

Razlika u ozračenju rizičnih organa kod radioterapije dojke nakon radikalne i poštedne operacije

Kurtović, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:015392>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ
MEDICINA

Ivana Kurtović

RAZLIKA U OZRAČENJU RIZIČNIH
ORGANA KOD RADIOTERAPIJE DOJKE
NAKON RADIKALNE I POŠTEDNE
OPERACIJE

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ
MEDICINA

Ivana Kurtović

RAZLIKA U OZRAČENJU RIZIČNIH
ORGANA KOD RADIOTERAPIJE DOJKE
NAKON RADIKALNE I POŠTEDNE
OPERACIJE

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek.

Mentorica: doc. dr. sc. Josipa Flam, dr. med.

Rad ima 27 listova, 8 tablica i 2 slike.

ZAHVALA

Prije svega, zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Josipi Flam, dr. med., na nesebičnoj pomoći i svakom savjetu prilikom izrade ovog rada.

Hvala dr. sc. Kristini Kralik na pomoći prilikom obrade statističkih podataka, te Dominiku i Benjaminu koji su svojim računalnim vještinama pomogli u rješavanju tehničkih poteškoća.

Nadalje, najveće hvala mojoj obitelji, koja je od početka vjerovala u moj uspjeh, pružala mi ogroman vjetar u leđa kroz sve ove godine i sa mnom došla do cilja. Hvala Benjaminu na velikoj podršci i ljubavi. Sretna sam što vas imam!

Hvala i prijateljima koji su obilježili studij svojom pomoću, smijehom i lijepim trenucima.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Terapijske opcije kod karcinoma dojke.....	1
1.1.1. Kirurško zbrinjavanje karcinoma dojke.....	1
1.1.2. Kemoterapija	3
1.1.3. Endokrina terapija	3
1.2. Radioterapija	3
1.2.1. Neželjeni učinci radioterapije, organi od rizika i moguće komplikacije	4
1.2.2. Planiranje zračenja	6
2. CILJ	9
3. ISPITANICI I METODE.....	10
3.1. Ustroj studije	10
3.2. Ispitanici	10
3.3. Metode	10
3.4. Statističke metode	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA	16
6. ZAKLJUČAK	20
7. SAŽETAK.....	21
8. SUMMARY	22
9. LITERATURA	23

POPIS KRATICA

AC – adjuvantna kemoterapija (engl. *adjuvant chemotherapy*)

ALND – disekcija aksilarnih limfnih čvorova (engl. *axillary lymph node dissection*)

CTV – klinički ciljani volumen, sadrži GTV i dodatnu marginu (engl. *clinical target volume*)

DIBH – zadržavanje daha u dubokom inspiriju (engl. *deep inspiration breath hold*)

GTV – volumen makroskopski vidljivog tumora na snimkama dobivenim slikovnim tehnikama (engl. *gross tumor volume*)

Gy – grej; mjerna jedinica za apsorbiranu dozu ionizirajućeg zračenja (engl. *gray*)

HER2+ – tumor pozitivan na receptor za ljudski epidermalni faktor rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*)

IMRT – radioterapija modulirana intenzitetom (engl. *intensity-modulated radiation therapy*)

NAC – neoadjuvantna kemoterapija (engl. *neoadjuvant chemotherapy*)

nDIBH – zadržavanje daha u nedubokom inspiriju (engl. *non-deep inspiration breath hold*)

OAR – organi od rizika (engl. *organs at risk*)

PRV – uključivanje OAR u marginu zračenja (engl. *planning organ at risk volume*)

PTV - planirani ciljni volumen (engl. *planning target volume*)

RIHD – bolest srca uzrokovana zračenjem (engl. *radiation induced heart disease*)

RILI – ozljeda pluća izazvana zračenjem (engl. *radiation induced lung injury*)

SLN – sentinel limfni čvor (engl. *sentinel lymph node*)

SLNB – biopsija sentinel limfnog čvora (engl. *sentinel lymph node biopsy*)

TNBC – trostruko negativni karcinom dojke (engl. *triple-negative breast cancer*)

VMAT – volumetrijska terapija modulirana lukom (engl. *volumetric modulated arc therapy*)

3D-CRT – 3D konformalna radioterapija (engl. *3D conformal radiation therapy*)

1. UVOD

Karcinom dojke jedan je od najčešćih karcinoma današnjice, s više od 2 milijuna novodijagnosticiranih slučajeva u 2020. godini, osobito kod žena. Incidencija i stopa smrti porasle su u posljednja tri desetljeća (1). Dio ovog porasta može biti pripisan napretku prilikom detekcije, ali neki, posebno u slabije razvijenim zemljama, mogu biti posljedica promjena u obrascima plodnosti žena zajedno s promjenama načina života. Razvijene zemlje imaju najviše stope incidencije karcinoma dojke. Stope mortaliteta široko se razlikuju na globalnoj razini, ali najviše su u socioekonomski nerazvijenim područjima, kao posljedica nedostatka rane dijagnostike i pravovremenog liječenja (2).

1.1. Terapijske opcije kod karcinoma dojke

Činjenica da je karcinom dojke jedan od najčešće dijagnosticiranih karcinoma današnjice, rezultirala je potrebom za razvojem različitih terapijskih opcija, o kojima odluku donosi multidisciplinarni tim. Liječenje karcinoma dojke zasniva se kirurškom zbrinjavanju, kemoterapiji, radioterapiji, uz dodatne mogućnosti kao što su endokrina, ciljana terapija te imunoterapija.

Izbor načina liječenja temelji se na stupnju, stadiju i molekularnoj podvrsti karcinoma dojke, kako bi se ostvarila što je više moguća personalizirana, sigurna i uspješna terapija.

Kirurško zbrinjavanje temelj je liječenja karcinoma dojke koji nije metastazirao, a neoadjuvantna sistemska kemoterapija pomaže u redukciji veličine karcinoma i smanjuje potrebu za disekcijom aksilarnih limfnih čvorova (ALND, prema engl. *axillary lymph node dissection*). Sistemske liječenje koristi se kao terapija izbora za metastatski karcinom dojke, a kirurško se liječenje koristi naknadno u sklopu palijativne terapije. Endokrina, ciljana terapija i imunoterapija predstavljaju dodatne terapijske opcije za pacijente s nemetastatskim i metastatskim oblikom karcinoma dojke (3, 4).

1.1.1. Kirurško zbrinjavanje karcinoma dojke

Kirurško se liječenje karcinoma dojke znatno promijenilo kroz povijest pa sve do danas. U početku je uključivalo veliki kirurški zahvat praćen dugom hospitalizacijom, dok se danas postupak provodi puno brže, s vrlo dobrim oporavkom. Zahvaljujući studijama koje su retrospektivno provedene, te napredovanju međunarodne suradnje, smjernice se neprestano mijenjaju. S obzirom na činjenicu

da karcinom dojke svrstavamo u heterogeni oblik bolesti, potreban je personalizirani pristup pacijentu, stoga je razvijeno više od jednog kirurškog rješenja koje nosi jednaku sigurnost za pojedinog pacijenta. Kako bi se postigao optimalan tretman i kontrola kvalitete, potrebni su detaljni algoritmi za operaciju dojke i aksile (5). U skupinu kirurških metoda ubrajamo mastektomiju, poštednu operaciju dojke, biopsiju sentinel limfnog čvora te disekciju aksile.

Radikalna mastektomija prvi je puta opisana još u 19. stoljeću, te je uključivala resekciju cijele dojke u bloku, m. pectoralis major i limfadenektomiju. Takav je pristup posljedično uključivao vrlo visok morbiditet kao i značajne kozmetičke deformitete. Danas, radikalna mastektomija podrazumijeva eliptični rez, te uklanjanje cijelog tkiva dojke uz očuvanje opskrbe krvlju kože iznad. Osim toga, rez uključuje i odizanje uniformnih režnjeva koji se obično kreću između 5 mm i 1,0 cm. Postoje i dva dodatna oblika mastektomije koji uključuju poštedu kože i bradavice. Takvi se zahvati izvode s trenutnom rekonstrukcijom (6, 7). Radikalna mastektomija preporučena je pacijentima čija je veličina tumora veća od 5 cm, koji imaju dva ili više tumorskih tkiva u različitim dijelovima dojke, mikrokalciфикate, lokalne recidive, zatim trudnicama, itd.

Za poštedni operativni zahvat još se koriste i pojmovi kvadrantektomija, lumpektomija ili djelomična mastektomija. Navedeni pojmovi mogu malo varirati u tehnici, ali zadržavaju isti cilj, a to je očuvanje dojke. Kvadrantektomija podrazumijeva eksciziju tumora, uključujući rub od 2 do 3 cm, pektoralnu fasciju te kožu iznad. S druge strane, lumpektomija indicira manje izdašnu eksciziju tkiva s pripadajućim rubom od 1 cm (6, 8).

Biopsija sentinel limfnog čvora (SLNB, prema engl. *sentinel lymph node biopsy*) ključna je komponenta određivanja stadija u bolesnika s ranim stadijem karcinoma dojke. Sentinel limfni čvor prvi je limfni čvor u kojemu se pojavljuju stanice raka, šireći se iz primarne neoplazme. SLNB minimalno je invazivna procedura, stoga je uvelike zamijenila aksilarnu disekciju limfnih čvorova (ALND) kako se ne bi morala izvoditi u slučaju ranog stadija karcinoma dojke (9). Najčešće se SLN (engl. *sentinel lymph node*) identificira ubrizgavanjem metilenskog modrila u subdermalni pleksus areole. Zatim se koristi gama sonda za određivanje lokacije istoga (6).

Kao što je spomenuto, ALND uvelike je zamijenjen SLNB-om, za pacijente s ranim stadijem karcinoma dojke, no još uvijek igra važnu ulogu u kirurškom liječenju karcinoma dojke. Informacije dobivene patološkim pregledom uklonjenih limfnih čvorova pomažu u određivanju patološkog stadija bolesti i sastavni su dio liječenja karcinoma dojke. Neke od poznatih

komplikacija nakon ALND-a su infekcija rane, limfedem ruke, limfangitis, utrnulost ruke te ograničenje pokreta (10).

1.1.2. Kemoterapija

Modaliteti kemoterapije kod karcinoma dojke uključuju neoadjuvantnu kemoterapiju (NAC, prema engl. *neoadjuvant chemotherapy*), čiji je cilj smanjiti veličinu tumora prije operativnog liječenja, te adjuvantnu kemoterapiju (AC, prema engl. *adjuvant chemotherapy*), koja reducira preostale tumorske stanice nakon operacije. Primjena iste može smanjiti rizik od recidiva za oko 30% kod ranog stadija karcinoma.

NAC može smanjiti stadij karcinoma dojke i aksile, a isto tako i pretvoriti neoperabilan karcinom u operabilan te eliminirati mikrometastatske lezije. NAC preporučuje se pacijentima čiji je tumor velik, agresivnog podtipa (posebno kod trostruko negativnog – TNBC i HER-2 pozitivnog karcinoma), te ukoliko su aksilarni limfni čvorovi višestruko zahvaćeni.

AC obično se preporučuje 3-4 tjedna nakon operacije. Istraživanja su pokazala je kako vremenski razmak između operativnog zahvata i AC duži od 91 dan povezan s lošijim preživljenjem. Stoga se kašnjenja s uvođenjem iste, duža od tri mjeseca, smatraju neprihvatljivima (3, 11).

1.1.3. Endokrina terapija

Endokrina terapija jedna je od najbolje podnošljivih dostupnih terapija karcinoma. Zanimanje za ovu vrstu terapije započelo je nakon što je u 19. stoljeću dokazan pozitivan utjecaj bilateralne ovariektomije na razvoj lezija karcinoma dojke kod žena s uznapredovalim stadijem. Daljnjim istraživanjem antihormonalnih tvari, otkriveno je kako samo pacijenti s izraženim hormonskim receptorima imaju korist od ove vrste terapije. Tamoksifen, inhibitori aromataze i fulvestrant glavni su lijekovi koji se desetljećima koriste u liječenju pacijenata s tipom karcinoma osjetljivim na endokrinu terapiju. U današnje se vrijeme istražuju novi signalni putevi u svrhu napretka ciljne terapije i poboljšanja ishoda (12).

1.2. Radioterapija

Radioterapija u svojoj osnovi koristi visokoenergetske zrake ili čestice koje uništavaju stanice raka. Zračenje smanjuje stope lokalnog recidiva i povećava specifično preživljenje kod pacijenata s

ranim stadijem karcinoma nakon poštudne operacije dojke. Također, povećava stopu preživljenja kod pacijenata s pozitivnim limfnim čvorovima, koji su primarno podvrgnuti radikalnoj operaciji dojke (13).

Cilj je radioterapije ostvariti što bolju pokrivenost ciljnih organa uz maksimalnu poštedu zdravoga tkiva, prvenstveno srca i pluća. Prema suvremenim smjericama, zračenje je indicirano pacijentima nakon operativnog zahvata ukoliko se prethodno radilo o poštednoj operaciji dojke, kako bi se reducirala vjerojatnost recidiva, ako je prilikom operativnog zahvata izvedena mastektomija s patohistološki potvrđenim T3 stadijem karcinoma, te ukoliko je prisutnost stanica karcinoma potvrđena u aksilarnim limfnim čvorovima. Doza koja je preporučena iznosi 43,2 Gy u 16 frakcija.

Preporuka je korištenje trodimenzionalne konformne radioterapije (3D-CRT) ili drugih suvremenih modaliteta (IMRT, VMAT ili brahiterapije). Na taj se način postiže kontrola doza isporučenih na ciljne volumene i okolna zdrava tkiva. Dostupne su također i međunarodno priznate granične vrijednosti za opis pokrivenosti dozom, te doze koje primaju zdrava tkiva (14).

Dodatno pojačano zračenje (boost) na području gdje je uklonjen tumor, poznato i kao ležište tumora, često se preporučuje ukoliko postoji visok rizik od recidiva. Prema trenutnim smjericama, preporučuje se ženama mlađim od 50 godina, pacijentima koji imaju TM gradus 3 ili blizak resekcijski rub. Najčešće se provodi nakon završetka tretmana cijele dojke. Koristi se isti stroj, s manjim količinama zračenja usmjerenim na samo ležište tumora. Prema istraživanju provedenom u siječnju 2023., preporučeno je da se ciljni volumen pojačanog zračenja i isporučena doza svedu na minimum (15).

1.2.1. Neželjeni učinci radioterapije, organi od rizika i moguće komplikacije

Iako su dobrobiti postoperativne radioterapije vrlo dobro poznate, podvrgavanje zračenju može rezultirati raznim komplikacijama koje u konačnici mogu umanjiti kvalitetu života pacijenata kao i vjerojatnost preživljenja (16).

Tumorsko i zdravo tkivo vrlo su usko povezani. Pri isporuci tumoricidne doze na tumorsko tkivo, neizbježno se ozračuje dio zdravog tkiva. Organe koji su u neposrednoj blizini tumora nazivamo organima od rizika (OAR, prema engl. *organs at risk*). Upravo zbog toga, prilikom planiranja zračenja, pokušava se što više osigurati pošteda okolnog zdravog tkiva kako bi se smanjila učestalost i ozbiljnost mogućih komplikacija (17). Stope rizika za razvoj istih ostaju povišene

godinama nakon završetka radioterapije. Dok udaljeni organi i veliki dijelovi organa u blizini primaju doze zračenja u rasponu od nekoliko cGy do nekoliko Gy, mali dijelovi obližnjih organa često su izloženi jednakim dozama zračenja koje prima i sami tumor, što može dosezati i do 50 Gy. To se posebno odnosi na srce, ipsilateralno pluće te koštanu srž. Na temelju starijih studija, rizik od ishemijske bolesti srca ili iznenadne srčane smrti, raste proporcionalno za 6,4-16,5 % za svaki Gy zračenja kojega apsorbira cijelo srce. Posebno veliki rizik predstavljaju pacijenti koji imaju karcinom lijeve dojke jer je iznimno teško prilagoditi dozu koja bi djelovala tumoricidno, a u isto vrijeme i protektivno za srce. Uz sve to, sistemske terapije podliježu kumulativnom učinku (12, 13).

Ozljeda pluća izazvana zračenjem (RILI, prema engl. *radiation induced lung injury*) jedna je od najčešćih komplikacija koje nastaju za vrijeme radioterapije dojke. Ozljeda podliježe dvjema fazama, prva je akutna i naziva se još i radijacijski pneumonitis. Javlja se unutar prvih šest mjeseci nakon RT dojke, a obilježena je upalom pluća praćenom simptomima kao što su dispneja, kašalj i ponekad pleuralni izljev. Druga je kasna faza, nazvana još i radijacijska fibroza pluća, koja dovodi do ireverzibilnog oštećenja plućnog tkiva. Uzimajući u obzir trenutne smjernice, ne postoje jednoglasno priznate preporuke za dozu isporučenu na ipsilateralno pluće. Meta-analiza provedena 2013. godine predlaže prag pri kojemu V20 Gy ne bi trebao prelaziti 30 % (18). Danas postoji nekoliko načina smanjenja izloženosti pluća prilikom radioterapije raka dojke; minimiziranje opsega ozračenih regija, prilagodba disanja, ležeći ili bočni položaj pacijenta kao i poštedne terapijske tehnike (19).

Bolest srca uzrokovana zračenjem (RIHD, prema engl. *radiation induced heart disease*) nastaje kao posljedica aktivacije akutnog upalnog odgovora ozračenog tkiva i povećanog otpuštanja upalnih citokina i čimbenika rasta. Izravno oštećenje vaskularnog endotela pogoduje aktivaciji trombocita i gubitku vazodilatacijskih faktora porijeklom iz endotela. Posljedična vazokonstrikcija i protromboza dovode do hipoperfuzije, mikrovaskularne tromboze i stanične smrti izazvane ishemijom. Osim toga, dolazi i do aktivacije miofibroblasta koji uzrokuju povećanu sintezu kolagena u izvanstaničnom matriksu i naknadno pogoršanje elastične strukture krvnih žila. Rezultat ovog procesa je arterijska rigidnost, koja dodatno pogoduje ishemiji, remodeliranju ventrikula i mogućem zatajenju srca. RIHD je spor, ali stalno napredujući proces, stoga je minimiziranje negativnog utjecaja radioterapije iznimno važan izazov. Trenutno se optimalnom

tehnikom za smanjenje izloženosti srca zračenju pokazala tehnika odvajanja stijenke prsnog koša od srca u ležećem položaju pomoću dubokog udaha (DIBH, prema engl. *deep inspiration breath hold*). Prilikom udaha, srce i dijafragma pomiču se prema dolje, čime se povećava udaljenost između srca i stijenke prsnog koša (20).

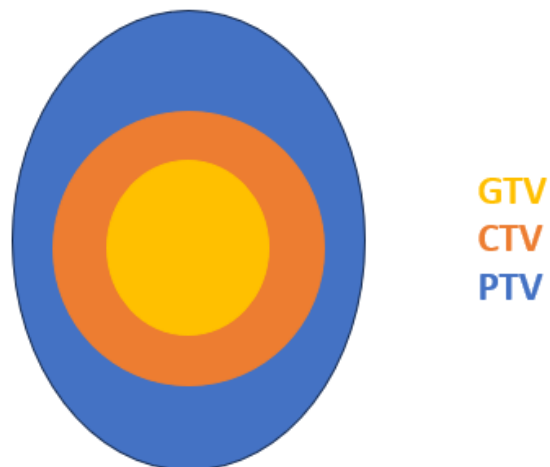
Uzimajući u obzir činjenicu da je glavni cilj radioterapije povećati stopu izlječenja i produžiti preživljenje, briga i rasprava o dugoročnim zdravstvenim rizicima postaje sve važnija. Suvremene terapijske tehnike nude mogućnost smanjenja izloženosti najkritičnijih organa na uštrb manje kritičnih, no do danas još uvijek nedostaju sustavne i kvantitativne procjene dugoročnih rizika (21).

1.2.2. Planiranje zračenja

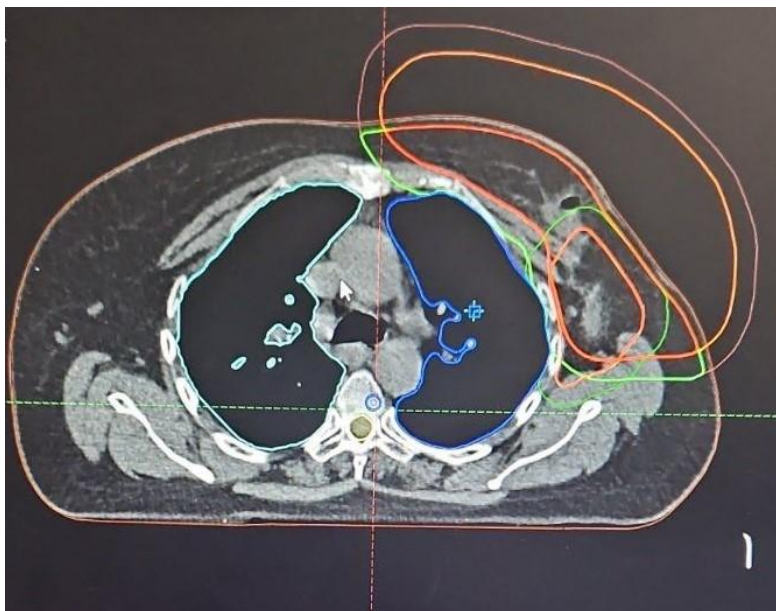
Kao što je spomenuto, cilj je radioterapije isporučiti određenu dozu zračenja na tumorsko tkivo te na taj način uništiti tumorske stanice, te u isto vrijeme maksimalno očuvati stanice zdravog tkiva kako bi se, što je više moguće, spriječila pojava neželjenih učinaka.

Tijekom planiranja, iznimno je važno pacijenta pravilno uklopiti u 3D prostor. Ova činjenica zahtijeva dodatne napore i čini glavnu razliku u usporedbi s ostalim dijagnostičkim metodama. Uspješnost izvođenja radioterapije zahtijeva da pacijent bude postavljen pouzdano i reproducibilno u odnosu na stroj, najčešće linearni akcelerator. Najjednostavnija je metoda locirati pacijenta tako da centar rotacije stroja leži unutar cilja.

Postoje tri glavna volumena koja se uzimaju u obzir prilikom planiranja radioterapije. Prvi je položaj i proširenost primarnog tumora, koji možemo vidjeti na dijagnostičkoj slici ili palpirati, a poznat je kao GTV (engl. *gross tumor volume*). Drugi volumen okružuje GTV i opisuje opseg mikroskopskog širenja tumora, koji se ne može zamisliti i poznat je kao CTV (engl. *clinical target volume*). U konačnici, nakon definiranja prvih dvaju volumena, dodaje se posljednji, koji podrazumijeva kliničke nesigurnosti prilikom planiranja ili isporuke što može uključivati disanje, otkucaje srca, itd. Taj se volumen označava kao PTV (engl. *planning target volume*) (17).



Slika 1. Shematski prikaz osnovnih volumena prilikom planiranja radioterapije (izradila autorica rada).



Slika 2. Slikovni prikaz osnovnih volumena prilikom planiranja radioterapije (fotografirala autorica rada).

OAR (engl. *organs at risk*) predstavlja zdravo tkivo koje se nalazi u neposrednoj blizini tumora i čija osjetljivost na zračenje utječe na planiranje zračenja ili na propisanu dozu zračenja. Prilikom radioterapije dojke, organima od rizika smatramo srce, pluća te kralježničnu moždinu. Organi koji

se nalaze u neposrednoj blizini trebaju biti uvršteni u marginu zračenja, što je analogno PTV margini oko CTV-a, iz čega proizlazi PRV (engl. *planning organ at risk volume*). Korisno je stvoriti PRV oko rizičnih organa čije je oštećenje iznimno opasno, a posebno na mjestima gdje bi gubitak određene količine normalnog tkiva doveo do ozbiljnih kliničkih manifestacija. Dobar primjer je oštećenje kralježnične moždine, čije oštećenje može rezultirati brojim komplikacijama za samog pacijenta. Oko kralježnične moždine stoga je preporučljivo dodati PRV prilikom planiranja terapije, ako su predviđene doze koje premašuju toleranciju iste.

Tablica 1. Ograničenja doze za planiranje 3D CRT i IMRT (22).

Organ	Parametar	Doza (cGy)	Volumen (%)
Ipsilateralno pluće Kontralateralno pluće	Srednja doza Srednja doza	2000 2000	30 33% volumena (PTV-a za pluća)
Srce	Srednja doza	3500	Manje od propisane doze
Kralježnična moždina	Maksimalna doza	4500	Manje od propisane doze

Kako bi se smanjila doza zračenja na OAR, kontinuirano se istražuju nove radioterapijske tehnike. Terapija zračenjem modulirana intenzitetom (IMRT), radioterapija modulirana volumenom rotirajućeg intenziteta (VMRT) i terapija protonskim zračenjem mogu učinkovito smanjiti dozu zračenja koju prime OAR. Osim poboljšanja opreme pomoću koje se provodi radioterapija, različiti položaji pacijenata također mogu djelovati protektivno na OAR. DIBH i potrbušni položaj pokazuju veliki protektivni potencijal. Istraživanje provedeno 2020. godine pokazalo je da DIBH nakon postoperativne radioterapije ljevostranog karcinoma dojke može smanjiti dozu na srce i ipsilateralno pluće bez ugrožavanja ciljne pokrivenosti (23, 24).

2. CILJ

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoje li razlike u dozi zračenja koju prime organi od rizika, nakon poštedne i radikalne operacije dojke.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao presječno istraživanje (25).

3.2. Ispitanici

U istraživanju su obuhvaćeni pacijenti koji su podvrgnuti zračenju nakon poštodne ili radikalne operacije dojke, liječeni na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Uključeni su pacijenti kod kojih je provedena radioterapija na području dojke, tj. torakalne stijenke i limfne drenaže. Ukoliko je kod pacijenata dodano dodatno zračenje (boost) na ležište tumora, ta doza nije uzeta u obzir kako u pokrivenosti ciljnog volumena, tako niti u organima od rizika.

3.3. Metode

Kao instrument studije, koristila se arhiva radioterapije Klinike za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, iz koje su dobiveni podaci o dobi i spolu bolesnika, vrsti operativnog zahvata, te lokalizaciji tumora. Osim toga, dobiveni su podaci o pokrivenosti volumena zračenja, srednjoj dozi zračenja na srce, dozi zračenja na istostrano i kontralateralno pluće (definirana kao volumen pluća koji dobije 2000 cGy), te maksimalna doza na kralježničnu moždinu. Nakon toga, uspoređena je doza zračenja na rizične organe ovisno o tome je li se radilo o poštedom ili radikalnom operativnom zahvatu.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim podatcima testirane su Mann Whitneyevim U testom (uz iskazanu razliku i 95% raspon pouzdanosti).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018

(MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 435 bolesnika od kojih je 13 (3 %) muškarca i 422 (97 %) je žena koji su podvrgnuti zračenju nakon operacije dojke. Radikalna operacija učinjena je kod 230 (52,9 %) bolesnika, a podjednak broj bolesnika je operirao lijevu ili desnu stranu (Tablica 2).

Tablica 2. Obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Spol	
Muškarci	13 (3)
Žene	422 (97)
Strana tijela	
Lijevo	216 (49,7)
Desno	219 (50,3)
Vrsta operacije	
Poštedna	205 (47,1)
Radikalna	230 (52,9)

Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika (srednja doza na srce, pluća lijeva i desna strana ukoliko su primili dozu od 20 Gy, doza na kralježničnu moždinu te postotak CTV-a uz 98 % doze i postotak PTV-a uz 95 % doze) u slučaju lijeve i desne strane tijela, te poštedne ili radikalne operacije prikazane su Tablicom 3., Tablicom 4., Tablicom 5., i Tablicom 6.

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika kod poštredne operacije lijeve strane

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon najmanja do najveća vrijednost
Srednja doza na srce (cGy)	491,0 (390,83 - 625,88)	146,5 - 4129
Pluća – lijeva strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	33,85 (29,62 - 35,09)	17,1 - 40,8
Pluća – desna strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	0 (0 - 0)	0 - 1,01
Doza na kralježničku moždinu (cGy)	3808,5 (3522,25 - 3964,5)	88,2 - 4492
Postotak CTV-a kod 98 % doze (%)	93,83 (90,71 - 95,77)	66,2 - 99,41
Postotak PTV-a kod 95 % doze (%)	95,69 (93,93 - 97,07)	88,63 - 99,19

Tablica 4. Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika kod poštredne operacije desne strane

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon najmanja do najveća vrijednost
Srednja doza na srce (cGy)	113,6 (91,95 - 133,85)	69,7 - 542,8
Pluća – lijeva strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	0 (0 - 0)	0 - 0,113
Pluća – desna strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	32,21 (26,45 - 34,76)	2,25 - 38,31
Doza na kralježničku moždinu (cGy)	3858 (3676,25 - 3966,25)	83,4 - 4482
Postotak CTV-a kod 98 % doze (%)	94,65 (90,69 - 96,38)	78,28 - 99,13
Postotak PTV-a kod 95 % doze (%)	96,8 (95,44 - 97,78)	87,83 - 99,15

Tablica 5. Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika kod radikalne operacije lijeve strane

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon najmanja do najveća vrijednost
Srednja doza na srce (cGy)	583,35 (417,25 - 736,73)	128,6 - 1267
Pluća – lijeva strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	34,92 (32,76 - 36,02)	23,55 - 44,72
Pluća – desna strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	0 (0 - 0)	0 - 0,55
Doza na kralježničku moždinu (cGy)	3868 (3647,5 - 4065,5)	142,7 - 4708
Postotak CTV-a kod 98 % doze (%)	92,47 (88,07 - 95,99)	64,01 - 99,73
Postotak PTV-a kod 95 % doze (%)	94,14 (91,9 - 95,64)	65,2 - 99,49

Tablica 6. Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika kod radikalne operacije desne strane

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon najmanja do najveća vrijednost
Srednja doza na srce (cGy)	137,5 (111,58 - 183,23)	63,3 - 1430
Pluća – lijeva strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	0 (0 - 0)	0 - 0,087
Pluća – desna strana (tko je dobio 20 Gy) (%)	34,57 (31,58 - 35,41)	18,73 - 49,59
Doza na kralježničku moždinu (cGy)	3913,5 (3737,25 - 4043,25)	104,4 - 4501
Postotak CTV-a kod 98 % doze (%)	92,07 (84,99 - 96,44)	64,8 - 99,97
Postotak PTV-a kod 95 % doze (%)	95,52 (93,06 - 97,12)	77,3 - 99,86

Kod radikalne operacije lijeve strane, u odnosu na poštenu operaciju, značajno je veća srednja doza na srce (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), doza lijeve strane pluća (kod 20 Gy) (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), doza na kralježničku moždinu (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), a značajno je

niži postotak PTV-a kod bolesnika koji su dobili 95 % doze (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 7).

Tablica 7. Vrijednosti doze zračenja koju prime organi od rizika kod operacije lijeve strane

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Poštedna operacija	Radikalna operacija			
Srednja doza na srce (cGy)	491,0 (390,83 - 625,88)	583,35 (417,25 - 736,73)	67,9	11,8 do 124,7	0,02
Pluća – lijeva strana (20 Gy) (%)	33,85 (29,62 - 35,09)	34,92 (32,76 - 36,02)	1,5	0,64 do 2,59	<0,001
Pluća – desna strana (20 Gy) (%)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,09
Doza na kralježničku moždinu (cGy)	3808,5 (3522,25 - 3964,5)	3868,0 (3647,5 - 4065,5)	106	17 do 218	0,02
Postotak CTV-a kod 98 % doze (%)	93,83 (90,71 - 95,77)	92,47 (88,07 - 95,99)	-0,77	-2,19 do 0,49	0,22
Postotak PTV-a kod 95 % doze (%)	95,69 (93,93 - 97,07)	94,14 (91,9 - 95,64)	-1,5	-2,2 do -0,81	<0,001

* Mann Whitney U test

Kod radikalne operacije desne strane, u odnosu na poštednu operaciju, značajno je veća srednja doza na srce (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), doza desne strane pluća (kod 20 Gy) (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), doza na kralježničku moždinu (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), dok su značajno niži postotak CTV-a kod 98 % doze (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) i postotak PTV-a kod 95% doze (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 8).

Tablica 8. Vrijednosti doze zračenja koju prime organi od rizika kod operacije desne strane

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Poštedna operacija	Radikalna operacija			
Srednja doza na srce (cGy)	113,6 (91,95 - 133,85)	137,5 (111,58 - 183,23)	26,1	15,1 do 37,4	<0,001
Pluća – lijeva strana (20 Gy) (%)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,87
Pluća – desna strana (20 Gy) (%)	32,21 (26,45 - 34,76)	34,57 (31,58 - 35,41)	1,9	0,83 do 3,32	<0,001
Doza na kralježničku moždinu (cGy)	3858,0 (3676,25 - 3966,25)	3913,5 (3737,25 - 4043,25)	65	-1 do 141	0,05
Postotak CTV-a kod 98 % doze (%)	94,65 (90,69 - 96,38)	92,07 (84,99 - 96,44)	-1,71	-3,37 do -0,21	0,03
Postotak PTV-a kod 95 % doze (%)	96,8 (95,44 - 97,78)	95,52 (93,06 - 97,12)	-1,22	-1,82 do -0,61	<0,001

* Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

Svrha ove studije bila je utvrditi postojanje razlika u ozračenju rizičnih organa prilikom radioterapije lijeve i desne dojke, te prilikom radioterapije nakon radikalne i poštedne operacije. Iako su učinci radioterapije nužni zbog smanjenja stope recidiva i poboljšanja kvalitete života svakog pacijenta, dio zračenja kojeg primi zdravo okolno tkivo može dovesti do narušavanja iste. Upravo je zbog toga napretkom personalizirane medicine potrebno sagledati širu sliku te za svakog pacijenta detaljno utvrditi benefite i rizike. Osim toga, potrebno je razvijati tehnike kojima bi se ozračenje organa od rizika umanjilo na najmanju moguću razinu.

Na temelju rezultata ove studije, u koju su uključeni bolesnici s dijagnosticiranim karcinomom dojke u razdoblju od 2020. do 2024. te podvrgnuti kirurškom zbrinjavanju i radioterapiji na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek, utvrđeno je kako od 435 bolesnika, čak 422 (97 %) žena, a svega 13 (3 %) muškaraca. Time se potvrđuje činjenica dokazana u brojnim istraživanjima kako je karcinom dojke najčešće dijagnosticirani malignitet u žena diljem svijeta, kao i vodeći uzrok smrtnosti (26).

Iako razlika nije vrlo značajna, ova studija rezultirala je većom incidencijom karcinoma dojke na desnoj strani 219 (50,3 %), što se razlikuje od studija koje pokazuju da je lijevostrani karcinom dojke povezan s većom incidencijom, agresivnošću te lošijim ishodom u odnosu na desnostrani (27). Veću agresivnost potvrđuje i činjenica da je 230 (52,9 %) pacijenata podvrgnuto radikalnoj operaciji u odnosu na poštednu.

Nadalje, uspoređujući rezultate dobivene u Tablici 3., Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika kod poštedne operacije lijeve strane, te Tablici 4., Mjere sredine i raspršenja doze zračenja koju prime organi od rizika kod poštedne operacije desne strane, možemo zaključiti kako je prilikom poštedne operacije lijeve strane, srednja doza na srce bila značajno veća, 491,0 cGy (interkvartilnog raspona 390,83 – 625,88 cGy). To je primarno rezultat lijevostrane pozicije srca. Prilikom samog terapijskog procesa, tehnika tangencijalnog liječenja može povećati rizik srčanog oboljenja, jer se dijelovi srca, a posebno lijeva prednja silazna arterija, nalaze unutar polja zračenja. Isto tako, smanjenje izloženosti zračenju posljedično smanjuje i rizik od ishemijske bolesti srca. Metoda koja je zbog toga danas sve više u upotrebi je tehnika dubokog udaha i zadržavanja daha (DIBH). Studija provedena 2022. godine, imala je za cilj usporediti planove dozimetrije u slobodnom disanju, zadržavanju daha pri nedubokom udisaju (nDIBH) i zadržavanje

daha pri dubokom udisaju (DIBH). Tangencijalno 3D planirano zračenje primijenjeno je na 357 pacijentica s karcinomom lijeve strane dojke, od kojih 159 s DIBH tehnikom. Rezultat je bio da je srednja doza na srce značajno smanjena pomoću DIBH tehnike s 2,64 Gy, na 1,39 Gy ($P < 0,001$). Iz ovoga je moguće zaključiti kako je DIBH učinkovita metoda za smanjenje doze zračenja na srce (28).

Uspoređujući volumen lijevog pluća koji je dobio 20 Gy prilikom poštedne operacije na lijevoj strani, s volumenom desnog pluća koji je dobio 20 Gy na desnoj strani, rezultat je veći medijan od 33,85 % (interkvartilnog raspona 29,62 – 35,09 %) na lijevoj strani. Tablica 3. i Tablica 4. Istraživanje provedeno 2019. godine utvrdilo je da DIBH ponovno djeluje protektivno kako na srce, smanjujući srednju dozu, tako i na ipsilateralno pluće (29).

Uspoređujući vrijednosti ozračenja kontralateralnog pluća, vidljivo je kako i u slučaju poštedne operacije lijeve, te poštedne operacije desne dojke, kontralateralno pluće ostalo vrlo dobro zaštićeno te je medijan ozračenja jednak nuli.

U istraživanju provedenom 2011. godine, autori su povezali pojavu neželjenih nuspojava s količinom doze zračenja deponirane u okolnim organima. Koristili su antropomorfni fantom i detektore zbroja doza postavljene u dojke, srce, ipsilateralna pluća i slezenu. Stimulirano je nekoliko tehnika zračenja – radioterapija cijele dojke; 50 Gy u 25 frakcija korištenjem fizičkog klina ili IMRT dojke, te djelomična radioterapija dojke korištenjem 3D-CRT; 38,5 Gy u 10 frakcija. Rezultati su pokazali da je radioterapija vanjskim snopom dala najveće doze za srce, 2,7 Gy. Doze manjeg intenziteta na srce inducirane su korištenjem IMRT dojke (1,1 Gy) te 3D-CRT (0,7 Gy).

Zaključili su da je najučinkovitiji način za sprječavanje neželjenih posljedica na organe od rizika smanjenje količine doze raspršene na unutarnje organe odabirom tehnike koja minimalizira izloženost unutarnjih organa. U svojim su pregledima pokazali da se sekundarni tumori češće javljaju u organima koji su u zonama visoke ili srednje doze, te da je iznimno važno procijeniti raspršenu dozu unutarnjih organa zajedno s njihovom osjetljivošću na sekundarni rak prilikom odabira tehnike zračenja. Također, navedeno je kako rizik od kardiomiopatije raste i kod akutne doze od svega 1-2 Gy (30 – 32).

Uspoređujući rezultate dobivene u Tablici 5. i Tablici 6., koje opisuju mjere sredine i raspršenja doze kod radikalne operacije lijeve i desne strane, ponovno je moguće zamijetiti znatno veću

srednju dozu na srce kod operacije lijeve strane s medijanom 583,35 cGy (interkvartilnog raspona 417,25 – 736,73 cGy). Doze koje je primilo ipsilateralno pluće podjednake su za obje strane, dok su doze koje je primilo kontralateralno pluće ponovno jednake nuli.

Maksimalna doza na kralježničnu moždinu, uspoređujući Tablicu 3., Tablicu 4., Tablicu 5., te Tablicu 6., najmanja je prilikom poštredne operacije lijeve strane (Tablica 3.), a najveća prilikom radikalne operacije desne strane (Tablica 6.).

Prema trenutnim smjernicama, radioterapija nakon mastektomije preporučuje se pacijentima s četiri ili više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, te onima s uznapredovalim T stadijem. Također, u obzir se uzimaju i drugi negativni prognostički čimbenici kao što su mlada životna dob, trostruko negativan karcinom, ekстранodalno proširenje, dokaz o angiolimfatičkoj invaziji, veliki primarni tumor, itd. Prilikom postmastektomijske radioterapije, polja su usmjerena na cijelu stijenku prsnog koša i supraklavikularne limfne čvorove (33, 34). Upravo zbog toga, veće su i doze koje prime organi od rizika.

Uzimajući u obzir rezultate dobivene u Tablici 7., Vrijednosti doze zračenja koju prime organi od rizika kod operacije lijeve strane, možemo zaključiti kako je središnja doza na srce veća pri radikalnoj operaciji s medijanom 583,35 cGy (interkvartilnog raspona 417,25 – 736,73 cGy) u odnosu na poštrednu operaciju kojoj je središnja doza na srce 491,0 cGy (interkvartilnog raspona 390,83 – 625,88 cGy). $P = 0,02$. Jednako tako, volumen ipsilateralnog pluća koje primi 20 Gy veći je prilikom radikalne operacije, te iznosi 34,92 % (intermedijarnog raspona 32,76 – 36,02 %). $P < 0,001$. Postotak CTV-a koji primi 98% doze, veći je kod poštredne operacije te iznosi 93,83 % (interkvartilnog raspona 90,71 – 95,77 %), jednako kao i postotak PTV-a koji primi 95% doze koji iznosi 95,69 % (intermedijarnog raspona 93,93 – 97,07 %).

Tablica 8. prikazuje vrijednosti doze zračenja koju prime organi od rizika kod radikalne operacije desne strane. Moguće je zaključiti kako je u odnosu na poštrednu operaciju, značajno veća srednja doza na srce kao i volumen desnog pluća koji primi 20 Gy ($P < 0,001$). Postotak CTV-a koji primi 98% doze te postotak PTV-a koji primi 95% doze, niži su u odnosu na poštrednu operaciju ($P < 0,001$).

Istraživanje provedeno 2023. godine, imalo je za cilj ispitati koliko je reprezentativna srednja doza na srce kao prediktor kasne kardiotoksičnosti prilikom radioterapije karcinoma dojke pomoću

IMRT-a u usporedbi s 3D CRT. Prema njihovim rezultatima, srednja doza na srce (6,4 Gy) bila je slična našim rezultatima (5,83 Gy). Nadalje, bez obzira na sličnost u srednjoj dozi na srce koju su pokazali koristeći dvije vrste radioterapijskih tehnika, raspodjela doza bila je znatno drugačija. Značajne razlike dobivene su u raspodjeli doza. Bolje pokrivanje PTV-a dobiveno je pomoću IMRT u odnosu na 3D CRT. A također je i izloženost srca visokim dozama bila znatno smanjena korištenjem IMRT tehnike (35).

U konačnici, ova studija pokazuje da postoje značajne razlike u ozračenju organa od rizika između lijeve i desne dojke, te između radikalne i poštredne operacije. Jedan od najznačajnijih parametara bio je središnja doza na srce, koja je znatno viša prilikom zračenja karcinoma na lijevoj strani u odnosu na desnu, kao i prilikom radikalne vrste operacije u odnosu na poštrednu. Stoga je važno nastaviti razvijati metode koje će djelovati što je više moguće terapijski na tumorsko tkivo, a poštredno na okolne zdrave organe.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju istraživanja provedenog na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek i dobivenih rezultata, moguće je zaključiti sljedeće:

1. Doza zračenja koju prime organi od rizika znatno je veća nakon radikalne u odnosu na poštudnu operaciju dojke
2. Doza zračenja koju prime organi od rizika veća je prilikom radioterapije lijeve u odnosu na desnu dojku
3. Najveću dozu zračenja prime organi od rizika nakon radikalne operacije lijeve strane

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoje li razlike u dozi zračenja koju prime organi od rizika, nakon poštredne i radikalne operacije dojke.

Nacrt studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: U studiju su uključeni pacijenti koji su bili podvrgnuti radioterapiji nakon poštredne ili radikalne operacije dojke, liječeni na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. Iz arhive za radioterapiju istoimene klinike dobiveni su podaci o dobi i spolu, vrsti operacije te lokalizaciji tumora. Također, dobiveni su podaci o srednjoj dozi na srce, volumenu pluća koje je dobilo 20 Gy, maksimalnoj dozi na kralježničnu moždinu, te o pokrivenosti volumena zračenja. Nakon toga, uspoređena je doza zračenja na rizične organe ovisno o lokalizaciji tumora te vrsti operativnog zahvata.

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 435 pacijenata, od kojih su većinu činile žene (97 %). Rezultat je bio značajno veća središnja doza na srce, volumen ipsilateralnog pluća koji je dobio 20 Gy, te maksimalna doza na kralježničnu dozu prilikom radioterapije lijeve strane u odnosu na desnu, te nakon radikalne operacije u odnosu na poštrednu. Osim toga, postotak CTV-a koji je primio 98 % doze, te postotak PTV-a koji je primio 95 % doze, veći je prilikom radioterapije nakon poštredne operacije u odnosu na radikalnu.

Zaključak: Postoji poveznica između ljevostranog karcinoma dojke i većeg rizika od nuspojava prilikom radioterapije i ozračenja okolnih organa od rizika.

Ključne riječi: *karcinom dojke; onkologija; organi od rizika; radioterapija*

8. SUMMARY

The difference in organ at risks (OAR) dose during breast cancer radiotherapy after radical vs. partial breast cancer surgery

Objectives: The objective of this study was to investigate whether there are differences in the radiation dose received by organs at risk following partial and radical breast surgery.

Study design: Cross-sectional study

Participants and methods: The study included patients who underwent radiotherapy following partial or radical breast surgery, treated at the Oncology and Radiotherapy Clinic of the Clinical Hospital Center in Osijek. Data from the radiotherapy archive of the same clinic were obtained, including age and gender, type of surgery, and tumor localization. Additionally, data were obtained on the mean heart dose, the volume of the lung receiving 20 Gy, the maximum dose to the spinal cord, and the coverage of the radiation volume. Subsequently, the radiation dose to organs at risk was compared based on tumor localization and type of surgical procedure.

Results: The study was conducted on 435 patients, the majority of whom were women (97 %). The result showed a significantly higher mean dose to the heart, the volume of the ipsilateral lung receiving 20 Gy, and the maximum dose to the spinal cord during radiotherapy of the left side compared to the right side, and after radical surgery compared to partial surgery. Additionally, the percentage of CTV receiving 98 % of the dose, and the percentage of PTV receiving 95 % of the dose, were higher during radiotherapy after breast-conserving surgery compared to radical surgery.

Conclusion: There is a correlation between left-sided breast cancer and a higher risk of side effects during radiotherapy and irradiation of surrounding organs at risk.

Keywords: *breast cancer; oncology; organs at risk; radiotherapy*

9. LITERATURA

1. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. 2021 Aug 25;13(17):4287.
2. Arzanova E, Mayrovitz HN. The Epidemiology of Breast Cancer. In: Department of Medical Education, Dr. Kiran C. Patel College of Allopathic Medicine, Nova Southeastern University, FL, USA, Mayrovitz HN, editors. *Breast Cancer* [Internet]. Exon Publications; 2022 [cited 2024 Apr 15]. p. 1–20. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/breast-cancer-epidemiology>
3. Wang J, Wu SG. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer Targets Ther*. 2023 Oct; Volume 15:721–30.
4. Burguin A, Diorio C, Durocher F. Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges. *J Pers Med*. 2021 Aug 19;11(8):808.
5. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann Med Surg*. 2020 Aug;56:95–107.
6. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>
7. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg*. 2018 Jun;7(3):308–15.
8. Rahman G. Breast conserving therapy: A surgical technique where little can mean more. *J Surg Tech Case Rep*. 2011;3(1):1.
9. Ferrarazzo G, Nieri A, Firpo E, Rattaro A, Mignone A, Guasone F, et al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Who Become Clinically Node-Negative Following Neo-Adjuvant Chemotherapy: A Literature Review. *Curr Oncol*. 2023 Sep 25;30(10):8703–19.

10. Abass MO, Gismalla MDA, Alsheikh AA, Elhassan MMA. Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer: Efficacy and Complication in Developing Countries. *J Glob Oncol*. 2018 Dec;(4):1–8.
11. Downing A, Twelves C, Forman D, Lawrence G, Gilthorpe MS. Time to Begin Adjuvant Chemotherapy and Survival in Breast Cancer Patients: A Retrospective Observational Study Using Latent Class Analysis. *Breast J*. 2014 Jan;20(1):29–36.
12. Nabieva N, Fasching P. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited—History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers*. 2021 Nov 11;13(22):5643.
13. Yang TJ, Ho AY. Radiation Therapy in the Management of Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2013 Apr;93(2):455–71.
14. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtei A, et al. Radiotherapy of Breast Cancer—Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2022 Jun 23;28:1610378.
15. Dzhugashvili M, Veldeman L, Kirby AM. The role of the radiation therapy breast boost in the 2020s. *The Breast*. 2023 Jun;69:299–305.
16. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of Breast-cancer Radiotherapy. *Clin Oncol*. 2006 Apr;18(3):229–35.
17. Burnet NG. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):153–61.
18. Gueiderikh A, Sarrade T, Kirova Y, De La Lande B, De Vathaire F, Auzac G, et al. Radiation-induced lung injury after breast cancer treatment: incidence in the CANTO-RT cohort and associated clinical and dosimetric risk factors. *Front Oncol*. 2023;13:1199043.
19. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: A systematic review of lung doses published 2010-2015. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 Jan;126(1):148–54.

20. Díaz-Gavela A, Figueiras-Graillet L, Luis Á, Salas Segura J, Ciérvide R, Del Cerro Peñalver E, et al. Breast Radiotherapy-Related Cardiotoxicity. When, How, Why. Risk Prevention and Control Strategies. *Cancers*. 2021 Apr 4;13(7):1712.
21. Simonetto C, Wollschläger D, Kundrať P, Ulanowski A, Becker J, Castelletti N, et al. Estimating long-term health risks after breast cancer radiotherapy: merging evidence from low and high doses. *Radiat Environ Biophys*. 2021 Aug;60(3):459–74.
22. Ashraf M, Janardhan N, Bhavani P, Shivakumar R, Ibrahim S, Reddy P, et al. Dosimetric comparison of 3DCRT versus IMRT in whole breast irradiation of early stage breast cancer. *Int J Cancer Ther Oncol*. 2014 Aug 6;2(3):020318.
23. Lai J, Zhong F, Deng J, Hu S, Shen R, Luo H, et al. Prone position versus supine position in postoperative radiotherapy for breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21;100(20):e26000.
24. Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A, Strauss JB. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol*. 2018 Apr 4;8:87.
25. Marušić M, editor. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
26. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*. 2022 May 23;14(10):2569.
27. Abdou Y, Gupta M, Asaoka M, Attwood K, Mateusz O, Gandhi S, et al. Left sided breast cancer is associated with aggressive biology and worse outcomes than right sided breast cancer. *Sci Rep*. 2022 Aug 4;12(1):13377.
28. 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;36(1):314–24.
29. Oechsner M, Düsberg M, Borm KJ, Combs SE, Wilkens JJ, Duma MN. Deep inspiration breath-hold for left-sided breast irradiation: Analysis of dose-mass histograms and the impact of lung expansion. *Radiat Oncol*. 2019 Dec;14(1):109.

30. Pignol JP, Keller BM, Ravi A. Doses to internal organs for various breast radiation techniques - implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy. *Radiat Oncol.* 2011 Dec;6(1):5.
31. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol.* 2007 Jan;67(1):10–8.
32. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol.* 2008 Jul 7;53(13):R193–241.
33. Halyard M, Brown L, Mutter R. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int J Womens Health.* 2015 Apr;449.
34. Moo TA, McMillan R, Lee M, Stempel M, Patil S, Ho A, et al. Selection Criteria for Postmastectomy Radiotherapy in T1–T2 Tumors with 1 to 3 Positive Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3169–74.
35. Prunaretty J, Bourcier C, Gourgou S, Lemanski C, Azria D, Fenoglietto P. Different meaning of the mean heart dose between 3D-CRT and IMRT for breast cancer radiotherapy. *Front Oncol.* 2023 Jan 16;12:1066915.