



**Универзитет Св. „Кирил и Методиј“ - Скопје  
Медицински факултет**

**Дева Петрова**

**ЕЛЕКТИВНА КОНФОРМАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА НАДОПОЛНЕТА СО  
СЕГМЕНТНИ ПОЛИЊА НАСПРОТИ КОНФОРМАЛНА  
РАДИОТЕРАПИЈА СО ТАНГЕНЦИЈАЛНИ ПОЛИЊА КАЈ ПАЦИЕНТИ  
СО РАК НА ДОЈКА**

**Докторска дисертација**

**Скопје,**

**Февруари 2017**

Дева Петрова

Елективна конформална радиотерапија надополнета со сегментни полиња  
наспроти конформална радиотерапија со тангенцијални полиња кај  
пациенти со рак на дојка

Насловот на тезата е прифатен од Наставно-научниот совет  
на XII работна седницата одржана на 17.09.2015 година

## БЛАГОДАРНОСТ

Благодарност до Стручниот колегиум на Универзитетската клиника за онкологија и радиотерапија – Скопје, како и стручниот колегиум на Клиничката болница „Ацибадем Систина” Скопје за дадената согласност за изведување на оваа студија, како и за безрезервната поддршка на колегите од одделот и на нивниот несебичен ангажман и поддршка при изработката на истата.

Благодарност до пациентите со кои споделуваме и тага и среќа, моменти кои нè прават почовечни и нè потсетуваат дека животот треба да се ужива во секој негов момент.

Посебна благодарност до проф. д-р Снежана Смичкоска, мојот учител и ментор, за севкупниот ангажман во мојата стручна и научна работа. Уште од самиот почеток на мојата работа под нејзино водство имав привилегија да стекнам знаење, љубов кон работата и искуство што ми овозможија на најдобар можен начин да им помагам на своите пациенти, а низ искуството со нив да го изработам овој труд. Како и за секоја успешна работа, основниот услов е да се има успешен лидер и посветен тим, за среќа, јас ги имав и едното и другото, за што бескрајно им благодарам.

Посебна благодарност на моите родители за целата љубов, грижа и поддршка  
без која немаше да успеам

## ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

Her2/neu- human epidermal growth factor receptor 2

BRCA1 и 2 - breast cancer gene

DBCG - Danish Breast Cancer Cooperative Group

SSO- Society of Surgical Oncology

ASTRO - American Society for Radiation Oncology

MV- Мега волти

IMRT - Intensity Modulated radiotherapy

APBI - Accelerated Partial-Breast Irradiation

WBI -Whole Breast Irradiation

RTOG- Radioation Therapy Oncology Group

PTV\_EVAL-max - максимална доза во планираниот целен волумен за евалуација

PTV\_EVAL-mean - средната доза во планираниот целен волумен за евалуација

PTV\_EVAL - min-минимална доза во планираниот целен волумен за евалуација

CI-Conformity Index

DHI-Dose Homogeneity Index

V20 Gy lung -волумент на исто страниот бел дроб кој прима доза од 20 греи

dose\_mean lung Gy - средна доза во исто страниот бел дроб изразена во греи

dose\_max lung Gy-максимална доза во исто страниот бел дроб изразена во греи

dose\_mean heart Gy - средна доза во срцето изразена во греи

dose\_max heart Gy - максимална доза што ја прима срцето изразена во греи V30

Gy heart(%) - волумен од срцето кој прима доза од 30 греи изразен во проценти

pTNM - постоперативна класификација на тумор, нодален статус и метастази

ICRU - Internacional comision for radiation units and mesurments

DVH - Dose Volumen Histograms

MS-CRT - мултисегментна-конформална радиотерапија

## СОДРЖИНА

<b>1</b>	<b>ВОВЕД</b>	<b>8 - 18</b>
1.1	Значењето на радиотерапијата во третманот на карцином на дојка	8
1.2	Прогностички фактори кои влијаат врз појавата на релапс на болеста	8
1.2.1	Возраста на пациентката	8
1.2.2	Големина на тумор	9
1.2.3	Мултицентрична болест	9
1.2.4	Хормон рецепторски статус	9
1.2.5	Нуклеарен градус	10
1.2.6	Хистолошки тип, генетски фактори и Хер рецепторски статус	10
1.2.7	Статус на лимфни јазли	11
1.2.8	Статус на хируршките маргини	12
1.2.9	Лимфоваскуларна инвазија	13
1.3	Влијанието на типот на хируршкиот третман врз појавата на локален рецидив на болеста	13
1.4	Несакани реакции како последица на спроведената радиотерапија кај пациентките со карцином на дојка	14
1.5	Напредок во радиотерапијата применувана кај пациентки со карцином на дојка	15
1.5.1	Конформална радиотерапија на дојка	15
1.5.2	Интензитет модулирачка радиотерапија на дојка	16
1.5.3	Акцелерирана парцијална радиотерапија на дојка	17
1.5.4	Радиотерапија на дојка со користење техника поле во поле	17
<b>2</b>	<b>ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b>	<b>19 - 20</b>
2.1	Примарни цели	19
2.2	Секундарни цели	20
<b>3</b>	<b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД</b>	<b>25 - 34</b>
3.1	Идентификација на пациентите	21
3.2	Инклузиони критериуми за вклучување во студијата	21
3.3	Ексклузиони критериуми	22
3.4	Третманско планирање	22
3.5	Анализа на доза волуменски хистограми	24
3.5.1	Дози во целниот волумен	25
3.5.2	Дози во органите од ризик	25
3.6	Евалуација на несаканите ефекти на акутната кожна токсичност по спроведениот зрачен третман	26

3.7 Евалуација на доцни несакани реакции од зрачна терапија	26
<b>4. СТАТИСТИКА</b>	<b>28</b>
<b>5. РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>29 - 82</b>
5.1 Дескриптивни карактеристики на испитаниците	30
5.2 Компаративна анализа на дозиметриските параметри - Елективна конформална радиотерапија надополнета со сегментни полиња / конформална радиотерапија со тангенцијални полиња	34
5.3 Компаративна анализа на дозиметриските параметри во однос на хируршкиот третман - Радикална хируршка интервенција / Конзервативна хируршка интервенција и применетата техника на зрачење - со дополнителни сегментни полиња/стандардни две тангенцијални полиња	47
5.4 Анализа на несаканите реакции поврзани со зрачниот третман (акутни и хронични)	81
5.5 Анализа на релапс на болеста (локален и далечен)	82
<b>6. ДИСКУСИЈА</b>	<b>83 - 98</b>
<b>7. ЗАКЛУЧОК</b>	<b>99</b>
<b>8. БИБЛИОГРАФИЈА</b>	<b>100 - 111</b>
<b>9. ПРИЛОЗИ</b>	<b>112 - 114</b>
<b>10. БИОГРАФИЈА</b>	<b>115</b>

## **1. ВОВЕД**

Ракот на дојка е најчестото малигно заболување кај жената, а елективната радиотерапија е еден од тераписките модалитети кои се применуваат во неговото лекување.

### **1.1 Значењето на радиотерапијата во третманот на карцином на дојка**

Постоперативната радиотерапија е основниот локален третман по спроведена презервирачка оперативна интервенција кај пациентки со рак на дојка, поддржан од бројни студии, во кои е евидентирано подобрување на локалната контрола на болеста. Покрај индивидуалните истражувања или студии кои укажуваат дека со постоперативната елективна радиотерапија се подобрува локалната контрола на болеста без влијание врз вкупното преживување, постојат рандомизирани клинички студии кај пациенти со радикален или презервирачки оперативен третман на дојка кои укажуваат дека постоперативната радиотерапија кај ракот на дојка ја подобрува локалната, регионалната контрола на болеста и вкупното преживување [1,2].

Најчесто објаснување за подобрување на вкупното преживување со постоперативната радиотерапија кај ракот на дојка е дека локалната рецидивност може да биде причина за секундарна дисеминација на болеста, со намалувањето на локалната рецидивност се намалува можноста за далечно метастазирање, а со тоа се подобрува вкупното преживување. Локалната рецидивност е предиктор на полоша стапка на преживување кај презервирачките и радикално третираните пациенти со рак на дојка.

Бројни студии од областа на патологијата ја истражуваат локалната рецидивност кај карциномот на дојка [3,4] Апроксимативно 10%-15% од пациентите со стадиум I/II на инванзивен карцином на дојка ќе развијат локален рецидив

### **1.2 Прогностички фактори кои влијаат врз појавата на релапс на болеста**

Постојат повеќе прогностички фактори кои влијаат врз појавата на релапс на болеста.

#### **1.2.1 Возраста на пациентката**

Групите пациенти на возраст помала од 35 години и возраст помала од 40 години се асоцирани со зголемен ризик од локо-регионален рецидив по спроведена мастектомија [5-6]. Луис и Рајнхоф (Lewis and Reinhoff [5]) пријавија исклучително висока стапка на локална рецидивност од 67% кај пациентите на возраст од 20 до 29 години, 41% кај пациентите на возраст од 30 до 39 години, додека кај пациентките на возраст поголема од 40 години стапката на локална



рецидивност се движи од 21-25%. Метјус и соработниците (Mathews et al [6]) објавија значителна стапка на локален релапс на болеста по спроведена мастектомија која е двојно поголема кај помладите жени, и тоа 6-7% кај жени на возраст над 35 години и 12 % кај жени на возраст под 35 години. Поновите извештаи од истата институција говорат дека стапката на локални рецидиви по 5 години е 7,4% по радикална мастектомија кај 140 пациенти на возраст помала од 35 години. [7].

### **1.2.2 Големина на тумор**

Писански и соработниците (Pisansky et al[8]) користејќи мултиваријантна анализа покажаа дека големината на туморот, нодалниот статус и естроген рецепторскиот статус, а не возраста се сигнификантни независни фактори за локорегионална рецидивност. Постои силна корелација помеѓу големината на туморот и ризикот од рецидив. Дури и кај T1 категоријата, постојат варијации во ризикот од повторување на болеста. Туморите со големина помала или еднаква на 1 цм имаат добра прогноза (помалку од 10 % рецидив во тек на 10 години), во однос на туморите со големина од 1,1 - 2 цм во дијаметар. Генерално ризикот од рецидив се зголемува со зголемување на големината на туморот, поради што е особено важен податокот кој патологот го наведува во постоперативниот наод за големината на туморот и треба прецизно да биде наведен. Пациентите со тумор со големина од 5цм имаат 25% поголем ризик од изолиран локо-регионален рецидив по остварена мастектомија со или без адјувантна системска терапија [9,10-15]. Туморите помали од 5 цм не се асоцирани со зголемен ризик од рецидив на торакален сид и не постои сигнификантна дистинкција помеѓу T1 или T2 туморите во повеќето студии [16,17].

### **1.2.3 Мултицентрична болест**

Мултицентричната болест или мултифокалната болест не го зголемува ризикот од локален рецидив по спроведената мастектомија. Во серија од 57 пациенти со мултицентрична болест третирани со мастектомија, Фабул и соработниците (Fowble et al [18]) пријавија низок ризик (10%) на локален рецидив на торакален сид не земајќи ги предвид пациентите со 4 или повеќе позитивни жлезди и големина на тумор T3.

### **1.2.4 Хормон рецепторски статус**

Пациентите со хормон рецептор - позитивни тумори имаат подобра прогноза отколку тие со негативни хормонски рецептори. Како и да е, разликата во рецидивноста по период на следење од 5 години е помеѓу 8 - 10 проценти. Негативниот естроген рецепторски статус самостојно или во комбинација со негативен

прогестеронски рецепторски статус асоциран е со зголемен ризик од локален рецидив на торакален сид по остварена радикална мастектомија [19]. Адјувантната хемотерапија е асоцирана со намалување на ризикот од рецидив на торакален сид по остварена мастектомија [20,21] Tamoxifen самостојно или по спроведена адјувантна хемотерапија овозможува намалување на ризикот од локален рецидив на торакален сид [22].

### **1.2.5 Нуклеар градус**

Нуклеарниот градус е добро документиран прогностички фактор. Кога е детерминиран од искусен патолог, влијае на разграничувањето на групите со добра од групите на пациенти со лоша прогноза. Високиот нуклеарен градус е асоциран со повисока стапка на рецидивност.

Неколку студии ја истакнуваат значајноста на хистолошкиот градус и зголемиот ризик од локален рецидив [23-28]. Оурк и соработниците (O'Rourke et al [29]) направија приказ на серија од 966 пациенти кои се третирани со мастектомија за карциноми на дојка со дијаметар на туморот помал од 5cm. Повеќе од половина од пациентите се со позитивни лимфни јазли. Ризикот од рецидив на торакален сид бил 16%,21%,27% за градус 1,2, и 3 туморите. Овие разлики покажале сигнификантност на мултиваријантната анализа, како што покажале и нодалниот статус и лимфоваскуларната инвазија.

### **1.2.6 Хистолошки тип, генетски фактори и Хер рецепторски статус**

Постојат неколку хистолошки типови на карцином на дојка кои имаат добра прогноза, како што се тубуларниот, папиларниот и колоидниот (муцинозен) тип на карцином. Но, исто така честотата на овие хистолошки типови е значително помала во однос на дукталниот и лобуларниот тип на карцином на дојка. Одредувањето на целуларната пролиферација кај карциномот на дојка во материјалот земен за хистопатолошка дијагноза покажа силна корелација со резултатот на болеста т.е. шансите за рецидивност.

Позитивниот Her2 / neu статус е негативен прогностички фактор [30-33]

По однос на генетскиот фактор, присуството или отсуството на BRCA1 и BRCA2 мутациите до сега е непознато дали влијае на локалната рецидивност по спроведена мастектомија, но анализата направена во студијата на Нилсон покажала дека постои зголемена локална рецидивност кај пациентките со BRCA1 и BRCA 2 мутација кај кои е спроведен презервирачки хируршки третман [34]

### 1.2.7 Статус на лимфни јазли

Пациентите со 4 или повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли имаа 25% зголемен ризик од локално повторување на болеста по спроведена мастектомија со или без системска терапија.[35]

Сè уште постојат контроверзи во однос на ризикот од рецидив на торакален сид кај групата пациенти со 1-3 позитивни лимфни јазли. Три рандомизирани студии од Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) и British Columbia Cancer Agency неодамна објавија дека стапката на локална рецидивност кај овие пациенти е еднаква или поголема од 30 %.[36] Оваа стапка е значително повисока од 15% стапка на предвиден ризик од локален рецидив од историските серии на мастектомирани пациенти со 1-3 позитивни лимфни јазли. Малиот број екстирпирани лимфни јазли од аксиларната јама во просек 7 во првите две студии и 11 во третата студија може да биде значаен фактор во високата стапка на локорегионални рецидиви.

Постои клиничка поддршка за оваа теорија во литературата. Бенсон и Торогод (Benson и Thorogood [37]) објавија проспективна нерандомизирана студија на пациенти со радикална мастектомија со аксиларна дисекција или анализа на сентинелен лимфен јазол. Стапката на локорегионални рецидиви на 5 години следење изнесува 11,7% по остварена аксиларна дисекција, споредено со 19,4% кај оние кај кои е направен семплинг на аксила или сентинелен лимфен јазол ( $p=0,019$ ) Рекст и соработниците (Recht et al [38]) објавија дека колку е поголем бројот на испитувани лимфни јазли од 2-5,6-10 или повеќе од 11 се намалува ризикот од локорегионален релапс независно од бројот на позитивни лимфни јазли на мултиваријантната анализа. Во друга серија на 404 мастектомирани пациенти со големина на тумор T1-2, со 1-3 позитивни лимфни јазли, Кац и соработниците (Katz et al [39]) објавија дека ризикот од локорегионален рецидив е 24% кај пациентките со помалку од 10 екстирпирани лимфни јазли, споредено со 11% кај тие со 10 или повеќе екстирпирани лимфни јазли. ( $p=0,2$ )

Присуството на екстракапсуларна екстензија е асоцирано со зголемен ризик од локорегионален рецидив, по спроведена мастектомија. Исто така, присуството на екстракапсуларна екстензија е ризик фактор за рецидив на торакален сид, но не е асоциран со зголемен ризик од рецидив во аксиларните лимфни јазли. Каска и соработниците (Kuske et al [40]) објавија дека во супгрупата на пациенти со 1-3 позитивни лимфни јазли екстракапсуларната екстензија беше асоцирана со 17% ризик од рецидив на торакален сид, споредено со 7% со оние кај кои нема екстракапсуларна екстензија ( $p=0.8$ ). Рецидивите во аксиларна јама или т.н нодални рецидиви се ретки независно од тоа дали е присутна екстракапсуларна екстензија или истата е отсутна. За пациентите со 4 или повеќе позитивни лимфни јазли, екстракапсуларната екстензија не е асоцирана со по-

натамошно зголемување на и така високиот процент на локални рецидиви во торакален сид 22% vs 26%,(  $p=0,47$ ). Во другите студии екстракапсуларната екстензија е сигнификантно поврзана со бројот на позитивни лимфни јазли, но не е независен фактор во проценката на ризикот од локорегионален рецидив, по спроведена мастектомија. [41,42]

### 1.2.8 Статус на хируршките маргини

Длабоката инвазија на пекторалната фасција е асоцирана со зголемен ризик од локален рецидив по спроведена мастектомија со или без хемотерапија. [43], Фридман и соработниците (Freedman et al [44]) објавиле дека ризикот од локален рецидив на торакален сид е 28% по 8 години од спроведена радикална мастектомија, со маргина помала од 5мм кај жени на 50-годишна возраст, кои инаку се смета дека се со низок ризик за локален рецидив, поради големината на туморот помала од 5 цм и 0-3 позитивни лимфни јазли. Во серија пациенти со позитивни лимфни јазли третирани со мастектомија и хормонска терапија Фишер и соработниците (Fisher et al [45]) објавиле дека позитивните маргини се сигнификантен предиктор на локорегионалниот рецидив. Како и да е, блиските хируршки маргини не се асоцирани со зголемен ризик од рецидив на торакален сид во сите серии пациенти [46] Како на пример, во серијата пациенти со T1-2, негативни лимфни јазли, третирани со мастектомија Алборн и соработниците (Ahlborn et al [47]) опсервирале ниска стапка на локални рецидиви, и тоа 6% кај пациентите со маргина помала од 4мм, споредено со 3% кај маргината која е поголема од 4 мм, но разликата не била ниту клинички ниту статистички сигнификантна.

Во друга серија пациенти, 608 на број, третирани со мастектомија, со или без системска терапија и радиотерапија, Џегер и соработниците (Jager et al [48]) не пронашле статистичка разлика во локорегионалната рецидивност помеѓу пациентите со блиска ресекциона маргина или негативна ресекциона маргина.

Здружението на онколошки хирурзи (SSO) Society of Surgical Oncology и Американското здружение на радиолошки онколози (ASTRO) American Society for Radiation Oncology организираа мултидисциплинарен панел во 2013 година со цел да се испита поврзаноста помеѓу широчината на хируршката маргина и локалниот рецидив и да се направат препораки за хируршката маргина кај презервирачки хируршки третман, следен со зрачен третман на целата дојка кај стадиум I и II на инванзивен карцином на дојка. Панелот при донесување на заклучоците користел мета-анализа на широчината на хируршката маргина и истостраниот локален рецидив на системски преглед на 33 студии објавени помеѓу 1965 година и јануари 2013 година, вклучувајќи 28 162 пациенти.

Препораките се објавени во *Annals of Surgical Oncology, International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, и *Journal of Clinical Oncology* .

Препораката во однос на ширината на хируршката маргина гласи дека негативната хируршка маргина со отсуство на туморски клетки на хируршките рабови е доволна и нема потреба од широка хируршка маргина т.е. ширината на хируршката маргина не влијае на локалната рецидивност кај презервирачкиот хируршки третман. [49]

### **1.2.9 Лимфоваскуларна инвазија**

Постојат податоци кои укажуваат на тоа дека лимфоваскуларната инвазија е асоцирана со зголемен ризик од локален рецив. Серијата пациенти со мастектомија и големина на тумор T1-2 иследувани од Оурк и соработниците ( O'Rourke et al,[50]) имаат 36% ризик од рецидив на торакален сид доколку е присутна лимфоваскуларна инвазија, за разлика од ризикот од 19% кај оние пациенти кај кои нема лимфоваскуларна инвазија. Оваа разлика се покажала како сигнификантна на мултивариантната анализа.

Така лимфоваскуларната инвазија, како и статусот на лимфните јазли и степенот на диференцираност на клетките се сигнификантно поврзани со локалната рецидивност кај пациентите со мастектомија.

Досегашните достапни прогностички фактори се асоцирани со широк опсег на ризици од рецидив кај пациентите со негативни лимфни јазли. Доколку станува збор за пациенти со негативни лимфни јазли, проценката на ризикот од рецидив на болеста се темели на анализата на другите ризик фактори, како големина на тумор, степен на диференцираност, лимфо-васкуларна инвазија, статус на хормонски рецептори.

Постојат две крајности т.е. пациенти со висок и пациенти со низок ризик од рецидив, врз основа на што би се советуваа адјувантен онколошки третман. Особено значајно е да се развие систем за проценка на ризикот од рецидивност кој ќе биде сигурен и репродуктивен и ќе овозможи соодветна проценка за секој пациент со карцином на дојка поединечно.

### **1.3 Влијанието на типот на хируршкиот третман врз појавата на локален рецидив на болеста**

Р. В. Лубиота и соработниците (R. V. Liubota et all, [51]) во својата студија заклучија дека радикалноста на хируршката интервенција или хируршкиот волумен не влијае на фреквенцијата на локорегионалниот рецидив. Периодот без локален рецидив не е битно различен кај пациентите со презервирачки хируршки третман и пациентите со радикален хируршки третман. Во студијата

на Холанд и соработниците (*Holland et al.*) систематски бил испитуван оперативниот материјал од мастектомии кај над 300 жени со дијагностициран инванзивен карцином на дојка кои ги исполнувале критериумите за презервирачки оперативен зафат [52] Тие дошле до сознание дека кај 282 случаи на инванзивен карцином на дојка, 105 (37%) покажале отсуство на туморски фокуси во материјалот од мастектомијата околу примарниот тумор. Кај 56 случаи (20%) туморските фокуси биле присутни на растојание од 2цм и кај 121 случај (43%) фокусите биле присутни на растојание поголемо од 2 цм од примарниот тумор.

Оваа студија го оправдува концептот дека за постигнување локална контрола потребно е комплетно отстранување на дојката или презервирачки оперативен зафат надополнет со елективна радиотерапија. Радиотерапијата на дојката и торакалниот сид е неинванзивна метода која добро се толерира од страна на пациентите, но сепак може да предизвика акутни и хронични токсични неса-кани ефекти врз засегнатите органи од ризик.

Токсичноста е последица на нехомогеноста на дозата или појавата на жешки точки [53,54].

#### **1.4. Несакани реакции како последица на спроведената радиотерапија кај пациентките со карцином на дојка**

Најчестиот акутен несакан ефект е реакцијата на кожата во зрачната регија, појава на кожен еритем, едем на дојката, фиброза на дојката. Кожниот еритем се јавува кај повеќе од 90% од пациентките третирани со надворешна радиотерапија. Кај 10% од пациентките се развива градус 3 еритем кој може да го наруши квалитетот на живот кај пациентите. [55, 56] Интензитетот на кожните реакции варира од еритем, преку влажна десквамација до појава на улцерација. На интензитетот на кожните реакции свое влијание имаат режимот на фракционирање, енергијата на користените x зраци, техниката на зрачење, како и големината на дојката, нејзината геометрија, пушењето како лоша навика и сл.

Пациентките кои имаат поголем волумен на дојки имаат поинтензивни кожни реакции, споредено со пациентките кои имаат помал волумен на дојки.

Пациентките кои пушат во тек на зрачниот третман имаат подолготрајни несакани ефекти, т.е. побавно оди повлекувањето на несаканите реакции кај овие пациентки. [57].

Компликациите кои произлегуваат од спроведениот зрачен третман поради карцином на дојка, како пнеумонит, пулмонална фиброза и промена во пулмоналните функционални тестови, се добро документирани во литературата [58,59]. Зголемувањето на инциденцата на белодробниот карцином и на доцните кардиолошки компликации и морталитетот поврзан со овие компликации по презервирачкиот оперативен третман и последователна елективна радио-

терапия кај карцином на дојка не се сигнификантни имајќи ги предвид модерните радиотераписки техники за третман. [60,61] Тежината на акутните кожни реакции во тек на радиотерапија кај ракот на дојка зависи од фактори поврзани со третманот и фактори поврзани со пациентот. Факторите поврзани со третманот ја вклучуваат висина на доза по фракција, вкупно остварената доза, волуменот на ткивото кое е третирано, типот на радиотерапијата, како и додавањето на хемотерапија. Факторите поврзани со пациентот вклучуваат: големина на дојката, пушење, возраст, инфекција на оперативната рана, компромитирана лимфна дренажа или постоење на аксиларна лимфоцела пред третманот.

Со оглед на тоа што токсичноста е најчесто поврзана со нехомогеноста на дозата и појавата на жешки точки, од особена важност е подобрувањето на дозната хомогеност во тек на планирањето на радиотерапијата. Лимитираноста на конвенционалната радиотерапија спроведена со дводимензионално планирање придонесува за тежината на овие несакани ефекти, истата е најдолго применувана и овие пациентите имаат најдолг период на следење за нивна евалуација. Ограниченоста на дводимензионалното планирање е последица од неможност за соодветно калкулирање на волуменската дозна дистрибуција, како и пресметување на дозната нехомогеност долж пресеците [62].

## **1.5. Напредок во радиотерапијата применувана кај пациентки со карцином на дојка**

Развојот на дијагностичките процедури со подобар анатомски приказ на органите се искористи и во радиотерапиското планирање со воведување на тродимензионалното конформално планирање базирано на претходно направена компјутеризирана томографија. Напредокот во компјутерските техники кои станаа достапни за калкулирање на дозната дистрибуција, контролата на функцијата на акцелераторите и употребата на повеќелисниот колimator, како и можноста за проверка на позицијата на третманските полиња доведоа до третман кој е многу попрецизен и побезбеден.

### **1.5.1 Конформална радиотерапија на дојка**

Бројни податоци сега укажуваат дека ваквото тродимензионално планирање придонесе кон остварување на основната цел во радиотерапијата, а тоа е постигнување на посакуваната доза во целниот волумен и намалување на дозата во органите од ризик што како краен производ ја има подобрената локална контрола на болеста со намалени токсични ефекти од третманот. [63,64]

Солин и соработниците [65] во трудот објавен во 1991 година заклучиле дека при третман на рак на дојка со примена на тродимензионална конформална радиотерапија со две тангенцијални полиња и фотони со енергија од 6MV се

постигнува најдобра хомогеност и дозна покриеност на целниот волумен, споредено со користењето кобалт 60 и фотони со енергија од 15MV. Стандард во третманот на ракот на дојката е користењето линеарен акцелератор и X - зраци со енергија од 6MV.

До неодамна објавените рандомизирани истражувања покажаа позитивен ефект на тродимензионалниот конформален радиотераписки третман врз намалување на акутната кожна токсичност [66], како и подобрување на козметичкиот ефект по радиотерапијата на оперативно презервирачки третираниот рак на дојка. Со цел да се намали дозата во органите од ризик и да се подобри дозната покриеност и хомогеноста на дозата во целниот волумен, се изнаоѓаат нови техники за радиотераписко планирање и третман.

### **1.5.2 Интензитет модулирачка радиотерапија на дојка**

Современата IMRT / Intensity Modulated radiotherapy / Интензитет модулирачка радиотерапија / техника подразбира комбинирање на два концепти за остварување тродимензионална конформална радиотерапија. Првиот е концептот на инверзно планирање со компјутерска оптимизација и вториот компјутерски контролирана модулација на интензитетот на зракот во тек на третманот.

При IMRT се користат повеќе зрачни полиња под различен агол со цел да се придонесе за дозна конформалност во целниот волумен, а да се намали дозата во органите од ризик. Меѓутоа со користење на поголем број влезни зрачни полиња, под различни агли, поголем дел од зрачниот волумен кој е надвор од целниот волумен ќе прими мали зрачни дози со што се зголемува ризикот од секундарен малигнитет во озрачените регии. Во систематскиот преглед на податоци објавен од Дејс (Dayes и соработниците [67]) за IMRT кај рак на дојка може да се заклучи дека препораките за IMRT за постоперативен третман на рак на дојка се должат на шест објавени публикации со вкупно вклучени 2012 пациенти каде основна цел било намалување на акутната токсичност од радиотерапискиот третман. Инсуфициентни се податоците за препорака на IMRT наспроти тродимензионалната конформална радиотерапија со две тангенцијални полиња во постоперативниот третман на ракот на дојка од онколошки аспект (влијанието врз локалната рецидивност и вкупното преживување) и од аспект на доцните токсични ефекти, за што е потребен подолг период на следење. Исто така, значајно е да се истакне дека користењето на IMRT во третманот на ракот на дојка е поврзано со соодветна техничка опременост, временски поголем ангажман на персоналот во изработка на планот и спроведување на третманот, значително зголемено времетраење на третманот и погломазна процедура на контрола на квалитет на третманот.



### **1.5.3 Акцелерирана парцијална радиотерапија на дојка**

Во тек на последната деценија зголемен е интересот за употребата на APBI /Accelerated Partial-Breast Irradiation или акцелерирана парцијална ирадијација на дојка / како алтернатива на WBI / Whole Breast Irradiation / или ирадијацијата на целата дојка [68,69,70]. Акцелерираната парцијална ирадијација на дојката овозможува скратување на вкупното времетраење на третманот и неколку теоретски предности над ирадијацијата на целата дојка, вклучувајќи го намалувањето на дозата доставена во незасегнатите делови на дојката и соседните органи. Споредено со ирадијацијата на целата дојка, кај оваа техника постојат и неколку теоретски слабости, како што е можноста одредени фокуси на туморот присутни во остатокот од дојката да не примат потребна зрачна доза. Постојат повеќе мултицентрични рандомизирани клинички студии кои биле иницирани со цел да се спореди ефикасноста и безбедноста на акцелерираната парцијална ирадијација на дојката, наспроти ирадијацијата на целата дојка. [71,72]. Предноста на APBI е малиот целен волумен, малата токсичност за соседните органи, како што се срцето и белите дробови. Се смета дека се потребни повеќе студии кои ќе ја детерминираат ефикасноста на различни техники, а со тоа и креирање консензус и идентифицирање каде одредена техника може да биде најдобро применета. Препораките на ASTRO / American Sociati for radiation oncology / се против примената на APBI кај пациентки помлади од 50 години, со позитивна BRCA 1/2 мутација, со тумор поголем од 3 цм или пациентки со T3-4, мултицентричен тумор, позитивни ресекциони маргини, позитивна лимфо-васкуларна инвазија, присуство на метастатски промени во аксиларните лимфни јазли или доколку не е остварена дисекција на аксиларните лимфни јазли, пациентки кај кои е користена неoadјувантна хемотерапија. Ирадијацијата на целата дојка како дел од презервирачкиот третман на карциномот на дојка е добро етаблирана во однос на контролата на болеста, добрите козметички ефекти и малата токсичност, затоа прифаќањето на APBI како стандарден третман наспроти целосната ирадијација на дојка би се должело на подобрата ефикасност, подобар квалитет на живот и подобра финансиска корист (cost- effectiveness).

### **1.5.4 Радиотерапија на дојка со користење техника поле во поле**

*Саџока М. и Фуџами Т, (Sasaoka M. и Futami T. [73] )* во трудот објавен 2011 година направиле дозиметриска евалуација на радиотерапијата на целата дојка кај ран стадиум на рак на дојка, со користење на техниката „поле во поле“, наспроти техниката со конвенционални, спротивни, паралелни тангенцијални полиња. Заклучокот од оваа студија е дека употребата на техниката „поле во поле“ ја подобрува дозната дистрибуција во третираната дојка и го намалува

според RTOG II степенот на акутна кожна токсичност компарирана со конвенционалната радиотерапија со тангенцијални полиња и физички филтри.

Пили (*Pili*) и соработниците [74] во трудот објавен 2011 година заклучиле дека употребата на техниката „поле во поле“ наспроти конвенционалната техника со тангенцијални полиња како преод помеѓу тродимензионална конформална радиотерапија со тангенцијални полиња и IMRT техниката, обезбедува низок морталитет поради кардиолошки причини и ја подобрува дозната покриеност во планираниот целен волумен. Поради малиот број анализирани пациенти и краткиот период на следење не е направена компаративна анализа на вкупното преживување кај пациентите и влијанието на техниката на зрачење врз истото.

Со оглед на горенаведеното може да се заклучи дека од особена важност е промовирањето и употребата на техники во рамките на конвенционалната радиотераписка техничка опременост кои не влијаат на зголемување на ангажманот на персоналот, трошоците и траењето на третманот, а придонесуваат за подобрување на квалитетот на радиотерапискиот третман. Изнаоѓањето нови техники во елективниот радиотераписки третман на ракот на дојката, меѓу кои е и техниката со сегментни полиња, овозможува подобрување на квалитетот на третманот, а со тоа и подобрување на резултатот од третманот, што е од особена важност.

Мотивот за изработка на студијата произлезе од секојдневната пракса во планирањето на радиотерапијата кај пациентките со рак на дојка. Соочувањето со дозната нехомогеност при изработката на одделни радиотераписки планови беше предизвик да се изнајде начин за надминување на проблемот со воведување дополнителни сегментни полиња во рамките на стандардните две тангенцијални полиња при тродимензионалното конформално планирање на радиотерапијата кај ракот на дојка.

## **2. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

### **2.1 Примарна цел на истражувањето**

Основната цел на трудот е да се процени дали кај пациентите со рак на дојка по реализирана презервирачка хируршка интервенција или модифицирана радикална мастектомија, техниката на тродимензионална конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнета со сегментини полиња ќе обезбеди подобра дистрибуција на пропишаната доза во целниот волумен отколку стандардната техника со две тангенцијални полиња, без да се надмине дозата на толеранција во органите од ризик.

За таа цел се направи споредбена анализа на следните зрачни параметри согласно со двете радиотераписки техники:

#### **3.1.1 Дози во планираниот целен волум**

- Максимална доза во целниот волумен изразена во проценти од препишаната доза (PTV\_EVAL-max)
- Средната доза во целниот волумен изразена во проценти од препишаната доза (PTV\_EVAL-mean)
- Минималната доза во целниот волумен изразена во процент од препишаната доза (PTV\_EVAL-min)
- Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза (PTV eval-95 cm3)
- Конформален индекс на зрачење (CI)
- Индекс за хомогеност на дозата (DHI)

#### **3.1.2 Дози во органите од ризик**

- Волумен од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20 греи изразен во проценти V20 Gy lung (%)
- Средната доза која ја прима истостраниот бел дроб изразена во греи dose\_mean lung Gy
- Максималната доза која ја прима истостраниот бел дроб изразена во греи dose\_max lung Gy
- Средната доза која ја прима срцето изразена во греи dose\_mean heart Gy
- Максималната доза која ја прима срцето изразена во греи dose\_max heart Gy
- Волумен од срцето кој прима доза од 30 греи изразен во проценти V30 Gy heart (%)

## 2.2 Секундарни цели

- Анализа на локалната рецидивност две години по завршениот зрачен третман со техниката со сегментни полиња
- Појава на акутната и доцна кожна токсичност при спроведување на зрачниот третман со користење техника со сегменти полиња
- Појава на доцните несакани ефекти од спроведениот зрачен третман со користење техника со сегментни полиња и тоа присуство на фиброза во дојката, присуство на телеангиектазии, хронична болка во зрачната регија и респираторни потешкотии (постирадијациона пулмонална фиброза)

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД**

Во студијата која е проспективна вклучени се 100 пациенти со рак на дојка третирани на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија и Клиничката болница „Ацибадем Систина“ во период од јануари 2011 до јуни 2016

#### **3.1 Идентификација на пациентите**

Во истражувањето се вклучени пациентки со претходно хируршки и онколошки третирани рак на дојка кај кои постои јасно дефинирана индикација според Radiation Therapy and Oncology Group (радиолошка онколошка група) RTOG препораките за третман на дојка за спроведување елективна радиотерапија.

Според протоколот на студијата, елективна радиотерапија беше спроведувана во следните случаи:

1. Пациентки со презервирачки хируршки третман кај кои елективна радиотерапија на засегнатата дојка ќе се спроведува без оглед на стадиумот на болеста (1А). Потребата од елективна радиотерапија на регионалниот аксиларен и супра / инфраклавикуларен лимфен базен ќе се дефинира според статусот на екстирпирани лимфни јазли. Овој третман ќе се спроведува само доколку постојат 3 или повеќе позитивни аксиларни лимфни јазли (2Б) или доколку метастатскиот лимфен јазол е поголем од 2 см или има пробив на капсула, а бројот на зафатените лимфни јазли е помал од 4.

2. Пациентки третирани со модифицирана радикална мастектомија, кај кои елективна радиотерапија на предниот торакален сид и / или регионалниот лимфен базен ќе се спроведува при следните случаи:

- Примарен тумор со големина поголема од 5 цм
- Лошо диференциран тумор и пациент на возраст помала од 35 години
- Повеќе од 4 позитивни лимфни јазли
- Екстракапсуларна нодална екстензија на процесот
- Позитивни или недоволно оддалечени ресекциони маргини

#### **3.2 Инклузиони критериуми за вклучување во студијата**

- Возраст поголема од 18 години
- Спроведен радикален или презервирачки хируршки третман поради рак на дојка
- Најмалку три недели растојание меѓу последната хемотерапија и почетокот на зрачењето или 4 до 8 недели од хируршкиот третман доколку не е спроведена адјувантна хемотерапија.
- Хистопатолошки верифициран рак на дојка со поставена X-II дијагноза и pTNM класификација на болеста

- Поставена индикација за спроведување елективна радиотерапија дефинирана според протоколот на студијата
- Несоодветна дозна покриеност на целниот волумен дефиниран како PTV\_EVAL / Planing Target Volumen Evaluation / со присуство на субдозирани зони со доза помала од 95% од препишаната доза по направениот план со две тангенцијални полиња според стандардната техника за конформална радиотерапија
- Доза во органите од ризик која е во рамките на дозволената доза пропишана од РТОГ и институционалниот протокол

### **3.3 Ексклузивни критериуми**

- хипофракциониран режим на радиотерапија на дојка
- пациентки со ограничена подвижност на раката и неможност за соодветно позиционирање
- соодветна дозна покриеност и хомогеност на дозата во целниот волумен означен како PTV\_EVAL со користење на стандардната техника со две тангенцијални полиња
- доза во органите од ризик која е поголема од дозата дефинирана со РТОГ и институционалниот протокол.

### **3.4 Третманско планирање**

Целниот волумен и препишувањето на дозата се дефинира според 50-62 препораките на ICRU /Internacional comision for radiation units and mesurments /или интернационалната комисија за радијациони единици и мерки. Според тоа, целниот волумен на дојката или торакалниот сид треба да биде покриен со 95% од препишаната доза или со 95% изодозна линија.

Дефинирањето на планираниот целен волумен (PTV) на торакалниот сид и дојката е направено според атласот за планирање на радиотерапијата кај карцином на дојка што е консензус на радиотераписката онколошка група (RTOG). PTV кај пациентите кај кои е реализирана модифицирана радикална мастектомија го вклучува торакалниот сид со пекторалниот мускул, мускулите на торакалниот сид и ребрата и исклучува 5мм од суперфицијалната кожна површина.

Овој целен волумен според протоколот на студијата по ексклузијата на суперфицијалната кожна површина е дефиниран како PTV-EVAL (PTV-евалуација). PTV кај пациентите со презервирачки оперативен третман го вклучува жлездениот паренхим на дојката со исклучување на 5мм од суперфицијалната кожна

површина, што исто така е дефинирано според протоколот на студијата како PTV-EVAL.

Срцето е дефинирано како целокупен видлив миокард од апексот до десната аурикула, атриумот и инфундибулумот на венстрикулите со исклучување на големите крвни садови.

Истостраниот бел дроб е дефиниран како истостран белодробен паренхим.

За потребите на планирање на зрачниот третман кај сите пациенти вклучени во студијата беше спроведена симулација со користење компјутерска томографија без контраст. Компјутерската томографија се спроведе во позиција на супинација на брест борд со кренати раце над главата и глава централно поставена, при што позициите ќе бидат прецизно регистрирани во листот за податоците за позиционирање во тек на симулацијата. За бележење на клиничките граници на полето, и тоа: горна граница - која е дефинирана со спојот на стерноклавикуларниот зглоб, долна - дефинирана како линија која минува на два сантиметри под инфрамамарната бразда, латерална - која одговара на средната аксиларна линија и медијална - која одговара на средна стернална линија, како и за бележење на централниот пресек на тангенцијалните полиња, се користени оловни маркери (радиоопакитетни).

Кај пациентките со презервирачки хируршки третман е употребена оловна жица за бележење на контурата на дојката.

Симулационата компјутеризирана томографија се реализира со дебелина на пресеците од 5мм. Референтните точки при КТ скенирањето се дефинирани со користење на КТ симулациски софтвер. За одбележување на целните волумени и органите од ризик се користи софтверот *Varian SomaVision™*. Тродимензионалните конформални радиотераписки планови се пресметуваат со користење на системот за третманско планирање *Varian Eclipse™*.

Третманот се спроведе на линеарен кацелератор со двојна фотонска енергија од 6 и 15 МВ и повеќе-лисен колиматор со дебелина на оловните ливчиња на ниво на изоцентарот од 1цм.

Планираната препишана вкупна доза е 50 Gy со користење на стандарден режим на фракционирање и дневна доза од 2 Gy.

При планирање на зрачниот третман за секој вклучен пациент се генерираа два плана за спроведување зрачен третман, и тоа еден план со користење на две тангенцијални полиња и еден план со користење на две тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња. Зависно од статусот на лимфните јазли кај некои од плановите беа генерирани и полиња за спроведување зрачен третман на супраклавикуларната лимфна регија со користење моноизоцентрична техника на зрачење.

При планирање на зрачниот третман со две спротивни тангенцијални полиња користени беа клинести филтри и мултилиф колиматор.

Аглите на зраците, аглите на филтрите и тежинскиот сооднос беа користени за оптимизирање на покриеноста на планираниот целен волумен, како и за минимизирање на дозата во ипсилатералниот бел дроб, срцето и контралатералната дојка. Полињата се протегаа по 2 cm антериорно од торакалниот сид или дојката (во воздух) со цел да се овозможи покривање на „флеш регионот“ (Flash region). Дозата е препишувана во ICRU референтната точка, што најчесто е изоцентарот лоциран приближно централно во планираниот целен волумен. Изодозниот распоред се нормализира така што изодозниот распоред во планираниот целен волумен да биде хомоген и во граници  $-5\%$  и  $+7\%$  од препишаната доза во планираниот целен волумен.

Неправилната контура на дојката и торакалниот сид се причина да не може секогаш да се постигне бараната хомогеност на изодозниот распоред во целниот волумен. И покрај користењето на клинестите филтри со што се постигнува одредено модулирање на протокот на фотони, честопати големи делови од целниот волумен се субдозирани т.е. примаат дози помали од  $95\%$  и најчесто овој недостаток може да се надомести со користење на дополнителните сегментни полиња.

Со цел да се подобри распоредот во планираниот зрачен волумен доколку критериумите за изодозна покриеност не се задоволени кај пациентите беа генерирани и планови со користење дополнителни сегментни полиња. Основни карактеристики на дополнителните сегментни полиња се:

1. Аглите под кои беа поставени сегментните полиња беа идентични со аглите на тангенцијалните полиња
2. Бројот на сегментните полиња е одреден со хомогеноста на дозата
3. Димензијата на сегментите полиња треба да исклучува ефект на мали полиња

### **3.5 Анализа на доза волуменски хистограми DVH / Dose Volumen Histograms /**

По изготвување на плановите со две тангенцијални полиња и плановите со дополнителни сегментни полиња за секој пациент поединечно беа генерирани дозно-волуменски хистограми (DVH) за анализа на дозите во планираниот целен волумен (PTV) и дозите во органите од ризик за двете техники поединечно, со цел да се направи компарација на параметрите.

Во студијата беа анализирани следниве параметри за секој план поединечно.



### 3.5.1 Дози во планираниот целен волумен

- Максимална доза во целниот волумен изразена во проценти од препишаната доза (PTV\_eval-max %)
- Средната доза во целниот волумен изразена во проценти од препишаната доза (PTV\_eval-mean %)
- Минималната доза во целниот волумен изразена во проценти од препишаната доза (PTV\_eval-min%)
- Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза (PTV eval-95 cm<sup>3</sup>) кој го прикажува планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза изразен во cm<sup>3</sup>

- Конформален индекс на зрачење

Конформалниот индекс на зрачење (CI) кој се дефинира како количник меѓу целокупниот PTV волумен и волуменот од PTV кој примил 95% или повеќе од препишаната доза.  $CI = V_{PTV} / V_{95\%}$

- **Индекс на хомогеност на дозата** Индексот за хомогеност на дозата или dose homogeneity index ( DHI ) е дефиниран како однос помеѓу дозата која е остварена во 95% од волуменот на PTV (  $D_{\geq 95\%}$  ) и дозата која е остварена во 5% (  $D_{\geq 5\%}$  ) од волуменот на PTV. i.e.,  $DHI = D_{\geq 95\%} / D_{\geq 5\%}$  DHI е индекс кој ја опишува униформноста на дозата во PTV, и овозможува подобро споредување на дозната хомогеност кај различни планови.

### 3.5.2 Дози во органите од ризик

- Волуменот на истостраниот бел дроб кој прима доза од 20 греи изразен во проценти (V20 Gy lung %)
- Средната доза која ја прима истостраниот бел дроб (dose\_mean lung Gy)
- Максималната доза која ја прима истостраниот бел дроб изразена во греи (dose\_max lung Gy)
- Средната доза која ја прима срцето изразена во греи (dose\_mean heart Gy)
- Максималната доза која ја прима срцето изразена во греи (dose\_max heart Gy)
- Волумен од срцето кој прима доза од 30 греи изразен во проценти (V30 Gy heart %)

### 3.6 Евалуација на несаканите ефекти на акутната кожна токсичност по спроведениот зрачен третман

Се анализираше акутната кожна токсичност од спроведениот третман во смисла на акутни кожни реакции. Во тек на радиотерапискиот третман и на крајот од истиот беа следните несакани ефекти, сувост на кожата, епилација, промени на пигментацијата и еритем, присуство на сува десквамација следена со пруритус, присуство на влажна десквамација следена со серозна секреција и експозиција на дермот поради оштетување на епидермот.

Проценката на кожните токсични реакции е направена со користење на критериумите за токсичност според радиотераписката онколошка група

**Табела.1 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) критериуми за кожна токсичност**

Степен на изразеност на кожните токсични ефекти
0 нема токсичност
I лесен еритем или сува десквамација
II средно изразен еритем со зони на влажна десквамација локализирана во предел на прегибните регии, средно изразен едем
III Конфлуентна влажна десквамација $\geq 1.5$ cm во дијаметар која не е локализирана во флексорните делови и изразен едем
IV Кожна некроза или улцерација во длабина на сите слоеви на дермисот, со присутно крвање кое не е индуцирано од мала траума или абразија

### 3.7 Доцни несакани реакции од зрачна терапија

Доцната кожна токсичност беше анализирана со клинички преглед на секои шест месеци по завршување на зрачниот третман при што се нотираше присуството и интензитетот на хиперпигментациите на кожата, телеангиектазии и фиброза на кожата во зрачната регија.

Промените се нотирани на скалата од 0 - 4, и тоа 0 - отсуство на токсични ефекти, 1 - присуство на слабо изразени токсични ефекти, 2- присуство на средно изразени токсични ефекти, 3 - присуство на силно изразени токсични ефекти, 4 - присуство на многу силно изразени токсични ефекти.

Со редовни клинички прегледи на секои шест месеци се следеа и присуството или отсуството на респираторни симптоми во прилог на постирадиационен пнеумонит и фиброза, перзистентна кашлица сува или продуктивна, краток здив,

замор при одење на рамно, при одење на мала угорнина и при одење на поизразена угорнина, отежнато дишење, како и радиолошки знаци за пулмонална фиброза. При прегледот се земаа анамнестички податоци со пополнување на прашалникот за постоењето на некои од овие клинички респираторни симптоми и доколку постои индикација кај пациентот, се правеше радиолошко иследување на белите дробови за верификација на пулмоналната фиброза. Доколку кај пациентот нема симптоми и има клинички уреден аускултаторен наод, не се спроведуваше радиолошко иследување.

#### 4. СТАТИСТИКА

Статистичката анализа на податоците е направена во статистичката програма SPSS for Windows 13,0.

За тестирање на нормалноста на податоците, користен е Shapiro Wilks test.

Категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, додека квантитативните варијабли се прикажани со просечни вредности (mean), средни вредности (median), стандардна девијација (SD), стандардна грешка (SE), минимални и максимални вредности.

Диференцијална статистика беше користена за тестирање на разликите во анализираните параметри меѓу двата плана, и во зависност од дистрибуцијата на податоците, беа користени Student t test или Wilcoxon Matched test.

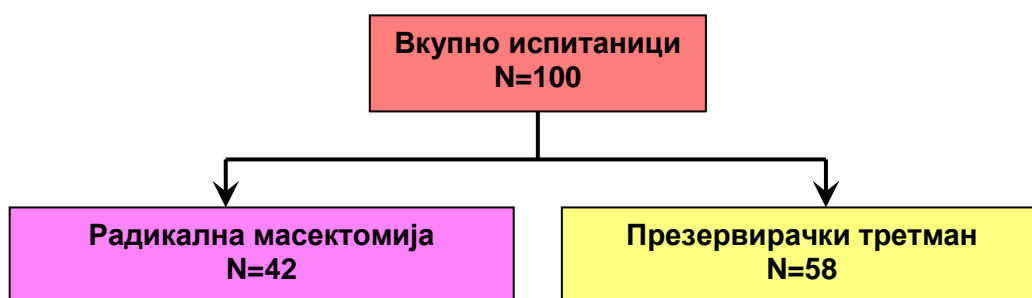
Вредноста на  $p < 0,05$  беше земена како статистички сигнификантна.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од истражувањето прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на 100 испитанички, пациенти со рак на дојка третирани на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија, и Клиничката болница „Ацибадем Систина“.

Пациентите беа анализирани и поделени во однос на типот на хируршка интервенција (презервирачка хируршка интервенција или модифицирана радикална мастектомија), и во однос на радиотераписката техника (елективна конформална радиотерапија надополнета со сегментни полиња или конформална радиотерапија со тангенцијални полиња).

Слика 1.



## 5.1 ДЕСКРИПТИВНИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ИСПИТАНИЦИТ

Пациентите беа на возраст од 27 до 70 години, со просечна возраст од  $58.35 \pm 11.1$  години. Со историја на пушачки статус беа 20% од испитаниците.

Во табела 1 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците во однос на хистопатолошката дијагноза на ракот на дојка. Истата презентира дека најчести се дукталните карциноми на дојка (82%), следени од лобуларните (10%) и тубуларните карциноми (4%).

**Табела 1. Дистрибуција на испитаниците според хистопатолошката дијагноза**

Хистопатолошка дијагноза	n (%)
дуктален карцином	82 (82)
лобуларен карцином	10 (10)
Morbus Paget	1 (1)
медуларен	1 (1)
тубуларен	4 (4)
дуктален и лобуларен	2 (2)

Според pT класификацијата доминираа испитаници со карциноми во стадиум pT2 (61%) и стадиум pT1 (31%). Според pN класификацијата, во оваа група повеќето пациентки немаа метастатски лимфни јазли (39%). Во однос на диференцираноста на карциномите, 66% од пациентите имаа средно диференцирани карциноми. (табела 2)

**Табела 2. Дистрибуција на испитаниците според големината на тумор, статусот на лимфните јазли и степенот на диференцираност**

	n (%)
<b>големина на туморот pT</b>	
in situ	3 (3)
1	31 (31)
2	61 (61)
3	3 (3)
4	2 (2)
<b>статус на лимфни јазли pN</b>	
нема метастатски лимфни јазли	39 (39)
1	25 (25)
2	24 (24)
3	12 (12)
<b>Степенот на диференцираност G</b>	
1	9 (9)
2	66 (66)
3	25 (25)

Позитивен естроген рецепторски статус имаа 86% испитаници, позитивен прогестеронски статус имаа 80% испитаници, Хер 2 рецепторски позитивни беа 19% и кај сите беше реализирана адјувантна целна терапија со трастузумаб во тек на 1 година. (табела 3)

**Табела 3. Дистрибуција според хормон и Хер 2 рецепторски статус**

варијабла	(n %)
<b>естроген</b>	
негативни	14 (14)
позитивни	86 (86)
<b>прогестерон</b>	
негативни	20 (20)
позитивни	80 (80)
<b>Хер 2</b>	
негативни	81 (81)
позитивни	19 (19)

Хемотерапија примаа 71% од пациентите, а хормонска терапија 95% пациенти. (табела 4)

**Табела 4. Дистрибуција според адјувантна терапија**

варијабла	n (%)
<b>Хемотерапија</b>	
не	29 (29)
да	71 (71)
комбинирана (антрациклин/таксан)	50 (50)
антрациклин базирана	21 (21)
<b>Хормонска терапија</b>	
не	5 (5)
Ароматаза инхибитор	28 (28)
Tamoxifen	57 (57)
Tamoxifen/Zoladex	10 (10)



Во табела 5 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците во однос на стадиумот на болеста во која е дијагностициран карциномот на дојка.

**Табела 5. Дистрибуција според стадиумот на болеста**

Стадиум	n (%)
in situ	3 (3)
I	19 (19)
II	47 (47)
III	31 (31)

Промена на оперативна лузна беше регистрирана кај 55%, при што еритем кај 22%, сером кај 45%. (табела 6)

**Табела 6. Дистрибуција според промените во оперативната регија**

Промени во оперативна регија	n (%)
без промена	45 (45)
еритем	22 (22)
сером	45 (45)
ограничена подвижност	1 (1)
оток	1 (1)
болка	1 (1)

## 5.2 КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА – ЕЛЕКТИВНА КОНФОРМАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА НАДОПОЛНЕТА СО СЕГМЕНТНИ ПОЛИЊА / КОНФОРМАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА СО ТАНГЕНЦИЈАЛНИ ПОЛИЊА

Во овој дел ќе бидат прикажани резултатите од споредбената анализа на зрачните параметри во зависност од видот на радиотераписка техника.

Просечната вредност на целниот волумен изразен во cm<sup>3</sup> беше ист за двете техники, и изнесуваше 594.06±367.9.

**Табела 7. Целен волумен PTV eval (cm<sup>3</sup>)**

варијабла	Descriptive Statistics		
	mean ± SD	SD Error	min - max
<b>PTV (cm<sup>3</sup>)</b>	594.06 ± 367.9	36.794	145.2 – 2142

t (Student t-test)

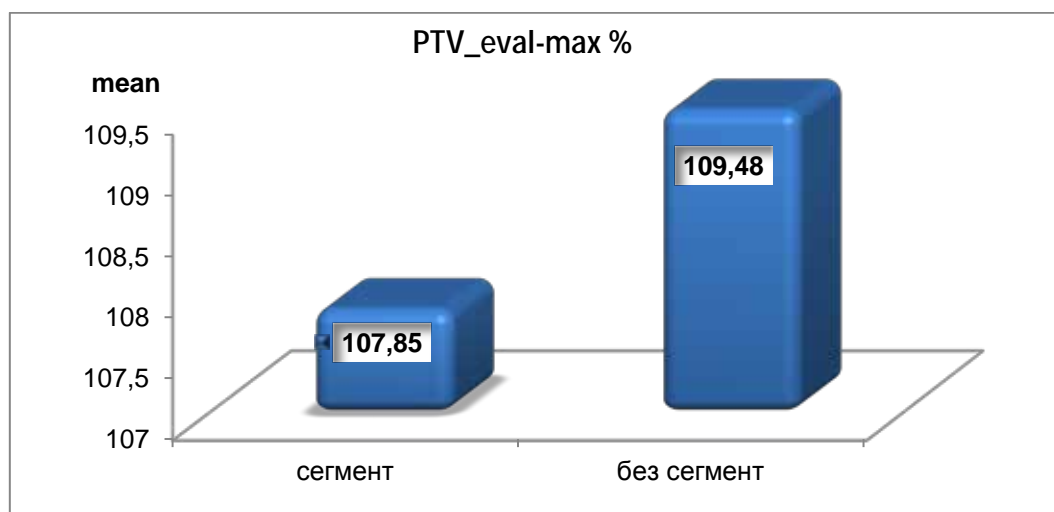
Максималната доза во целниот волумен изразена во проценти имаше просечна вредност од 107.85±0.91 при примена на радиотераписки план со сегментни полиња, а 109.48±0.94 при примена на радиотераписки план без сегментни полиња. Се утврди статистички значајна разлика p<0.001 за максималната просечна доза во целниот волумен, која е за 1.63% пониска при користење техника со сегментни полиња во споредба со онаа пресметана со тангенцијални полиња и изразена во проценти од препишаната доза. (табела 8, слика 2).

**Табела 8. Максимална доза во целниот волумен (PTV\_eval-max %)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean ± SD	SD Error	min - max	
<b>PTV_eval-</b>	сегмент	107.85 ± 0.91	0.091	106 – 109.9	t=19.36
<b>max %</b>	без сегмент	109.48 ± 0.94	0.094	107 – 112.3	p<0.001

t (Student t-test)

**Слика 2. Максимална доза во целниот волумен (PTV\_eval-max %)**



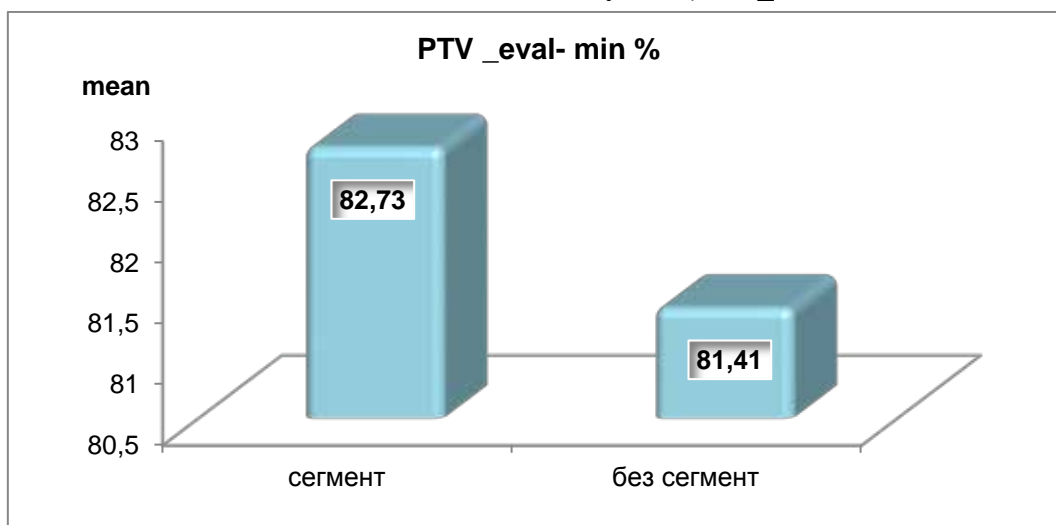
Статистички сигнификантна разлика беше утврдена за просечната минимална доза во целниот волумен изразена во проценти, меѓу радиотераписките техники со и без сегментни полиња ( $p < 0.001$ ). Истата беше сигнификантно повисока со примена на радиотерапискиот план со сегментни полиња ( $82.73 \pm 5.4$  vs  $81.41 \pm 5.4$ ). (табела 9, слика 3)

**Табела 9. Минимална доза во целениот волумен (PTV\_eval-min %)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
PTV_eval- min %	сегмент	$82.73 \pm 5.4$	0.541	56.1 – 87.7	$t=5.4$
	без сегмент	$81.41 \pm 5.4$	0.538	56.4 – 87	$p < 0.001$

t (Student t-test)

**Слика 3. Минимална доза во целниот волумен (PTV\_eval-min %)**



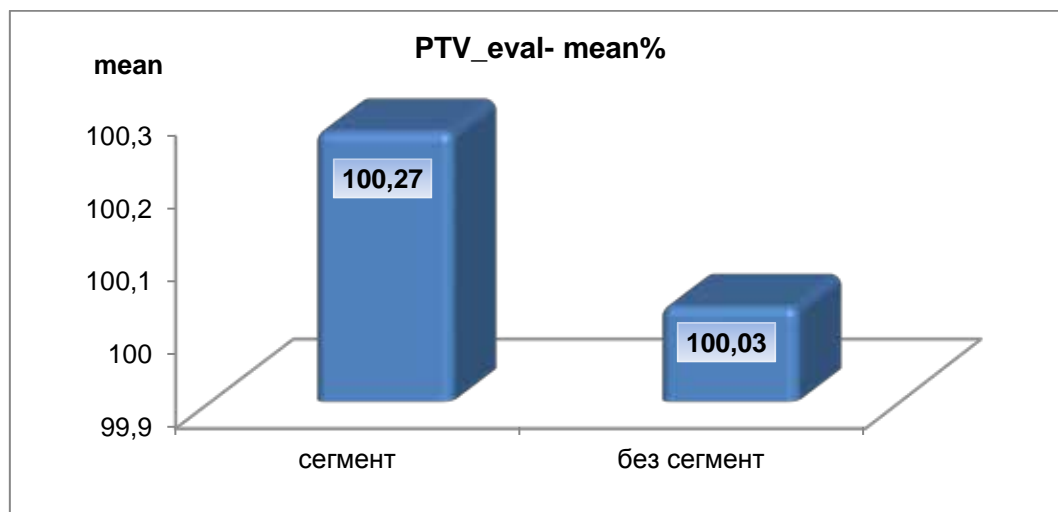
Средната доза во целниот волумен изразена во проценти, беше во просек сигнификантно различна меѓу двата типа радиотераписки планови, со и без сегментни полиња ( $p=0.0044$ ). Значајно повисока средна доза во целниот волумен изразена во проценти беше регистрирана при користење на радиотерапискиот план со сегментни полиња ( $100.27 \pm 1.3$  vs  $100.03 \pm 1.2$ ). (табела 10, слика 4)

**Табела 10. Средната доза во целниот волумен (PTV\_eval –mean %)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
PTV_eval- mean %	сегмент	$100.27 \pm 1.3$	0.128	94 – 107	$t=2.9$
	без сегмент	$100.03 \pm 1.2$	0.123	94 – 102.2	$p=0.0044^{**}$

t (Student t-test)  $**p < 0.01$

**Слика 4. Средната доза во целниот волумен (PTV\_eval- mean %)**



Согласно со горепрезентираната статистичка анализа, хомогеноста на дозата во целниот зрачен волумен беше сигнификантно подобра со сегментната техника.

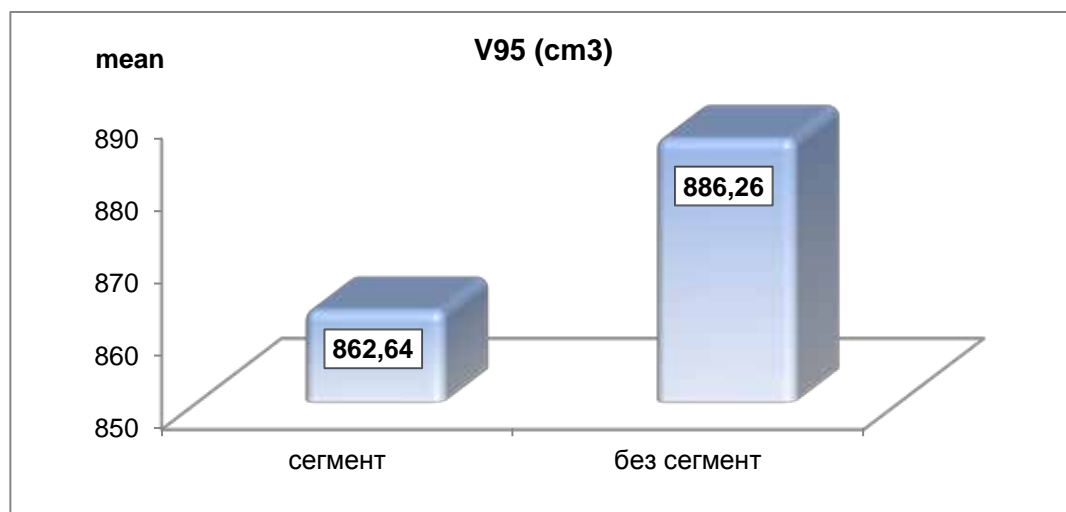
Двете радиотераписки техники статистички сигнификантно се разликуваа во однос на просечната вредност на вкупниот волумен кој прима 95% од препишаната доза изразено во cm<sup>3</sup> ( $p < 0.001$ ). Просечната вредност на овој зрачен параметар за двете техники (сегмент, без сегмент) изнесуваше  $862.64 \pm 438.4$  и  $886.26 \pm 44.9$  последователно. (табела 11, слика 5)

**Табела 11. Вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза V95 (cm<sup>3</sup>)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
<b>V95 (cm<sup>3</sup>)</b>	сегмент	862.64 $\pm$ 438.4	43.842	314.8 – 2652.4	Z=6.8
	без сегмент	886.26 $\pm$ 44.9	44.969	380.4 – 449.7	p<0.001

Z (Wilcoxon Matched Pairs test)

Слика 5. Вкупен волуменот кој прима 95% од препишаната доза -V95 (cm<sup>3</sup>)



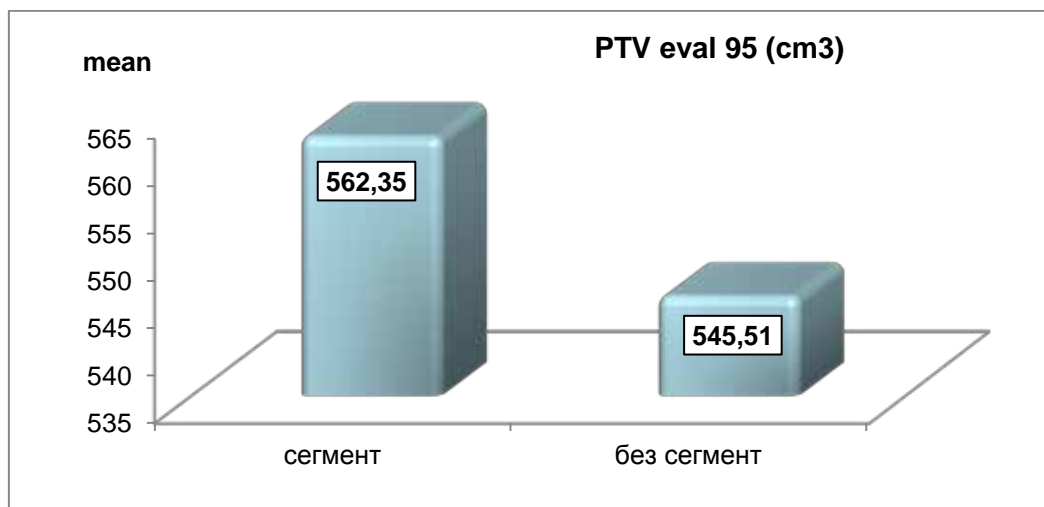
Статистички сигнификантна разлика беше потврдена во целниот волумен кој прима 95% од препишаната доза изразено во cm<sup>3</sup>, а во зависност од видот на радиотерапискиот план ( $p < 0.001$ ). При користење техника со сегментни полиња, овој зрачен параметар имаше просечна вредност од  $562.35 \pm 339.2$ , а  $545.51 \pm 325.5$  при користење техника без сегментни полиња (табела 12, слика 6)

Табела 12. Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза PTVeval 95 (cm<sup>3</sup>)

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
PTVeval (cm <sup>3</sup> )	сегмент	562.35 $\pm$ 339.2	33.918	135.8 - 2050.3	Z=8.17 p<0.001
	без сегмент	545.51 $\pm$ 325.5	32.553	136.5 - 1917.9	

Z (Wilcoxon Matched Pairs test)

**Слика 6. Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза-PTVeval 95 (cm<sup>3</sup>)**



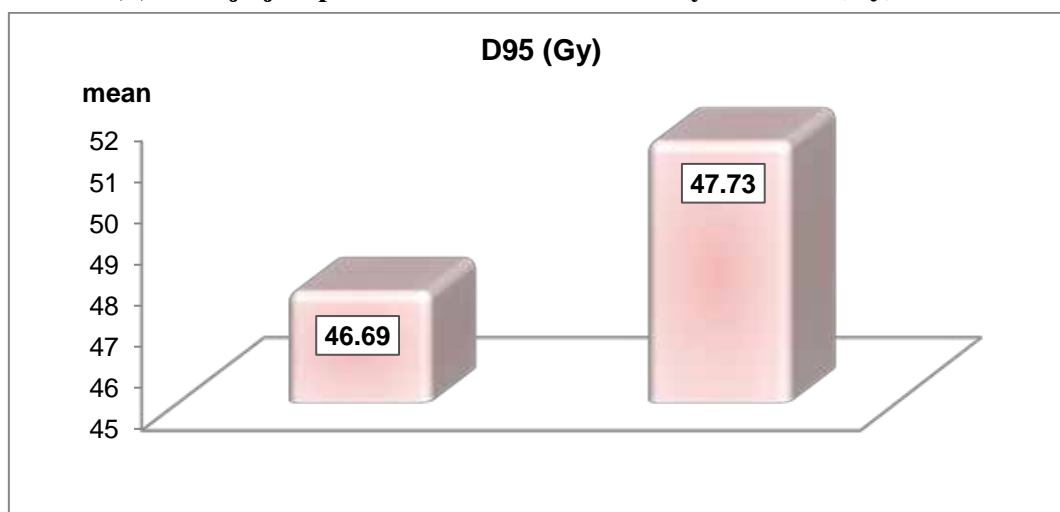
Дозата која ја прима 95% од целниот волумен изразена во греи беше сигни-фикантно повисока при примена на техника со сегментни полиња ( $p < 0.001$ ) и тоа:  $46.69 \pm 0.4$  при користење техника без сегментни полиња и  $47.73 \pm 0.3$  при користење техника со сегментни полиња. (табела 13, слика 7)

**Табела 13. Доза која ја прима 95% од целниот волумен D95 (Gy)**

варијабла	Descriptive Statistics			p value	
	mean $\pm$ SD	SD Error	min - max		
D95(Gy)	без сегмент	$46.69 \pm 0.4$	0.037	46.4 – 47.6	Z=7.3
	сегмент	$47.73 \pm 0.3$	0.056	46.8 – 48.5	$p < 0.001$

Z (Wilcoxon Matched Pairs test)

**Слика 7. Доза која ја прима 95% од целниот волумен- D95(Gy)**



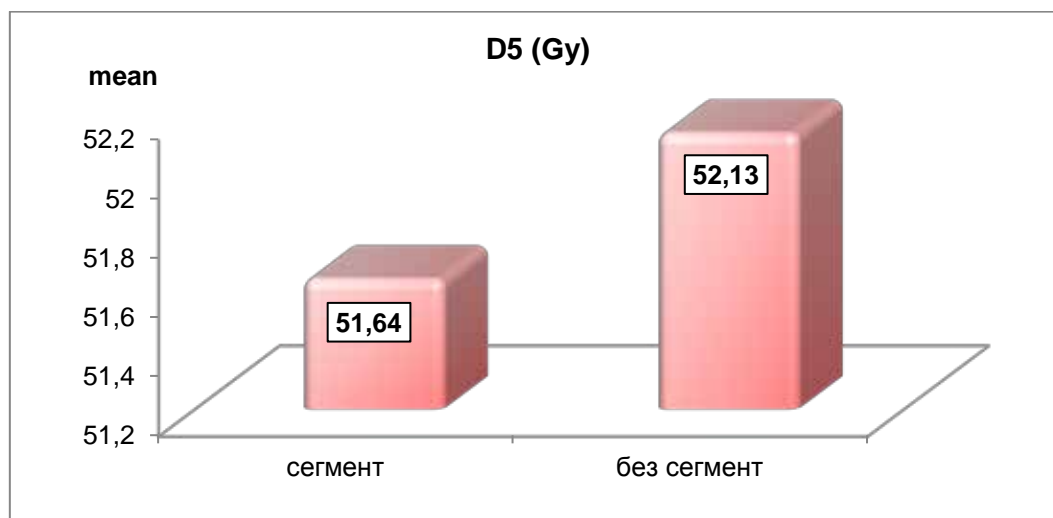
Просечната доза која ја прима 5% од целниот волумен изразена во греи, со радиотераписки план со сегментни полиња имаше вредност од  $51.64 \pm 0.8$ , додека со тераписки план без сегменти полиња имаше вредност од  $52.13 \pm 0.7$ , и статистички беше значајно повисока ( $p < 0.001$ ). (табела 14, слика 8)

**Табела 14. Доза која прима 5% од целниот волумен D5 (Gy)**

варијабла	Descriptive Statistics			p value	
	mean $\pm$ SD	SD Error	min - max		
D5 (Gy)	сегмент	$51.64 \pm 0.8$	0.079	49.3 – 53.6	t=9.5
	без сегмент	$52.13 \pm 0.7$	0.068	50 – 54.1	p<0.001

t (Student t-test) \*\*p<0.01

**Слика 8. Доза која прима 5% од целниот волумен- D5(Gy)**





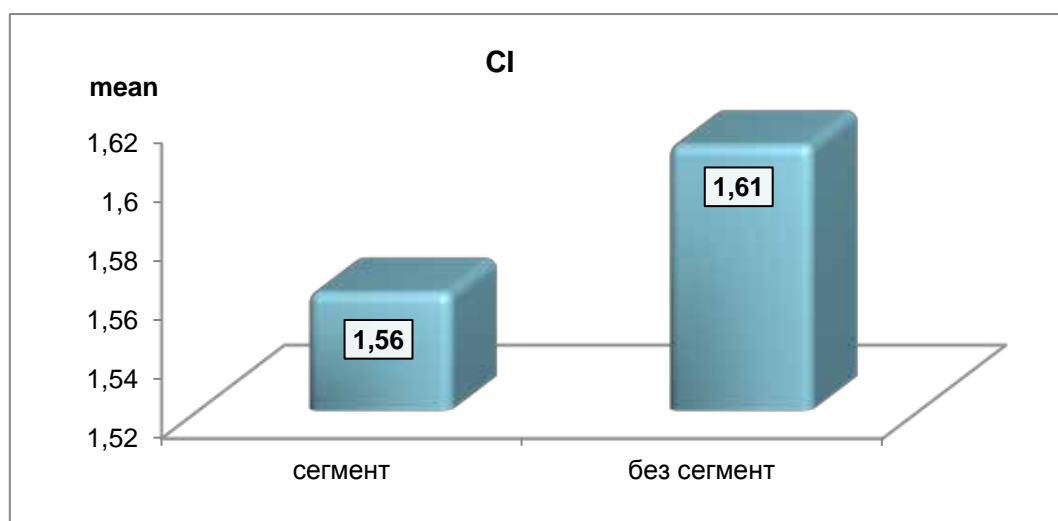
Конформалниот индекс (CI) просечно изнесуваше  $1.56 \pm 0.3$  при примена на техника со сегментни полиња, а  $1.61 \pm 0.4$  при примена на техника без сегментни полиња. Овие резултати покажуваат дека истиот има подобра вредност во групата со примена на техника со сегментни полиња. Разликата во просечната вредност на конформалниот индекс меѓу двете техники и статистички беше потврдена како сигнификантна ( $p=0.000009$ ). (табела 15, слика 9)

**Табела 15. Конформален индекс CI**

Варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
CI	Сегмент	$1.56 \pm 0.3$	0.034	1.06 – 2.9	t=4.7
	без сегмент	$1.61 \pm 0.4$	0.036	1.12 – 3.04	p=0.000009**

t (Student t-test)

**Слика 9. Конформален индекс - CI**



Индексот на дозна хомогеност (DHI) сигнификантно се разликуваше во зависност од видот на радиотераписки план, со или без сегментни полиња ( $p < 0.001$ ).

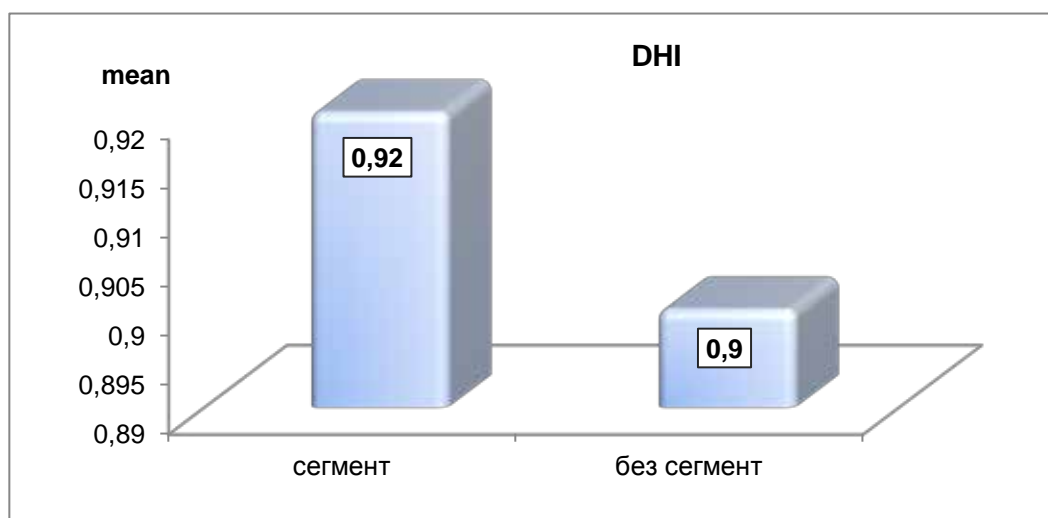
Просечната вредност на овој индекс во групата со радиотераписки план со и без сегменти полиња изнесуваше  $0.92 \pm 0.02$  и  $0.9 \pm 0.01$  последователно (табела 16, слика 10)

**Табела 16. Индекс на дозна хомогеност (DHI)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
<b>DHI</b>	сегмент	$0.92 \pm 0.02$	0.0017	0.88 – 0.97	t=13.9
	без сегмент	$0.9 \pm 0.01$	0.0015	0.85 – 0.95	$p < 0.001$

t (Student t-test)

**Слика 10. Индекс на дозна хомогеност (DHI)**



Двете радиотераписки техники статистички сигнификантно се разликуваа и според вредноста на Индексот на хомогеност (HI) ( $p < 0.001$ ).

Во групата со сегментни полиња просечната вредност на индексот на хомогеност изнесуваше  $1.08 \pm 0.01$  во споредба со без сегментната техника каде изнесуваше  $1.1 \pm 0.01$  ( $1.08 \pm 0.01$  vs  $1.1 \pm 0.01$ ).

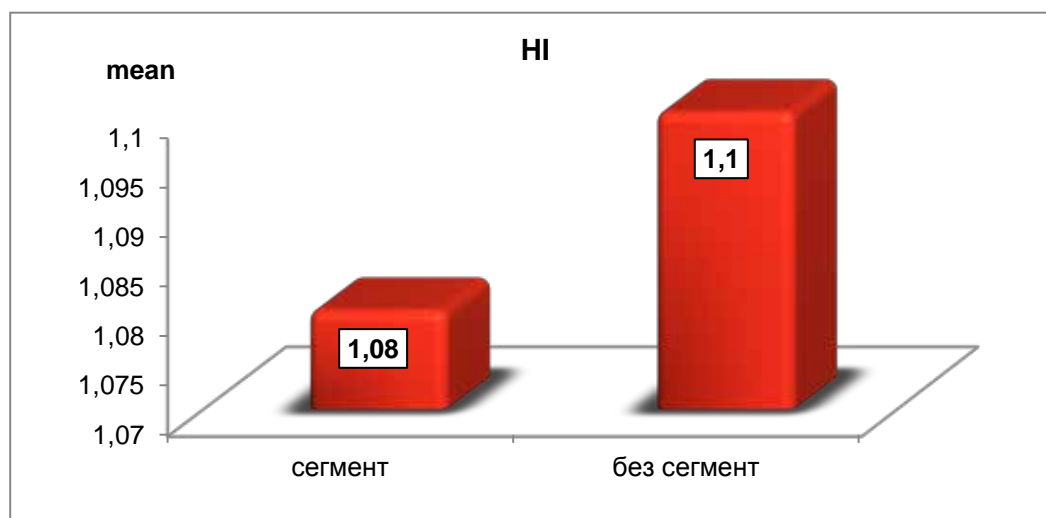
(табела 17, слика 11)

**Табела 17. Индекс на хомогеност (HI)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
HI	сегмент	$1.08 \pm 0.01$	0.0009	1.06 – 1.09	$t=15.7$
	без сегмент	$1.1 \pm 0.01$	0.0011	1.04 – 1.12	$p < 0.001$

t (Student t-test)

**Слика 11. Индекс на хомогеност (HI)**



### Анализа на дозите во органите од ризик

Во табелата 18 прикажани се резултатите од компаративната анализа на зрачните параметри за белиот дроб како орган од ризик, и тоа: средна доза во истостраниот бел дроб изразена во греи, dose\_mean lung (Gy), волумен од истостраниот бел дроб кој прима 20Gy изразен во проценти, V20 Gy lung (%) и максималната доза во истостраниот бел дроб изразена во греи dose\_max lung (Gy).

Статистичката анализа потврди сигнификантна разлика меѓу групите со примена на техниката со и без сегментни полиња, за параметрите dose\_mean lung (Gy) (p=0.02), V20 Gy lung (%) (p=0.000014), а несигнификантна за параметарот dose\_max lung (Gy) (p=0.29).

Значајно пониска просечна вредност беше измерена во групата со сегментни полиња, споредено со групата без сегментни полиња за средната доза во ипсилатералниот бел дроб изразена во греи последователно ( $6.71 \pm 2.1$  vs  $6.79 \pm 2.1$ ), процентот на просечен волумен од ипсилатералниот бел дроб кој прима доза од 20Gy ( $15.49 \pm 5.6$  vs  $15.71 \pm 5.6$ ), а незначајно пониска максималната доза прима ипсилатералниот бел дроб изразено во греи ( $48.65 \pm 1.3$  vs  $48.89 \pm 1.4$ ).

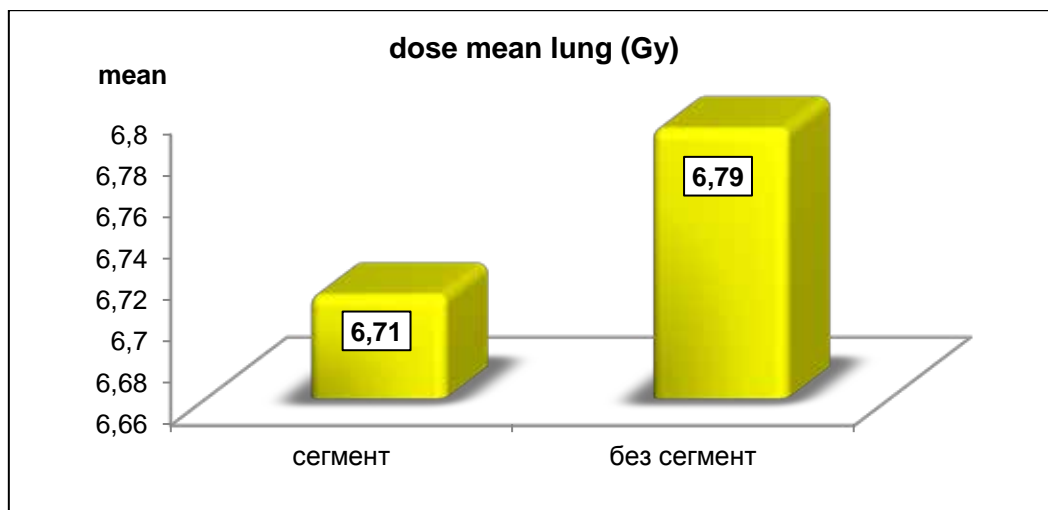
(слика 12,13 )

**Табела 18. Приказ на дозите во истостраниот бел дроб**

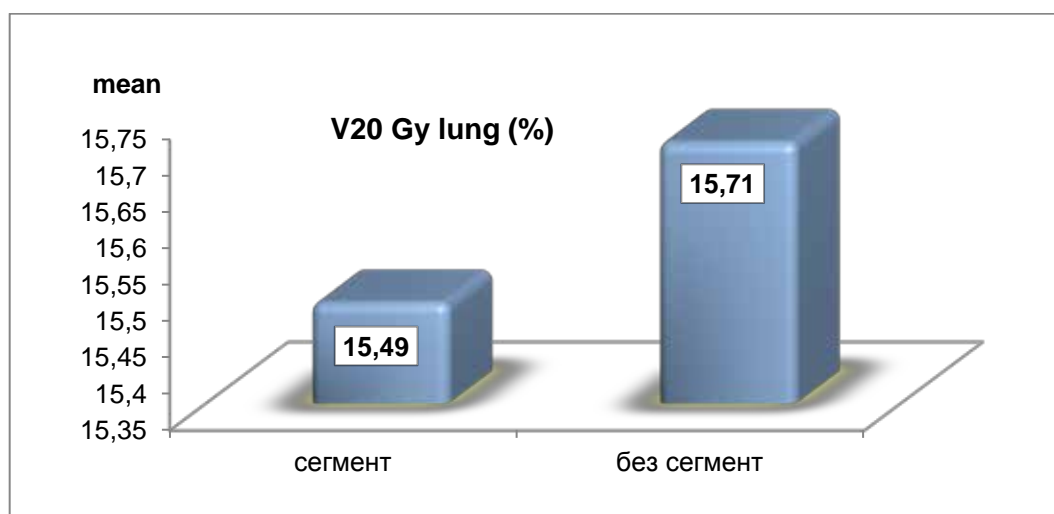
варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
dose_mean lung (Gy)	сегмент	$6.71 \pm 2.1$	0.207	3.4 – 14	t=2.34
	без сегмент	$6.79 \pm 2.1$	0.213	3.4 – 14.3	p=0.02*
V20 Gy lung (%)	сегмент	$15.49 \pm 5.6$	0.559	6.4 – 29	t=4.57
	без сегмент	$15.71 \pm 5.6$	0.565	6.4 – 29.5	p=0.000014**
dose_max lung (Gy)	сегмент	$48.65 \pm 1.3$	0.132	45.2 – 52.4	t=1.05
	без сегмент	$48.89 \pm 1.4$	4.553	46 – 52.6	p=0.29ns

t (Student t-test) \*p<0.05, \*\*p<0.01

Слика 12. Средна доза во исто страниот бел дроб dose\_mean lung (Gy)



Слика 13. Волуменот на ипсилатералниот бел дроб кој прима доза од 20Gy –V20 Gy lung (%)



Во табела 19 прикажани се резултатите од компаративната анализа за зрачните параметри средна доза во срце изразена во греи dose mean heart (Gy), волу-менот од срцето кој прима 30Gy изразен во проценти V30 heart (%), и максималната доза во срцето изразена во греи dose max heart (Gy), меѓу групите со различен радиотераписки план, а кои се однесуваат на срцето како орган од ризик.

Средната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете техники ( $p=0.24$ ), со просечна вредност од  $1.38 \pm 1.8$  при примена на радиотераписки план со сегментни полиња, а  $1.41 \pm 1.8$  без сегментни полиња.

Просечниот волумен од срцето изразен во % кој прима 30 Gy изнесуваше  $1.3 \pm 1.9$  при аплицирање на радиотераписки план со сегментни полиња, а  $1.33 \pm 1.9$  без сегментни полиња, и вредностите на овој волумен беа без статистичка сигнификантност меѓу двете техники ( $p=0.26$ ).

Максималната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете техники ( $p=0.97$ ), со просечна вредност од  $48.60 \pm 1.3$  во групата со радиотераписки план со сегментни полиња, а  $48.80 \pm 1.4$  во групата без сегментни полиња.

**Табела 19. Приказ на дозите во срцето**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
<b>dose mean heart (Gy),</b>	сегмент	$1.38 \pm 1.8$	0.176	1.4 – 6.6	Z=1.19
	без сегмент	$1.41 \pm 1.8$	0.178	1.4 – 5.9	p=0.24ns
<b>V30 heart (%)</b> ,	сегмент	$1.3 \pm 1.9$	0.186	1 – 7.3	Z=1.11
	без сегмент	$1.33 \pm 1.9$	0.191	1.2 – 8.9	p=0.26ns
<b>dose max heart (Gy),</b>	сегмент	$48.60 \pm 1,3$	0,130	45 – 51.8	Z=1.6
	без сегмент	$48.80 \pm 1.4$	4.533	46 – 52.4	p=0.1ns

Z (Wilcoxon Matched Pairs test)

### 5.3 КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА – РАДИКАЛНА ХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА / ПРЕЗЕРВИРАЧКА ХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА

Во овој дел ќе бидат прикажани резултатите од споредбената анализа на значајните параметри во зависност од видот на хируршката интервенција.

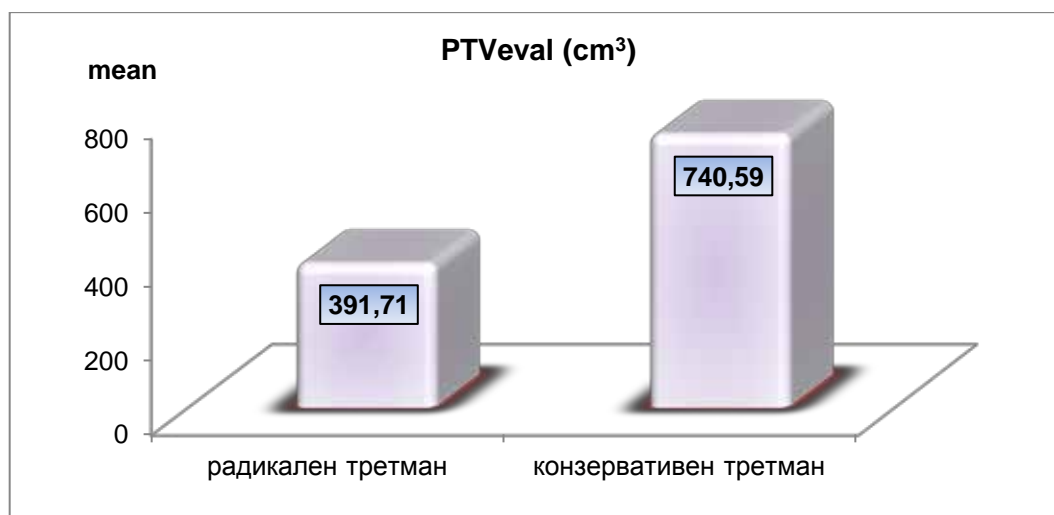
Прикажаниот планиран целен волумен во табела 20, изразен во  $\text{cm}^3$  имаше исти вредности и за двете радиотераписки техники, а сигнификантно различни вредности во зависност од типот на хируршка техника ( $p=0.000001$ ). Значајно понизок просечен целен волумен беше регистриран во групата пациентки со радикална мастектомија споредено со групата со презервирачка хируршка интервенција ( $391.71 \pm 198.5$  vs  $740.59 \pm 393.4$ ). (слика 14)

**Табела 20. Планиран целен волумен**

варијабла	Descriptive Statistics PTV eval ( $\text{cm}^3$ )			p value	
	mean $\pm$ SD	SD Error	min - max		
третман	радикален	$391.71 \pm 198.5$	30.631	195.6– 1250.5	t=5.28 p=0.000001**
	презервирачки	$740.59 \pm 393.4$	51.656	145.2– 2142	

t (Student t-test) \*\*p<0.01

**Слика 14. Планиран целен волумен –PTVeval ( $\text{cm}^3$ )**



Максималната доза во целниот волумен изразена во проценти, при користење на конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, не зависеше сигнификантно од видот на хируршка интервенција при ( $p=0.15$ ). Просечната вредност на овој параметар беше несигнификантно пониска во групата пациентки оперирани со радикална мастектомија наспроти пациентките оперирани со презервирачка хируршка техника ( $107.69\pm 0.9, 107.96\pm 0.9$ ) (табела 21)

**Табела 21. Максимална доза во целниот волумен со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV_eval-max % со сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	107.69 $\pm$ 0.9	0.146	106 – 109.6	t=1.45
	презервирачки	107.96 $\pm$ 0.9	0.114	106 – 109.9	p=0.15ns

t (Student t-test)

Типот на хируршки третман, радикален или презервирачки немаше сигнификантно влијание на вредноста на максималната доза во целниот волумен изразена во проценти, при користење стандардна постоперативна радиотерапија без сегментни полиња ( $p=0.61$ ). Просечната вредност на овој параметар беше несигнификантно пониска во групата пациентки оперирани со радикална мастектомија наспроти пациентките оперирани со презервирачка хируршка техника ( $109.42\pm 0.9, 109.52\pm 0.9$ ) (табела 22)

**Табела 22. Максимална доза во целниот волумен без сегментни полиња**

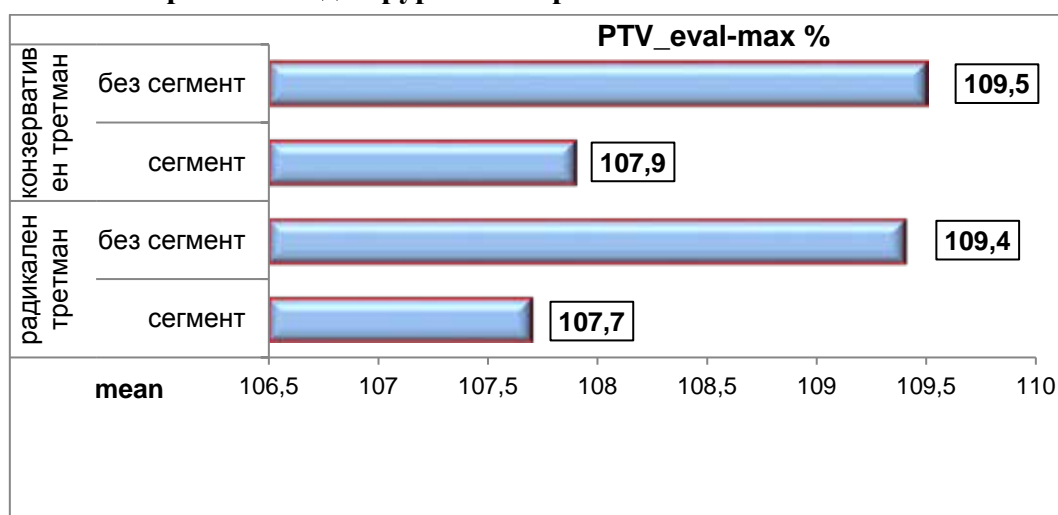
Варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV_eval-max % без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	109.42 $\pm$ 0.9	0.136	107.5 – 110.8	t=0.51
	презервирачки	109.52 $\pm$ 0.9	0.129	107 – 112.3	p=0.61ns

t (Student t-test)



Максималната доза во целниот волумен изразена во проценти беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, и во групата оперирани со радикална мастектомија, и во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ).

**Слика 15. Максимална доза во целниот волумен зависно од користената техника на зрачење и од хируршкиот третман**



Минималната доза која ја прима планираниот целен волумен изразена во проценти од препишаната доза, при користење радиотераписки план со сегментни полиња, не се разликуваше сигнификантно меѓу групите со радикална мастектомија и презервирачка хируршка интервенција ( $p = 0.55$ ).

Просечната вредност на овој параметар во групата оперирана со радикална мастектомија беше  $83.12 \pm 4.3$  и  $82.46 \pm 6.1$  во групата пациентки оперирани со презервирачка хируршка интервенција. (табела 23)

**Табела 23. Минимална доза во целниот волумен со сегментни полиња**

варијабла		PTV_eval-min % со сегмент			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$83.12 \pm 4.3$	0.669	68.4 – 87.7	t=0.6
	презервирачки	$82.46 \pm 6.1$	0.799	56.1 – 87.5	p=0.55ns

t (Student t-test)

Статистички несигнификантна беше разликата меѓу групите оперирани радикално и конзервативно во однос на вредноста на минималната доза во целниот волумен изразена во проценти, и при користење радиотераписки план без сегментни полиња ( $p=0.9$ ). Минималната доза имаше просечна вредност од  $81.48 \pm 4.6$  во групата со радикална мастектомија, а  $81.35 \pm 5.9$  во групата со презервирачка хирургија. (табела 24)

**Табела 24. Минимална доза во целниот волумен без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV_eval-min % без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$81.48 \pm 4.6$	0.703	64.8 – 86.4	$t=0.12$
	презервирачки	$81.35 \pm 5.9$	0.781	56.4 – 87	$p=0.91ns$

t (Student t-test)

Во групата пациенти оперирани со радикална интервенција, разликата во просечната вредност на минималната доза во целниот волумен изразена во проценти, меѓу радиотераписката техника со и без сегментни полиња од 1.64 беше сигнификантна за  $p=0.000003$  ( $83.12 \pm 4.3$  vs  $81.48 \pm 4.6$ ).

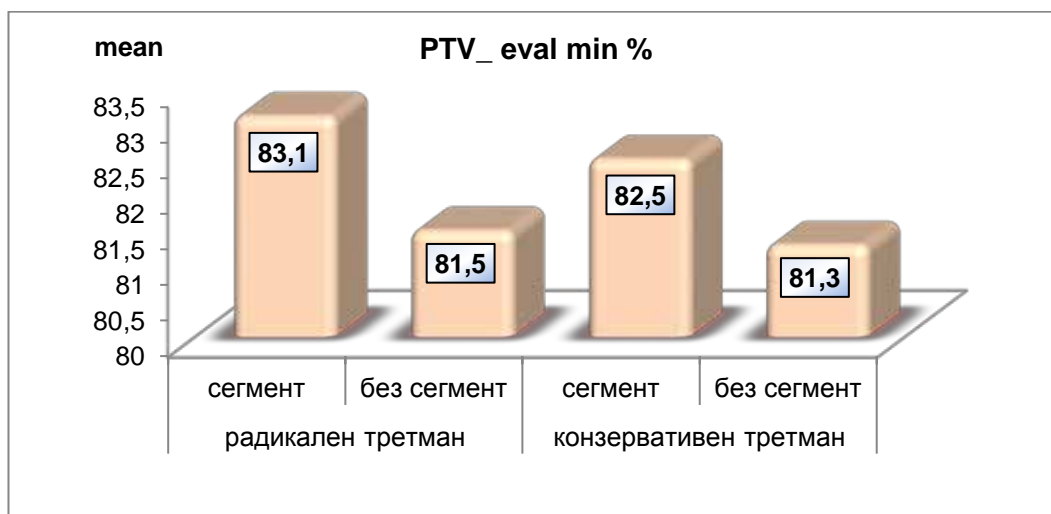
Во групата пациенти оперирани со презервирачка хируршка техника, разликата во просечната вредност на минималната доза во целниот волумен изразена во проценти, меѓу радиотераписката техника со и без сегментни полиња од 1.11 беше сигнификантна за  $p=0.003$  ( $82.46 \pm 6.1$  vs  $81.35 \pm 5.9$ ). (табела 25, слика 16)

**Табела 25. Минимална доза во целниот волумен зависно од користената техника на зрачење и од хируршкиот третман**

Тип на третман	варијабла	Descriptive Statistics			p value
		PTV_eval-min %			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$83.12 \pm 4.3$	0.669	68.4 – 87.7	$t=5.4$
	без сегмент	$81.48 \pm 4.6$	0.703	64.8 – 86.4	$p=0.000003^{**}$
	сегмент				
презервирачки	сегмент	$82.46 \pm 6.1$	0.799	56.1 – 87.5	$t=3.07$
	без сегмент	$81.35 \pm 5.9$	0.781	56.4 – 87	$p=0.003^{**}$
	сегмент				

t (Student t-test)

**Слика 16. Минимална доза во целниот волумен зависно од користената техника на зрачење и од хируршкиот третман**



Средната доза во целниот волумен изразена во проценти, при користење радиотераписки план со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, несигнификантно се разликуваше меѓу групите со радикална мастектомија и презервирачка хируршка интервенција ( $100.11 \pm 1.3$  vs  $100.38 \pm 1.3$ ;  $p=0.31$ ). (табела 26)

**Табела 26. Средна доза во целниот волумен со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV_eval-mean % со сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$100.11 \pm 1.3$	0.202	94 – 101	$t=1.02$
	презервирачки	$100.38 \pm 1.3$	0.166	95.6 – 107.4	$p=0.31ns$

t (Student t-test)

Групите со радикална и презервирачка хируршка интервенција имаа несигни-  
фикантно различна средна доза во целниот волумен изразена во проценти, и при  
правење радиотераписки план со тангенцијални полиња без сегментни полиња  
( $100.02 \pm 1.3$  vs  $100.02 \pm 1.2$ ;  $p=0.99$ ). (табела 27)

**Табела 27. Средна доза во целниот волумен без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV_eval- mean % без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$100.02 \pm 1.3$	0.202	94 – 101	t=0.015
	презервирачки	$100.02 \pm 1.2$	0.155	94.8 – 102.2	p=0.99ns

t (Student t-test)

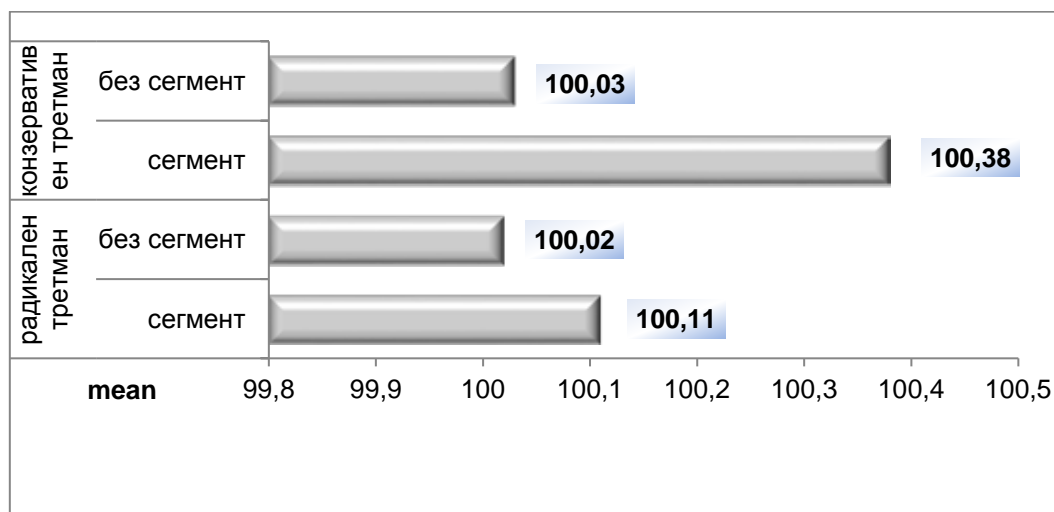
Статистички сигнификантно повисока просечна вредност на средната доза беше  
регистрирана при правење радиотераписки план со сегментни полиња наспроти  
радиотераписки план без сегментни полиња, и во групата пациенти оперирани  
со радикална интервенција ( $100.11 \pm 1.3$  vs  $100.02 \pm 1.3$ ;  $p=0.006$ ), и во групата  
оперирани со презервирачка хируршка метода ( $100.38 \pm 1.3$  vs  $100.03 \pm 1.2$ ;  
 $p=0.015$ ). (табела 28, слика 17)

**Табела 28. Средна доза во целниот волумен зависно од користената техника  
на зрачење и од хируршкиот третман**

Тип третман	на	варијабла	Descriptive Statistics			p value
			PTV_eval-mean %			
			mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален		сегмент	$100.11 \pm 1.3$	0.2019	94 – 101	t=2.88
		без	$100.02 \pm 1.3$	0.2022	94 – 101	p=0.006**
		сегмент				
презервирачки		сегмент	$100.38 \pm 1.3$	0.166	95.6 – 107.4	t=2.5
		без	$100.03 \pm 1.2$	0.155	94.8 – 102.2	p=0.015*
		сегмент				

t (Student t-test)

**Слика 17. Средна доза во целниот волумен зависно од користената техника на зрачење и од хируршкиот третман-**



Прикажаниот вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза изразен во  $\text{cm}^3$ , во табела 29, беше сигнификантно различен во групата со радикална мастектомија и групата со конзервативна интервенција, при користење радиотераписки план на постоперативна радиотерапија со сегментни полиња ( $p=0.00016$ ).

Просечниот вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза изнесуваше  $673.65 \pm 214.1$  во групата пациентки радикално оперирани, а значајно повисок беше во групата пациентки оперирани со презервирачка интервенција ( $999.49 \pm 505.4$ ). ( слика 18)

**Табела 29. Вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		V 95 (cm <sup>3</sup> ) со сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	673.65 $\pm$ 214.1	33.042	370.2–1620.6	t=3.93
	презервирачки	999.49 $\pm$ 505.4	66.369	314.8–2652.4	p=0.00016**

t (Student t-test) \*\* $p < 0.01$

**Слика 18. Вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза со сегментни полиња**



Статистички сигнификантна беше разликата меѓу групите оперирани радикално и презервирачки во однос на вредноста на вкупниот волумен кој прима 95% од препишаната доза изразен во cm<sup>3</sup> со техниката без сегментни полиња (p=0.00012). (табела 30)

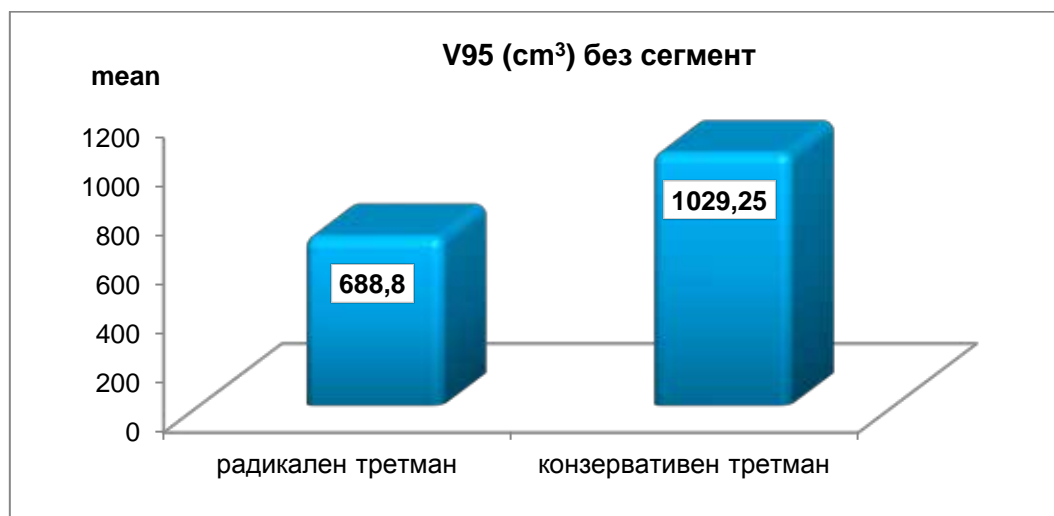
Просечниот вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза изнесуваше 688.8 ± 232.3 во групата пациентки радикално оперирани, а значајно повисок беше во групата пациентки оперирани со презервативна интервенција (1029.25 ± 512.7). (слика 19)

**Табела 30. Вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза без сегментни полиња**

варијабла	Descriptive Statistics V95 (cm <sup>3</sup> ) без сегмент			p value	
	mean ± SD	SD Error	min - max		
третман	радикален	688.8 ± 232.3	35.846	380.4–1750.8	t=4.01
	презервативен	1029.25± 512.7	67.321	380.5–2505.7	p=0.00012**

t (Student t-test) \*\*p<0.01

**Слика 19. Вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза без сегментни полиња**

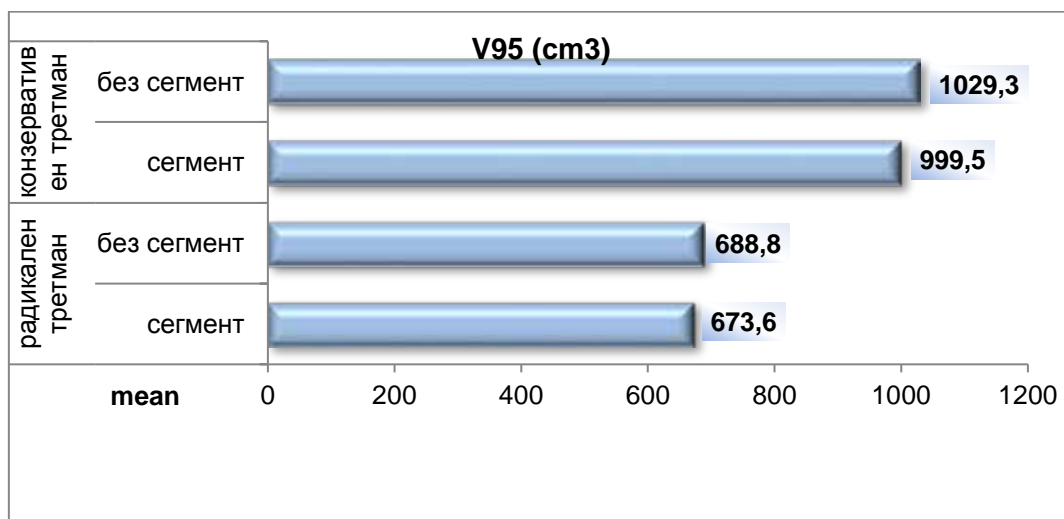


Во групата оперирани со радикална мастектомија, вкупниот волумен кој прима 95% од препишаната доза просечно изнесуваше  $673.65 \pm 214.1$  при користење техника со сегментни полиња, а  $688.8 \pm 232.3$  при користење техника без сегментни полиња. Тестираната разлика во вредноста на овој параметар статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна ( $p=0.0001$ ).

Во групата оперирани со презервирачка хируршка техника, вкупниот волумен кој прима 95% од препишаната доза просечно изнесуваше  $999.49 \pm 505.4$  при користење техника со сегментни полиња, а  $1029.25 \pm 512.7$  при користење техника без сегментни полиња. Тестираната разлика во вредноста на овој параметар статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна ( $p=0.00018$ ).

И во двете хируршки техники, значајно понизок зрачен параметар  $V95(\text{ cm}^3)$  беше регистриран при користење радиотераписка техника со сегментни полиња.(,слика 20)

**Слика 20. Вкупен волумен кој прима 95% од препишаната доза зависно од спроведената техника за зрачење и од хируршкиот третман**



Планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза во  $\text{cm}^3$  со сегментни полиња, сигнификантно се разликуваше според типот на хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ). (табела 31). Просечната вредност на овој зрачен параметар беше сигнификантно пониска во групата со радикална мастектомија, споредено со групата со презервирачка хируршка интервенција ( $366.41 \pm 164.2$  vs  $704.23 \pm 362.8$ ). (слика 21)

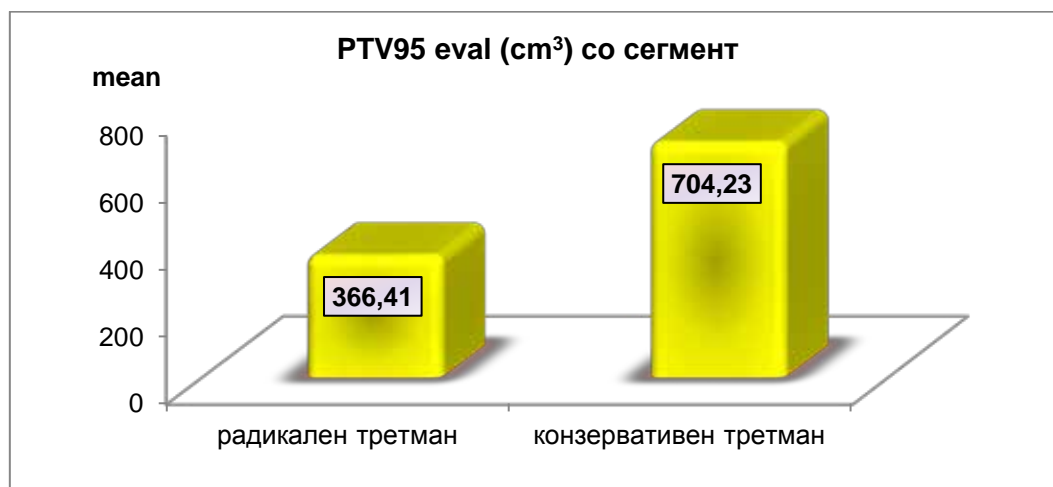
**Табела 31. Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза со сегментни полиња PTV95 eval ( $\text{cm}^3$ )**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV95 eval ( $\text{cm}^3$ ) со сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$366.41 \pm 164.2$	25.335	182.3–1120.8	t=5.62
	презервативен	$704.23 \pm 362.8$	47.643	135.8–2050.3	p<0.001

t (Student t-test)



**Слика 21. Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза со сегментни полиња PTV95 eval (cm<sup>3</sup>)**



Планираниот целниот волумен кој прима 95% од препишаната доза изразен во cm<sup>3</sup>, сигнификантно се разликуваше меѓу групите со радикална и презервирачка хируршка интервенција при планирање на постоперативната терапија со радиотерапискиот план без сегментни полиња (p<0.001). (табела 32)

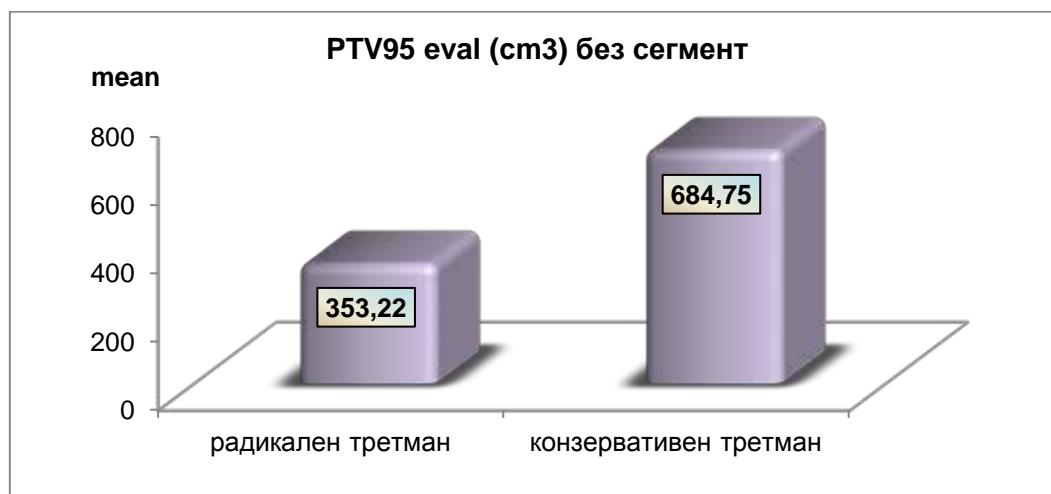
Просечната вредност на овој зрачен параметар беше сигнификантно пониска во групата со радикална мастектомија, споредено со групата со презервирачка хируршка интервенција (353.22 ± 149.6 vs 684.75 ± 347.8). (слика22)

**Табела 32. Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза без сегментни полиња PTV95 eval (cm<sup>3</sup>)**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		PTV95 eval (cm <sup>3</sup> ) без сегмент			
		mean ± SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	353.22 ± 149.6	23.088	182.3–1008.6	t=5.79
	презервативен	684.75 ± 347.8	45.671	136.5–1917.9	p<0.001

t (Student t-test)

**Слика 22. Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза без сегментни полиња PTV95eval (cm<sup>3</sup>)**



Планиран целен волумен кој прима 95% од препишаната доза изразен во cm<sup>3</sup>, беше сигнификантно повисок при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, и во групата оперирани со радикална мастектомија, и во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ).

Во групата со радикална мастектомија, просечната вредност на овој параметар беше  $366.41 \pm 164.2$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $353.22 \pm 149.6$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

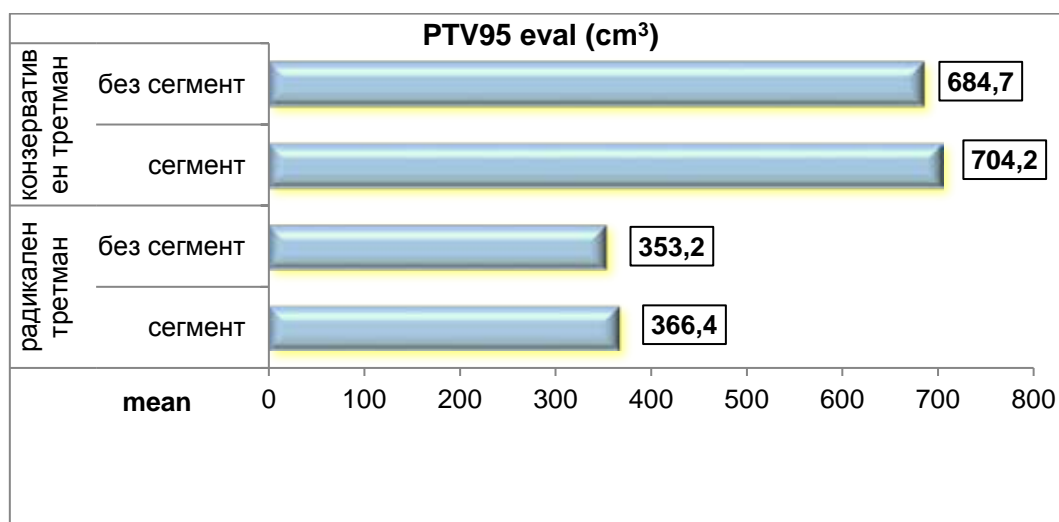
Во групата пациентки оперирани со конзервативна хируршка техника, просечната вредност на овој параметар беше  $704.23 \pm 362.8$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $684.75 \pm 347.8$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња. (табела 33, слика 23)

**Табела 33. Планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза зависно од користената техника на зрачење и од хируршкиот третман**

Тип на третман	варијабла	Descriptive Statistics PTV95 eval (cm <sup>3</sup> )			p value
		mean ± SD	SD	min - max	
радикален	сегмент	366.41 ± 164.2	25.335	182.3 – 1120.8	t=4.35
	без сегмент	353.22 ± 149.6	23.088	182.3 – 1008.6	p=
	сегмент				0.00009**
презервирачки	сегмент	704.23 ± 362.8	47.643	135.8 – 2050.3	t=4.66
	без сегмент	684.75 ± 347.8	45.671	136.5 – 1917.9	p=0.00001
	сегмент				9**

t (Student t-test)

**Слика 23. Планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза зависно од користената техника на зрачење и од хируршкиот третман –**



Типот на хируршка интервенција немаше сигнификантно влијание на дозата која ја прима 95% од планираниот целен волумен изразен во греи, при планирање на постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња ( $47.63 \pm 0.4$  vs  $47.73 \pm 0.4$ ;  $p=0.17$ ).

(табела 34)

**Табела 34. Дозата која ја прима 95% од целниот волумен со сегментни полиња D 95 (Gy)**

варијабла		Descriptive Statistics D 95 (Gy) со сегмент			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$47.63 \pm 0.4$	0.056	46.4 – 48.4	t=1.38
	презервирачки	$47.73 \pm 0.4$	0.0502	46.4 – 48.6	p=0.17ns

t (Student t-test)

Не се потврди сигнификантно влијание на типот на хируршка интервенција на дозата која ја прима 95% од целниот волумен изразен во греи при планирање на постоперативната радиотерапија со стандардна техника со две тангенцијални полиња ( $47.04 \pm 0.5$  vs  $47.07 \pm 0.5$ ;  $p=0.75$ ). (табела 35)

**Табела 35. Дозата која ја прима 95% од целниот волумен без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics D95 eval (Gy) без сегмент			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$47.04 \pm 0.5$	0.081	45.8 – 48	t=0.32
	презервирачки	$47.07 \pm 0.5$	0.062	46 – 48	p=0.75ns

t (Student t-test)

Видот на радиотераписка техника имаше сигнификантно влијание на вредноста на дозата која ја прима 95% од целниот волумен изразена во греи, при двата типа на хируршка интервенција ( $p<0.001$ ).

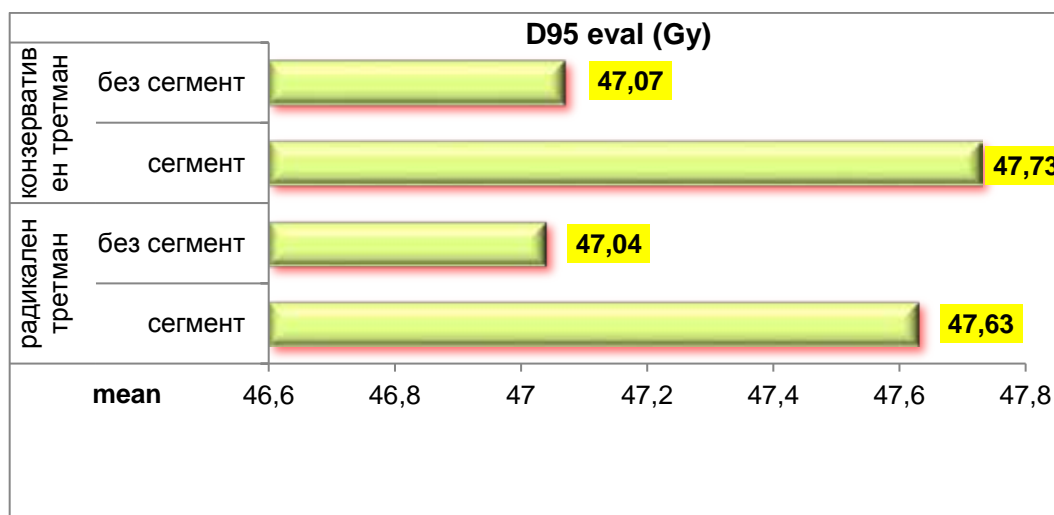
Значајно повисока просечна вредност беше регистрирана при користење тераписка техника со сегментни полиња наспроти техника без сегментни полиња, и во групата пациенти оперирани со радикална интервенција ( $47.63 \pm 0.4$  vs  $47.04 \pm 0.5$ ), и во групата оперирани со презервирачка хируршка метода ( $47.73 \pm 0.4$  vs  $47.07 \pm 0.5$ ). (табела 36, слика 24)

**Табела 36. Дозата која ја прима 95% од целниот волумен зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics D95 eval (Gy)			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$47.63 \pm 0.4$	0.056	46.4 – 48.4	t=6.8
	без сегмент	$47.04 \pm 0.5$	0.081	45.8 – 48	p<0.001
	сегмент				
презервирачки	сегмент	$47.73 \pm 0.4$	0.0502	46.4 – 48.6	t=9.2
	без сегмент	$47.07 \pm 0.5$	0.062	46 – 48	p<0.001
	сегмент				

t (Student t-test)

**Слика 24. Дозата која ја прима 95% од целниот волумен зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман-**



Дозата која ја прима 5% од целниот волумен изразен во греи, при користење радиотераписки план со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња имаше просечна вредност од  $51.49 \pm 0.7$  во групата со радикална мастектомија и несигнификантно поголема во групата со презервирачка хируршка интервенција ( $51.74 \pm 0.8$ ) ( $p=0.14$ ). (табела 37)

**Табела 37. Дозата која ја прима 5% од целниот волумен со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		D5 eval (Gy) сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$51.49 \pm 0.7$	0.115	49.3 – 52.8	t=1.49
	презервирачка	$51.74 \pm 0.8$	0.107	50.2 – 53.6	p=0.14ns

t (Student t-test)

И при користење радиотераписки план без сегментни полиња, дозата која ја прима 5% од целниот волумен изразен во греи имаше несигнификантно помала просечна вредност во групата со радикална мастектомија споредено со групата со презервирачки хируршки третман ( $52.01 \pm 0.6$  vs  $52.22 \pm 0.7$ ) ( $p=0.14$ ). (табела 38)

**Табела 38. Дозата која ја прима 5% од целниот волумен изразена без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		D5 eval (Gy) без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$52.01 \pm 0.6$	0.095	50.4 – 53.8	t=1.57
	презервирачки	$52.22 \pm 0.7$	0.094	50 – 54.1	p=0.12ns

t (Student t-test)

Дозата која ја прима 5% од целниот волумен изразена во греи сигнификантно се разликуваше при користење радиотераписка техника со и без сегментни полиња, и при радикална мастектомија, и при презервирачка интервенција ( $p<0.001$ ).

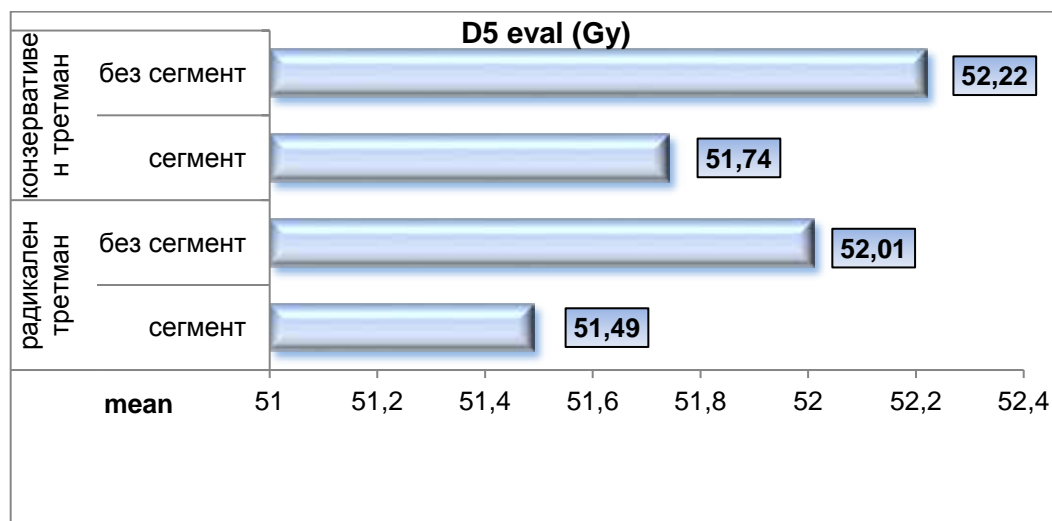
Просечната доза која ја прима 5% од целниот волумен имаше значајно пониска просечна вредност при користење терапевска техника со сегментни полиња наспроти техника без сегментни полиња, и во групата пациенти оперирани со радикална интервенција ( $51.49 \pm 0.7$  vs  $52.01 \pm 0.6$ ), и во групата оперирани со презервирачка хируршка метода ( $51.74 \pm 0.8$  vs  $52.22 \pm 0.7$ ). (табела 39, слика 25)

**Табела 39. Дозата која ја прима 5% од целниот волумен зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман-**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics D5 eval (Gy)			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$51.49 \pm 0.7$	0.115	49.3 – 52.8	t=32.3
	без сегмент	$52.01 \pm 0.6$	0.095	50.8 – 53.8	p<0.001
	сегмент				
презервирачки	сегмент	$51.74 \pm 0.8$	0.107	50.2 – 53.6	t=6.4
	без сегмент	$52.22 \pm 0.7$	0.094	50 – 54.1	p<0.001
	сегмент				

t (Student t-test) \*\*p<0.01

**Слика 25. Дозата која ја прима 5% од целниот волумен зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман-**



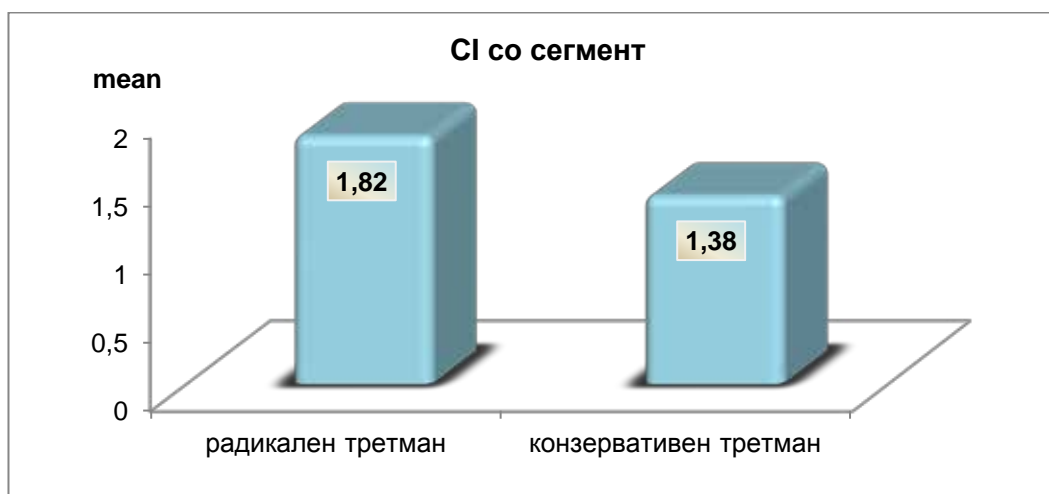
При користење техника со сегментни полиња, конформалниот индекс имаше просечна вредност од  $1.82 \pm 0.3$  кај пациентките оперирани со радикална интервенција, а  $1.38 \pm 0.2$  кај пациентките оперирани презервирачки. Разликата од 0.44 статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна ( $p < 0.001$ ). (табела 40, слика 26)

**Табела 40. Конформален индекс со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		CI rtoг сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$1.82 \pm 0.3$	0.051	1.06 – 2.94	t=8.29
	презервирачки	$1.38 \pm 0.2$	0.026	1.14 – 2.17	p<0.001

t (Student t-test)

**Слика 26. Конформален индекс со сегментни полиња CI**





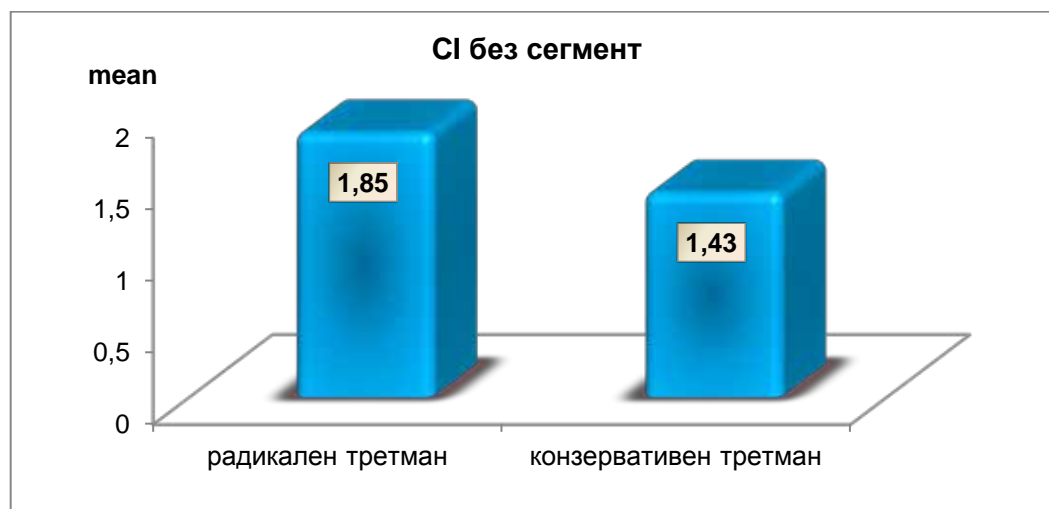
При користење техника без сегментни полиња, меѓу пациентите оперирани со радикална мастектомија и презервирачки беше забележана разлика во просечната вредност на конформалниот индекс од 0.42 ( $1.85 \pm 0.3$  vs  $1.43 \pm 0.3$ ). Оваа разлика се потврди како сигнификантна, односно значајна ( $p < 0.001$ ). (табела 41, слика 27)

**Табела 41. Конформален индекс без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		CI без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$1.85 \pm 0.3$	0.049	1.13 – 2.93	t=6.85
	презервирачки	$1.43 \pm 0.3$	0.037	1.17 – 3.04	p<0.001

t (Student t-test)

**Слика 27. Конформален индекс без сегментни полиња–CI**



На слика 28 се прикажани вредностите за конформалниот индекс зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман. За вредност на  $p < 0.001$ , кај пациентите оперирани со методот на радикална мастектомија се потврди статистички сигнификантна разлика во вредноста на конформалниот индекс, при правење радиотераписки план со и без сегментни полиња ( $1.82 \pm 0.3$  vs  $1.85 \pm 0.3$ )

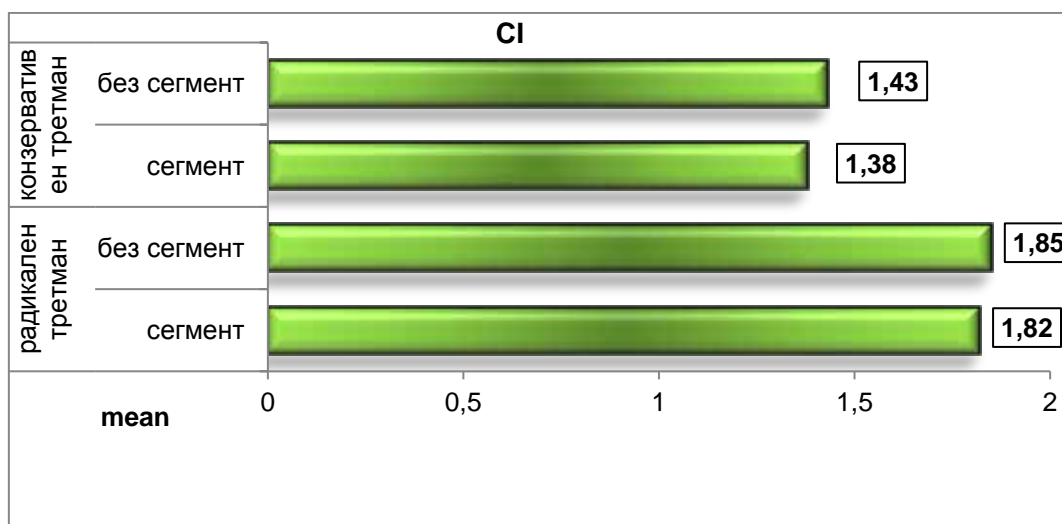
За вредност на  $p=0.0018$ , кај пациентите оперирани со методот на презервирачка хируршка интервенција се потврди статистички сигнификантна разлика во вредноста на комформалниот индекс, при правење радиотераписки план со и без сегментни полиња ( $1.38 \pm 0.2$  vs  $1.43 \pm 0.3$ ) (табела 42)

**Табела 42. Конформален индекс зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics CI			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$1.82 \pm 0.3$	0.0502	1.06 – 2.94	t=7.05
	без сегмент	$1.85 \pm 0.3$	0.0499	1.12 – 2.93	p<0.001
презервирачки	сегмент	$1.38 \pm 0.2$	0.026	1.14 – 2.17	t=3.28
	без сегмент	$1.43 \pm 0.3$	0.037	1.17 – 3.04	p=0.0018**

t (Student t-test)

**Слика 28 Конформален индекс зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**



Прикажаниот индекс на дозна хомогеност (DHI) во табела 43 имаше несигни-  
 фикантно различна вредност во просек, меѓу групите со различна хирурушка  
 техника, при користење радиотераписки план со сегментни полиња ( $0.93 \pm 0.02$ ,  
 $0.92 \pm 0.02$  консеквентно) ( $p=0.44$ ).

**Табела 43. Индекс на дозна хомогеност со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		DHI со сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$0.93 \pm 0.02$	0.003	0.89 – 0.97	t=0.77
	презервирачки	$0.92 \pm 0.02$	0.002	0.9 – 0.96	p=0.44ns

t (Student t-test)

Статистички несигнификантна беше разликата во просечниот индекс на дозна  
 хомогеност меѓу групите со различна хирурушка техника, и при користење ра-  
 диотераписки план без сегментни полиња ( $0.91 \pm 0.02$ ,  $0.9 \pm 0.01$  консеквентно)  
 ( $p=0.24$ ). (табела 44)

**Табела 44. Индекс на дозна хомогеност без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		DHI без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min – max	
третман	радикален	$0.91 \pm 0.02$	0.0023	0.87 – 0.95	t=1.19
	презервирачки	$0.90 \pm 0.01$	0.0019	0.85 – 0.93	p=0.24ns

t (Student t-test)

Индексот на хомогеност имаше иста просечна вредност во групите пациенти со радикална и презервирачка хируршка интервенција, при користење постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња ( $1.08 \pm 0.009$ ). (табела 45)

**Табела 45. Индекс на хомогеност со сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		HI сегмент со сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
третман	радикален	$1.08 \pm 0.009$	0.0014	1.06 – 1.096	t=1.45
	презервирачки	$1.08 \pm 0.009$	0.0011	1.06 – 1.099	p=0.15ns

t (Student t-test)

Просечната вредност на индексот на хомогеност несигнификантно се разликуваше меѓу групите пациенти со радикална и хируршка интервенција, при користење постоперативна стандардна радиотерапија со две тангенцијални полиња ( $1.092 \pm 0.012$  vs  $1.095 \pm 0.009$ ; p=0.31). (табела 46)

**Табела 46. Индекс на хомогеност без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		HI без сегмент			
		mean $\pm$ SD	SD Error	min – max	
третман	радикален	$1.092 \pm 0.012$	0.0018	1.04 – 1.11	t=1.02
	презервирачки	$1.095 \pm 0.009$	0.0012	1.07 – 1.12	p=0.31ns

t (Student t-test)

Индексот на хомогеност имаше сигнификантно пониска просечна вредност при користење радиотераписка техника со сегментни полиња, споредено со радиотераписка техника без сегментни полиња, во групата пациенти оперирани со радикална мастектомија ( $1.08 \pm 0.01$  vs  $1.09 \pm 0.1$ )(p<0.001).

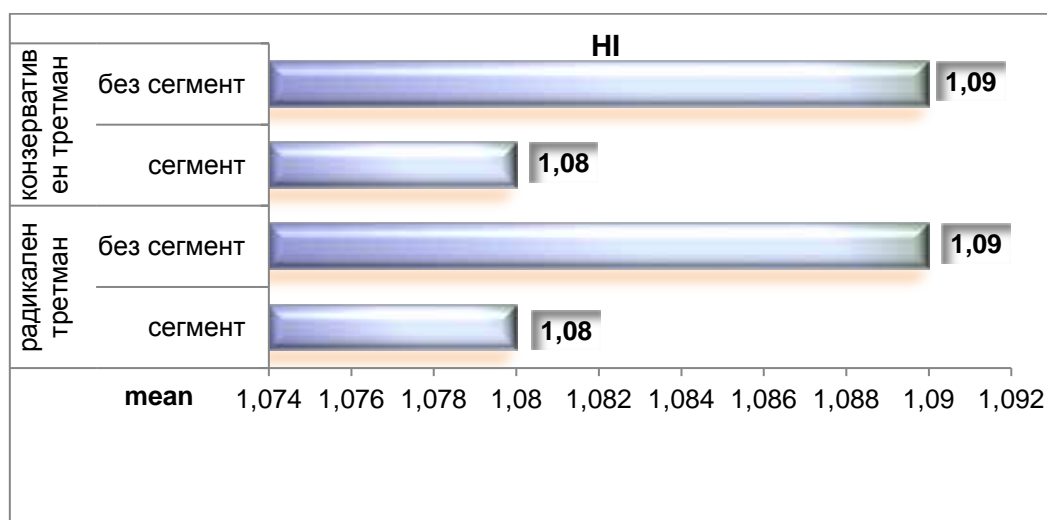
И во групата оперирани со конзервативна хируршка техника индексот на хомогеност имаше сигнификантно пониска просечна вредност при користење радиотераписка техника со сегментни полиња, споредено со радиотераписка техника без сегментни полиња ( $1.08 \pm 0.01$  vs  $1.09 \pm 0.01$ ) ( $p < 0.001$ ).  
(табела 47, слика 29)

**Табела 47. Индекс на хомогеност зависно од користената техника на зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics HI			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$1.08 \pm 0.01$	0.0015	1.06 – 1.09	t=8.93
	без сегмент	$1.09 \pm 0.1$	0.0019	1.04 – 1.11	p<0.001
	сегмент				
презервирачки	сегмент	$1.08 \pm 0.01$	0.0011	1.06 – 1.1	t=13.7
	без сегмент	$1.09 \pm 0.01$	0.0013	1.07 – 1.12	p<0.001
	сегмент				

t (Student t-test)

**Слика 29. Индекс на хомогеност зависно од користената техника на зрачење и хируршкиот третман HI**



## Анализа на дозите во органите од ризик зависно од користената техника на зрачење и типот на хируршкиот третман

Во табела 48 се прикажани резултатите од компаративната анализа за зрачните параметри средна доза во истостраниот бел дроб (Gy), волуменот од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20Gy (%), и максималната доза во истостраниот бел дроб (Gy), меѓу групите со радикална и конзервативна хируршка интервенција, при правење постоперативен радиотераписки план со сегментни полиња, а кои се однесуваат на белите дробови како орган од ризик.

За вредност на  $p < 0.001$  се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу групите со различна хируршка техника за параметарот dose\_mean lung (Gy) и V20 lung Gy, а несигнификантна за dose\_max lung (Gy).

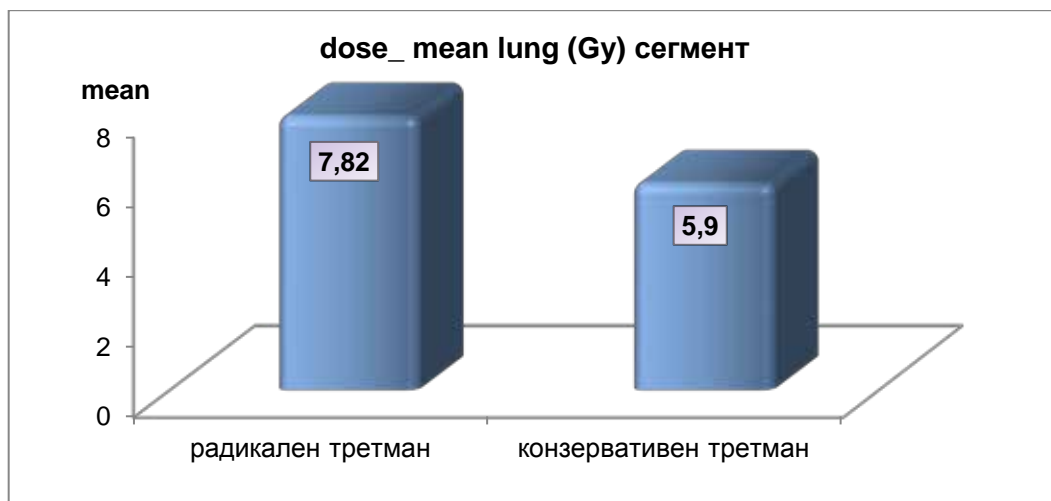
Значајно повисока просечна вредност беше измерена во групата со радикална мастектомија, споредено со групата со презервирачка интервенција, за средната доза во ипсилатералниот бел дроб изразена во греи ( $7.82 \pm 2.1$  vs  $5.9 \pm 1.6$ ), за просечниот волумен од ипсилатералниот бел дроб изразен во проценти кој прима доза од 20Gy ( $20.48 \pm 4.0$  vs  $11.87 \pm 3.3$ ), додека максималната доза која ја прима ипсилатералниот бел дроб изразена во греи беше незначајно повисока во групата со радикална мастектомија ( $48.66 \pm 1.3$  vs  $48.64 \pm 1.4$ ). (слика 30,31)

**Табела 48. Приказ на дозите во истостраниот бел дроб со сегментни полиња**

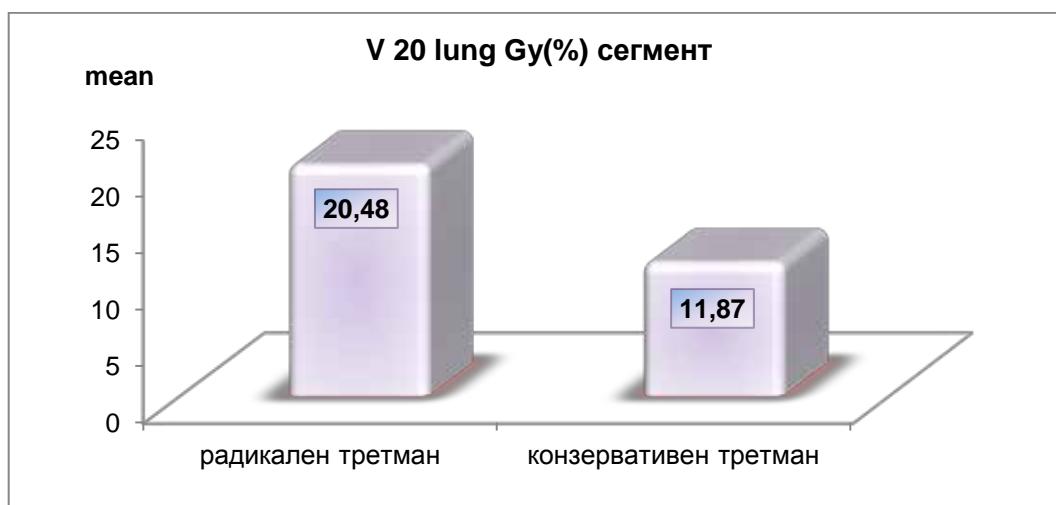
варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
<b>Dose_ mean lung (Gy) сегмент</b>					
<b>третман</b>	радикален	$7.82 \pm 2.1$	0.329	3.8 – 14	t=5.11
	презервирачки	$5.90 \pm 1.6$	0.213	3.4 – 11.4	p=0.000002**
<b>V 20 lungGy(%) сегмент</b>					
<b>третман</b>	радикален	$20.48 \pm 4.0$	0.617	8.6 – 29	t=11.69
	презервирачки	$11.87 \pm 3.3$	0.439	6.4 – 22.4	p<0.001
<b>Dose_max lung (Gy) сегмент</b>					
<b>третман</b>	радикален	$48.66 \pm 1.3$	0.199	45.2 – 51.5	t=0.067
	презервирачки	$48.64 \pm 1.4$	0.179	46 – 52.4	p=0.95ns

t (Student t-test) \*\*p<0.01

**Слика 30. Приказ на средната доза во истостраниот бел дроб со сегментни полиња**



**Слика 31 Приказ на волуменот од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20Gy, со сегментни полиња**



Во табела 49 се прикажани резултатите од компаративната анализа за зрачните параметри средна доза во истостраниот бел дроб (Gy), волуменот од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20Gy (%), и максималната доза во истостраниот бел дроб (Gy) меѓу групите со радикална и презервирачка хируршка интервенција, при правење на постоперативен радиотераписки план без сегментни полиња а кои се однесуваат на белите дробови како орган од ризик.

За вредност на  $p < 0.001$  се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу групите со различна хируршка техника за параметарот средна доза во истостраниот бел дроб (Gy) и волуменот кој прима доза од 20Gy(%), а несигнификантна за максималната доза во истостраниот бел дроб (Gy).

Значајно повисока просечна вредност беше измерена во групата со радикална мастектомија, споредено со групата со презервирачка интервенција, за средната доза во ипсилатералниот бел дроб изразена во греи ( $7.94 \pm 2.2$  vs  $5.96 \pm 1.7$ ), за просечниот волумен од ипсилатералниот бел дроб изразен во проценти кој прима доза од 20Gy ( $20.72 \pm 4.1$  vs  $12.07 \pm 3.4$ ), додека максималната доза која ја прима ипсилатералниот бел дроб изразена во греи беше незначајно повисока во групата со радикална мастектомија ( $59.77 \pm 7.2$  vs  $48.84 \pm 1.4$ ). (слика 32,33)

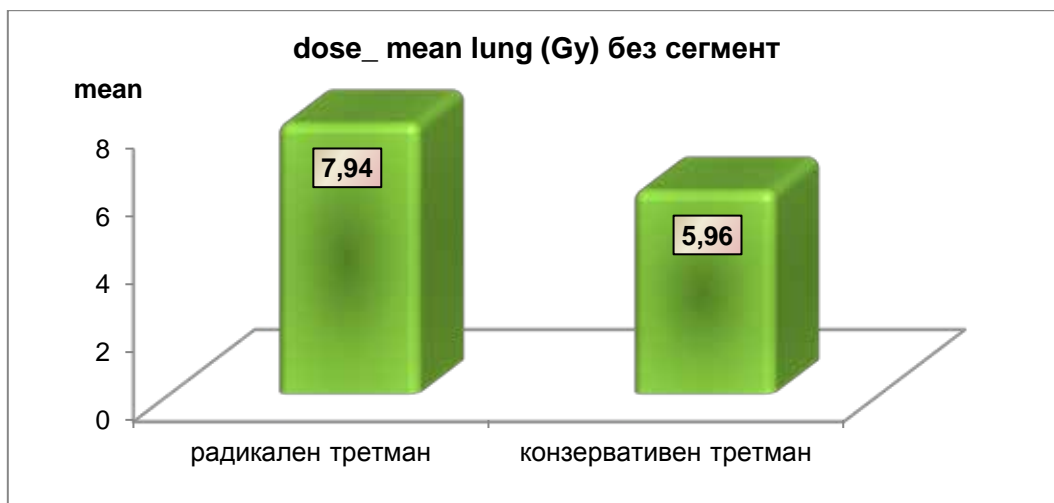
**Табела 49. Приказ на дозите во истостраниот бел дроб без сегментни полиња**

варијабла		Descriptive Statistics			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
<b>dose_ mean lung (Gy) без сегмент</b>					
третман	радикален	$7.94 \pm 2.2$	0.339	3.7 – 14.3	t=5.12
	презервирачки	$5.96 \pm 1.7$	0.218	3.4 – 11.3	p=0.0000002**
<b>V 20 lungGy(%) без сегмент</b>					
третман	радикален	$20.72 \pm 4.1$	0.634	8.5 – 29.5	t=11.54
	презервирачки	$12.07 \pm 3.4$	0.441	6.4 – 23	p<0.001
<b>dose_ max lung (Gy) без сегмент</b>					
третман	радикален	$59.77 \pm 7.2$	0.219	46 – 52.5	t=0.45
	презервирачки	$48.84 \pm 1.4$	0.185	46.2 – 52.6	p=0.65ns

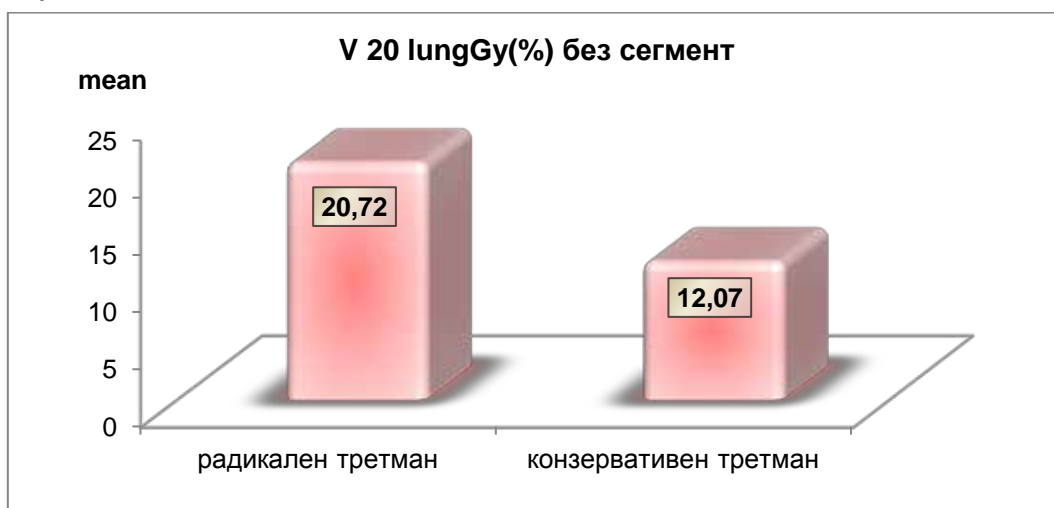
t (Student t-test) \*\*p<0.01



**Слика 32. Приказ на средната доза во исто страниот бел дроб без сегментни полиња**



**Слика 33. Приказ на волуменот од исто страниот бел дроб кој прима доза од 20Gy, без сегментни полиња**



Средната доза во ипсилатералниот бел дроб изразена во греи беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнета со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, во групата оперирани со радикална мастектомија ( $p=0.001$ ), а несигнификантно пониска во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p=0.32$ ).

Во групата со радикална мастектомија просечната вредност на овој параметар беше  $7.82 \pm 2.13$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $7.94 \pm 2.2$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

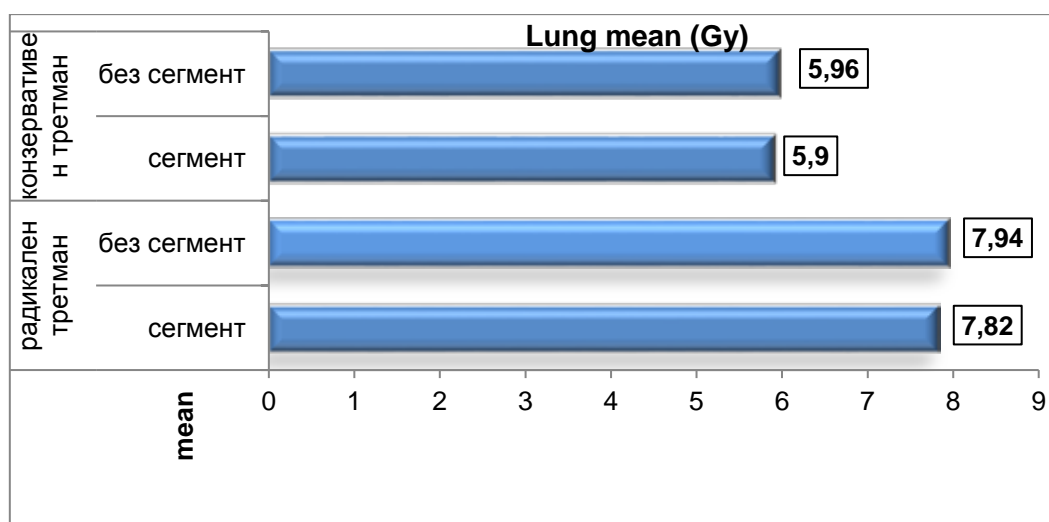
(табела 50, слика 34)

**Табела 50. Средна доза во ипсилатерален бел дроб зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics Lung mean (Gy)			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min – max	
радикален	сегмент	$7.82 \pm 2.13$	0.329	3.8 – 14	$t=3.55$ $p=0.001^{**}$
	без сегмент	$7.94 \pm 2.2$	0.339	3.7 – 14.3	
презервирачки	сегмент	$5.9 \pm 1.6$	0.213	3.4 – 11.4	$t=1.0$ $p=0.32ns$
	без сегмент	$5.96 \pm 1.7$	0.219	3.4 – 11.3	

t (Student t-test)

**Слика 34. Средна доза во ипсилатерален бел дроб зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**



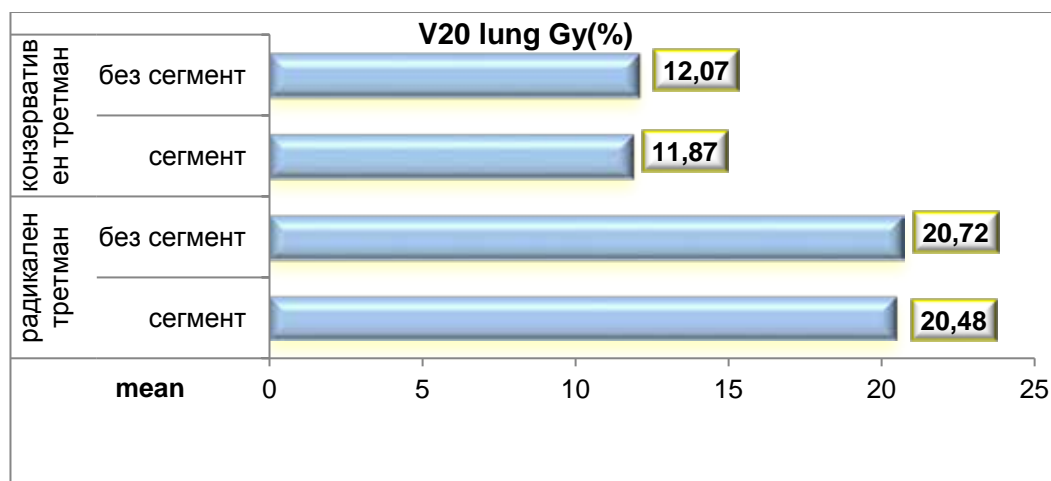
Волуменот од истостраниот бел дроб изразен во проценти, кој прима доза од 20Gy, беше сигнификантно понизок при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, и во групата оперирани со радикална мастектомија, и во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ). (табела 51, слика 35)) Во групата со радикална мастектомија просечната вредност на овој параметар беше  $20.48 \pm 4.0$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $20.72 \pm 4.1$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња. Во групата пациентки оперирани со презервирачка хируршка техника просечната вредност на овој параметар беше  $11.87 \pm 3.3$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $12.07 \pm 3.4$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

**Табела 51. Волуменот од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20Gy зависно од користената техника на зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics Lung 20Gy(%)			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$20.48 \pm 4.0$	0.617	8.6 – 29	$t=4.32$
	без сегмент	$20.72 \pm 4.1$	0.635	8.5 – 29.5	$p=0.0001^{**}$
	сегмент				
презервирачка	сегмент	$11.87 \pm 3.3$	0.439	6.4 – 22.4	$t=2.83$
	без сегмент	$12.07 \pm 3.4$	0.441	6.4 – 23	$p=0.006^{**}$
	сегмент				

t (Student t-test)

**Слика 35. Волуменот од истостраниот бел дроб кој прима доза од 20Gy зависно од користената техника на зрачење и хируршкиот третман**



Максималната доза во истостраниот бел дроб изразена во греи беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, и во групата оперирани со радикална мастектомија ( $p=0.002$ ), и во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p=0.0027$ ). (табела 52)

Во групата со радикална мастектомија просечната вредност на овој параметар беше  $48.66 \pm 1.3$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $48.97 \pm 1.4$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

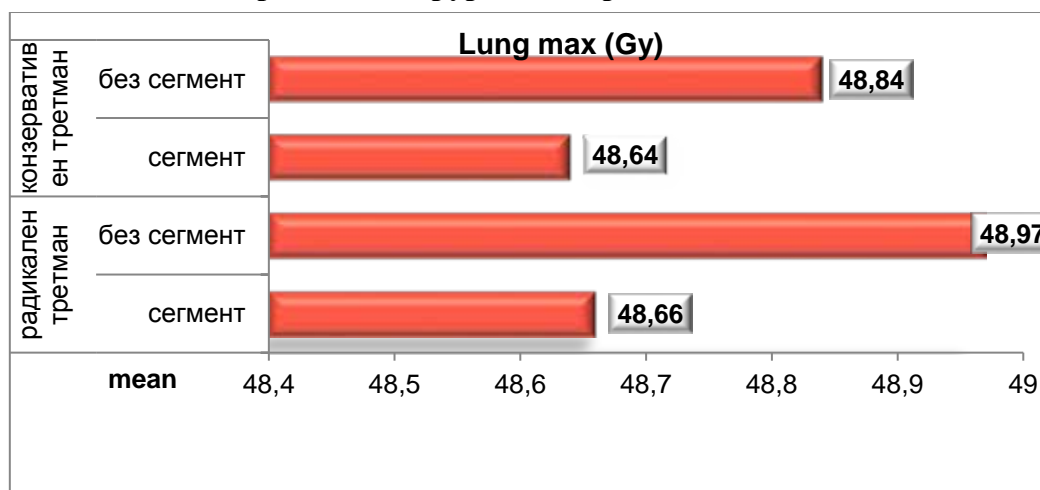
Во групата пациентки оперирани со конзервативна хируршка техника просечната вредност на овој параметар беше  $48.64 \pm 1.4$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $48.84 \pm 1.4$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња. (слика 36)

**Табела 52. Максимална доза во истостраниот бел дроб зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на варијабла	Descriptive Statistics Lung max (Gy)			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	$48.66 \pm 1.3$	0.1998	45.2 – 51.5	$t=3.99$
	без сегмент	$48.97 \pm 1.4$	0.2194	46 – 52.5	$p=0.0002^{**}$
	сегмент				
презервирачка	сегмент	$48.64 \pm 1.4$	0.179	46 – 52.4	$t=3.14$
	без сегмент	$48.84 \pm 1.4$	0.185	46.2 – 52.6	$p=0.0027^{**}$
	сегмент				

t (Student t-test)

**Слика 36. Максимална доза во истостраниот бел дроб зависно од користената техника за зрачење и хируршкиот третман**



Во табела 53 се прикажани резултатите од компаративната анализа за зрачните параметри на средната доза во срце (Gy), волуменот на срцето кој прима доза од 30Gy(%), и максималната доза која ја прима срцето (Gy), меѓу групите оперирани со различна хируршка техника, при правење постоперативен радиотераписки план со сегментни полиња, а кои се однесуваат на срцето како орган од ризик.

Средната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете хируршки техники (p=0.885), со просечна вредност од  $1.35 \pm 1.6$  во групата со радикална мастектомија, а  $1.4 \pm 1.9$  во групата пациентки оперирани презервирачи.

Просечниот волумен во срцето изразен во % кој прима 30 Gy беше незначајно понизок во групата со радикална мастектомија, споредено со групата со конзервативна хируршка интервенција ( $1.23 \pm 1.7$  vs  $1.35 \pm 1.9$ ) (p=0.76).

Максималната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете техники (p=0.24), со просечна вредност од  $48.56 \pm 1.3$  во групата со радикална мастектомија, а  $48.60 \pm 1.4$  во групата пациентки оперирани презервирачи.

**Табела 53. Дозите кои ги прима срцето со сегментни полиња**

варијабла	Descriptive Statistics			p value	
	mean $\pm$ SD	SD Error	min - max		
<b>Dose mean heart (Gy) сегмент</b>					
третман	радикален	$1.35 \pm 1.6$	0.255	0 – 5	t=0.145
	презервирачи	$1.4 \pm 1.9$	0.244	0 – 6.6	p=0.885ns
<b>V 30 heartGy(%) сегмент</b>					
третман	радикален	$1.23 \pm 1.7$	0.266	0 – 6.4	t=0.304
	презервирачи	$1.35 \pm 1.9$	0.259	0 – 7.3	p=0.76ns
<b>Dose max heart (Gy) сегмент</b>					
третман	радикален	$48.56 \pm 1.3$	0.198	46 – 51.1	t=0.24
	презервирачи	$48.60 \pm 1.4$	0.178	46 – 51.2	p=0.81ns

t (Student t-test) \*\*p<0.01

Во табела 54 се прикажани резултатите од компаративната анализа за зрачните параметри на средна доза во срцето (Gy), волуменот на срцето кој прима доза од 30Gy (%), и максималната доза во срцето (Gy), меѓу групите оперирани со различна хируршка техника, при правење постоперативен радиотераписки план без сегментни полиња, а кои се однесуваат на срцето како орган од ризик.

Статистички несигнификантна беше разликата во средната доза во срцето изразена во греи меѓу двете хируршки техники ( $1.38 \pm 1.7$ ;  $1.42 \pm 1.9$  консеквентно) ( $p=0.135$ ).

Просечниот волумен во срцето изразен во проценти кој прима 30 Gy беше несигнификантно различен во групата со радикална мастектомија, и групата со презервирачка хируршка интервенција ( $1.27 \pm 1.8$  vs  $1.38 \pm 2.04$ ) ( $p=0.78$ ).

Максималната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете техники ( $p=0.24$ ), со просечна вредност од  $48.54 \pm 1.3$  во групата со радикална мастектомија, а  $48.58 \pm 1.4$  во групата пациентки оперирани со презервирачка хирургија.

**Табела 54. Приказ на дозите во срцето без сегментни полиња**

варијабла	Descriptive Statistics			p value	
	mean $\pm$ SD	SD Error	min - max		
<b>Dose mean heart (Gy) без сегмент</b>					
третман	радикален	$1.38 \pm 1.7$	0.258	0 – 4.8	t=0.135
	презервирачки	$1.42 \pm 1.9$	0.245	0 – 5.9	p=0.89ns
<b>V30Gy heart (%) без сегмент</b>					
третман	радикален	$1.27 \pm 1.8$	0.271	0 – 6.4	t=0.28
	презервирачки	$1.38 \pm 2.04$	0.267	0 – 8.9	p=0.78ns
<b>Dose max heart (Gy) без сегмент</b>					
третман	радикален	$48.54 \pm 1.3$	0.196	46 – 51.1	t=0.15
	презервирачки	$48.58 \pm 1.4$	0.176	46.4 – 51.2	p=0.88ns

t (Student t-test) \*\* $p<0.01$

Средната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше при користење радиотераписка техника со и без сегментни полиња, и при радикална мастектомија ( $p=0.16$ ), и при презервирачка интервенција ( $p=0.52$ ). (табела 55)

**Табела 55. Средната доза во срцето зависно од техника на зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на	варијабла	Descriptive Statistics dose_ mean srce (Gy)			p value
			mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален		сегмент	1.35 $\pm$ 1.6	0.255	2– 5	Z=1.4
		без	1.38 $\pm$ 1.7	0.258	1.9 – 4.8	p=0.16ns
		сегмент				
презервирачки		сегмент	1.4 $\pm$ 1.9	0.244	1.4 – 6.6	Z=0.64
		без	1.42 $\pm$ 1.9	0.246	1.4 – 5.9	p=0.52ns
		сегмент				

p (Wilcoxon Matched Pairs test)

Волуменот од срцето изразен во проценти кој прима 30Gy, несигнификантно се разликуваше при користење радиотераписка техника со и без сегментни полиња, и при радикална мастектомија ( $p=0.36$ ), и при презервирачка интервенција ( $p=0.54$ ). (табела 56)

**Табела 56. Волуменот на срцето кој прима 30Gy зависно од техниката на зрачење и хируршкиот третман**

Тип третман	на	варијабла	Descriptive Statistics Srce 30Gy (%)			p value
			mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален		сегмент	1.23 $\pm$ 1.7	0.266	1.2 – 6.4	Z =0.9
		без	1.27 $\pm$ 1.8	0.271	1 – 6.4	p=0.36ns
		сегмент				
презервирачки		сегмент	1.35 $\pm$ 1.97	0.259	1.4 – 7.3	Z=0.62
		без	1.38 $\pm$ 2.04	0.268	1.5 – 8.9	p=0.54ns
		сегмент				

p (Wilcoxon Matched Pairs test)

Максималната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше при користење радиотераписка техника со и без сегментни полиња, и при радикална мастектомија ( $p=0.06$ ), и при презервирачка интервенција ( $p=0.7$ ). (табела 57)

**Табела 57. Максималната доза во срцето зависно од техниката на зрачење и хируршкиот третман**

Тип на третман	варијабла	Descriptive Statistics Srce max (Gy)			p value
		mean $\pm$ SD	SD Error	min - max	
радикален	сегмент	48.56 $\pm$ 1.3	0.198	46– 51.1	t=1.85
	без сегмент	48.54 $\pm$ 1.3	0.196	46 – 51.1	p=0.06ns
	сегмент				
презервирачки	сегмент	48.60 $\pm$ 1.4	0.178	46 – 51.2	Z=0.39
	без сегмент	48.58 $\pm$ 1.4	0.176	46.4 – 51.2	p=0.7ns
	сегмент				

p (Wilcoxon Matched Pairs test)



#### 5.4 Анализа на несаканите реакции поврзани со зрачниот третман (акутни и хронични)

Акутна кожна токсичност беше регистрирана кај 84% пациенти, од кои 63% со градус 1, а 21% со степен 2.

Хиперпигментации имаа 34% од испитаниците, фиброза 24% испитаници, анамнестички податок за хронична болка беше добиен од 2 испитанички.

Немаше пациентки со телеангиектазии и респираторни потешкотии. (табела 58).

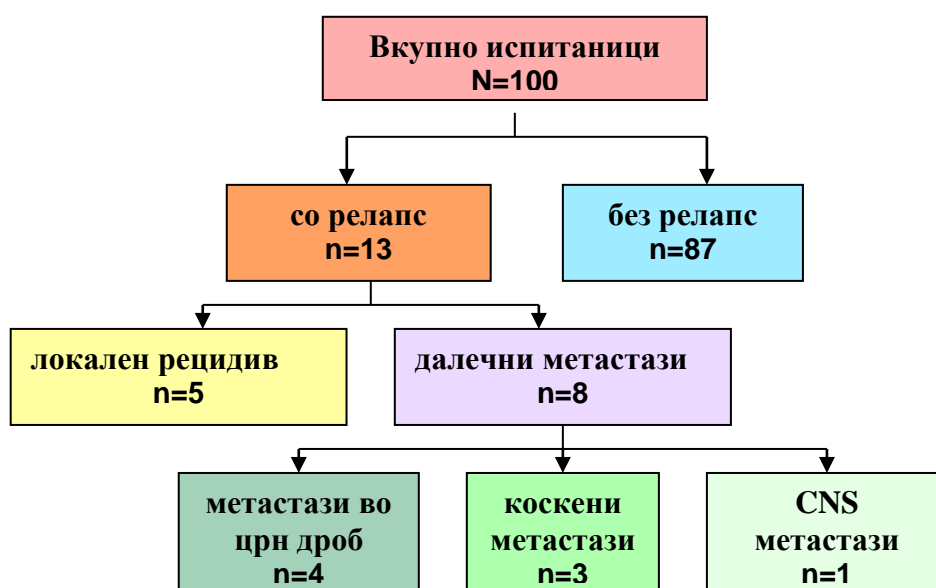
**Табела 58. Дистрибуција во однос на постирадијациони несакани реакции**

варијабла	(n %)
<b>Акутна кожна токсичност</b>	
Не	16 (16)
Да	84 (84)
градус I	63
градус II	21
<b>Хиперпигментации</b>	
Не	66 (66)
да /	34 (34)
градус I	34
<b>Фиброза</b>	
Не	76 (76)
Да	24 (24)

## 5.5 Анализа на релапс на болеста (локален и далечен)

Секундарна цел на анализа на овој труд е анализата на релапсот на болеста по просечно време на следење од 32 месеци, што е прикажано на слика 37.

**Слика 37. Приказ на бројот на релапси (локални, далечни) по просечно време на следење од 32 месеци**



## 6. ДИСКУСИЈА

Дескриптивната анализа на податоците за пациентите вклучени во студијата покажа дека пациентите се на просечна возраст од  $58.35 \pm 11.1$  години. Во однос на типот на хируршкиот третман, кај 58 пациентки применет е презервирачки хируршки третман, додека кај 42 пациентки спроведена е радикална хируршка интервенција.

Примарната цел на студијата беше дозиметриска анализа на генерираните планови со и без користење сегментни полиња кај сите 100 пациентки вклучени во студијата.

Од анатомска гледна точка, третманското планирање на радиотерапијата кај карцином на дојка претставува предизвик. Во последните години постојат промени во правец на 3DCRT со клинести филтри, MLCs, компензатори, техниката поле во поле или користење сегментни полиња и, секако, IMRT техниката како чекор напред кон идеално решение.

Ние ја имплементиравме MS-CRT техниката во клиничката пракса кај 100 пациенти. Релевантните публикации [75-78] ги инволвираат процедурите за третманско планирање со користење различни техники. За овие техники, особено големите дојки (волумен  $> 1600\text{cm}^3$ ) т.е. различниот третмански волумен, претставуваат предизвик во планирањето. PTV во нашата студија варира значајно од (279-3028  $\text{cm}^3$ ) слично како во студијата објавена од Вичини (Vicini) и соработниците [61].

PTV покриеност беше подобрена во нашата студија со користењето на MS-CRT техниката, како и во публикуваните студии [79,80].

Анализата на доза - волуменските хистограми покажа дека 3Д дистрибуцијата на дозата е подобро прилагодена на PTV со користење на MLC оптимизираните сегментни полиња. Доза-волуменските хистограми покажуваат дека жешките точки се редуцирани. Во студијата направена е анализа на параметри кои го засегаат целниот волумен, како што се максималната, минималната и средната доза во целниот волумен, покриеноста на целниот волумен означен како PTV-eval со 95% изодоза и анализата на конформалниот индекс и индексот на хомогеност. Анализата на овие параметри е направена за групата од 100 пациенти во целост и поединечно согласно типот на хируршкиот третман (посебно за пациентките со презервирачки и радикален хируршки третман).

Максималната доза во целниот волумен изразена во проценти имаше просечна вредност од  $107.85 \pm 0.91$  при примена на радиотераписки план со сегментни полиња, а  $109.48 \pm 0.94$  при примена на радиотераписки план без сегментни полиња.

Тестирана разлика во максималната просечна доза од 1.63% статистички се потврди сигнификантна ( $p < 0.001$ ), што се должи на значајно пониска просечна максимална доза која ја прима планираниот целен волумен изразена во проценти од препишаната доза, при користење конформална постоперативна радиотерапија надополнета со сегментни полиња.

Максималната доза во целниот волумен изразена во проценти, беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња и во групата оперирани со радикална мастектомија и во групата кај која беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ).

Статистички сигнификантна беше разликата во минималната доза во целниот волумен изразена во проценти, меѓу радиотераписките техники со и без сегментни полиња ( $p < 0.001$ ). Просечната вредност на минималната доза во целниот волумен изразена во проценти беше сигнификантно повисока при примена на радиотераписки план со сегментни полиња ( $82.73 \pm 5.4$  vs  $81.41 \pm 5.4$ ).

Минималната доза која ја прима планираниот целен волумен изразена во проценти од препишаната доза, при користење радиотераписки план со сегментни полиња, не се разликуваше сигнификантно меѓу групите со радикална мастектомија и презервирачка хируршка интервенција ( $p = 0.55$ ).

Просечната вредност на овој параметар во групата оперирана со радикална мастектомија беше  $83.12 \pm 4.3$ , а  $82.46 \pm 6.1$  во групата пациентки оперирани со презервирачка хируршка интервенција.

Средната доза во целниот волумен изразена во проценти беше во просек сигнификантно различна меѓу двата типа радиотераписки планови, со и без сегментни полиња ( $p = 0.0044$ ). Значајно повисока средна доза во целниот волумен изразена во проценти беше регистрирана при користење радиотераписки план со сегментни полиња ( $100.27 \pm 1.3$  vs  $100.03 \pm 1.2$ ). (табела 10, слика 4)

Статистички сигнификантно повисока просечна вредност на средната доза беше регистрирана со радиотераписки план со сегментни полиња наспроти радиотераписки план без сегментни полиња како во групата пациенти оперирани со радикална интервенција ( $100.11 \pm 1.3$  vs  $100.02 \pm 1.3$ ;  $p = 0.006$ ), така и во групата оперирани со презервирачка хируршка метода ( $100.38 \pm 1.3$  vs  $100.03 \pm 1.2$ ;  $p = 0.015$ ). (табела 49, слика 28).

Планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза изразен во  $\text{cm}^3$ , беше сигнификантно поголем при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, како во

групата оперирани со радикална мастектомија така и во групата со презервирачка хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ).

Во групата со радикална мастектомија просечната вредност на планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза беше  $366.41 \pm 164.2$  со радиотерапискиот план со сегментни полиња, наспроти  $353.22 \pm 149.6$  при користење на радиотераписки план без сегментни полиња.

Просечната вредност на планираниот целен волумен изразен во  $\text{cm}^3$  во оваа група изнесуваше  $391.7 \pm 198.5$ .

Во групата пациентки оперирани со презервирачка хируршка техника просечната вредност на планираниот целен волумен кој прима 95% од препишаната доза беше  $704.23 \pm 362.8$  со радиотерапискиот план со сегментни полиња, наспроти  $684.75 \pm 347.8$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња. (табела 52, слика 30). Просечната вредност на планираниот целен волумен изразена  $\text{cm}^3$  во групата со презервирачки оперативен третман изнесува  $740.59 \pm 393.4$  (табела 50).

Видот на радиотераписка техника имаше сигнификантно влијание на вредноста на дозата која ја прима 95% од целниот волумен изразена во греи кај двата типа хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ).

Значајно повисока просечна вредност беше регистрирана при користење тераписка техника со сегментни полиња наспроти техниката без сегментни полиња како во групата пациенти оперирани со радикална интервенција ( $47.63 \pm 0.4$  vs  $47.04 \pm 0.5$ ), така и во групата оперирани со презервирачка хируршка метода ( $47.73 \pm 0.4$  vs  $47.07 \pm 0.5$ ). (табела 53, слика 31)

Дозата која ја прима 5% од целниот волумен изразена во греи сигнификантно се разликуваше при користење радиотераписка техника со и без сегментни полиња, кај пациентите со радикална мастектомија, и кај оние со презервирачка интервенција ( $p < 0.001$ ).

Просечната доза која ја прима 5% од целниот волумен имаше значајно пониска просечна вредност со техниката со сегментни полиња наспроти техника без сегментни полиња, како во групата пациенти оперирани со радикална интервенција ( $51.49 \pm 0.7$  vs  $52.01 \pm 0.6$ ), така и во групата оперирани со презервирачка хируршка метода ( $51.74 \pm 0.8$  vs  $52.22 \pm 0.7$ ). (табела 54, слика 32). Овој податок е во корелација со податокот дека максималната доза во планираниот целен волумен е помала кога се користи техниката со дополнителни сегментни полиња т.е. кривата на PTVeval кај повисоките дози е поблиску до препишаната доза кај техниката со дополнителни сегментни полиња во однос на стандардната техника со две тангенцијални полиња каде што истата е развлечена во делот на дозата поголема од 50Gy.

Во радиотерапијата, уште од нејзиниот почеток целта била секогаш да се достави максималната доза во целниот волумен колку што може похомогено, при тоа да се избегне дозата во органите од ризик. Прогресот кој е направен во последниве децении во однос на „имицинг“ методите и дозиметриските софтвери ни дозволија да ја постигнеме таа цел со визуелизација на дозната дистрибуција во целниот волумен. Како резултат на овие развојни придобивки, различни третмански планови може лесно да бидат генерирани за истиот пациент. Дозната дистрибуција на овие планови потоа може да биде визуелизирана во форма на доза-волуменски хистограми (DVHs) и изодозни линии.

Може да се дефинираат параметри како максимална доза ( $D_{max}$ ), минимална доза ( $D_{min}$ ), средна доза ( $D_{mean}$ ) и различни делови од дозата доставени во секој волумен од интерес. Но сепак, за жал, големиот обем на податоци содржани во овие хистограми, линии и криви, може дополнително да го искомплицираат проблемот отколку да го поедностават. Овој проблем може да се надмине со употреба на алатка која може да ги интегрира овие податоци и да овозможи квантитативна анализа на квалитетот на понудените третмански планови. Со користењето на таа алатка може да направиме избор во корист на планот кој овозможува максимална покриеност и хомогеност на дозата во туморот со максимална заштита на органите од ризик. Индексот на хомогеност (HI) и конформалниот индекс (CI) се две алатки за анализа на третманските планови во конформалната радиотерапија.

Исто така, различни дефиниции и формули биле опишани од различни автори и организации, но ниту една не е опишана како идеална или блиску до идеална за пресметување на индексот на хомогеност (HI).[81-84]

Сите планови во студијата беа креирани во согласност со клиничкиот протокол на институцијата без девијација. Компјутеризираната томографија беше користена за дефинирање на целниот волумен и органите од ризик и другите структури од интерес. Целните волумени, како што е клиничкиот целен волумен (CTV) и планираниот целен волумен (PTV), беа дефинирани согласно со нивната дефиниција од страна на Интернационалната комисија за радијациони единици и мерки (ICRU), Report 50.

Планирањето на третманот тргнуваше од следниве цели: средната покриеност на планираниот целен волумен да е 95% од препишаната доза, максималната доза во целниот волумен да не е поголема од 107% од препишаната доза. Целниот волумен кој беше избран за пресметување на индексот на хомогеност е планираниот целен волумен или (PTV). Доза волуменските хистограми беа генерирани и евалуирани во соработка со медицинскиот физичар, додека не беше постигнат посакуваниот план.

Индексот на дозна хомогеност или DHI-(dose homogeneity index ) е дефиниран како однос помеѓу дозата која е остварена во 95% од волуменот на PTV ( $D_{95\%}$ ) и дозата која е остварена во 5% ( $D_{5\%}$ ) од волуменот на PTV. i.e.,  $DHI = D_{95\%} / D_{5\%}$  (within PTV)

Идеалната вредност е 1 и се зголемува колку планот станува помалку хомоген. [85]

Индексот на дозна хомогеност не треба да се гледа како алатка која може да ја замени квалитативната анализа на планот пресек по пресек и детекцијата на нелогични високи или ниски дози. Истиот може да се користи како дополнување кога е веќе постигнат задоволителен план на основа на дозните градиенти и дозната дистрибуција во целниот волумен и нормалните структури.

Индексот на дозна хомогеност/Dose homogeneity index (DHI) сигнификантно се разликуваше во зависност од видот на радиотерапискиот план, со или без сегментни полиња ( $p < 0.001$ ).

Просечната вредност на овој индекс во групата со радиотераписки план со и без сегментни полиња изнесуваше  $0.92 \pm 0.02$  и  $0.9 \pm 0.01$  консеквентно.

Во групата оперирани со радикална мастектомија индексот на дозна хомогеност просечно изнесуваше  $0.92 \pm 0.02$  при користење техника со сегментни полиња, а  $0.91 \pm 0.01$  при користење техника без сегментни полиња. Тестираната разлика во вредноста на овој параметар статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна во корист на сегментната техника ( $p < 0.001$ ).

Во групата оперирани со презервирачка хируршка техника индексот на дозна хомогеност просечно изнесуваше  $0.92 \pm 0.02$  при користење техника со сегментни полиња, а  $0.901 \pm 0.01$  при користење техника без сегментни полиња. Тестираната разлика во вредноста на овој параметар статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна ( $p < 0.001$ ).

И кај двете хируршки техники, овој индекс беше значајно повисок при користење радиотераписка техника со сегментни полиња. ( табела 56, слика 34)

Анализиран беше и индексот на хомогеност прикажан во равенката, каде  $I_{max}$  е максималната доза во целниот волумен,  $RI$  е референтната изодоза.

### **Индекс на хомогеност/Homogeneity index $RTOG = I_{max}/RI$**

Индексот на хомогеност (HI) потврди дека дозната дистрибуција во плановите со сегментни полиња е со поголема хомогеност со средна вредност од  $0.92 \pm 0.02$ , во споредба со плановите со конвенционални тангенцијални полиња каде средната вредност е  $0.9 \pm 0.01$ . Максималната доза во PTV беше редуцирана кај плановите со сегментни полиња.

Двете радиотераписки техники статистички сигнификантно се разликуваа и во однос на вредноста на индексот на хомогеност/Homogeneity index (HI) ( $p < 0.001$ ). Просечната вредност на овој индекс беше сигнификантно пониска - поблиску до 1, во групата со примена на радиотераписка техника со сегментни полиња компарирано со примена на радиотераписка техника без сегментни полиња ( $1.08 \pm 0.01$  vs  $1.1 \pm 0.01$ ).

Резултатите постигнати во оваа студија корелираат со резултатите од претходно објавените студии, кои укажуваат на тоа дека дозната дистрибуција кај плановите со сегментни полиња е подобра во споредба со стандардните тангенцијални полиња. [86,87]

Конформалниот индекс е воведен како екстензија на пресек по пресек на дозиметриската анализа и доза волуменските хистограми и може да се дефинира како апсолутна вредност која резултира од односот меѓу фракција од туморскиот волумен и волуменот покриен со одредена изодозна линија. Тој исто така може да биде дефиниран како однос меѓу две изодози (препишаната изодоза, референтната изодоза, минималната и максималната изодоза). Како што видовме и во случајот со индексот на хомогеност, конформалниот индекс претставува уште една алатка која може да ни помогне во компарацијата и изборот на најсоодветниот третмански план подеднакво за конформална радиотерапија, брахитерапија и стереотактична радиотерапија. Во студијата оваа алатка ја искористивме за споредување на двата плана генерирани кај пациентките со карцином на дојка, и тоа плановите со две тангенцијални полиња и плановите со дополнителни сегментни полиња.

Вредноста на сите овие параметри поединечно се анализира со цел да се процени квалитетот на радиотерапијата. За квалитетна покриеност на целниот волумен RTOG ги дефинираше следниве параметри:

дозна покриеност Доколку 90% изодоза го покрива целиот клинички и планиран целен волумен, третманот е во согласност со протоколот, а доколку 80% изодоза го покрива клиничкиот и планираниот целен волумен, отстапувањето од протоколот е мало. Доколку 80% изодоза не го покрива целиот клинички и планиран целен волумен отстапувањето од протоколот е големо.

Вториот параметар е „индексот на хомогеност”, прикажан во равенката, каде  $I_{max}$  е максималната доза во целниот волумен,  $RI$  е референтната изодоза.

### **Индекс за хомогеност /Homogeneity index RTOG= $I_{max}/RI$**

Третиот параметар е „конформалниот индекс” прикажан со равенката, каде  $VRI$  е волуменот кој ја прима референтната изодоза, а  $TV$  е целниот волумен.



### **Конформален индекс /Conformity index<sub>RTOG</sub> = VRI/TV**

Конформалниот индекс лесно може да се интерпретира. Конформалниот индекс еднаков на 1 кореспондира со идеална дозна покриеност или висока конформалност. Конформалниот индекс кој е поголем од 1 укажува на тоа дека ирадираниот волумен е поголем од целниот волумен, и дека опфаќа дел од здравото ткиво. Доколку конформалниот индекс е помал од 1, тоа значи дека целниот волумен е делумно озрачен. Според RTOG критериумите, дефиниран е распон на вредности на конформалниот индекс со цел да се детерминира квалитетот на конформалноста бидејќи вредност до 1 ретко може да биде постигната. Ако конформалниот индекс е помеѓу 1 и 2 третманот е во согласност со протоколот, ако е меѓу 2- 2,5 и 0,9- 1 се смета дека постои минорна девијација во протоколот, а ако е поголем од 2,5 и помал од 0,9 се смета дека има големо отстапување од протоколот.

Конформалниот индекс (CI) просечно изнесуваше  $1.56 \pm 0.3$  при примена на техника со сегментни полиња, а  $1.61 \pm 0.4$  при примена на техника без сегментни полиња. Овие резултати покажуваат дека истиот има подобра вредност во групата со примена на техника со сегментни полиња. Разликата во просечната вредност на конформалниот индекс меѓу двете техники и статистички беше потврдена како сигнификантна ( $p=0.000009$ ).

Компаративно кај двете техники, подобра вредност за конформалниот индекс беше добиена при користење на техниката со сегментни полиња отколку со користење на стандардните две тангенцијални полиња. Зголемениот број на користени полиња доведе до подобрување на конформалниот индекс кај планот со сегментни полиња и кај пациентите кои се радикално и кај пациентите кои се презервирачки хируршки третирали.

Во однос на клиничкото значење на индексот на хомогеност и конформалниот индекс постојат повеќе отворени прашања околу тежината на нивната интерпретација и лимитираните информации за можната корелација помеѓу клиничките податоци и овие теоретски параметри. Во суштина логично би било да се претпостави дека подобрувањето на хомогеноста и конформалноста треба да доведе до подобрување на локалната контрола и намалување на компликациите од зрачниот третман, но досега не постојат студии кои би потврдиле дека плановите со подобар индекс на хомогеност се асоцирани со подобар клинички одговор или подобра локална контрола во однос на плановите со инфериорен индекс на хомогеност.

Од презентираниите резултати поврзани со анализата на дозиметриските параметри се потврди дека користењето на техниката со дополнителни сегментни полиња овозможува повисока средна доза во целниот волумен, помала максимална доза, волуменот кој прима 95% од препишаната доза е сигнификантно

поголем при користење на техниката со сегментни полиња, а сето ова води и кон подобра хомогеност и конформалност на дозата, и тоа независно од применетиот хируршки третман т.е. независно од тоа дали е применет радикален или презервирачки хируршки третман.

Од особена важност покрај дозата во целниот волумен, нејзината хомогеност и конформалност е дозата што ја примаат органите од ризик.

Дозата во органите од ризик се документирани во четири студии, во две податоците индицираа намалување на дозата во OAR, една беше неконклузивна, а во една немаше значајна промена во дозата во OAR.

Компарацијата на дозиметриските параметри за органите од ризик за двете техники е покажана во табелата бр 58,59,60.

Средната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете техники ( $p=0.24$ ), со просечна вредност од  $1.38 \pm 1.8$  при примена на радиотераписки план со сегментни полиња, а  $1.41 \pm 1.8$  без сегментни полиња.

Просечниот волумен од срцето изразен во проценти кој прима 30 Gy изнесувааше  $1.3 \pm 1.9$  при аплицирање на радиотераписки план со сегментни полиња, а  $1.33 \pm 1.9$  без сегментни полиња, и вредностите на овој волумен беа без статистичка сигнификантност меѓу двете техники ( $p=0.26$ ).

Максималната доза во срцето изразена во греи несигнификантно се разликуваше меѓу двете техники ( $p=0.97$ ), со просечна вредност од  $48.56 \pm 1.3$  во групата со радиотераписки план со сегментни полиња, а  $48.80 \pm 1.4$  во групата без сегментни полиња.

Максималната доза во истостраниот бел дроб изразена во греи, беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, и во групата оперирани со радикална мастектомија ( $p=0.002$ ), и во групата кај која беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p=0.0027$ ). (табела 60)

Во групата со радикална мастектомија просечната вредност на овој параметар беше  $48.66 \pm 1.3$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $48.97 \pm 1.4$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

Во групата пациентки оперирани со презервирачка хируршка техника просечната вредност на овој параметар беше  $48.64 \pm 1.4$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $48.84 \pm 1.4$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.(слика 38)

Волуменот од истостраниот бел дроб изразен во проценти, кој прима доза од 20Gy беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, и во

групата оперирани со радикална мастектомија, и во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p < 0.001$ ). (табела 59, слика 37))

Во групата со радикална мастектомија просечната вредност на овој параметар беше  $20.48 \pm 4.0$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $20.72 \pm 4.1$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

Во групата пациентки оперирани со презервирачка хируршка техника, просечната вредност на овој параметар беше  $11.87 \pm 3.3$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $12.07 \pm 3.4$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња.

Средната доза во ипсилатералниот бел дроб изразена во греи беше сигнификантно пониска при користење конформална постоперативна радиотерапија со тангенцијални полиња надополнети со сегментни полиња, споредено со користење стандардна техника со тангенцијални полиња, во групата оперирани со радикална мастектомија ( $p = 0.001$ ), а несигнификантно пониска во групата кај кои беше применета презервирачка хируршка интервенција ( $p = 0.32$ ). Во групата со радикална мастектомија, просечната вредност на овој параметар беше  $7.82 \pm 2.13$  при користење радиотераписки план со сегментни полиња, а  $7.94 \pm 2.2$  при користење радиотераписки план без сегментни полиња. (табела 58, слика 36).

Од прикажаните резултати може да се заклучи дека користењето на техниката со дополнителни сегментни полиња во третманот на пациентките со карцином на дојка сигнификантно не влијаеше на дозата во срцето како орган од ризик но позитивно влијаеше на дозата во истостраниот бел дроб и тоа сигнификантно помал волумен од белиот дроб примаше 20Gy при користење на оваа техника и максималната вредност на дозата во истостраниот бел дроб беше сигнификантно помала при користење на техниката со дополнителни сегментни полиња. Оваа разлика беше поизразена кај пациентките кај кои е применета радикална хируршка интервенција, што корелира со податоците од студијата на Прибакар (Prabhakar) и соработниците [88]

Секундарни цели во анализата на оваа студија се анализата на локалната рецидивност и несаканите реакции од спроведената радиотерапија.

Анализата на локалната рецидивност и далечното метастазирање кај пациентките кои беа вклучени во студијата покажа дека во периодот на следење на пациентките до јуни 2017 со максимално време на следење од 72 месеци и минимално време на следење од 12 месеци, како и просечно време на следење од 32 месеци, регистрирани беа 4 локални рецидиви, кај 6 пациентки беа регистрирани далечни метастази од кои 3 со локализација на скелет, 2 со локализација на хепар и една со мозочни метастази кај која беше регистриран и летален резултат. Четири од пациентките што развија далечни метастази беа со

иницијален трет стадиум на болест, а две пациентки во стадиум два на болеста. Пациентките кај кои беше регистрирана локална рецидивност, вкупно 4 на број, 2 беа со хируршки презервирачки третиран карцином на дојка, а 2 со локален рецидив на преден торакален сид по претходно спроведена радикална мастектомија.

Локалната рецидивност е предиктор на полоша стапка на преживување кај конзервирачки и радикално третираниите пациентот со рак на дојка.[89,90]

Апроксимативно 10-15% од пациентите со стадиум I/II на инванзивен карцином на дојка ќе развијат локален рецидив. Стапката на локална рецидивност во оваа група пациенти беше 5% за просечно време на следење од 32 месеци, сепак, треба да се нагласи дека е кратко времето на следење за конклузивни резултати во однос на локалната рецидивност и вкупното преживување.

Факторите кои го зголемуваат ризикот од локален релапс независно од тоа дали се работи за радикален или конзервативен хируршки третман се: тумор со големина поголема од 5cm, лимфоваскуларна инвазија, блиски или позитивни ресекциони рабови, повеќе од 4 позитивни лимфни јазли, негативен хормонски рецепторски статус, како и екстракапсуларна екстензија на туморот. Доколку се работи за конзервативен хируршки третман, дополнителни фактори на ризик за локален релапс на болеста се мултицентрична болест или екстензивна интрадуктална инвазија.

Примарната цел на радиотерапијата е да се ерадицира микроскопски резидуалната болест по спроведената хирургија. Деловите кои се под висок ризик за локален релапс на болеста се торакален сид по спроведена радикална мастектомија и недисецираните регионални лимфни јазли. Во случај на конзервативна хирургија на дојката, целата дојка претставува потенцијално место за локален рецидив т.е. може да содржи остаток од болеста или потенцијално мултицентрична болест. На основа на студијата на Холанд и соработниците (Holland et al.), највисокиот ризик за локален рецидив е местото на примарниот тумор, тоа го објаснува и фактот што дури 80% од локалните рецидиви по конзервативно третиран карцином на дојка се јавуваат во истиот квадрант како и примарниот тумор. Регијата која треба да биде третирана го сочинува клиничкиот целен волумен, на кој се додава маргина за интерните движења, движењата на пациентот и несигурностите поврзани со setup, при што се добива планираниот целен волумен кој се користи за радиотерапиското планирање. Транзицијата од 1Д третманско планирање до комплетно виртуелно 4Д радиотераписко планирање е високозависно од соодветна делинеација на целниот волумен. Соодветната делинеација на целниот волумен поголем број на радиотерапевти сметаат дека е најслабиот дел во кариката на квалитетот на радиотерапискиот третман на дојка поради високите интеропсерверски варијации на делинеираниот

волумен. Овие варијации се клинички сигнификантни и за дозната покриеност на целниот волумен и за експонирањето на органите од ризик. За да се подобри конзистентноста во делинеацијата на целниот волумен се преземаат повеќе иницијативи, во смисла на иницирање тренинзи и постоење на јасно напишани препораки од страна на релевантни институции како ESTRO, RTOG.

По однос на акутните и доцните токсични ефекти од радиотерапијата, беа добиени следниве податоци:

- акутна кожна токсичност беше регистрирана кај 84% пациентки, од кои 63% со степен 1, а 21% со степен 2.
- хиперпигментации имаа 34% од пациентките
- фиброза беше констатирана кај 24% од пациентките
- анамнестички податок за хронична болка беше добиен од 2 пациентки
- немаше пациентки со телеангиектазии и респираторни потешкотии

По однос на анализата на акутните кожни токсични ефекти по третманот со дополнителни сегментни полиња се потврди дека тие се во рангот на градус 1-2 токсични реакции според скалата на РТОГ (радиотераписката онколошка група). Што значи дека користењето на техниката со сегменти полиња при елективна радиотерапија кај пациентки со рак на дојка не ја зголемува акутната и доцната кожна токсичност, а зрачењето со користење на техниката со дополнителни сегментни полиња не доведува до зголемување на доцните постирradiациони несакани реакции.

Во последниве неколку години направен е значаен прогрес во редуцирањето на несаканите реакции од радиотерапијата кај пациентки со карцином на дојка по спроведен оперативен третман. Најмногу овие резултати се должат на употребата на современи средства за имобилизација и модерни техники за радиотерапија како што се конформалната радиотерапија и интензитет модулирачката радиотерапија.[91] Но, и покрај употребата на висококомплексните техники на зрачење со користење фотони со висока енергија, со подобрување на дозната хомогеност, сепак, кожната токсичност секогаш се јавува како најчеста несакана реакција на радиотерапијата кај пациентките со карцином на дојка. Литературата укажува на тоа дека кај 90 % од пациентките се јавува акутна кожна реакција градус- 1 по спроведениот третман, додека кај 10% од случаите станува збор за поинтензивни акутни кожни реакции од втор и трет степен . Сите 100 пациентки вклучени во оваа студија беа евалуирани по остварена вкупна доза од 50 Gy со дневна фракција од 2 Gy.

Акутна кожна токсичност беше регистрирана кај 84% пациенти, од кои 63% со степен 1, а 21% со степен 2.

Индивидуалната реакција на кожата по спроведена надворешна зрачна терапија со фотони со висока енергија е комплексна и зависи од повеќе фактори. Тие може да бидат поврзани со пациентот, туморот или третманот. Постојат повеќе студии кои се обидуваат да најдат поврзаност помеѓу гореспоменатите фактори и радиотераписки индуцираната кожна токсичност, при што не е најдена значителна поврзаност меѓу овие фактора и кожната токсичност [92,93]. Проблемот на овие студии е во малиот број вклучени пациенти кој не овозможува да се дојде до сигнификантни резултати. Исто така, проблематично е и скорирањето на акутните кожни реакции, кое е доста субјективно и непрецизно. Затоа во одредени студии кои се сконцентрирани единствено на анализата на несаканите реакции, особено акутната кожна токсичност како најчеста несакана реакција, за објективизирање на проценката на акутната кожна токсичност се користи фотодокументација и проценка од двајца независни доктори при скорирањето на несаканите кожни реакции.

Согласно со сите анализирани параметри во оваа студија, постои сигнификантна корелација помеѓу кожната токсичност во едноваријантна и мултиваријантната анализа само за три фактори поврзани со пациентот, а тоа се големината на дојката, пушењето во тек на третманот, постоењето на сером, кожна инфекција како последица на оперативниот третман.

### **Големината на дојката или волуменот на дојката**

Пациентките со поголем волумен на дојки развија сигнификантно повеќе еритем, градус- 2, споредено со пациентките со помал волумен на дојки. Студијата на Вичини и соработниците (Vicini) може да покаже компарабилни резултати, пациентите со волумен на дојка > 1600cc имаат повеќе изразена кожна токсичност компарирани со тие со волумен на дојка < 1000cc [94]. Друга студија покажа 27% RTOG градус- 2 еритем кај пациентки со волумен на дојка помал од 975cc, додека пациентките со волумен на дојка поголем од од 1600cc развиле во 59% RTOG G 2, над 3% RTOG G3 еритем ( $p=0,002$ ) [95]. Волуменот на дојките во двете студии се мерени аналогно како и во оваа студија (со мануелна контура на целниот волумен на дојката). Во друга студија со позитивна корелација меѓу големината на дојката и кожната токсичност објавена во 2006 големиот волумен на дојките (означен како > sup D) е сигнификантно асоциран со G2 кожна токсичност [96]. Сепак, градуирањето на волуменот на дојките со различна големина (sup A,B,C,D) се чини дека е помалку прецизен од тродимензионалната волуметрија.

Фишер (Fisher) и соработниците [97] сумирајќи ги податоците кои се однесуваат на волуменот на дојките и кожната токсичност дошле до следниов заклучок: пациентките со мали дојки развиваат еритем градус1 во 11- 21% од случаите,

пациентките со среден волумен на дојки развиваат градус 1 кожна токсичност во 36- 39% од случаите, а пациентките со големи дојки во 43- 50% од случаите. Можното објаснување за оваа корелација може да биде тоа што EBRT плановите за дојки со поголем волумен имаат значителна нехомогеност на дозата споредено со дојките со помал волумен. Оваа дозна нехомогеност може да води до одредени жешки точки кои се следени со зголемена кожна токсичности. Во оваа студија пациентките кои манифестираа градус два акутни кожни реакции имаа просечен волумен на дојка во распон од 1000-2500cm<sup>3</sup>.

### **Пушењето**

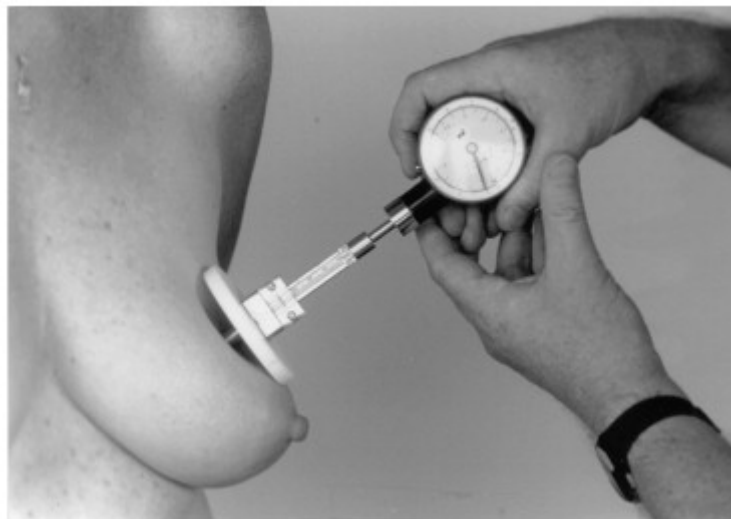
Испитуваните пациенти беа поделени во две групи, пушачи и непушачи. Во групата на пушачи имаше 20 пациентки, додека другите 80 беа непушачи. Опсервацијата покажа дека пушачите т.е. оние пациентки кои пушеле во тек на третманот, развија сигнификантно поизразена кожна токсичност т.е. кај сите n20 пациентки акутната кожна токсичност градуирана според РТОГ скалата изнесуваше градус 2, што оди во корелација со студијата на Шарп и соработниците (Sharp et al). Резултатите од оваа студија покажаа сигнификантно зголемена кожна токсичност во корелација со пушењето [98]

### **Хемотерапија и кожната токсичност**

Во однос на негативниот импакт на хемотерапијата и појавата на кожна токсичност по спроведената радиотерапија не постојат јасни податоци. Во оваа студија не е најдена сигнификантна поврзаност помеѓу хемотерапијата и зголемената кожна токсичност. Од друга страна, други објавени анализи покажуваат зголемен степен на кожна токсичност по спроведена хемотерапија [99,100], особено кај пациентите на антрациклинска терапија кои имаат можност да развијат поизразена кожна токсичност по радиотерапија од пациентите кои не биле на хемотерапија.

Еден од несаканите ефекти од радиотерапијата е постирадијационата фиброза. Општо познат факт е дека радиотерапијата има најизразен ефект на клетките кои се во постојана делба, како што се малигните клетки и значително помал ефект на бавнорастечките и релативно радиорезистентни нормални клетки и ткива. Но, за жал, нормалните клетки и ткива се често засегнати од зрачниот третман на различни начини, особено со тек на времето. Една од тие промени е абнормалната продукција на протеинот фибрин кој се акумулира во клетките и го оштетува ткивото кое е изложено на радијација. Овој процес е познат како радијациона фиброза (РФ). Кое било ткиво може да биде засегнато со овој процес вклучувајќи ги нервите, мускулите, крвните садови, лигаментите, белите

дробови и срцето. Клиничката манифестација (знаците и симптомите) кои се резултат на радијационата фиброза се нарекуваат синдром на радијациона фиброза. Радијационата фиброза може да се јави по неколку месеци од завршување на зрачниот третман и да трае во текот на животниот век на пациентот. Не сите пациенти третирани со зрачна терапија ќе развијат радијациона фиброза. Се чини дека и радијационата фиброза е поврзана со одредени фактори на предиспозиција, како што се индивидуална пречувствителност на зрачење, како и сите оние фактори погоре опишани, а кои се во непосредна врска со појавата на акутната кожна токсичност. Како и за проценката на акутната кожна токсичност така и за проценката на постирадијационата фиброза по спроведен зрачен третман на дојка постои одредена субјективност. Во студијата објавена од Јохан Маринус (Johan Marinus) за процена на фиброзата во дојката е користен научен инструмент така наречен tissue compliance meter (TCM), (види слика), кој дава квантитативна анализа на тврдината на ткивото вршејќи притисок на поедини делови на дојката. [101] Податоците добиени за дојката која била зрачена, потоа се споредуваат со податоците за другата здрава дојка. Студијата покажала дека овој метод на процена е значително попрецизен и сензитивен отколку мануелната палпација.



За процена на постирадијационата фиброза во овој труд беше користена мануелна палпација. Анализата покажа дека од 100 анализирани пациенти присуство на постирадијациона фиброза имаа 24% од пациентите. Појавата на фиброза беше во корелација со интензитетот на акутните кожни реакции, така што сите пациентки кои развија градус 2 акутни кожни реакции, подоцна имаа регистрирана постирадијациона фиброза. Анализата на податоците во оваа студија покажа дека и големината на дојката, покрај интензитетот на акутните



кожни реакции имаше влијание во појавата на постирадијационата фиброза, бидејќи сите пациентки со постирадијациона фиброза беа со големина на дојка изразена во  $\text{cm}^3$  од 1000 до 2500 $\text{cm}^3$ .

Една од несаканите реакции која може да биде поврзана со зрачниот третман е и појавата на хронична болка кај пациентката.[102] Покрај болка во раката, пациентките може да чувствуваат болка во дојката и торакалниот сид, рамо или парестезии по спроведениот оперативен третман [103,104] Тасмут и соработниците ( Tasmuth et al [105]) откриле дека хроничната болка се јавува со помала фреквенција (32%) помеѓу пациентите третирани со модифицирана радикална мастектомија, отколку кај пациентите третирани со презервирачка хирургија или мастектомија следена со радиотерапија (40-49%). Не постоела разлика во однос на средниот скор на болката помеѓу групите пресметана според визуелната скала од 0-10. Средниот скор на болката се движел од 2- 2.5. Само кај 4% од пациентките дошло до интензивирање на болката во периодот без болест, додека кај пациентките кои развиле локален рецидив или метастатска болест во 27 % од случаите дошло до интензивирање на хроничната болка.

Гербер и соработниците (Gerber et al[106]) пронашле значајно зголемување на инциденцата на чувствителност на торакалниот сид по презервирачки хируршки третман на дојката, споредено со мастектомијата во периодот на следење од 1- 2 години. Чувствителноста на торакалниот сид е детектирана кај 58% од пациентите кај кои е спроведен презервирачки хируршки третман на дојката.

Во оваа студија се покажа дека е вообичаено пациентите да имаат парестезии во дојката, особено на местото на хируршката лузна, во тек на првите 6 месеци по спроведената хирургија или радиотерапија. Зголемена чувствителност на дојката или торакалниот сид, посебно во тек на првите 1-2 години по спроведениот третман е најчеста појава и генерално не бара употреба на аналгетици. Анализата на пациентите во оваа студија покажа дека кај ниту еден пациент и од групата на пациенти со радикален и од групата на пациенти со презервирачки хируршки третман не дојде до појава на хронична болка. Исто така, ниту еден пациент не даде анамнестички податок за потешкотии со дишењето поради што немаше потреба од спроведување дополнителни клинички иследувања како РТГ или компјутерска томографија за евентуална процена на степенот на постирадијационата фиброза.

Важен сегмент во планирањето на третманот е индивидуализацијата на третманот. За правилна индивидуализација потребно е да земеме предвид неколку фактори, вклучувајќи ги прогностичките фактори, ризик-добивка факторот, очекувањата на пациентот и специфичната анатомија. Поради тоа потребно е секој пациент да го гледаме како уникатна комбинација на генетски фактори, фактори поврзани со болеста и анатомијата на пациентот.

Со оглед на 3Д третманското планирање на радиотерапијата на дојка, радиотерапијата сега може потполно да се индивидуализира согласно со анатомијата на пациентот и делинеириониот целен волумен, земајќи ја при тоа предвид и дозата во органите од ризик. Генерално стандардните техники на зрачење, како што е техниката со две тангенцијани полиња, може да бидат соодветни за сите пациенти (fit to most patients). Индивидуализирањето на третманот треба да биде направено зависно од анатомијата на секој пациент поединечно. Како пример во некои случаи целиот торакален сид може да биде третиран со електрони, исто така опфаќањето на интерните мамарни лимфни јазли во широките тангенцијални полиња наместо додавање на посебни полиња кои ќе ја покриваат оваа регија може да се користат при спроведувањето на радиотерапијата кај пациенти со карцином на дојка, согласно со анатомијата на пациентот. Од особена важност е индивидуализирањето на техниката која се користи за третман, во тој смисла и целта на овој труд да се потврди дека техниката со дополнителни сегментни полиња кај одредени пациенти нуди предност во однос на покриеноста на целниот волумен и дозата во органите од ризик. Промовирањето на институционалните искуства во овој смисла придонесуваат кон зголемување на можностите за индивидуализирање на радиотераписките третмани, конкретно кај пациентки со карцином на дојка.

Идните предизвици на полето на радиотерапијата кај пациентките со карцином на дојка ќе се движат во два правци, едниот е да се обезбеди што попрецизна техника за доставување на препишаната доза во целниот волумен и намалување на дозата во органите од ризик во тој правец се користењето на 3Д конформалната радиотерапија, ИМРТ (интензитет модулирачката радиотерапија), АПБР (акцелерираната парцијална радиотерапија на дојка, брахитерапија).

Вториот важен момен на истражување е изнаоѓањето оптимален режим на фракционирање т.е. можноста да се скрати времетраењето на радиотерапијата кај пациентките со карцином на дојка

## 7. ЗАКЛУЧОК

Резултатите од оваа студија покажаа дека употребата на техниката со сегментни полиња во одредени случаи кај пациентки со радикално или презервирачки хируршки третиран рак на дојка споредено со стандардната техника со две тангенцијални полиња обезбедува


- Помала максимална доза во целниот волумен
- Поголема средна доза во целниот волумен
- Поголема покриеност на целниот волумен со 95% од препишаната доза
- Подобар индекс на хомогеност
- Подобар конформален индекс
- Незначителна разлика во дозата во срцето
- Помала максимална доза во истостраниот бел дроб
- Помал волумен на истостраиот бел дроб кој прима 20Gy од препишаната доза

Во однос на акутната кожна токсичност, таа е во рамките на реакции на кожата кои се движат по својот интензитет во рангот од прв и втор степен на реакции. Што се однесува до доцните реакции поврзани со белите дробови, како и доцните кожни реакции, освен постирадијационата фиброза во дојката немаше присуство на други несакани постирадијациони доцни реакции.

## 8. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: 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, 347:1233-1241. May 20;355(9217):1757-70.
3. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol 2001, 12:997-1003.
4. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mitra I: Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. Br J Cancer 1996, 74:820-824.
5. Lewis D, Rienhoff WFJ: A study of the results of operations for the cure of cancer of the breast, performed at Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1931. Ann Surg 1932, 95:336-344, 1932.
6. Matthews RH, McNeese MD, Montague ED, et al: Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:659-663, 1988.
7. Bouvet M, Babiera GV, Tucker SL, et al: Does breast conservation therapy in young women with breast cancer adversely affect local disease control and survival rate? The M. D. Anderson Cancer Center experience. The Breast Journal 3:169-175, 1997.
8. Pisansky TM, Ingle JN, Schaid DJ, et al: Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Impact on clinical, histopathologic, and flow cytometric factors. Cancer 72:1247-1260, 1993.
9. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al: Locoregional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 3:660-665, 1985.

10. Sykes HF, Sim DA, Wong CJ, et al: Locoregional recurrence in breast cancer after mastectomy and adriamycin-based adjuvant chemotherapy: Evaluation of the role of postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:641-647, 1989.
11. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy, with or without tamoxifen, without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999.
12. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, et al: Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 50:267-275, 1999.
13. Overgaard M, Jensen M, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353:1641-1648, 1999.
14. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997.
15. Helintö M, Blomqvist C, Heikkilä P, et al: Post-mastectomy radiotherapy in pT3N0M0 breast cancer: Is it needed? *Radiother Oncol* 52:213-217, 1999.
16. Van Dongen J, Voogd AC, Fentiman IS, et al: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92:1143-1150, 2000.
17. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy, with or without tamoxifen, without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999.
18. Fowble B, Yeh I-T, Schultz DJ, et al: The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:567-573, 1993.

19. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, et al: Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen alone: Patterns of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:117-123, 1998.
20. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901-906, 1995.
21. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31A:1574-1579, 1995.
22. Fowble B: Postmastectomy radiation: Then and now. *Oncology* 11:213-239, 1997.
23. Symmers WC: *Assessment of Histological Grade*. Edinburgh, United Kingdom, Churchill Livingstone, 1998
24. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, et al: Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 27::219,1995-226.
25. Dalton LW, Page DL, Dupont WD: Histologic grading of breast carcinoma: A reproducibility study. *Cancer* 73::2765,1994-2770
26. Frierson HF Jr, Wolber RA, Berean KW, et al: Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 103::195,1995-198
27. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, et al: Histological grading of breast carcinomas: A study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 26::873,1995-879
28. Walker RA: *Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer* (ed 1). New York, NY, Informa Health Care, 2003
29. O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, et al: Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 81:386-389, 1994.
1. 
30. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H et al. HER-2/*neu* amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990;**50**:4322–4327.

31. Winstanley J, Cooke T, Murray GD et al. The long term prognostic significance of c-erb-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;**63**:447–450.
32. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J et al. Correlation between c-erb-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 1991;**51**:566–567.
33. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/*neu* amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991;**51**:944–948.
34. Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, Lanke E, Olsson H, Loman N. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Oct;147(3):571-8. doi: 10.1007/s10549-014-3115-3. Epub 2014 Sep 4. PubMed PMID: 25187270;
35. Iyer RV, Hanlon A, Fowble B, et al: Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1177-1183, 2000.
36. Ragaz J, Jackson S, Le N, et al: Postmastectomy radiation (RT) outcome in node (N) positive breast cancer patients among N 1-3 vs N4+ subset: Impact of extracapsular spread (ES). Update of the British Columbia randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:73a, 1999.
37. Benson EA, Thorogood J: The effect of surgical technique on local recurrence rates following mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 12:267-271, 1986.
38. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy, with or without tamoxifen, without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999
39. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al: Locoregional recurrence patterns following mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation (abstract). *Cancer J* 6:107, 2000.
40. Kuske RR, Sanchez M, Farr GH, et al: Extracapsular axillary nodal extension (ece) in breast cancer: Patterns of recurrence, arm edema, and survival after mastectomy with and without irradiation (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:157, 1999.
41. Donegan WL, Stine SB, Samter TG: Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 72:778-782, 1993.

42. Leonard C, Corkill M, Tompkin J, et al: Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 13:47-53, 1995.
43. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al: Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 6:1107-1117, 1988.
44. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, et al: A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged 50 or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:559-605, 1998.
45. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, et al: Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen alone: Patterns of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:117-123, 1998.
46. Mentzer SJ, Osteen RT, Wilson RE: Local recurrence and the deep resection margin in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 16:513-517, 1986.
47. Ahlborn TN, Gump FE, Bodian C, et al: Tumor to fascia margin as a factor in local recurrence after modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 166:523-526, 1988.
48. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, et al: Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 50:267-275, 1999.
49. Meena S. Moran, Stuart J. Schnitt, Armando E. Giuliano, Jay R. Harris, Seema A. Khan, Janet Horton, Suzanne Klimberg, Mariana Chavez, MacGregor, Gary Freedman, Nehmat Houssami, Peggy L. Johnson, Monica Morrow Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast - Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer *Annals of Surgical Oncology*, March 2014, Volume 21, Issue 3, pp 704–716
50. O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, et al: Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 81:386-389, 1994. *BioMed Research International* Volume 2015 (2015), Article ID 789646, 6 pages



51. R. V. Liubota, A. S. Zotov, R. I. Vereshchako, I. I. Liubota, and V. V. Zaychuk: Risk Factors of the Invasive Breast Cancer Locoregional Recurrence, *BioMed Research International* Volume 2015 (2015), Article ID 789646, 6 pages
52. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breastconserving surgery. *Cancer* 1985, 56:979-990.
53. ArefA, ThorntonD, YoussefE, HeT, Tekyi-Mensah S, Denton L, Ezzell G. Dosimetric improvements following 3D planning of tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Dec 1;48(5):1569-74.
54. Buchholz TA, Gurgoze E, Bice WS, Prestidge BR. Dosimetric analysis of intact breast irradiation in off-axis planes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Aug 1;39(1):261-7.
55. Lopez E, Nunez MI, Guerrero MR. et al. Breast cancer acute radiotherapy morbidity evaluated by different scoring systems. *Breast Canc Res Treat.* 2002;73:127 – 134. doi: 10.1023/A:1015296607061.
56. Porock D, Kristjanson L. Skin reactions during chemotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *Eur J Cancer Care.* 1998;8:143–153.
57. Fisher J, Scott C, Stevens R. et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97–13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1307–1310. doi: 10.1016/S0360-3016(00)00782-3.
58. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhati A, Balogh A, Gyulai Z, Mandi Y, Boda K, Thurzo L: The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:673-681.
59. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, Oetzel D, Spahn U, Graham MV, Drzymala RE, et al: Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 42:1-9.

60. Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, Vilcoq JR, Asselain B, Fourquet A: Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:359-363.
61. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R: Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005, 6:557-565.
62. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckitt C, Reise S, Ross G, Sharp G, Symonds-Taylor R, Tait D, Yarnold J; Breast Technology Group. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensitymodulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):254-64. Epub 2007 Jan 16.
63. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY, Barut Y. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol*. 2012 Dec;30(10):819-23. doi: 10.1007/s11604-012-0126-z. Epub 2012
64. Gursel B, Meydan D, Ozbek N, Ofluoglu T. Dosimetric comparison of three different external beam whole breast irradiation techniques. *Adv Ther*. 2011 Dec;28(12):1114-25. doi: 10.1007/s12325-011-0078-1. Epub 2011 Nov 8
65. Solin LJ, Chu JC, Sontag MR, Brewster L, Cheng E, Doppke K, Drzymala RE, Hunt M, Kuske R, Manolis JM, et al. Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):193-203.
66. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, Vu TT, Truong P, Ackerman I, Paszat L. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2085-92. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2488. Epub 2008Feb 19.
67. Dayes I, Rumble RB, Bowen J, Dixon P, Warde P; Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Sep;24(7):488-98. doi: 10.1016/j.clon.2012.05.003. Epub 2012 Jun 28. Review.

68. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma—5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:694–702.
69. Taghian A, Kozak KR, Katz A, et al. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: Initial dosimetric experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1404–1410.
70. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3DCRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:302–311.
71. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, et al. A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:618–622.
72. Holmes DR, Baum M, Joseph D. The TARGIT trial: Targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update). *Am J Surg* 2007;194:507–510.
73. Sasaoka M, Futami T. Dosimetric evaluation of whole breast radiotherapy using field-in-field technique in early-stage breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2011 Jun; 16(3):250-6. Doi 10.1007/s10147-010-0175-1. Epub 2011 Jan 14.
74. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, Florio ET, Petruzzelli MF, D'Errico MP, De Tommaso C, Tramacere F, Musaiò F, Castagna R, Francavilla MC, Gianicolo EA, Portaluri M. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):894-900. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.021. Epub 2011 Feb 9.
75. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1336–44.
76. Cho BC, Schwarz M, Mijnheer BJ, et al. Simplified intensity-modulated radiotherapy using pre-defined segments to reduce cardiac complications in left-sided breast cancer. *Radiother Oncol* 2004;70:231–41

77. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ. Hybrid IMRT plans – concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:922–32.
78. Richmond ND, Turner RN, Dawes PJ, et al. Evaluation of the dosimetric consequences of adding a single asymmetric or MLC shaped field to a tangential breast radiotherapy technique. *Radiother Oncol* 2003; 67:165–70.
79. Van Asselen B, Raaijmakers CP, Hofman P, et al. An improved breast irradiation technique using three-dimensional geometrical information and intensity modulation. *Radiother Oncol* 2001;58:341–7.
80. Zackrisson B, Arevarn M, Karlsson M. Optimized MLC-beam arrangements for tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 2000;54:209–12.
81. Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, *et al.* Radiation Therapy Oncology Group: Radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1231-9. †
82. Feuvret L, Noel G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index- a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:333-42.
83. Gong Y, Wang J, Bai S, Jiang X, Xu F. Conventionally-fractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT): A safe and effective treatment for cancer spinal metastasis. *Radiat oncol* 2008;3:11. †
84. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lavue A, Schmidt-Ullrich R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: Dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;26:573-85.
85. Semerenko VA, Reitz B, Day E, Qi XS, Miften M, Li XA. Evaluation of a commercial biologically based IMRT treatment planning system. *Med Phys* 2008;35:5851-60.
86. Arzu IV, Perkins GH, Antolac IA. Filed-in-field target technique improves radiation dose homogeneity in breast conservation. *Proc Am radium Soc.* 2003;61:1441

87. Meier R, Hatton J, Mehta V, Forward planning breast IMRT: Early clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:S369.

Ercan T, Igden S, Alco G, Zengin F, Atilla S, Dincen M and Okkans (2010) Dosimetric comparison of field in field intensity modulated radiotherapy technique with conformal radiotherapy technique in breast cancer *Jpn J radiol*, 28:283-289

88. Prabhakaran R, Julho PU, Rath GK (2008) Can field in field technique replace wedge filter in radiotherapy treatment planning: a comparative analysis in various treatment sites *Australas Phys eng Sci Med*, 31:317-324

89. Touboul E, Buffat L, Belkacémi Y, et al: Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:25-38, 1999.

90. Fortin A, Larochelle M, Laverdière J, et al: Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17:101-109, 1999.

91. Pignol J, Olivetto I, Rakovitch E, et al.: A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008, **26**: 2085-2092. 10.1200/JCO.2007.152488

92. Jalali R, Malde R, Bhutani R, et al: Prospective evaluation of concomitant tumour bed boost with whole breast irradiation in patients with locally advanced breast cancer undergoing breast-conserving therapy. *Breast* 2008, 17:64–70.

93. Fernando IN, Ford HT, Powles TJ, et al: Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. *J Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996, 8:226–233.

94. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, et al.: Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **54**: 1336-1344. 10.1016/S0360-3016(02)03746-X

95. Harsolia A, Kestin L, Grills I, et al.: Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2007, **68**: 1375-1380. 10.1016/j.ijrobp.2007.02.044
96. Freedman GM, Anderson PR, Li J, et al.: Intensity modulated radiation therapy (IMR) decreases acute skin toxicity for women receiving radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2006, **29**: 66-70. 10.1097/01.coc.0000197661.09628.03
97. Fisher J, Scott C, Stevens R, et al.: Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**: 1307-1310. 10.1016/S0360-3016(00)00782-3
98. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *The Breast*. 2013; 22(5):634-638. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.047
99. T aylor ME, Perez CA, Halverson KJ, et al.: Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **31**: 753-764. 10.1016/0360-3016(94)00480-3
100. Fiets WE, Van Helvoit RP, Nortier JWR, et al.: Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients: a prospective, comparative, non-randomized study. *Eur J Cancer* 2003, **39**: 1081-1088. 10.1016/S0959-8049(03)00178-3
101. Johan Marinus, Charles G.J.Hniël, Robert Ade BieRuud G.Jwiggenraad, Elisabeth MSchoppinkLammechien HBeukema, Measuring radiation fibrosis: the interobserver reliability of two methods of determining the degree of radiation fibrosis *Oncology\*Biology\*Physics* Volume 47, Issue 5, 15 July 2000, Pages 1209-1217
102. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol* 2011;50:187-93.

103. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003;104:1-13.

104. Stubblefield MD, Custodio CM. Upper-extremity pain disorders in breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:S96-9; quiz S100-1.

105. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, et al. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:453-9.

106. B. Gerber, M. Freund, and T. Reimer, "Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life," *Deutsches Arzteblatt*, vol. 107, no. 6, pp. 85–91, 2010.

## 9. ПРИЛОЗИ

### Анкетен лист 1 со податоци за пациентот, болеста и третманот

1. Име и презиме на пациент
2. Број на историја
3. Возраст
4. Дијагноза на болеста
5. Оперативен третман (конзервативна или радикална хирургија)
6. Датум на оперативен третман
7. Постоперативен TNM
8. Спроведен онколошки третман (хемотерапија-антрациклини / неантрациклинска терапија или комбинирна хемотерапија со користење на антрациклини и таксани , хормонотерапија или целна терапија)
9. Пушачки статус (пушач, непушач)
10. Присуство или отсуство на сером, хиперпигментција, болка, еритем, улцерација, ограничена подвижност во регија на оперативниот третман



**Анкетен лист 2 за акутни кожни токсични реакции**

<b>Степен на изразеност на кожните токсични ефекти</b>
0 нема токсичност
I лесен еритем или сува десквамација
II средно изразен еритем со зони на влажна десквамација локализирана во предел на прегибните регии, средно изразен едем
III Конфлуентна влажна десквамација $\geq 1.5$ cm во дијаметар која не е локализирана во прегибните регии. Изразен едем
IV Кожна некроза или улцерација во длабина на сите слоеви на дермисот, со присутно крварење кое не е индуцирано од мала траума или абразија

**Анкетен лист 3 за доцни токсични реакции по спроведена радиотерапија со дополнителни сегментни полиња**

**Хиперпигментации во зрачната регија**

- 0 (отсуство)
- 1 (присуство на слабоизразени хиперпигментации)
- 2(средно изразени хиперпигментации)
- 3 (силно изразени хиперпигментации)
- 4 (многу силно изразени хиперпигментации)

**Фиброза на кожата во зрачна регија**

- 0 (отсуство)
- 1 (присуство на слабоизразена фиброза)
- 2(средно изразена фиброза)
- 3 (силно изразена фиброза)
- 4 (многу силно изразена фиброза)

**Телеангиектазии на кожата во зрачната регија**

- 0 (отсуство)
- 1 (присуство на слабоизразени телеангиектазии)
- 2(средно изразени телеангиектазии)
- 3 (силно изразени телеангиектазии)
- 4 (многу силно изразени телеангиектазии)

**Анкетен лист 4 за доцни токсични реакции по спроведена радиотерапија кај пациенти со рак на дојка**

**Респираторни потешкотии и знаци на постирадијациона фиброза**

- 0 (отсуство)
- 1 (присуство на слабоизразени респираторни потешкотии)
- 2 (средно изразени респираторни потешкотии)
- 3 (силно изразени респираторни потешкотии)
- 4 (многу силно изразени респираторни потешкотии )

**Хронична болка во зрачната регија подолго од 6 месеци по завршување на зрачниот третман**

- 0 (отсутна)
- 1 (присуство на слабоизразена болка)
- 2 (средно изразена болка)
- 3 (силно изразена болка)
- 4 (многу силно изразена болка)

## 10. БИОГРАФИЈА

### Дева Петрова

Родена на 04.02.1971 во Скопје. Основното и средно образование го завршила во Скопје.

Во 1996г дипломирала на Медицинскиот факултет во Скопје со просечна оценка 8,60

Од 2000 година до 2013 година работи на Универзитетската Клиника за онкологија и радиотерапија во Скопје.

Во 2005 година специјализирала од областа на онкологија и радиотерапија на Медицинскиот факултет во Скопје и се стекнала со звање специјалист радиотерапевт онколог.

Од 2008 година била избрана за помлад асистент по предметот онкологија со радиоотрапија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Во 2011 година е избрана за асистент по предметот радиотерапија и онкологија.

Во 2011 година отпочнува докторски студии од областа Клиничка медицина при Универзитетот Св.Кирил и Методиј .

Од 2013 година работи во Клиничката болница Ацибадемсистина во Скопје, каде воедно е и Шеф на одделот за радиотерапија и онкологија.

Учесник е како коистражувач во повеќе клинички студии:

Учествувала во повеќе научни трудови од областа на онкологијата и радиотерапијата .

Зборува течно англиски јазик.