje tumora.

U okviru poštedne operacije obavezno se analizira i status limfnih čvorova aksile. Uvođenjem koncepta sentinel biopsije (SLNB)- biopsija tzv stražarskog limfnog čvora

radikalnost disekcije aksile se dovela u pitanje. Ukoliko se utvrdi (“ex tempore” biopsijom) da stražarski limfni čvor nije pozitivan tj ne sadrži metastaze karcinoma dojke, ne izvodi se disekcija ostalih limfnih čvorova. Ovakav postupak je razuman jer je uklanjanje limfnih čvorova aksile odgovorno za mnoge neželjene efekte operativnog zahvata (otok ruke, ograničena pokretljivost ruke, gubitak senzibiliteta nadlaktice). SLNB je standard u okviru operativnog liječenja tumora dojke stadijuma T1-T3, sa klinički negativnom aksilom. U slučaju pozitivnog nalaza operacija se nastavlja izvođenjem funkcionalne disekcija (samo prva dva nivoa) aksile, uz ekstirpaciju najmanje 10 limfnih čvorova da bi se bolest ispravno stadirala. Disekcija je funkcionalna jer podrazumjeva očuvanje svih važnih neurovaskularnih elemenata pazušne jame. Pretpostavlja se da je nakon poštedne operacije karcinoma dojke u preostalom dijelu dojke, zbog multicentričnosti tumora, zaostalo tkivo tumora dojke, ali i ako operacija nije urađena na ispravan način. Primjenom postoperativne radioterapije nakon poštedne operacije dojke smanjuje se učestalost lokalnog recidiva sa 30 do 35% na manje od 10%, pa se ona obavezno sprovodi nakon svih poštednih operacija dojke. Radioterapija značajno poboljšava lokalnu kontrolu i ukupno preživljnje za pacijentkinje sa ranim stadijumom karcinoma dojke, koje su prethodno imale poštednu operaciju dojke [13].

### 1.3.2. Radioterapija

#### 1.3.2.1. Frakcionisanje

Rane randomizovane studije su pokazale da postoje benefiti u preživljavanju kada se koristi režim frakcionisanja od 50 Gy u 25 frakcija tokom 5-6 sedmica. Ovo je postala standardna šema frakcionisanja za postoperativnu radioterapiju karcinoma dojke. Studije u kojim su poređeni standardni režim frakcionisanja i skraćeni režim zračenja (13-16 frakcija) su pokazale da iako kraći radioterapijski kurs sa redukovanom totalnom dozom takođe daju iste rezultate kada su u pitanju lokalna kontrola bolesti, preživljenje, kozmetski ishod i toksicitet normalnog tkiva [14–16]. Studija Whelan i saradnici 2010, je pokazala da frakcionisanje od 42.5 Gy u 16 frakcija u poređenju sa 50 Gy u 25 frakcija daje neinferiorniju 10-to godišnju lokalnu kontrolu i kozmetske efekte za zračenje karcinoma dojke nakon poštedne operacije sa negativnim marginama i bez metastaza u limfnim čvorovima aksile [15]. Takođe se pokazalo da režim frakcionisanja od 40 Gy u 15 frakcija

daje slične rezultate [17]. Kraći kursevi radioterapije su jeftiniji za zdravstveni sistem, a takođe više odgovaraju i pacijentima. U ovoj studiji se koristio standardni režim frakcionisanja.

#### 1.3.2.2. Tehnike zračenja cijele dojke

Pacijenti sa karcinomom dojke se pretežno zrače u supinacionom položaju sa imobilizacijom pomoću koje se jedna ili obje ruke mogu podići iznad glave (Slika 2.).

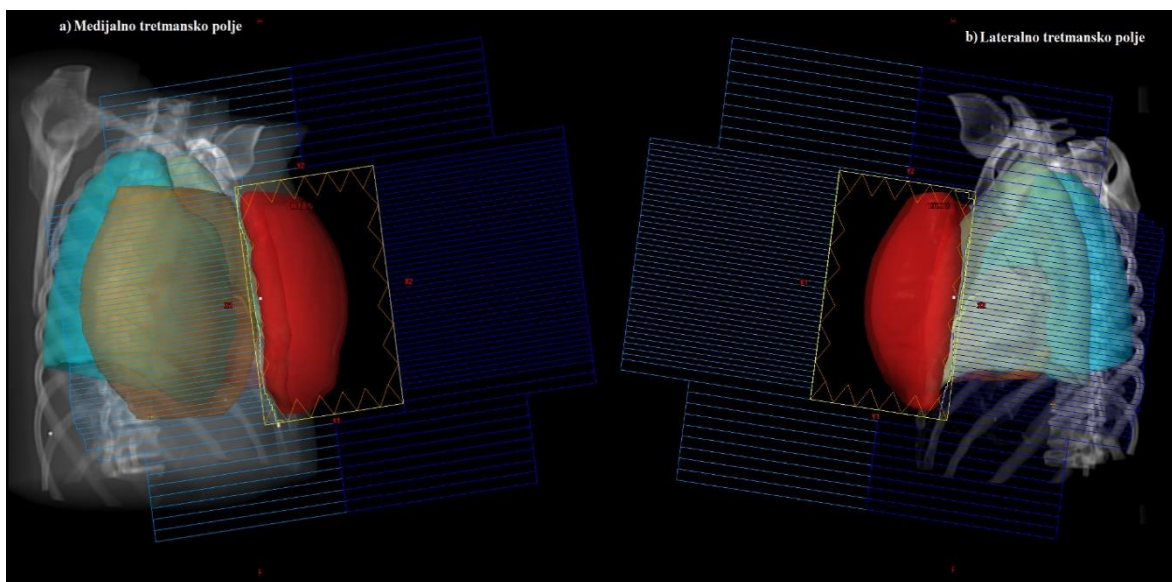


Slika 2. Prikaz lateralnog polja za pozicioniranje pacijenta

Ovaj položaj obezbjeđuje da ruke nisu u polju zračenja, pacijent može da prođe kroz simulaciju na CT skeneru, a i dojka se pomjera superiornije tako da se dobija manja doza na srce. Kod zračenja cijele dojke meta je volumen dojke koji se sastoji iz palpabilnog tkiva dojke. Klinički i planirani volumen mete (CTV i PTV) se konturišu, a pored toga se



konturišu i organi od rizika (srce, ipsilateralno pluće, kontralateralna dojka). Cilj je homogeno ozračiti PTV (-5% do +7% od prepisane doze). Radioterapija karcinoma dojke se pretežno planira sa lateralnim i medijalnim snopovima fotona energije 6 MV (Slika 3.).



Slika 3. Prikaz medijalnog (a) i lateralnog (b) tretmanskog polje

Kod pacijentkinja sa većim volumenom dojke potencijalno zahtjevaju korišćenje više energije (10 ili 15MV) da bi se obezbjedila bolja homogenost, ali snopovi više energije imaju niže doze blizu kože što može da dovede do neadekvatne pokrivenosti PTV-a dozom.

Da bi se redukovala doza na pluća, zbog divergencije polja zračenja, čeljusti se koriste da blokiraju posteriornu polovinu polja (“half beam” tehnika). Zbog oblika dojke, tangencijalno polje prolazi kroz mnogo više tkiva u posteriornim dijelima dojke nego u anteriornom. Kod otvorenih polja to rezultuje “vrućim” tačkama (“hotspots”) tj dijelovi sa neprihvatljivo visokom dozom ispod bradavice i posteriorno na ulazu i izlazu tangencijalnih polja. Istorijski gledano, fizički a poslije i dinamički klinovi su korišćeni da kompenzuju nedostatak tkiva dojke. Tehnika “polje u polju” se u današnje vrijeme obično koristi da bi se ostvarila homogenost dozne raspodjele, gdje su multilisni kolimatori (MLC) unaprijed isplanirani (*forward planning*) na otvorenim tangencijalnim poljima. Intenzitetom modulisanu radioterapiju (IMRT) ili volumetrijski modulisanu radioterapiju (VMAT) mogu takođe da se koriste kod tretmana karcinoma dojke, za ove inverzne tehnike zračenja potrebno je konturirati tkivo dojke i ostale organe. U bolnici u kojoj su izvršena mjerenja za

ovu disertaciju konturiše se dojka i organi od rizika za sve pacijente sa karcinomom dojke. IMRT i VMAT tehnikama možemo da dobijemo visoko konformalne planove sa izuzetno homogenom raspodjelom doze na račun povećanja doze na kontralateralnu dojku, srce i pluća. Takođe pacijenti sa karcinomom dojke mogu da se tretiraju u pronacionoj poziciji [18,19]. Pronaciona pozicija može da donese dosta prednosti pri pozicioniranju, pogotovo ako je u pitanju velika dojka, koja se anatomske izduži u pronacionom položaju i udalji se od grudnog koša pa može da se smanji doza na pluća. Mana ovog načina pozicioniranja je što srce usljed gravitacije takođe pada anteriorno pa prima veću dozu. Klinički se koristi u mnogim centrima, ali nećemo detaljnije ulaziti u tematiku jer je izvan teme ove disertacije [18,19].

#### 1.4. Toksičnost zbog radioterapije

##### 1.4.1. Srce

Za pacijente sa karcinomom dojke vodeći uzrok smrti, koja nije direktno nastala usljed karcinoma dojke, su bolesti srca. Kasni efekti radioterapije karcinoma dojke su postali zabrinjavajući zbog povećanja broja pacijenata koji prežive karcinom dojke. Toksičnost srca se pretežno pojavljuje u decenijama nakon radioterapije, današnji naučni zaključni se baziraju na podacima za žene koje su tretirane od 1960-tih do 1980-tih [20]. Dugoročni rezultati toksičnosti srca će vjerovatno biti poboljšani zato što se modernim tehnikama maksimalno pokušava smanjiti doza na srce kao kritični organ od rizika [21]. Zbog anatomske pozicije srca najveći rizik za razvijanje bolesti srca je za pacijente sa karcinomom lijeve dojke. Brojne studije su pokazale veći broj pacijenata oboljelih od srčanih bolesti [22], infarkta miokarda [22], i iznenadne smrti [23, 24] kod karcinoma lijeve dojke u odnosu na karcinom desne dojke. Efekti na konstituciju srca su potencijalno značajan i ozbiljan klinički problem kod radioterapije ranog karcinoma dojke. Efekti radioterapije na srce kod karcinoma dojke u ranom stadijumu su značajan i ozbiljan klinički problem. Povećana smrtnost od bolesti srca kod iradiranih pacijentkinja može kompromitovati benefit u vidu smanjenja rizika od vraćanja bolesti ili smrti od karcinoma dojke [25]. Izloženost srca jonizujućem zračenju može dovesti do koronarne bolesti srca, insuficijencije srca, valvularne bolesti, oštećenja perikardijuma, poremećaja u provodnom sistemu srca i iznenadne smrti [26]. U kombinaciji sa sistemskom terapijom antraciklinima

i trastuzumabom, može se povećati toksičnost srca [27]. Ekspozicija srca i lijeve descendente koronarne arterije (LAD) tokom radioterapijskog tretmana povećava stopu ishemijske bolesti srca nekoliko godina poslije ekspozicije i nastavlja se minimalno još dvadeset godina [28]. Povećanje je proporcionalno srednjoj dozi na srce. Do skoro nije bilo dokaza za rizik od nastanka bolesti srca od radijacije kod pacijenata sa karcinomom dojke. 2013. godine Darby i saradnici 2013, je objavila članak koji opisuje rizik od koronarnih događaja izazvanih zračenjem, u pogledu srednje doze na srce [28]. Ova studija slučajeva i kontrola retrospektivno je ispitivala toksicitet srca i dozimetrijske parametre za 2168 pacijenata od 1958. do 2001. godine. Kako se u tom periodu nije koristilo trodimenzionalno planiranje, dozimetrijski podaci su uzeti tako što su rekonstruisani radioterapijski planovi na CT skenovima „prosječne žene“. Pronašli su da stopa glavnih koronarnih događaja raste linearno sa srednjom dozom na srce i to 7.4% po 1Gy. Nisu detektovali prag za niske doze. Ova studija je takođe pokazala da postoji povećanje broja glavnih koronarnih događaja usljed zračenja u prve 0-4 godine poslije radioterapije, što je u konfliktu sa dosadašnjim pretpostavkama da se bolesti srca dešavaju tek nakon 10-15 godina poslije radioterapije [28,29]. Studija Darbijeve i saradnika je obuhvatila široki spektar kliničke prakse za radioterapiju dojke, greška usljed dozimetrijske rekonstrukcije planova zračenja na “prosječnoj ženi” je velika, ali takva pretpostavka se morala učiniti da bi se dugo praćenje pacijenata i dovoljna veličina uzorka da se može napraviti korelacija. Studija Darbijeve i saradnika obezbjedila je prvi dozimetrijski okvir za srčanu toksičnost izazvanu zračenjem, omogućavajući ljekarima da procjene rizik od bolesti srca povezane sa zračenjem u odnosu na koristi radioterapije za svakog pojedinačnog pacijenta. Nakon ove studije pojavljuje se i sistematski pregled publikovanih rezultata za srednju dozu na srce kod pacijenata koji su zračili dojku od 2003. do 2013. godine da bi se odredio rizik za srčane bolesti kod modernih tehnika ugledajući se na Darbijev model [28,30]. Rezultati su pokazali da je srednja doza na srce 5.4 Gy (od 0.1 – 28.6 Gy) za 398 tretmana iz 149 studija: od toga je otprilike srednja doza na srce od 3 Gy za desnostrane pacijente a 5 Gy za lijevostrane. Za ženu od 50 godina bez postojećih faktora rizika od srčanih bolesti, radioterapija poslije poštodne operacije smanjuje 15-to godišnji rizik od smrti od karcinoma dojke za 4% [30]. Koristeći se Darbijevom procjenom rizika, ako bi žena primila srednju dozu na srce od 4 Gy apsolutni rizik za ishemijsku bolest srca izazvanu zračenjem bi bio 1.3% a rizik od srčane

smrti bi bio 0.6%. Ako bi srednja doza bila 8Gy, onda bi rizici bili 2.5% i 1.2%, respektivno. Procjene se dodatno komplikuju uvođenjem sistemske terapije, kao što je već navedeno, koja može biti puno toksičnija od radioterapije. Iako je apsolutno povećanje rizika malo za glavne koronarne događaje poslije radioterapije karcinoma dojke modernom tehnikom, veliki broj preživjelih znači da bi i benefiti za stanovništvo usljed preduzimanja radnji za smanjenje doze na srce kod radioterapije karcinoma dojke moglo biti značajno [29].

LAD je glavna koronarna arterija smještena u anteriornom dijelu srca. Ova anatomska lokalizacija je čini posebno podložnom visokim dozama kod radioterapije karcinoma lijeve dojke. Testiranje srčanog stresa [31] i snimanja perfuzije [32] poslije radioterapije daje sve više dokaza da je LAD kritična struktura za toksičnost srca koje je povezano sa zračenjem. Procjena rizika na osnovu doze na LAD je komplikovana i još uvijek nije publikovana zbog teškoća u tačnoj delineaciji LAD na CT skenovima, što je dovelo do velike varijacije u dozi [33].

Iako trenutno ne postoje protokoli kod planiranja za dozu na srce i LAD, jasno je da doza na srce kod radioterapije karcinoma lijeve dojke utiče na dugoročno zdravlje srca. Trud uložen u smanjenje doze na srce može da dovede do vidljivog smanjenja toksičnosti srca. To nas dovodi do tehnika kojima možemo da redukujemo dozu na srce: optimizacija ugla snopa zračenja i MLC-a, IMRT, pronacione pozicije, parcijalnog zračenja dojke, i zračenja u dubokom udisaju (DIBH). DIBH tehnika će biti razmatrana u ovoj disertaciji.

#### 1.4.2. Pluća

Radijacioni pneumonitis je moguća toksičnost pluća izazvana zračenjem kod radioterapije karcinoma dojke. Procjena je da 1-5% pacijenata poslije radioterapije karcinoma dojke razvije radijacioni pneumonitis [34]. Srednja doza na pluća (MLD) i V<sub>xx</sub> (procenat pluća koji prima dozu jednaku ili veću od xx Greja) se obično prikazuju da bi se predvidio radijacioni pneumonitis. V<sub>20Gy</sub> se koristi kao ograničenje za pneumonitis pri planiranju terapije (npr V<sub>20Gy</sub><30%) [34]. Kada su regije limfnih čvorova uključene u polje zračenja toksicitet na pluća je veći. Studije su pokazale da korišćenjem DIBH tehnike može da se smanji procenat ozračenih pluća kod zračenja karcinoma i desne i lijeve dojke [35, 36]. Još

uvijek nema podataka za toksicitet pluća kada bi se poredila DIBH tehnika sa zračenjem pri slobodnom disanju.

#### 1.4.3. Sekundarni karcinomi izazvani zračenjem

Procjenjeno je da je rizik od razvijanja sekundarnog karcinoma među preživjelim nakon radioterapije karcinoma dojke otprilike 1 od 200 [37]. Najčešće je u pitanju karcinom kontralateralne dojke i karcinom pluća [38]. Druge regije koje mogu biti od interesa za pojavu sekundarnog karcinoma uključuju ezofagus, kosti, meko tkivo [39]. Na karcinom kontralateralne dojke otpada 40% svih sekundarnih karcinoma koji mogu nastati nakon radioterapije dojke [38]. Doza na kontralateralnu dojke je primarno iz rasijanog zračenja, ali u ovoj disertaciji će biti prikazani rezultati opterećenja kontralateralne dojke od primarnog snopa. Pokazano je retrospektivnom studijom da je za pojavu sekundarnog karcinoma kod 182.057 pacijentata sa petogodišnjim preživljenjem relativni rizik 1.09 za hirurgiju sa radioterapijom u poređenju sa hirurgijom bez radioterapije [39]. Mlađi pacijenti imaju više vremena da razviju sekundarni karcinom i pokazano je da mlađe žene (<45 godina) imaju uvećan rizik od karcinoma kontralateralne dojke [40]. Nekoliko studija je pokazalo da radioterapija karcinoma dojke povećava rizik od primarnog karcinoma pluća [38, 41-43]. Ako isključimo sekundarni karcinom dojke, udio pluća u mogućim sekundarnim karcinomima je 86%, 10 godina i više nakon radioterapije karcinoma dojke [37]. Studije takođe pokazuju da postoji linearna veza između doze na pluća i sekundarnog karcinoma pluća i iznosi 8.5% po Greju, i ide do 17.3% za pacijente koji su tokom života pušili [44] (podaci su limitirani zbog modeliranja starih podataka na novim CT snimcima).

#### 1.4.4. Toksicitet kože i kozmetički efekti

Toksicitet kože je povezan sa mnogim faktorima koji uključuju: dozu, volumen, tehniku zračenja, hirurgiju, pušenje i indeks tjelesne mase [45,46]. Najčešće dolazi do pojave radijacionog dermatitisa, koji se manifestuje eritemom kože, pri čemu se pacijenti žale na osjećaj napetosti i lakših bolova u zračevoj dojci. 93% pacijenata koji su zračili dojku dožive eritem, iako megavoltažni radioterapijski aparati imaju efekat poštede kožnog tkiva zbog build up regije [46]. Ozbiljnost reakcija kože zavisi od sposobnosti epidermalnih ćelija da se oporave i repopulišu nakon zračenja. Tokom kursa radioterapije reakcija kože je

sve ozbiljnija i obično je najozbiljnija nakon završetka tretmana. Kod dojki tretiranih u supinacionoj poziciji doza na kožu je veća ako se koristi bolus.

Kozmetski efekti kod zračenja karcinoma dojke su značajna komponenta kvaliteta života pacijenata [47,48]. Fibroza od zračenja je zadebljanje i nastanak ožiljaka u potkožnom vezivnom tkivu dojke i jedan je od najvažnijih faktora kod nepoželjnih kozmetskih ishoda [49,50]. Fibroza može da dovede do bolova u dojci, do promjena u obliku dojke uključujući: povlačenje, izobličenje, skupljanje i očvršćavanje dojke [49, 51]. Pokazano je da je fibroza u korelaciji sa nekoliko faktora u vezi sa kvalitetom radioterapije: homogena raspodjela doze [52,53], maksimalna doza [53-56], radioterapijski dodatak doze na ležište tumora [55,57,58]. Drugi faktori koji utiču na pojavu i ozbiljnost fibroze uključuju hemioterapiju [55, 59], dijabetes [58], starost [57, 58], i genetičku predispoziciju [60]. Iako se mnogo značaja pridaje kozmetskim efektima, veoma malo se zna o tome kako predvidjeti i spriječiti negativan kozmetski uticaj i nema univerzalno prihvaćene mjere za smanjenje kozmetskih ishoda. Harvardska skala se često koristi za objektivno ocjenjivanje kozmetskih ishoda kod kliničkih studija [61].

Nehomogena raspodjela doze je poznati dozimetrijski pokazatelj lošeg kozmetskog ishoda nakon radioterapije, prvenstveno zbog većeg rizika od kasne fibroze [45]. Intrafrakciono kretanje uključujući kretanje zbog disanja može da smanji homogenost doze kod moduliranih planova radioterapije karcinoma dojke.

#### 1.5. Respiratorno kretanje kod karcinoma dojke

Respiratorni pokreti su potencijalni izvor grešaka u radioterapiji trbušnih i torakalnih meta. Tehnike zadržavanja daha mogu se koristiti za smanjenje doze na srce kod radioterapije lijeve dojke; međutim, rezidualno kretanje u zadržavanju daha takođe može uticati na tačnost tretmana. U DIBH tretmanu dojke, veličina preostalog kretanja unutar frakcije može biti veće nego kod slobodnog disanja zbog poteškoća u postizanju i održavanju položaja sa dubokim udisajem.

U radioterapijski lanac se respiratornim pokretima uvode slučajna i sistematska greška pozicioniranja pacijenata. U konvencionalnoj radioterapiji, pacijent se snima na CT simulatoru dok normalno diše (slobodno disanje) i te slike se koriste za kreiranje

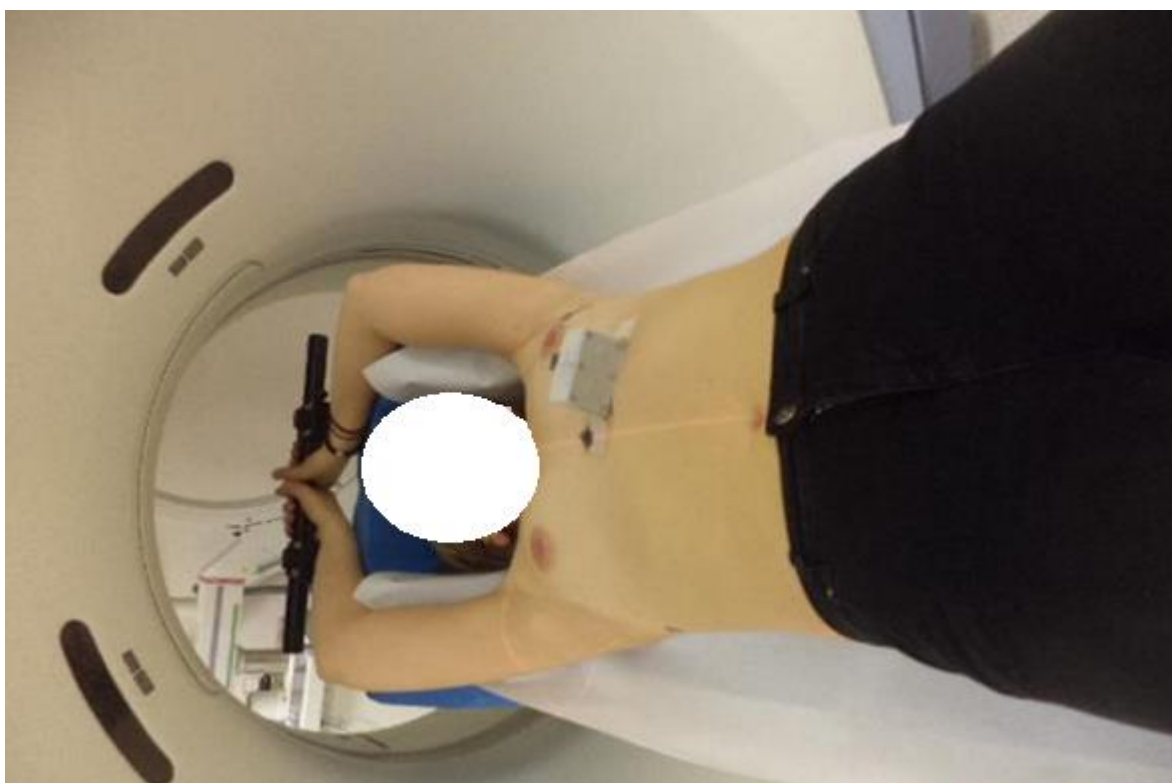
radioterapijskog plana. Respiratorno kretanje tokom skeniranja kao rezultat daje zamućen CT snimak koji može dovesti do grešaka u anatomiji i tačnosti pozicioniranja [62]. Za tumore pluća i jetre ove greške se prevazilaze skeniranje pacijenata vremenski zavisnim CT skenom (4DCT) da bi se dobile 3D slike tokom više respiratornih faza. Kod dojke, gdje su respiratorne amplitude relativno male, respiratorno kretanje može da rezultuje u artifaktima na koži pacijenta, ali dozimetrijski uticaj ovih grešaka je mali [63]. Kada se na simulaciji uzima u obzir respiratorno kretanje pretpostavlja se da će pacijent tako disati tokom svih frakcija zračenja. U realnosti, postoji razlika u respiratornom kretanju između simulacije i tretmana, i između frakcija zračenja. Postoji nekoliko tehnika za kontrolu respiratornog kretanja tokom radioterapije koje uključuju: metode koje uključuju kretanje (margine), forsirano plitko disanje (kompresija), praćenje tumora, gejtning i zadržavanje daha.

#### 1.6. *Deep Inspiration Breath Hold*, DIBH- zadržavanje daha u dubokom udisaju

Tehnike zračenja kod kojih se zadržava dah mogu da se podijele na tri, u zavisnosti od pozicije u kojoj se zadržava dah: u krajnjoj udisajnoj poziciji, u krajnjoj izdisajnoj poziciji ili u poziciji dubokog udisaja (pozicija blizu maksimalnog udisaja). Ove tehnike se obično koriste da bi se tumor zadržao u jednoj poziciji i da se smanji margina za ciljni volumen, kod radioterapije karcinoma dojke DIBH se koristi zbog anatomskih prednosti u pogledu pozicija srca i pluća i smanjenja toksiciteta. U posljednoj deceniji je porastao interes za DIBH tehniku kod karcinoma lijeve dojke [64]. Tokom DIBH tehnike pluća se napune vazduhom, srce se pomjera posteriorno i spušta se inferiorno a grudni koš se pomjera anteriorno i superiorno. Ovakvo pozicioniranje omogućuje isporuku tretmanske doze na dojku, sa istovremenom redukcijom doze na pluća i srce.

DIBH tehnika može biti iznuđena ili volonterska. Iznudena DIBH tehnika se izvodi pomoću modifikovanog spirometra koji prekida ulazak vazduha nakon što se postigne definisana zapremina. Elektin (Elekta AB, Štokholm, Švedska) uređaj za automatsku kontrolu disanja (ABC) je uređaj koji se najviše komercijalno koristi kod iznuđene DIBH tehnike [64-66]. Iznudena DIBH tehnika nije uvijek dobro tolerisana od pacijenata [65], a zapremina vazduha u plućima ne omogućuje dobru reproducibilnost pozicioniranja mete ni srca [67, 68]. Volonterski DIBH je lakše za imlementirati, komforniji je za pacijente i pokazalo se da se bolje reprodukuje neko forsirani DIBH sa odgovarajućom tehnologijom i

monitoringom [65]. Postoji nekoliko komercijalnih i nekomercijalnih metoda za implementaciju DIBH tehnike koji uključuju: eksterne blok markere, praćenje površine pacijenta i manuelne tehnike. Sistem za menadžment i pozicioniranje u realnom vremenu-RPM (RPM, Varian medicinski sistemi, Palo Alto, Kalifornija) se obično koristi za volonteriski DIBH kod dojke [64, 69-71]. Eksterni blok sa reflektujućim markerima (Slika 4.) se postavlja na pacijentov grudni koš ili abdomen i kretanje bloka se mjeri pomoću infracrvene kamere na kojoj su infracrvene LED, a postavlja se na terapijski sto, zid ili plafon u terapijskom bunkeru. Kretanje se prikazuje kao respiratorna kriva, a linearni akcelerator zrači samo kada je marker blok unutar već navedenog opsega anteriornog kretanja mete od osnove za koju se uzima linija slobodnog disanja. Ovaj opseg u kojem linearni akcelerator zrači se obično naziva gejting prozor. Detaljnije će biti opisano u poglavlju metodologija.



Slika 4. Postavka eksternog marker bloka na pacijentu

U konvencionalnoj radioterapiji (RT) pacijent se skenira u tretmanskoj poziciji, ali se ne uzima u obzir kretanje pacijenta uzrokovano disanjem. Razne tehnike su razvijene da bi se smanjila doza na srce tokom radioterapijskog tretmana dojke. Radioterapija karcinoma



lijeve dojke u dubokom udisaju je obećavajuća tehnika. Prilikom dubokog udisaja dolazi do odvajanja između karcinoma i organa od rizika: srce i LAD. To je osnovni koncept zbog kojeg se uvodi DIBH tehnika u tretman karcinoma lijeve dojke. Cilj je smanjiti dozu na srce i LAD tako što ćemo isporučiti radioterapijski tretman u fazi disanja u kojoj je odnos anatomske pozicije organa od rizika i karcinoma optimalan. Tehnikom dubokog udisaja tokom koje se isporučuje tretman uzima se respiratorna faza u kojoj je distanca između karcinoma i organa od rizika maksimalna. Respiratorni gejting omogućuje radijacionom snopu da bude uključen ili isključen kako se pacijent pomjera u ili iz planirane pozicije, respektivno (planirana pozicija je blizu maksimalnog inspirijuma) [72, 73].

U studijama Lin i saradnici 2017, i Hong i saradnici 2017, može se naći redukcija doze na srce i LAD tokom disanjem uslovljene radioterapije karcinoma lijeve dojke ali u ovoj studiji će se takođe izvršiti evaluacija doze na ipsilateralno plućno krilo i kontralateralnu dojku [74, 75].

Studije Fogliata i saradnici 2005, Goddu i saradnici 2009, i Lohr i saradnici 2009, u kojima su korišćene moderne tehnike kao što su IMRT, VMAT) i tomoterapija pokazuju da postoje prednosti DIBH tehnike sa segmentima- „polje u polju“ u odnosu na IMRT, VMAT i tomoterapiju, koje smanjuju maksimalnu dozu na srce ali povećavaju regione obuhvaćene manjim dozama i srednju dozu na organe od rizika [76-78].

Prethodne studije su pokazale da postoji potreba za verifikacijom plana tretmana za svakog pacijenta kod kojeg postoji modulacija snopa zračenja [79]. Verifikacija plana podrazumjeva da se prije isporuke doze na pacijenta, plan isporuči na detektor i da se uporedi doza izračunata pomoću sistema za planiranje i izmjerena pomoću detektora.

## **2. Ciljevi istraživanja**

### 2.1. Osnovni cilj istraživanja

Osnovni cilj ove disertacije je da se smanji doza na srce tokom adjuvantne radioterapije karcinoma lijeve dojke

### 2.2. Sekundarni cilj istraživanja

Sekundarni cilj ove disertacije je da se odredi i uporedi dozna distribucija na LAD, ipsilateralno plućno krilo tokom adjuvantne radioterapije karcinoma lijeve dojke koristeći dvije različite tehnike DIBH i slobodno disanje (FB) i dva različita načina planiranja, sa segmentima i sa klinovima. Takođe, cilj je da se uporedi doza na klinički volumen mete (CTV) i PTV i kontralateralnu dojku između tehnika.

### 2.3. Ostali ciljevi istraživanja

U tercijarni cilj uvrštena je provjera isporuke radioterapijskog tretmana u kojem se koristilo planiranje sa segmentima u režimu rada sa prekidima (trigger) i u normalnom režimu rada (bez prekida).

### **3. Hipoteze**

- Radioterapijski tretman karcinoma lijeve dojke u dubokom udisaju nakon poštredne operacije značajno smanjuje dozu na organe od rizika u poređenju sa radioterapijskim tretmanom tokom slobodnog disanja sa istom pokrivenosti volumena tumora terapijskom dozom.
- Postoji statistički značajna razlika kod verifikacije isporuke radioterapijskog tretmana u kojem se koristilo planiranje sa segmentima u režimu rada sa prekidima (trigger) i u normalnom režimu rada (bez prekida).

## 4. Pacijentkinje i metode

### 4.1. Selekcija pacijenata

U periodu od januara 2015. godine do septembra 2019. godine, adjuvantnom radioterapijom poslije poštedne operacije lijeve dojke (izvršena je segmentektomija) tretirano je 48 pacijentkinja radioterapijskom tehnikom zadržavanja dubokog udisaja korišćenjem sistema koji u realnom vremenu prati poziciju pacijenta-RPM. Lijeva dojka je izabrana zbog anatomske pozicije tj blizine srca u odnosu na volumen targeta pri zračenju karcinoma lijeve dojke.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- karcinom lijeve dojke
- poštedna operacija – sve vrste
- negativan status limfnih čvorova
- reproducibilnost dubokog udisaja ( $\geq 15$  sekundi po udisaju)

Kriterijumi za neuključivanje:

- odstranjena lijeva dojka - mastektomija

### 4.2. Obuka

Sve pacijentkinje su prošli obuku sa radioterapijskim tehničarima, koji su ih upoznali sa tehnikom dubokog udisaja. Od pacijenata se tražilo da jedan minut dišu slobodno a zatim da naprave duboki udisaj i zadrže dah 15 sekundi. Procedura je detaljno opisana u studiji Cervino i saradnici 2009, a tražilo se zadržavanje daha u trajanju od 20 sekundi [80]. U ovoj studiji pacijenti su obučeni da drže dah u istoj udisajnoj fazi najmanje 15 sekundi jer je maksimalan broj monitorskih jedinica (MU) po polju zračenja 120 a koristi se brzina

isporuke doze od 600 MU/min te jednostavnim matematičkim računom dolazimo do zaključka da je jedan udisaj od 15 sekundi dovoljan za isporuku jednog polja zračenja.

#### 4.3. Prikupljanje podataka

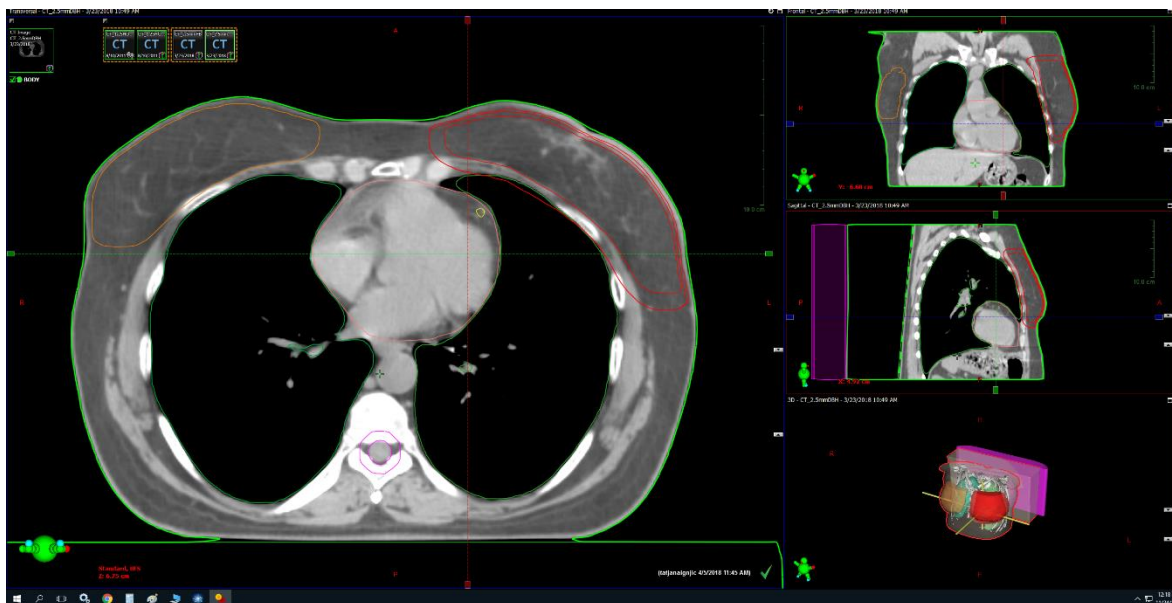
Za sve pacijentkinje su napravljene dvije CT serije (debljina slajsa 2.5mm), jedna tokom slobodnog disanja a druga prilikom dubokog udisaja. Pacijenti su skenirani u supinaciji sa rukama iznad glave (imobilizacija-postavka za pluća i dojku-Orfit industrija Vijnegem, Belgija) na dženeral elektrik CT-u (Dženeral elektrik, Ferfild, Konektikat, SAD) opremljenim sa RPM sistemom. RPM tehnologija respiratornog gejtinga omogućava korelaciju pozicije targeta sa respiratornim ciklusom pacijenta. Infracrvena kamera za praćenje disanja je montirana u sobi sa CT-om i u tretmanskoj sobi sa reflektujućim markerom koji se postavlja iznad ksifoidnog procesusa. Pozicija markera se crta na koži pacijenta da bi se ista mogla reprodukovati tokom cijelog terapijskog procesa. Sistem mjeri krivu disanja pacijenta i prikazuje je kao talasni oblik [81]. Nakon preciznog određivanja kretanja targeta u odnosu na talasni oblik, prag za gejting se postavlja duž talasa da bi se označio volumen targeta u željenom dijelu respiratornog ciklusa [81]. Ovaj prag određuje kada će automatski gejting sistem da dozvoli uključivanje i isključivanje tretmanskog snopa zračenja linearnog akceleratora. Tokom tretmana se koristi audio i video vođenje.

#### 4.4. Delineacija

Poslije poštredne operacije delineacija kliničkog volumena targeta kao i organa od rizika se vrši po preporukama konsenzusa Grupe za radijacionu terapiju i onkologiju (RTOG) [82,83]. Planirani volumen targeta je napravljen posebno za CT seriju pri slobodnom disanju a posebno za CT seriju sa dubokim udisajem (Slika 5). PTV je generisan dodavanjem margine od 8 i 7 mm na CTV za CT seriju pri slobodnom disanju i dubokom udisaju, limitiran u odnosu na središnju liniju i uvučen 4 mm od kože. Ipsilateralno plućno krilo je konturisanom korišćenjem automatskog alata za konturisanje.

Delineacija lijeve descendente koronarne arterije je napravljeno pomoću CT-baziranog atlasa za srce po Fengu i saradnici 2011, [84]. Da bi se smanjila greška opserversa, isti ljekar

je konturirao lijevu descendentnu arteriju za svakog pacijenta. Nacrtani volumeni su provjereni od strane iskusnog radijacionog onkologa. Koristili smo CT bez kontrasta jer intravenozni kontrast ne povećava preciznost konturisanja [85].



Slika 5. Konture organa od rizika i PTV-a na DIBH CT seriji

#### 4.5. Planiranje tretmana i dozna ograničenja

Radioterapijska tehnika „Polje u polju“ tangencijalnim medijalno-lateralnim opozitnim poljima i jednim direktnim poljem (sa manjim doprinosom doze, <10%) je korišćena na obje CT serije (Slika 6.). Takođe, tehnika sa klinovima će biti korišćena radi poređenja. Prepisana doza je 50 greja u 25 frakcija. Energija snopova je 6 MV a polja oblikovana pomoću Varian milenijum 120 multilisnog kolimatora. Planiranje tretmana je izvršeno pomoću Varian eklips 10.0 i 13.6 sistema za planiranje (TPS) a doza izračunata pomoću anizotropnog analitičkog algoritma (AAA). Varijacije u dozi od +7 i -5% su prihvatljive po preporukama međunarodne komisije za radijacione jedinice i mjerenja broj 50 i 62. Podaci za tehniku dubokog udisaja i slobodnog disanja su uzeti iz dozno volumnih histograma. Za planirani i klinički volumen targeta uzeli smo vrijednosti pokrivenosti 95%-tnom dozom i vrijednosti pokrivenosti 107%-tnom dozom. Za srce, odredili smo koji volumen prima preko 25 greja kao i srednju dozu. Za ipsilateralno plućno krilo odredili smo volumen koji

prima preko 20 greja. Za lijevu descendntnu koronarnu arteriju analizirana je srednja doza. Za kontralateralnu dojku komparacija je izvršena za volumene koji primaju 5 i 10 Gy.



Slika 6. Prikaz terapijskih polja na dvije CT serije (FB i DIBH)

#### 4.6. RPM sistem

RPM sistem koristi kretanje grudnog koša ili abdomena kao surogat za respiratorno kretanje tumora i drugih organa u pacijentu. Kvalifikovano medicinsko osoblje treba da procjeni da li je respiratorno kretanje indikator da se pacijent tretira pomoću RPM sistema. Procjena bi trebalo da se uradi na osnovu fluroskopije ili nekog drugog imidžing modaliteta. Respiratorni gejting se ne preporučuje u sljedećim slučajevima:

- Ako su u pitanju regije koje nisu afektirane disanjem, npr glava i vrat, ekstremiteti itd.
- Ako kondicija pacijenta limitira upotrebu sistema- npr pacijent diše previše neregularno i ne može se odrediti interval za gejting

##### 4.6.1. Limiti Sistema

Sistem može da prati 6 do 25 ciklusa u minuti. Da bi dobili optimalan učinak poželjno je da kretanje bude 4mm ili više.

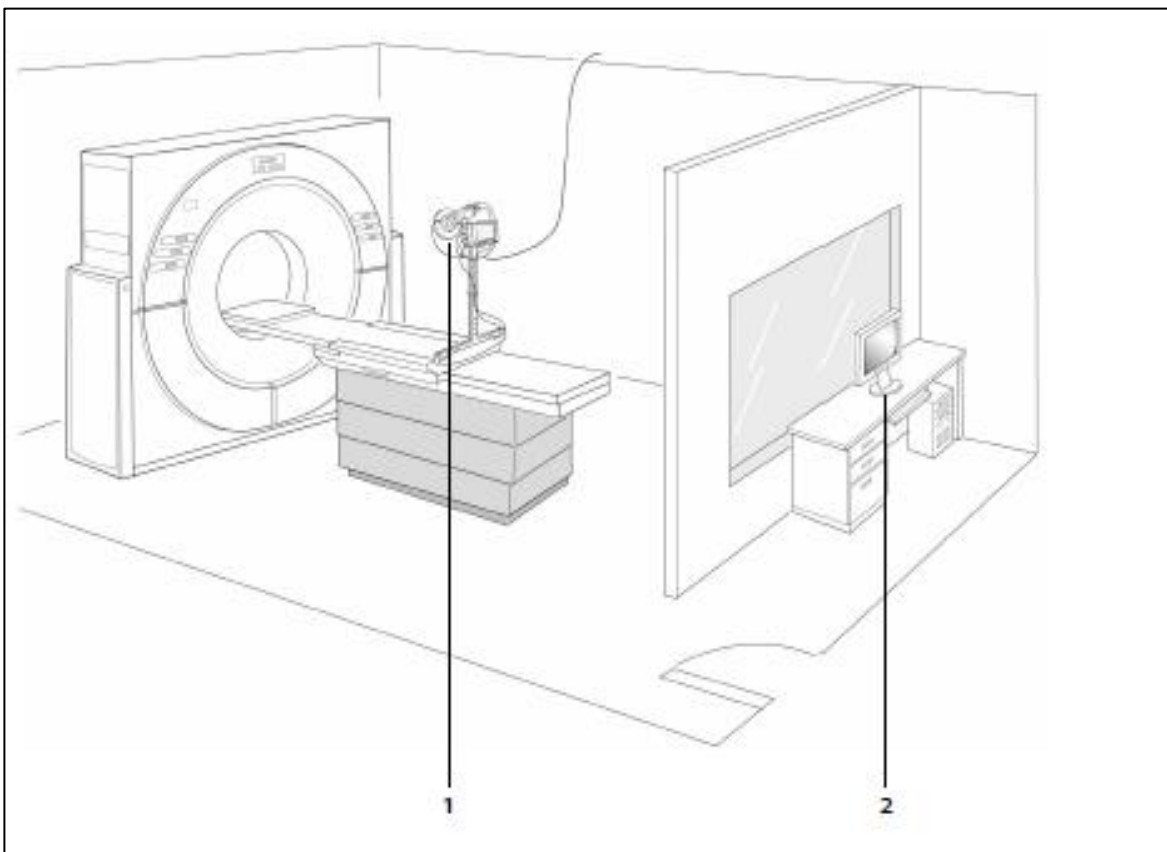
U nekim kliničkim slučajevima respiratorno kretanje dobro kolerira sa kretanjem tumora. RPM sistem omogućuje da pratimo respiratorno kretanje i da se linearni akcelerator sinhronizuje za vrijeme akvizicije imidžinga i isporuke tretmana. Sistem se sastoji od markera od plastike koji ima 2 ili 6 tačaka od kojih se reflektuju infracrveni zraci, pozicioniran je na pacijentovom grudnom košu, i od kamere koja prati kretanje markera. Ovo kretanje se uzima kao surogat kretanja tumora tokom disanja.

RPM sistem se koristi da bismo uradili sljedeće:

- prikupili slike u određenoj respiratornoj fazi i referentne podatke
- sistem se može koristiti da bi se sistem za imidžing pacijenata trigerovao (npr CT skener) da bismo prikupili slike unutar određenog dijela respiratornog ciklusa (gejting interval). Sistem ove podatke sačuva kao referentnu sesiju i povezuje gejting podatke sa slikama. Gejting podaci se takođe mogu koristiti za 4D rekonstrukciju.
- planirali respiratorno sinhronizovan radioterapijski tretman
- referentna sesija može da se koristi za planiranje radioterapije pri kojoj se sinhronizuje rad aparata i kretanje tumora tokom disanja
- napravili verifikacioni plan i isporučili respiratorno gejtiran tretman
- sistem se može koristiti da bismo verifikovali planirani tretman i isporučili tretman kod kojeg je sinhronizovan rad aparata sa kretanjem tumora



RPM sistem može da se koristi sa CT i PET skenerima, roentgen simulatorom i linearnim akceleratorima. Konfiguracija je prikazana na slici 7:



Slika 7. CT ili PET soba za simulaciju: 1. Kamera sa monitorom u CT sobi za simulaciju, 2. Računar sa random stranicom sa CT-RPM interfejsom [81]

Kamera koja se koristi za praćenje kretanja može da se pozicionira na pacijent stolu ili na plafonu. Standardno se koriste kamere koje su pozicionirane na plafonu, a kamere koje se postavljaju na pacijent stolu kada se sto kreće tokom tretmana.

Monitor u sobi za simulaciju ili u bunkeru prikazuje sliku sa kamere koja prati disanje. Ta slika može da se koristi da bismo se uvjerali da kamera ispravno prikazuje blok marker. Ukoliko se neki drugi svjetao objekat nalazi u vidnom polju, kamera ne može da uspostavi praćenje disanja [81]. Takav objekat može da bude kaiš, dugme ili slično [81]. Kada se uspostavi praćenje marker bloka, svjetliji objekat ne utiče na praćenje osim ako se nalazi u blizini markera. Sistem može da izgubi praćenje ako se zakloni marker blok, to se može desiti ako neko stane između pacijenta i kamere [81].

#### 4.6.2. Gejting interval

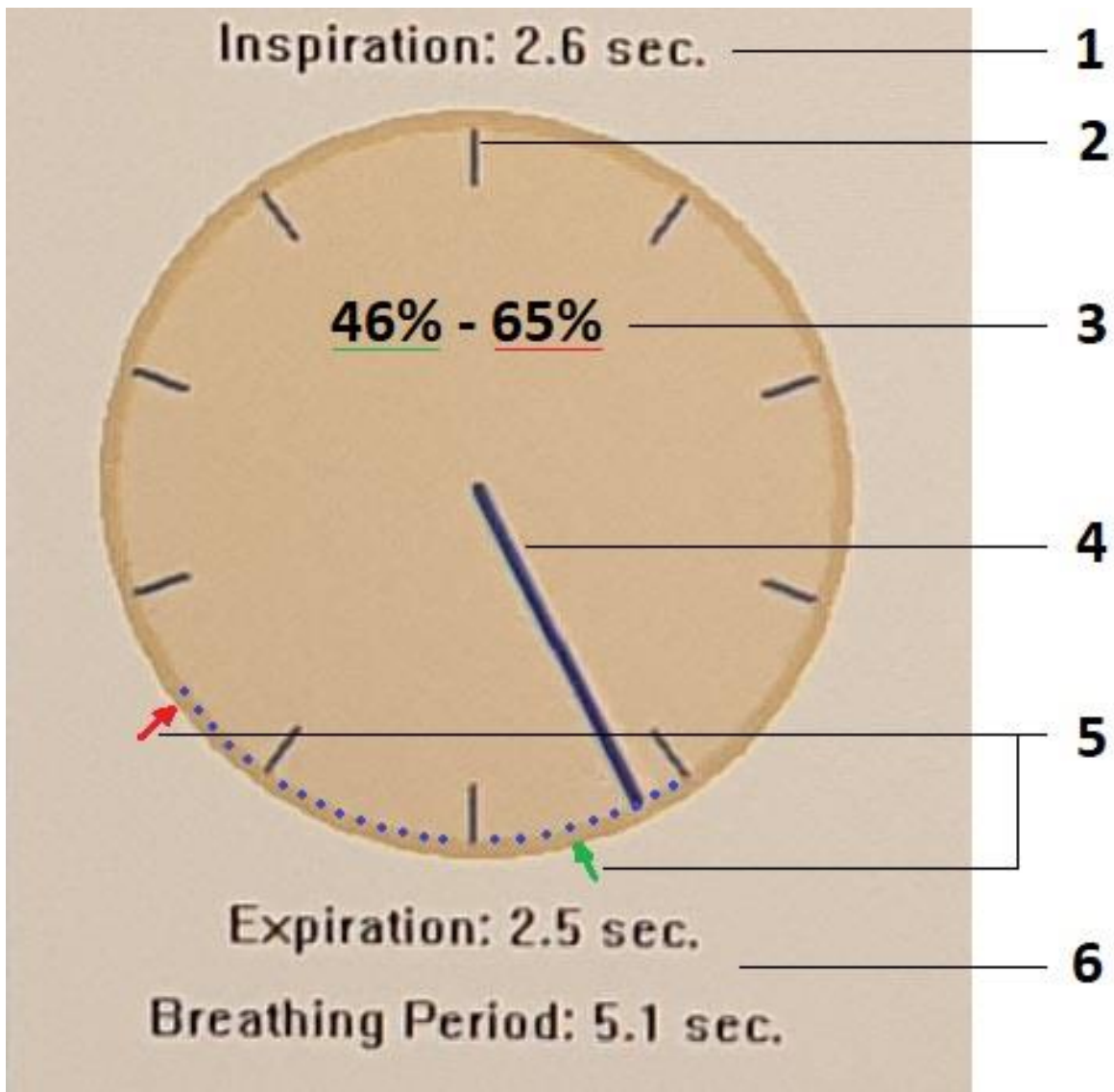
Gejting interval je segment vremena tokom kojeg možemo da simuliramo ili tretiramo pacijenta. Koji interval ćemo uzeti za gejting interval zavisi od imidžinga i disanja pacijenta, uzimamo onaj dio krive u kojem je dobra korelacija tumora sa disanjem. Gornji i donji prag definišu gejting interval. Ovi pragovi tj interval se definiše po protokolima bolnice, moguće je koristiti dva aspekta ciklusa disanja: amplitude ili fazu.

Respiratorni ciklus pacijenta može biti prikazan u dva formata:

- Fazni gejting- prikazuje udisanje i izdisanje kao fazu, pomoću brojača. Plava i narandžasta oznaka na brojčaniku predstavljaju gornji i donji prag intervala. (Slika 8.)
- Amplitudni gejting- prikazuje udisanje i izdisanje na osnovu respiratornog kretanja u realnom vremenu, tako da možemo posmatrati respiratorni trag i otkriti stabilno, redovno (periodično) disanje. Plava i narandžasta linija predstavljaju gornji i donji prag graničnog intervala. (Slika 9.)

##### 4.6.2.1. Fazni gejting

Fazni gejting prikazuju gornji i donji prag zatvorenog intervala kao oznake u različitim bojama na faznom brojčaniku. Vrednosti praga su takođe prikazane u procentima punog respiratornog ciklusa.



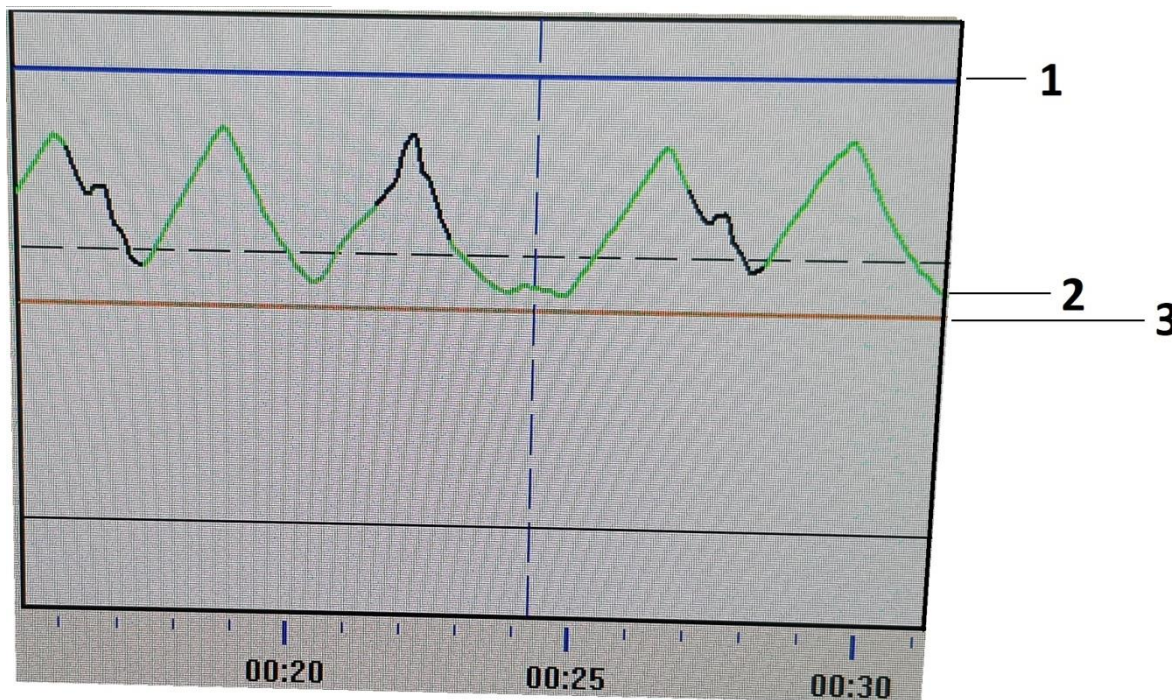
Slika 8. Prikaz faznog gejtinga:

1. Trajanje inspiracije
2. Vrh inspiracione faze
3. Pragovi faznog intervala za gejting
4. Igla
5. Ulazni prag (plavi) i izlazni prag (narandžasti)
6. Trajanje izdisaja i ukupni respiratorni ciklus

Desna polovina faznog brojača predstavlja udisaj, a lijeva polovina predstavlja izdisaj. Stvarna vrijednost maksimalnog izdisaja obično prelazi tačku 6 sati. Vrijednost faze je broj koji pokazuje kada će kreiranje slike ili tretman biti pokrenut u respiratornom ciklusu. Prvi procenat u sredini brojačnika označava ulaznu tačku intervala. Drugi procenat označava izlaznu tačku zatvorenog intervala. U faznom gejtingu, razlika između ovih procenata ogleda se u radnom ciklusu. Na primjer, 75% minus 25% daje radni ciklus od 50%.

#### 4.6.2.2. Amplitudni gejting

Amplitudni gejting prikazuju gornji i donji prag zatvorenog intervala kao horizontalne plave i narandžaste linije. Narandžasta linija predstavlja donji prag, a plava linija predstavlja gornji prag. Respiratorni trag se kreće u talasu preko ovih linija.



Slika 9. Prikaz amplitudnog gejtinga:

1. Gornji prag gejting intervala
2. Respiratorni trag
3. Donji prag gejting intervala

Za tretmane u kojima se zadržava dah (duboki udisaj), koristi se samo amplitudni gejtin jer za razliku od faznog gejtinga, on uzima u obzir neciklično kretanje.

#### 4.6.3. Tehnika disanja za duboki udisaj

RPM sistem se može koristiti za slobodno disanje i za duboki udisaj. Kada se koristi za duboki udisaj potrebno je obučiti pacijenta da zadrži dah dok se kreira slika ili dok traje tretman. Kriva dubokog udisaja može da se koristi za planiranje i isporuku tretmana. Zadržavanje daha može da se koristi i u dijagnostici da bi se smanjili uticaji kretanja nastali od disanja. Za akviziciju podataka disanja na CT simulatoru, duboki udisaj je preporučena tehnika.

Ako pacijenti ne mogu da zadrže dah koliko je potrebno da se isporuči jedno tretmansko polje, tehnika dubokog udisaja se obično primjenjuje sa ponovljenim ciklusima omogućavanja/zadržavanja snopa zračenja tokom perioda od nekoliko zadržavanja daha u trajanju od 10 do 20 sekundi, sve dok se ne isporuči potrebna doza.

Kada želimo da skeniramo ili tretiramo pacijenta u dubokom udisaju uz pomoć RPM sistema, pacijent treba da se opusti i da diše normalno, pacijent sam uzima duboki udah kada mu to najviše odgovara. Zadržavanje daha se obično postavlja na krajnju granicu izdaha, na normalnu granicu udisanja i nakon dubokog udisanja. Krajnja granica izdaha i normalna granica udisaja se koriste za prospektivni gejting na opremi za fluoroskopiju. Pozicija dubokog udisaja se koristi za prospektivni gejting na CT ili PET skeneru. Nakon što je pacijent odlučio kada mu je najpogodnije da zadrži dah, vraća se na normalno disanje. Ovo je neophodno za softver da bi se utvrdio krajnji položaj izdaha jer softver prati kretanje blok markera u vidnom polju kamere.

#### 4.6.4. Audio vođenje

Možemo da koristimo audio vođenje da bismo naučili pacijenta da stabilno i i periodično diše tokom sesije. Kada se uključi opcija audio vođenja, sistem pušta snimak koji pacijentu govori kad da udahne i izdahne, na osnovu njegove respiratorne krive. Preporuka je da se koristi audio vođenje pacijenata.

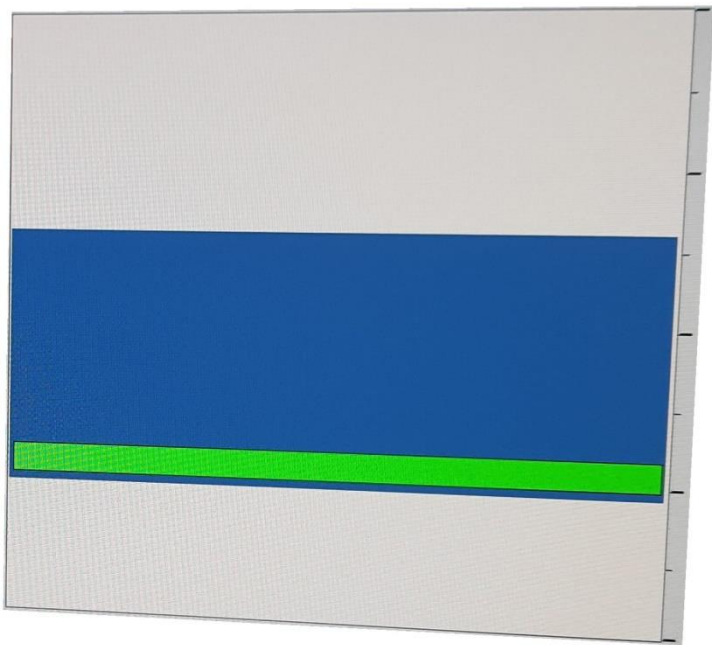
#### 4.6.5. Vizuelno vođenje

Možemo da koristimo video vođenje da bismo naučili pacijenta da stabilno i periodično diše tokom sesije. Video vođenje može da zamjeni ili da dopuni audio vođenje. Video vođenje može da se uspostavi pomoću naočara ili displeja (tablet ili slično).

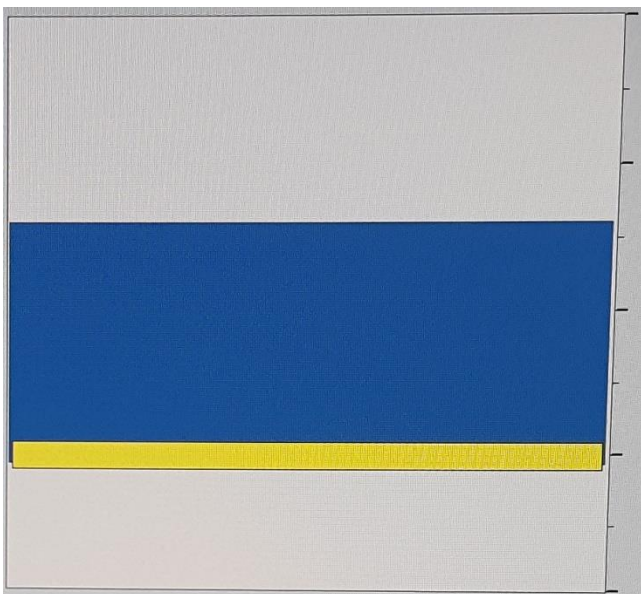
#### 4.6.6. Klizač

Klizač prikazuje disanje pacijenta u realnom vremenu kao obojeni klizač koji se kreće gore-dole. Sivo područje predstavlja čitav opseg respiratornog ciklusa pacijenta. Plava traka predstavlja gejtning interval.

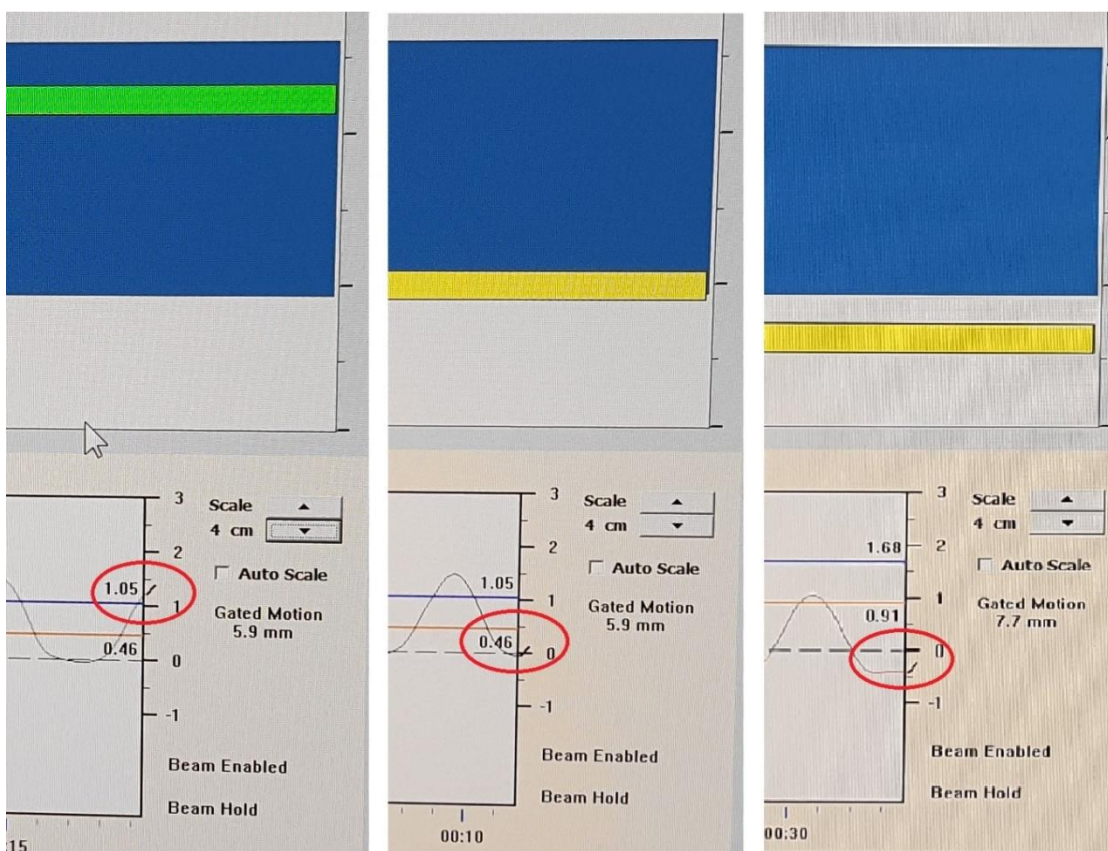
Tehnikom zadržavanja disanja sistem podešava stil vizuelnog odziva na klizač i cilj pacijenta je da diše unutar propisanih pragova (plava traka) tako da klizač ostane zelen. Na slikama 10, 11 i 12 možemo da vidimo primjere:



Slika 10. Zeleni klizač: Disanje u očekivanom opsegu



Slika 11. Žuti klizač: Disanje van očekivanog opsega



Slika 12. Klizač: Disanje izlazi iz očekivanog opsega

#### 4.6.7. Vrijeme tretmana

RPM sistem da bi utvrdio vrijeme jedne sesije tretmana koristi radni ciklus [81]. Termin radni ciklus se koristi da bi označili dio vremena tokom kojeg je snop uključen u toku čitave sesije tretmana [81]. Radni ciklus je odnos vremena isporuke snopa sa prekidima i ukupnog vremena (isporuka snopa sa i bez prekida).

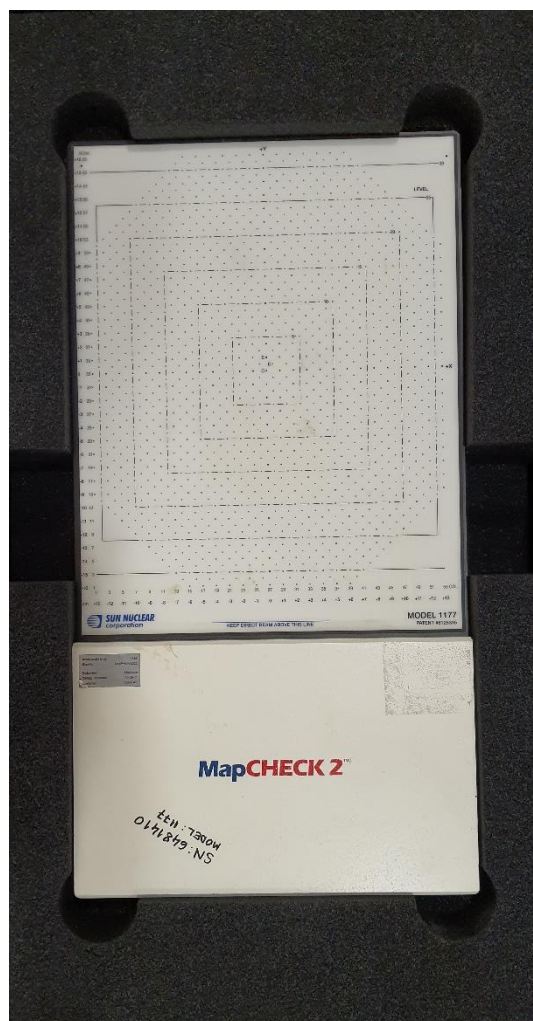
$$\text{Radni ciklus (duty cycle)} = \frac{\text{Vrijeme isporuke sa prekidima}}{\text{Vrijeme isporuke sa prekidima} + \text{Ukupno vrijeme}}$$

Na primjer, ako želimo da omogućimo da aparat radi samo trećinu vremena, radni ciklus će biti 33%. Da bismo dobili ukupno vrijeme za isporuku sesije, potrebno je pomnožimo planirano vrijeme isporuke faktorom 3.

#### 4.7. MapČek2

Prije prve frakcije, obavezno je da se uradi dozimetrijska verifikacija plana zračenja na uređaju MapČek2 (San Nuklear, Melburne, Florida) (slika 13). Ovaj uređaj se sastoji od 1527 dioda n-tipa, a aktivna površina detektora je  $26 \times 32 \text{ cm}^2$  [86]. Dijagonalno rastojanje detektora je 0.707 cm a rastojanje detektora paralelno sa X i Y osom je 1cm [86]. Aktivna površina svakog detektora je  $0.8 \text{ mm} \times 0.8 \text{ mm}$  [86].





Slika 13. MapČek uređaj

#### 4.7.1. Kalibracija apsolutne doze

Procedura za kalibraciju apsolutne doze se sastoji od mjerenja sa MapČek2 uređajem pod uslovima pri kojima se zna koju dozu je dobio centralni detektor, a ta vrijednost poznate doze se unosi u softver [86]. Sun Nuklearov softver pravi korelaciju između onoga što je izmjerio detektor tokom kalibracije sa dozom koju unosimo kao poznatu i na taj način dolazimo do kalibracionog faktora apsolutne doze [86].

#### 4.7.2. Kalibracija niza detektora

Kalibracija niza detektora određuje relativnu senzitivnost između MapČek2 detektora i čuva te podatke kao individualne korekcijske faktore koji se primjenjuju na neobrađene mjerne signale sa svakog detektora [86].

Nakon apsolutne kalibracije i kalibracije detektorskog niza MapČek2 se može koristiti za obradu prolaznosti u smislu apsolutne doze i relativne prolaznosti. Gama indeks se računa pomoću formule za elipsu tako što se uzima razlika u dozi i distanci između mjerenja i računski dobijenih podataka [87]. Tačka koja ima gama indeks veći od 1 ne prolazi kriterijum. Procenat tačaka koje prolaze kriterijume mogu da se zovu procenat prolaznosti game ili stopa prolaznosti game. Prolaznost je evaluirana sa 3% doznom razlikom od referentne vrijednosti i distancom do dogovora (DTA) od 3mm (gama: 3%, 3 mm) između mjerenja i kalkulacije sa pragom od 10% [88]. Stepen slaganja između MapČek2 i podataka izračunatih u TPS-u okarakterisan je korišćenjem stepenom prolaska diodnih detektora koji nemaju gama <1. Stopa prolaznosti je evaluirana za relativnu razliku i razliku u apsolutnoj dozi.

MapČek2 se postavlja na terapijski sto zajedno sa MapFan-MC2 (Sun Nuclear Corp., Melbourne, FL, USA) fantomom sa karakteristikama ekvivalentnim vodi. Rastojanje od izvoda do ploče detektora je 1000 mm (slika 14). Postavka aparature za mjerenja prikazana je na slici 15.



Slika 14. MapFan fantom

Reproducibilnost mjerenje apsolutne doze je provjereno na polju zračenja dimenzija  $100 \times 100 \text{ mm}^2$  prije isporuke tretmanskih polja tehnikom polje u polju. Izmjerena planarna doza je analizirana pomoću softvera, verzija V5.00.00 koji je spojen sa MapČek2 uređajem. Nakon što se radioterapijski plan odobri od strane radioterapijskog onkologa, medicinski fizičar pravi verifikacioni plan za ugao gentryja od  $0^\circ$  sa snopom normalnim na detektorsku površinu. Izmjerena je koronarna planarna doza za ugao od  $0^\circ$  sa MapČek2.



Slika 15. Postavka MapČek detektora sa MapFan fantomom na linearnom akceleratoru

Za drugi dio ove disertacije takođe je korišćen RPM sistem. Marker je pozicioniran na Varianovom (Varian medicinski sistemi, Palo Alto, Kalifornija) fantomu koji simulira disanje. Fantom je korišćen za generisanje test signala za postavljanje praga za gejting. Ciklus disanja je bio podešen na 5s. Sistem prati kretanje fantoma pomoću eksternog marker bloka pomoću infracrvenog izvora svjetlosti i CCD detektora. Respiratorni gejting sistem je instaliran na Varianovom linearnom akceleratoru- Clinac 21iX (Varian medicinski sistemi, Palo Alto, Kalifornija).

Sistem registruje i prati kretanje fantoma i prikazuje ga u obliku talasa [81]. Nakon preciznog određivanja kretanja fantoma u odnosu na talas, prag za gejting se postavlja duž talasa, da bismo markirali fantom u željenom dijelu respiratornog ciklusa [81]. Ovaj prag određuje kada će automatski gejting sistem uključiti i isključiti snop začenja na linearnom akceleratoru. Korišćena su 3 ciklusa za prekidanje snopa: 25%, 50% i 75%.

#### 4.8. Statistička analiza

Za statističku analizu je korišćen Vilkokson dvosmjerni test jer se pokazalo da distribucija podataka nije normalna i standardna devijacija bude velika. Normalnost je testirana pomoću

SPSS statističkog softvera, verzija 23.0. Za  $p \leq 0.05$  podaci će se smatrati statistički značajnim.

Za statističku analizu poređenja prolaznosti game kod razlike u apsolutnoj dozi i relativne razlike kod verifikacije u režimu sa prekidima i bez prekida koristili smo Vilkoksonov test za uparene uzorke (*Related samples Wilcoxon signed rank test*). Za  $p \leq 0.05$  podaci su smatrani statistički značajnim. Normalnost je testirana takođe pomoću SPSS softvera, verzija 23.0.

## 5. Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 48 pacijentkinja čija je prosječna starosna dob 47 godina, sa rasponom od 32 do 64 (Tabela 1.).

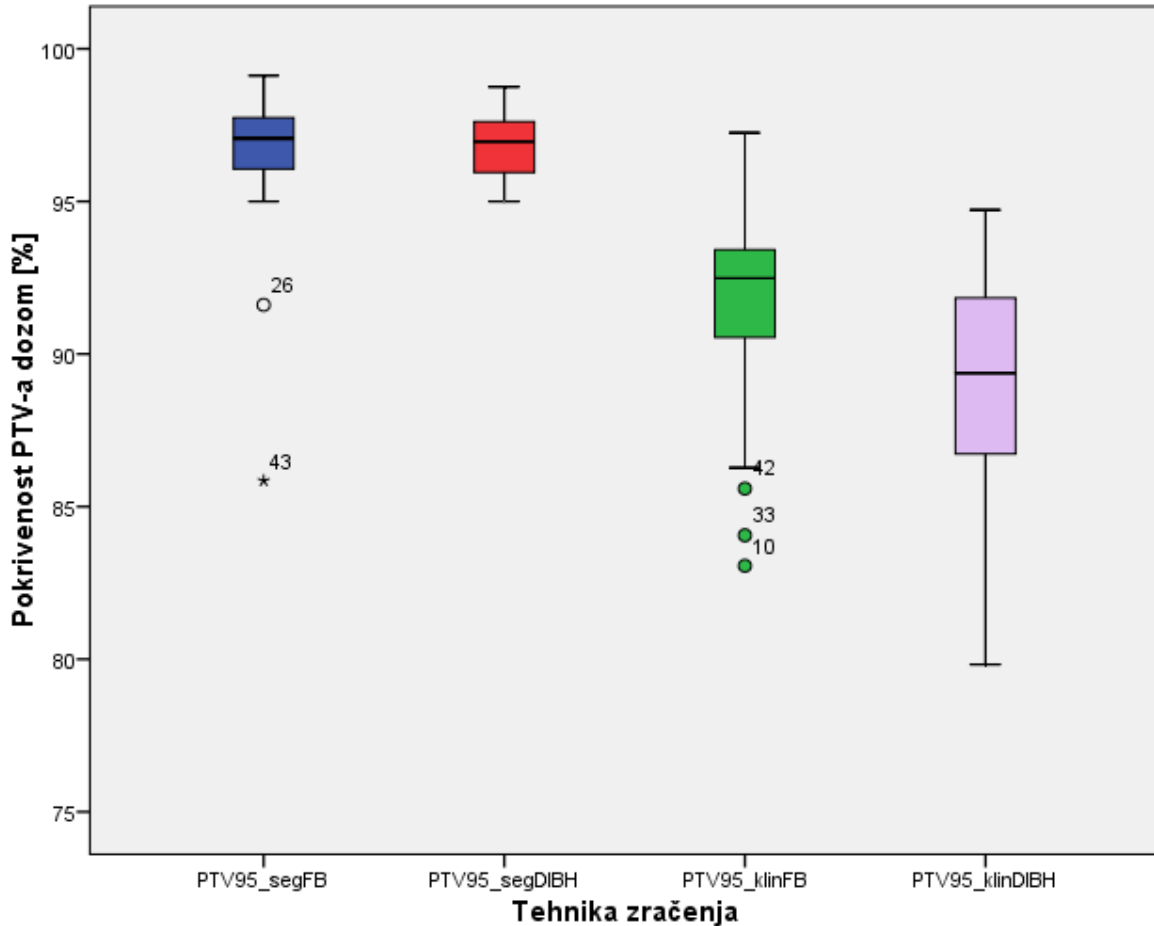
Tabela 1. Demografske karakteristike ispitivanih pacijentkinja

Karakteristike	
Starost	
Prosječna starost	47 (32-64)
<65 godina (No, %)	48 (100%)
>65 godina (No, %)	0 (0%)
Pol	
Ženski (No, %)	48 (100%)
Muški (No, %)	0 (0%)
Stadijum bolesti	
Tis	2 (4.16%)
T1	33 (68.75%)
T2	13 (27.09%)

Kolmogorov-Smirnov test za testiranje normalnosti je pokazao da nije normalna distribucija podataka ( $p < 0.001$ ). Za određivanje statističke značajnosti korišćen je Vilkokson test.

### 5.1. PTV

Podaci za pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom prikazani su na slici 16. Medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 97.06 (interkvartilna razlika je 1.69). Medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 96.96 (interkvartilna razlika je 1.69).



Slika 16. Prikaz medijane pokrivenosti PTV-a 95% dozom za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana pokrivenosti PTV-a 95% dozom za planove sa segmentima u slobodnom disanju, crvenom bojom medijana pokrivenosti PTV-a 95% dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana pokrivenosti PTV-a 95% dozom za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana pokrivenosti PTV-a 95% dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 92.48 (interkvartilna razlika je 2.94). Medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 89.37 (interkvartilna razlika je 5.19). Statistička značajnost testirana je Vilokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 2.

Tabela 2. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom

	PTV95_segDIB H - PTV95_segFB	PTV95_klinF B - PTV95_segF B	PTV95_klinDIB H - PTV95_segFB	PTV95_klinFB - PTV95_segDIB H	PTV95_klinDIB H - PTV95_segDIB H	PTV95_klinDIB H - PTV95_klinFB
Z	-1,298	-5,643	-6,010	-6,000	-6,031	-5,246
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	,194	,000	,000	,000	,000	,000

Z-rezultat Vilkokson testa dobijen pomoću pozitivnih rangova, *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

PTV95\_segDIBH-pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju

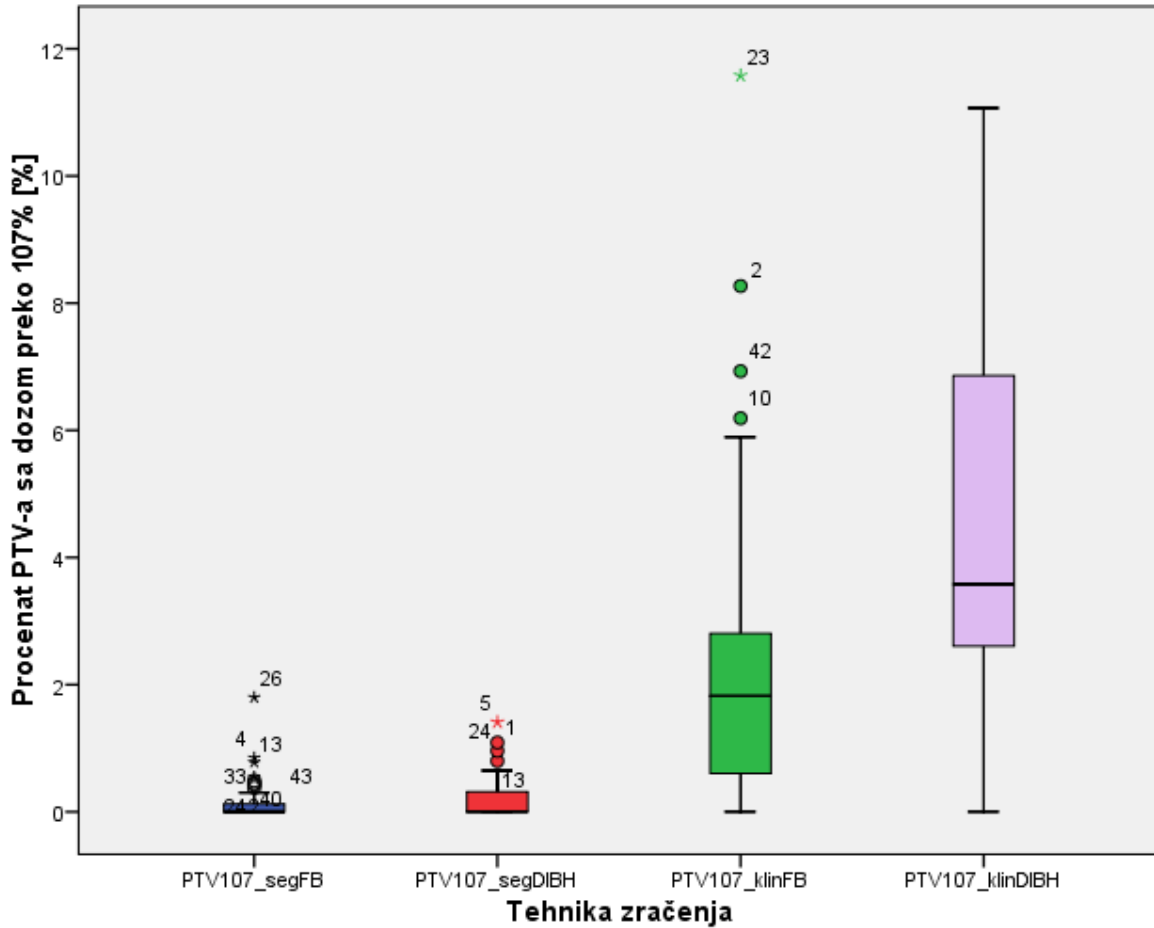
PTV95\_segFB-pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

PTV95\_klinDIBH-pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

PTV95\_klinDIBH-pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

Podaci za pokrivenost PTV-a 107%-tnom dozom prikazani su na slici 17. Medijana pokrivenosti PTV-a dozom većom od 107% za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 0 (interkvartilna razlika je 0.15). Medijana pokrivenosti PTV-a dozom većom od 107% za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 0.004 (interkvartilna razlika je 0.33). Medijana pokrivenosti PTV-a dozom većom od 107% za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 1.83 (interkvartilna razlika je 2.26). Medijana pokrivenosti PTV-a dozom većom od 107% za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 3.58 (interkvartilna razlika je 4.27).





Slika 17. Prikaz pokrivenosti PTV-a 107%-tnom dozom za 4 tehnike. Plavom bojom je označena medijana pokrivenosti PTV-a 107% dozom za planove sa segmentima u slobodnom disanju, crvenom bojom medijana pokrivenosti PTV-a 107% dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana pokrivenosti PTV-a 107% dozom za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana pokrivenosti PTV-a 107% dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju. Statistička značajnost pokrivenosti PTV-a 107%-tnom dozom testirana je Vilkokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 3.

Tabela 3. Statistička značajnost raspodjele podataka PTV-a za pokrivenost 107%-tnom dozom

	PTV107_segDI BH - PTV107_segFB	PTV107_klin FB - PTV107_segF B	PTV107_klinDI BH - PTV107_segFB	PTV107_klinFB - PTV107_segDI BH	PTV107_klinDI BH - PTV107_segDI BH	PTV107_klinDI BH - PTV107_klinFB
Z	-1,975	-5,765	-5,980	-5,840	-6,021	-4,492
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	,048	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

Z-rezultat Wilkoxson testa pomoću pozitivnih rangova, *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

PTV107\_segDIBH-pokrivenost PTV-a 107%-tnom dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju

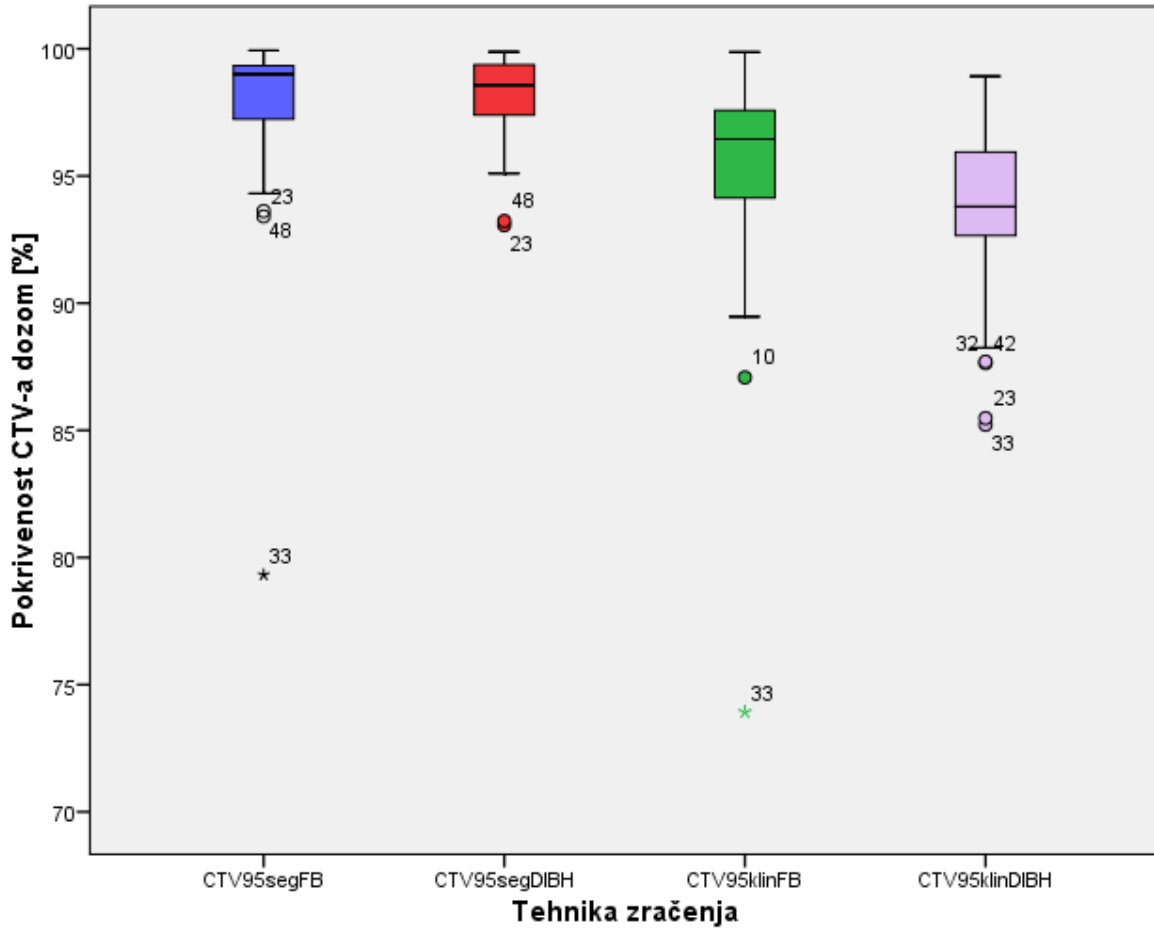
PTV107\_segFB-pokrivenost PTV-a 107%-tnom dozom za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

PTV107\_klinDIBH-pokrivenost PTV-a 107%-tnom dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

PTV107\_klinDIBH-pokrivenost PTV-a 107%-tnom dozom za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

## 5.2. CTV

Podaci za pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom prikazani su na slici 18. Medijana pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 99.01 (interkvartilna razlika je 2.20). Medijana pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 98.57 (interkvartilna razlika je 2.08). Medijana pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 96.45 (interkvartilna razlika je 3.47). Medijana pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 93.79 (interkvartilna razlika je 3.37). Statistička značajnost testirana je Wilkoxson testom, rezultati se nalaze u tabeli 4.



Slika 18. Prikaz medijane pokrivenosti CTV-a 95% dozom za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana pokrivenosti CTV-a 95% dozom za planove sa segmentima u slobodnom disanju, crvenom bojom medijana pokrivenosti CTV-a 95% dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana pokrivenosti CTV-a 95% dozom za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana pokrivenosti CTV-a 95% dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Tabela 4. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom

	CTV95segDIB H - CTV95segFB	CTV95klinF B - CTV95segFB	CTV95klinDIB H - CTV95segFB	CTV95klinFB - CTV95segDIB H	CTV95klinDIB H - CTV95segDIBH	CTV95klinDIB H - CTV95klinFB
Z	-,482 <sup>b</sup>	-5,699 <sup>b</sup>	-5,672 <sup>b</sup>	-5,293 <sup>b</sup>	-6,010 <sup>b</sup>	-4,603 <sup>b</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	,630	,000	,000	,000	,000	,000

Z-rezultat Vilkokson testa dobijen pomoću pozitivnih rangova, *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

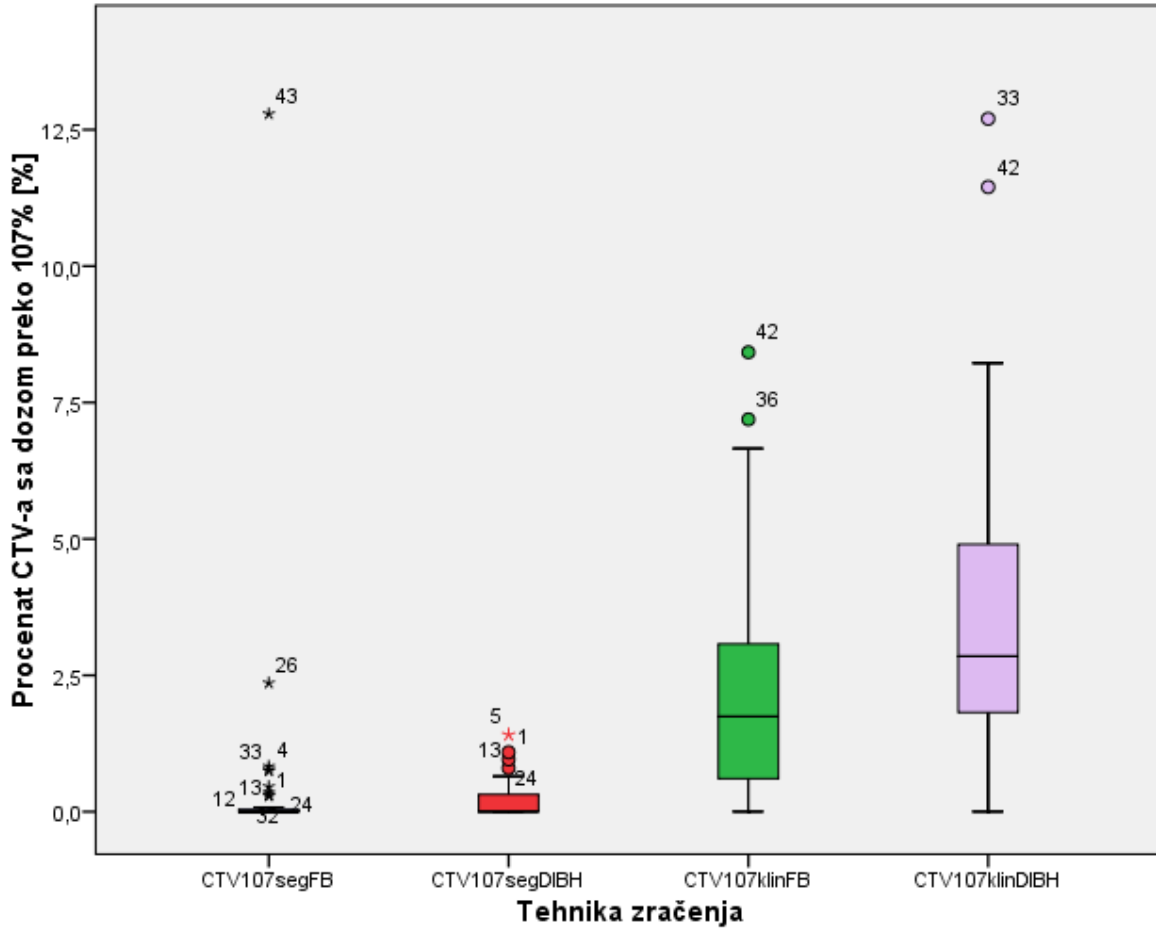
CTV95\_segDIBH-pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju

CTV95\_segFB-pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

CTV95\_klinDIBH-pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

CTV95\_klinDIBH-pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

Podaci za pokrivenost CTV-a 107%-tnom dozom prikazani su na slici 19. Medijana pokrivenosti CTV-a dozom većom od 107% za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 0 (interkvartilna razlika je 0.04). Medijana pokrivenosti CTV-a dozom većom od 107% za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 0.003 (interkvartilna razlika je 0.33). Medijana pokrivenosti CTV-a dozom većom od 107% za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 1.74 (interkvartilna razlika je 2.51). Medijana pokrivenosti CTV-a dozom većom od 107% za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 2.85 (interkvartilna razlika je 3.15).



Slika 19. Prikaz medijane pokrivenosti CTV-a 107%-tnom dozom za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana pokrivenosti CTV-a 107% dozom za planove sa segmentima u slobodnom disanju, crvenom bojom medijana pokrivenosti CTV-a 107% dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana pokrivenosti CTV-a 107% dozom za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana pokrivenosti CTV-a 107% dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Statistička značajnost pokrivenosti CTV-a 107%-tnom dozom testirana je Vilkokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 5.

Tabela 5. Statistička značajnost raspodjele podataka CTV-a za pokrivenost 107%-tnom dozom

	CTV107segDIB H - CTV107segFB	CTV107klinF B - CTV107segF B	CTV107klinDIB H - CTV107segFB	CTV107klinFB - CTV107segDIB H	CTV107klinDIB H - CTV107segDIB H	CTV107klinDIB H - CTV107klinFB
Z	-1,902 <sup>b</sup>	-5,322 <sup>b</sup>	-5,426 <sup>b</sup>	-5,813 <sup>b</sup>	-6,021 <sup>b</sup>	-3,980 <sup>b</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	,057	,000	,000	,000	,000	,000

Z-rezultat Vilkokson testa pomoću negativnih rangova, *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

CTV107\_segDIBH-pokrivenost CTV-a 107%-tnom dozom za planove sa segmentima u dubokom udisaju

CTV107\_segFB-pokrivenost CTV-a 107%-tnom dozom za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

CTV107\_klinDIBH-pokrivenost CTV-a 107%-tnom dozom za planove sa klinovima u dubokom udisaju

CTV107\_klinDIBH-pokrivenost CTV-a 107%-tnom dozom za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

### 5.3. Srce

Podaci za srednju dozu na srce prikazani su na slici 20. Medijana srednje doze na srce za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 4.05Gy (interkvartilna razlika je 2.52). Medijana srednje doze na srce za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 2.17Gy (interkvartilna razlika je 1.89). Medijana srednje doze na srce za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 3.76Gy (interkvartilna razlika je 2.52). Medijana srednje doze na srce za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 2.07Gy (interkvartilna razlika je 1.33). Statistička značajnost testirana je Vilkokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 6.

Tabela 6. Statistička značajnost raspodjele podataka za srednju dozu na srce

	SrceSrednja_seg DIBH - SrceSrednja_seg FB	SrceSrednja_k linFB - SrceSrednja_s egFB	SrceSrednja_klin DIBH - SrceSrednja_seg FB	SrceSrednja_kli nFB - SrceSrednja_seg DIBH	SrceSrednja_klin DIBH - SrceSrednja_seg DIBH	SrceSrednja_klin DIBH - SrceSrednja_klin FB
Z	-6,031 <sup>a</sup>	-,672 <sup>b</sup>	-5,457 <sup>a</sup>	-5,262 <sup>b</sup>	-,026 <sup>b</sup>	-6,031 <sup>a</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	<b>,000</b>	,502	<b>,000</b>	<b>,000</b>	,980	<b>,000</b>

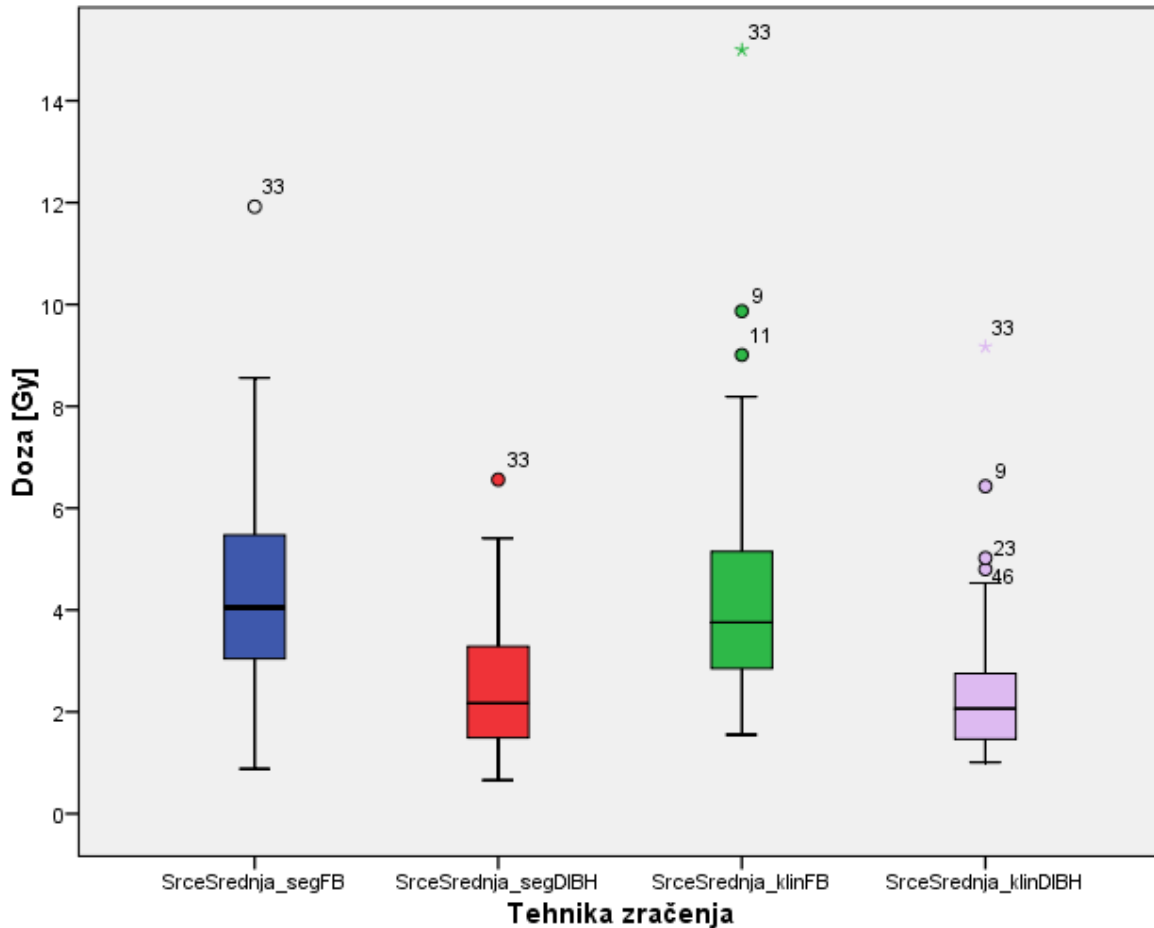
Z-rezultat Vilkokson testa: a) pomoću pozitivnih rangova, b) pomoću negativnih rangova; *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

SrceSrednja\_segDIBH- srednja doza na srce za planove sa segmentima u dubokom udisaju

SrceSrednja\_segFB- srednja doza na srce za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

SrceSrednja\_klinDIBH- srednja doza na srce za planove sa klinovima u dubokom udisaju

SrceSrednja\_klinFB- - srednja doza na srce za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

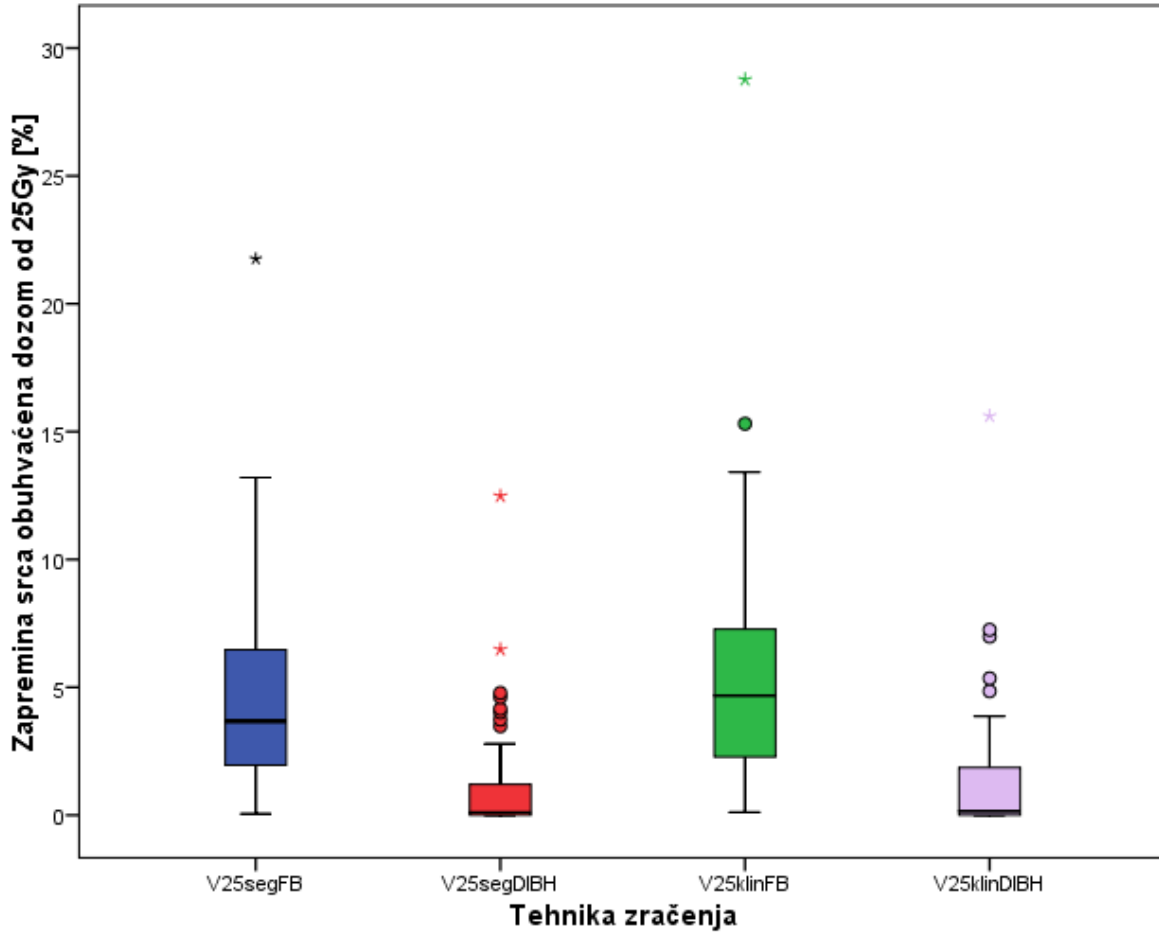


Slika 20. Prikaz medijane srednje doze na srce za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana srednje doze na srce za planove sa segmentima u slobodnom disanju, crvenom bojom medijana srednje doze na srce za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana srednje doze na srce za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana srednje doze na srce za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Podaci za pokrivenost srca dozom od 25Gy prikazani su na slici 21. Medijana pokrivenosti srca dozom od 25Gy za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 3.68% (interkvartilna razlika je 4.60). Medijana pokrivenosti srca dozom od 25Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 0.11% (interkvartilna razlika je 1.21). Medijana pokrivenosti srca dozom od 25Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 4.68% (interkvartilna razlika je 5.03). Medijana pokrivenosti srca dozom od 25Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 0.16% (interkvartilna razlika je 1.86).

Statistička značajnost testirana je Vilokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 7.





Slika 21. Prikaz medijane pokrivenosti srca dozom od 25Gy za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana volumena srca pokrivenog dozom od 25Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju, crvenom bojom medijana volumena srca pokrivenog dozom od 25Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana volumena srca pokrivenog dozom od 25Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana volumena srca pokrivenog dozom od 25Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Tabela 7. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost srca dozom od 25Gy

	V25DIBHseg - V25FBseg	V25FBklin - V25FBseg	V25DIBHklin - V25FBseg	V25FBklin - V25DIBHseg	V25DIBHklin - V25DIBHseg	V25DIBHklin - V25FBklin
Z	-6,031 <sup>a</sup>	-5,281 <sup>b</sup>	-5,815 <sup>a</sup>	-6,000 <sup>b</sup>	-2,866 <sup>b</sup>	-6,031 <sup>a</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,004</b>	<b>,000</b>

Z-rezultat Vilkokson testa: a) pomoću pozitivnih rangova, b) pomoću negativnih rangova; *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

V25DIBHseg- Volumen srca pokriven dozom od 25Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju

V25FBseg- Volumen srca pokriven dozom od 25Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

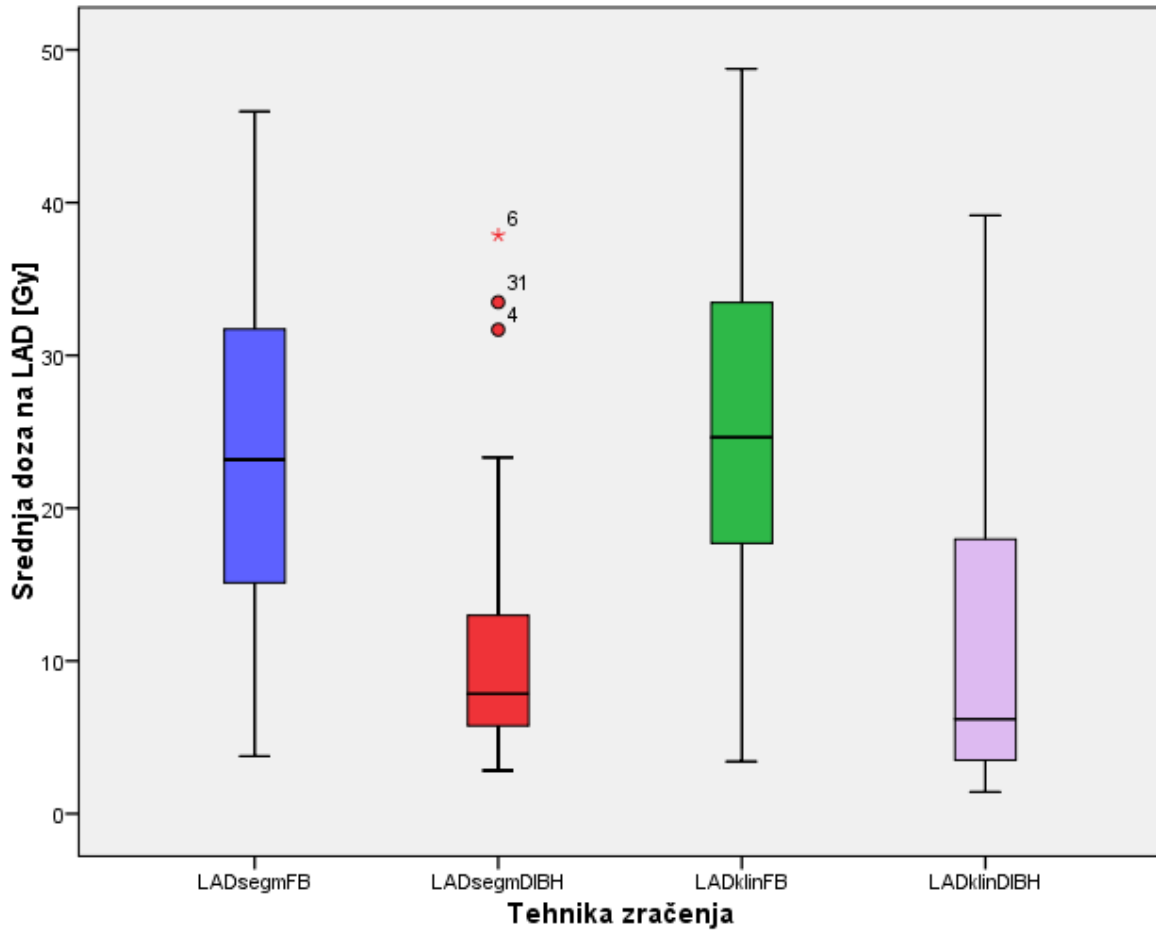
V25DIBHklin - Volumen srca pokriven dozom od 25Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

V25FBklin- Volumen srca pokriven dozom od 25Gy za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

#### 5.4. Lijeva descendenta koronarna arterija (LAD)

Podaci za srednju dozu na LAD su prikazani na slici 22. Medijana srednje doze na LAD za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 23.17Gy (interkvartilna razlika je 16.81). Medijana srednje doze na LAD za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 7.86Gy (interkvartilna razlika je 8.27). Medijana srednje doze na LAD za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 24.64Gy (interkvartilna razlika je 16.39). Medijana srednje doze na LAD za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 6.19Gy (interkvartilna razlika je 14.62).

Statistička značajnost testirana je Vilkokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 8.



Slika 22. Prikaz medijane srednje doze na LAD za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana srednje doze na LAD za planove sa segmentima u slobodnom disanju, crvenom bojom medijana srednje doze na LAD za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana srednje doze na LAD za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana srednje doze na LAD za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Tabela 8. Statistička značajnost raspodjele podataka za srednju dozu na LAD

	LADsegmDIBH - LADsegmFB	LADklinFB - LADsegmFB	LADklinDIBH - LADsegmFB	LADklinFB - LADsegmDIBH	LADklinDIBH - LADsegmDIBH	LADklinDIBH - LADklinFB
Z	-5,785 <sup>a</sup>	-3,110 <sup>b</sup>	-5,282 <sup>a</sup>	-5,741 <sup>b</sup>	-,426 <sup>a</sup>	-5,643 <sup>a</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	,000	,002	,000	,000	,670	,000

Z-rezultat Wilkoxson testa: a) pomoću pozitivnih rangova, b) pomoću negativnih rangova; *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

LADsegDIBH- srednja doza na LAD za planove sa segmentima u dubokom udisaju

LADsegFB- srednja doza na LAD za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

LADklinDIBH- srednja doza na LAD za planove sa klinovima u dubokom udisaju

LADklinFB- - srednja doza na LAD za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

## 5.5. Lijevo plućno krilo

Podaci za pokrivenost lijevog plućnog krila dozom od 20Gy prikazani su na slici 23. Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 15.21% (interkvartilna razlika je 6.58). Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 13.44% (interkvartilna razlika je 19.09). Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 17.38% (interkvartilna razlika je 7.00). Medijana pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 14.43% (interkvartilna razlika je 4.95).

Statistička značajnost testirana je Wilkoxson testom, rezultati se nalaze u tabeli 9.

Tabela 9. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost lijevog plućnog krila dozom od 20Gy

	PlućeLV20_seg DIBH - PlućeLV20_seg FB	PlućeLV20_kl inFB – PlućeLV20_se gFB	PlućeLV20_klin DIBH – PlućeLV20_seg FB	PlućeLV20_klin FB – PlućeLV20_seg DIBH	PlućeLV20_klin DIBH – PlućeLV20_seg DIBH	PlućeLV20_klin DIBH – PlućeLV20_klin FB
Z	-3,746 <sup>a</sup>	-1,519 <sup>b</sup>	-1,436 <sup>a</sup>	-2,836 <sup>b</sup>	-4,821 <sup>b</sup>	-1,915 <sup>a</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	<b>,000</b>	,129	,151	<b>,005</b>	<b>,000</b>	,055

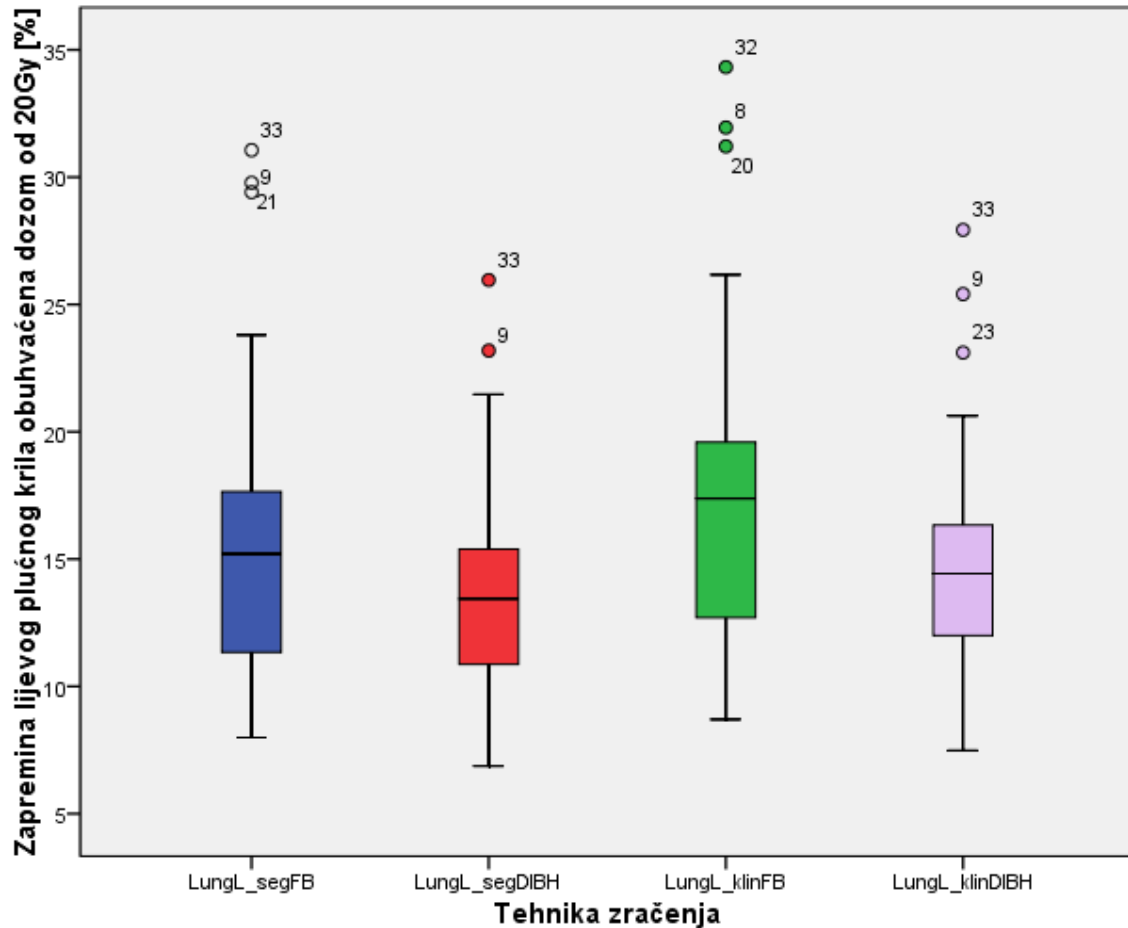
Z-rezultat Wilkoxson testa: a) pomoću pozitivnih rangova, b) pomoću negativnih rangova; *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

PlućeLV20\_segDIBH- Volumen lijevog pluća pokriven dozom od 20Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju

PlućeLV20\_segFB- Volumen lijevog pluća pokriven dozom od 20Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

PlućeLV20\_klinDIBH - Volumen lijevog pluća pokriven dozom od 20Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

PlućeLV20\_klinFB- Volumen lijevog pluća pokriven dozom od 20Gy za planove sa klinovima pri slobodnom disanju



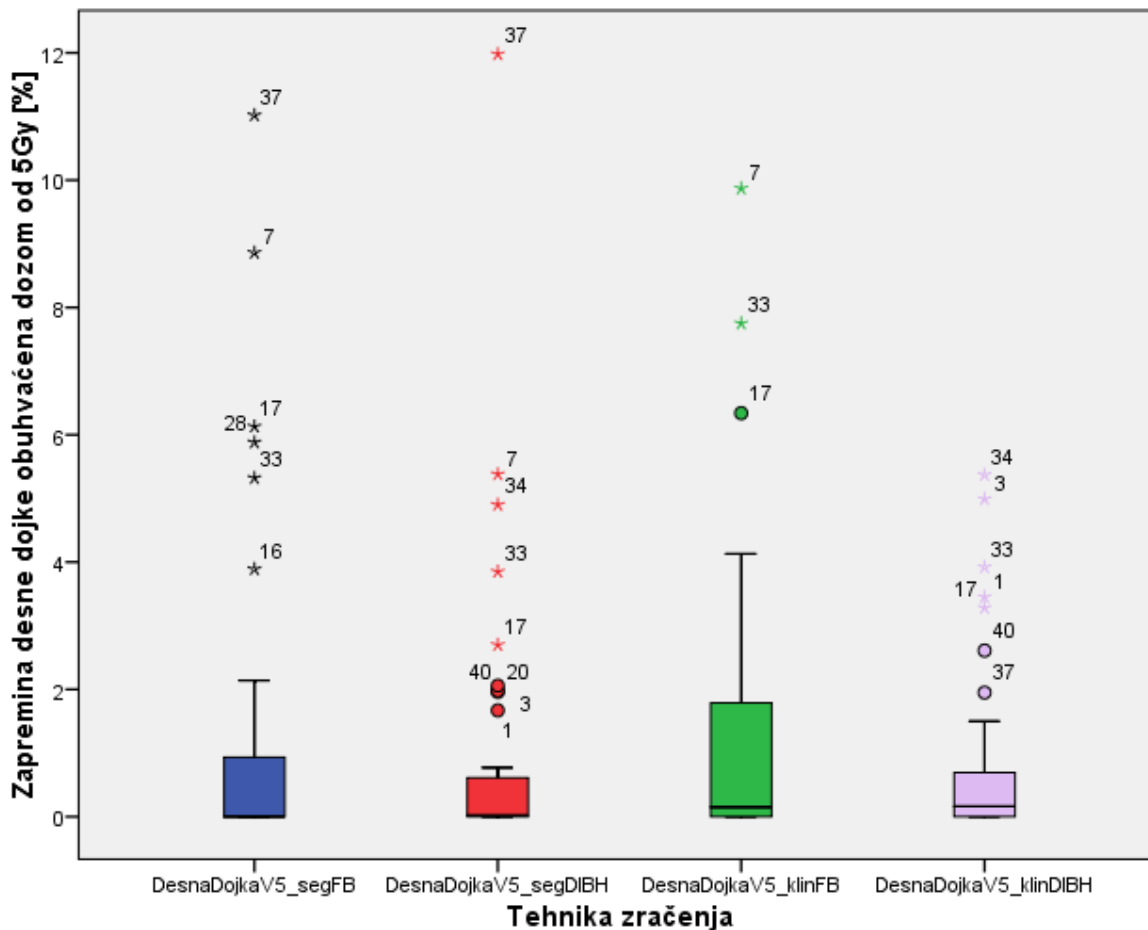
Slika 23. Prikaz medijane pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom od 20Gy za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana volumena lijevog plućnog krila pokrivenog dozom od 20Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju, crvenom bojom medijana volumena lijevog plućnog krila pokrivenog dozom od 20Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana volumena lijevog plućnog krila pokrivenog dozom od 20Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana volumena lijevog plućnog krila pokrivenog dozom od 20Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

## 5.6. Desna dojka

Podaci za pokrivenost desne dojke dozom od 5Gy prikazani su na slici 24. Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 5Gy za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 0% (interkvartilna razlika je 0.96). Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 5Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 0.02% (interkvartilna razlika je 0.64). Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 5Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 0.15% (interkvartilna razlika je 1.85). Medijana pokrivenosti desne dojke dozom

od 5Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 0.17% (interkvartilna razlika je 0.71).

Statistička značajnost testirana je Vilkokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 10.



Slika 24. Prikaz medijane pokrivenosti desne dojke dozom od 5Gy za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 5Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju, crvenom bojom medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 5Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 5Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 5Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Tabela 10. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost desne dojke dozom od 5Gy

	DesnaDojkaV5_ segDIBH - DesnaDojkaV5_ segFB	DesnaDojkaV 5_klinFB - DesnaDojkaV 5_segFB	DesnaDojkaV5_ klinDIBH - DesnaDojkaV5_ segFB	DesnaDojkaV5_ klinFB - DesnaDojkaV5_ segDIBH	DesnaDojkaV5_ klinDIBH - DesnaDojkaV5_ segDIBH	DesnaDojkaV5_ klinDIBH - DesnaDojkaV5_ klinFB
Z	-,616 <sup>a</sup>	-3,450 <sup>b</sup>	-,486 <sup>b</sup>	-2,655 <sup>b</sup>	-2,612 <sup>b</sup>	-1,744 <sup>a</sup>
Statistička značajnost ( <i>p</i> )	,538	<b>,001</b>	,627	<b>,008</b>	<b>,009</b>	,081

Z-rezultat Wilkoxson testa: a) pomoću pozitivnih rangova, b) pomoću negativnih rangova; *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

DesnaDojkaV5\_segDIBH - Volumen desne dojke pokriven dozom od 5Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju

DesnaDojkaV5\_segFB- Volumen desne dojke pokriven dozom od 20Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

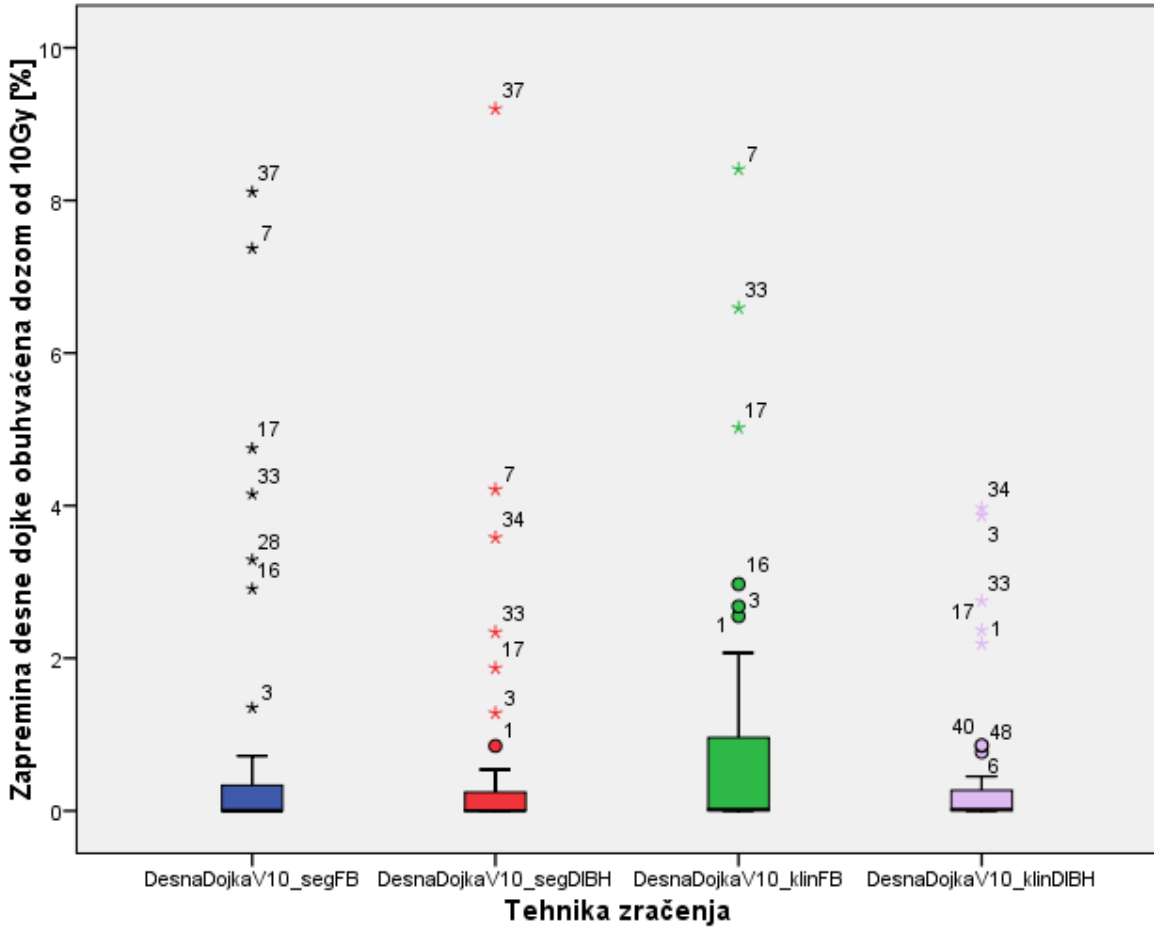
DesnaDojkaV5\_klinDIBH - Volumen desne dojke pokriven dozom od 20Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

DesnaDojkaV5V5\_klinFB- Volumen desne dojke pokriven dozom od 20Gy za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

Podaci za pokrivenost desne dojke dozom od 10Gy prikazani su na slici 25. Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 10Gy za planove sa segmentima u slobodnom disanju je 0% (interkvartilna razlika je 0.4). Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 10Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju je 0% (interkvartilna razlika je 0.25). Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 10Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju je 0.02% (interkvartilna razlika je 0.98). Medijana pokrivenosti desne dojke dozom od 10Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju je 0.02% (interkvartilna razlika je 0.28).



Statistička značajnost testirana je Vilkokson testom, rezultati se nalaze u tabeli 11.



Slika 25. Prikaz medijane pokrivenosti desne dojke dozom od 10Gy za sve tehnike. Plavom bojom je označena medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 10Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju, crvenom bojom medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 10Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju. Zelenom bojom je prikazana medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 10Gy za planove sa klinovima u slobodnom disanju, ljubičastom bojom je prikazana medijana volumena desne dojke pokrivenog dozom od 10Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

Tabela 11. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost desne dojke dozom od 10Gy

	DesnaDojkaV1 0_segDIBH - DesnaDojkaV1 0_segFB	DesnaDojkaV 10_klinFB - DesnaDojkaV 10_segFB	DesnaDojkaV1 0_klinDIBH - DesnaDojkaV1 0_segFB	DesnaDojkaV1 0_klinFB - DesnaDojkaV1 0_segDIBH	DesnaDojkaV1 0_klinDIBH - DesnaDojkaV1 0_segDIBH	DesnaDojkaV1 0_klinDIBH - DesnaDojkaV1 0_klinFB
Z	-,848 <sup>a</sup>	-3,162 <sup>b</sup>	-,091 <sup>b</sup>	-2,562 <sup>b</sup>	-2,368 <sup>b</sup>	-1,814 <sup>a</sup>
Statistička značajnost (p)	,397	,002	,927	,010	,018	,070

Z-rezultat Wilkoxson testa: a) pomoću pozitivnih rangova, b) pomoću negativnih rangova; *p*-statistička značajnost (statistički značajnu razliku u distribuciji podataka imamo kod rezultata  $p < 0.05$ )

DesnaDojkaV5\_segDIBH - Volumen desne dojke pokriven dozom od 5Gy za planove sa segmentima u dubokom udisaju

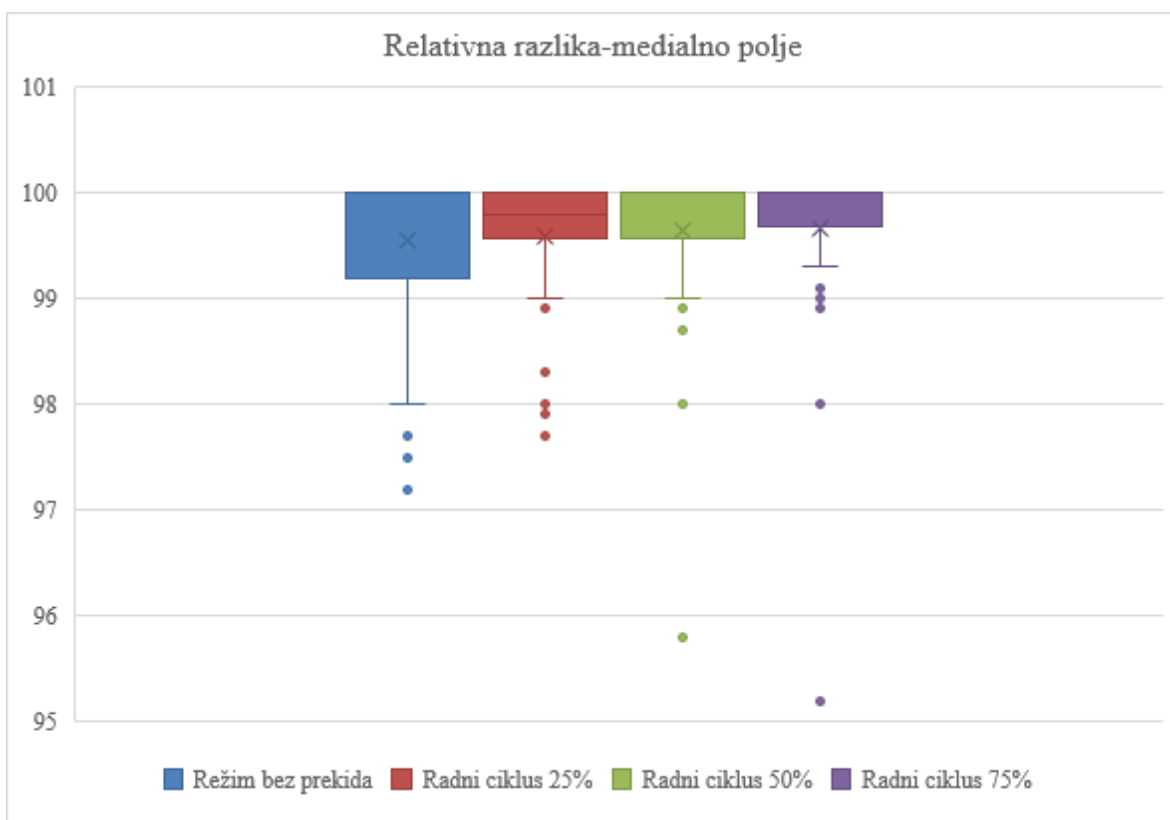
DesnaDojkaV5\_segFB- Volumen desne dojke pokriven dozom od 20Gy za planove sa segmentima pri slobodnom disanju

DesnaDojkaV5\_klinDIBH - Volumen desne dojke pokriven dozom od 20Gy za planove sa klinovima u dubokom udisaju

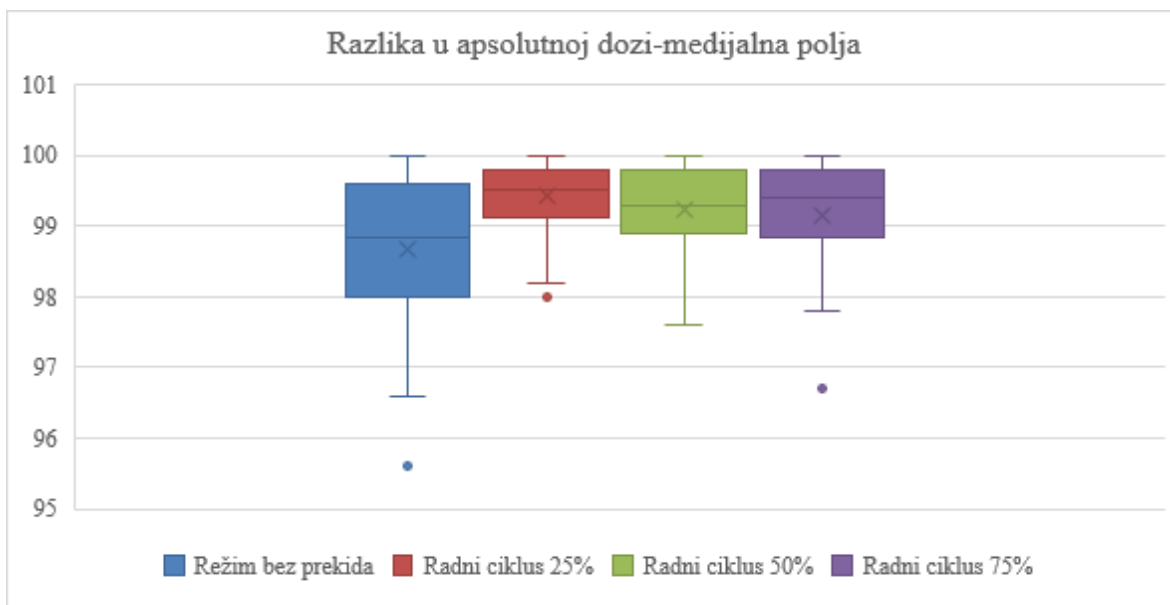
DesnaDojkaV5V5\_klinFB- Volumen desne dojke pokriven dozom od 20Gy za planove sa klinovima pri slobodnom disanju

### 5.7. Verifikacija isporuke u režimu sa prekidima i bez prekida

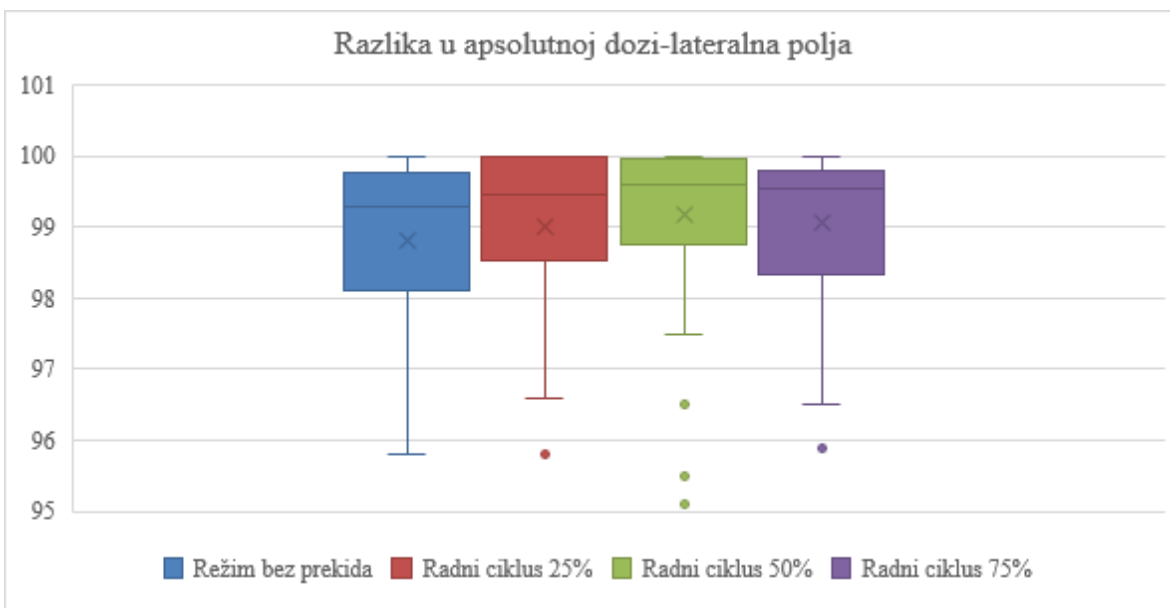
Relativna razlika i razlika u apsolutnoj dozi za medijalno polje prikazane su na slici 26 i 27, respektivno. Za lateralno polje rezultati su prikazani na slici 28 i 29.



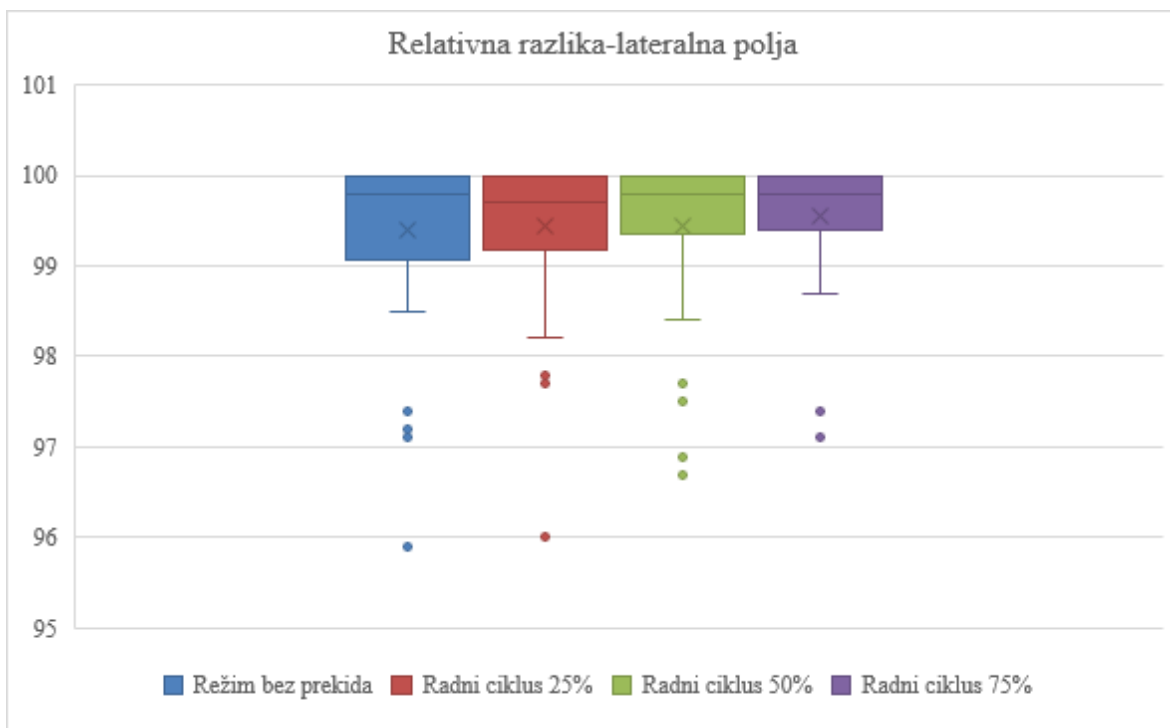
Slika 26. Medijana relativne razlike za medijalno polje za režim bez prekida i režime sa prekidima. Plavom bojom su označeni rezultati u režimu bez prekida, a crvenom, zelenom i ljubičastom u režimima sa radnim ciklusom od 25%, 50% i 75%, respektivno.



Slika 27. Medijana razlike u apsolutnoj dozi za medijalna polja za režim bez prekida i režim sa prekidima. Plavom bojom su označeni rezultati u režimu bez prekida, a crvenom, zelenom i ljubičastom u režimimima sa radnim ciklusom od 25%, 50% i 75%, respektivno.



Slika 28. Medijana razlike u apsolutnoj dozi za lateralna polja za režim bez prekida i režime sa prekidima. Plavom bojom su označeni rezultati u režimu bez prekida, a crvenom, zelenom i ljubičastom u režimimima sa radnim ciklusom od 25%, 50% i 75%, respektivno.



Slika 29. Medijana relativne razlike za lateralno polje za režim bez prekida i režim sa prekidima. Plavom bojom su označeni rezultati u režimu bez prekida, a crvenom, zelenom i ljubičastom u režimima sa radnim ciklusom od 25%, 50% i 75%, respektivno.

Medijana gama prolaznosti za relativnu razliku i razliku u apsolutnoj dozi za medijalna i lateralna polja u režimu bez prekida i režimima sa prekidom za radne cikluse 25%, 50% i 75% prikazana je u tabeli 12.

Tabela 12. Medijana gama prolaznosti za relativnu razliku i razliku u apsolutnoj dozi

Terapijsko polje		Medijana gama prolaznosti [%]			
		Bez gejtinga	Sa gejtingom		
			25%	50%	75%
Medialno	Relativna razlika	100 IQR=0.8	99.8 ( $p=0.877$ ) IQR=0.425	100 ( $p=0.745$ ) IQR =0.425	100 ( $p=0.483$ ) IQR =0.325
	Razlika u apsolutnoj dozi	98.85 IQR=1.6	99.5 ( $p<0.001$ ) IQR=0.625	99.3 ( $p=0.004$ ) IQR =0.9	99.4 ( $p=0.027$ ) IQR =0.925
Lateralno	Relativna razlika	99.8 IQR=0.925	99.7 ( $p=0.906$ ) IQR=0.825	99.8 ( $p=0.721$ ) IQR =0.65	99.8 ( $p=0.519$ ) IQR =0.6
	Razlika u apsolutnoj dozi	99.3 IQR=1.625	99.45 ( $p=0.271$ ) IQR=1.425	99.6 ( $p=0.056$ ) IQR =0.975	99.55 ( $p=0.147$ ) IQR =1.425

## 6. Diskusija

### 6.1. Poređenje FB i DIBH tehnika sa segmentima i klinovima

Rezultati pokazuju da su parametri doze na srce signifikantno smanjeni kod DIBH tehnike u odnosu na FB tehniku. U slobodnom disanju medijana srednje doze na srce je 4.05Gy (interkvartilna razlika je 2.52) i 3.76Gy (interkvartilna razlika je 2.52) za planove sa segmentima i klinovima, respektivno. U dubokom udisaju medijana srednje doze na srce je 2.17Gy (interkvartilna razlika je 1.89) i 2.07Gy (interkvartilna razlika je 1.33) za planove za planove sa segmentima i klinovima, respektivno. Postoji statistički značajna razlika između planova planova u dubokom udisaju i slobodnom disanju,  $p < 0.0001$ .

Ovaj rezultat je u direktnoj vezi sa pozicijom-distancom od grudnog koša i relativnom zakrivljenošću anteriornog grudnog koša, veličine i pozicije lijeve dojke, itd. [89]. Publikovani rezultati pokazuju da postoji redukcija kod doza na volumene srca i LAD, ali nema još uvijek podataka u literaturi da bi se redukcija korelirala sa srčanim komplikacijama usljed zračenja [90,91].

Rezultati tehnika sa segmentima i klinovima se najviše razlikuju po pokrivenosti ciljnih volumena (PTV, CTV) targeta. Pošto planovi sa klinovima ne ispunjavaju međunarodne preporuke za pokrivenost dozom ciljnih volumena (više od 95% volumena treba da bude pokriveno sa 95% ili više propisane doze) u nastavku diskusije će biti detaljno obrađeno poređenje za tehnike u dubokom udisaju i slobodnom disanju za planove sa segmentima.

Karcinom dojke je najčešći dijagnostifikovani karcinom kod žena u svijetu sa preko million novih slučajeva svake godine [92]. A svake godine desetine hiljada žena u svijetu dobiju dijagnozu dukalnog karcinoma *in situ*. Kada se ove dvije grupe dijagnoza iskombinuju i ako gledamo petogodišnje preživljenje dobijemo rezultat od oko 90% i u obje grupe mnogo preživjelih će primiti radioterapiju [93]. Trenutno se srednja doza na srce kreće od 1-2Gy kod radioterapije desne dojke. Kod radioterapije lijeve dojke srednja doza na srce je pretežno veća ali može da varira, i za neke žene, kod kojih je distanca srca od torakalnog zida mala i kod kojih su u polje zračenja uključeni limfni čvorovi mamarie interne, srednja doza na srce može da bude oko 10Gy [94-100].

Vikstrom i saradnici 2011, su objavili podatke za srednju dozu na srce od 3.7 Gy za FB i 1.7 Gy za DIBH tehniku (smanjenje 54%) [101]. Stranzl i saradnici 2008, su objavili smanjenje doze na srce od 2.3Gy do 1.3Gy za FB i DIBH, respektivno (smanjenje 56%) [102]. DIBH tehnika je takođe pokazala benefit u kombinaciji sa modernim tehnikama. U studiji Hayden i saradnici 2012, DIBH značajno je smanjenje doze na srce i LAD u poređenju sa FB, koristeći IMRT planove sa simultanim integrisanim bustom doze na tumorsko ležište [103]. Nissen i saradnici 2013, su pokazali da se srednja doza na srce smanjila sa 5.2Gy na 2.7Gy (smanjenje 48%) za DIBH tehniku sa IMRT planom [104].

Knöchelmann i saradnici 2022, su objavili rezultate za srednju dozu na srce od 5.61Gy za FB i 4.29Gy za DIBH tehniku, a za LAD srednja doza je bila 2.95Gy i 2.90Gy za FB i DIBH, respektivno [105].

U studiji Darby i saradnici 2013, su pronašli da je srednja doza kod 2168 žena uključenih u studiju bila od 0.03Gy do 27.72Gy, sa srednjom dozom za sve pacijente od 4.9Gy [28]. Rizik od glavnog srčanog događaja raste linearno sa srednom dozom na srce i oni su pokazali da je taj rizik 7.4% po greju, sa pragom ispod koga nema rizika [28]. Rizik se povećava u prvih 5 godina i traje najmanje 20 godina [28]. Procenat povećanja rizika važi jednako za pacijentkinje koje su u vrijeme radioterapije imale neke od faktora rizika za srce, a i za one koje nisu. Limit studije Darby i saradnici 2013, je što nije dostupna informacija o CT baziranoj radioterapiji jer su primile tretman prije ere trodimenzionalnog CT baziranog planiranja.

Studije koje su poredile rizik od bolesti srca kod žena koje su imale radioterapiju karcinoma lijeve dojke sa onima koje su imale radioterapiju desne dojke mogu da se pronađu u drugim studijama [106-108]. Kod ovih studija se nije obratila pažnja na to da li su pacijentkinje prethodno imale neku srčanu bolest pa se zbog toga nisu isključivale te pacijentkinje iz studije. U studiji Darby i saradnici 2013, rizik od glavnog srčanog događaja počinje u prvi 5 godina od radioterapije [28].

Efekti već postojećih faktora rizika za bolesti srca na rizik koji bismo mogli da povežemo sa ishemijskom bolesti srca usljed izloženosti zračenju, ali postoji studija za pacijente sa



karcinomom dojke koja pokazuje da je apsolutni rizik veći kod pušača nego kod nepušača [109].

Pošto postoji veza između srednje doze na srce i apsolutnog rizika za ishemijsku bolest srca nastalu od radioterapije, moguće je povezati apsolutni rizik sa vjerovatnoćom za ponovnu pojavu tumora ili smrt od karcinoma dojke ukoliko pacijentkinje ne bi imale radioterapiju [110]. Procenat porasta rizika po jedinici povećanja srednje doze na srce su slični za žene sa i bez već postojećih faktora rizika. Zbog toga, apsolutni rizik usljed zračenja je veći kod žena koje već imaju faktore rizika nego za pacijentkinje koje ih nemaju.

Postoje i studije za efekte radioterapije kod karcinoma dojke na akutni koronarni događaj koje pretpostavljaju da za žene do 50 godina, žene od 50 do 59 godina, od 60 do 69 godina i za žene od 70 do 79 godina stopa za glavni koronarni događaj je 6 puta, 5 puta, 3 puta i 2 puta veća za stopu smrtnosti od ishemijske bolesti srca, repsektivno [111]. Slično procjene su dobijene i u Sjedinjenim Američkim Državama [112].

Za pedesetogodišnju ženu bez prethodnih faktora rizika za bolesti srca, radioterapija koja daje 3Gy srednju dozu na srce povećava rizik od smrti od ishemijske bolesti srca prije 80 godine od 1.9% na 2.4% (apsolutni rizik se povećava za 0.5%), a rizik za akutni koronarni događaj se povećava sa 4.5% na 5.4% (povećanje od 0.9%)- Darby i saradnici 2013, [28]. Ako je srednja doza na srce 10Gy apsolutni rizik od smrti od ishemijske bolesti srca bi se povećao sa 1.9% na 3.4% (1.5% povećanje), a apsolutni rizik da će imati bar jedan akutni koronarni događaj će se povećati sa 4.5% na 7.7% (povećanje od 3.2%) [28]. Za žene sa jednim ili više već postojećih faktora rizika za bolesti srca apsolutni rizik je još veći. Za primjer može se opet uzeti žena od 50 godina, sa faktorima rizika i primljenom dozom apsolutno povećanje za rizik od smrti usljed ishemijske bolesti srca raste za 0.7%, a rizik za akutni koronarni događaj prije 80. godine života se povećava za 1.7%. Doza od 10Gy bi dala puno veće rizike u slučaju žena sa komorbiditetima. Darby i saradnici 2013, u njihovoj studiji zaključuju da po 1Gy srednje doze na srce rizik od glavnog koronarnog događaja se poveća 7.4% [28]. Ovaj rizik se mijenja isto kod žena sa pridruženim srčanim bolestima, pa je apsolutni rizik kod njih veći.

Ljekari bi možda trebalo da uzmu u obzir dozu na srce i faktore srčanog rizika, kao i kontrolu tumora pri donošenju odluka o upotrebi radioterapije za karcinom dojke.

Na osnovu QUANTEC preporuka, volumen srca koji prima 25Gy bi trebalo da bude ispod 10% da bi mogućnost od srčane smrti bila ispod 1% [113]. Vrijednosti medijane  $V_{25Gy}$  na srce za FB i DIBH u ovoj disertaciji je 3.68% i 0.11%, respektivno; i u studijama: Yeung i saradnici 2015, (0.8% i 0.1%, respektivno), Vikstrom i saradnici 2011, (2.0% i 0.0%, respektivno) and Hjelstuen i saradnici 2012, (6.7% i 1.2%, respektivno), imaju slična procentualna smanjenja doze [101,114,115]. DIBH tehnika takođe pokazuje bolje rezultate za  $V_{25Gy}$  na srce u poređenju sa studijom Fan i saradnici 2014, (7.89%), u kojoj su pacijenti tretirani u FB pronacionoj poziciji [116].

Nekoliko drugih autora je pokazalo da isporuka tretmana na tumor lijeve dojke pomoću DIBH tehnike može dovesti do smanjenja ozračenog volumena srca i do smanjenja doze na srce. Rane studije su pokazale da DIBH tehnika može da smanji volumen srca koji se nalazi u tangencijalnim poljima [117]. Nakon toga, Remouchamps i saradnici 2003, su pokazali da je srednje smanjenje  $V_{30}$  na srce 3.6% u njihovom inicijalnom iskustvu sa 5 pacijenata [118]. Korreman i saradnici 2005, su pokazali redukciju medijane volumena srca koje prima 50% propisane doze sa 19.2% na 1.9%, a redukcija medijane volumena LAD koja prima 50% propisane doze sa 88.9% na 3.6% kod 9 pacijenata sa adjuvantnom terapijom lijeve dojke [119]. U sljedećoj publikaciji, ista grupa je izračunala očekivano smanjenje srčanog mortaliteta za 16 slučajeva za FB i DIBH i vjerovatnoća srčanog mortaliteta je iznosila 4.8% i 0.1%, respektivno [120]. Neke od skorijih studija potvrđuju ove rezultate. Studija u kojoj su koristili elektrokardiogram za gejtred MRI je pokazala da lijeva komora miokarda čini oko 50% volumena srca koje je isključeno iz polja zračenja kada se koristi DIBH tehnika [121]. Kod 20 pacijenata tretiranih u bolnici u Torontu, Kanada, tretiranih FB i DIBH tehnikom, pokazalo se statistički značajno smanjenje za volumen srca koji prima više od 50% propisane doze, srednju dozu na srce, srednju dozu na LAD i maksimalnu dozu na 0.2 cm<sup>3</sup> LAD kod DIBH tehnike [122]. U sličnoj studiji Holandskog Instituta za rak kod 19 pacijenata se pokazalo značajno smanjenje u maksimalnoj, srednjoj dozi i  $V_{30}$  za srce, lijevu komoru i LAD korišćenjem DIBH tehnike [123]. Nekoliko

članaka su prikazali podnošljivost i interfrakcionu reproducibilnost DIBH tehnike [123-127].

U nekim studijama su problem vizualizacije LAD kada se ne koristi CT bez kontrasta riješili tako što su koristili PRV, što je potencijalno dovelo do precjenjene doze na LAD [128].

Moguće je da postoje razlike u objavljenim dozama na srce u zavisnosti od načina konturisanja srca [84].

Tokom konturisanja, bez obzira na korišćenje protokola za konturisanje, je takođe moguće da postoje razlike u konturisanju između onih koji su konturisali, pogotovo ako su u pitanju manje strukture [84, 119]. Za podatke korišćene u ovoj disertaciji, konture su urađene od strane jednog radijacionog onkologa. Iako je to bio slučaj, opet su se mogle vidjeti razlike u konturama zbog različite pozicije pacijenta (FB i DIBH).

Volumen srca koji se nalazi u polju zračenja i rastojanje srca od grudnog koša mogu se koristiti u prepoznavanju pacijenata čija nepovoljna anatomija srca bi dovela do najbolje poštete srca i do smanjenja doze na srce tokom radioterapije lijeve dojke [130].

Očigledno je da neki pacijenti mogu dobiti minimalnu dozu na srce i korišćenjem FB tehnike ili da postoji mali benefit u odnosu na DIBH tehniku. Neki pacijenti mogu imati jako veliki benefit od DIBH tehnike u zavisnosti od individualne anatomije i nivoa dubokog udisaja.

U Švedskoj i Danskoj je u toku studija koja će obuhvatiti 60000 žena, koje će primiti radioterapiju lijeve dojke i biće izvršena korelacija doze na srce i naknadnih srčanih događaja putem nacionalnih registra za rak i baze podataka zdravstvenih sistema [131]. Ovom studijom bismo mogli da dobijemo podatke o srčanim događajima izazvanim zračenjem kod radioterapije lijeve dojke.

Klinička evaluacija i komparacija srednje doze na srce i LAD su veoma važni zato što toksicitet srca od radioterapije ima produženi period latencije. Pacijenti sa karcinomom dojke sa dobrim prognostičkim faktorima imaju veliku vjerovatnoću za dugi životni vijek i

zato je veoma važno da se redukuju potencijalni akutni i kasni neželjeni efekti radioterapije karcinoma dojke. DIBH je obećavajuća tehnika u pogledu smanjenja srčanog morbiditeta i mortaliteta. U nekoliko studija DIBH je povezana sa značajnim smanjenjem i kod srednje doze na srce i kod srednje doze na LAD (Tabela 13.) [29, 30, 32, 74, 99, 101, 103, 115, 122, 132].

Tabela 13. Poređenje srednje doze u Gy, za srce i LAD kod tehnike (pri dubokom udisaju) DIBH i (slobodnom disanju) FB

Studija	Srce (srednja doza) [Gy]		LAD (srednja doza) [Gy]	
	FB	DIBH	FB	DIBH
Lin A i saradnici 2017, [74].	1.41	0.82	12.24	4.25
Bruzzaniti i saradnici 2013, [90].	1.68	1.24	9.01	2.74
Vikström J i saradnici 2011, [101].	3.7	1.7	18.1	6.4
Hayden AJ i saradnici 2013, [103].	6.9	3.9	31.7	21.9
Hjelstuen i saradnici 2012, [115].	6.2	3.1	25	10.9
Wang W i saradnici 2012, [122].	3.17	1.32	20.47	5.94
Joo i saradnici 2015, [132]	7.24	2.79	40.79	23.69
Rochet N i saradnici 2015, [133].	2.5	0.9	14.9	4.0
Bolukbasi Y i saradnici 2014, [134].	1.74	0.66	1.71	0.78
Lee HY i saradnici 2013, [135].	4.53	2.52	26.26	16.01
Rezultati ove disertacije:	4.34	2.40	23.91	10.80

Restrospektivni rezultati iz velike analize iz zajednice i akademskih centara pokazuju da pacijenti tretirani DIBH tehnikom imaju u prosjeku nižu dozu na srce u odnosu na pacijente koji su tretirani u slobodnom disanju [75].

U ovoj disertaciji svi pacijenti su imaju dozimetrijski benefit od DIBH tehnike, u pogledu kardiopulmonalne redukcije doze. Međutim, srednja doza na LAD je bila veća od 20Gy kod 6 pacijenata. Ovaj rezultat je povezan sa pozicijom-distancom LAD od grudnog koša i zakrivljenosti anteriornog grudnog koša. Pozicija dojke i razumjevanje obuke na CT simulatoru su takođe razlozi veće doze na LAD.

Koristeći DIBH tehniku dobili smo istu pokrivenost targeta u poređenju sa FB tehnikom (srednja vrijednost 96.68% i 96.90%, za FB i DIBH, respektivno). Tehnike sa klinovima su dale lošije rezultate i nisu prošle međunarodne preporuke za pokrivenost PTV-a 95%-tnom dozom (srednja vrijednost 91.76% i 88.82%, za FB i DIBH, respektivno).

Medijana vrijednosti V20Gy ipsilateralnog plućnog krila 15.21% i 13.44% , za FB i DIBH planove sa segmentima, respektivno. Procenat pluća koji prima dozu od 20Gy je manji kod DIBH tehnike. Apsolutni volumen pluća prilikom dubokog udisaja je veći pa je očekivano da je apsolutni volument koji prima 20Gy veći kod DIBH tehnike nego kod FB tehnike, ali je kod DIBH tehnike smanjena gustina tkiva pluća.

IMRT je favorizovan kao alternativna tehnika za smanjenje doze na srce. Pomoću IMRT tehnike je moguće smanjiti regione visokih doza u srcu. Ipak ostaje blizina između srca i CTV-a, pa je srce jednim dijelom uključeno u polje zračenja. Iako se smanjuju regioni visoke doze u srcu, volumen srednjih i niskih doza se povećava na srce, pluća i kontralateralnu dojku. Korišćenjem DIBH tehnike regioni visokih doza u srcu se mogu smanjiti ili potpuno izbjeći bez dodatnih regiona sa niskom i srednjom dozom. Respiratorni gejting sa DIBH tehnikom dovodi do značajnog smanjenja kako visokih tako i niskih doza na srce. Respiratorni gejting sa DIBH tehnikom je relativno lako uvesti u kliničku praksu u poređenju sa drugim tehnikama u radioterapiji. Dozimetrija je, osim što je smanjena gustina tkiva pluća, ekvivalentna konvencionalnoj radioterapiji. Na akceleratoru svako polje se isporučuje normalno tokom jednog udisaja, ako je pacijent dobro shvatio trening i prati vizuelno i audio vođenje. Verifikacija pozicioniranja pacijenta je ista kao kod

konvencionalne radioterapije. Saglasnost pacijenata za DIBH tehniku je velika, bez obzira na godine, i pacijenti su motivisani da iskoriste priliku da poboljšaju kvalitet svog tretmana.

Za postoperativnu RT karcinoma dojke, aspekt koji je odgovoran za ishemijsku bolest srca npr srednja doza i maksimalna doza na srce, se još uvijek istražuje [21, 136]. A kao dodatak, još uvijek je nepoznato koji dio anatomije srca je najviše afektiran zračenjem. U studiji Correa i saradnici 2007, statistički značajno veća prevalenca abnormalija opterećenja srca kod pacijenata sa RT lijeve dojke u odnosu na tretman desne dojke, 59 i 8%, respektivno [137]. U toj studiji, većina abnormalija (oko 70%) su se desile u teritoriji LAD arterije. Marks i saradnici 2005, su pronašli da RT prouzrokuje defekte u perfuziji u zavisnosti od zapremine kod otprilike 40% pacijenata u 2 godine od RT [138]. Defekti perfuzije su se značajno odnosili na volumen lijeve komore koji se može naći u tretmanskom polju. Ovi rezultati pokazuju da zračenje kod RT karcinoma dojke djeluje štetno na koronarne arterije. U studiji Nilsson i saradnici 2012, se posmatrala direktna veza između RT polja i lokacije stenozе koronarne arterije [139]. Takođe je moguće da dođe do mikrovaskularnog (fibroznog) oštećenja nakon dužeg latentnog perioda [140]. Iako mehanizam još uvijek nije jasan, veza između srednje doze na srce i bolesti srca je uspostavljena. Doza na LAD dobro korelira sa srednjom dozom na srce [141].

Jedna od strategija za smanjenje doze je pozicija pacijentkinja prilikom tretmana. U pronacionoj poziciji dojke su izdužene i padaju u smjeru od trupa. Studije koje su poredile supinacionu i pronacionu poziciju kod RT tumora dojke su pokazale da pronaciona pozicija može da dovede do smanjenja volumena pluća izloženog zračenju [142]. Negativna strana tretiranja pacijentkinja u supinacionom položaju je ta što se srce usljed gravitacije pomjera prema granici RT polja. Da bi se ispitaо ovaj problem visoke doze na srce u pronacionoj poziciji, neki autori su uradili DIBH tehniku u pronacionoj poziciji. U studiji Mulliez i saradnici 2015, 4 tretmanska plana: supinacioni položaj sa plitkim disanjem, supinacioni DIBH, pronacioni položaj sa plitkim disanjem i pronacioni DIBH su poređeni [18]. Autori su pronašli da je DIBH tehnika uspjela da smanji dozu na srce u obje pozicije, a rezultat pronacionog DIBH je bio sličan supinacionom DIBH, dok se očuvala poštedita pluća u pronacionoj poziciji, rezultati za pronacioni DIBH su takođe pokazali manju dozu na srce u odnosu na pronacionu poziciju i plitko disanje. Da bi se maksimalno poštedilo normalno

tkivo, DIBH u pronacionoj poziciji treba razmotriti za mlađe pacijentkinje sa manjim dojkama koje mogu da izvedu DIBH.

Relativno mali uzorak je limitacija ove disertacije zato što ne mogu svi pacijenti da postignu kriterijume DIBH tehnike. Obuka pacijenata na CT simulatoru je bila neophodna ali i dugotrajna [143].

Jačina ove studije se ogleda u tome što su iste kohorte pacijenata korišćene i za DIBH i FB planove.

Negativna strana DIBH tehnike je povećanje vremena u bunkeru za radioterapiju zbog kompleksne procedure i postavke pacijenta. Vrijeme tretmana je takođe uvećano pošto je potrebno nekoliko udisaja da bi se isporučio plan zračenja. Da bi se smanjilo vrijeme isporuke doze koristi se maksimalna brzina isporuke doze po polju koju aparat može da podrži.

Dolezel i saradnici 2020, su poredili isporuku doze za FB tehniku i DIBH bez audio-vizuelnog vođenja, sa audio-vizuelnim vođenjem i DIBH sa audio-vizuelnim vođenjem uz trening disanja [144]. Najbolje rezultate je, očekivano, dala FB tehnika 90.9s za 100MU, a kod DIBH tehnike najbolje rezultate je dala isporuka kojoj uz audio-vizuelno vođenje prethodi trening pacijentkinja za duboki udisaj-132.5s za 100MU [144]. U ovoj disertaciji smo koristili audio-vizuelno vođenje, a pacijentkinje su prolazile i trening disanja prije CT simulacije.

Sekundarni karcinomi nastali od zračenja su problem kod pacijenata sa karcinomom dojke. U ovoj disertaciji rezultati pokazali smo da je razlika distribucija podataka za V5Gy i V10Gy za kontralateralnu dojku zanemariva,  $p$  vrijednost je veća od 0.05 tj nema statistički značajne razlike u dozi za kontralateralnu dojku između DIBH i FB tehnike (poređenje planova sa klinova sa planovima sa klinovima i planova sa segmenata sa planovima sa segmentima u dubokom udisaju i slobodnom disanju). Ovo je takođe pokazano u studiji Johansen i saradnici 2011, [145]. Procjene relativnog rizika za nastanak sekundarnog karcinoma, kontralateralne dojke, su jednake za DIBH i FB tehniku. Ako se koriste



moderne tehnike u radioterapiji karcinoma dojke trebalo bi voditi računa o regijama niske doze u kontralateralnoj dojci.

Mathieu sa saradnicima 2020, je poredio srednju dozu na srce kod FB i DIBH radioterapijskih planova na linearnom akceleratoru i kod tomoterapije (ne postoji mogućnost za DIBH tehniku) [146]. Rezultati su pokazali da tomoterapija može da umanja srednju dozu koju daje FB tehnika kod linearnog akceleratora-3.1Gy, na 1.5Gy za tomoterapijske planove, ali su takođe pronašli da su najbolji rezultati kod DIBH tehnike kod linearnog akceleratora i dobili srednju dozu na srce od 1.1Gy [146].

Cunningham i saradnici 2021, su poredili planove sa segmentima u DIBH tehnici i protonsku radioterapiju [147]. Srednja doza na srce za planove sa segmentima bila je 0.8Gy, a za protonsku radioterapiju 0.1Gy, a srednja doza na LAD je bila 3.7Gy i 0.6Gy za planove sa segmentima i protonsku radioterapiju, respektivno [147]. Rezultati pokazuju smanjenje doze za organe od rizika kod protonske radioterapije, ali pošto se radi o studiji sa samo 16 pacijenata ne možemo da izvedemo generalan zaključak o prednosti protonske radioterapije. Naredne studije će pokazati da li postoji benefit protonske radioterapije u odnosu na radioterapiju fotonima i tehnike koje se koriste kod fotonske radioterapije karcinoma lijeve dojke u dubokom udisaju.

Pored inicijalnih studija Fogliata i saradnici 2005, Goddu i saradnici 2009, i Lohr i saradnici 2009, koje su pokazale da IMRT i VMAT daje manju maksimalnu dozu, a veću srednju dozu na organe od rizika kod radioterapije karcinoma dojke, postoje i novije studije koje su pokazale da se u DIBH tehnici mogu dobiti i bolji i lošiji rezultati za organe od rizika korišćenjem VMAT tehnike, u odnosu na 3D tehniku sa segmentima [76-78, 148,149]. Tang i saradnici 2021, su dobili bolje rezultate za srednju dozu na srce kod VMAT tehniku u poređenju sa 3D tehnikom sa segmentima, 0.88 Gy i 0.47Gy, respektivno, a studija Kuzba-Kryszak T i saradnika 2021, je pokazala da je IMRT i VMAT tehnika kod srednje doze na srce lošija od 3D tehnike (4.35Gy, 9.77Gy i 3.62Gy, respektivno) dok je kod srednje doze na LAD najbolje rezultate dala IMRT tehnika (13.0Gy, 19.13Gy i 19.72Gy respektivno) [148, 149]. Pošto se sve više koriste napredne tehnike u planiranju terapije karcinoma dojke, potreban je vremenski period za objavu

rezultata takvih studija da se potvrde ili opovrgnu inicijalne studije i zaključak koji se logikom IMRT i VMAT tehnika nametao, da su regioni niskih, a samim tim i srednjih doza kod ovih tehnika veći.

## 6.2. Diskusija verifikacija isporuke doze

Većina tehnika i uređaja za verifikaciju doze za pacijente se još uvijek ispituju klinički. Ono što je bitno je da u pojedinim slučajevima gama evaluacija ne uspije da otkrije planove koji ne prolaze kriterijume [150, 151]. Istorijski standard kontrole kvaliteta su mjerenja doze u tački jonizacionom komorom i dvodimenziona evaluacija doze, i to je bio zlatni standard [152-154].

Dozimetrijska preciznost isporuke režima sa prekidima za 6MV snop fotona je evaluirana za 48 pacijenta za različite radne cikluse: 25%, 50% i 75%, sa periodom disanja od 5s. Gama prolaznost za režim sa prekidima i režim bez prekida je evaluirana. Sva polja su imala gama prolaznost veću od 95%, koristili smo 3% odstupanje u dozi na distanci od 3mm, između izmjerenog i izračunatog rezultata sa pragom od 10%. Iz ovoga možemo da zaključimo da tehnika sa segmentima može precizno da isporuči dozu na detektor za tretman sa prekidima kod radioterapije karcinoma dojke.

Iako se 12 rezultata našlo između 95% i 96% ne možemo da zaključimo da bi to dovelo do razlike u dozi za organe od rizika. Nekoliko studija je pokazalo da gama prolaznost ne mora nužno otkriti klinički značajnu dozimetrijsku grešku, kao što je devijacija doze na organe od rizika [150, 155-157].

Negativna strana primjene verifikacije doze za pacijenta u režimu sa prekidima u isporuci doze je duži vremenski period na linearnom akceleratoru usljed kompleksne procedure postavke mjerenja. Ovo vrijeme je veće i zato što se koristi nekoliko radnih ciklusa prilikom isporuke doze. Za verifikacija doze za pacijente u režimu bez prekida potrebno je manje vremena i procedura postavka mjerenja je manje komplikovana.

U ovoj disertaciji, a na osnovu Wilcoxon-ovog testa nema statistički značajne razlike između verifikacije doze u režimu sa prekidom i režimu bez prekida, osim kod razlike u

apsolutnoj dozi kod medijalnog polja. Medijana gama prolaznosti apsolutne doze za režim bez prekida je manja kod medijalnog polja od medijane za sve isporuke doze sa prekidom. Ako se koristi tretman bez prekida za verifikaciju apsolutne doze sa gama prolaznosti >95%, rezultat bi trebalo da bude bolji ako bi se radilo mjerenje za isto polje u režimu sa prekidima pa bi zbog toga režim bez prekida trebalo da bude dovoljan za verifikaciju gama prolaznosti za razliku u apsolutnoj dozi za medijalno polje.

## 7. Zaključak

- Radioterapija karcinoma lijeve dojke u dubokom udisaju, koristeći video i audio vođenje pacijenata, statistički smanjuje srednju dozu na srce i pokrivenost srca dozom od 25Gy.
- Radioterapija karcinoma lijeve dojke u dubokom udisaju statistički smanjuje dozu na lijevu descendntnu koronarnu arteriju.
- Kod planova sa segmentima DIBH tehnika ne kompromituje pokrivenost ciljnog volumena terapijskom dozom.
- Kod planova sa klinovima (za obje tehnike, slobodno disanje i DIBH) doza na ciljni volumen tumora ne zadovoljava međunarodne preporuke.
- Više bi se trebalo posvetiti obuci pacijenata na CT simulaciji jer je to jedini faktor koji nije vezan za anatomiju pacijenta, a može da rezultuje manjom dozom na srce i LAD.
- Buduća istraživanja bi trebalo da se urade na polju preciznosti doznih ograničenja za razne dijelove srca (perikard, valvule, itd.) da bismo dobili prediktivne faktore o tome koji pacijenti bi mogli da imaju najveći benefit od DIBH tehnike.
- Verifikacija doze u režimu bez prekida može da se koristi za verifikaciju isporuke doze i u režimu bez prekida u isporuci doze i u režimu sa prekidima.

## 8. Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 29/11/2016.
2. American Joint Committee on Cancer, AJCC Breast Cancer Staging, 7th Edition, 2009.
3. K.S.C. Chao, C.A. Perez, and L.W. Brady. Radiation Oncology Management Decisions, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
4. Moore KL, Agur A. Essential Clinical Anatomy, Second Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
5. A. Barrett, J. Dobbs, S. Morris, and T. Roques. Practical Radiotherapy Planning, 4th ed. London: Hodder Arnold, 2009.
6. B.G. Haffty, T. Whelan, and P.M. Poortmans. Radiation of the internal mammary nodes: Is there a benefit?. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(4):297–299.
7. B. Fisher. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: A personal perspective. *Cancer Res* 1992;52(9):2371–2383.
8. S. Hellman. Premise, promise, paradigm and prophesy. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005;2(7):325–325.
9. W.S. Halsted. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann. Surg.* 1894;20(5):497–555.
10. Urban JA. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br J Surg.* 1964;51:209–212.
11. Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972 May;175(5):624–634.

12. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2:7–13.
13. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):133-42.
14. J.R. Owen, A. Ashton, J.M. Bliss, J. Homewood, C. Harper, J. Hanson, J. Haviland, S.M. Bentzen, and J.R. Yarnold. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):467–471.
15. T.J. Whelan, J.-P. Pignol, M.N. Levine, J.A. Julian, R. MacKenzie, S. Parpia, W. Shelley, L. Grimard, J. Bowen, H. Lukka, F. Perera, A. Fyles, K. Schneider, S. Gulavita, and C. Freeman. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2010;362(6):513–20.
16. J.S. Haviland, J.R. Owen, J.A. Dewar, R.K. Agrawal, J. Barrett, P.J. Barrett-Lee, H.J. Dobbs, P. Hopwood, P.A. Lawton, B.J. Magee, J. Mills, S. Simmons, M.A. Sydenham, K. Venables, J.M. Bliss, and J.R. Yarnold. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086–1094.
17. R.K. Agrawal, E.G.A. Aird, J.M. Barrett, P.J. Barrett-Lee, S.M. Bentzen, J.M. Bliss, J. Brown, J.A. Dewar, H.J. Dobbs, J.S. Haviland, P.J. Hoskin, P. Hopwood, P.A. Lawton, B.J. Magee, J. Mills, D.A.L. Morgan, J.R. Owen, S. Simmons, G. Sumo, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098–1107.
18. T. Mulliez, L. Veldeman, B. Speleers, K. Mahjoubi, V. Remouchamps, A. Van Greveling, M. Gilsoul, D. Berwouts, Y. Lievens, and R. Van Den Broecke. Heart dose reduction by prone deep inspiration breath hold in left-sided breast irradiation. *Radiother. Oncol*. 2015;114(1):79–84.

19. F.R. Bartlett, R.M. Colgan, E.M. Donovan, H.A. McNair, K. Carr, P.M. Evans, C. Griffin, I. Locke, J.S. Haviland, J.R. Yarnold, and A.M. Kirby. The UK HeartSpare Study (Stage IB): Randomised comparison of a voluntary breath-hold technique and prone radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother. Oncol.* 2015;114(1):66–72.
20. D.N. Yeboa and S.B. Evans. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin. Radiat. Oncol.* 2016;26(1):71–78.
21. G. Gagliardi, L.S. Constine, V. Moiseenko, C. Correa, L.J. Pierce, A.M. Allen, and L.B. Marks. Radiation Dose – Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):77–85.
22. P. McGale, S.C. Darby, P. Hall, J. Adolfsson, N.-O.O. Bengtsson, A.M. Bennet, T. Fornander, B. Gigante, M.-B.B. Jensen, R. Peto, K. Rahimi, C.W. Taylor, and M. Ewertz. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother. Oncol.* 2011;100(2):167–175.
23. S.C. Darby, P. McGale, C.W. Taylor, and R. Peto. 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;6(8):557–65.
24. S.H. Giordano, Y.-F. Kuo, J.L. Freeman, T.A. Buchholz, G.N. Hortobagyi, and J.S. Goodwin. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97(6):419–24.
25. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model. *Br J Radiol.* 1996;69:839–46.
26. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2319–28.
27. Offersen B, Hojris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue? *Radiother Oncol.* 2011;100:157–9.

28. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998.
29. F.R. Bartlett, R.M. Colgan, E.M. Donovan, K. Carr, S. Landeg, N. Clements, H.A. McNair, I. Locke, P.M. Evans, J.S. Haviland, J.R. Yarnold, and A.M. Kirby. Voluntary breath-hold technique for reducing heart dose in left breast radiotherapy. *J. Vis. Exp.* 2014;(89):51578.
30. C.W. Taylor and A.M. Kirby. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin. Oncol.* 2015;27(11).
31. C.R. Correa, H.I. Litt, W.T. Hwang, V.A. Ferrari, L.J. Solin, and E.E. Harris. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(21):3031–3037.
32. P.A. Lind, R. Paganelli, L.B. Marks, S. Borges-Neto, C. Hu, S.M. Zhou, K. Light, and P.H. Hardenbergh. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55(4):914–920.
33. S. Vennarini, N. Fournier-Bidoz, C. Aristei, C.E. De Almeida, V. Servois, F. Campana, V. Mosseri, A. Fourquet, and Y.M. Kirova. Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning. *Br. J. Radiol.* 2013;86(1025).
34. L.B. Marks, E.D. Yorke, A. Jackson, R.K. Ten Haken, L.S. Constone, A. Eisbruch, S.M. Bentzen, J. Nam, and J.O. Deasy. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3 SUPPL.).
35. M. Essers, P.M. Poortmans, K. Verschueren, S. Hol, and D.C.P. Cobben. Should breathing adapted radiotherapy also be applied for right-sided breast irradiation? *Acta Oncol. (Madr).* 2016;55(4):460–465.
36. J.L. Conway, L. Conroy, L. Harper, M. Scheifele, H. Li, W.L. Smith, T. Graham, T. Phan, and I.A. Olivetto. Deep inspiration breath-hold produces a clinically meaningful reduction in ipsilateral lung dose during locoregional radiation therapy



- for some women with right-sided breast cancer. *Pract. Radiat. Oncol.* 2017;7(3), 147–153.
37. T. Grantzau, L. Mellekjær, and J. Overgaard. Second primary cancers after adjuvant radiotherapy in early breast cancer patients: A national population based study under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Radiother. Oncol.* 2013;106(1):42–49.
38. M. Clarke, R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, R. Gray, C. Hicks, S. James, E. MacKinnon, P. McGale, T. McHugh, R. Peto, C. Taylor, Y. Wang, and E.B.C.T.C. 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 randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503): 2087–2106.
39. A. Berrington de Gonzalez, R. Cutis, E. Gilbert, C. Berg, S. Smith, M. Stovall, and E. Ron. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br. J. Cancer* 2010;102:220–226.
40. M.J. Hooning, B.M.P. Aleman, M. Hauptmann, M.H.A. Baaijens, J.G.M. Klijn, R. Noyon, M. Stovall, and F.E. Van Leeuwen. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(34):5561–5568.
41. S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, D. Cutter, C. Davies, M. Ewertz, J. Godwin, R. Gray, L. Pierce, T. Whelan, Y. Wang, R. Peto, K. Albain, S. Anderson, R. Arriagada, W. Barlow, 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;378(9804):1707–1716.
42. M. Overgaard, C. Rose, M. Andersson, F. Bach, M. Kjaer, C.C. Gadeberg, H.T. Mouridsen, M.-B. Jensen, and K. Zedeler. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1997;344(14):949–955.
43. M. Overgaard, M.B. Jensen, J. Overgaard, P.S. Hansen, C. Rose, M. Andersson, C. Kamby, M. Kjær, C.C. Gadeberg, B.B. Rasmussen, M. Blichert-Toft, and H.T.

- Mouridsen. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641–1648.
44. T. Grantzau, M.S. Thomsen, M. Væth, and J. Overgaard. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol.* 2014;111(3):366–373.
  45. T.A. Koulis, T. Phan, and I.A. Olivotto. Hypofractionated whole breast radiotherapy: Current perspectives. *Breast Cancer Targets Ther.* 2015;7:363–370.
  46. L. Sharp, H. Johansson, Y. Landin, I.M. Moegelin, and M. Bergenmar. Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments - A pilot study. *Eur. J. Cancer* 2011;47(18):2665–2672.
  47. H.J. Sutherland, G.A. Lockwood, and N.F. Boyd. Ratings of the importance of quality of life variables: Therapeutic implications for patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Epidemiol.* 1990;43(7):661–666.
  48. J. Preuss, L. Lester, and C. Saunders. BCCT.core - Can a computer program be used for the assessment of aesthetic outcome after breast reconstructive surgery? *Breast* 2012;21(4):597–600.
  49. C.E. Coles, A.M. Moody, C.B. Wilson, and N.G. Burnet. Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: The role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation. Part II - Radiotherapy strategies to reduce radiation-induced late effects. *Clin. Oncol.* 2005;17(2):98–110.
  50. U. Hille-Betz, B. Vaske, M. Bremer, P. Soergel, S. Kundu, R. Klapdor, P. Hillemanns, and C. Henkenberens. Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol.* 2016;192(1):8–16.
  51. A.G. Wernicke, E.A. Greenwood, S. Coplowitz, B. Parashar, F. Kulidzhanov, P.J. Christos, A. Fischer, D. Nori, and K.S.C. Chao. Tissue compliance meter is a more reproducible method of measuring radiation-induced fibrosis than late effects of

- normal tissue-subjective objective management analytical in patients treated with intracavitary brachytherapy APBI. *Breast J.* 2013;19(3):250–258.
52. A.M. Moody, W.P. Mayles, J.M. Bliss, R.P. A'Hern, J.R. Owen, J. Regan, B. Broad, and J.R. Yarnold. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother. Oncol.* 1994;33(2): 106–12.
  53. S. Johansson, H. Svensson, and J. Denekamp. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(5):1207–1219.
  54. C.E. Coles, A.M. Moody, C.B. Wilson, and N.G. Burnet. Reduction of radiotherapy induced late complications in early breast cancer: The role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation. Part I - Radiotherapy strategies to reduce radiation-induced late effects. *Clin. Oncol.* 2005;17(2):98–110.
  55. S. Collette, L. Collette, T. Budiharto, J.C. Horiot, P.M. Poortmans, H. Struikmans, W. Van den Bogaert, A. Fourquet, J.J. Jager, W. Hoogenraad, R.P. Mueller, J. Kurtz, D.A.L. Morgan, J.B. Dubois, E. Salamon, R. Mirimanoff, M. Bolla, M. Van der Hulst, C.C. Wárlám-Rodenhuis, et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer - A study based on the EORTC trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *Eur. J. Cancer* 2008;44(17):2587–2599.
  56. K.L. Leonard, J.T. Hepel, J.R. Hiatt, T.A. DiPetrillo, L.L. Price, and D.E. Wazer. The effect of dose-volume parameters and interfraction interval on cosmetic outcome and toxicity after 3-dimensional conformal accelerated partial breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;85(3):623–629.
  57. D.E. Wazer, T. DiPetrillo, R. Schmidt-Ullrich, L. Weld, T.J. Smith, D.J. Marchant, and N.J. Robert. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1992;10(3):356–363.
  58. P. Ciammella, A. Podgornii, M. Galeandro, R. Micera, D. Ramundo, T. Palmieri, E. Cagni, and C. Iotti. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-

- breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. *Radiat. Oncol.* 2014;9(1):97.
59. M. Deutsch and J.C. Flickinger. Patient characteristics and treatment factors affecting cosmesis following lumpectomy and breast irradiation. *Am J Clin Onc* 2003;26(4):350–3.
60. N. Kuptsova, J. Chang-Claude, S. Kropp, I. Helmbold, P. Schmezer, D. von Fournier, W. Haase, M.L. Sautter-Bihl, F. Wenz, K. Onel, and C.B. Ambrosone. Genetic predictors of long-term toxicities after radiation therapy for breast cancer. *Int. J. Cancer* 2008;122(6):1333–9.
61. J.R. Harris, M.B. Levene, G. Svensson, and S. Hellman. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979;5(2):257–261.
62. M. Engelsman, G.C. Sharp, T. Bortfeld, R. Onimaru, and H. Shirato. How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Phys. Med. Biol.* 2005;50(3):477–490.
63. G.T.Y. Chen, J.H. Kung, and K.P. Beaudette. Artifacts in Computed Tomography Scanning of Moving Objects. *Semin. Radiat. Oncol.* 2004;14(1):19–26.
64. D. Latty, K.E. Stuart, W. Wang, and V. Ahern. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J. Med. Radiat. Sci.* 2015;62(1):74–81.
65. F.R. Bartlett, R.M. Colgan, K. Carr, E.M. Donovan, H.A. McNair, I. Locke, P.M. Evans, J.S. Haviland, J.R. Yarnold, and A.M. Kirby. The UK HeartSpare Study: randomized evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2013;108(2):242–7.
66. D. Comsa, E. Barnett, K. Le, G. Mohamoud, D. Zaremski, L. Fenkell, and Z. Kassam. Introduction of moderate deep inspiration breath hold for radiation therapy of left breast: Initial experience of a regional cancer center. *Pract. Radiat. Oncol.* 2014;4(5):298–305.
67. A. Fassi, G.B. Ivaldi, I. Meaglia, P. Porcu, P.T. de Fatis, M. Liotta, M. Riboldi, and G. Baroni. Reproducibility of the external surface position in left-breast DIBH

- radiotherapy with spirometer-based monitoring. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2014;15(1).
68. T. Alderliesten, A. Betgen, P.H.M. Elkhuizen, C. van Vliet-Vroegindeweij, and P. Remeijer. Estimation of heart-position variability in 3D-surface-image-guided deepinspiration breath-hold radiation therapy for left-sided breast cancer. *Radiother. Oncol.* 2013;109(3):442–7.
69. H. Stranzl and B. Zurl. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? *Strahlenther. Onkol.* 2008;184(7):354–8.
70. J. Vikström, M.H.B. Hjelstuen, I. Mjaaland, and K.I. Dybvik. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breathhold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol.* 2011;50(1):42–50.
71. A. McIntosh, A.N. Shoushtari, S.H. Benedict, P.W. Read, and K. Wijesooriya. Quantifying the reproducibility of heart position during treatment and corresponding delivered heart dose in voluntary deep inhalation breath hold for left breast cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(4):569-76.
72. Giraud P, Houle A, Respiratory Gating for Radiotherapy: Main Technical Aspects and Clinical Benefits, *ISRN Pulmonology*, Hindawi Publishing Corporation 2013; 2013:1-13.
73. Mageras GS, Yorke E, Rosenzweig K, Braban L, Eric Keatley, Eric Ford. Fluoroscopic evaluation of diaphragmatic motion reduction with a respiratory gated radiotherapy system. *J Appl Clin Med Phys.* 2001;2:191–200.
74. Lin A, Sharieff W, Juhasz J, Whelan T, Kim DH. The benefit of deep inspiration breath hold: evaluating cardiac radiation exposure in patients after mastectomy and after breast-conserving surgery. *Breast Cancer.* 2017; 24(1):86-91.
75. Hong JC, Rahimy E, Gross CP, Shafman T, Hu X, Yu JB, et al. Radiation dose and cardiac risk in breast cancer treatment: an analysis of modern radiation therapy including community settings. *Pract Radiat Oncol* 2017;8(3):79-86.

76. Fogliata A, Nicolini G, Alber M, Asell M, Dobler B, El-Haddad M, et al. IMRT for breast. A planning study. *Radiother Oncol* 2005;76:300–10.
77. Goddu SM, Chaudhari S, Mamalui-Hunter M, Pechenaya OL, Pratt D, Mutic S, et al. Helical tomotherapy planning for left-sided breast cancer patients with positive lymph nodes: Comparison to conventional multiport breast technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1243–51.
78. Lohr F, El-Haddad M, Dobler B, Grau R, Wertz HJ, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:73–80.
79. Ravichandran R, Bhasi S, Binukumar JP, Davis CA. Need of patient-specific quality assurance and pre-treatment verification program for special plans in radiotherapy. *J Med Phys.* 2011;36:181–3.
80. Cervino IL, Gupta S, Rose AM, Yashar C, Jiang BS. Using surface imaging and visual coaching to improve the reproducibility and stability of deep-inspiration breath hold for left-breast-cancer radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:6853–6865
81. Varian medical system, RPM Respiratory Gating System, Reference Guide, Version 1.7. 2012.
82. Radiation therapy oncology group. Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definitions. <http://www.rtog.org/CoreLab/>
83. Radiation therapy oncology group. Atlases for organs at risk (OARs) in thoracic radiation therapy. 2011. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/LungAtlas.aspx>
84. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chunghtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:10–8.
85. Vennarini S, Fournier-Bidoz N, Aristei C, De Almeida CE, Servois V, Campana F, et al. Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning. *Br J Radiol.* 2013;86(1025): 20120643.
86. MapCHECK2™ user's guide, Model 1177. Sun Nuclear Corporation, Melbourne, FL, 2009.

87. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys*. 1998;25(5):656–61.
88. Benjamin E-N, Jeff A-S. A survey on planar IMRT QA analysis. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8:76–90.
89. Evans SB, Sioshansi S, Moran MS, Hiatt J, Price LL, Wazer DE. Prevalence of poor cardiac anatomy in carcinoma of the breast treated with whole-breast radiotherapy: reconciling modern cardiac dosimetry with cardiac mortality data. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:587-592.
90. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnaro P, D'Andrea M, Infusino E, Landoni V, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32:88.
91. Aznar MC, Korreman SS, Pedersen AN, Persson GF, Josipovic M, Specht L. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *Br J Radiol* 2011;84:743–746.
92. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, v1.2, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010 (<http://globocan.iarc.fr>).
93. Breast cancer facts and figures 2011–2012. Atlanta: American Cancer Society, 2012.
94. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and tomotherapy. *Radiother Oncol*. 2011;100:241-6.
95. Jagsi R, Moran J, Marsh R, Masi K, Griffith KA, Pierce LJ. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:1594-603.
96. Lohr F, El-Haddad M, Dobler B, et al. Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:73-80.
97. Ares C, Khan S, MacArtain AM, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:685-97.

98. Gulybán A, Kovacs P, Sebestyén Z, et al. Multisegmented tangential breast fields: a rational way to treat breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:262-9.
99. Aznar MC, Korreman S-S, Pedersen AN, Persson GF, Josipovic M, Specht L. Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *Br J Radiol.* 2011;84:743-6.
100. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:501-7.
101. Vikstrom J, Hjelstuen MH, 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;50:42–50.
102. 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? *Strahlenther Onkol.* 2008;184:354–8.
103. 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;56:464–72.
104. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013;106:28–32.
105. Knöchelmann AC, Ceylan N, Bremer M. Left-sided Breast Cancer Irradiation With Deep Inspiration Breath-hold: Changes in Heart and Lung Dose in Two Periods. *In Vivo.* 2022 Jan-Feb;36(1):314-324.
106. Cutter D, Taylor C, Rahimi K, et al. Effects of radiation therapy on the cardiovascular system. In: Ewer MS, Yeh ET, eds. *Cancer and the heart.* 2nd ed. People's Medical Publishing House—USA 2013.
107. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. 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;6:557-65.



108. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:445-52.
109. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
110. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 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;378:1707-16.
111. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012; 344:d8059.
112. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
113. Jackson A, Marks LB, Bentzen SM, Eisbruch A, Yorke ED, Ten Haken RK, et al. The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:155-160.
114. 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 Sep 22;10:200.
115. Hjelstuen MH, 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;51(3):333-44.
116. Fan LL, Luo YK, Xu JH, He L, Wang J. 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(5):4624.
117. Lu HM, Cash E, Chen MH et al. Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:895-904.

118. Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;61:1243–50.
119. Korreman SS, Pedersen AN, Nottrup TJ, Specht L, Nystrom H. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol* 2005;76:311–18.
120. Korreman SS, Pedersen AN, AArup LR, Nottrup TJ, Specht L, Nystrom H. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1375–80.
121. Krauss DJ, Kestin LL, Raff G et al. MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1243–50.
122. 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;82:386–93.
123. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP et al. Long term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–75.
124. Borst GR, Sonke J-J, den Hollander S et al. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1345–51.
125. Remouchamps VM, Lets N, Yan D et al. Three-dimensional evaluation of intra- and interfraction immobilisation of lung and chest wall using active breathing control: a reproducibility study with breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:968–78.
126. Jagsi R, Moran JM, Kessler ML, Marsh RB, Balter JM, Pierce LJ. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:253–8.

127. Moran JM, Balter JM, Ben-David MA, Marsh RB, Van Herk M, Pierce LJ. Short-term displacement and reproducibility of the breast and nodal targets under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:541–6.
128. Taylor CW, Povall JM, McGale P et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:501–7.
129. Li XA, Tai A, Arthur DW et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:944–51.
130. Taylor CW, McGale P, Povall JM et al. Estimating Cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1061–8.
131. RACE Collaborators. Radiation Associated Cardiac Events (RACE). European Commission Contract 012796 (FI6R). 2011. [Cited 22 Aug 2011.] Available from URL: <http://www.race.ki.se>
132. Joo JH, Kim SS, Ahn SD, Kwak J, Jeong C, Ahn S, et al. Cardiac dose reduction during tangential breast irradiation using deep inspiration breath hold: a dose comparison study based on deformable image registration, *Radiat Oncol*. 2015;10(1):264.
133. Rochet N, Drake JJ, Harrington K, Wolfgang JA, Napolitano B, Sadek BT. 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*. 2015;5(3):127-34.
134. Bolukbasi Y, Saglam Y, Selek U, Topkan E, Kataria A, Unal Z, et al. Reproducible deep-inspiration breath-hold irradiation with forward intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer significantly reduces cardiac radiation exposure compared to inverse intensity-modulated radiotherapy. *Tumori*. 2014;100(2):169-78.
135. Lee HY, Chang JS, Lee IJ, 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.

136. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BM, Lintzen E, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1131–8.
137. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, Solin LJ, Harris EE. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3031–7.
138. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:214–23.
139. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjogren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:380–6.
140. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou S-M, et al. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:914–20.
141. Evans SB, Panigrahi B, Northrup V, Patterson J, Baldwin DE, Higgins SA, et al. Analysis of coronary artery dosimetry in the 3-dimensional era: implications for organ-at-risk segmentation and dose tolerances in left-sided tangential breast radiation. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3:55–60.
142. Lymberis SC, de Wyngaert JK, Parhar P, Chhabra AM, Fenton-Kerimian M, Chang J, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:902–9.
143. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Foster KM, Jiang SB, et al. The management of Respiratory Motion in Radiation Oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33(10):3874-900.
144. Dolezel M, Odrazka K, Vanasek J, Hartmann I, Kohlova T, Vlachova Z. Audio-visual navigation reduces treatment time in deep-inspiration breath hold

- radiotherapy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.. 2020;164(4):461-6.
145. Johansen S, Vikstrom J, Hjelstuen MH, Mjaaland I, Dybvik KI, Olsen DR. Dose evaluation and risk estimation for secondary cancer in contralateral breast and a study of correlation between thorax shape and dose to organs at risk following tangentially breast irradiation during deep inspiration breath-hold and free breathing. *Acta Oncol* 2011;50:563-568.
146. Mathieu D, Bedwani S, Mascolo-Fortin J, Côté N, Bernard A-A, Roberge D, Yassa M, Bahig H, Vu T. Cardiac Sparing with Personalized Treatment Planning for Early-stage Left Breast Cancer. *Cureus* 2020 Mar 12;12(3):e7247.
147. Cunningham L, Penfold S, Giles E, Le H, Short M. Impact of Breast Size on Dosimetric Indices in Proton Versus X-ray Radiotherapy for Breast Cancer. *Journal of Personalized Medicine* 2021;11(4):282.
148. Tang L, Ishikawa Y, Ito K, Yamamoto T, Umezawa R, Jingu K. Evaluation of DIBH and VMAT in Hypofractionated Radiotherapy for Left-Sided Breast Cancers After Breast-Conserving Surgery: A Planning Study. *Technol Cancer Res Treat.* 2021 Jan-Dec;20:15330338211048706.
149. Kuzba-Kryszak T, Nowakowski S, Winiecki J, Makarewicz R. Comparative analysis of the absorbed dose in the heart and anterior descending branch of the left coronary artery (LAD) in patients with left-sided breast cancer who received radiotherapy using 3D-CRT, IMRT and VMAT techniques. *J BUON.* 2021 May-Jun;26(3):753-758.
150. Coleman L, Skourou C. Sensitivity of volumetric modulated arc therapy patient specific QA results to multileaf collimator errors and correlation to dose volume histogram based metrics. *Med Phys.* 2013 Nov;40(11):111715.
151. Kruse JJ. On the insensitivity of single field planar dosimetry to IMRT inaccuracies. *Med Phys* 2010;37(6):2516-24.
152. Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, et al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys* 2009;36(11):5359-73.

153. Dong L, Antolak J, Salehpour M, Forster K, O'Neill L, Kendall R, et al. Patient-specific point dose measurement for IMRT monitor unit verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):867-77.
154. Fenoglietto P, Laliberte B, Ailleres N, Riou O, Dubois JB, Azria D. Eight years of IMRT quality assurance with ionization chambers and film dosimetry: Experience of the Montpellier comprehensive cancer center. *Radiat Oncol* 2011;6:1-11.
155. Stasi M, Bresciani S, Miranti A, Maggio A, Sapino V, Gabriele P. Pretreatment patient-specific IMRT quality assurance: A correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram. *Med Phys* 2012;39(12):7626-34.
156. Nelms BE, Zhen HM, Tome WA. Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors. *Med Phys* 2011;38(2):1037-44.
157. Kaneko A, Sumida I, Mizuno H, Isohashi F, Suzuki O, Seo Y, et al. Comparison of gamma index based on dosimetric error and clinically relevant dose-volume index based on three-dimensional dose prediction in breast intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2019;14(1):36.

## **Biografija**

Dražan Jaroš je rođen 21. avgusta 1987. godine u Gradišci. Osnovne studije je završio 2011. godine na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu, Departman za Fiziku, smjer medicinska fizika. Završio je Master akademske studije 2014. godine na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu, Departman za Fiziku, smjer medicinska fizika.

Od oktobra 2013. godine zaposlen kao medicinski fizičar u centru za radioterapiju u bolnici Afidea, Međunarodni medicinski centar Banja Luka.

2020. godine završio je specijalizaciju iz Medicinske fizike na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Banjoj Luci.

**Izjava 1**

**Izjavljujem  
da je doktorska disertacija**

Naslov rada “RADIOTERAPIJA KARCINOMA LIJEVE DOJKE U DUBOKOM  
UDISAJU NAKON POŠTEDNE OPERACIJE: REDUKCIJA DOZE NA ORGANE OD  
RIZIKA”

Naslov rada na engleskom jeziku “DEEP INSPIRATION BREATH-HOLD  
RADIOTHERAPY FOR LEFT-SIDED BREAST CANCER AFTER CONSERVING  
SURGERY: DOSE REDUCTION FOR ORGANS AT RISK”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci 31.03.2022. godine.

Potpis doktoranta





## Izjava 2

### Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

“RADIOTERAPIJA KARCINOMA LIJEVE DOJKE U DUBOKOM UDISAJU NAKON  
POŠTEDNE OPERACIJE: REDUKCIJA DOZE NA ORGANE OD RIZIKA”

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (*Creative Commons*) za koju sam se odlučio.

- Autorstvo
- Autorstvo – nekomercijalno
- Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
- Autorstvo – bez prerade
- Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci 31.03.2022. godine.

Potpis doktoranta



### Izjava 3

**Izjava o identičnosti štampane i elektronske  
verzije doktorske disertacije**

Ime i prezime autora

Dražan Jaroš

Naslov rada

“RADIOTERAPIJA KARCINOMA LIJEVE DOJKE U  
DUBOKOM UDISAJU NAKON POŠTEDNE OPERACIJE:  
REDUKCIJA DOZE NA ORGANE OD RIZIKA”

Mentor

Akademik Prof. dr Dragoljub Mirjanić

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci 31.03.2022. godine.

Potpis doktoranta

