



UNIVERZITET U NOVOM SAD  
PRIRODNO - MATEMATIČKI FAKULTET  
DEPARTMAN ZA FIZIKU



**POREĐENJE DOZNE RASPODJELE HIBRIDNOG  
(IMRT+VMAT) I 3D KONFORMALNOG PLANA  
KOD RESPIRATORNO SINHRONIZOVANE  
RADIOTERAPIJE LIJEVE DOJKE**

**-master rad-**

Mentor:

prof. dr Nataša Todorović

doc. dr Goran Kolarević

Kandidat:

Petar Janjić

Novi Sad, 2023.

*Zahvaljujem se mentorima, prof.dr Nataši Todorović i doc.dr Goranu Kolareviću, svojim profesorima i radnim kolegama iz IMC-a Banja Luka na prenesenim znanjima i pomoći pri izradi master rada.*

# SADRŽAJ

1. Uvod.....	5
1.1. Karcinom dojke .....	9
1.2. Radioterapija karcinoma dojke.....	9
1.3. Pozicioniranje, imobilizacija i CT simulacija: .....	10
1.4. Preskripcija doze i planiranje radioterapije:.....	12
1.5. Respiratorno sinhronizovana radioterapija dojke.....	13
1.6. Komplikacije radioterapije dojke .....	14
2. Ciljevi i hipoteze istraživanja .....	16
2.1. Osnovni cilj .....	16
2.2. Sekundarni ciljevi .....	16
2.3. Ostali ciljevi .....	16
2.4. Hipoteze .....	16
3. Metode.....	17
3.1. Respiratorno sinhronizovana radioterapija .....	17
3.2. Dozna ograničenja .....	19
3.3. Delineacija ciljnog volumena (PTV) i organa od rizika .....	20
3.4. Planiranje tretmana: .....	20
3.4.1. 3D-CRT planiranje tretmana sa segmentnim poljima.....	20
3.4.2. Hibrid (IMRT+VMAT) planiranje tretmana .....	22
3.5. Analiza podataka .....	23
3.5.1. Indeksi homogenosti i konformalnosti .....	24
3.5.2. Statistička analiza:.....	24
4. Rezultati.....	25
4.1. Izodozna obuhvaćenost PTV-a.....	25
4.2. Izodozna obuhvaćenost CTV-a .....	27
4.3. Izodozna obuhvaćenost srca.....	28
4.4. Izodozna obuhvaćenost LAD-a .....	30
4.5. Izodozna obuhvaćenost lijevog pluća .....	31
4.6. Izodozna obuhvaćenost desnog pluća .....	32
4.7. Izodozna obuhvaćenost desne dojke.....	33

5. Diskusija.....	36
6. Zaključak .....	38
7. Literatura .....	39

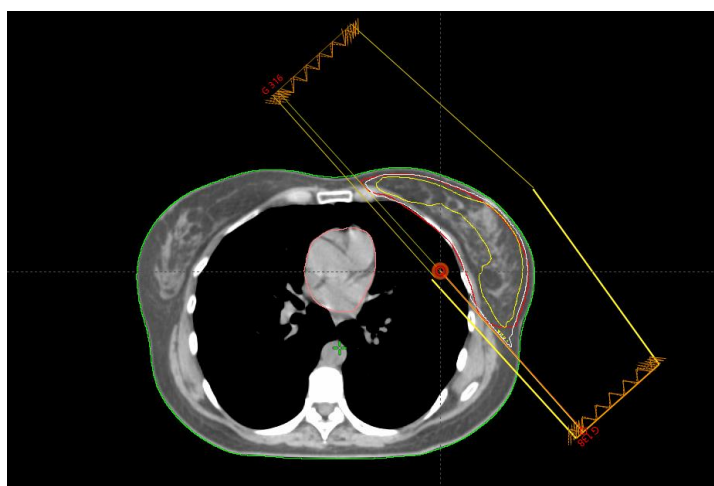
## 1. Uvod

Karcinom dojke predstavlja vodeći uzrok smrtnosti od karcinoma kod žena [1]. Zahvaljujući razvoju terapijskih modaliteta, većoj svijesti o medicinskim pregledima i popularizaciji mamografije, 5-ogodišnje ukupno preživljavanje pacijenata oboljelih od karcinoma dojke poboljšalo se u posljednjih 30 godina [2].

Analize kliničkih ispitivanja su potvrdile da poštedna operacija dojke postiže preživljavanje ekvivalentno mastektomiji kod pacijenata sa karcinomom dojke u ranom stadijumu [3-5]. Radioterapija nakon poštedne operacije dojke u ranom stadijumu bolesti značajno smanjuje vjerovatnoću za lokalne recidive i poboljšava ukupno preživljavanje, te je postala integrisani dio liječenja karcinoma dojke [6,7].

Produženo preživljavanje pacijenata sa karcinomom dojke traži unapređenje kvaliteta života nakon terapije, što podrazumijeva redukciju komorbiditeta povezanih sa radioterapijom kao što su kardiotoksičnost, plućne komplikacije i rizik od sekundarnog karcinoma kontralateralne dojke.

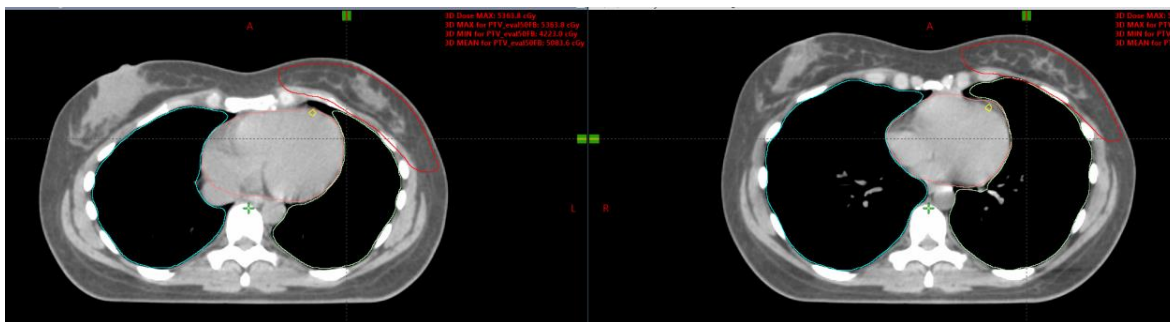
Tradicionalno, radioterapija cijele dojke se sprovodi pomoću trodimenzionalne konformalne radioterapije (3D-CRT). Najčešća radioterapijska tehnika cijele dojke koristi dva opozitna fotonska tangencijalna zračna polja (Slika 1.1), zbog svoje efikasnosti u zaštiti okolnih organa od rizika i tehničke jednostavnosti.



Slika 1.1. Rasporod opozitnih tangencijalnih polja kod 3D konformalne radioterapije lijeve dojke  
Ova tehnika je evoluirala tokom posljednje decenije sa uvođenjem multilamelarnog kolimatora (MLC), pa se postoperativna radioterapija dojke sve češće sprovodi primjenom

3D-CRT sa dva osnovna opozitna tangencijalna zračna polja u kombinaciji sa segmentnim poljima (tehnika zračenja „polje u polju”) [8,9].

Međutim, uprkos širokoj primjeni, 3D-CRT tehnika ima određene nedostatke koji mogu ograničiti njenu efikasnost u kontrolisanju tumora i poštediti okolnih tkiva [10]. Jedan od glavnih problema kod 3D-CRT tehnike je vezan za visoke doze koje dopiru do srca i ipsilateralnog pluća, što može dovesti do neželjenih nuspojava te komplikacija tokom i nakon terapije. Kako bi se prevazišli ovi izazovi, koristimo napredne tehnike planiranja radioterapije karcinoma dojke. Jedan od novijih pristupa je korišćenje respiratorno sinhronizovane radioterapije ili kako se još naziva terapija u dubokom udisaju (DIBH), koja je dodatno smanjila doze zračenja na srce i povećanju zapremine pluća (Slika 1.2), čime se smanjuje doza na ipsilateralno pluće [11,23].



Slika 1.2. Snimak kompjuterizovane tomografije (CT) lijeve dojke pri slobodnom disanju pacijenta (lijevo) i u dubokom udisaju (desno)

Međutim, i pored ovih prednosti, postoje klinički slučajevi u kojima 3D-CRT ne uspijeva adekvatno kontrolisati dozu unutar ciljnog volumena (PTV) i smanjiti dozu na organe od rizika ispod propisanih doznih ograničenja, čineći 3D-CRT manje poželjnom kao primarnom tehnikom radioterapije. Ovo otvara put za upotrebu modernih tehnika planiranja koje mogu poboljšati konformalnost doze i smanjiti doze na organe od rizika [12,13].

Intenzitetom modulirana radioterapija (IMRT) i zapreminski modulirana lučna terapija (VMAT) su se pojavile kao naprednije tehnike u odnosu na 3D-CRT. Ove napredne tehnike planiranja omogućavaju bolje pokrivanje PTV-a, poboljšanu homogenost i konformalnost doze, a istovremeno smanjuju visoke doze na organe od rizika [10,12]. IMRT tehnika zračenja koristi modulirane snopove zračenja koji raspodjelu doze prilagođavaju obliku ciljnog volumena i smanjuju izloženost okolnih zdravih tkiva, dok

VMAT tehnika zračenja koristi kontinuirano zračenje duž lukova da bi se dodatno poboljšala konformalnost doze. Ove tehnike su se pokazale kao korisne za smanjenje doze zračenja na srce, pluća u odnosu na 3D-CRT, što može smanjiti rizik od neželjenih nuspojava i komplikacija tokom terapije [10,12].

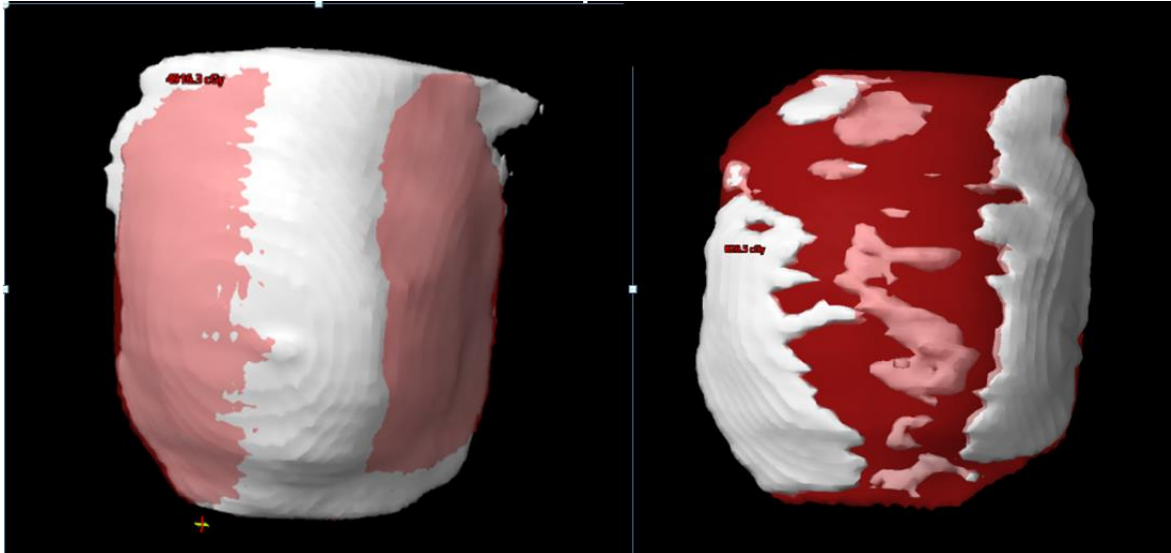
Međutim, kao i kod svakog terapijskog pristupa, postoje aspekti koje treba razmotriti. Istraživanja su pokazala da IMRT i VMAT tehnike mogu povećati izloženost niskim dozama zračenja za organe od rizika, uključujući srce, kontralateralnu dojku i pluća [14].

To ističe značaj smanjenja niskih doza zračenja za organe od rizika, posebno srce, jer ne postoji doza ispod koje nema rizika [15].

Kako bi se optimizovala primjena IMRT i VMAT tehnika zračenja za radioterapiju cijele dojke, ključno je istražiti i uporediti tehnike planiranja koje postižu najbolju doznu pokrivenost PTV-a i najmanje doze za organe od rizika, sa posebnim fokusom na smanjenje doze za srce.

Međutim, ove napredne tehnike isporučuju značajno niske doze zračenja na organe od rizika i zahtjevaju više monitorskih jedinica (MU). Kako bi se prevazišle ove razlike, u literaturi je istraživani hibridni pristup [16-18].

Hibridne tehnike su predložene kako bi se kombinovale prednosti 3D-CRT i modulisanih tehnika da bi se poboljšala konformalnost doze i ograničile doze na organe od rizika [20]. Konformalnost i homogenost doze kod hibridnih tehnika se postiže tako što na bazni plan koji je urađen jednom tehnikom i velikim doprinosom doze (70 - 90%), druga modulisana tehnika sa malim doprinosom doze pokriva samo volumen koji je ostao nepokriven (Slika 1.3). Sumiranjem ovih planova u jedan, dobijamo hibridni plan koji ima bolju konformalnost i homogenost.



Slika 1.3. Hibridni plan (IMRT+VMAT) lijeve dojke - izodozna pokrivenost. Lijevo: IMRT plan, PTV (crveno) i volumen 95%-tne doze IMRT plana (bijelo). Desno: VMAT plan, PTV (crveno) i volumen 10% propisane doze (bijelo).

Hibridna tehnika predstavlja kombinaciju 3D-CRT, IMRT i VMAT tehnika, sa različitim odnosima doze po frakciji. Hibridni planovi kombinacijom ovih tehnika omogućuju dodatne prednosti u optimizaciji dozne raspodjele za ciljni volumen (PTV) i organe od rizika [21].

Ove metode su se pokazale kao obećavajuće alternative 3D-CRT-u, pružajući poboljšano pokrivanje PTV-a, homogenost i konformalnost doze, dok istovremeno smanjuju visoke doze na organe od rizika. Kako bi osigurali sigurnu primjenu ovih hibridnih tehnika, potrebno je pažljivo istražiti i uporediti njihovu efikasnost u smanjenju doza na srce i ostale kritične strukture.

Jöst et al. [21] argumentovali su korištenje hibridne tehnike VMAT + IMRT u radioterapiji karcinoma dojke nakon poštredne operacije dojke, gdje se cijele dojke tretiraju IMRT-om, a dodatna "boost" doza VMAT-om.

Lin et al. [20] su pokazali da se tehnike VMAT-a i IMRT-a mogu primjeniti istovremeno, i da je hibridni VMAT plan izvodljiv za cijelu dojku kod pacijenata sa ranim karcinomom lijeve dojke.

Karcinom dojke predstavlja kompleksnu bolest, a individualni odgovor na radioterapiju može varirati od pacijenta do pacijenta. Shodno tome, identifikacija optimalne tehnike planiranja može imati značajan uticaj na kliničke ishode i kvalitetu života pacijenata.



Potrebno je da se postigne efikasna lokalna kontrola tumora, smanji toksičnost terapije i smanji rizik od sekundarnih komplikacija.

### **1.1 Karcinom dojke**

Karcinom dojke predstavlja najrasprostranjeniji oblik malignog tumora kod žena [1]. Njegova stopa smrtnosti kod ženske populacije ukazuje na značajno prisustvo ove bolesti u društvu. Iako se i dalje ne poznaje precizan uzrok razvoja ove bolesti, identifikovani su ključni faktori rizika, među kojima se izdvajaju pol, starosna dob, genetski faktor i drugi činioci

Kod terapije karcinoma dojke često se primjenjuje kombinacija više onkoloških terapijskih metoda, kao što su hirurgija, radioterapija, hemioterapija, hormonska terapija, ciljana biološka terapija i, u novije vrijeme, imunoterapija. Izbor i uspješnost terapije direktno zavise od tipa tumora, stadijuma bolesti, stepena diferenciranosti i hormonske zavisnosti tumorskih ćelija, uzrasta i opšteg zdravstvenog stanja pacijenta [22].

Jedna od strategija u liječenju ranih stadijuma karcinoma dojke je i poštena hirurgija dojke, koja podrazumijeva kompletnu hiruršku resekciju primarnog tumora uz očuvanje volumena i simetrije dojki, čime se postiže ne samo lokalna kontrola bolesti već i povoljan estetski ishod. Ova metoda takođe eliminiše potrebu za radioterapijom pektoralnih mišića, rebara i interkostalnih mišića, čime se postižu bolji kozmetski rezultati i čuva zdravo tkivo dojke. S obzirom na sve češći slučaj karcinoma dojke u mlađoj dobi (između 30 i 40 godina), ova metoda omogućava poboljšanje kvaliteta života pacijentkinja uz istovremeno očuvanje estetskog izgleda dojke [22].

### **1.2. Radioterapija karcinoma dojke**

Radioterapija predstavlja značajnu terapijsku opciju u liječenju karcinoma dojke i koristi se kao lokalna ili lokoregionalna terapija za sve stadijume bolesti. Ova tehnika se primjenjuje nakon poštene operacije ili mastektomije, kao i kod uznapredovalih tumora ili metastatske bolesti. Postoperativna radioterapija se često sprovodi uz dodatak adjuvantne hemioterapije, hormonske terapije ili ciljane biološke terapije, u zavisnosti od prediktivnih faktora. Kroz primjenu radioterapije postiže se unapređenje lokalne i lokoregionalne kontrole bolesti, čime se poboljšava ukupno preživljavanje. Implementacija postoperativne radioterapije nakon poštenih hirurških zahvata smanjuje učestalost lokalnih recidiva sa

30-35% na manje od 10%, što je standardni pristup nakon svih oblika poštednih operacija dojke [22].

Liječenje karcinoma dojke radioterapijom zahtijeva pažljivo odabranu tehniku zračenja, uzimajući u obzir veličinu i oblik ciljnog volumena tumora i organa od rizika koji su u njegovoj okolini. Ova terapija se obično izvodi na linearnom akceleratoru (LINAC) koristeći x-zračenje energije 4-6 MeV, kroz primjenu različitih tehnika zračenja. Za pacijentkinje sa većom dojkom može biti potrebna veća energija (10 ili 16 MeV) radi bolje homogenosti, ali snopovi veće energije mogu rezultirati višim dozama blizu kože, što može dovesti do neprihvatljivih doza ispod bradavice i na posterioru polja. Da bi se uskladili zračni snopovi sa nepravilno oblikovanim dijelovima tijela poput vrata, grudnog koša i dojke, potrebno je precizno pozicioniranje i imobilizacija pacijentkinja tokom tretmana.

### **1.3. Pozicioniranje, imobilizacija i CT simulacija:**

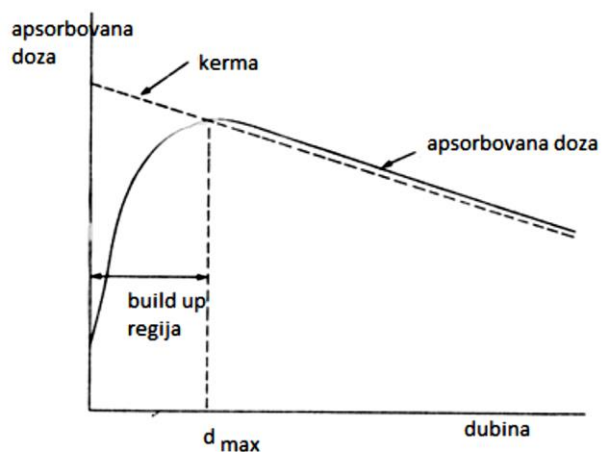
Pacijentkinje se obično postavljaju u supinaciju (ležeći na leđima) na ravnoj podlozi ili pod nagibom od 12,5-15 stepeni. Da bi mogli ponoviti terapijski položaj koriste se različiti sistemi imobilizacije (Slika 1.4). Standardna CT simulacija se obavlja dok pacijentkinja slobodno diše. Tokom ovog procesa, snimci koji prikazuju odgovarajuće anatomske strukture u anteroposteriornoj (AP) i lateralnoj (LAT) projekciji, poznati kao DRR snimci (digitalni rendgenski snimci), se stvaraju kao referentna geometrija pacijenta koja se koristi kod slikovno vođene radioterapije (IGRT).



Slika 1.4. Pozicioniranje pacijenta kod respiratorno sinhronizovane radioterapije lijeve dojke

Delineacija ciljnih volumena i organa od rizika se vrši prema preporukama međunarodne komisije za radijacione jedinice i mjere (ICRU), u njihovim izvještajima ICRU 50 i ICRU 62, uz korišćenje kliničkih smjernica i protokola za standardizaciju. Planirani ciljni volumen (PTV) se definiše dodavanjem određene margine oko kliničkog ciljnog volumena (CTV), uzimajući u obzir geometrijske greške i način izvođenja slikom vođene radioterapije (IGRT). Ova margina je obično uniformna u svim smjerovima, sa širinom od 7 mm, osim u donjem dijelu, gdje se zbog respiratornih pokreta dojke može proširiti na 10 mm.

Kako bi se pravilno izračunala distribucija doze zračenja, kreira se evaluacioni PTV, koji se dobija uvlačenjem ventralne margine PTV-a do nivoa kože, to jeste kropovanje 3-5 mm unutar strukture tijela (BODY). Kropovanje PTV-a se radi zbog efekta očuvanja kože (*skin sparing efekat*), jer kod megavoltažnih uređaja maksimum doze (*build up*) postiže se ispod površine (Slika 1.5), a sa većom energijom maksimum se nalazi na većoj dubini [24].

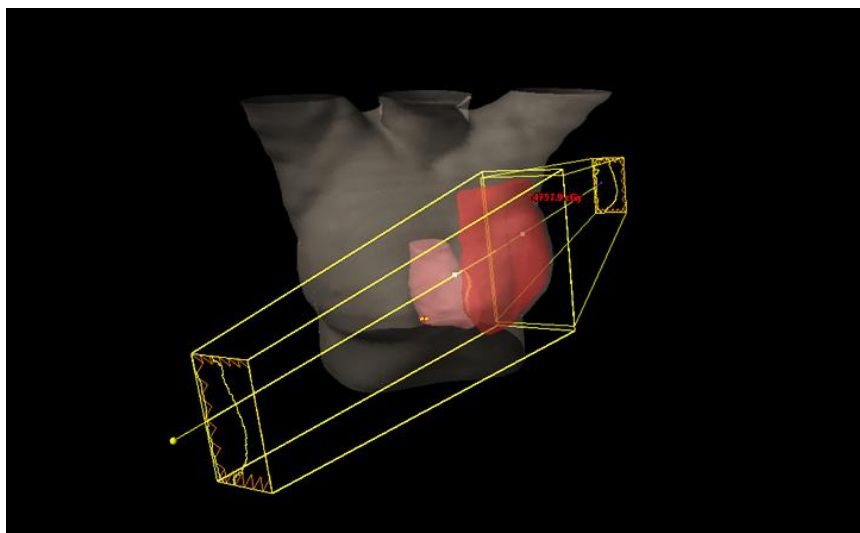


Slika 1.5. Apsorbovana doza i kerma u funkciji dubine

Ovakav pristup preciznom planiranju radioterapije ima za cilj osigurati maksimalnu efikasnost i minimalno štetne efekte na okolna tkiva.

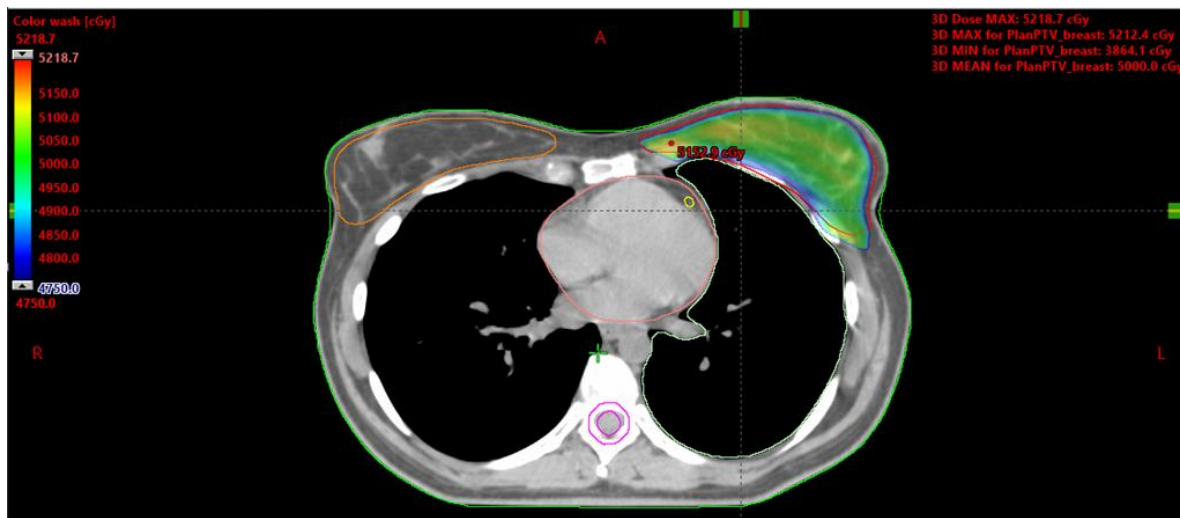
#### 1.4. Preskripcija doze i planiranje radioterapije:

Nakon poštredne operacije dojke, određuje se terapijska doza za ciljni volumen koji obuhvata poštredno operisanu dojku (PTV). Ova doza se obično kreće u rasponu od 45 do 50.4 Gy, raspoređenih u 25-28 frakcija tokom 5 dana u sedmici. Alternativno, zračenje se može primijeniti u hipofrakcionisanom režimu, gdje se na PTV aplikuje doza od 40 do 42.5 Gy, kroz 15-16 frakcija takođe 5 dana u sedmici.



Slika 1.6. 3D prikaz toraksa pacijenta. PTV (crveno), srce (roza) i raspored tangencijalnih polja 3D-CRT

Nakon poštredne operacije, radioterapija dojke se obično planira koristeći 3D konformalnu tehniku zračenja (Slika 1.6.). U nekim slučajevima, radi optimizacije distribucije doze, dva tangencijalna polja mogu biti kombinovana sa trećim, direktnim poljem. Oblik polja se konformira obliku PTV-a pomoću multilamelarnog kolimatora (MLC) kako bi se smanjio doprinos doze na okolne organe. Cilj je postići homogeno zračenje na PTV, po preporukama ICRU 50 i ICRU 62, to znači ozračiti 95% volumena PTV-a sa 95% propisane doze (Slika 1.7) i da maksimum od preko 107% propisane doze ne prelazi 2% ciljnog volumena.

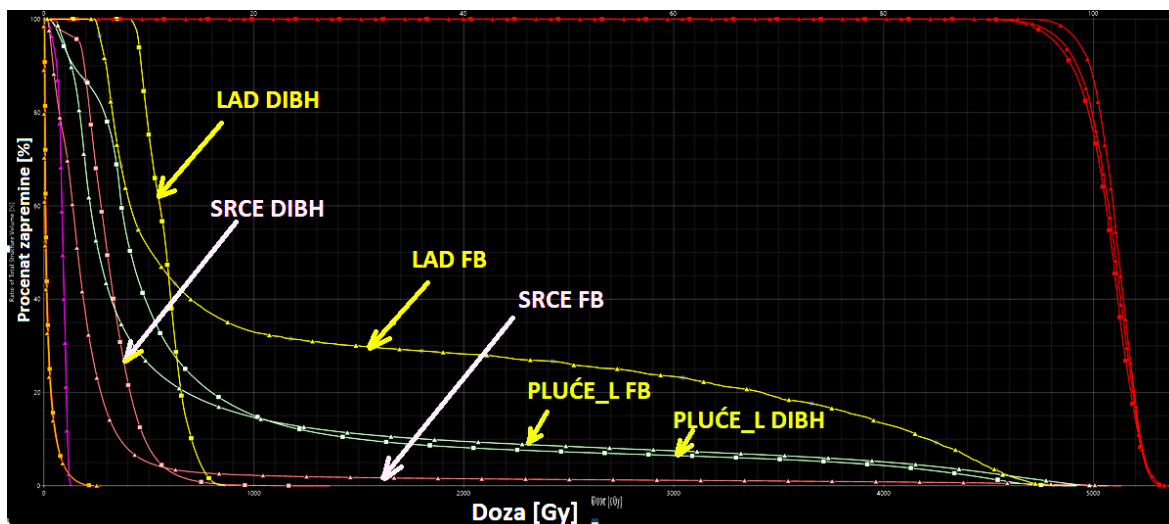


Slika 1.7. Dozna distribucija 95%-tne propisane doze i PTV (crvena kontura)

### 1.5. Respiratorno sinhronizovana radioterapija dojke

Dokazano je da dugo godina nakon radioterapije lijeve dojke, žene imaju povećan rizik od oboljenja srca i krvnih sudova, to je rezultat oštećenja srčanog mišića, srčanih zalistaka, koronarnih arterija, krvnih sudova te srčane ovojnice. Ovaj rizik povezan je sa dozom zračenja primjenjenom na srce tokom radioterapije te se pojavljuje kao komplikacija koja se razvija naknadno. Smatra se da se rizik od srčanih oboljenja povećava za 4–7% za svaku jedinicu apsorbovane doze koju primi srce [22]. Minimalna doza ispod koje rizik ne postoji još uvijek nije precizno definisana [15], te je poželjno smanjiti volumen srca koji je izložen zračenju koliko god je moguće.

Primjena respiratorno sinhronizovane radioterapije može pružiti bolju zaštitu srčanog tkiva i lijeve descendente koronarne arterije (LAD) (Slika 1.8) prilikom liječenja karcinoma lijeve dojke [23].



Slika 1.8. Usporedni dozno-volumni histogram organa od rizika za tehnike slobodnog disanja (FB) i dubokog udisaja (DIBH)

Respiratorno sinhronizovana radioterapija dojke koristi metodu poznatu kao tehnika zadržavanja daha u dubokom inspirijumu (Deep Inspiration Breath Hold - DIBH). Ova tehnika zahtijeva da pacijent, tokom CT simulacije i tokom primjene zračenja na linearnom akceleratoru (LINAC), zadržava dah u dubokom inspirijumu u trajanju od 15 do 20 sekundi, koliko je potrebno za isporuku doze jednog zračnog polja. Na ovaj način, povećana zapremina pluća između zida grudnog koša i srca potiskuje srce prema nazad, čime se omogućava izolacija srčanog mišića i koronarnih arterija iz zračnih snopova (Slika 1.2).

DIBH tehnika je posebno korisna pri radioterapiji lijeve dojke i drugih tumora koji su podložni respiratornim pokretima, kao što su tumori u toraksu i gornjem abdomenu.

Danas su dostupni različiti tehnički sistemi koji omogućavaju primjenu DIBH tehnike u radioterapiji dojke, karakteristika ovih sistema je sposobnost praćenja amplitude respiratornih pokreta pacijenta i dinamike respiratornih ciklusa. Praćenjem amplitude disanja na respiratornoj krivoj pacijenta, definiše se vremenski period aktivnosti zračenja na LINAC-u (automatsko uključivanje/isključivanje).

## 1.6. Komplikacije radioterapije dojke

Tokom i nakon radioterapije, mogu se pojaviti komplikacije liječenja. Često se pojavljuje radijacijski dermatitis, manifestirajući se crvenilom kože, a pacijentkinje opisuju osjećaj

napetosti i blage boli na tretiranom području dojke. Ovi simptomi obično brzo prolaze nakon završetka radioterapije.

Mali volumen plućnog tkiva se nalazi u zračnom polju i rijetko se javljaju simptomi poput radijacijskog pneumonitisa i fibroze pluća i obično ne predstavljaju značajniju terapijsku komplikaciju. Prednji zid srca može biti obuhvaćen zračnim poljem tokom radioterapije lijeve dojke ili hemitoraksa. Ovo može rezultirati fibrozom miokarda i promjenama na koronarnim krvnim sudovima, pa uspješno liječenje karcinoma dojke i dugogodišnje preživljavanje može biti kompromitovano [22]. Precizno planiranje i izvođenje radioterapije u velikoj mjeri mogu smanjiti pojavu terapijskih komplikacija vezanih uz zračenje tumora dojke.

## **2. Ciljevi i hipoteze istraživanja**

### **2.1. Osnovni cilj**

Hibridnom tehnikom planiranja tretmana (kombinacija IMRT i VMAT tehnika) istražiti dozni doprinos na organe od rizika, posebno srce, lijevu prednju descendentnu arteriju, ipsilateralno pluće, kod pacijenata sa karcinomom lijeve dojke pri respiratorno sinhronizovanoj radioterapiji.

### **2.2. Sekundarni ciljevi**

Istražiti pokrivenost ciljnog volumena (PTV) za obe tehnike planiranja (hibridnu i 3D-CRT), uključujući pokrivenost doze na -5% i +7% od propisane doze, kao i homogenost i konformalnost doze.

Analizirati doznu raspodjelu organa od rizika: kontralateralnog pluća i kontralateralne dojke, za obe tehnike planiranja i identifikovati potencijalne razlike u primljenim dozama.

### **2.3. Ostali ciljevi**

Unaprijediti kvalitet liječenja pacijenata sa karcinomom dojke, smanjiti neželjene efekte radioterapije i doprinijeti boljem preživljavanju i kvalitetu života.

### **2.4. Hipoteze**

Hibridni (IMRT+VMAT) plan će rezultirati statistički značajno manjim srednjim i apsolutnim dozama zračenja za organe od rizika (OAR), kao što su srce, LAD, ipsilateralno pluće, u poređenju sa 3D konformalnim planom.

Postoji statistički značajna razlika u doznoj pokrivenosti ciljnog volumena (PTV) između hibridnog (IMRT+VMAT) plana i 3D konformalnog plana kod respiratorno sinhronizovane radioterapije lijeve dojke.

Ne postoji statistički značajna razlika dozne raspodjele kod kontralateralnog pluća i kontralateralne dojke.



### **3. Metode**

U istraživanje je uključeno ukupno 20 pacijenata sa ranim stadijumom karcinoma lijeve dojke i koji su u periodu od 2015. do 2017. godine tretirani adjuvantnom respiratorno sinhronizovanom radioterapijom poslije poštredne operacije. Izbor lijeve dojke je zbog njenog položaja blizu srca u odnosu na ciljni volumen.

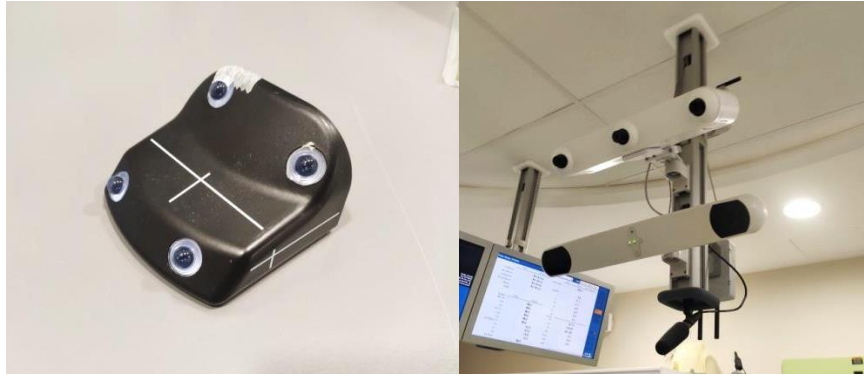
Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje bili su sljedeći: žene starosti između 32 i 65 godina sa dijagnozom karcinoma lijeve dojke, sa negativnim statusom limfnih čvorova, bez prisutnih metastaza, koje su bile podvrgnute poštrednoj operaciji. Pacijenti kojima je urađena mastektomija, kao i oni koji su već primali radioterapiju, isključeni su iz istraživanja.

Sve pacijentkinje su podvrgnute adjuvantnoj 3D konformalnoj radioterapiji nakon poštredne operacije dojke u periodu od 2015. do 2017. godine, te su svi tretmani sprovedeni uz primjenu respiratorno sinhronizovane radioterapije. Tretman je urađen na linearnom akceleratoru (Linak) Varian DHX S/N 5711 (Varian Medical Systems, Palo Alto CA, USA), koji posjeduje multilamelarni kolimator (MLC) Varian Millennium 120 i sa nominalnom fotonskom energijom 6 MeV.

#### **3.1. Respiratorno sinhronizovana radioterapija**

Svi tretmani su sprovedeni uz primjenu respiratorno sinhronizovane radioterapije kako bi se smanjio uticaj disanja na položaj ciljnog volumena. Pacijentkinje su trenirane da duboko udahnu i drže dah tokom skeniranja na CT-u i u toku isporuke terapijske doze. Radijacioni tehnolozi su trenirali pacijentkinje tehnicima dubokog udisaja.

Svaka pacijentkinja je dva puta skenirana: prvi put u toku slobodnog disanja i drugi put tokom dubokog udisaja. Skeniranje je urađeno u supinaciji sa rukama iznad glave, na CT-u Light speed (General Electric) koji je opremljen Varian RPM (Real-time Position Management) sistemom.



Slika 3.1. Marker blok (lijevo) i charge-coupled device (CCD) kamera (desno)

Tehnologija RPM za praćenje disanja omogućava usklađivanje položaja ciljnog volumena sa respiratornim ciklusom pacijenta. Sastoji se od reflektujućeg marker bloka, infracrvenog izvora, CCD kamere za praćenje i radne stanice koja prikazuje i bilježi podatke o pokretu. Marker blok se postavlja na grudni koš pacijenta, na marker bloku se nalaze reflektujući markeri koji reflektuju infracrveno zračenje koje registruje CCD kamera (Slika 3.1). Ovaj oblik kretanja marker bloka se registruje kao respiratorna kriva. [23]. Odabire se dio krive koji je u dubokom udisaju. U tim odabranim granicama automatski gejting sistem na LINAC-u će dozvoliti uključivanje i isključivanje snopa zračenja. Tokom terapije se pacijent navodi audio putem i video putem pomoću pomične trake.



Slika 3.2. Pomična traka (lijevo) i respiratorna kriva (desno). Gore, pomična traka i kriva su u zelenom intervalu dubokog udisaja i zračenje traje (interval žute boje). Dole, pomična traka i kriva su van zelenog intervala i automatski se prekida zračenje.

### 3.2. Dozna ograničenja

Po preporukama međunarodne komisije za radijacione jedinice (ICRU 50 i ICRU 62) dozvoljena su odstupanja u propisanoj dozi -5% i +7%. U našem slučaju na propisanih 50 Gy, preporučeno je da 47,5 Gy primi 95% i više volumena PTV-a, a manje od 2% volumena PTV-a može da primi preko 53,5 Gy.

Radioterapija nosi sa sobom rizik od nuspojava i potrebno je primjeniti dozna ograničenja kako bi poštedili organe od rizika. Dozna ograničenja iz Tabele 1 koja koristi naš centar nalaze se u kliničkoj kvantitativnoj analizi efekata na zdrava tkiva (QUANTEC), ona obuhvataju pregled i sažetak skupova podataka o toksičnosti zdravih tkiva i predložene smjernice za planiranje radi izbjegavanja nuspojava.

Tabela 1. Dozna ograničenja za organe od rizika u radioterapiji dojke

<b>Organ od rizika</b>	<b>Dozna ograničenje (normalizovano na 2 Gy po frakciji)</b>
Srce	D srednje < 4 Gy; V25 < 10%
LAD	D srednje < 20 Gy
Pluće, ipsilateralno	V20 < 30%; D srednje < 20 Gy
Dojka, kontralateralna	V5 < 10%; V10 < 5%

Gdje je u Tabeli 1:

- V20 srca: Zapremina srca koja je primila najmanje 20 Gy.
- D srednje srca: Srednja doza koju je srce primilo.
- V20 ipsilateralnog pluća: Zapremina ipsilateralnog pluća koja je primila najmanje 20 Gy.
- D srednje kontralateralnog pluća: Srednja doza koju je kontralateralno pluće primilo.
- V5 kontralateralne dojke: Zapremina kontralateralne dojke koja je primila najmanje 5 Gy.
- V10 kontralateralne dojke: Zapremina kontralateralne dojke koja je primila najmanje 10 Gy.

### **3.3. Delineacija ciljnog volumena (PTV) i organa od rizika**

Radijacioni onkolog za svakog pacijenta na CT seriji u dubokom udisaju pravi klinički ciljni volumen (CTV). Dodavanjem margine od 7 mm na CTV dobijamo planirani ciljni volumen (PTV), margine su dodane kako bi se kompenzovale greške delineacije. PTV je uvučen 4 mm u odnosu na kožu i napravljen je evaluacioni PTV. Delineacija CTV-a i organa od rizika se radi u skladu sa standardnim smjericama za radioterapiju lijeve dojke po preporukama konsenzusa Grupe za radijacionu terapiju i onkologiju (RTOG) [25].

### **3.4. Planiranje tretmana:**

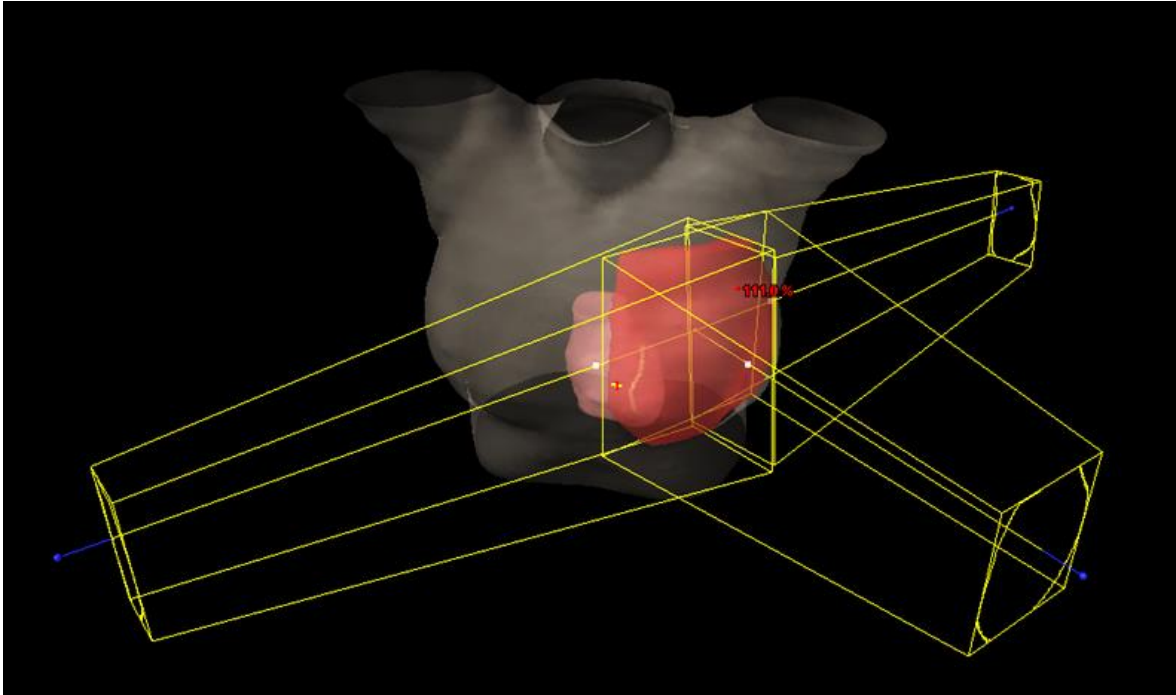
Doza koja je propisana od strane radijacionog onkologa za sve pacijente je 50 Gy u 25 frakcija, to jeste 2 Gy dnevno, 25 radnih dana.

Za njih je napravljen plan korištenjem 3D-CRT tehnike, sa dva osnovna opozitna tangencijalna zračna polja u kombinaciji sa segmentnim poljima i jednim direktnim poljem sa malim doprinosom, manjim od 10%, koje je okomito na tangencijalna polja. Direktno polje je dodano zbog bolje konformalnosti, eliminisanja podzračenih dijelova PTV-a i eliminisanja maksimuma preko 107% propisane doze unutar i van PTV-a.

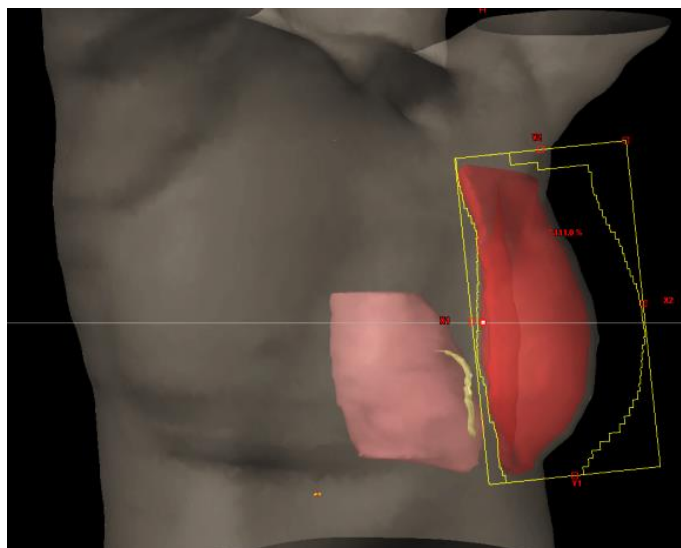
Iste pacijentkinje su naknadno isplanirane 2023. godine hibrid tehnikom koja je kombinacija IMRT i VMAT tehnika, gdje je 90% propisane doze (45 Gy) IMRT plan sa tangencijalnim poljima koji je i bazni plan, dok je ostalih 10% propisane doze (5 Gy) na bazni plan isplanirano VMAT tehnikom. Energija za sve fotonske snopove je 6 MeV, a oblik zračnog polja je postignut pomoću MLC-a.

#### **3.4.1. 3D-CRT planiranje tretmana sa segmentnim poljima**

Planiranje tretmana 3D konformalnom tehnikom je urađeno sa rasporedom polja kao na Slici 3.3.



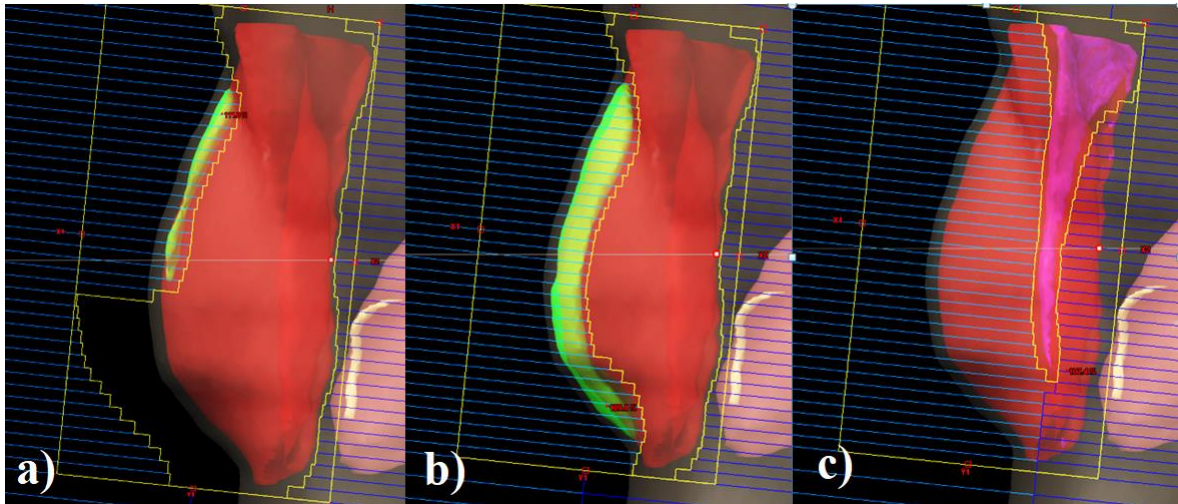
Slika 3.3. Prostorni raspored polja kod 3D-CRT, dva opozitna tangencijalna polja i jedno direktno  
 Raspored tangencijalnih polja je takav da se maksimalno poštede organi od rizika (Slika 3.4.). Kod tangencijalnih polja kolimator postavi tako da i njegova blenda štiti organe od rizika, a MLC se oblikuje na strukturu PTV-a tako da dio koji štiti ipsilateralno pluće bude na 2 mm od PTV-a, kranio-kaudalni dijelovi na 5 mm, a dio koji je na vanjskoj ivici PTV-a bude otvoren 4 cm u vazduh, zbog pomjeranja PTV-a usljed disanja pacijenta (Slika 3.4.).



Slika 3.4. Položaj medijalnog tangencijalnog polja koje izbjegava srce (roza boja)

Nakon što iz sistema za planiranje (TPS) dobijemo doznu raspodjelu, maksimume preko 107% propisane doze potrebno je pokriti segmentima, tj. dodati segmentna polja

tangencijalnim poljima sa malim doprinosom doze (2-4%) i pomoću MLC-a pokriti maksimume (Slika 3.5). Nakon dodavanja segmentnih polja i pokrivanja maksimuma preko 107%, potrebno je segmentnim poljima postići da više od 95% volumena evaluacionog PTV-a bude pokriveno sa 95% propisane doze.



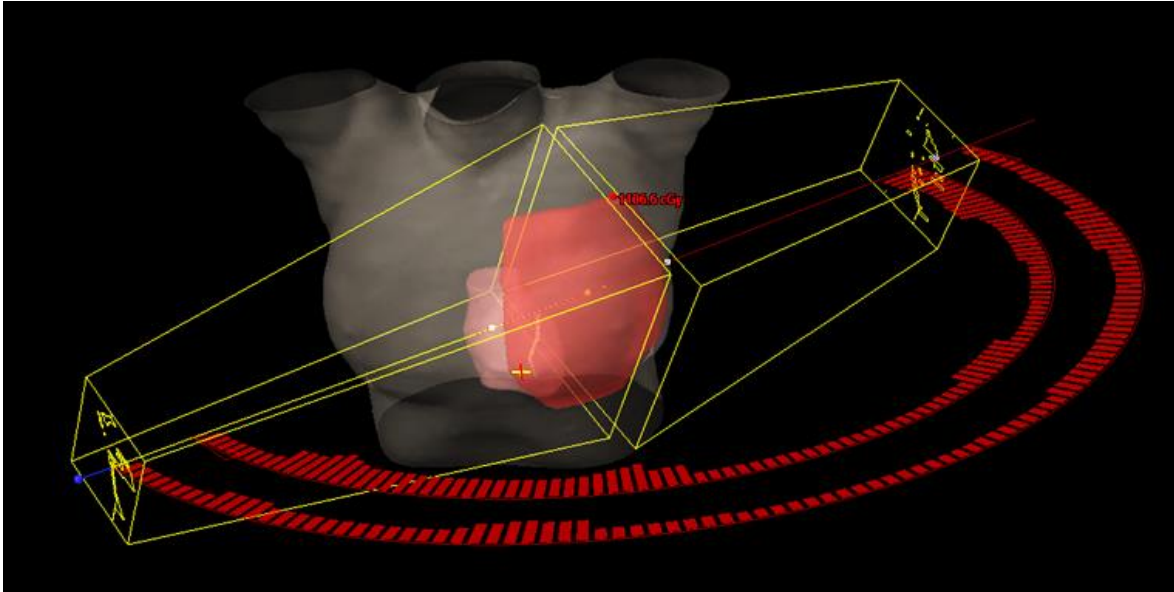
Slika 3.5. Tehnika "polje u polju". a) Pomoću MLC-a pokriveni maksimumi (zeleno) preko 109% doze. b) MLC-om pokriveni maksimumi preko 107% doze. c) Oblik polja sa MLC-om za podzračeni volumen (roza)

### 3.4.2. Hibrid (IMRT+VMAT) planiranje tretmana

Hibrid plan je urađen kombinacijom IMRT i VMAT tehnike. IMRT plan je urađen sa dva opozitna tangencijalna polja postavljena tako da se maksimalno poštede organi od rizika i njihov raspored je kao i kod 3D-CRT tehnike. Plan IMRT je 90% od ukupne propisane doze, u našem slučaju je propisana doza 50 Gy te smo optimizovali IMRT plan na 45 Gy i zadovoljili pokrivenost više od 95% volumena PTV-a sa 95% propisane doze.

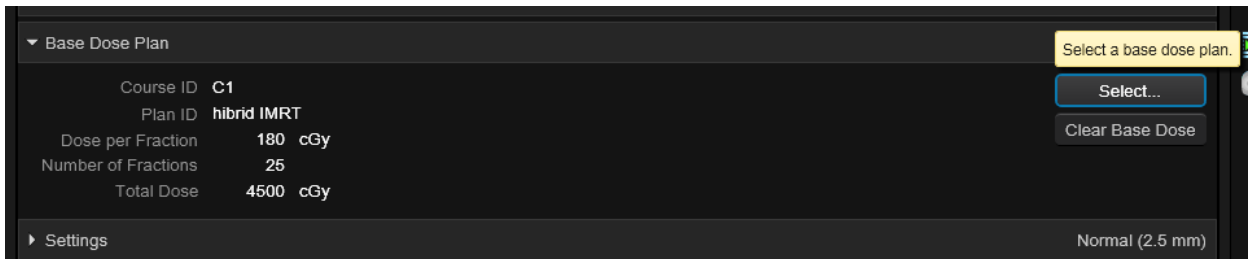
Nakon toga uradimo VMAT plan sa dva polu luka (180 stepeni), geometrija uglova lukova je od jednog do drugog tangencijalnog polja (Slika 3.6).





Slika 3.6. Prostorni raspored lukova za VMAT plan.

IMRT plan koristimo kao bazni plan i u optimizaciji u opciji za bazni plan (Slika 3.7) biramo IMRT plan od 45 Gy. Sistem za planiranje nam uzima u obzir dozne raspodjele prethodnog plana, nakon toga VMAT plan optimizujemo na propisanu dozu koja je u našem slučaju 50 Gy. Gotove IMRT i VMAT planove sumiramo u jedan hibrid plan.



Slika 3.7. Bazni plan opcija u optimizaciji

### 3.5. Analiza podataka

Svaki plan će biti detaljno analiziran i podaci su prikupljeni iz dozno-volumnih histograma koje sistem za planiranje sadrži. Za organe od rizika, analizirani su podaci koji se odnose na dozna ograničenja iz Tabele 1: V20 srca, D srednje srca, V20 ipsilateralnog pluća, D srednje kontralateralnog pluća, V5 kontralateralne dojke, V10 kontralateralne dojke.

Za ciljne volumene (PTV i CTV) analizirane su preporučene vrijednosti pokrivenosti na 95% i 107% propisane doze, indeks homogenosti i indeks konformalnosti.

### 3.5.1. Indeksi homogenosti i konformalnosti

Indeks homogenosti (HI) nam pokazuje koliko je ravnomjerno raspoređena doza unutar PTV-a:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

Gdje su  $D_{2\%}$  ;  $D_{98\%}$  ;  $D_{50\%}$  doze na 2%, 98% i 50% volumena PTV-a respektivno. Što je HI manji to je veća homogenost.

Indeks konformalnosti (CI) nam pokazuje usklađenost propisane doze zračenja sa ciljnim volumenom:

$$CI = \frac{V_{PTV,ref}}{V_{PTV}} \cdot \frac{V_{PTV,ref}}{V_{ref}}$$

Gdje je  $V_{PTV,ref}$  volumen PTV-a koji je pokriven sa 95% propisane doze.  $V_{PTV}$  je volumen PTV-a, a  $V_{ref}$  je volumen 95%-tne doze u tijelu pacijenta. Što je CI bliži vrijednosti 1, to je veća konformalnost

### 3.5.2. Statistička analiza:

Za analizu statističkih podataka prvo je primjenjen Kolmogorov-Smirnov test normalnosti. Za rezultate sa normalnom raspodjelom koristili smo T-test za uparene uzorke (T-test, Paired Samples Correlations), u slučajevima kad raspodjela nije normalna koristili smo dvosmjerni Vilkoksonov test (Related samples Wilcoxon signed rank test). Statistička analiza je provjerena korištenjem SPSS statističkog softvera, verzija 26.0. Podaci će se smatrati statistički značajnima ako je p-vrijednost  $\leq 0.05$ , a svi rezultati su sumirani i prikazani koristeći odgovarajuće grafičke prikaze i tabele iz programa SPSS.



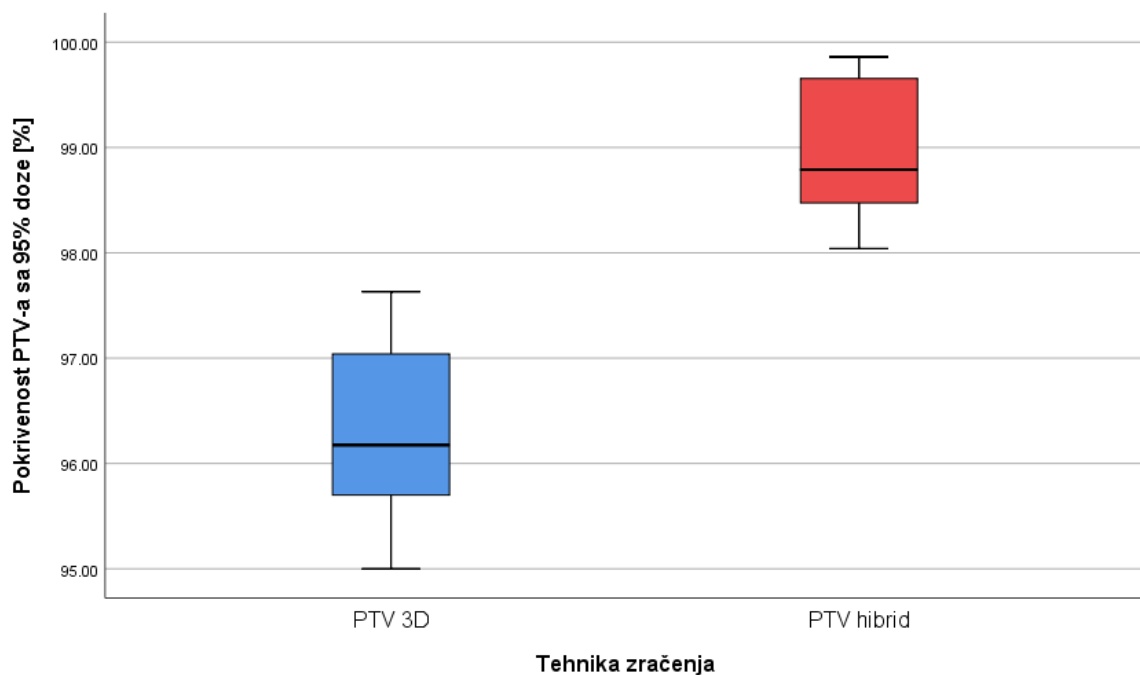
## 4. Rezultati

U istraživanje je uključeno 20 pacijentkinja, čija je prosječna starost 47 godina, starosne dobi od 32 do 64 godine.

### 4.1. Izodozna obuhvaćenost PTV-a

Pokrivenost ciljnog volumena 95%-tnom dozom data je na slici 4.1. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom je 96,93%, medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom je 96,18% sa interkvartilnom razlikom 1,40. Srednja vrijednost indeksa konformalnosti je 0,74, a indeksa homogenosti je 0,11.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.1) srednja vrijednost pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom je 98,98%, medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom je 98,79 sa interkvartilnom razlikom 1,22. Srednja vrijednost indeksa konformalnosti je 0,82, a indeksa homogenosti je 0,07.



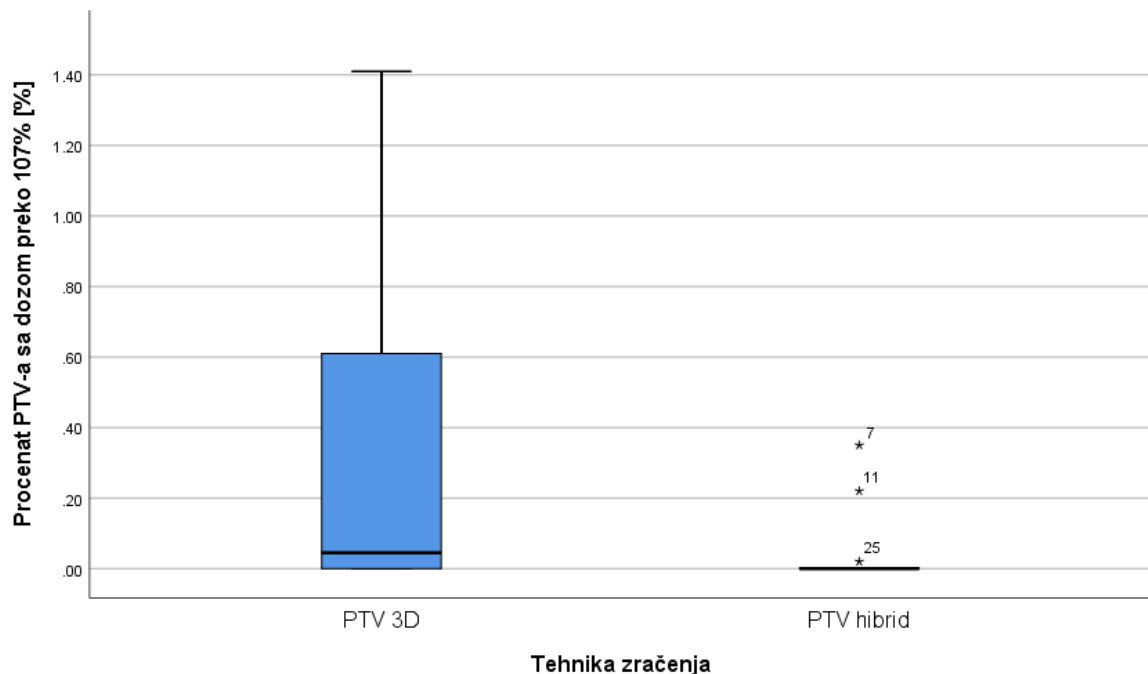
Slika 4.1. Medijana pokrivenosti PTV-a 95% dozom za 3D tehniku i hibrid tehniku

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

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
PTV 95% 3DCRT	p = 0,175
PTV 95% hibrid	p = 0,200
	T-test za uparene uzorke
PTV 95% 3DCRT - PTV 95% hibrid	p < 0,001

Pokrivenost ciljnog volumena 107%-tnom dozom data je na slici 4.2. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost pokrivenosti PTV-a 107%-tnom dozom je 0,33%, medijana pokrivenosti PTV-a 95%-tnom dozom je 0,05% sa interkvartilnom razlikom 0,63.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.2) srednja vrijednost pokrivenosti PTV-a 107%-tnom dozom je 0.03%, medijana pokrivenosti PTV-a 107%-tnom dozom je 0,00% sa interkvartilnom razlikom 0,00.



Slika 4.2. Medijana pokrivenosti PTV-a 107% dozom za 3D tehniku i hibrid tehniku

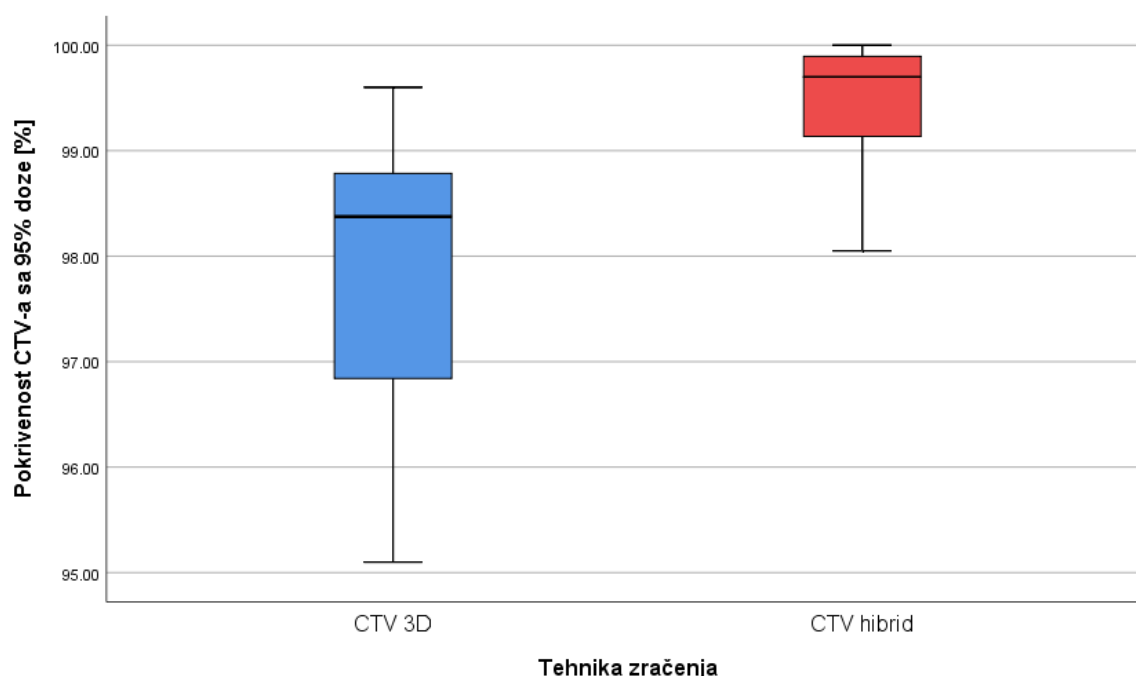
Tabela 3. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost PTV-a 107% - tnom dozom

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
PTV 107% 3DCRT	p = 0,200
PTV 107% hibrid	p = 0,200
	T-test za uparene uzorke
PTV 107% 3DCRT - PTV 107% hibrid	p < 0,001

#### 4.2. Izodozna obuhvaćenost CTV-a

Pokrivenost CTV-a 95%-tnom dozom data je na slici 4.3. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom je 97,85%, medijana pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom je 98,88% sa interkvartilnom razlikom 2,08.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.3) srednja vrijednost pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom je 99,49%, medijana pokrivenosti CTV-a 95%-tnom dozom je 99,70% sa interkvartilnom razlikom 0,80.



Slika 4.3. Medijana pokrivenosti CTV-a 95% dozom za 3D tehniku i hibrid tehniku

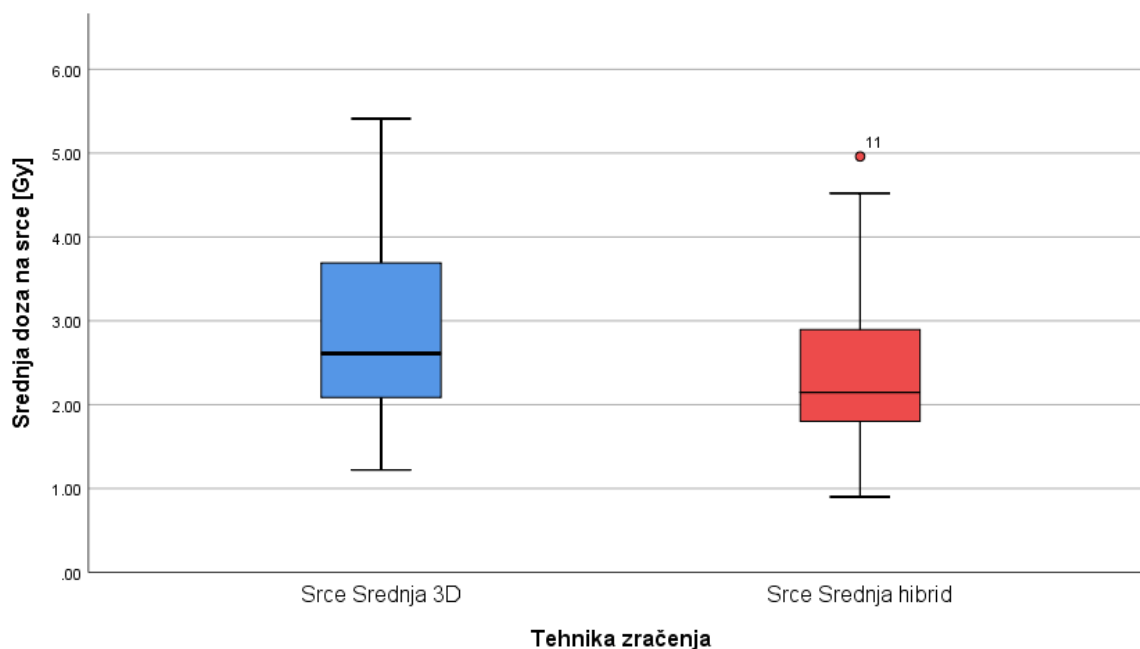
Tabela 4. Statistička značajnost raspodjele podataka za pokrivenost PTV-a 95% - tnom dozom

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
CTV 95% 3DCRT	p = 0,003
CTV 95% hibrid	p = 0,081
	Vilkokson test pozitivnih rangova
CTV 95% 3DCRT - CTV 95% hibrid	p < 0,001

### 4.3. Izodozna obuhvaćenost srca

Srednja doza na srce data je na slici 4.4. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost srednjih doza na srce je 2,88 Gy, medijana srednjih doza na srce je 2,61 Gy sa interkvartilnom razlikom 1,72.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.4) srednja vrijednost srednjih doza na srce je 2,42 Gy, medijana srednjih doza na srce je je 2,15 Gy sa interkvartilnom razlikom 1,16.



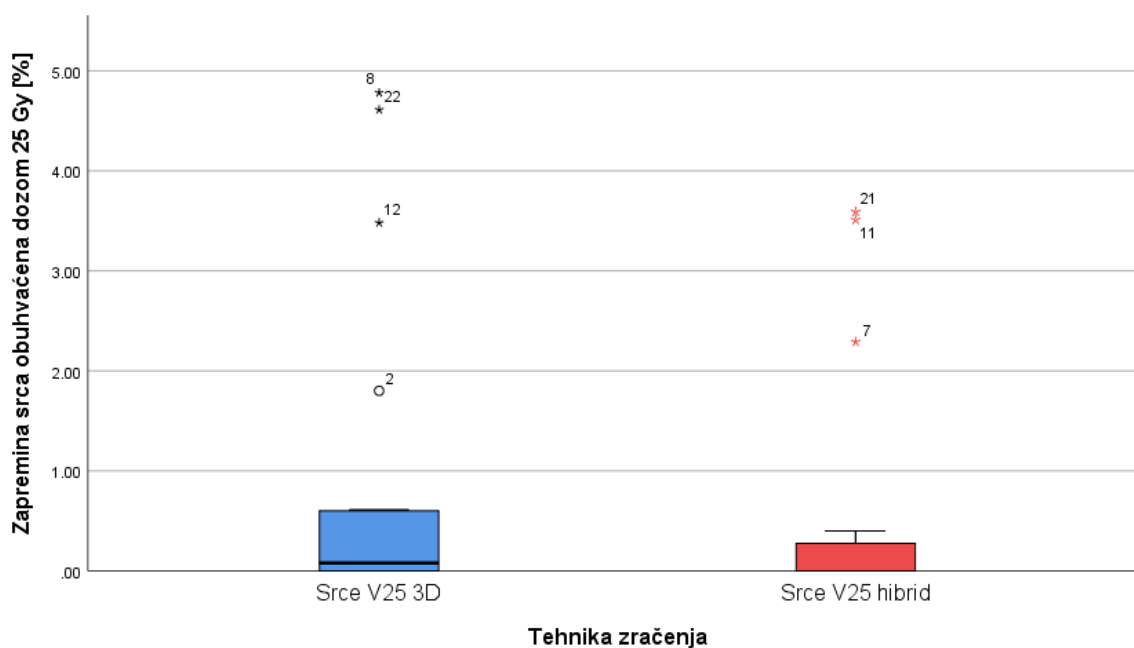
Slika 4.4. Medijana srednjih doza na srce za 3D tehniku i hibrid tehniku

Tabela 5. Statistička značajnost raspodjele podataka za srednju dozu na srce

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
Srce Srednja 3DCRT	p = 0,200
Srce Srednja hibrid	p = 0,200
	T-test za uparene uzorke
Srce Srednja 3DCRT - Srce Srednja hibrid	p = 0,137

Zapremina srca obuhvaćena dozom 25 Gy data je na slici 4.5. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost zapremine srca obuhvaćene sa 25 Gy je 0,85%, medijana zapremine srca obuhvaćene sa 25 Gy je 0,08 sa interkvartilnom razlikom 0,61.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.5) srednja vrijednost zapremine srca obuhvaćene sa 25 Gy je 0,54%, medijana zapremine srca obuhvaćene sa 25 Gy je 0 sa interkvartilnom razlikom 0,29.



Slika 4.5. Medijana zapremine srca obuhvaćene sa 25 Gy za 3D tehniku i hibrid tehniku

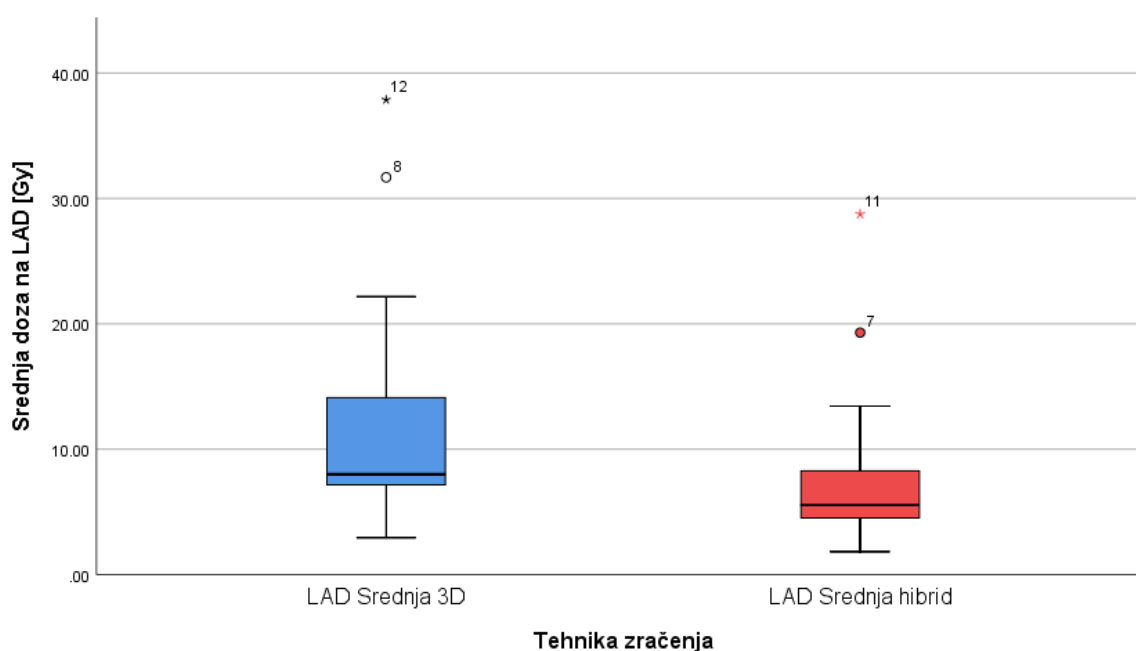
Tabela 6. Statistička značajnost raspodjele podataka za zapreminu srca obuhvaćene sa 25 Gy

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
Srce V25 3DCRT	$p < 0,001$
Srce V25 hibrid	$p < 0,001$
	Vilkokson test pozitivnih rangova
Srce V25 3DCRT - Srce V25 hibrid	$p = 0,004$

#### 4.4. Izodozna obuhvaćenost LAD-a

Srednja doza na LAD data je na slici 4.6. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost srednjih doza na LAD je 11,88 Gy, medijana srednjih doza na LAD je 8,00 Gy sa interkvartilnom razlikom 8,29.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.6) srednja vrijednost srednjih doza na LAD je 7,73 Gy, medijana srednjih doza na LAD je 5,54 Gy sa interkvartilnom razlikom 4,48.



Slika 4.6. Medijana srednjih doza na LAD za 3D tehniku i hibrid tehniku

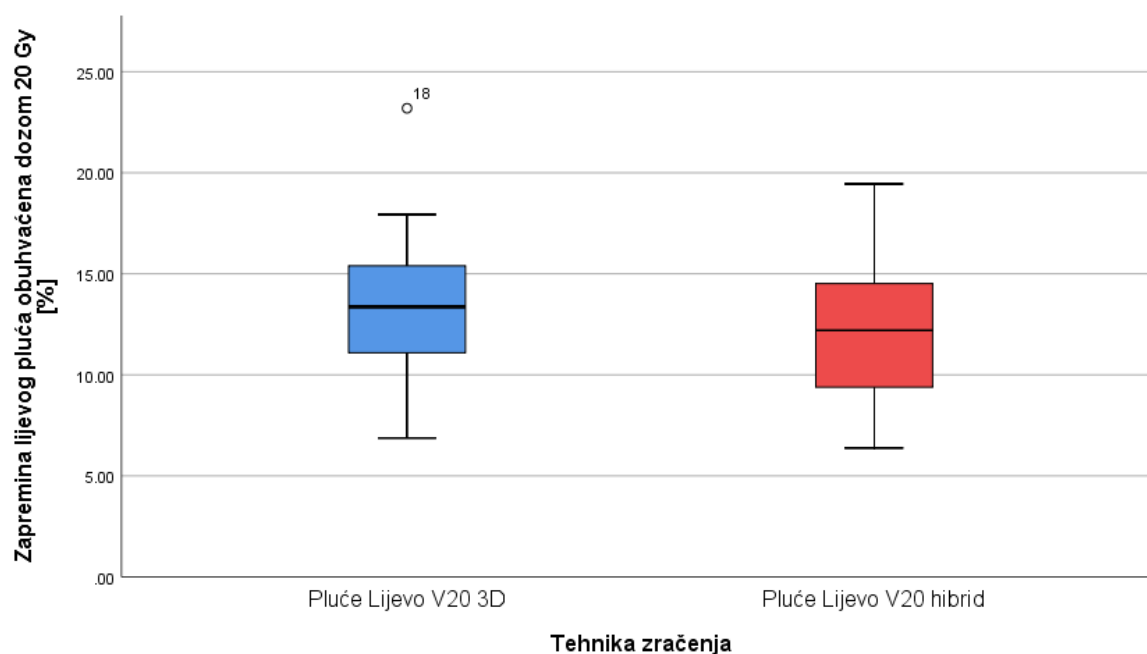
Tabela 7. Statistička značajnost raspodjele podataka za srednje doze na LAD

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
LAD srednja 3DCRT	$p < 0,001$
LAD srednja hibrid	$p < 0,001$
	Vilkokson test pozitivnih rangova
LAD srednja 3DCRT- LAD srednja hibrid	$p < 0,001$

#### 4.5. Izodozna obuhvaćenost lijevog pluća

Zapremina lijevog pluća obuhvaćena dozom 20 Gy data je na slici 4.7. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost zapremine lijevog pluća obuhvaćene sa 20 Gy je 13,26%, medijana zapremine lijevog pluća obuhvaćene sa 20 Gy je 13,36% sa interkvartilnom razlikom 4,74.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.7) srednja vrijednost zapremine lijevog pluća obuhvaćene sa 20 Gy je 12,57%, medijana zapremine lijevog pluća obuhvaćene sa 20 Gy je 12,21% sa interkvartilnom razlikom 5,46.



Slika 4.7. Medijana zapremine lijevog pluća obuhvaćene sa 20 Gy za 3D tehniku i hibrid tehniku

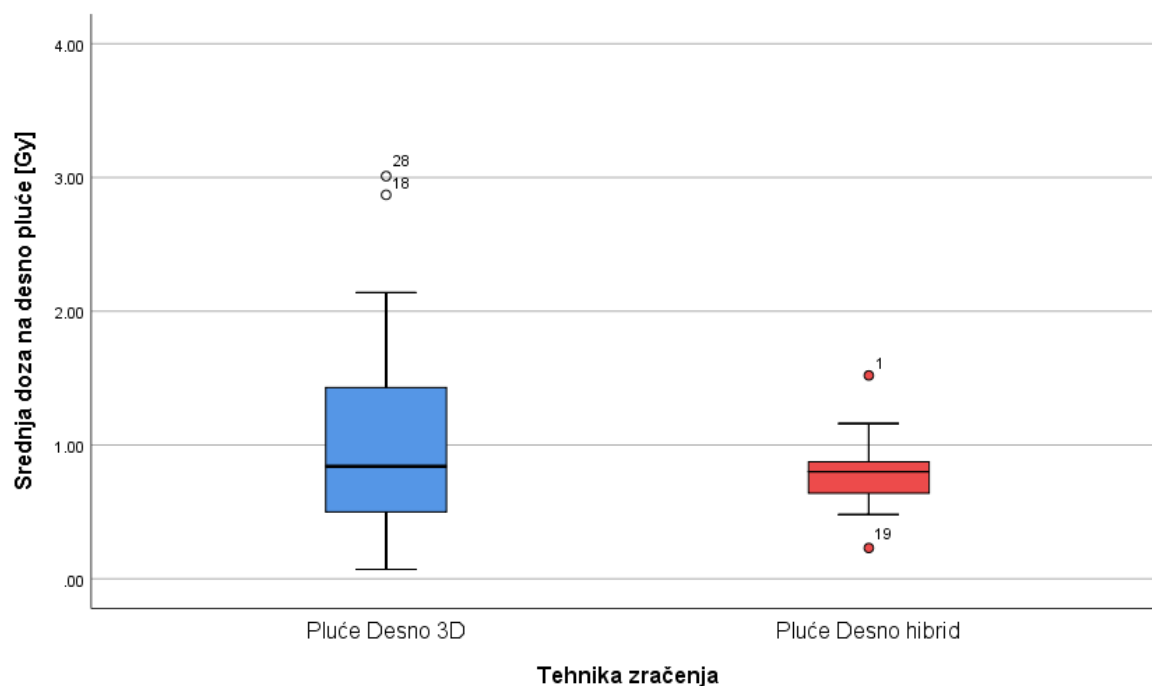
Tabela 8. Statistička značajnost raspodjele podataka za zapreminu lijevog pluća obuhvaćene sa 20Gy

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
Pluće L V25 3DCRT	p = 0,200
Pluće L V25 hibrid	p = 0,200
	T-test za uparene uzorke
Pluće L V25 3DCRT - Pluće L V25 hibrid	p < 0,001

#### 4.6. Izodozna obuhvaćenost desnog pluća

Srednja doza na desno pluća data je na slici 4.8. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost srednjih doza na desno pluća je 2,88 Gy, medijana srednjih doza na desno pluća je 2,61 Gy sa interkvartilnom razlikom 1,72.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.8) srednja vrijednost srednjih doza na desno pluća je 2,42 Gy, medijana srednjih doza na desno pluća je je 2,15 Gy sa interkvartilnom razlikom 1,16.



Slika 4.8. Medijana srednjih doza na desno pluća za 3D tehniku i hibrid tehniku



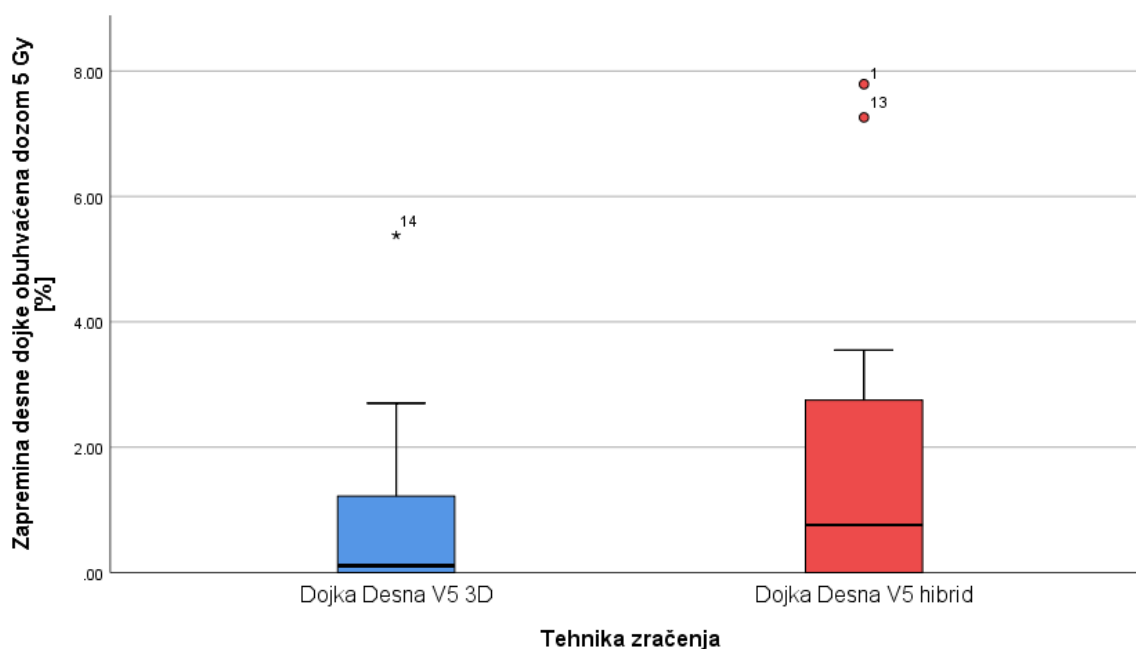
Tabela 9. Statistička značajnost raspodjele podataka za srednju dozu na desno pluće

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
Pluće D srednja 3DCRT	p = 0,082
Pluće D srednja hibrid	p = 0,031
	Vilkokson test pozitivnih rangova
Pluće D srednja 3DCRT - Pluće D srednja hibrid	p = 0,332

#### 4.7. Izodozna obuhvaćenost desne dojke

Zapremina desne dojke obuhvaćena dozom 5 Gy data je na slici 4.9. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost zapremine desne dojke obuhvaćene sa 5 Gy je 0,81%, medijana desne dojke obuhvaćene sa 5 Gy je 0,11% sa interkvartilnom razlikom 1,44.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.9) srednja vrijednost zapremine desne dojke obuhvaćene sa 5 Gy je 1,71%, medijana desne dojke obuhvaćene sa 5 Gy je 0,76% sa interkvartilnom razlikom 2,91.



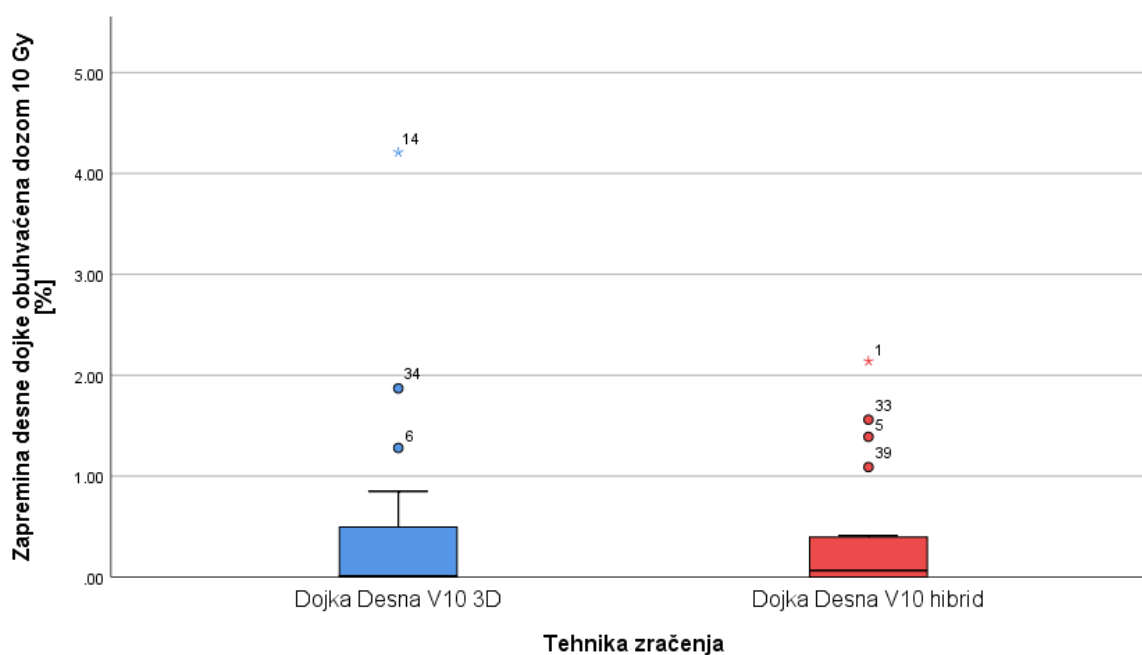
Slika 4.9. Medijana zapremine desne dojke obuhvaćene sa 5 Gy za 3D tehniku i hibrid tehniku

Tabela 10. Statistička značajnost raspodjele podataka za zapreminu desne dojke obuhvaćene sa 5 Gy

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
Dojka D V5 3DCRT	$p = 0,007$
Dojka D V5 hibrid	$p < 0,001$
	Vilkokson test pozitivnih rangova
Dojka D V5 3DCRT - Dojka D V5 hibrid	$p = 0,002$

Zapremina desne dojke obuhvaćena dozom 10 Gy data je na slici 4.10. Za planove urađene 3D tehnikom srednja vrijednost zapremine desne dojke obuhvaćene sa 10 Gy je 0,49%, medijana desne dojke obuhvaćene sa 10 Gy je 0,01% sa interkvartilnom razlikom 0,52.

Za planove urađene hibrid tehnikom (Slika 4.10) srednja vrijednost zapremine desne dojke obuhvaćene sa 10 Gy je 0,40%, medijana desne dojke obuhvaćene sa 10 Gy je 0,07% sa interkvartilnom razlikom 0,40.

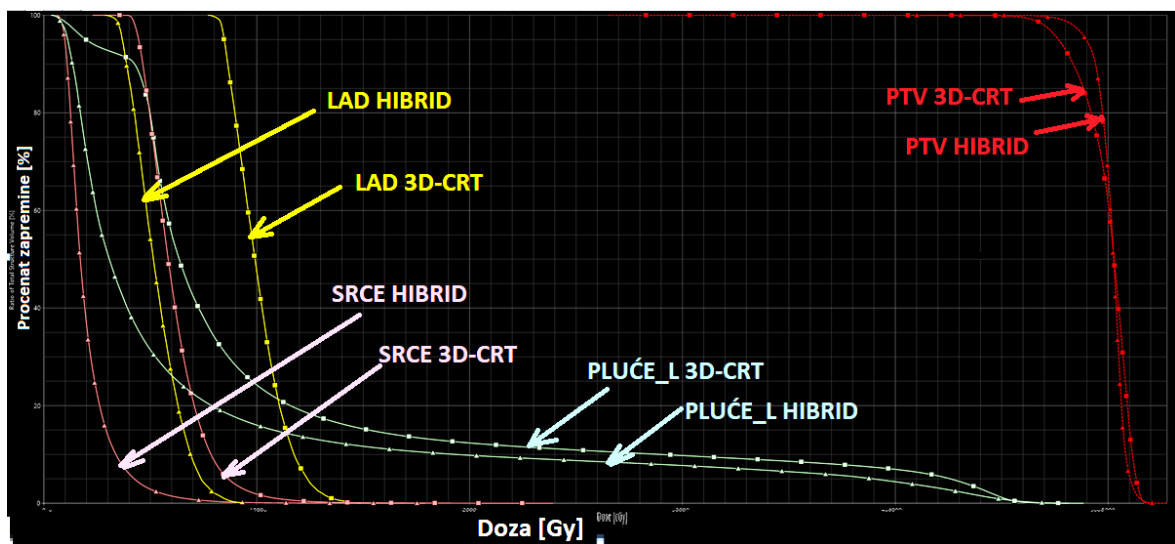


Slika 4.10. Medijana zapremine desne dojke obuhvaćene sa 10 Gy za 3D tehniku i hibrid tehniku

Tabela 11. Statistička značajnost raspodjele podataka za zapreminu desne dojke obuhvaćene sa 10 Gy

	Kolmogorov-Smirnov test normalnosti
Dojka D V10 3DCRT	$p < 0,001$
Dojka D V10 hibrid	$p < 0,001$
	Vilkokson test pozitivnih rangova
Dojka D V10 3DCRT - Dojka D V10 hibrid	$p = 0,414$

Podaci koje smo obrađivali su uzeti iz dozno volumnog histograma (Slika 4.11)



Slika 4.11. Uporedni dozno volumni histogram hibridne i 3D-CRT tehnike planiranja jednog od pacijenata

## 5. Diskusija

Na osnovu slike 4.1 imamo rezultate pokrivenosti PTV-a sa 95%-tnom dozom, uočava se da je hibrid tehnika dala bolje rezultate, statističke značajnosti  $p < 0,001$ . Srednja vrijednost pokrivenosti PTV-a sa 95% propisane doze hibrid tehnike veća je za 2,65% u odnosu na 3D-CRT tehniku što je u skladu sa rezultatima studija Jöst et al. [18], Aly et al. [28], Lamprecht et al. [29], a interkvartilni raspon hibrid tehnike je manji za 0,18, što ukazuje na veću konzistentnost u distribuciji doze. Ovo može biti od posebnog značaja u cilju osiguranja terapijskog efekta na ciljni volumen.

Kako se vidi sa slike 4.2 medijane pokrivenosti doze preko 107% su za 3D-CRT tehniku 0,05% i za hibrid tehniku 0%. Može se zaključiti da 3D-CRT i hibridna tehnika imaju niske vrijednosti pokrivenosti ciljnog volumena većim dozama i da kod hibrid tehnike imamo više od polovine planova ispod doze 107%, što ukazuje na oprezan pristup planiranja.

Osim toga, srednja vrijednost HI takođe je bolja za 0,04 kod hibrid tehnike u poređenju sa 3D-CRT tehnikom, što ukazuje na veću homogenost distribucije doze u ciljnom volumenu i što je u skladu sa studijom Jöst et al. [18]. Srednja vrijednost CI je bolja kod hibrid tehnike u poređenju sa 3D-CRT tehnikom za 0,08 što implicira bolju usklađenost doze obliku PTV-a. Rezultat nije u skladu sa studijom Jöst et al.

Kada je u pitanju opterećenje srca na 25 Gy (Slika 4.5), hibrid tehnika ima statistički značajno manje vrijednosti pokrivenosti ( $p = 0,004$ ). Srednje vrijednosti pokrivenosti srca dozom preko 25 Gy su za 0,31% manje, što se podudara sa studijama Jöst et al., Aly et al., Lamprecht et al.. Medijana hibrid tehnike je 0 i to nam govori da najmanje polovina urađenih planova nema dozu preko 25 Gy, što ukazuje na potencijalno bolju poštedu srca pri korišćenju ove tehnike.

Srednja vrijednost "D srednje" srca (Slika 4.4) je manja za 0,46 Gy kod hibrid tehnike. Rezultati srednjih doza na srce nisu se pokazali statistički značajnim ( $p = 0,137$ ). Ovakvi rezultati su u skladu studije Jöst et al., a nisu u skladu sa studijama Aly et al. i Lamprecht et al.. Visoke interkvartilne razlike (1,72 za 3D-CRT i 1,16 za hibrid) za obe tehnike ukazuju na značajno odstupanje u rezultatima unutar uzorka. Ovo ukazuje na razlike u anatomiji pacijenata.

S druge strane, analiza srednje doze na LAD (Slika 4.6) pokazala je da hibrid tehnika ima, statistički značajno, manje srednje doze ( $p < 0,001$ ). Srednje doze za LAD bile su za 4,15 Gy manje za hibrid tehniku. Ovi rezultati ukazuju da je hibridna tehnika bolja opcija za pacijente s obzirom na kardiovaskularne aspekte.

Kada je u pitanju plućno tkivo, rezultati (Slika 4.7) za lijevo pluće su također statistički značajni ( $p < 0,001$ ) u korist za hibrid tehniku. Srednja vrijednost pokrivenosti lijevog plućnog krila dozom 20 Gy bila je 0,69% manja za hibrid tehniku. Smanjenje zapremine ozračenog plućnog tkiva smanjuje potencijalni rizik od oštećenja pluća i komplikacija kao što je pneumonitis i dr.

Na slici 4.8 vidimo da je srednja doza za desno pluće manja za 0,46 Gy kod hibridne tehnike ( $p = 0,332$ ). Ova p-vrijednost ukazuje da razlike u dozama primljenim u desnom pluću između dvije tehnike su slučajne prirode.

Za planove urađene 3D-CRT tehnikom, rezultati (Slika 4.9) pokazuju da je za 0,9% manja zapremina desne dojke obuhvaćena dozom od 5 Gy. Statistička značajnost od  $p = 0,002$  pokazuje vjerovatnoću da se ove razlike nisu dogodile slučajno. Za zapreminu desne dojke obuhvaćenu dozom od 10 Gy, rezultati (slika 4.10) nisu statistički značajni ( $p = 0,414$ ), hibrid tehnika ima za 0,09% manju zapreminu.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na statistički značajne prednosti hibrid tehnike u poređenju sa 3D-CRT tehnikom u pogledu pokrivenosti PTV-a, smanjenja opterećenja srca i lijevog pluća na velikim dozama, smanjenja srednje doze u koronarnim arterijama. Ove prednosti hibrid tehnike mogu dovesti do poboljšane terapijske efikasnosti i smanjenog rizika od srčanih i plućnih komplikacija kod radioterapijskih pacijenata sa karcinomom lijeve dojke.

## 6. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajne prednosti hibridne tehnike u odnosu na 3D-CRT tehniku. Što se tiče dozne distribucije na organe od rizika, hibridna tehnika je pokazala statistički značajno smanjenje visokih doza na srce, smanjenje srednjih doza na lijevu prednju descendntnu arteriju i smanjenje visokih doza na ipsilateralno pluće u poređenju sa 3D-CRT tehnikom.

Hibridna tehnika je pokazala statistički značajno bolje rezultate u pokrivenosti ciljnog volumena, sa većim postotkom pokrivenosti 95%-tnim dozama i manjim interkvartilnim rasponom. Takođe, hibridna tehnika je omogućila bolju homogenost i konformalnost doze u ciljnom volumenu, što doprinosi efikasnosti terapije.

Važno je naglasiti neka ograničenja našeg istraživanja. Ovo istraživanje je sprovedeno na relativno malom uzorku pacijenata i ono je bilo retrospektivne prirode, temeljeno na analizi dosijea pacijenata. Daljnja prospektivna studija sa većim brojem pacijenata i randomiziranim pristupom može pružiti snažnije dokaze. Takođe, ova studija nije procjenjivala kliničke ishode liječenja poput preživljavanja bez bolesti ili ukupnog preživljavanja, što su važni aspekti u procjeni učinkovitosti terapije.

Treba napomenuti i da su dobijeni rezultati specifični za datu kliničku situaciju i uslove primjene u ovom istraživanju. Rezultati mogu varirati u različitim kliničkim okruženjima, sa drugačijim karakteristikama pacijenata i različitim tehničkim mogućnostima. Svaki pacijent je jedinstven sa svojim karakteristikama tumora i rizicima, te se odluka o odabiru tehnike planiranja mora donijeti nakon pažljive procjene svih relevantnih faktora.

U zaključku, hibridna tehnika planiranja radioterapije, koja kombinuje IMRT i VMAT tehnike, pokazala je značajne prednosti u smanjenju doza na organe od rizika i poboljšanju dozne pokrivenosti ciljnog volumena kod pacijenata sa karcinomom lijeve dojke. Ovi rezultati podržavaju daljnje istraživanje i primjenu ove tehnike u kliničkoj praksi kako bi se postigla bolja terapijska efikasnost i smanjen rizik od srčanih i plućnih komplikacija za ovu grupu pacijenata.

## 7. 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 [<http://globocan.iarc.fr/>]
2. Byers T, Wender RC, Jemal A, Baskies AM, Ward EE, Brawley OW. The American Cancer Society challenge goal to reduce US cancer mortality by 50% between 1990 and 2015: Results and reflections. *CA Cancer J Clin* 2016;66:359-69.
3. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, 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;378:1707-16.
6. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
7. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-21.
8. Hamza HA, Aly MMOM, Soliman MA. Asymmetric open field-in-field can replace wedged fields in tangential whole breast irradiation. *GB Cancer*. 2011;10:250-5.

9. Al-Rahbi ZS, Al Mandhari Z, Ravichandran R, Al-Kindi F, Davis CA, Bhasi S, et al. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy isocentric field plans and field in field (FIF) forward plans in the treatment of breast cancer. *J Med Phys.* 2013;38:22–9.
10. Kivanc H, Gultekin M, Gurkaynak M, Ozyigit G, Yildiz F. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for left-sided chest wall and lymphatic irradiation. *J Appl Clin Med Phys.* 2019; 20: 36–44.
11. Oechsner M, Dusberg M, Borm K J, Combs S E, Wilkens J J, Duma M N. Deep inspiration breath-hold for left-sided breast irradiation: Analysis of dose-mass histograms and the impact of lung expansion. *Radiat Oncol.* 2019; 14: 109.
12. Byrne M, Archibald-Heeren B, Hu Y, Fong A, Chong L, Teh A. Comparison of semiautomated tangential VMAT with 3DCRT for breast or chest wall and regional nodes. *J Appl Clin Med Phys.* 2018; 19(5):684-693
13. Karpf D, Sakka M, Metzger M, Grabenbauer GG. Left breast irradiation with tangential intensity modulated radiotherapy (t-IMRT) versus tangential volumetric modulated arc therapy (t-VMAT): trade-offs between secondary cancer induction risk and optimal target coverage. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):156
14. Hacıislamoglu E, Cinar Y, Gurcan F, Canyilmaz E, Gungor G, Yoney A. Secondary cancer risk after whole-breast radiation therapy: field-in-field versus intensity modulated radiation therapy versus volumetric modulated arc therapy. *Br J Radiol.* 2019; 10: 1102.
15. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):987-98.
16. Filippi AR, Ragona R, Piva C et al Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(1):161–168.
17. Lin J, Yeh D, Yeh H et al Dosimetric comparison of hybrid volumetric-modulated arc therapy, volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy for left-sided early breast cancer. *Med Dosim.* 2015; 40(3):262–267.



18. Jost V, Kretschmer M, Sabatino M et al Heart dose reduction in breast cancer treatment with simultaneous integrated boost: comparison of treatment planning and dosimetry for a novel hybrid technique and 3D-CRT. *Strahlenther Onkol.* 2015; 191:734–741
19. Balaji K, Yadav P, Balaji Subramanian S et al Hybrid volumetric modulated arc therapy for chest wall irradiation: for a good plan, get the right mixture. *Phys Med.* 2018; 52:86–92.
20. Ramasubramanian V, Balaji K, Subramanian S, Sathiya K, Thirunavukarasu M, Radha CA. Hybrid volumetric arc therapy for whole breast irradiation: a dosimetric comparison of different arc designs. *Radiol Med (Torino)* 2019; 124: 546–54.
21. Sudha SP, Seenisamy R, Bharadhwaj K. Comparison of dosimetric parameters of volumetric modulated arc therapy and three-dimensional conformal radiotherapy in postmastectomy patients with carcinoma breast. *J Cancer Res Ther.* 2018; 14(5):1005-1009.
22. Trokić D, Jaroš D, Kreća B. Radioterapija tumora dojke. In: Mileusnić D, Marošević G, Durbaba M, urednici. *Radijaciona Onkologija.* Banja Luka: Medicinski Fakultet Banja Luka; 2020. 262-287.
23. Jaroš D. Radioterapija karcinoma lijeve dojke u dubokom udisaju nakon poštredne operacije: redukcija doze na organe od rizika. *Doktorski rad.* Banja Luka 2022: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet.
24. Petrović B. *Fizičke osnove radioterapije,* Novi Sad 2018; Prirodno-matematički fakultet, Departman za fiziku.
25. Radiation therapy oncology group. Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definitions. <http://www.rtog.org/CoreLab/>.
26. 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.
27. 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
28. Aly MM, Glatting G, Jahnke L, Wenz F, Abo-Madyan Y. Comparison of breast simultaneous integrated boost (SIB) radiotherapy techniques. *Radiat Oncol.* 2015 Jul 9;10:139.

29. Lamprecht B, Muscat E, Harding A, Howe K, Brown E, Barry T, Mai GT, Lehman M, Bernard A, Hargrave C, Harvey J. Comparison of whole breast dosimetry techniques - From 3DCRT to VMAT and the impact on heart and surrounding tissues. *J Med Radiat Sci.* 2022 Mar;69(1):98-107.

## Biografija



Petar Janjić je rođen 23. januara 1987. godine u Gradišci. Završio je Gimnaziju Gradiška te nakon toga upisao Prirodno-matematički fakultet u Banja Luci. Na tom fakultetu je stekao zvanje diplomiranog fizičara.

Nakon završetka studija, Petar je započeo svoju profesionalnu karijeru u obrazovanju. Radio je kao profesor fizike u gimnazijama u Gradišci i Banja Luci tokom osam godina.

Godine 2020. Petar je napravio promjenu u svojoj karijeri i prešao u medicinsku fiziku. Trenutno je zaposlen u centru za radioterapiju IMC Banja Luka, gde se posvećuje istraživanju i primjeni fizike u liječenju onkoloških pacijenata.

Takođe, Petar je 2020. nastavio svoje obrazovanje na master studijama iz medicinske fizike na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu.

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

*Redni broj:*

**RBR**

*Identifikacioni broj:*

**IBR**

*Tip dokumentacije:*

Monografska dokumentacija

**TD**

*Tip zapisa:*

Tekstualni štampani materijal

**TZ**

*Vrsta rada:*

Master rad

**VR**

*Autor:*

Petar Janjić

**AU**

*Mentor:*

Prof. dr Nataša Todorović/doc. dr Goran Kolarević

**MN**

*Naslov rada:*

Poređenje dozne raspodjele hibridnog (IMRT+VMAT) i 3D konformalnog plana kod respiratorno sinhronizovane radioterapije lijeve dojke

**NR**

*Jezik publikacije:*

srpski (latinica)

**JP**

*Jezik izvoda:*

srpski/engleski

**JI**

*Zemlja publikovanja:*

Srbija

**ZP**

*Uže geografsko područje:*

Vojvodina

**UGP**

*Godina:*

2023

**GO**

*Izdavač:*

Autorski reprint

**IZ**

*Mesto i adresa:*

Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

**MA**

*Fizički opis rada:*

7 poglavlja/42 strane/15 slika/11 tabela/11 grafika

**FO**

*Naučna oblast:*

Radioterapija

**NO**

*Naučna disciplina:*

Medicinska fizika

**ND**

*Predmetna odrednica/ ključne reči:*

Radioterapija, planiranje tretmana, hibrid plan

**PO**

**UDK**

*Čuva se:*

Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu

**ČU**

*Važna napomena:*

nema

**VN**

*Izvod:*

U radu su potvrđene određene prednosti hibrid tehnike u odnosu na 3D tehniku kod radioterapije lijeve dojke u dubokom udisaju.

**IZ**

*Datum prihvatanja teme od NN veća:*

2023.

**DP**

*Datum odbrane:*

Septembar 2023.

**DO**

*Članovi komisije:*

**KO**

*Predsednik:*

Prof. dr Miodrag Krmar

član: Prof. dr Jovana Nikolov  
član: Prof. dr Viktor Til

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

*Accession number:*  
**ANO**

*Identification number:*  
**INO**

*Document type:* Monograph publication  
**DT**

*Type of record:* Textual printed material  
**TR**

*Content code:* Master paper  
**CC**

*Author:* Petar Janjić  
**AU**

*Mentor/comentor:* Prof. dr Nataša Todorović/doc. dr Goran Kolarević  
**MN**

*Title:* Comparison of dose distribution of hybrid (IMRT+VMAT) and 3D  
**TI** conformal treatment planning in respiratory-synchronized radiotherapy of left breast

*Language of text:* Serbian (Latin)  
**LT**

*Language of abstract:* English  
**LA**

*Country of publication:* Serbia  
**CP**

*Locality of publication:* Vojvodina  
**LP**

*Publication year:* 2023  
**PY**

*Publisher:* Author's reprint  
**PU**

*Publication place:* Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad  
**PP**

*Physical description:* 7 chapters/42 pages/15 pictures/11 tables/11 graphs  
**PD**

*Scientific field:* Radiotherapy  
**SF**

*Scientific discipline:* Medical physics  
**SD**

*Subject/ Key words:* Radiotherapy, treatment planning, hybrid plan  
**SKW**

**UC**

*Holding data:* Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4  
**HD**

*Note:* none  
**N**

*Abstract:* The paper has verified specific benefits of the hybrid approach compared to  
**AB** the 3D method for left breast radiotherapy during deep inspiration breath-hold.

*Accepted by the Scientific Board:* 2023.  
**ASB**

*Defended on:*

September 2023.

**DE**

*Thesis defend board:*

*President:*

Prof. dr Miodrag Krmar

*Member:*

Prof. dr Jovana Nikolov

*Member:*

Prof. dr Viktor Til