



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Славица Ј. Марић

**Процена клиничког значаја четири димензионалне
компјутеризоване томографске симулације у
планирању оптималне технике зрачења
локорегионално узнатредовалог тумора плућа**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2022



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
MEDICAL FACULTY

Slavica J. Marić

**Assessment of clinical significance four dimensional
computed tomography simulation in planning optimal
radiation therapy technique for locoregional advanced
lung cancer**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022

Аутор
Име и презиме: Славица Марић
Датум и место рођења: 16.11.1968. Мостар
Садашње запослење: спец Радиолог-радиотерапеут
Докторска дисертација
Број страница: 98
Број слика: 16 Графикон:38 Табеле:13
Број библиографских података: 122
Установа и место где је рад израђен: ИМС-Центар за радиотерапију Бања Лука
Научна област (УДК) :Медицина
Ментор: Снежана Лукић Доцент Медицински факултет Крагујевац
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме:29.1.2020
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: број 01-679/3-7 од 29.01.2020
<u>Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата</u>
1. Доц др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник
2.Проф др Иван Чекеревац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. Јелена Стојшић, научни сарадник Института за онкологију и радиологију Србије за ужу научну област медицинске науке-онкологија, члан;
4. Доц др Милош Тодоровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Судска медицина, члан;
5. Доц др Александар Даговић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације:

ЗАХВАЛНИЦА

Прије свега желим да се захвалим мојој менторки **Доц др Снежани Лукић**, као и **Проф. др Милану Мијаиловићу** на несебичној подршци, оптимизму и позитивној енергији која је била вјетар у леђа током цијелог процеса израде докторске дисертације.

Посебу захвалност дугујем **ИМС Центру за радиотерапију Бања Лука**, гдје је обављено истраживање.

Имајући у виду да је израда и евалуација радиотерапијског плана интегрални дио посла медицинског физичара, захвална сам **одјељењу медицинске физике ИМС Бања Лука**, те **медицинском физичару Петру Јањићу** који је учешћем у изради и евалуацији радиотерапијских планова дао важан допринос у изради докторске дисертације.

Ову дисертацију посвећујем мојој породици, мојој драгој Маши и Момиру, уз неизмјерну захвалност за њихову несебичну љубав и подршку која је била велика мотивација током израде докторска дисертације.

САЖЕТАК

Циљ истраживања је дефинисање оптималне технике зрачења локорегионално узнатредовалог карцинома плућа компарацијом дозно волумних параметара за наведене технике зрачења : IMRT, VMAT RA (4DCT симулација) и 3DCRT (СТ симулација). Урађена је клиничка опсервациона кохортна студија, у којој је анализирано 70 пацијената(студијска група А-VMAT RA, студијска група В-IMRT), те урађени компаративни 3DCRT планови за обе студијске групе. Критеријуми за укључење: патохистолошки потврђен локално узнатредовали карцином плућа, клинички стадијум: IIIA,IIIB,IIIC. Критеријуми за искључивање:Карцином плућа друге хистологије осим немикроцелуларни и микроцелуларни, метастатски карцином, клинички стадијуми IA,IB,IIA,IIБ,IV,IVA,IVB. Анализа дозноволумних параметара органа од ризика(срце,плућа,једњак,кичмена мождина) IMRT, VMAT RA технике (4DCT симулација) показује дозиметријску предност, вредности параметара су биле сигнификантно веће код планова урађених 3DCRT техником. Даља евалуација указује на хомогенију дистрибуцију радиотерапијске дозе код планова урађених VMAT RA и IMRT у компарацији са 3DCRT техником. Постоји статистички сигнификантна редукација планираног циљног волумена код техника IMRT и VMAT RA у односу на класичну СТ симулацију и 3DCRT технику. Статистички значајно веће вредности V20 и MLD –органа од ризика плућа као и максималне дозе на орган од ризика кичмена мождина у студијској групи планираној IMRT техником, указују на потенцијални бенефит VMAT RA технике. Компарација акутних и хроничних нежељених ефеката на орган од ризика плућа и једњак показује да нема статистички значајне разлике између IMRT и VMAT RA технике. На основу резултата наше студије можемо закључити да IMRT и VMAT RA, технике базирани на 4DCT симулацији представљају оптималан избор у радиотерапији локално узнатредовалог карцинома плућа у односу на 3DCRT технику и класичну СТ симулацију.

Кључне речи: карцином плућа, 4DCT симулација, IMRT, VMAT RA, циљни волумени

ABSTRACT

The aim of this study is to define optimal radiation technique of locoregionally advanced lung cancer by comparing dose-volume parameters for radiation techniques: IMRT, VMAT RA (4DCT simulation) and 3DCRT (CT simulation). This is clinical observational cohort study in which we analyzed 70 patients (study group A-VMAT RA technique, study group B-IMRT). Comparative 3DCRT plans for both study groups were also made. Inclusion criteria: Patients diagnosed and pathohistologically confirmed as locally advanced lung cancer, patients who belong to clinical groups: IIIA, IIIB, and IIIC. Exclusion criteria: Lung cancer of histology other than non-microcellular and microcellular, metastatic cancer, clinical stages IA, IB, IIA, IIB, IV, IVA, IVB. In this study, analysis dose volume parameters organs at risk (lungs, oesophagus, heart and spinal cord) IMRT, VMAT RA (4DCT) simulation present dosimetric advantage compared with 3DCRT technique, the values of parameters were significantly higher in 3DCRT technique plans. Further evaluation indicate a more homogeneous distribution of radiotherapy dose on 4D CT based VMAT RA, IMRT techniques plans compared to 3DCRT technique. There was statistically significant reduction of planning target volume in 4D CT based IMRT and VMAT RA plans compared to 3DCRT plans. Statistically significantly higher values of V20 and MLD, maximal dose to the organ of risk spinal cord in the study group planned by IMRT technique compared with VMAT RA, indicates the potential benefit of VMAT RA technique. There was no statistical significant difference between IMRT and VMAT RA study group when comparison of acute and late toxicity (lung and oesophagus) was done. Based on this results, IMRT and VMAT RA, techniques based on 4DCT simulation represent the optimal choice in radiotherapy of locally advanced lung cancer compared to 3DCRT technique and classical CT simulation.

Key words: lung cancer, 4D CT simulation, IMRT, VMAT RA, target volumes

Садржај

1. УВОД	1
1.1. Анатомија плућа	1
1.2. Клиничка слика пацијената са карциномом плућа	2
1.3. Хистопатолошка класификација карцинома плућа	2
1.4. Дијагноза, одређивање стадијума, прогностички параметри	3
1.4.1. Неинвазивне дијагностичке процедуре	3
1.4.2. Инвазивне дијагностичке процедуре	3
1.5. TNM класификација и одређивање стадијума болести карцинома плућа	4
1.5.1. TNM класификација	4
1.5.2. AJCC стадијум болести	5
1.6. Лечење пацијената са локално узнапредовалим карциномом плућа	6
1.6.1. Хирургија.....	6
1.6.2. Хемиотерапија/Радиотерапија	6
1.6.3. Радиотерапија.....	6
1.7. Радиотерапијске технике које се користе у лечењу карцинома плућа	7
1.7.1. Конвенционалне технике зрачења-2D радиотерапија.....	7
1.7.2. Тростандардна конформална радиотерапија 3DCRT.....	7
1.7.3. Интензитетом модулисана зрачна терапија IMRT	8
1.7.4. Волуметријски модулисана зрачна терапија VMAT	10
1.8. 4DCT у радиотерапији карцинома плућа	11
1.9. Дефинисање циљних волумена и органа од ризика	13
1.9.1. Макроскопски циљни волумен GTV	13
1.9.2. Клинички циљни волумен CTV.....	13
1.9.3. Планирани циљни волумен PTV	14
1.9.4. Органи од ризика	14
1.10. Евалуација радиотерапијског плана	15
1.10.1. Дозно волумни хистограм.....	15
1.10.2. Индекс конформалности	15
1.10.3. Индекс хомогености	16

1.11.	Евалуација нежељених ефеката радиотерапијског третмана	16
1.12.	Алгоритам планирања унапред и инверзно	17
2.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ.....	18
2.1.	Циљеви студије.....	18
2.2.	Хипотезе студије.....	18
3.	ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОДЕ	19
3.1.	Врста студије.....	19
3.2.	Популација која је анализирана	19
3.3.	Узорковање	20
3.4.	Варијабле које су мерене у студији.....	21
3.4.1.	Независне варијабле	21
3.4.2.	Зависне варијабле.....	22
3.5.	Терапијски протокол у нашој клиници	23
3.5.1.	Позиционирање имобилизација и симулација	23
3.5.2.	Дефинисање циљних волумена и маргина	24
3.5.3.	Дефинисање органа од ризика.....	27
3.5.4.	Планирање радиотерапијског третмана.....	28
3.5.5.	Евалуација дозно волумног хистограма	29
3.6.	Евалуација нежељених ефеката.....	31
3.6.1.	Акутни нежељени ефекти-плућа	31
3.6.2.	Акутни нежељени ефекти-једњак	31
3.6.3.	Хронични нежељени ефекти-плућа	32
3.6.4.	Хронични нежељени ефекти-једњак.....	32
3.7.	Статистичка обрада података	33
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	34
4.1.	Демографске карактеристике пацијената	34
4.2.	Основне клиничке карактеристике пацијената.....	35
4.2.1.	Клинички стадијум болести.....	35
4.2.2.	Патохистолошки тип тумора	37

4.2.3. Перформанс статус	38
4.2.4. Локализација лево или десно	39
4.2.5. Централна или периферна локализација	40
4.2.6. PET CT као дијагностички параметар	41
4.2.7. Хемиотерапија као модалитет лечења	42
4.2.8. НОВР-коморбидитет	43
4.3. Компарација дозно волумних параметара органа од ризика	44
4.3.1. Компарација дозно волумних вредности-плућа	44
4.3.2. Компарација дозно волумних вредности-срце	47
4.3.3. Компарација дозно волумних вредности-једњак.....	48
4.3.4. Компарација дозно волумних вредности-кичмена можина	50
4.4. Компарација вредности индекса хомогености и индекса конформалности	52
4.5. Компарација вредности планираног циљног волумена	54
4.6. Компарација волумних вредности циљних волумена.....	58
4.7. Компарација акутних и хроничних нежељених ефеката.....	62
4.7.1. Компарација акутних нежељених ефеката-плућа.....	62
4.7.2. Компарација акутних нежељених ефеката-једњак	63
4.7.3. Компарација хроничних нежељених ефеката-плућа.....	64
4.7.4. Компарација хроничних нежељених ефеката-једњак	65
5. ДИСКУСИЈА.....	66
6. ЗАКЉУЧАК.....	78
7. ЛИТЕРАТУРА.....	81

1. УВОД

Карцином плућа је једно од најчешћих малигних обољења у свету (негде око 15% од свих карцинома) и водећи узрок смртности од малигних болести (око 25%). У мушкој популацији карцином плућа је на првом месту по учесталости и одговоран је за једну трећину укупне смртности од малигних болести, док је код жена на другом месту, одмах након карцинома дојке. Број умрлих пацијената од карцинома плућа 2020 године је био већи него укупни број умрлих од карцинома дојке, простате и колоректалних карцинома заједно (1).

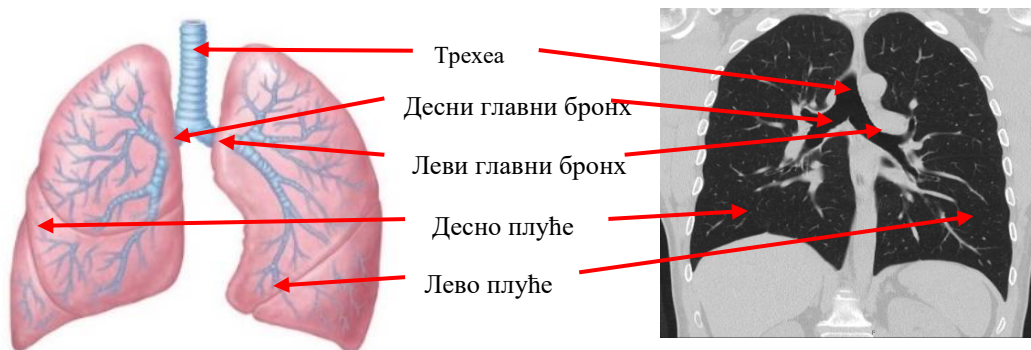
1.1. Анатомија плућа

Плућа су смештена у грудном кошу, њихова основна функција је да током респираторног процеса омогуће измену гасова тј. оксигенацију венске крви у артеријску и елиминацију угљен-диоксида у спољну средину. Органи медиастинума деле плућа у два дела десно и лево плуће (плућно крило) *pulmo dexter et pulmo sinister*.

Десно плуће састоји се од три лобуса - горњег, доњег, средњег (*lobus superior, lobus medius et lobus inferior*) који су међусобно одвојени косом (великом) и хоризонталном фисуром. Лево плуће чине два лобуса, горњи и доњи (*lobus superior et lobus inferior*), који су раздвојени косом великом фисуром (2).

Плућа имају богату мрежу лимфних судова који се дренирају у бројне лимфне чворове унутар плућа и медиастинума, а који подељени у анатомске групе, у највећем броју налазе уз трахеобронхално стабло и велике крвне судове.

Слика 1. Анатомија плућа



Главни фактор ризика за настанак карцинома плућа је пушење (активно и пасивно) (3). Доказано је да удисање честица азбеста, слијицијума, никла, хрома, арсена и радиоактивних материја може довести до настанка тумора плућа.

1.2. Клиничка слика пацијената са карциномом плућа

Клинички знаци и симптоми карцинома плућа зависе од стадијума болести, локализације тумора те начина ширења болести. Последица су локалног туморског раста, инфилтрације плеуре, медиастиналних структура, торакалног зида и нерава или метастазирања болести у регионалне лимфне чворове и удаљене органе.

Због инфилтративног раста тумора, увећања лимфних чворова и компресије крвних судова у горњем медиастинуму може доћи до појаве мање или више израженог синдрома горње шупље вене SVCS – Sy Vena cavae superior .

Клинички симптоми могу бити последица хематогеног метастазирања у удаљене органе, најчешће у јетру, надбубрежне жлијезде, кости, мозак и плућа. Само 18% пацијената са дијагнозом карцинома плућа имају петогодишње преживљавање или више од тога (4).

Одређени прогностички фактори су важни предиктори укупног преживљавања пацијената са дијагнозом немикроцелуларног карцинома плућа. Добри прогностички фактори укључују рани стадијум болести приликом дијагностиковања, добро опште стање (ECOG 0-1), без сигнификантног губитка телесне тежине (не више од 5%), женски пол.

1.3. Хистопатолошка класификација тумора плућа

Према WHO (World Health Organisation) класификацији карцином плућа се дијели у двије основне групе: немикроцелуларни карцином (non-small cell lung cancer – NSCLC), заступљен у око 80% случајева епителних тумора плућа, те карцином малих ћелија микроцелуларни карцином (small cell lung cancer – SCLC), који чини око 20% тумора плућа. Основни подтипови NSCLC карцинома плућа су сквамозелуларни карцином плућа 25-30%, аденокарцином 35-40%, large cell карцином 10-15%. Знатно рјеђе патохистолошке форме примарних тумора плућа су: малигни мезотелиом- тумор настао из мезотелних ћелија плеуре, карциноид, аденоид цистични карцином, аденосквამозни карцином, карциносарком, плеоморфни тумори (5).

Код већине пацијената карцином плућа се дијагностикује у узнапредовалом стадијуму. Приликом прве презентације онколошком конзилијуму 38% пацијената већ припада стадијуму IV- метастатска болест, стадијуму III -31%, стадијуму II- 7%, стадијуму I -24%, што значи да се више од 60% пацијената презентује у стадијуму локално узнапредовале или метастатске болести. Локално узнапредовали карцином плућа се дефинише као III стадијум карцинома плућа (III A, III B, III C) према актуелној 8th International association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Union for International Cancer Control (UICC) TNM класификацији (6). Третман ових пацијената је изазован нарочито због њихове локалне презентације, посебно у случају локалне инфилтрације виталних медиастиналних органа или захваћености локорегионалних медиастиналних лимфних чворова, те ризика метастатске прогресије болести.

1.4. Дијагноза, одређивање стадијума, прогностички параметри

1.4.1. Неинвазивне дијагностичке процедуре

Дијагностичке процедуре које се користе у дијагнози карцинома плућа чине анамнеза, клинички преглед, лабораторијске анализе, тестови плућне функције као и неинвазивне дијагностичке процедуре:

- Радиографија плућа у 2 правца : иницијална дијагностичка метода.
- Компјутеризована томографија (СТ) грудног коша са интравенски апликованим контрастом, обично се индикује и СТ абдомена у циљу процјене cM стадијума болести, евентуалних мета промјена у абдомену.
- PET CT скен и поређењу са CT скеном даје могућност адекватног клиничког стадирања болести (тумор vs. ателектаза, FDG активност/позитивност регионалних лимфних чворова , FDG активност/позитивност суспектних мета промена).
- Сцинтиграфија скелета се индикује обично када није могуће урадити PET-CT код пацијената са болним синдромом у скелетном систему

1.4.2. Инвазивне дијагностичке процедуре

Инвазивне дијагностичке процедуре које се користе у дијагнози карцинома плућа (7).

- Бронхоскопија: стандардна дијагностичка процедура за све туморе плућа, која даје могућност процене локалног статуса тумора, проходност бронха, узимање узорка (биопсија) за патохистолошку анализу
- Трансторакална иглена биопсија (ТТВ): обично је индикована код периферно локализованих тумора, ради добијања узорка за цитолошку или хистопатолошку анализу.
- Еендобронхијални ултразвук (EBUS, *Endobronchial ultrasound*): ендоскопска дијагностичка метода која омогућава узимање узорка из суспектних лимфних чворова в игленом аспирационом биопсијом FNAB (*fine needle aspiration*).
- Медијастиноскопија Евалуација увећаних лимфних чворова виђених на CT или PET-CT прегледу, код потенцијално операбилних пацијената. Доступне су групе 2, 4, 7 и 10 медиастиналних лимфних чворова, као и хилусни лимфни чворови.
- Видео-асистирана торакоскопска хирургија (VATS, *Video assisted thoracoscopic surgery*). Метода избора за туморе чија дијагноза није дефинисана помоћу бронхоскопије или СТ вођене биопсије.

1.5. TNM класификација - одређивање стадијума болести немикроцелуларног и микроцелуларног карцинома плућа

За дефинисање стадијума најчешће се користи TNM класификација и AJCC класификација клиничких стадијума и прогностичких група (8) (Табела 1,2):

1.5.1. TNM класификација

T стадијум:

T_x – примарни тумор се не може проценити или туморске ћелије присутне у спутуму или бронхолатату, али се примарни тумор не може наћи ни имџинг техникама ни бронхоскопски

T₀ – нема доказа о присуству примарног тумора

T_{is} – *carcinoma in situ*, планоцелуларни (сквамозелуларни) карцином *in situ* (SCIS), Аденокарцином *in situ* (AIS), који представља аденокарцином са искључиво лепидичним растом највећег пречника ≤ 3cm

T₁ – тумор ≤ 3 cm у највећем пречнику, окружен ткивом плућног паренхима или висцералном плеуром и бронхоскопски смјестен у дисајним путевима проксимално до нивоа лобарних бронха (не захвата главни бронх)

T_{1mi} – минимално инвазивни аденокарцином: аденокарцином са искључиво лепидичним растом највећег пречника ≤ 3cm и са инвазивним растом ≤ 5mm у највећем пречнику.

T_{1a} – тумор ≤ 1cm у највећем пречнику или тумор било које величине који се шири суперфицијално, проксимално до нивоа лобарних бронха (не захвата главни бронх) и чија је инвазивна компонента ограничена на зид бронха

T_{1b} – тумор > 1 cm, а ≤ 2 cm у највећем пречнику

T_{1c} – тумор > 2 cm, а ≤ 3 cm у највећем пречнику

T₂ – Тумор > 3 cm, а ≤ 5 cm у највећем пречнику или тумор с неким од следећих карактеристика: 1. Захватање принципалног бронха без обзира на удаљеност од централне карине, али без њеног захватања; 2. Захваћеност висцералне плеуре (PL1 III PL2); 3. Ателектаза или опструктивни пнеумонитис који се шири од хилуса, захватајући дио или цијело плућно крило

T_{2a} – тумор > 3 cm, а ≤ 4 cm у највећем пречнику

T_{2b} – тумор > 4 cm, а ≤ 5 cm у највећем пречнику

T₃ – Тумор > 5 cm, а ≤ 7 cm у највећем пречнику или тумори са директним ширењем у неку од следећих структура: паријетална плеура (PL3), зид торакса, укључујући и туморе горњег сулкуса, френични нерв, паријетални перикард, секундарни туморски чворови у истом лобусу као и примарни тумор

T₄ – Тумор > 7 cm у највећем пречнику или тумори било које величине који инфилтрирају једну или више наведених структура: дијафрагма, медијастинум, срце, велики крвни судови, трахеја, рекурентни ларингеални нерв, једњак, тијело пршљен, карина, секундарни туморски чворови у ипсилатералном плућу, али изван лобуса у коме је примарни тумор

N стадијум:

N_x – непознат статус регионалних лимфних чворова

N₀ – нема метастаза у регионалним лимфним чворовима

N₁ – присутне метастазе у ипсилатералним перибронхалним и/или ипсилатералним хиларним лимфним чворовима или интрапулмоналним лимфним чворовима, укључујући и директну екстензију примарног тумора у њих

N₂ – присутне метастазе у ипсилатералним медијастиналним и/ или субкариналним лимфним чворовима

N₃ – присутне метастазе у контралатералним медијастиналним и/или контралатералним хиларним лимфним чворовима, ипсилатералним и/или контралатералним скаленским, ипсилатералним и/или супраклавикуларним лимфним чворовима

M стадијум:

M₀ – нема удаљених метастаза

M_x – присуство удаљених метастаза не може се проценити

M₁ – присутне удаљене метастазе

M_{1a} одвојени тумори у контралатералном плућу, присуство плеуралних и/или перикардијалних туморских чворова и/или малигна плеурална или перикардијална инфилтрација

M_{1b} солитарна екстраторакална метастаза у једном органу, укључујући захваћеност једног нерегионалног лимфног чвора

M_{1c} мултипле метастазе у једном органу или захваћеност више органа

1.5.2. АЈСС клинички стадијуми карцинома плућа

Табела 2. АЈСС класификација клиничких стадијума (прогностичких група).

Клинички стадијум	TNM стадијум
Окултни карцином	T _x N ₀ M ₀
Стадијум 0	Tis N ₀ M ₀
Стадијум IA ₁	T _{1mi} N ₀ M ₀ ; T _{1a} N ₀ M ₀
Стадијум IA ₂	T _{1b} N ₀ M ₀
Стадијум IA ₃	T _{1c} N ₀ M ₀
Стадијум IB	T _{2a} N ₀ M ₀
Стадијум IIA	T _{2b} N ₀ M ₀
Стадијум IIB	T _{1a-1c} , T _{2a-2b} N ₁ M ₀ ; T ₃ N ₀ M ₀
Стадијум IIIA	T _{1a-1c} , T _{2a-2b} N ₂ M ₀ ; T ₃ N ₁ M ₀ ; T ₄ N ₀ , N ₁ M ₀
Стадијум IIIB	T _{1a-1c} , T _{2a-2b} N ₃ M ₀ ; T ₃ , T ₄ N ₂ M ₀
Стадијум IIIC	T ₃ , T ₄ N ₃ M ₀
Стадијум IVA	Било који T, било који N M _{1a} , M _{1b}
Стадијум IVB	Било који T, било који N M _{1c}

1.6. Лечење пацијената са локално узнапредовалим карциномом плућа

Терапија локално узнапредовалог карцинома плућа зависи од врсте (патохистолошког типа) тумора, стадијума болести, локализације тумора и општег стања пацијента. Хирургија, радиотерапија и системска терапија (хемиотерапија, циљана терапија биолошким лијековима) стандардни су приступи у лијечењу и могу се примењивати појединачно или у комбинацији секвенцијално или конкомитантно (9).

1.6.1. Хирургија

Хирургија се може индиковати као једини вид лечења или у комбинацији са другим терапијским модалитетима, када је на основу доступних налаза, процењена могућност радикалног оперативног захвата, уз добро опште стање пацијента (стадијуми I до IIIA).

Радиотерапија се може индиковати у лечењу свих стадијума карцинома плућа као радикална или палијативна терапијска метода. Иако се може индиковати као једини модалитет лечења, најчешће се комбинује са другим модалитетима (хирургија, хемиотерапија)

Локално узнапредовали карцином плућа се дефинише као III стадијум карцинома плућа (III A, III B, III C) према актуелној 8th International association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Union for International Cancer Control (UICC) TNM класификацији

1.6.2. Хемиотерапија/Радиотерапија конкурентна или секвенцијална

У лечењу локално узнапредовалог карцинома плућа радиотерапија се индикује у комбинацији са хемиотерапијом у циљу побољшања локалне контроле болести али и укупног резултата лечења.

Конкурентна радио/хемиотерапија даје добре резултате лечења у поређењу са секвенцијалним режимом, али уз појаву израженијих нежељених ефекта. Из тог разлога овај терапијски приступ је индикован искључиво код групе пацијената доброг општег стања. У великом броју случајева радиотерапија се индикује као секвенцијална хемио па радиотерапија или обратно. Мултидисциплинарни тим лекара одлучује о адекватном начину лечења конкурентно или секвенцијално (10).

1.6.3. Радиотерапија

Радиотерапија или радијациона онкологија је грана медицине која користи јонизујуће зрачење у циљу лијечења малигну оболјења. Основни циљ радиотерапијског третмана је испорука хомогене радиотерапијске дозе на циљни волумен уз максималну поштеду околних органа од ризика-здравих структура. Што већа доза на циљни волумен-потенцијално повећано преживљавање пацијента, што мања доза на околне органе од ризика-нижа инциденца потенцијално нежељених ефеката радиотерапијског третмана (11). Радијациона терапија се користи у лијечењу карцинома плућа скоро цели век. Након Рентгеновог открића X зрака 1895 год. и изолације радиоактивног Радијума (Пјер и Марија Кири 1898) неколико лекара су пионерским покушајима почела лечити зрачном терапијом

различита малигна оболења укључујући карцином плућа. У почетку овакав тип лечења је био технички тежак за лекара и неугодан за пацијента.

Данас пацијенти обољели од малигнух оболења укључујући карцином плућа имају више радиотерапијских опција, од којих свака може бити апликована са високом прецизношћу и ефикасно (12).

Интеграцијом компјутерски базираних технологија те имплементацијом високоенергетских акцелератора са софистицираним динамичким заштитима, пацијенти са дијагностикованим немикроцелуларним карциномом плућа могу бити третирани високим радијационим дозама уз максималну заштиту околног здравог ткива

1.7. Радиотерапијске технике које се користе у лечењу карцинома плућа

1.7.1. Конвенционалне технике транскутане зрачне терапије

2D радиотерапија-техника која се користила у планирању и спровођењу радиотерапијског третмана прије имплементације компјутеризоване томографије- 2D планирање се изводило на основу обичног РТГ снимка. Обично се користила техника, дава супротна поља или техника са 4 поља такозвана бокс техника са заштитима за околне органе од ризика (плућа, срце).

Ескалација дозе није била могућа у ери конвенционалне транскутане радиотерапије због токсичности и нежељених ефеката самог третмана.

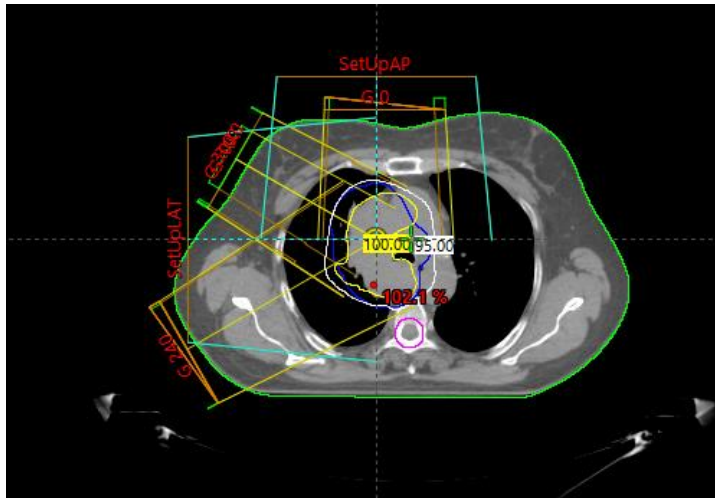
1.7.2. Тродимензионална конформална радиотерапија- 3DCRT

Осамдесетих година имплементацијом компјутеризоване томографије у процес планирања, тродимензионална конформална терапија постаје стандард у радиотерапији карцинома плућа. Ова техника је била значајан напредак у односу на ранији начин планирања јер је омогућавала прецизно одређивање циљних волумена и детаљну евалуацију доза које су испоручене на циљни волумен али и на околне органе од ризика.

Тродимензионално планирање и 3DCRT се базира на делинеацији адекватних циљних волумена као и критичних околних структура. Дозна дистрибуција је обликована да се прилагоди и конформира адекватном облику циљног волумена, те омогућује искључивање органа од ризика из геометрије зрачног снопа (13).

3D планирање и Тродимензионална конформална радиотерапија- 3D CRT је унапредила квалитет лечења пацијената са карциномом плућа као и укупно преживљавање. 3D CRT је данас у употреби у рутинској клиничкој пракси као ефективан начин постизања високе туморске дозе, без повећања дозе на околне критичне структуре (Слика 2).

Слика 2. План зрачења –Тродимензионална конформална радиотерапија-3DCRT



Третман локално унапредовалог карцинома плућа је технички изузетно изазован и локална туморска контрола са стандардним радијационим дозама и техникама као што је 3DCRT се тешко постиже. Код радикалне радиотерапије препоручена доза је 60-66 Греја (Gy) са дневном дозом 2 Греја (14). Имајући у виду да је локални релапс водећи узрок смртности ове групе пацијената, технике које унапређују локалну контролу могу имати утицаја на укупно преживљавање. Важност ескалације дозе је демонстрирана у студији MSKCC Rengan et al, који су евалуирали третман немикроцелуларног карцинома плућа локално унапредовалог који имају велике радијационе волумене (више од 1000 ccм). Закључили су да повећање дозе од 10 Греја корелира са 36.4% смањења локалног релапса болести (15). Какогод, ескалација дозе је тешко изводљива са стандардним техникама као што је 3DCRT. Управо из тог разлога расте интерес за имплементацију високо конформалне радиотерапије као што је Интензитетом модулисана зрачна терапија (IMRT), Волуметријски модулисана лучна терапија (VMAT RA). Важни аргументи за имплементацију ових техника су минимизирање нежељених ефеката околних здравих структура, што резултира бољом толеранцијом радиотерапијског третмана код пацијента, те последично омогућава ескалацију радиотерапијске дозе (16).

1.7.3. Интензитетом модулисана зрачна терапија- IMRT

Интензитетом модулисана зрачна терапија IMRT је савремена техника која је све више у употреби у модерним радиотерапијским центрима. Ова техника сумира базичну доктрину радијационе терапије -испоручити дозу одређеној анатомској регији уз сигнификантну редукацију радијационе дозе на околне здраве структуре (17). Концепт Интензитетом модулисаних поља створених инверзним планирањем први су предложили Brahme i Brotfild.

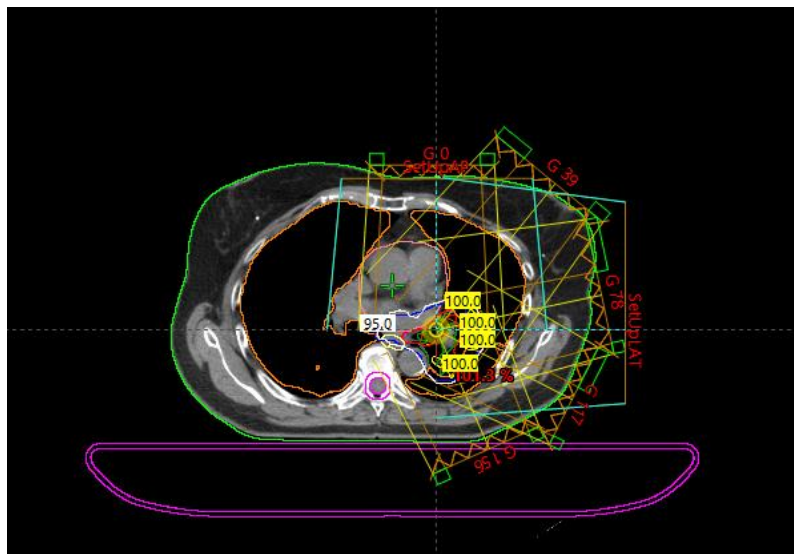
Кориштењем интензитетом модулисаних снопова са два или више нивоа интензитета са било који смер зрачног снопа и за било коју позицију извора, планови урађени овом техником су у могућности генерисати конкавну дозну дистрибуцију и дозне градијенте са оштријим маргинама од оних које омогућавају традиционалне методе (18) (Слика 3).

Ова техника резултира већом конформалношћу у планираном циљном волумену и већом поштедом околног здравог ткива од тродимензионалне конформалне радиотерапије, посебно код волумена који имају комплексне конкавне облике.

Неколико великих рандомизираних студија конзистентно демонстрирају предност IMRT технике у односу на 3DCRT технику, посебно када се компарира вредност средње дозе на плућни паренхим MLD, вредности V20, те испоручене вредности на орган од ризика кичмена можина (19,20).

Резултати ретроспективне клиничке студије MD Anderson показују редуковану инциденцу пнеумонитиса и езофагитиса код пацијената планираних IMRT у компарацији са 3DCRT техником (21). Ретроспективна анализа следеће студије је показала да IMRT омогућава добру локалну контролу и преживљавање без повећања токсичитета (22). Shirvani et al. су евалуирали предикторе за индикацију IMRT технике, те показали да нема повећаног токсичитета на органе од ризика плућа и једњак када се апликује ова техника (23). Предуслов за имплементацију Интензитетом модулисане радиотерапије је значајна инвестиција како у опрему, тако и процес који је захтевнији од 3DCRT (процес планирања, контроле квалитета, позиционирање пацијента, дневне провере прецизности плана)

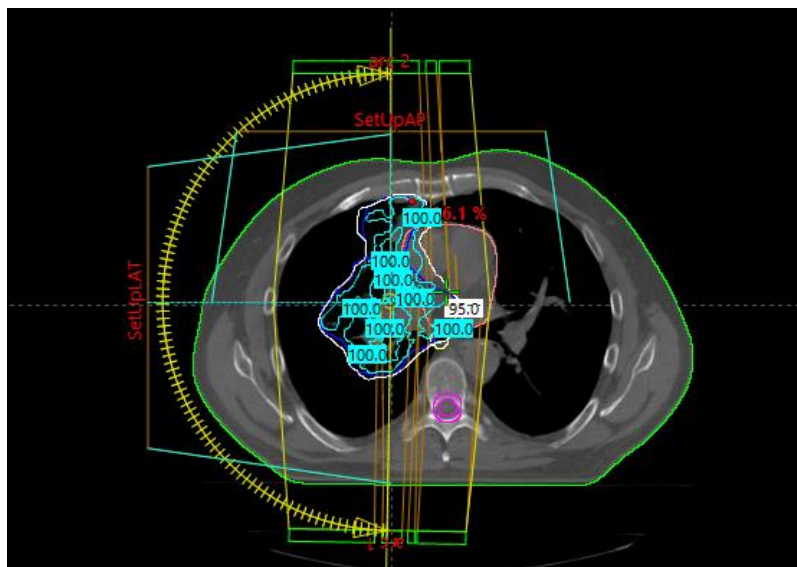
Слика 3. План зрачења за Интензитетом модулисану зрачну терапију-IMRT



1.7.4. Волуметријски модулисана лучна терапија-Rapid Arc- VMAT- RA

Волуметријски модулисана лучна терапија VMAT-RA је варијанта интензитетом модулисана радиотерапијске технике, и суштина је као и код IMRT технике у инверзном планирању третмана. Разликују се у томе што VMAT RA техника испоручује радијациони сноп ротирајући отвор третманског апарата у једном или више лукова, док симултано мијења брзину ротације, позицију и облик третманског отвора, те јачину прописане дозе. VMAT RA изазива интерес у третману карцинома плућа због високо конформалне дозне дистрибуције и унапређене ефикасности радиотерапијског третмана, с обзиром ра редукује вријеме испоруке радијационе дозе, а самим тим и трајање третмана до 50%, као и због значајно мањег броја мониторинских јединица. Краће трајање третмана је комфорније за пацијента, на тај начин се минимизирају интрафракцијски покрети, омогућавајући да третмански волумен остаје унутар планираних третманских маргина (24). Основни предуслов за имплементацију VMAT RA технике је као и за IMRT технику имплементација четири димензионалне компјутеризоване томографске симулације (4DCT) симулације. Имплементација инверзног планирања третмана IMRT технике, VMAT RA технике уз 4DCT симулацију може унапредити могућност за испоруку адекватне дозе планираном циљном волумену уз очуван интегритет околних здравих ткива (Слика 4).

Слика 4. План зрачења за Волуметријско модулирану зрачну терапију –VMAT RA



Више студија је евалуирало употребу IMRT технике, VMAT RA технике у третману карцинома плућа (25).

Bree et al су презентovali студију која је компарирала 3DCRT са IMRT техником и VMAT RA, резултати ове студије су показали да су ове технике показале бољу конформалност дозне дистрибуције у поређењу са 3DCRT. Такође IMRT и VMAT RA техника су омогућиле високу дозу на циљни волумен, чиме су унапредили локалну туморску контролу (26).

Студија RTOG 0617 је била велика мултиинституционална евалуација пацијената са локално унапредованим карциномом плућа, спроведена је у интервалу од 2007-2011 године. Од 487 пацијената третираних радиотерапијом, 47% пацијената је планирано IMRT техником, 53% пацијената је третирано 3DCRT техником. IMRT група је имала већи број пацијената клиничког стадијума ПИВ- 38.6%, компарирано са 3DCRT групом- 30,3% (27). Резултати студије су показали да су пацијенти у IMRT групи испитаника имали нижу појаву пнеумонитиса него пацијенти планирани 3DCRT техником, 3.5% IMRT пацијената компарирано са 7.9 % 3DCRT пацијената ($p=0.046$). Пнеумонитис је посебно био наглашен код великих тумора чија је средња величина већа од 460 мл.

Студија која је компарирала IMRT и VMAT RA показује да обе технике дају еквивалентну дозу хомогеност, конформалност у планираном циљном волумену (28).

Резултати студија које компарирају IMRT и VMAT RA у погледу поштеде органа од ризика су контрадикторни, студија коју су презентовали Рао и срадници показује нешто веће вредности испоручене на орган од ризика плућа код VMAT RA технике (29).

1.8. Четири димензионална компјутеризована томографска симулација (4DCT) у радиотерапији локално унапредовалог карцинома плућа

Респираторни покрети током IMRT третмана су били озбиљна дилема и препрека за имплементацију IMRT. За разлику од статичне методе као што је 3DCRT, код IMRT технике доза из сваког снопа се не испоручује одједном, уместо тога испоручује се путем мањих субпоља који се покрећу у одређеном интервалу. Због тога је важно како ће се та планирана доза испоручити, када се и сам циљни волумен креће. Потреба за анатомском информацијом како би се оптимизирала радиотерапија и респираторни покрети током радиотерапијског третмана је база за 4D радиотерапију и 4D CT симулацију која експлицитно укључује респираторне покрете током симулације, и касније планирања третмана и испоруке дозе (30).

Радиотерапијско планирање третмана карцинома плућа традиционално је било базирано на CT симулацији која је урађена током слободног дисања. Такви скенови могу генерирати артефакте пацијентове анатомије и дати непрецизну репрезентацију облика, волумена и позиције како околних здравих органа, тако и циљних волумена.

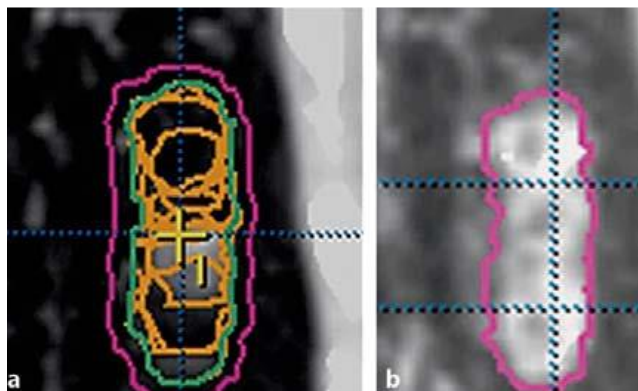
Планирање третмана на нерепрезентативним скеновима има утицај на све фракције испорученог третмана и као резултат даје системске грешке. Укратко речено, калкулисана доза на овако статичан начин не може прецизно презентовати актуелну дозу која се испоручује током радиотерапијског третмана.

4D радиотерапија и 4DCT симулација омогућава квалитетну визуализацију циљног волумена и праћење респираторних покрета циљног волумена, како у фази планирања тако и фази верификације третмана (31).

Подаци који су добијени са 4DCT скенова показују да се више од 50% тумора плућа креће више од 5 мм током третмана и скоро 11% тумора се креће више од 1цм (до 4цм), посебно лезије које се налазе близу дијафрагме (32).

СТ повезан са респирацијом-4DCT омогућава регистровање више фаза респираторног циклуса и померања тумора (обично 10, интервал 0-100% амплитуде респираторног циклуса). На тај начин добијемо 10 фаза дисајног циклуса, али и синтезу приказа респираторних покрета тумора (33). Max IP – *maximum intensity projection*, било која позиција у којој је тумор присутан током свих респираторних фаза. Min IP – *minimum intensity projection* позиција у којој је тумор константно присутан у свим респираторним фазама (Слика 5).

Слика 5. Жуто обојени контурирани GTV –макроскопски туморски волумен контуриран у 10 дисајних фаза. Зелено обојено – Обједињен GTV свих 10 фаза у iGTV. Контурирање урађено након 4DCT симулације.



За контурирање циљног волумена се обично користе четири серије СТ пресека: серија СТ урађена у режиму слободног дисања (GTV_{FB} – *free breathing*), серија СТ регистрована у фази максималног инспиријума (GTV_0), серија СТ регистрована у фази максималног ексиријума (GTV_{50}) и серија СТ- Max IP пројекција (GTV_{MIP}), која приказује тумор унутар амплитуде свих респираторних покрета током дисајног циклуса. Имајући у виду ове чињенице, у актуелном испитивању IMRT планирање зрачног третмана, те VMAT RA планирање се врши на основу 4DCT симулације, која омогућава супериорну визуализацију циљног волумена и праћење респираторних покрета.

Важан аспект у процесу израде радиотерапијског плана 3DCRT, IMRT, VMAT RA технике је делинеација структура или контурирање. На овај начин дефинишемо прецизан циљни волумен, те дефинишемо органе од ризика. Било каква грешка у процесу делинеације или непрецизност, постаје системска грешка кроз цијели процес радиотерапијског третмана.

1.9 Дефинисање циљних волумена и органа од ризика у радиотерапији карцинома плућа

Важан сегмент у планирању и спровођењу радиотерапијског третмана је дефинисање волумена који требају примити високе радијационе дозе-циљни волумени или таргет волумени. Према прописаним препорукама дефинишу се адекватни радијациони волумени за 3DCRT-International Commission on Radiological Units (ICRU) report ICRU 50, те радијациони волумени за планирање IMRT i VMAT- International Commission on Radiological Units (ICRU) report ICRU 82 (34,35).

1.9.1. Макрокопски циљни волумен -GTV

3DCRT GTV- Контурира се макрокопски видљив тумор на сваком СТ пресеку, овај циљни волумен може чинити примарни тумор GTV –T, и/или метастатска лимфаденопатија GTV –N, или удаљене метастазе GTV-M. При контурирању од помоћи могу бити корисне друге дијагностичке претраге (позитрон емисиона томографија PETCT, магнетна резонанца) регистроване са симулационим СТ (36).

4D iGTV - IMRT, VMAT RA Контурира се макрокопски видљив тумор након урађене 4DCT симулације, контурирање се ради у четири фазе GTV_{FB}, GTV₀, GTV₅₀, GTV_{MR}. Сумацијом ова четири волумена формира се volumen iGTV t- internal GTV t. Контурирање метастатске лимфаденопатије GTV –N се обично ради на серији МIP- која приказује тумор унутар амплитуде свих респираторних покрета током дисајног циклуса. При контурирању од помоћи могу бити корисне друге дијагностичке претраге (позитрон емисиона томографија, магнетна резонанца) регистроване са симулационим СТ.

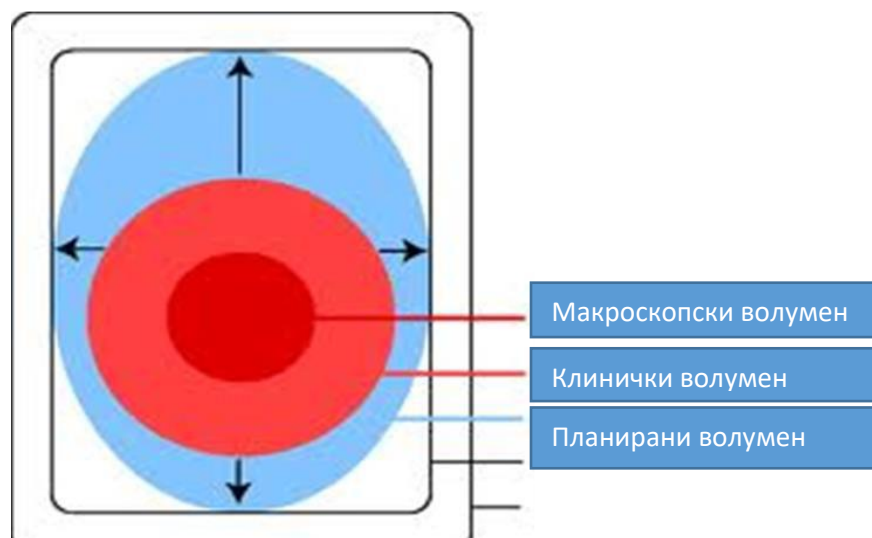
1.9.2. Клинички циљни волумен- CTV

Дефинисање клиничког циљног волумена је важан корак у процесу контурирања и планирања радиотерапијског третмана. За адекватну дефиницију циљног волумена потребно је познавање путева ширења болести те укључивање других клиничких чињеница о специфичним ризицима за ширење болести, те индивидуална евалуација ових параметара са сваког пацијента. Клинички циљни волумен се формира експанзијом макрокопски видљивог тумора- GTV уз додавање заштитне маргине да би се узела у обзир потенцијална микроскопска инвазија. У радикалном третману карцинома плућа, CTV примарног тумора се формира додавањем маргине 0.6 мм за сквамозелуларни карцином плућа, те 0.8 мм за аденокарцином. Дефинисање CTV n- увећаног лимфатика се ради додавањем маргин 0.5мм на GTV n (37).

1.9.3. Планирани циљни волумен

Планирани циљни волумен је геометријски концепт, важан је сегмент контурирања, има улогу да обезбједи адекватну покривеност клиничког циљног волумена прописаном радиотерапијском дозом, узимајући у обзир потенцијалне грешке про позиционирању, интерфракцијска, интрафракцијска померања, те друге потенцијалне грешке у процесу планирања и испоруке радијационе дозе (38). Делинеација планираног циљног волумена треба бити прецизно дефинисана. Док делинеација макроскопског циљног волумена, и клиничког циљног волумена не зависи од технике зрачења, делинеација планираног циљног волумена зависи од технике зрачења и дио је прескрипције третмана. Више студија је анализирано позиционирање пацијента, покрете, грешке у делинеацији, те анализом се дошло до специфичних препорука (Слика 6).

Слика 6. GTV-Макроскопски циљни волумен CTV-Клинички циљни волумен PTV-Планирани циљни волумен



1.9.4. Органи од ризика

Дефинисање органа од ризика је важан задатак у планирању радиотерапијског третмана без обзира која је техника индикована (3DCRT, IMRT, VMAT RA). Контурирање органа од ризика омогућава да се током планирања зрачног третмана избјегне или минимизира испорука дозе на ове структуре. Како би се могле интерпретирати дозиметријске анализе, те евалуирати дозноволумни хистограм, важно је да органи од ризика буду прецизно контурисани (дефинисати протокол о начину контурисања органа од ризика са адекватним анатомским границама) (39). У радиотерапији карцинома плућа органи од ризика су : срце, једњак, кичмена мождина, плућа.

1.10. Евалуација радиотерапијског плана

1.10.1. Дозно волумни хистограм

Квалитет сваког радиотерапијског плана те процена о спроводљивости истог се доноси након анализе Дозно волумног хистограма-DVH, који представља важан концепт који се користи у планирању и евалуацији радиотерапијског третман (40). Волумен који се анализира дозно волумним хистограмом може бити циљни волумен радиотерапијског третмана (планирани циљни волумен - максимална, средња доза на циљни волумен), или здрава критична структура у околини циљног волумена (срце, плућа, једњак, кичмена мождина). Према препорукама, радиотерапијски план евалуацијом дозно волумног хистограма треба задовољити прописане параметре ICRU Report 60 i 82- International Commission on radiation units and measurements. Дозно волумни хистограм се може приказати у три различите форме- директни, кумулативни или диференцијални дозно волумни хистогра. Кумулативни DVH се најчешће користи у радиотерапији, овај хистограм унтегрира и дозноволумни хистограм тако да увијек почиње са 100% (100% органа прима 0) и завршава на максималној дози (41).

Праћење и евалуација ефеката радиотераписјког третмана су изузетно важни, посебно могућност локалне контроле тумора и потенцијала за настанак раних или касних нежељених ефеката (42).

Такође биће евалуиране вриједности дозно волумних параметара органа од ризика

-Дозно волумна ограничења за орган од ризика плућа, орган од ризика једњак, орган од ризика срце, кичмена мождина

Поштовање дозноволумних препорука за органе од ризика је изузетно важно, јер се на тај начин редукује могућност за настанак нежељених ефеката везаних за радиотерапијски третман карцинома плућа. Важни параметри за анализу радиотерапијског плана су индекс конформалности и индекс хомогености.

1.10.2. Индекс конформалности

Индекс конформалности или Conformity index (CI) је важан параметар у евалуацији радиотерапијског плана. Овај параметар указује на повезаност између изодозне дистрибуције и циљног волумена. Индекс конформалности указује на адекватно покривање планираног циљног волумена и минималну ирадијацију околног здравог ткива (43). Вриједности индекса конформалности су у распону 0-1. Што су вриједности ближе 1 указују на бољу конформалност и покривеност планираног циљног волумена, последично квалитетну и прецизну локалну контролу самог тумора.

$$CI = TV/PTV$$

TV- Третирани волумен ткива који прима прописану дозу од стране радијационог онколога

PTV-Планирани циљни волумен

1.10.3. Индекс хомогености

Индекс хомогености или Homogeneity index (HI) је други важан параметар за анализу хомогености дозне дистрибуције у планираном циљном волумену.

$$HI = D2\% - D98\% \text{ дељено са } D50\%$$

D2%= минимална доза коју прими 2% планираног циљног волумена што указује на максималну дозу

D98%= минимална доза коју прими 98% планираног циљног волумена, што указује на минималну дозу

D50% је нормализациона вриједност јер се ова вриједност препоручује као евалуациона.

Што је нижа вредност индекса хомогености (ближа вриједности 0), апсорбована дозна дистрибуција је хомогенија. Последице, већа хомогеност резултира квалитетнијом локалном контролом тумора (44).

1.11. Евалуација нежељених ефеката радиотерапијског третмана

За процену токсичних ефеката током радиотерапијског третмана користићемо препоруке Групе за радиотерапију и онкологију те Европске организације за истраживање и третман карцинома (45). У овом раду пратићемо акутне и хроничне нежељене ефекте (нежељени ефекти на орган од ризика плућа), (нежељени ефекти на орган од ризика једњак).

1.12. Алгоритам унапред планирања -3DCRT и инверзног планирања IMRT/ VMAT

Алгоритам унапред планирање 3DCRT

Контурирање регије од интереса



Дефинисање дозноволумних препорука



Израчунавање дозе



Завршни радиотерапијски план

Алгоритам инверзно планирање IMRT/ VMAT

Контурирање регије од интереса



Дефинисање дозноволумних препорука и постављање објективног циља (жељена дозна дистрибуција)



Израчунавање јачине енергије снопа или поделити снопове у ситније сегменте



Израчунавање дозе



Задовољени захјеви оптимизације (жељена дозна дистрибуција)



Завршен и прихваћен радиотерапијски план

2. ЦИЉ РАДА И ХИПОТЕЗЕ

2.1. Циљ истраживања -дефинисање оптималне технике зрачења локорегионално узнапредовалог карцинома плућа компарацијом.

1. Компарација дозно волумних параметара експозиције планираног циљног волумена анализираних техника зрачења тумора плућа: 3DCRT, IMRT, VMAT RA. Компарирание вриједности ће бити: D95%, D50%, D98%, D2% за све технике зрачења
2. Компрација индекса хомогености и индекса конформалности у планираном циљном волумену за IMRT, VMAT RA, 3DCRT.
3. Компарација вредности запремине планираног циљног волумена изражене у цм за наведене технике зрачења, као и односа планирани циљни волумен/плућа за наведене технике зрачења.
4. Компарација дозно волумних параметара експозиције органа ризика за технике зрачења: IMRT, VMATRA, 3DCRT. Компарација дозноволумних параметара за орган ризика плућа (V5, V20, MLD- средња доза), орган ризика једњак (V50, MED- средња доза), срце- (средња доза MHD). Компарација за орган ризика кичмена мождина (средња доза, максимална доза)
5. Компарација акутних и хроничних нежељених ефеката радиотерапијског третмана код пацијената третираних IMRT техником и пацијената третираних VMAT RA техником.

2.2. ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

ХИПОТЕЗА 1: IMRT, VMAT RA техника које се базирају на 4DCT симулацији омогућавају максималну конформалност и хомогеност у планираном циљном волумену, те адекватну покривеност планираног циљног волумена у односу на 3DCRT технику базирану на класичној СТ симулацији, уз евидентан дозиметријски бенефит и редукцију величине планираног циљног волумена

ХИПОТЕЗА 2: IMRT, VMAT технике које се базирају на 4DCT симулацији анализом дозноволумних параметара експозиције органа од ризика, указују на предност примене ових техника у третману локално узнапредовалог карцинома плућа уз адекватну поштеду органа од ризика у односу на 3DCRT технику, те последично снижен токсичитет на органе од ризика. Компарацијом акутних и хроничних нежељених ефеката IMRT и VMAT технике показати која техника редукује развој пнеумонитиса и езофагитиса, те представља оптималну технику у смислу редукције акутних и хроничних нежељених ефеката на околне органе од ризика.

3. ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Истраживање има карактер клиничке опсервационе кохортне студије. Клиничка студија ће се обавити у Интернационал Медицал Центерс ИМС-Центар за радиотерапију Бања Лука. Подаци ће се скупљати ретроспективно и проспективно. Пацијенти се одабирају након доласка на радикалан зрачни третман по одлуци пулмолошко онколошког конзилијума. Након њиховог пристанка који је верификован потписом, узета је анамнеза и клинички подаци те верификован клинички локално узрапредовали карцином плућа.

3.2. Популација која је анализирана

Популација која је анализирана су пацијенти код којих је патохистолошки потврђен локално узрапредовали карцином плућа, који долазе на зрачни третман по конзилијарној одлуци пулмолошко онколошког конзилијума КЦ Бања Лука.

Пацијенти су подељени у две студијске клиничке групе (група А и група Б) код којих се планира и спроводи радикалан зрачни третман. Две анализирани групе имају уједначен број пацијената мушког и женског пола. Старосна доб пацијената обе клиничке групе је у распону 45-80 година.

Код пацијената у првој групи $N=35$ (група А) планиран је радикалан третман VMAT RA техником уз 4DCT симулацију

Код пацијената у другој групи $N=35$ (група Б) планиран је радикалан третман IMRT техником уз 4DCT симулацију.

За пацијенте обе клиничке групе је планиран и урађен 3DCRT план на СТ серији FB-слободно дисање, ради компарације дозиметријских параметара радиотерапијског плана. Код пацијената код којих је индикована и хемиотерапија, радикалан зрачни третман започиње након четвртог циклуса хемиотерапије.

Планирана дневна доза 2 Греја се испоручује у пет седмичних фракција, до укупне радикалне дозе 60 Греја за пацијенте обе клиничке групе.

3.3. Узорковање

Пацијенти су укључени у студију по типу згодног узорка, односно сви они који су испунили критеријуме укључења и искључења су укључени у анализу. Две анализиране групе имају уједначен број пацијената мушког и женског пола, старосне доби 45-80 година. Испитивање се обавља приликом редовног рада у ИМС Бања Лука –Центар за радиотерапију. Пацијенти се одабирају након доласка на радикалан зрачни третман по одлуци пулмолошко онколошког конзилијума. Одлуку о техници зрачења доноси ординирајући радијациони онколог након увида у опште стање пацијента, функционални плућни статус и локални налаз на плућима. Пацијенти са тумором централне локализације већег волумена су кандидати за VMAT третман.

Након њиховог пристанка који је верификован потписом, узета је анамнеза и верификован клинички локално унапредовали карцином плућа. Регистроване су варијабле значајне за болест. Пацијенти обе студијске групе се наручују на редовне седмичне контроле, када се прате акутни нежељени ефекти током трајања зрачног третмана, те по завршетку зрачног третмана свака два месеца до 6 месеци по завршетку зрачног третмана, ради праћења хроничних нежељених ефеката.

У студији су учествовали пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање:

- Пацијенти са патохистолошком дијагнозом немикроцелуларног NSCLC и микроцелуларног карцинома плућа SCLC.

- Локално унапредовали карцином плућа радикалан приступ са или без хемиотерапије. Код пацијената којима је индикована НТ, радиотерапијски третман ће започети након четири циклуса НТ.

-Пацијенти који припадају следећим клиничким групама

Стадијум IIIA-T1a-c, T2a,b N1M0, T3N1M0, T4N0,N1M0

Стадијум IIIB-T1a-c, T2a,b N3M0, T3,T4 N2M0

Стадијум IIIC- T3,T4 N2M0

-СТ скен грудног коша и абдомена или PET CT иницијални, те код пацијената који су примали хемиотерапију компаративни дијагностички СТ скен или PET CT скен.

Стадијум болести свих пацијената је одређен према ревидираној 8 TNM класификацији објављеној од стране (AJCC- American Joint Committee on Cancer)(46).

У студију су укључени пацијенти (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group) статуса 0-2 . Током првог разговора са пацијентом и клиничке процене одређен је ECOG статус пацијента (47).

Критеријуми за искључивање пацијента из клиничког испитивања су следећи:

- Карцином плућа друге хистологије осим NSCLC и SCLC
- Метастатски карцином плућа, палијативни приступ
- Клинички стадијуми болести IA, IB, IIA, IIB, IV, IVA, IVB
- У студију нису укључени пацијенти (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group) статуса 3.

3.4. Варијабле које су мерене у студији

3.4.1. Независне варијабле

-Основне карактеристике пацијента и клинички параметри на пријему пол, старосна доб, опште стање, коморбидитети

-Локализација тумора (лево, десно, горњи, средњи, доњи плућни режањ)

-Патохистолошки верификован немикроцелуларни и микроцелуларни карцином плућа

-Локорегионални узнапредовали карцином плућа, верификован TNM стадијум IIIA, IIIB, IIIС

-Иницијални СТ скен грудног коша или PET СТ, те код пацијената који су примали НТ компаративни дијагностички СТ скен или PET СТ скен (48).

-Дозно волумни хистограм. Квалитет сваког радиотерапијског плана те процена о спроводљивости истог се доноси након адекватне анализе дозно волумног хистограма, као што је у ранијем тексту и наведено те представља важан концепт који се користи у планирању и евалуацији радиотерапијског третмана. Радиотерапијски план евалуацијом дозно волумног хистограма мора задовољити прописане препоруке (ICRU Report 60 i 82- International Commission on radiation units and measurements)

3.4.2. Зависне варијабле

-Вредности дозно волумних параметара експозиције планираног циљног волумена за сваког пацијента:

-D95% минимална доза коју прими 95% планираног циљног волумена, D50%-средња доза коју прими планирани циљни волумен, D2% минимална доза коју прими 2% планираног циљног волумена или највећа апсорбована доза у минималном волумену планираног циљног волумена, D98% минимална доза коју прими 98% планираног циљног волумена или најнижа апсорбована доза у највећем волумену (49).

-Индекс хомогености и индекс конформалности који показују дозиметријски квалитет плана те везу између изодозне дистрибуције и циљног волумена. Евалуирају се вредности за све технике зрачења.

-Индекс хомогености евалуира хетерогеност дозе у третманском волумену и дефинише се као $HI = D2\% - D98\%$ дијелено са $D50\%$. Што је нижа вредност индекса хомогености (ближа вриједности 0) апсорбована дозна дистрибуција је хомогенија у планираном циљном волумену. Већа хомогеност резултира квалитетнијом локалном контролом тумора. Индекс конформалности указује на адекватно покривање планираног циљног волумена и минималну ирадијацију околног здравог ткива. Што су вредности ближе 1 указују на бољу конформалност и покривеност планираног циљног волумена, последично квалитетнијом и прецизнијом локалном контролом самог тумора.

Вредности дозно волумних параметара органа од ризика

-Дозно волумна ограничења за орган од ризика плућа

-Дозноволумна ограничења за орган од ризика једњак

За процену токсичних ефеката током радиотерапијског третмана користићемо препоруке Групе за радиотерапију и онкологију те Европске организације за истраживање и третман карцинома. У овом раду пратићемо акутне и хроничне нежељене ефекте (нежељени ефекти на орган од ризика плућа (50), (нежељени ефекти на орган од ризика једњак) (51).

Акутни нежељени ефекти –Пацијенти планирани VMAT и IMRT техником долазе на редовне седмичне контроле када се прате и нотирају акутни нежељени ефекти током трајања зрачног третмана, те након тога на свака два месеца до 6 месеци након завршеног зрачног третмана ради нотирања хроничних нежељених ефеката.

Први контролни преглед се заказује месец дана након завршеног третмана, када пацијент доставља RTG снимак плућа, ултразвук абдомена, лабораторијске анализе. Два месеца након завршеног РТ третмана доставља контролни СТ грудног коша, абдомена. Наредни контролни прегледи се заказују свака два месеца.Ако постоји индикација ради се и PET CT преглед.

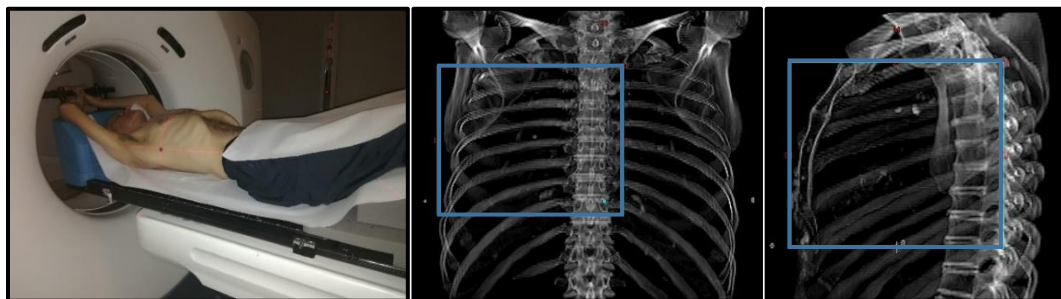
Хронични нежељени ефекти- Пацијент се прати и евалуира на редовним контролним прегледима шест месеци након третмана. Увидом у клиничко стање пацијента и достављене налазе нотирају се хронични нежељени ефекти или њихово одсуство.

3.5. Радиотерапијски протокол у нашем центру

3.5.1. Позиционирање, имобилизација и симулација пацијента

Радиотерапијски центар ИМС Бања Лука је дефинисао протокол и процедуре које укључују начин позиционирања за све клиничке локализације, па тако и за радиотерапијски третман карцинома плућа. Пацијент лежи у супинационом положају, уз примену одговарајућег имобилизационог система ради стабилног и репродуцибилног положаја пацијента. Руке су подигнуте изнад главе, лагано савијена колена, испод којих се налази одговарајући подметач (Слика 8).

Слика 8. Позиционирање пацијента током симулације и припреме за RT

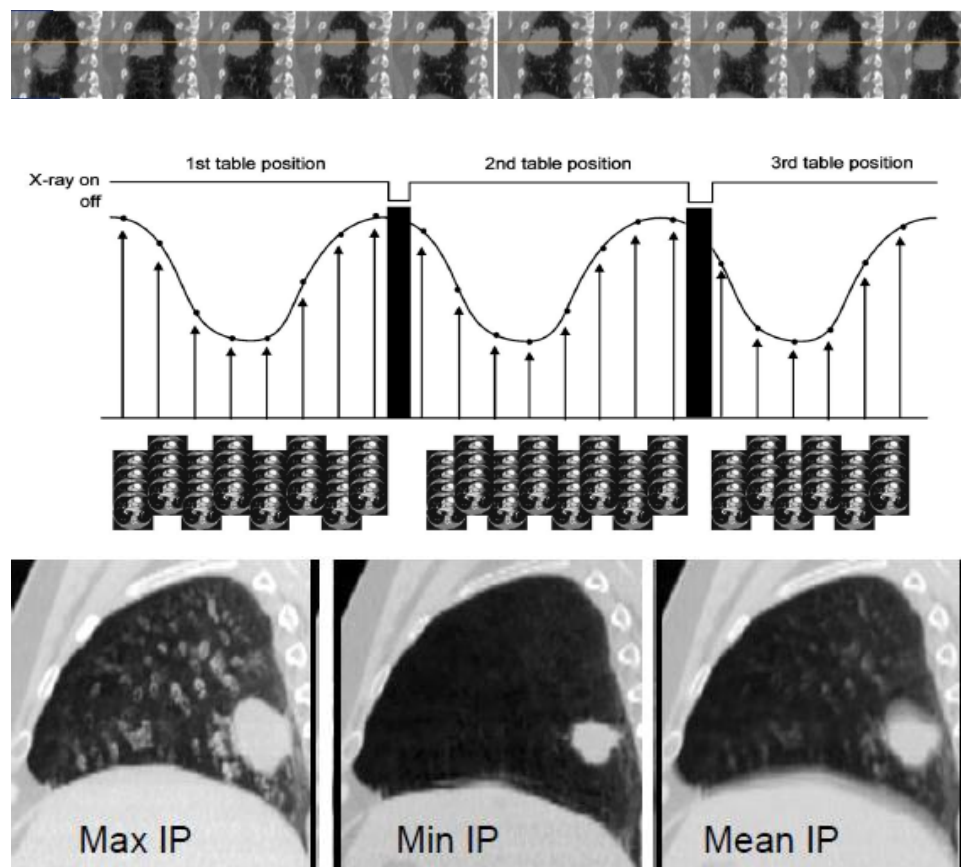


СТ симулација се за планирање 3D CRT третмана спроводи у режиму слободног дисања (*free breathing*), на пресецима дебљине 2.5 мм од нивоа изнад крикоидне хрскавице (ниво C2/C3 пршљена) до нивоа L2 пршљена. Када је то могуће препоручује се симулација уз интравенску апликацију контраста, ради јасније дефиниције тумора од васкуларниц и мекоткивних структура хилуса и медиастинума. Референтна геометрија пацијета се документује DRR снимцима, у AP и LAT пројекцији (*set-up* поља).

За планирање IMRT, VMAT RA третмана урађена је 4DCT симулација на 16-slice GE light speed скенеру. Дисајни циклуси се снимају користећи Varian Real Time Positioning Management System. Саставни дио овог система је Advantage 4DCT апликација, помоћу које се добију сетови слика који се сортирају у 10 фаза дисајног циклуса (52) (Слика 9).

По завршетку скенирања добијене податке СТ скенер шаље на ARIA сервер. Подаци се импортују у радну станицу, а одатле их користимо за: дефинисање и контурирање циљног волумена, контурирање органа од ризика, планирање радиотерапијског третмана, калкулацију радијационе дозе, креирање дигиталне реконструираних радиографије која се користи за позиционирање и верификовање адекватне позиције пацијента.

Слика 9. Респираторно синхронизовано сортирање серија СТ пресека и приказ тумора у 3 пројекције Max IP –Maximum intensity projection Min IP-Minimum intensity projection Mean IP- Mean Intensity projection



3.5.2. Дефинисање циљних волумена и маргина

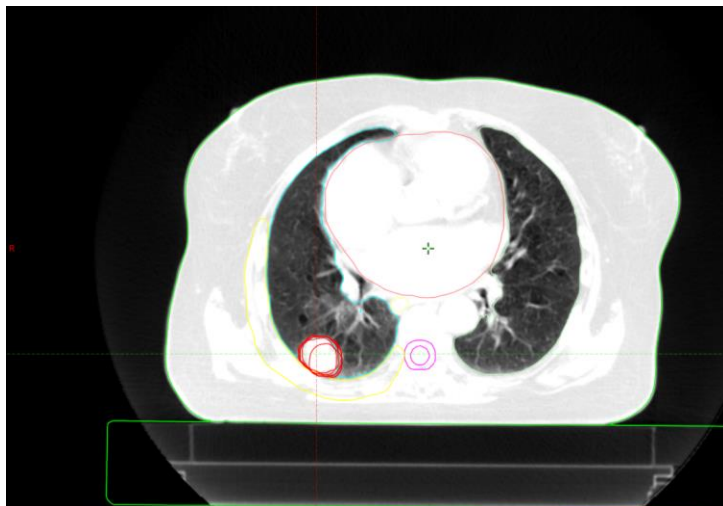
Прецизно дефинисање циљних волумена је изузетно важан сегмент радиотерапијског третмана. Контурирање циљних волумена се ради по препорукама ICRU 50, ICRU 62, ICRU 83 које дефинишу основне принципе и методологију, а у циљу минимизирања варијација, користе се смјернице за циљни волумен и органе од ризика за радиотерапију тумора плућа.

Циљни волумен за радикалну радиотерапију локално унапредовалог карцинома плућа су презентовани у ESTRO-ACROP препорукама (53). Ако се радиотерапија спроводи у секвенцијалном режиму након хемиотерапије, примарни тумор макроскопски туморски волумен (GTV) се контурира на основу приказа резидуалног тумора на симулационом СТ. Контурирање одговарајућих група лимфних чворова се планира на основу иницијалног cN стадијума болести прије апликације хемиотерапије. Када год је то могуће користимо фузију PET СТ са СТ за симулацију.

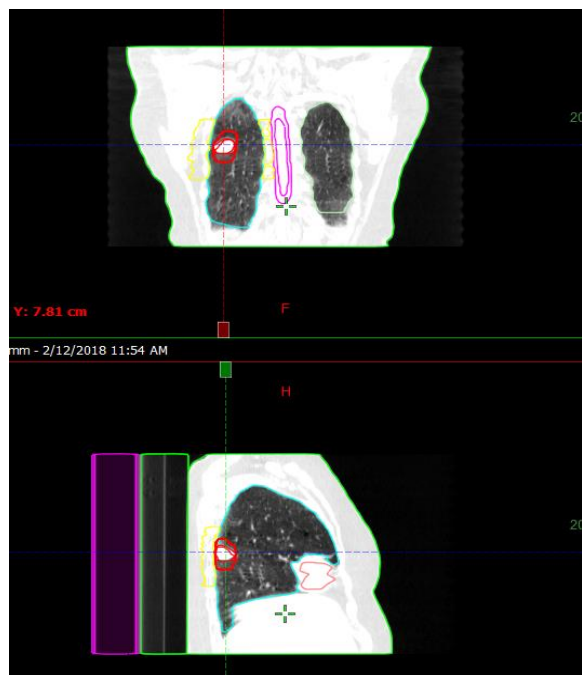
За прецизно дефинисање контура примарног тумора (IMRT, VMAT RA) технике користимо различите комбинације серија пресека 4D СТ симулације према ИМС институционалном протоколу (54).

Контурирање iGTV 4D према ИМС протоколу се ради на серијама урађеним у MaxIP (GTV_{MP}), режиму слободног дисања (GTV_{FB}), у максималном инспиријуму (GTV_{t0}), и експиријуму (GTV_{t50}). Сумацијом ових контура добије се iGTV волумен који репрезентује варијације положаја тумора у оквиру амплитуде респираторних покрета (Слика 10 и слика 11).

Слика 10. Црвено контуриран iGTV - сумација $GTV_{FB} + GTV_{t0} + GTV_{t50} + GTV_{MP}$



Слика 11. iGTV контуриран у више дисајних фаза



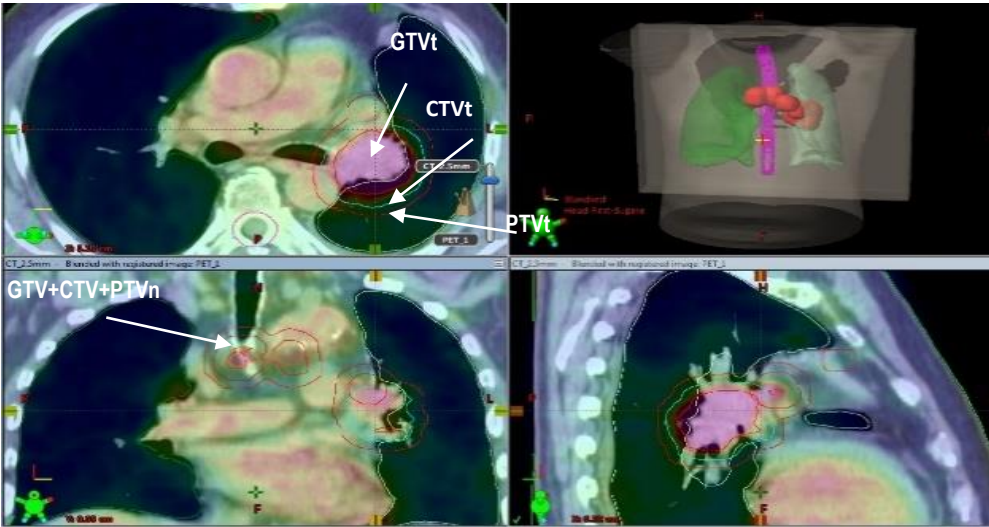
Контурирање увећаних/позитивних лимфатика се изводи на MIP серијама 4DCT симулације за IMRT, VMAT RA технику, а на серији слободно дисање за планирање 3D CRT. Према препорукама у волумен требају бити укључени сви патолошки иницијално увећани лимфатици, па и у случају комплетене ремисије након спроведеног лечења хемиотерапијом

Контурирање клиничког циљног волумена, који чини зону потенцијалног ширења око примарног тумора (CTVt на симулационом CT урађеном у слободном режиму дисања за планирање 3D CRT или iCTVt на 4D CT симулацији за планирање IMRT, VMAT) се дефинише симетричном маргином око GTV за 3D CRT технику и iGTV за IMRT, VMAT технику зависно од патохистолошког типа тумора (8мм за аденокарцином, 6 мм за планоцелуларни карцином) (55).

Планирани циљни волумен (PTV) добије се сумацијом CTVt (iCTVt) и CTVn+ (iCTVn+), са маргином која се дефинише зависно од технике која је планирана, као и процене величине геометријске грешке. За 3D CRT технику маргина је латерално 10мм, краниокаудално 15мм, зависно од провођења IGRT процедура може бити и мања (10мм у свим пројекцијама).

PTV маргина за IMRT, VMAT технику је 5мм у свим пројекцијама уз адекватне процедуре (свакодневна kV/kV провера + СВСТ (Cone beam CT) 1x седмично (Слика 12).

12. Приказ контурираних волумена GTV, CTV PTV



3.5.3. Дефинисање органа од ризика

Прецизно контурирање органа од ризика ја важно како због поштеде здравих околних структура, тако и због анализе дозноволумних параметара зрачне терапија (56) (Слика 13).

Органи од ризика у радиотерапији локорегионално узрапредовалог карцинома плућа су:

-Оба плућна крила структура TL (Total Lung) одвојено те потом заједно, те уз искључивање CTV тумора – структура Total Lung-CTV

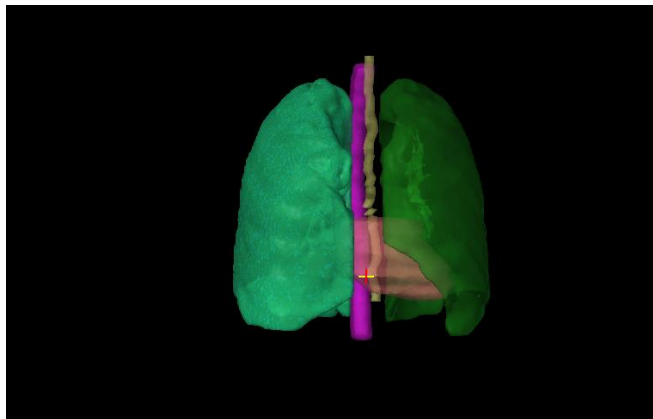
-Срце

-Једњак од крикоида до гастроезофагеалног споја

-Кичмена мождина – око које се додаје маргина ширине 5 милиметара – PRV кичмене мождине

-Брахијални плексус- код тумора горњег сулкуса

Слика 13. Контурирани органи од ризика: плућа, кичмена мождина, срце, једњак



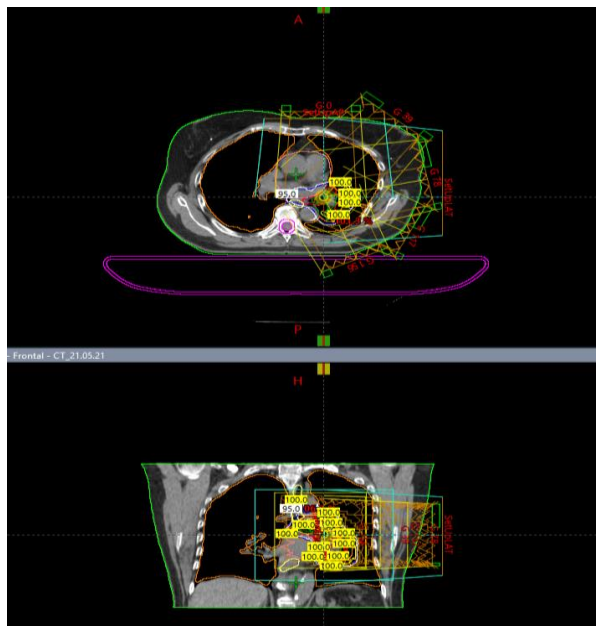
3.5.4. Планирање радиотерапијског третмана

За 3DCRT технику пацијенти су планирани на Eclipse систему за планирање (Varian Medical Systems, version 10.0). Кориштено је 3-6 копланарних поља и фотонска енергија од 6 MV. Апсорбована доза је рачуната помоћу AAA (triple A) алгоритма и укључује корекцију хетерогености базирану на СТ јединицама.

Доза је преписана 100% средњу вриједност PTV.

За IMRT, VMAT технику пацијензи су планирани Eclipse систему за планирање (Varian Medical Systems, version 10.0) и третирају техником IMRT, VMAT RA на линеарном акцелератору Clinac DFX (Varian Medical Systems). Оптимизација плана је рађена тако да се постигне да више од 98% волумена PTV буде покривено са 95% прописане дозе ($PTV_{95\%} > 98\%$) и не више од 2% PTV-а да прими већу дозу од 107% ($PTV_{107\%} < 2\%$). Контрола квалитета за сваког пацијента је рађена прије почетка третмана помоћу 2D детектора (MapCheck2) са процењеном дозиметријом тачношћу унутар 3%. (Слика 14 и 15).

Слика 14. IMRT план



Слика 15. VMAT RA план



3.5.5. Евалуација дозноволумног хистограма

Према ICRU- International Commission on Radiation units and Measurements препорукама - апсорбована доза у PTV треба бити у опсегу између 95% и 107% од прописане апсорбоване дозе (57).

Препорука је да опсег високодозних и нискодозних региона у планираном циљном волумену буде одређен користећи дозноволумне вриједности (Слика 16). Биће евалуиране следеће вриједности:

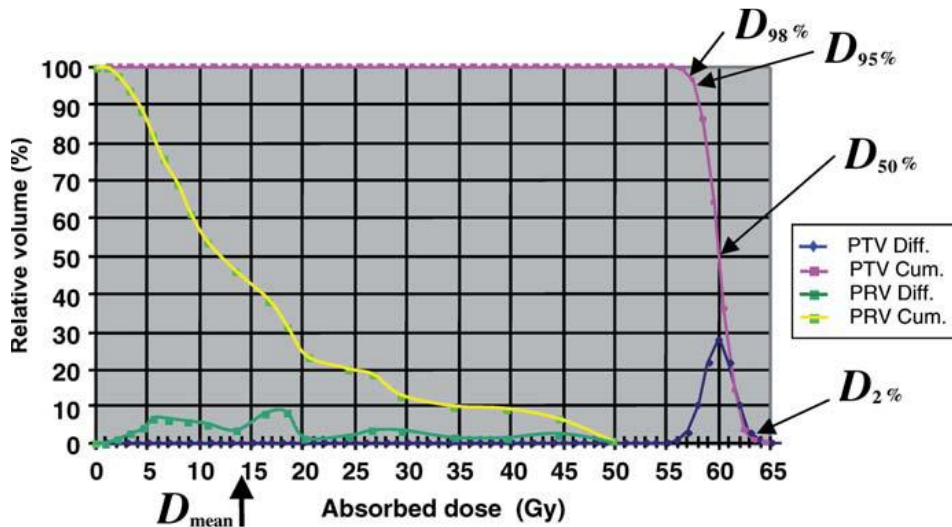
-D95% минимална доза коју прими 95% планираног циљног волумена

-D50%-средња доза коју прими планирани циљни волумен

-D2% минимална доза коју прими 2% планираног циљног волумена или највећа апсорбована доза у минималном волумену планираног циљног волумена

-D98% минимална доза коју прими 98% планираног циљног волумена или најнижа апсорбована доза у највећем волумену.

Слика 16. Евалуација дозно волумног хистограма – вредности планираног циљног волумена



Према RTOG – Radiation Therapy Oncology Group препорукама и NCCN препорукама (58) дозно волумна ограничења у зрачној терапији карцинома плућа су :

Дозно волумна ограничења за орган од ризика плућа

V5<65% нпр. дозу од 5 Греја треба да прими мање од 65% волумена плућа

V20<40% дозу од 20 Греја треба да прими мање од 40% волумена плућа

MLD-средња доза на плућа <20 Греја

Дозноволумна ограничења за орган од ризика једњаки

V50<50%, дозу од 50 Греја треба да прими мање од 50% волумена плућа

MED средња доза на једњак <34 Греја

Дозноволумна ограничења за орган од ризика срце

Средња доза на орган од ризика срце <34 Греја

-Дозноволумна ограничења за орган од ризика кичмена можина

(максимална доза <50 Греја, средња доза)

3.6. Евалуација нежељених ефеката радиотерапијског третмана

У овом раду пратићемо акутне и хроничне нежељене ефекте (нежељени ефекти на орган од ризика плућа), (нежељени ефекти на орган од ризика једњак).

3.6.1. Акутни нежељени ефекти плућа

Градус 0-без нежељених ефеката

Градус 1- Умерени симптоми, суви кашаљ, диспнеа

Градус 2- Перзистентан кашаљ који захтијева антитусике, диспнеа при минималном напору али не у миру

Градус 3- Упоран кашаљ који не одговара на антитусике, диспнеа при мировању, клинички или радиолошки знаци акутног пнеумонитиса, повремено кисик терапија и стероидни лијекови

Градус 4-изражена респираторна инсуфицијенција, континуирано кисик или асистирана вентилација.

3.6.2. Акутни нежељени ефекти једњак

Градус 1-минимална дисфагија која захтева локални анестетик или аналгетик, умјерена дијета

Градус 2- умерена дисфагија која захтева наркотски аналгетик, течна дијета

Градус 3-Изражена дисфагија са губитком тјелесне тежине више од 15% тјелесне тежине у односу на почетак третмана, назогастрична сонда, ив инфузије, хипералиментација

Градус 4- Комплетна обструкција, улцерација, перфорација, фистула

3.6.3. Хронични нежељени ефекти орган од ризика плућа

Градус 0- Без нежељених ефеката

Градус 1- Асимптоматски или умерени симптоми, суви кашаљ

Градус 2 –Умјерена симптоматска фиброза или пнеумонитис (изражен кашаљ), изражен радиографски приказ

Градус 3 Значајна симптоматска фиброза или пнеумонитис,значајне радиографске промјене

Градус 4 –Значајна респираторна инсуфицијенција, континуирана примена кисика, асистирана вентилација.

3.6.4. Хронични нежељени ефекти орган од ризика једњак

Градус 0- без нежељених ефеката

Градус 1- Умерена фиброза, блаже тегобе при гутању чврсте хране, без присутног бола

Градус 2-Тешкоће при гутању чврсте хране, користи получврсту храну

Градус 3-Значајна фиброза, могуће прогутати само течност, бол при гутању, неопходна дилатација

Градус 4-Некроза, перфорација, фистула.

3.7. Статистичка обрада података

Подаци који буду прикупљени у поступку истраживања, биће обрађени статистички у једном од најзаступљенијих софтверских пакета IBM SPSS Statistics. Статистичке анализе које ће се користити компарираће параметре покривености планираног циљног волумена, те изложености околних органа од ризика (плућа, срце, једњак, кичмена мождина) између IMRT, VMAT, 3DCRT технике.

Основне карактеристике између група ће се компарирати користећи хи квадрат тест за дискретне варијабле и независни т –тест за континуиране варијабле.

Методе које ће се користити у раду приликома статистичке обраде података, су из домена дескриптивне статистике(укључујући и графичко приказивање података) и статистичко закључивање. Од дескриптивних мјера издвајају се:

- Аритметичка средина(MEAN) која указује на просечно стање одређене појаве
- Стандардна девијација(ST.DEV.) показује просечно одступање од просечног податка
- Модус(Mode)или најчесталији податак у серији
- Медијана (MEDIAN), Средња вредност у правилно распоређеној серији (од најмањег до највећег податка) или по неком другом логичном редоследу.

Централни дио статистичке обраде односи се на статистичко закључивање. Резултати статистичке анализе ће бити приказани у виду апсолутних и релативних показатеља, те мерама централне тенденције и дисперзије. Сви резултати ће бити представљени нумерички, табеларно, графички и на сликама. У анализи резултата статистичких тестова значајним вредностима сматраће се вредности $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

У студији је укупно анализирано 70 пацијената, код 35 пацијената спроведен је радикални RT третман IMRT техником, код 35 пацијената је планиран и спроведен RT третман VMAT RA техником. За пацијенте обе клиничке групе урађен је 3DCRT план ради компарације дозно волумних препорука за органе од ризика, евалуација вредности покривености планираног циљног волумена.

4.1. Демографске карактеристике пацијената

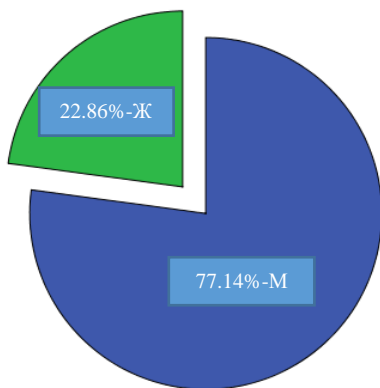
Када је реч о полу испитиваних пацијената, мушки пол је био заступљенији односу на женски пол у обе студијске групе (Табела 3).

Табела 3. Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

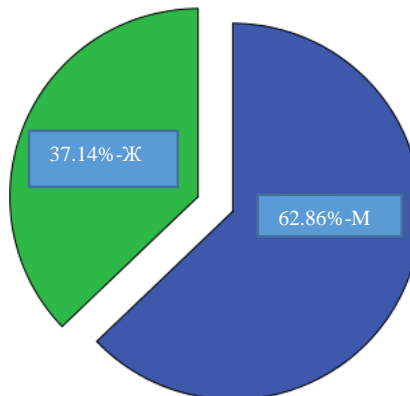
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
Пол	VMAT	Мушки	27	77.1	0.297
		Женски	8	22.9	
	IMRT	Мушки	22	62.9	
		Женски	13	37.1	

Анализа пацијената по полу указује на уједначену заступљеност полова по третманским групама. Наиме није било статистички значајне разлике између студијске групе А и Б ($\chi^2=1.71$, $p=0.297$) (Графикон 1 и Графикон 2)

Графикон 1. Група А-VMAT - Пол

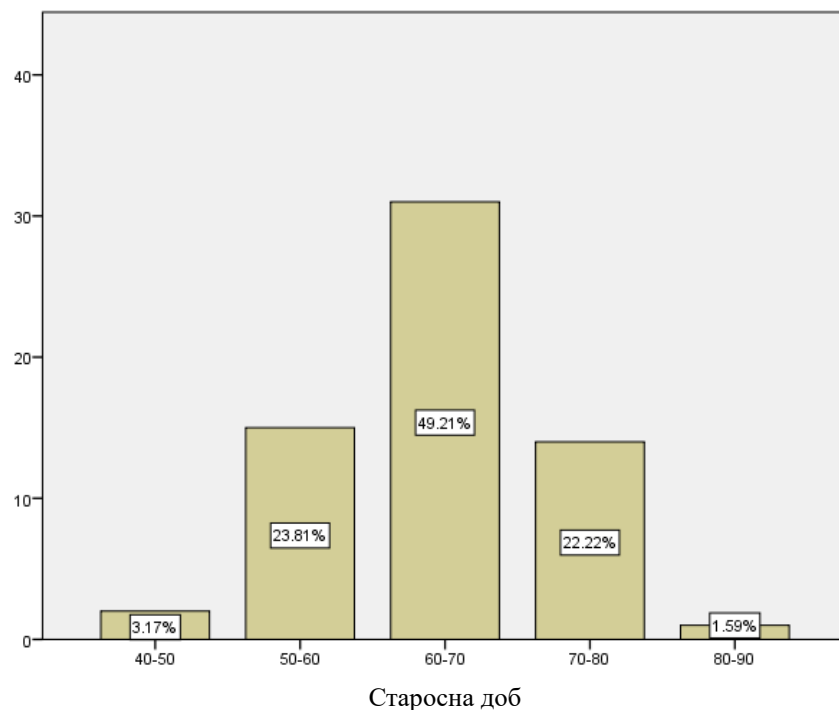


Графикон 2. Група Б -IMRT –Пол



Када се упореди старосна доб пацијената у тренутку постављања дијагнозе уочава се највећи проценат пацијената у старосној доби 60-70 година у којој добној групи је био и највећи број испитаника, њих 49.2%. Остале добне скупине су биле мање заступљене готово пропорционално према већој и мањој доби. Овакав распоред указује на нормалан распоред са основном централном тенденцијом према групи од 60 до 70 година.

Графикон 2. Дистрибуција пацијената у односу на старосну доб



4.2. Основне клиничке карактеристике пацијената обе студијске групе

4.2.1. Клинички стадијум пацијената

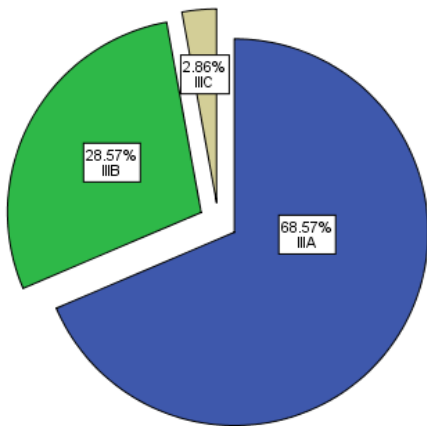
Анализом података код обе студијске групе пацијената у односу на клинички стадијум болести уочава се да је највећи број пацијената обе студијске групе одговара клиничком стадијуму ША (62%), ШВ (33.8%) пацијената, ШС стадијуму (4.27%) пацијената (Табела 4).

Табела 4. Клинички стадијум пацијената обе студијске групе

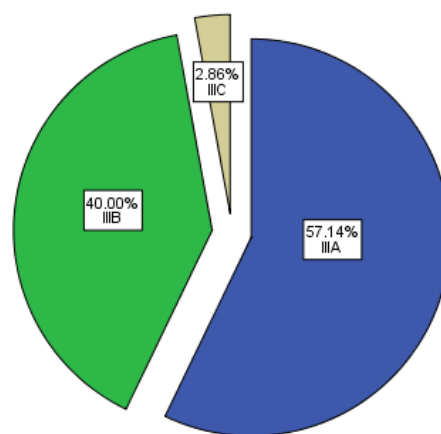
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
Клинички стадијум	VMAT	IIIA	24	68.6	0.597
		IIIB	10	28.6	
		IIIC	1	2.9	
	IMRT	IIIA	20	57.1	
		IIIB	14	40.0	
		IIIC	1	2.9	

Није било статистички значајне разлике између обе студијске групе ($\chi^2=1.03$, $p=0.597$) у односу на стадијум болести, што указује на уједначен однос пацијената обе студијске групе у односу на клинички стадијум болести. (Графикон 2 и Графикон 3).

Графикон 2. VMAT студијска група



Графикон 3. IMRT студијска група



4.2.2. Патохистолошки тип тумора

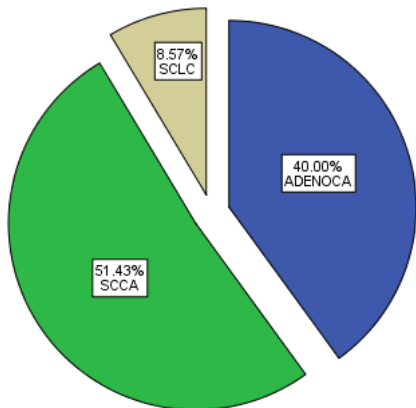
Резултати анализе података код обе групе пацијената у односу на патохистолошки тип тумора показују да је доминантан патохистолошки тип био сквамозелуларни карцином (SCCA) -53.5% пацијената. Аденокарцином плућа је дијагностификован код 33,8% пацијената, 12.7 % пацијената имало је микроцелуларни тип тумора (Табела 5).

Табела 5. Подаци о патохистолошком типу тумора

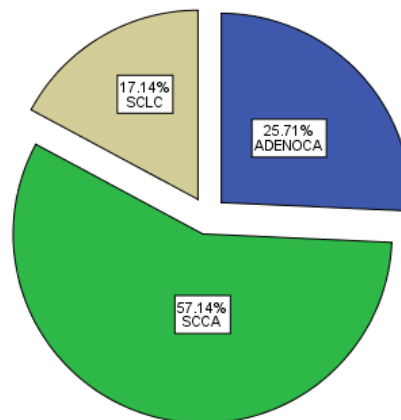
Подаци	Група	Пх тип	Број [no.]	Процент [%]	p
PH	VMAT	ADENOCA	14	40.0	0.334
		SCCA	18	51.4	
		SCLC	3	8.6	
	IMRT	ADENOCA	9	25.7	
		SCCA	20	57.1	
		SCLC	6	17.1	

Резултати указују на уједначен однос између испитиваних група није било статистички значајне разлике ($\chi^2=2.19$, $p=0.334$) између студијске групе А и студијске групе Б када је у питању патохистолошки тип тумора (Графикон 5 и Графикон 6).

Графикон 5. VMAT студијска група



Графикон 6. IMRT студијска група



4.2.3. ECOG перформанс статус

Када је у питању дистрибуција пацијената у односу на ECOG перформанс статус резултати показују:

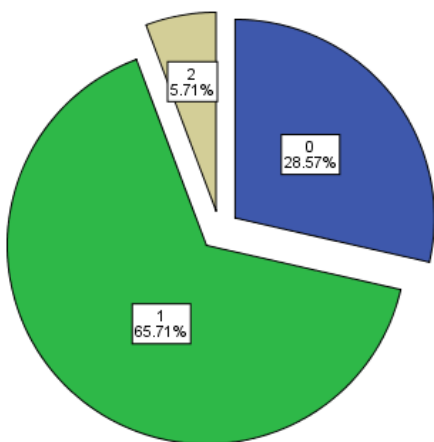
Највећи број пацијената обе студијске групе 61% припада групи ECOG перформанс статуса 1, код 35.6% пацијената верификован је ECOG перформанс статуса 0 (Табела 6).

Табела 6. Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

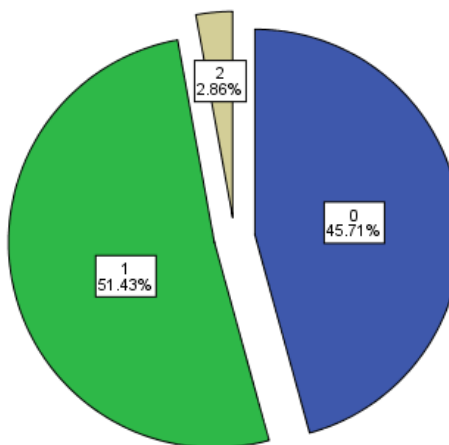
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
ECOG	VMAT	0	10	28.6	0.312
		1	23	65.7	
		2	2	5.7	
	IMRT	0	16	45.7	
		1	18	51.4	
		2	1	2.9	

Резултати показују да није уочена статистички значајна разлика између студијских група ($\chi^2=2.33$, $p=0.312$) у односу на ECOG перформанс статус, што указује на уједначен однос између испитиваних група (Графикон 7 и Графикон 8).

Графикон 7. VMAT студијска група



Графикон 8. IMRT студијска група



4.2.4. Локализација десно или лево плуће

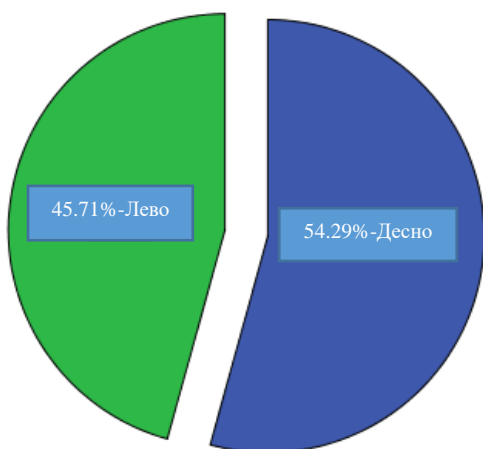
Анализа дистрибуције тумора у односу на страну тела - десно или лево плућно крило показује код обе студијске групе већу заступљеност тумора плућа локализованих десно код 43 пацијента (60,5%) док је код 28 пацијената туморска лезија била на левој страни (39,4%) (Табела 7).

Табела 7 . Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

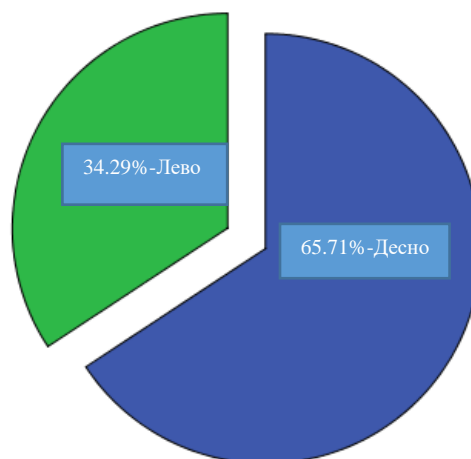
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
ТУ л/д	VMAT	десно	19	54.3	0.465
		лево	16	45.7	
	IMRT	десно	23	65.7	
		лево	12	34.3	

Резултати анализе пацијената по локализацији тумора (л/д) указује на уједначен однос између испитиваних група, није уочена статистички значајна разлика између обе студијске групе ($\chi^2=0.95$, $p=0.465$) (Графикон 9 и Графикон 10).

Графикон 9. VMAT студијска група



Графикон 10. IMRT студијска група



4.2.5. Централна или периферна локализација

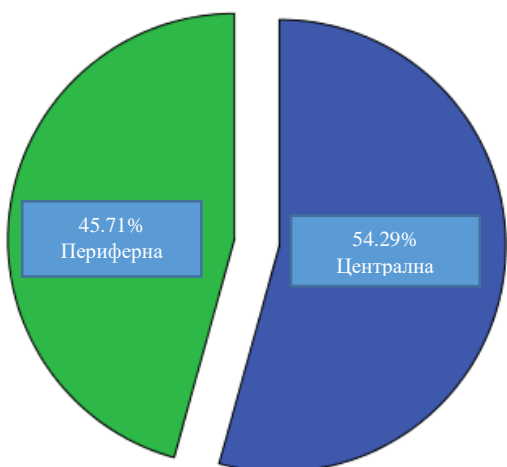
Резултати дистрибуције пацијената обе студијске групе односу на локализацију тумора у плућима –централна или периферна локализација показује већу заступљеност централно локализованих тумора 59.1 %, док је периферна локализација тумора верификована код 40.8% пацијената обе студијске групе (Табела 8).

Табела 8. Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

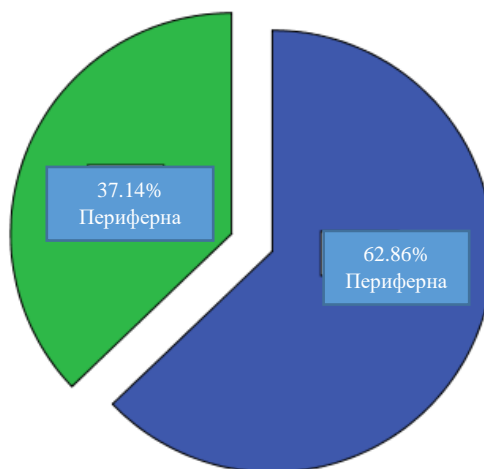
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
Лок.	VMAT	централ	19	54.3	0.628
		перифер	16	45.7	
	IMRT	централ	22	62.9	
		перифер	13	37.1	

Резултати анализа показују да није уочена статистички значајна разлика између студијске групе А и В ($\chi^2=0.53$, $p=0.628$). те указује на уједначен однос између испитиваних група (Графикон 11 и 12).

Графикон 11. VMAT студијска група



Графикон 12. IMRT студијска група



4.2.6. PET CT као дијагностички параметар

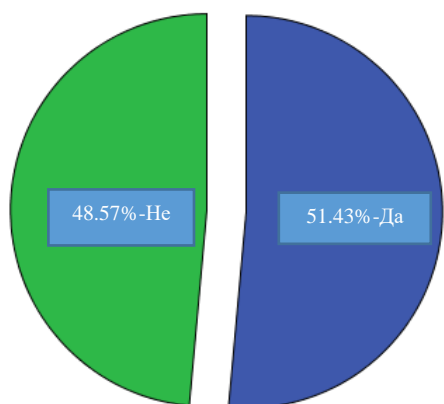
Резултати анализе дистрибуције пацијената обе студијске групе у односу PET CT као улазно дијагностички параметар је показала да PET-CT није урађен код 54.2 % пацијената, док је код 45.7 % пацијента урађен PET CT као улазно дијагностички параметар (Табела 9).

Табела 9. Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

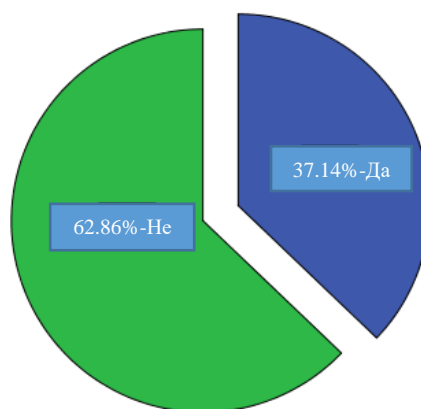
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
PET CT	VMAT	да	18	51.4	0.336
		не	17	48.6	
	IMRT	да	13	37.1	
		не	22	62.9	

Резултати показују на уједначен однос између испитиваних група, није уочена статистички значајна разлика између студијске групе А и В ($\chi^2=1.45$, $p=0.336$), у односу на PET CT као улазно дијагностички параметар (Графикон 13 и Графикон 14).

Графикон 13. VMAT студијска група



Графикон 14. IMRT студијска група



4.2.7. Хемиотерапија као модалитет лечења

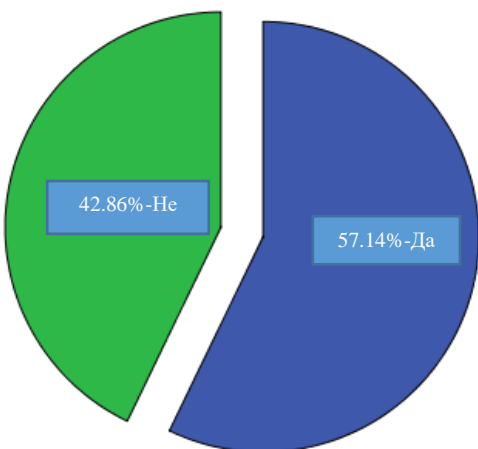
Анализа дистрибуције пацијената обе студијске групе у односу на хемиотерапију као један од модалитета лијечења ових пацијената, показује да је код 66.2% испитаника апликована хемиотерапија, док код 33.8 % пацијената није апликована хемиотерапија као један од модалитета лечења (Табела 10).

Табела 10. Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

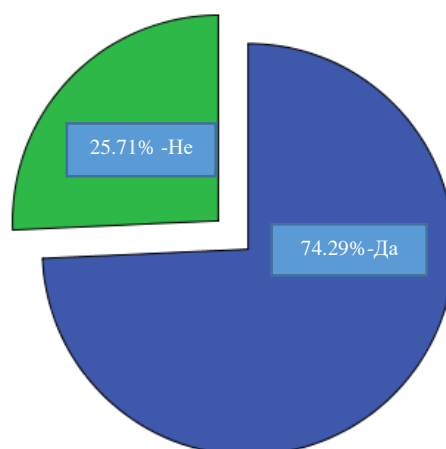
Подаци	Група	Категорије	Број [no.]	Процент [%]	p
НТ	VMAT	да	20	57.1	0.208
		не	15	42.9	
	IMRT	да	26	74.3	
		не	9	25.7	

Анализа резултата обе студијске групе у односу на хемиотерапију као модалитет лечења указује на уједначен однос између испитиваних група. Није уочена статистички значајна разлика између третманских група ($\chi^2=2.28$, $p=0.208$) (Графикон 15 и Графикон 16).

Графикон 15. VMAT студијска група



Графикон 16. IMRT студијска група



4.2.8. Хронична обструктивна болест плућа као коморбидитет

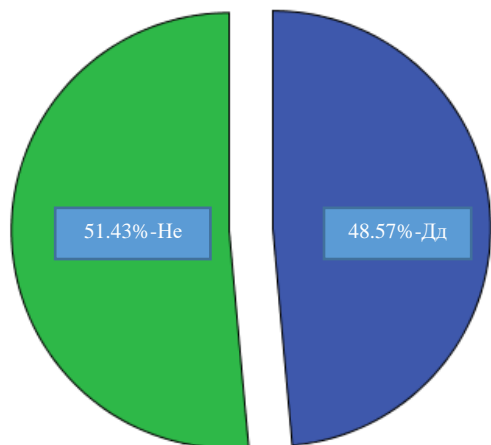
Анализа дистрибуције пацијената обе студијске групе у односу на Хроничну обструктивну болест плућа (НОВР) као придружену болест је показала да већи број пацијената 63.36% није имао хроничну опструктивну болест плућа као придружену болест, у односу на број пацијената који су имали НОВР као придружену болест 36,62% (Табела 11).

Табела 11. Подаци о испитиваним пацијентима у узорку

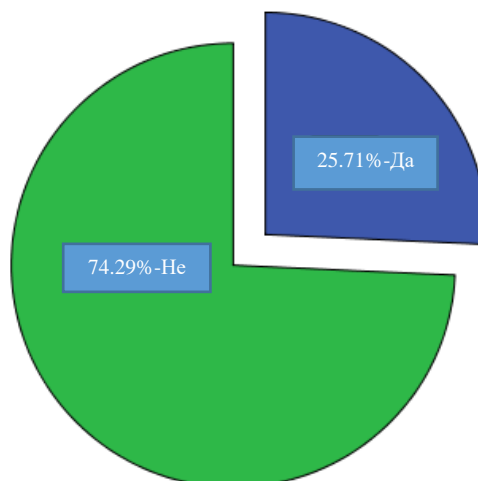
Подаци	Група	Категорије	Број [по.]	Процент [%]	p
НОВР	VMAT	да	17	48.6	0.082
		не	18	51.4	
	IMRT	да	9	25.7	
		не	26	74.3	

Резултати анализе у односу на присуство НОВР као придружену болест указује на уједначен однос између испитиваних група, није уочена статистички значајна разлика између третманских група ($\chi^2=3.92$, $p=0.082$) (Графикон 17 и Графикон 18).

Графикон 17. VMAT студијска група



Графикон 18. IMRT студијска група



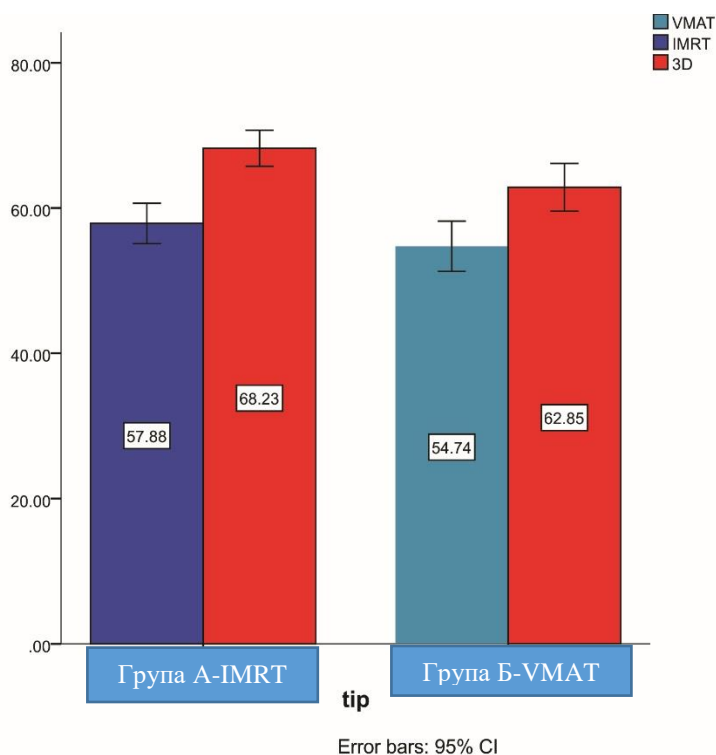
4.3. Компарација дозноволумних вредности органа од ризика

4.3.1. Компарација дозно волумних вредности за орган од ризика плућа

Компарацијом вредности V5 за IMRT технику и план зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=174.18$, $p<0.001$).

Компарацијом вредности V5 за VMAT RA технику и план зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техника уочава се статистички високо значајна разлика ($F=101.59$, $p<0.001$). У оба случаја вредност V5 је статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT. Нижа вредност V5 указује на квалитетнији план зрачења, те потенцијално нижи токсичитет (Графикон 19).

Графикон 19. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности V5

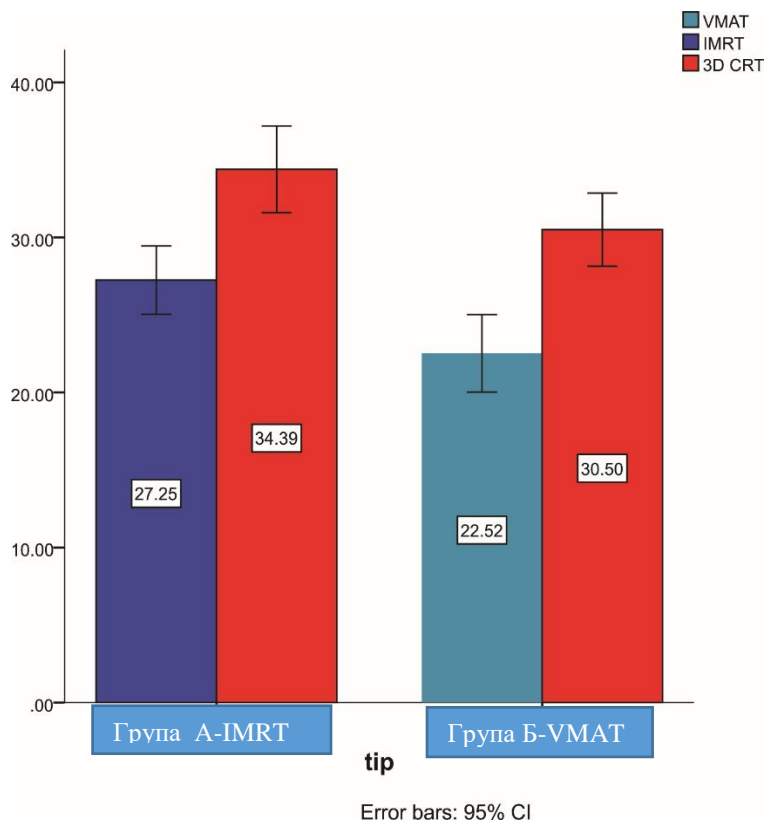


Компарацијом вредности V5 за VMAT RA технику и планове зрачења са IMRT техником не уочава се статистички високо значајна разлика ($F=2.07$, $p=0.155$) (Графикон 19).

Компарацијом вредности V20 за IMRT технику и план зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=77.76.18$, $p<0.001$).

Компарацијом вредности V20 за VMAT RA технику и планове зрачења са 3DCRT техником уочава се статистички значајна разлика ($F=77.76.18$, $p<0.001$). У оба случаја вредност V20 је статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT. Нижа вредност V20 указује на квалитетнији план зрачења, те потенцијално нижи токсичитет (Графикон 20).

Графикон 20. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности V20

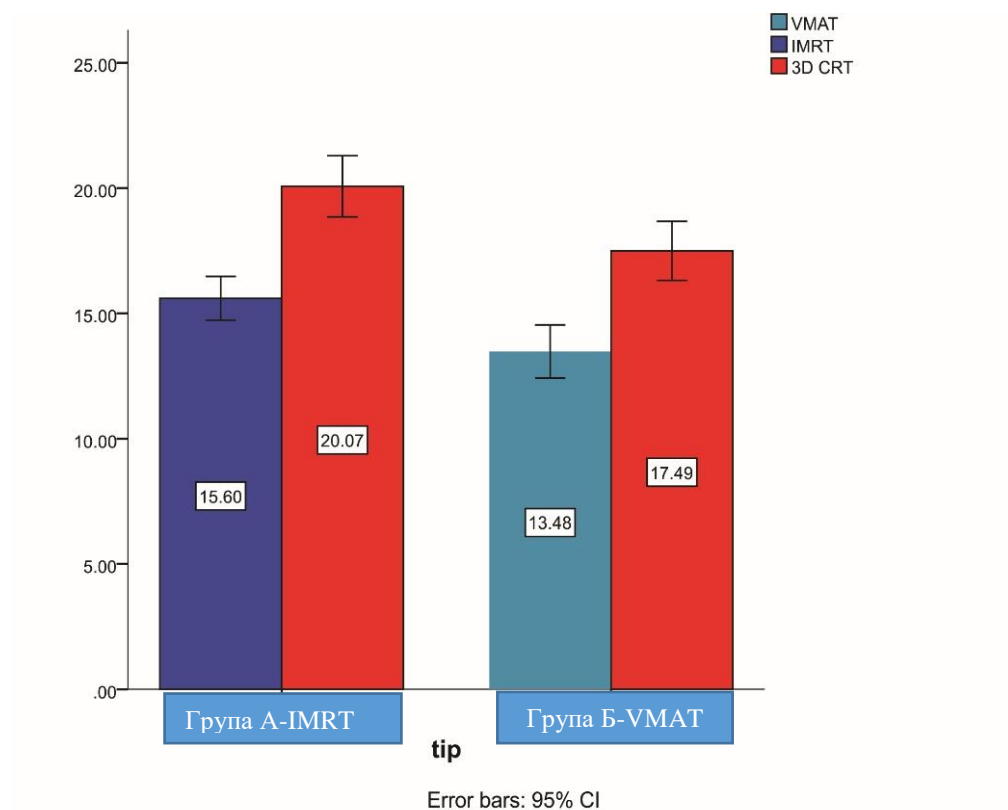


Компарација вредности V20 за VMAT-RA планове зрачења и IMRT планове зрачења показује статистички значајну разлику ($F=8.28$, $p=0.005$). Код IMRT је уочена значајно већа вредност у односу на VMAT RA, што указује на потенцијални бенефит VMAT RA технике.

Компарацијом вредности MLD (Mean Lung Dose) - средња доза на орган од ризика плућа за IMRT план зрачења и 3DCRT план зрачења уочава се статистички високо значајна разлика ($F=82.45$, $p<0.001$). Компарацијом вредности MLD за VMAT-RA план зрачења и 3DCRT план зрачења уочава се статистички високо значајна разлика ($F=90.53$, $p<0.001$).

У оба случаја вредност MLD је статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT. Нижа вредност MLD указује на квалитетнији план зрачења, те потенцијално нижи токсичитет (Графикон 21).

Графикон 21. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности MLD



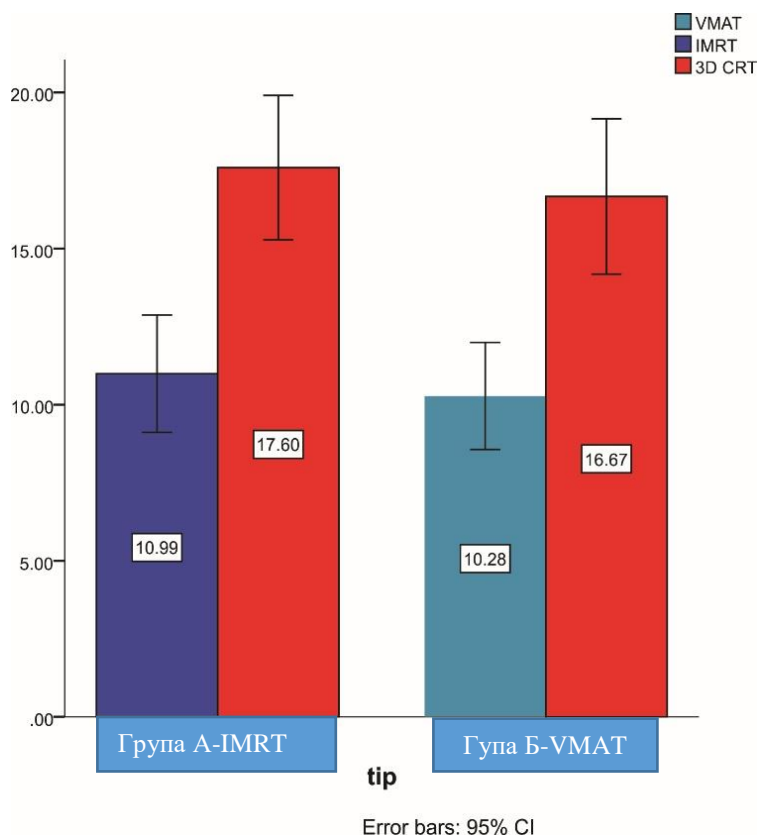
Компарацијом вредности MLD за VMAT-RA планове зрачења и IMRT планове зрачења уочава се статистички значајна разлика ($F=9.81$, $p=0.003$), при чему код IMRT технике вредност MLD је статистички значајно већа (Графикон 21).

4.3.2. Компарација дозно волумних вредности за орган од ризика срце

Компарација вредности средње дозе MD (mean dose) на орган од ризика срце за IMRT план зрачења, 3DCRT, VMAT RA план зрачења

Компарацијом средње дозе за орган од ризика срце за IMRT технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=117.98$, $p<0.001$). Компарацијом средње дозе за орган ризика срце за VMAT RA технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=63.05$, $p<0.001$). У оба случаја вредност средње дозе је статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником. Нижа вредност указује на квалитетнији план зрачења, те потенцијално нижи токсичитет (Графикон 22).

Графикон 22. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности MHD



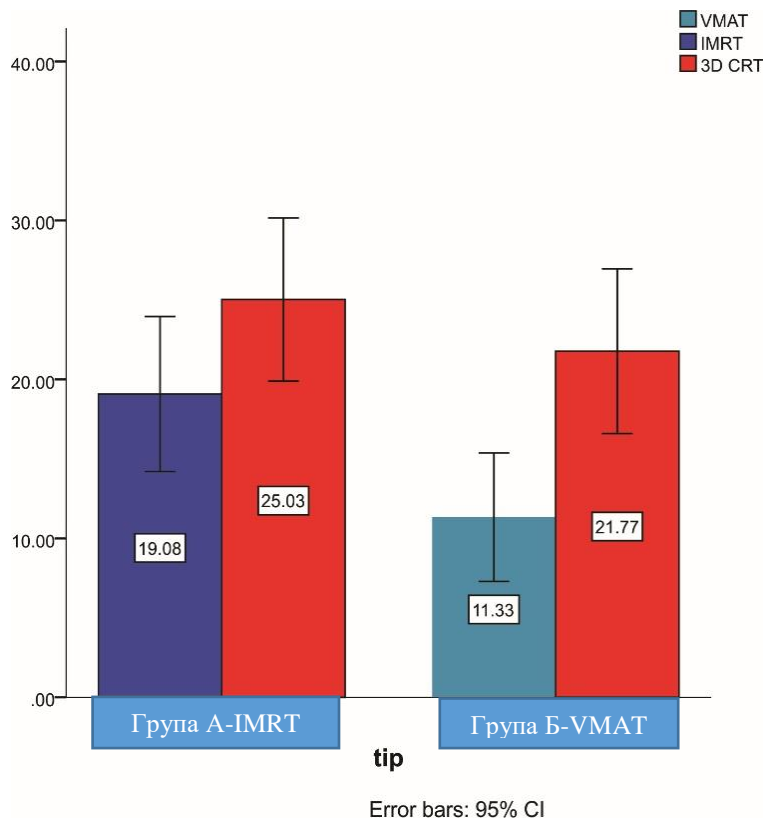
Компарацијом средње дозе за орган ризика срце за VMAT RA технику и планове зрачења са IMRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.32$, $p=0.571$).

Иако је IMRT имао нешто већу вредност, не може се сматрати значајно различитом од VMAT RA технике (Графикон 22).

4.3.3. Компарација дозно волумних вредности за орган од ризика једњак

Компарацијом вредности V50 за IMRT технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=11.58$, $p<0.001$). Компарацијом вредности V50 за VMAT RA технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=22.5$, $p<0.001$). У оба случаја је вредност V50 код 3DCRT технике статистички значајно већа (Графикон 23).

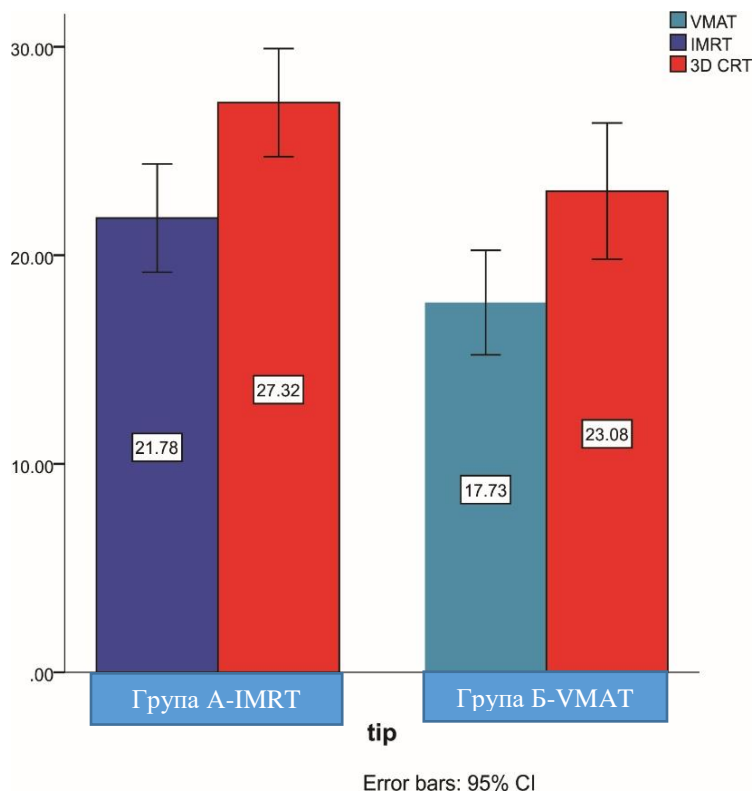
Графикон 23. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности V50



Компарацијом вредности V50 за IMRT технику и планове зрачења VMAT RA техником уочава се статистички значајна разлика ($F=6.16$, $p=0.015$). Код IMRT технике је уочена значајно већа вредност V50 у односу на VMAT RA технику (Графикон 23).

Компарацијом вредности средње дозе за орган ризика једњак за IMRT технику и планове зрачења урађене 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=51.8$, $p<0.001$). Компарацијом вредности средње дозе за орган ризика једњак за VMAT RA и планове зрачења са 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=25.68$, $p<0.001$). У оба случаја вредност средње дозе на орган од ризика једњак је статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником (Графикон 24).

Графикон 24. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности MED



Компарацијом вриједности MED за IMRT технику у компарацији са VMAT RA техником уочава се статистички значајна разлика ($F=5.19$, $p=0.026$). Код IMRT технике је уочена статистички значајно већа вредност у односу на VMAT RA технику (Графикон 24).

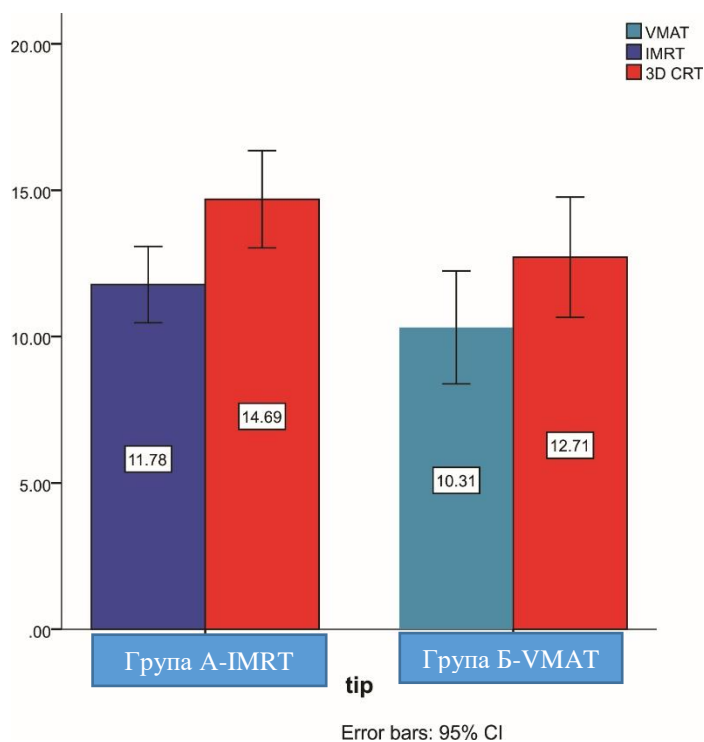
4.3.4. Компарација дозно волумних вредности за орган од ризика кичмена мождина

Компарација дозно волумне вредности - средње доза MD (mean dose) органа од ризика кичмена мождина за IMR, 3DCRT, VMAT RA план зрачења

Компарацијом вредности средње дозе на кичмену мождину за IMRT планове зрачења са тродимензионалним приступом уочава се статистички високо значајна разлика ($F=10.13$, $p<0.003$). Компарација вредности средње дозе MD (mean dose) органа од ризика кичмена мождина за VMAT RA планове зрачења и 3DCRT планове зрачења уочава се статистички значајна разлика ($F=4.79$, $p<0.035$).

У оба случаја вредност средње дозе била је статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником (Графикон 25).

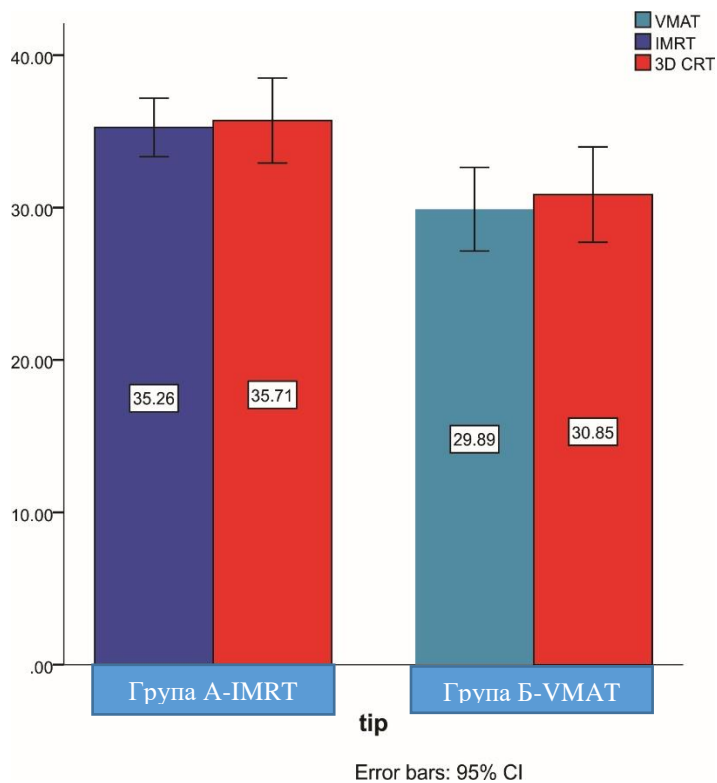
Графикон 25. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности MD



Поређењем средње дозе на орган од ризика кичмена мождина код планова урађених IMRT техником, са плановима урађеним VMAT RA техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=1.62$, $p=0.207$). Код IMRT је уочена већа вредност у односу на VMAT RA, али уочена разлика није статистички значајна.

Компарацијом максималне дозе за кичмену мождину IMRT техником урађених планова са 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.9$, $p<0.766$), компарацијом максималне дозе на кичмену мождину VMAT RA техником урађених планова са 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.41$, $p<0.412$) (Графикон 26).

Графикон 26. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности max dose



Компарацијом максималне дозе на орган од ризика кичмена мождина код планова урађених IMRT техником са плановима урађеним VMAT RA техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=10.61$, $p=0.002$). Код IMRT планова је уочена статистички значајно већа вредност у односу на VMAT RA технику (Графикон 26).

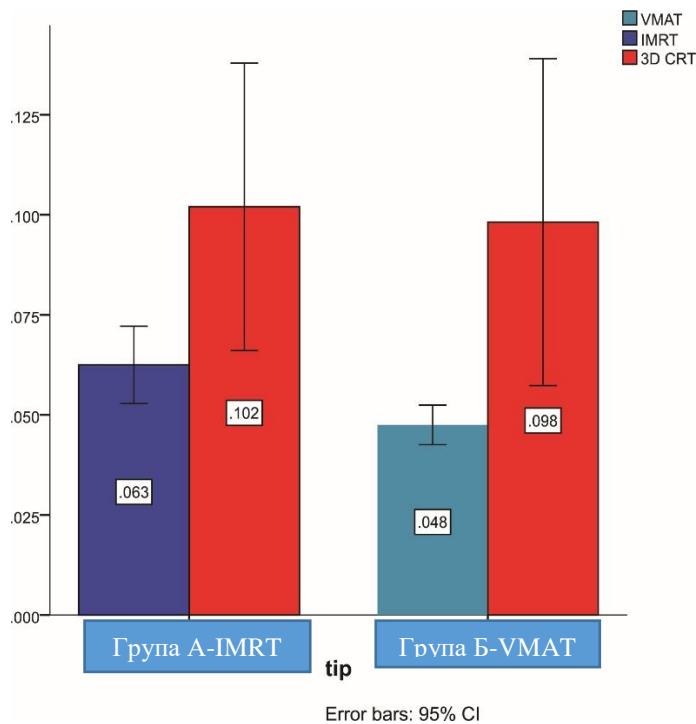
4.4. Компарација вредности индекса хомогености-НІ

Компарација вредности индекса конформалности -СІ

Компарацијом индекса хомогености за планове урађене IMRT техником и планова урађених 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=28.62$, $p<0.001$).

Компарацијом индекса хомогености за планове урађене VMAT RA техником и планова урађених 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=44.39$, $p<0.001$). У оба случаја индекс хомогености код планова урађених 3DCRT техником је имао статистички значајно већу вредност (Графикон 27). Што је вредност индекса хомогености ближа вредности 0 (нижа) план је квалитетнији .

Графикон 27. Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности НІ

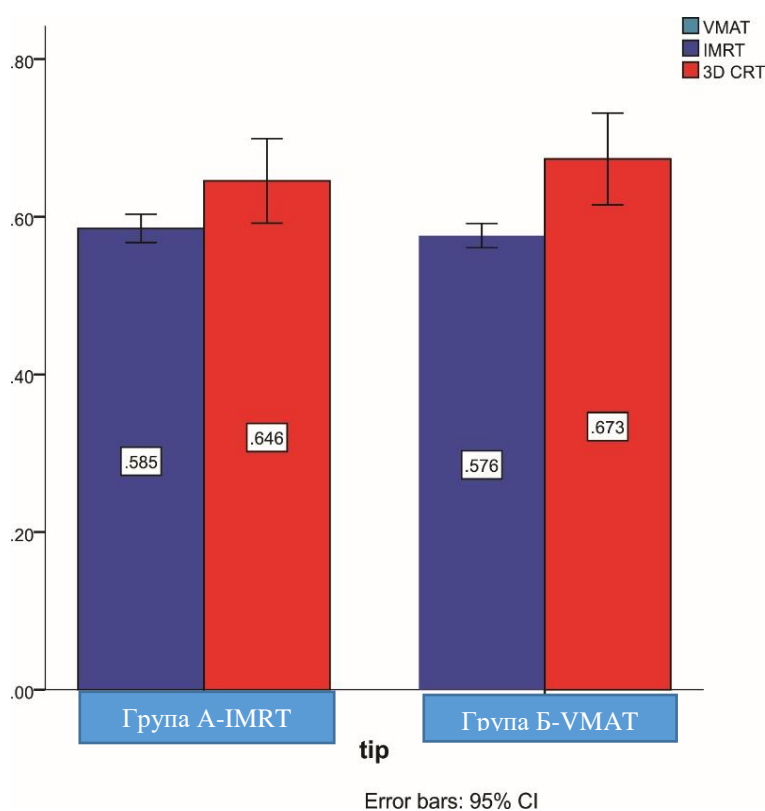


Поређењем индекса хомогености планова урађених IMRT техником са плановима урађеним VMAT RA техником, уочава се статистички високо значајна разлика ($F=7.89$, $p=0.006$). Планови урађени IMRT техником су имали статистички значајно већу вредност индекса хомогености у односу на VMAT RA планове (Графикон 27).

Компарацијом вредности индекса конформалности планова урађених IMRT техником са плановима урађеним 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=12.59$, $p=0.001$).

Компарацијом индекса конформалности планова урађених VMAT RA техником и планова урађених 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика ($F=26.23$, $p=0.001$) (Графикон 27). У оба случаја вредности индекса конформалности је била статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником.

Графикон 27 . Резултати компарације студијске групе А и студијске групе Б зависно од вредности CI



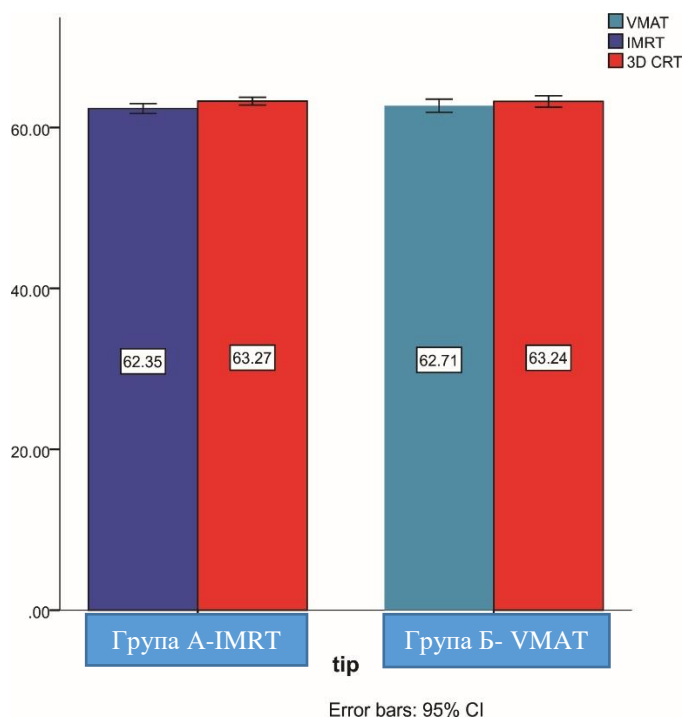
Компарација вредности индекса конформалности планова урађених IMRT техником са плановима урађеним VMAT RA техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.62$, $p=0.435$) (Графикон 27).

4.5. Компарација вредности планираног циљног волумена (D2, D98, D50, D95)

Компарација вредности D2 –највећа апсорбована доза у минималном волумену за IMRT технику и план зрачења са 3DCRT техником не показује статистички високо значајну разлику.

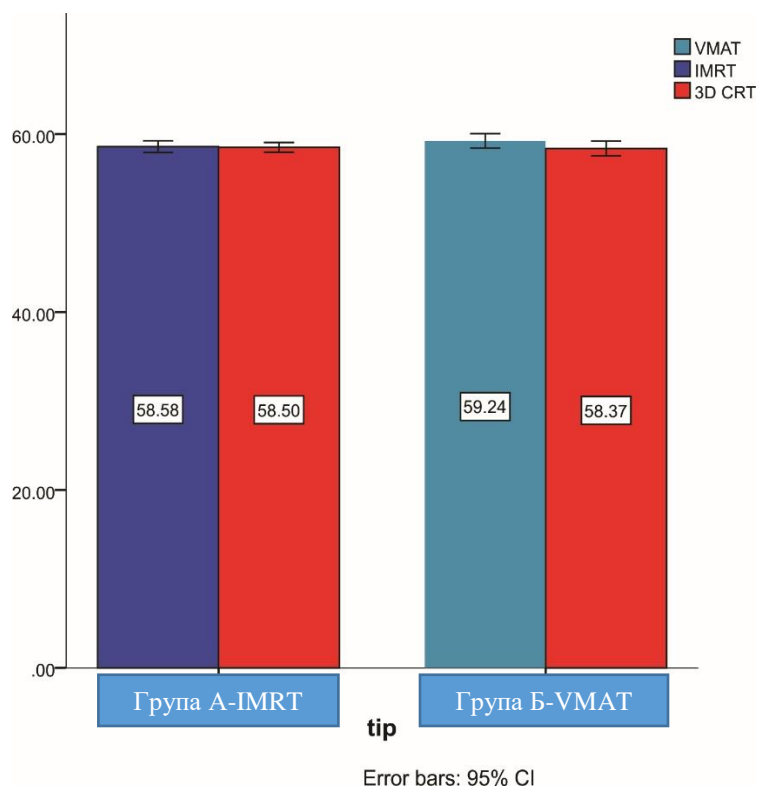
Компарација вредности D2 за VMAT RA технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика разлика ($F=2.63$, $p=0.114$) (Графикон 28). Компарацијом вредности D2 за VMAT RA технику и планове зрачења са IMRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.488$, $p=0.487$).

Графикон 28. Компарација студијске групе А и студијске групе Б у односу вредност D2



Компарацијом вредности D98- (најнижа апсорбована доза у највећем волумену) за IMRT технику и план зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.58$, $p=0.812$). Компарацијом вредности D98 за VMAT RA технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика разлика ($F=7.89$, $p=0.008$) (Графикон 29).

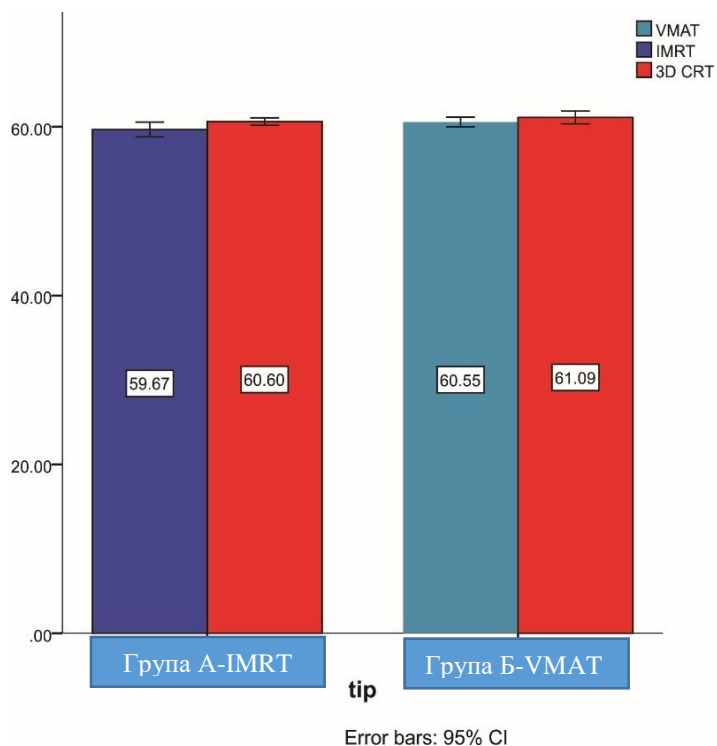
Графикон 29. Компарација студијске групе А и студијске групе Б - вредност D98



Компарација вредности D98 за планове урађене VMAT RA техником и планове зрачења урађене IMRT техником не показује статистички значајну разлику ($F=1.61$, $p=0.209$).

Компарацијом вредности D50 (апсорбована доза која покрива 50% волумена) за IMRT технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом- 3DCRT техником уочава се статистички значајна разлика ($F=5.1$, $p=0.03$). При томе код 3DCRT технике вредност D50 је мало повећана, али је уочена разлика статистички значајна (Графикон 30).

Графикон 30. Компарација студијске групе А и студијске групе Б - вредност D50

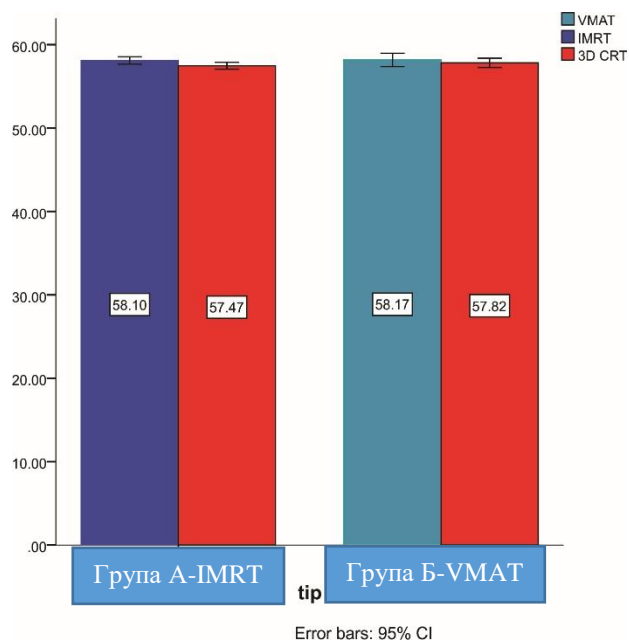


Компарацијом вредности D50 за VMAT RA технику и план зрачења са IMRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=2.95$, $p=0.09$).

Компарацијом вредности D95 за IMRT технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=1.09$, $p=0.303$) (Графикон 31).

Компарацијом вредности D95 за VMAT RA технику и планове зрачења са тродимензионалним приступом 3DCRT не уочава се статистички значајна разлика ($F=0.37$, $p=0.547$) (Графикон 31).

Графикон 31. Компарација студијске групе А и студијске групе Б -вредност D95



Компарацијом вредности D95 за VMAT RA технику и планове зрачења са IMRT техником не уочава се статистички значајна разлика ($F=1.16$, $p=0.285$).

4.6. Компарација волумних вредности циљних волумена

Урађена је компарација радијационих волумена (GTV,CTV,PTV) -базираних на 3D симулацији са радијационим волуменима (iGTV,iCTV,iPTV) -базираних на 4DCT симулацији изражених у cm^3 и еквивалентни сферни дијаметар (ESD) изражених у cm (средња вредност и стандардна девијација) (Табела 12).

Табела 12. Компарација радијационих волумена
3D CT симулација vs 4D CT симулација

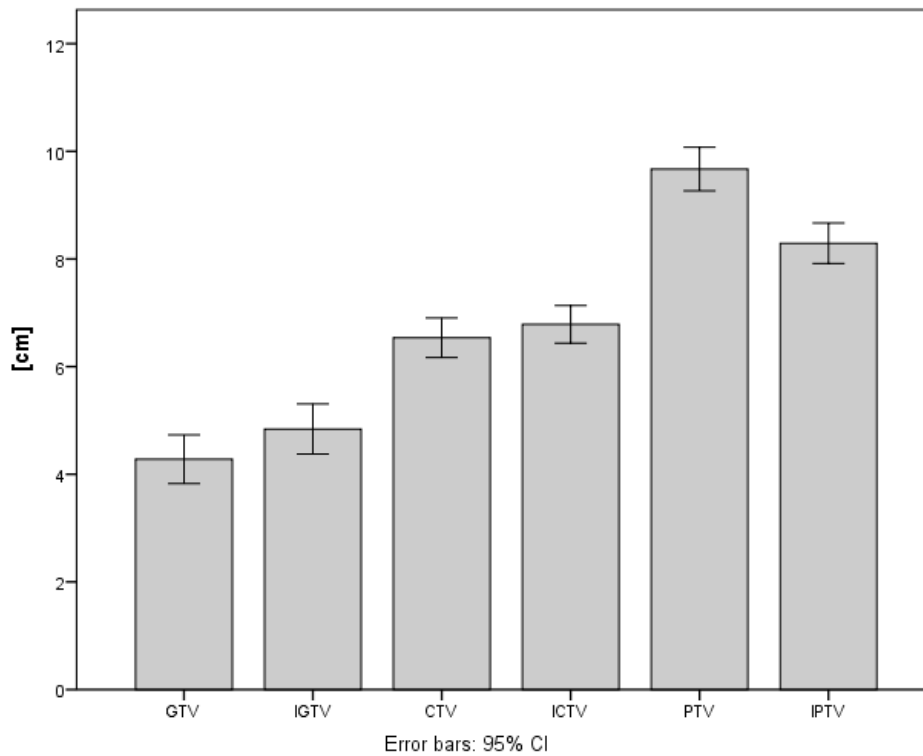
Волумени	Минимум	Максимум	Просек	Ст.Грешка
GTV 3D	1.89	268.07	57.27	8.66
GTV ESD	1.50	8.00	4.28	0.23
iGTV 4D	2.95	320.72	76.96	10.30
iGTV ESD	1.80	8.50	4.84	0.23
CTV 3D	23.15	450.90	166.97	12.89
CTV ESD	3.50	9.50	6.54	0.18
iCTV 4D	23.61	515.82	184.82	13.56
ICTV ESD	3.60	10.00	6.79	0.18
PTV 3D	114.43	1052.83	508.96	28.94
PTV ESD	6.00	12.60	9.67	0.20
iPTV 4D	51.36	794.10	333.54	20.95
IPTV ESD	4.60	11.50	8.29	0.19
LUNGS	1824.21	5529.84	3882.07	103.99
Lungs ESD	5.20	21.90	19.24	0.27

Када је у питању компарација ESD GTV(3D) vs IGTV(4D) уочава се статистички високо значајна разлика ($F=66.33$, $p<0.001$). Резултати показују да IGTV(4D) има значајно веће вредности.

Компарацијом ESD CTV(3D) vs iCTV(4D) уочава се статистички високо значајна разлика ($F=236.5$, $p<0.001$). Резултати показују да iCTV(4D) има значајно веће вредности.

Компарацијом ESD PTV (3D) vs iPTV(4D) уочава се статистички високо значајна разлика ($F=393.26$, $p<0.001$). Резултати показују да PTV (3D) има значајно веће вредности (Графикон 32).

Графикон 32. Компарација волумних вредности циљних волумена изражених у цм (ESD)

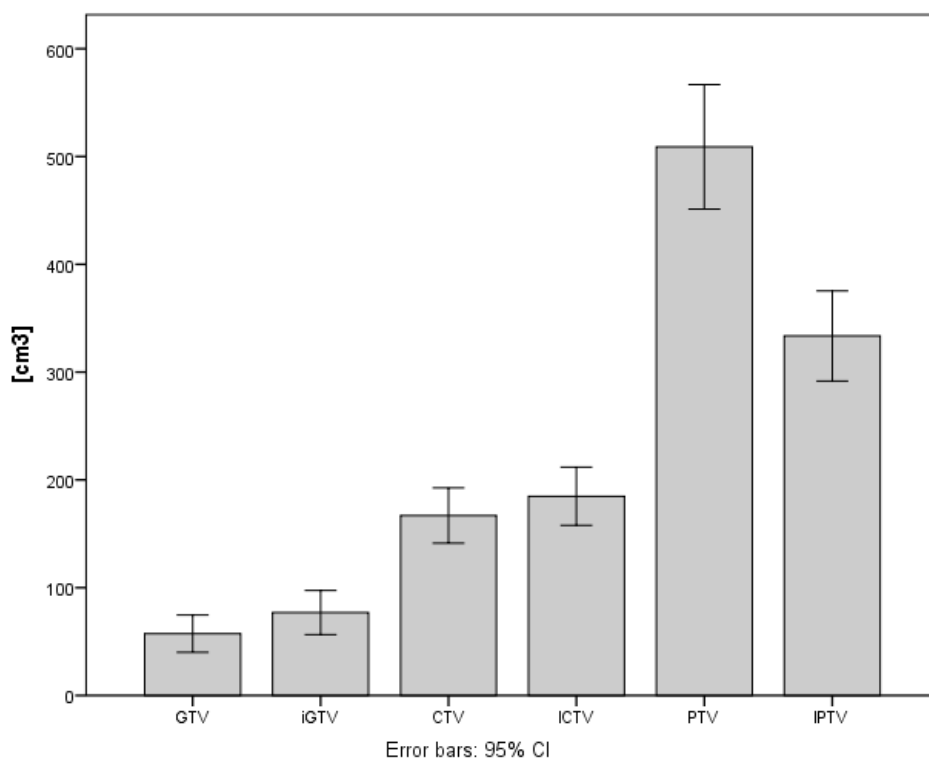


Компарацијом мерених вредности изражених у cm^3 GTV(3D) vs IGTV(4D) уочава се статистички високо значајна разлика ($F=75.85$, $p<0.001$). Резултати показују да IGTV(4D) има значајно веће вредности.

Компарацијом мерених вредности CTV изражених у cm^3 CTV (3D) vs iCTV (4D) уочава се статистички високо значајна разлика ($F=18.15$, $p<0.001$). Резултати показују да iCTV(4D) има значајно веће вредности.

Међутим, компарацијом мерених вредности PTV изражених у cm^3 PTV (3D) vs iPTV (4D) уочава се статистички високо значајна разлика ($F=193.69$, $p<0.001$). Резултати показују да PTV (3D) има значајно веће вредности (Графикон 33).

Графикон 33. Компарација волумних вредности циљних волумена изражених у cm^3



Урађена је и компарација односа **Total lung/Volume** израженог у процентима %:

GTV 3D/Lung Ratio vs iGTV 4D/Lung Ratio, CTV 3D/Lung Ratio vs iCTV 4D/Lung Ratio, PTV 3D/Lung Ratio vs IPTV 4D/Lung Ratio (Табела 13).

Табела 13. Компарација вредности радијационих волумена (средња вредност и стандардна грешка)

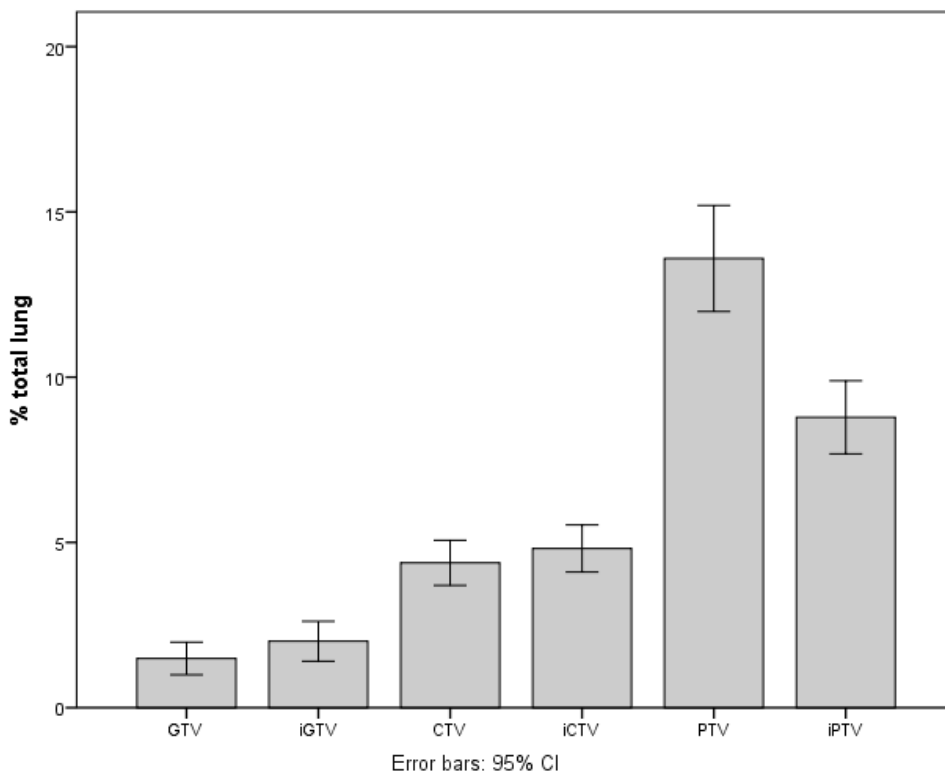
Циљни волумени	dia. [cm]		vol [cm ³]		lung/volume ratio [%]	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
GTV 3D	4.28	0.23	57.27	8.66	1.49	0.25
IGTV 4D	4.84	0.23	76.96	10.30	2.01	0.30
CTV 3D	6.54	0.18	166.97	12.89	4.38	0.34
ICTV4D	6.79	0.18	184.82	13.56	4.82	0.36
PTV 3D	9.67	0.20	508.96	28.94	13.59	0.80
IPTV 4D	8.29	0.19	333.54	20.95	8.78	0.55
	p<001		p<0.001		p<0.001	

Компарацијом односа GTV 3D/Lung Ratio vs iGTV 4D/Lung Ratio уочава се статистички високо значајна разлика ($p < 0.001$). Резултати показују да iGTV 4D/Lung Ratio има значајно веће вредности.

Компарацијом односа CTV 3D/Lung Ratio vs iCTV 4D/Lung Ratio уочава се статистички високо значајна разлика ($p < 0.001$). Резултати показују да iCTV 4D/Lung Ratio има значајно веће вредности.

Компарацијом односа PTV 3D/Lung Ratio vs iPTV 4D/Lung Ratio уочава се статистички високо значајна разлика ($F=393.26$, $p < 0.001$). Резултати показују да PTV 3D/Lung Ratio има значајно веће вредности (Графикон 34).

Графикон 34. Компарација односа Total lung/Volume(GTV,CTV,PTV) односа израженог у процентима %,

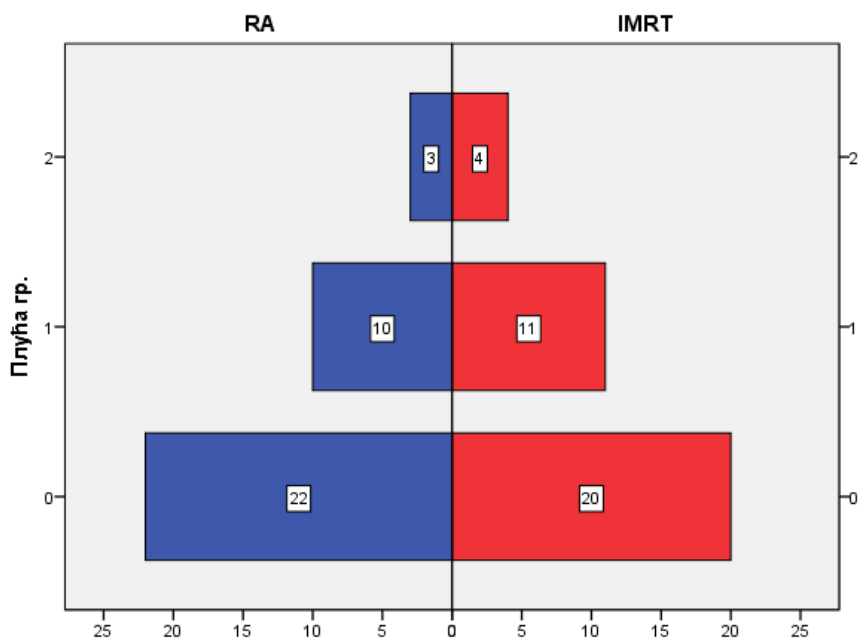


4.7. Компарација акутних и хроничних нежељених ефеката-

4.7.1. Компарација акутних нежељених ефеката -плућа

Анализом градуса акутних нежељених ефеката ефеката на орган од ризика –плућа код пацијената студијске групе А и студијске групе Б код којих је планиран и спроведен радиотерапијски третман VMAT RA ехником и IMRT техником уочавамо да не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=0.29$, $p=0.867$) између ове две студијске групе (Графикон 35).

Графикон 35. Компарација акутних нежељених ефеката –орган од ризика плућа

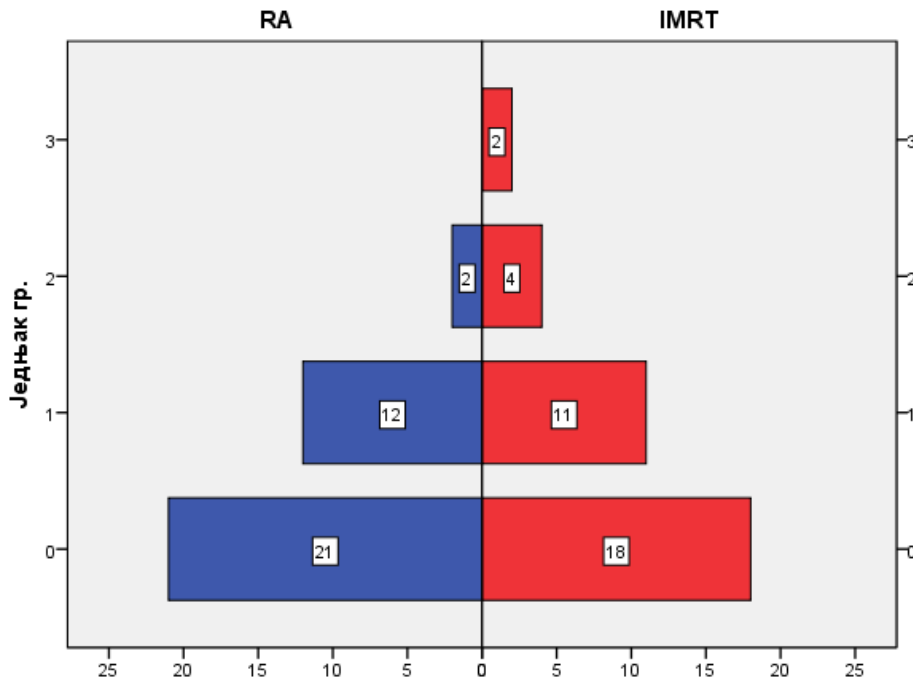


Пацијенти обе студијске групе су развили акутне нежељене ефекте Градус 0-2, ниједан пацијент није развио акутне нежељене ефекте Градуса 3.

4.7.2. Компарација акутних нежељених ефеката –једњак

Анализом градуса акутних нежељених ефеката ефеката на орган од ризика –једњак код пацијената студијске групе А и студијске групе Б код којих је планиран и спроведен радиотерапијски третман VMAT техником и IMRT техником, уочава се да не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=2.94$, $p=0.401$) између ове две студијске групе (Графикон 36).

Графикон 36. Компарација акутних нежељених ефеката –орган од ризика једњак

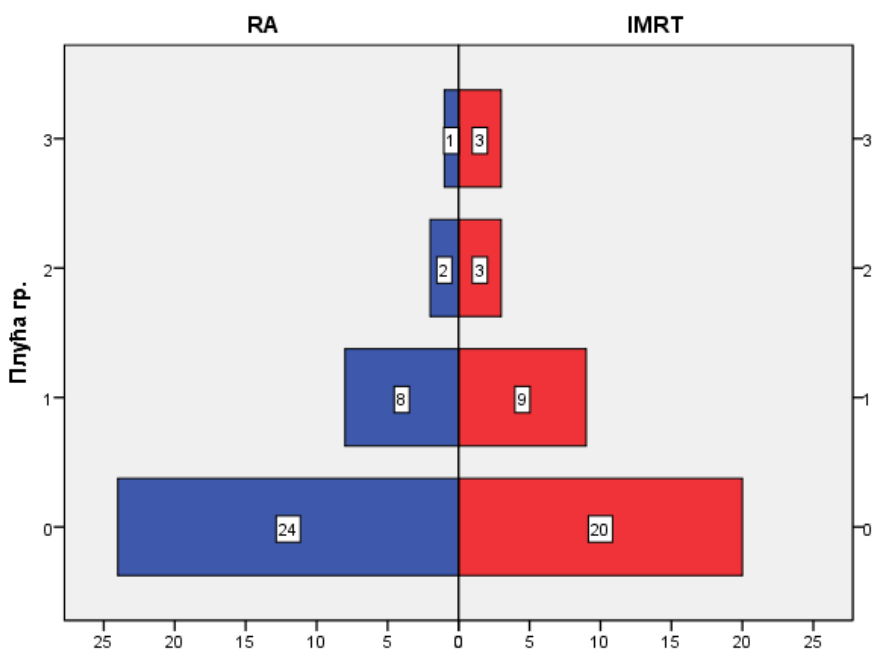


Пацијенти обе студијске групе су развили акутне нежељене ефекте Градус 0-3. Ниједан пацијент у групи код које је спроведен третман VMAT RA техником није развио нежељене ефекте Градуса 3. Два пацијента су развила нежељене ефекте Градуса 3 у групи која је планирана IMRT техником.

4.7.3. Компарација хроничних нежељених ефеката- плућа

Анализом градуса хроничних нежељених ефеката ефеката на орган од ризика –плућа код пацијената студијске групе А и студијске групе Б код којих је планиран и спроведен радиотерапијски третман VMAT техником и IMRT техником уочава се да не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=1.62$, $p=0.654$) између ове две студијске групе (Графикон 37).

Графикон 37. Компарација хроничних нежељених ефеката –орган од ризика плућа

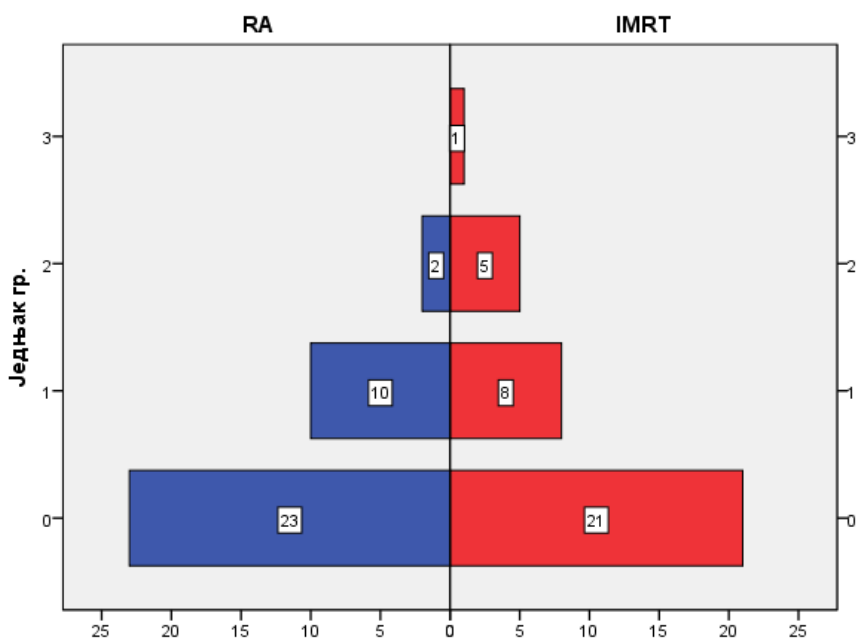


Пацијенти обе студијске групе су развили акутне нежељене ефекте Градус 0-3. Један пацијент у групи код које је спроведен третман VMAT RA техником је развио нежељене ефекте Градуса 3, три пацијента су развила нежељене ефекте Градуса 3 у групи која је планирана IMRT техником.

4.7.4. Компарација хроничних нежељених ефеката -једњак

Анализом градуса хроничних нежељених ефеката ефеката на орган од ризика –једњак код пацијената студијске групе А и студијске групе Б код којих је планиран и спроведен радиотерапијски третман VMAT техником и IMRT техником уочава се да не постоји статистички значајна разлика ($\chi^2=2.59$, $p=0.458$) између ове две студијске групе (Графикон 38).

Графикон 38. Компарација хроничних нежељених ефеката –орган од ризика једњак



Пацијенти обе студијске групе су развили хроничне нежељене ефекте Градус 0-3. Ниједан пацијент у групи код које је спроведен третман VMAT RA техником није развио нежељене ефекте градуса 3. Један пацијент је развио нежељене ефекте градуса 3 у групи која је планирана IMRT техником.

5. ДИСКУСИЈА

Глобалне процене из 2018 године године су показале да је са два милиона регистрованих случајева карцином плућа чинио 18.4 процената умрлих од свих карцинома, те био водећи узрок смрти од карцинома код пацијената мушког и женског пола (59). Код мушкараца је карцином плућа најчешће дијагностикован карцином и водећи узрок смртности у свету (60). Овај податак је у корелацији са резултатима наше студије који показују да је мушки пол био заступљенији у обе студијске групе, без статистички значајне разлике између обе студијске групе. Старосна доб пацијената обе студијске групе је била у распону од 45-80 година.

Основни разлог овако високе стопе морталитета јесте изузетно ниска стопа детекције карцинома плућа у раним стадијима болести. Карцином плућа се обично дијагностикује када је болест у узнапредовалом стадијуму, те радикалан приступ у лечењу није могућ код већине пацијената. Основни фактор ризика за настанак карцинома плућа представља активно пушење (61). Рана дијагноза је кључан фактор неопходан за добру прогнозу ове болести, нажалост подаци показују да се 60%-70% пацијената дијагностикује у узнапредовалом или метастатском стадијуму болести. Основни разлог овако касне дијагнозе болести јесте непостојање скрининг програма (62).

Већина новодијагностикованих карцинома плућа припада групи локално узнапредовалог карцинома плућа (63). Групи локално узнапредовалог карцинома плућа припадају пацијенти III клиничког стадијума болести (IIIA, IIIB, IIIC), према International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/ Union for International Cancer Control (UICC) TNM класификацији.

У нашој студији пацијенти су припадали горе наведени стадијумима, уз уједначен однос пацијената обе групе у односу на клинички стадијум болести.

То је хетерогена група пацијената, третман ових пацијената је изузетно изазован због њихове локалне презентације, посебно у случају узнапредовалих тумора са локалном инфилтрацијом виталних медиастиналних структура и захватањем локорегионалних медиастиналних лимфних чворова. Постоји и значајан потенцијални ризик од рекурентне болести (64).

Ово је и патохистолошки хетерогена група тумора, постоје подаци који показују да пацијенти са патохистолошком дијагнозом сквамозелуларног карцинома плућа имају нешто боље резултате укупног преживљавања када су третирани мултимодалитетним протоколима лијечења, који наравно укључују и радиотерапију. Ови резултати показују веће стопе тенденције за локални и локорегионални релапс у компарацији са Аденокарциномом и Large cell карциномом, посебно микроцелуларним карциномом који имају тенденцију ка развоју системског релапса и системског ширења болести (посебно предилекционо мјесто за дисеминацију је мозак) (65). Укупно петогодишње преживљавање ове групе карцинома је 20%.

Резултати наше студије указују на уједначен однос између студијске групе А и В када је у питању патохистолошки тип тумора.

Без обзира на ове податке стратегија лијечења је идентична за све патохистолошке типове тумора који припадају групи локално узнапредовале болести.

Према актуелним препорукама стандард у третману локално узрапредовалог нересектабилног карцинома плућа је конкурентна радиотерапија са цитотоксичном хемиотерапијом. Ако пацијент није кандидат за овај приступ, индикује се секвенцијална хемио радиотерапија (по завршетку једног модалитета лијечења, наставак лијечења другим модалитетом) (66). Могуће је зависно од процене онколошког конзилијума индикувати радиотерапију као једини вид лечења, посебно код пацијената старије животне доби са придруженим коморбидитетима. У протеклим деценијама ова група пацијената је била третирана 3DCRT конформалном радиотерапијом као стандардном техником уз хемиотерапију, међутим повећава се број радиотерапијских центара који користе IMRT технику у радикалном третману ових пацијената (67). Иако је IMRT техника много комплекснија од 3DCRT технике у погледу планирања и испоруке радиотерапијске дозе, потенцијалне клиничке предиспозиције IMRT технике су презентоване у мултиинституционалним проспективним клиничким студијама (68,69). Волуметријски модулирана зрачна терапија VMAT RA је нова форма IMRT са континуираним измјенама дозе рате, брзине гентрија, и покретима мултилиф колиматора (70). Најважнија предност VMAT у односу на IMRT технику је смањен број мониторинских јединица и и краће време испоруке. Краће време испоруке по фракцији је изузетно важно за туморе код којих је туморски волумен мобилан јер се интрафракцијски покрети тумора повећавају са дужином третмана (71). Клиничке студије су показале дозиметријску предност VMAT RA у компарацији са 3DCRT, и предност везано за мониторинске јединице и вријеме испоруке у компарацији са IMRT техником у третману карцинома плућа (72,73).

У циљу прецизне делинеације циљног волумена планирање радиотерапије IMRT i VMAT RA техником изводи се на основу фузије симулационог 4DCT и претерапијског СТ снимка-4D IMRT, 4D VMAT RA (74). Примјена 4D СТ омогућава регистровање више фаза респираторног циклуса и помјерања тумора (обично 10, у интервалима 0%-100% амплитуде респираторног циклуса) (75). Изузетно је важна правилна селекција пацијената који су кандидати за IMRT, VMAT RA третман. Селекција треба бити урађена након увида у опште стање пацијента. важна је адекватна комуникација са пацијентом и сарадња током процеса симулације. Близина критичних структура-органа од ризика, комплексни циљни волумени, одговарајућа величина тумора могу бити фактори који иду у прилог IMRT, VMAT технике. Имајући у виду све наведено, те да је локорегионални узрапредовали карцином плућа изузетно чест ентитет у клуничкој пракси ова студија је имала за циљ дефинисање оптималне технике зрачења локорегионално узрапредовалог карцинома плућа, указати на важност 4DCT у прецизном дефинисању циљног волумена и дефинисању оптималне технике зрачења. Анализа дозноволумних параметара експозиције органа од ризика, дозноволумних параметара циљног волумена је урађена за све планиране технике зрачења. Такође ова студија је имала за циљ да упореди друге значајне клиничке карактеристике пацијената, те акутне и хроничне нежељене ефекте органа од ризика студијских група пацијената планираних IMRT i VMAT RA техником.

Суштина квалитетног радиотерапијског плана је једноставна- што већа радиотерапијска доза на тумор, уз што мању дозу на органе од ризика.

Евалуација дозноволумних параметара радиотерапијског плана је изузетно важна, јер на тај начин евалуирамо квалитет плана те пратимо оптерећење околних здравих структура-органа од ризика.

Дозно волумни параметар за орган од ризика плућа - V20 (вриједност волумена плућа који прима 20 Греја), је класичан и један од најчешће кориштених дозиметријских параметара, те важан предиктор оштећења плућа и развоја радијационог пнеумонитиса (76).

Graham et al. су показали да се радијациони пнеумонитис Градуса 2 или већи може јавити у 36% пацијената ако вриједност V20 буде већа од 40% (V20>40%) (77).

Студија RTOG 0617 је била великиа мултиинституционална евалуација пацијената са локално узнапредовалим карциномом плућа, спроведена је у интервалу од 2007-2011 године. Од 487 пацијената третираних радиотерапијом, 47% пацијената је планирано IMRT техником, 53% пацијената је третирано 3DCRT техником. IMRT група је имала већи број пацијената клиничког стадијума ПИВ- 38.6%, компарирано са 3DCRT групом- 30,3% (78).

Резултати ове велике проспективне мултиинституционалне студије су имали важан утицај на клиничку праксу, показујући јасно важност IMRT технике у третману локално узнапредовалог карцинома плућа. Иако су пацијенти који су третираны IMRT техником имали лошије прогностичке факторе (већи туморски волумен, већи стадијуми болести) резултати су показали да су пацијенти у IMRT групи испитаника имали еквивалентну вриједност V20 и знатно нижу појаву пнеумонитиса Градуса 3 удносу на групу пацијената планираних 3DCRT техником, укупно двогодошње преживљавање је такође било идентично. Додатно, IMRT техника је редуковала радијациону дозу испоручену на орган од ризика срце, што је у директној вези са повећаним укупним OS (укупним преживљавањем). Дата је препорука за рутинску употребу IMRT технике у третману локално узнапредовалог карцинома плућа како због редукције озбиљног токсичитета на орган од ризика плућа, тако и због редуковане дозе на орган од ризика срце. Упркос предностима које показује IMRT техника, постоји забринутост због продуженог времена испоруке радијационе дозе, као и већег броја мониторинских јединица што потенцијално може повећати нискодозну експозицију пацијента, изазвати ризик потенцијално радијацијом индукованог секундарног малигнитета. VMAT RA техника показује одређене предности у односу на IMRT технику, посебно у погледу краћег времена испоруке и мањег броја мониторинских јединица. Краће време испоруке је важно посебно код тумора који се крећу синхронизовано са дисањем као што је тумор плућа. Краће време трајања третмана је комфорније за пацијента, волумен остаје унутар планираних третманских маргина. Објављени подаци из досадашњих студија који су компарирали VMAT RA и 3DCRT показују супериорност VMAT RA технике када је у питању конформалност испоручене дозе и поштеда органа од ризика укључујући плућа и срце (79).

Компарација дозноволумних параметара органа од ризика плућа у нашој студији је показала да је вредност V20 била статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником у односу на планове урађене IMRT техником, такође ова вредност је статистички била значајно већа код планова урађених 3DCRT техником у односу на планове урађене VMAT RA техником. Резултати су у корелацији са резултатима раније објављених студија које показују супериорност ових техника у односу на 3DCRT технику.

Такође и вредност V5 (волумен плућа који прима више од 5 Греја) представља важан предиктор радијационог пнеумонитиса и повезан је са 1 годишњом инциденцом појаве пнеумонитиса Градуса 3 и већег (3% ако је V5 < 42%, 38% ако је V5 > 42%) (80).

Када је у питању компарација вредности V5 ова вредност је била статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником у односу на планове урађене IMRT техником, такође ова вредност је статистички била значајно већа код планова урађених 3DCRT техником у односу на планове урађене VMAT RA техником.

Следећи важан дозно волумни параметар за евалуацију плана је MLD (mean lung dose) средња доза на плућа (лево и десно).

Препоручено је да MLD буде мање или једнако 20Gy (81). Што је нижа MLD план је прихватљивији, нежељени ефекти мањег интензитета. Компарација вредности средња доза на орган од ризика плућа MLD је показала да је ова вредност била статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT техником у односу на планове урађене IMRT техником, такође ова вредност је статистички била значајно већа код планова урађених 3DCRT техником у односу на планове урађене VMAT RA техником што је у корелацији са раније објављеним студијама које показују супериорност VMAT RA и IMRT технике у односу на 3DCRT технику (82).

Резултати студија које компарирају IMRT и VMAT RA у погледу поштеде органа од ризика су контрадикторни.

У студији која је компарирала IMRT и VMAT планове у третману локално унапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа циљ је био минимизирање дозе на орган од ризика срце и плућа. Евалуиране су дозиметријске разлике у планираној дозној дистрибуцији које утичу на токсичитет везан за третман поредећи IMRT и VMAT RA планове. Резултати студије су показали да је VMAT RA техника показала боље резултате за орган од ризика срце у компарацији са IMRT плановима, док је ова техника према резултатима студије неинфериорна у односу на дозу на орган од ризика плућа у односу на IMRT технику (83).

Chang T et al .су компарирали токсичитет и прелиминарни клинички исход код пацијената са локално унапредовалим карциномом плућа који су лечени VMAT и IMRT техником. 206 пацијената са нересектабилним локално унапредовалим карциномом плућа су били укључени у ову студију-16 пацијената (23.9%) у VMAT групи и 41 пацијент (29.5%) у IMRT групи пацијената су развили симптоматски радијациони пнеумонитис Градуса 2. Двадесет пацијената (29.9%) у VMAT групи пацијената и 33 пацијената (23.7%) у IMRT групи су имали езофагитис Градуса два или више.Једногодишње преживљавање у групи VMAT vs. IMRT је било 56.5% vs.59.9% (84). У закључку ове студије- IMRT и VMAT RA техника се добро подноси без повећане инциденце радијационог пнеумонитиса и езофагитиса, те омогућавају ескалацију дозе у радиотерапијском третману локално унапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа.

У следећој студији Wijsman et al су ретроспективно евалуирали 188 пацијената са дијагнозом локално унапредовалог карцином плућа који су третираны IMRT или VMAT RA техником (85). Резултати су показали ограничен број пацијената са повећаном инциденцом умјереног до значајног акутног токсичитета на орган од ризика –једњак након VMAT технике .Акутни токсичитет на орган од ризика плућа и значајан касни токсичитет је био изузетно низак код пацијента обе групе. Укупно преживљавање се није значајно разликовало између IMRT и VMAT RA групе.

Студија коју су презентовали Xu J et al. евалуирала је дозиметријске параметре те адекватну покривеност планираног циљног волумена код три радиотерапијске технике у третману локално унапредовалог карцинома плућа: Томотерапију,IMRT,VMATRA (86).

Сви дозиметријски параметри који указују на заштиту околних органа од ризика су били компарабилни са Томотерапијом и IMRT техником.

Посебно у субгрупи пацијената са великим радијационим волуменима, VMAT RA техника је омогућила оптималне резултате у компарацији са плановима друге двије технике (IMRT, Томотерапија) без обзира на расподелу дозе или поштеду органа од ризика срце.

Према резултатима ове студије све три евалуиране технике су биле клинички прихватљиве, али VMAT RA техника показује да може бити оптимална терапијска техника у третману локално унапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа

Резултати компарације вредности V20 (дозно волумни параметар за орган од ризика плућа) у нашој студији за IMRT и VMAT технику показују статистички значајно већу вредност код планова урађених IMRT техником, овај резултат је у корелацији са горе поменутом студијом која показује предност VMAT технике. Такође резултати поређења вредности V5 за орган од ризика плућа у нашој студији пацијената планираних IMRT техником са VMAT RA техником не показују статистички значајну разлику ($F=2.07$, $p=0.155$). Иако је IMRT имао нешто већу вредност не може се сматрати значајно различитом од VMAT RA.

Резултати компарације вредности MLD (орган од ризика плућа) у нашој студији за IMRT и VMAT RA технику показују статистички значајно већу вредност код планова урађених IMRT техником. Већ раније је наглашено да вредности V5, V20, MLD чине важне параметре за квалитет радијационог плана те предикторе акутних и хроничних нежељених ефеката (87).

У радиотерапији локално унапредовалог карцинома плућа као што је раније наведено прописују се високе терапијске дозе ранга 60-66 Греја, а са већом радиотерапијском дозом, зависно од локализације тумора и захвећености медиастиналних лимфних чворова постоји могућност ирадијације сигнификантног волумена срца као органа од ризика. Из тог разлога је важно евалуирати експозицију срца током радиотерапијског третмана карцинома плућа ради квалитетније контроле кардијалне токсичности (88).

Раније студије су показале да модерне радиотерапијске технике дају значајан допринос у редукцији кардијалне токсичности у радиотерапији карцинома дојке (89). Систематска анализа модерних техника IMRT, VMAT RA која евалуира експозицију срца током радиотерапијског третмана локално унапредовалог карцинома плућа је слабије заступљена у клиничкој пракси. Два су главна разлога за недостатак оваквих клиничких података: а то су ниско укупно преживљавање ове групе пацијената, те дуг латентни период за развој кардијалних компликација изазваних зрачним третманом. Петогодишње укупно преживљавање пацијената са дијагнозом карцинома плућа -17%, док је стопа преживљавања пацијената са дијагнозом карцинома дојке у локализованом стадијуму 99% (90).

Недавне студије су показале унапријеђено укупно петогодишње преживљавање до 15-20% и средње укупно преживљавање до двије године код пацијената са дијагнозом карцином плућа, понајвише због скрининг програма код високоризичне популације, иновативне циљане терапије код локално унапредовале болести плућа, консолидативне имунотерапије те имплементације иновативних радиотерапијских техника (IMRT, VMAT RA, SBRT) (91). Када су у питању кардиолошки нежељени ефекти, могу се јавити неколико мјесеци након радиотерапијског третмана. Основни фактори који утичу на појаву нежељених ефеката су укупна доза испоручена на орган од ризика срце те ранији кардиолошки коморбидитети. Средња на орган од ризика срце (Mean heart dose) и дозно волумни параметри су важни предиктори укупног преживљавања, зато је важна имплементација софистицираних техника које сигнификантно редукују укупну радиотерапијску дозу испоручену на орган од ризика – срце (92).

Вредности средње дозе MD (Mean dose) на орган од ризика срце повезане са потенцијалним нежељеним ефектима су: MD <10 Gy могућност компликација 4%, MD 10-20 Gy могућност компликација 7%, MD 20 Gy могућност компликација 21% . Потребно је да средња доза на орган од ризика срце буде што нижа (93).

У актуелној студији поређењем средње дозе за орган ризика срце код пацијената планираних IMRT техником, и пацијената планираних 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика при чему је средња доза испоручена на орган од ризика срце значајно већа код 3DCRT планова.

Такође компарацијом средње дозе за орган ризика срце код пацијената планираних VMAT RA техником, и пацијената планираних 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика при чему је средња доза испоручена на орган од ризика срце значајно већа код 3DCRT планова. Када је у питању компарација IMRT и VMAT RA техника зрачења не уочава се статистички значајна разлика. Иако је IMRT имао нешто већу вредност не може се сматрати значајно различитом од VMAT RA.

Увидом у ове резултате јасно је да постоји значајна и сигнификантна редукација средње дозе на орган од ризика срце када се апликују IMRT и VMAT RA техника у поређењу са 3DCRT техником, без статистички значајне разлике између IMRT и VMAT RA технике.

Када су у питању нежељени ефекти везани за орган од ризика једњак, инциденца пролазног акутног езофагитиса GR 3-4 је изузетно ниска < 5% када се радиотерапија апликује као једини модалитет лијечења или секвенцијално са хемиотерапијом, али може бити изузетно висока до 30% у случају конкурентне хемио-радиотерапије (94).

Токсичитет једњака је уобичајена компликација радиотерапијског третмана карцинома плућа. Више студија је показало корелацију токсичитета органа од ризика једњак са дозно волумним параметрима укључујући максималну средњу дозу и волумен једњака који прими 20-70 Греја. Међутим најважнију предиктивни фактор до сада није прецизно дефинисан (95). Дозиметријски предиктивни фактори G3 и вишег токсичитета укључују средњу дозу испоручену на једњак MD (Mean dose) и V50, те су евалуирани у нашој студији.

Студија која је компарирала 3DCRT и IMRT технику показала је повећану инциденцу Градус 3 езофагитиса код пацијената планираних IMRT техником у односу на пацијенте планиране 3DCRT техником, док је инциденца Градус 2 пнеумонитиса код пацијента планираних IMRT техником снижена (96). Више студија је показало да IMRT техника унапређује квалитет живота ових пацијената редукујући пулмонални и езофагеални токсичитет у компарацији са 3DCRT техником (97,98). Choi et al. су презентовали студију која је компарирала VMAT RA технику гдје је на основу резултата указано да оптимизирани планови и дозноволумни параметри карцинома плућа укузују да је VMAT оптимална техника у третману локорегионално узнапредовалог карцинома плућа (99).

У нашој студији компарацијом средње дозе на орган од ризика једњак MED код планова урађених IMRT техником и 3DCRT техником резултати показују да су планови урађени 3DCRT техником имали значајно веће вредности MED. Компарацијом средње дозе на орган од ризика једњак MED код планова урађених VMAT RA техником и 3DCRT техником резултати показују да су планови урађени 3DCRT техником имали значајно веће вредности MED.

Када се компарира вредност V50 за VMAT RA и IMRT технику са 3DCRT техником, уочава се значајно већа вредност код планова планираних 3DCRT техником. Резултати наше студије су у корелацији са горе поменутих студијама које показују супериорност IMRT, VMAT технике у односу на 3DCRT технику.

Поређењем средње дозе на орган од ризика једњак IMRT са VMAT RA приступом уочава се статистички значајна разлика. Код IMRT је уочена значајно већа вредност у односу на VMAT RA, што указује на потенцијалну клиничку предност VMAT RA технике.

Следећи орган од ризика који је неизоставно важан је кичмена мождина. Укупна доза испоручена током радикалног третмана стандардним фракционисањем 2 Греја дневно не сме прећи 50 Греја, у противном се јављају озбиљни ирреверзибилни нежељени ефекти. Редукција укупне дозе на кичмену мождину је изузетно важна (100).

Компарацијом вредности средње дозе (MD) на кичмену мождину код пацијената планираних IMRT техником и VMAT RA техником са групом пацијената планираних 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика при чему је значајно већа вредност код планова планираних 3DCRT техником. То указује на предност клиничке имплементације IMRT, VMAT RA технике у односу на 3DCRT технику.

Када се компарира средња доза на кичмену мождину код пацијената планираних IMRT техником са групом пацијената планираних VMAT RA техником не уочава се статистички значајна разлика. Код IMRT је уочена већа вредност у односу на RA, али уочена разлика није статистички значајна.

Поређењем максималне дозе за кичмену мождину код групе пацијената планиране IMRT и VMAT RA техником у компарацији са 3DCRT техником не уочава се статистички значајна разлика. 3DCRT група пацијената је имала незнатно већу вредност, без статистичке значајности уочене разлике.

Поређењем максималне дозе на кичмену мождину IMRT са VMAT техником уочава се статистички високо значајна разлика. Код IMRT технике је уочена већа вредност у односу на VMAT RA технику.

Важни параметри за анализу радиотерапијског плана су индекс конформалности и индекс хомогености. У раније презентованој студији Xu J et al. евалуирани су дозиметријски параметри, адекватна покривеност планираног циљног волумена код три радиотерапијске технике у третману локално унапредовалог карцинома плућа: Томотерапија, IMRT, VMAT. Резултати компарације ове три технике су показали да VMAT техника омогућава већи индекс конформалности и нижу вриједност индекса хомогености, што упућује на хомогенију и конформалнију дозну дистрибуцију у планираном циљном волумену (101). Средња вриједност индекса конформалности и хомогености за VMAT технику је била сигнификантно супериорна у односу на IMRT и Томотерапију.

Када су у питању високо дозне зоне D2% и ниско дозне зоне (D98%, D95%) Томотерапија је показала сигнификантно ниже вриједности у поређењу са IMRT, VMAT техником, што указује на лошију дозну дистрибуцију у планираном циљном волумену. Студије које су компарирале IMRT и VMAT дају углавном еквивалентну дозну хомогеност, конформалност у планираном циљном волумену (102).

У нашој студији компарацијом вриједности индекса хомогености код пацијената планираних IMRT техником са групом пацијената планираних 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика при чему су планови урађени 3DCRT техником имали већу вредност.

Важно је напоменути што је вредност индекса хомогености ближа 0, план је квалитетнији и хомогенији, овом компарацијом планови IMRT показују већу хомогеност и квалитет. Компарацијом вриједности индекса хомогености код пацијената планираних VMAT RA техником са групом пацијената планираних 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика при чему су планови урађени 3DCRT техником имали већу вредност, што указује на хомогенију дозу код планова урађених VMAT RA техником. Ови резултати су компарабилни са резултатима ранијих студија које показују да IMRT, VMAT омогућавају већу конформалност и хомогеност у циљном волумену у компарацији са 3DCRT техником (103,104).

Када је у питању компарација индекса хомогености код планова урађених VMAT RA и IMRT техником уочава се статистички високо значајна разлика, IMRT је имао значајно већу вредност индекса хомогености у односу на VMAT, што указује на хомогенију испоручену дозу код планова урађених VMAT RA техником.

Компарацијом индекса конформалности код планова урађених и IMRT и VMAT RA техником са плановим урађеним 3DCRT техником уочава се статистички високо значајна разлика при чему су 3DCRT планови показали статистички значајну већу вредност. Компарацијом вриједности индекса конформалности код планова урађених IMRT и VMAT RA техником не уочава се статистички значајна разлика. IMRT је имао незнатно већу вредност индекса конформалности у односу на VMAT RA, што указује да нема разлике у конформалности испоручене радиотерапијске дозе код ове две технике зрачења, што је конзистентно са резултатима раније објављених студија.

Евалуација високо дозне зоне D2% и ниско дозне (D98%,D95%) вредности који показују покривеност планираног циљног волумена у актуелној студији је показала да нема статистички значајне разлике у покривености планираног циљног волумена када се компарира студијска група која је планирана IMRT техником са студијском групом која је планирана VMAT RA техником. Обе технике имају квалитетну и адекватну покривеност планираног циљног волумена. Такође и компарација вриједности D50 (средња вредност на планирани циљни волумен) показује да нема статистички значајне разлике између ове две технике.

Основни предуслов за имплементацију ових иновативних техника IMRT и VMAT RA као што је већ раније наведено је 4DCT симулација. Чињеница је да су дисајни покрети присутни током целог радиотерапијског третмана, те ако исти нису укалкулисани у овај просес, могу бити узрок артефаката и непрецизности у прецизној локализацији тумора, делинеацији те коначно прецизној испоруци радиотерапијске дозе (105). 4DCT симулација и 4D радиотерапија прате и компензују покрете тумора током радиотерапијског третмана те последично минимизирају дозу испоручену на околна здрава ткива посебно критичне структуре у околини циљног волумена, те омогућавају испоруку максималне дозе на циљни волумен. Чак штавише 4DCT базирана делинеација радијационог волумена за сваког пацијента омогућава инкорпорацијом респираторних покрета, смањење планираног циљног волумена, те последично редукују радијационе дозе коју ће примити органи од ризика (106). У суштини, овакав начин планирања гдје су 4DCT симулација и радиотераписки третман синхронизовани са респираторним циклусом даје могућност за максималну прецизност у испоруци дозе на циљни волумен те редукују CTV-PTV маргине (107).

Код пацијената са дијагнозом локално узнатредовали карцином плућа и великим туморским волуменима изузетно је важно минимизирати дефинитивни планирани циљни волумен, јер са већим радијационим волуменом последично околни органи од ризика су више изложени ризику од настанака нежељених ефеката како акутних тако и хроничних. Различити аутори су презентовали резултате студија које показују да инкорпорација респираторних покрета и покрета тумора у процес симулације, планирања и испоруке третманске дозе чини важан фактор за прецизност самог третмана и даје могућност смањења планираног циљног волумена.

Ahmed и сарадници су евалуирали да ли 4DCT симулација унапређује покривеност циљног волумена у радиотерапији карцинома плућа те показали супериорност у поређењу са 3D симулацијом (108).

Internal iGTV 4D (макроскопски циљни волумен формиран на 4DCT симулацијом) је био сигнификантно већи него GTV 3D (макроскопски циљни волумен формиран класичном СТ симулацијом), како за примарни тумор тако и за лимфне чворове, било комбиновано или одвојено.

Резултати у нашој студији су идентични-волумне вриједности iGTV 4D изражене у cm^3 и ESD iGTV 4D изражен у cm су били сигнификантно већи у компарацији са GTV 3D. Овакви резултати су очекивани имајући у виду да iGTV 4D настаје делинеацијом GTV у десет дисајних фаза, за разлику од GTV 3D који се делинеира у фази слободно дисање.

Такође, волумне вредности iCTV 4D (Клинички циљни волумен формиран 4DCT симулацијом) изражене у cm^3 и ESD iCTV 4D изражен у cm су били сигнификантно већи у компарацији CTV 3D (Клинички циљни волумен формиран класичном СТ симулацијом). Даља евалуација урађена у нашој студији је показала статистички значајну разлику између PTV 3D формираног стандардном СТ симулацијом vs. iPTV 4D (Планирани циљни волумен формиран 4DCT симулацијом).

Волумне вредности и еквивалентно сферни дијаметар iPTV 4D је био сигнификантно редукован код пацијената чије је планирање урађено 4D симулацијом. PTV 3D у оба случаја је био сигнификантно већи него iPTV 4D. То је врло значајан резултат. Више аутора је објавило резултате студија који показују да инкорпорација туморских покрета у процес симулације, планирања и испоруке радиотерапијске дозе, даје могућност редукације PTV те последично редукацију укупне дозе на органе од ризика (109, 110). Matsuo et al. су показали да је велики планирани циљни волумен један од најважнијих фактора за настанак радијационог пнеумонитиса (111). Нерандомизирама студија је показала да адаптивна радиотерапија која укључује покрете тумора у процес симулације и радиотерапијски третман редукује планиране циљне волумене у просјеку 199 cm^3 ($599-400 \text{ cm}^3$) те води до смањења средње дозе на плућа (14.4-12.6 Греја) и (22-18%) редукује настанак радијационог пнеумонитиса (112). Клинички ефекат 14% редукације величине планираног циљног волумена је важан код изузетно великих циљних волумена већих од 300 cm^3 , код којих редукација 14% кореспондира са редукацијом са 42 cm^3 .

Ueyama et al. су показали да и велики планирани циљни волумен као и велики PTV /Total Lung однос су били сигнификантно повезани са настанком радијационог пнеумонитиса (113).

У нашој студији резултати компарације PTV 3D/Total Lung Ratio (однос планираног циљног волумена и укупног волумена плућа израженог у процентима) базиране на 3D симулацији vs. iPTV 4D /Total Lung Ratio базиране на 4D СТ симулацији показују да је PTV 3D имао сигнификантно већи волумен изражено у процентима.

То је врло важан резултат, јер смањени радијациони волумен потенцијално даје могућност редукције укућних и хроничних нежељених ефеката органа од ризика.

Клиничке студије показују да смањена доза на орган од ризика плућа, чак и за врло ниске дозе меже резултирати у мањем степену пулмоналних компликација и нежељених ефеката (114). На темељу ових резултата, наша студија показује бенефит 4D CT симулације у односу на 3DCRT симулацијом базирану делинеацију, у погледу редукције величине дефинитивног планираног циљног волумена.

Када су у питању нежељени ефекти радиотерапијског третмана, већ поменута студија RTOG 0617 даје важне резултате који указују на редукцију токсичитета посебно пнеумонитиса те снижену дозу на орган од ризика срце те унапређен квалитет живота код пацијената планираних IMRT техником у компарацији са 3DCRT. Велика рандомизирана студија која је евалуирала укупно преживљавање и нежељене ефекте радиотерапијског третмана код пацијената са микроцелуларним карциномом плућа који су имали зрачни третман једном или два пута дневно је показала да имплементација IMRT технике има клинички бенефит у смислу редукције токсичитета на једњак градуса 3 и редукцију токсичитета на орган од ризика плућа код обе групе испитаника (115).

Рандомизирана PROCLAIM студија која је евалуирале ефектне комбиноване цитотоксичне терапије и радиотерапије у третману локално иузнапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа је је показала клинички бенефит IMRT технике у смислу сниженог токсичитета у односу на 3DCRT (116). Ретроспективно истраживање клиничких ефеката и токсичитета технике VMAT је показало да ова техника даје могућност испоруке радикалне дозе уз прихватљив ниво токсичитета (117). Следећа студија показује да је квалитет живота пацијената унапријеђен у смислу минимизирања токсичитета везаног за радиотерапијски третман (пнеумонитис) када се апликује IMRT техника у третману локално иузнапредовалог карцинома плућа (118). Резултати студија које компарирају IMRT и VMAT RA у погледу поштеде околних органа од ризика су контрадикторни. На пример, у случају дозе на орган од ризика плућа Verbakel et al. су показали компарабилне вриједности V20 за обе технике, док Imano et al. указују на предност VMAT RA технике у погледу редукције дозе на плућа, те смањене инциденце радијационог пнеумонитиса (119, 120).

VMAT техника је показала високу локалну контролу болести и низак ризик компликација на околним органима у студији Yamashita et al (121). Доза на орган од ризика срце је била редукована у VMAT плановима компарираним са 3DCRT техником. VMAT техника према овој студији показује бољу ефикасност у испоруци дозе, боље оптимизован квалитет плана за дозно волумни хистограм и бољу конформалност. Студија која је евалуирала утицај дозно волумних параметара на укупно преживљавање и токсисцитет код пацијената код којих је планиран радиотерапијски третман локално иузнапредовалог карцинома плућа IMRT или VMAT техником је показала да обе технике постижу препоручене дозно волумне параметре и резултате компарабилне са већ објављеним студијама. Закључак ове студије наводи да је потребно индивидуализовати приступ при одабиру адекватне технике(122).

Резултати актуелне студије показују да није било статистички значајне разлике у акућним нежељеним ефектима на орган од ризика плућа.

Акутни нежељени ефекти су били Градус 0, Градус 1 и Градус 2, ниједан пацијент у обе студијске групе IMRT и VMAT техника није развио акутне нежељене ефекте Градуса 3.

Није било статистички значајне разлике у акутним нежељеним ефектима на орган од ризика једњак изеђу ове две студијске групе који су били Градус 0, Градус 1, Градус 2, Градус 3. Ниједан пацијент у студијској групи VMAT није развио акутне нежељене ефекте Градус 3, док су 2 пацијента у студијској групи IMRT техника развили акутне нежељене ефекте Градус 3.

Када је у питању компарација хроничних нежељених ефеката на орган од ризика плућа студијске групе пацијената планираних IMRT техником са студијском групом планираном VMAT техником, није било статистички значајне разлике.

Пацијенти су имали хроничне нежељене ефекте Градус 1, Градус 0, Градус 2. Један пацијент у студијској групи планираној VMAT техником је развио хроничне нежељене ефекте Градус 3, док су 3 пацијента у студијској групи планираној IMRT техником развили нежељене ефекте Градуса 3.

Резултати актуелне студије показују да није било статистички значајне разлике у хроничним нежељеним ефектима на орган од ризика једњак када су у питању ове две студијске групе. Хронични нежељени ефекти су били Градус 0, Градус 1, Градус 2, само један пацијент у студијској групи планираној IMRT техником је развио нежељене ефекте Градуса 3, ниједан пацијент у студијској групи планираној VMAT техником није развио хроничне нежељене ефекте Градуса 3.

Препоруке за клиничку праксу и даља истраживања:

Локално узапредовали карцином плућа чини хетерогену групу пацијената која укључује туморе са узапредовалом локалном инфилтрацијом, ипсилатералним или контралатералним медиастиналним лимфатицима, те се сматрају нересектабилним. Третман овако великих комплексних волумена је изузетно захтеван, изузетан је изазов испорука радикалне радијационе дозе уз што бољу поштеду околних критичних структура – органа од ризика. 3DCRT техника уз класичну СТ симулацију током слободног дисања је дуги низ година била стандард у радиотерапији локално узапредовалог карцинома плућа, велики број центара и даље користи 3DCRT технику као доминантну технику у свакодневном раду.

Имплементација IMRT, VMAT RA технике у свакодневни рад захтева значајна улагања у додатну опрему (4DCT симулатор – 4DCT симулација), додатно време за процес планирања и испоруку третмана, обуку радиотерапијског тима, међутим резултати наше студије и раније наведених студија показују значај имплементације IMRT, VMAT RA технике и 4D CT симулације у третману локално узапредовалог карцинома плућа.

Резултати наше студије показују зашто 4DCT симулација и технике које се заснивају на 4DCT симулацији постају императив у радиотерапији локално узапредовалог карцинома плућа. Сама инкорпорација дисајних покрета у процес симулације, планирања и спровођења радиотерапијског третмана говори о могућности планирања прецизног третмана уз смањену могућност системске грешке.

Резултати наше студије показују могућност редукције дефинитивног планираног циљног волумена код техника IMRT и VMAT RA базираних на 4DCT симулацији у односу на класичну CT симулацију и 3DCRT технику, што уз прецизност третмана доноси нови квалитет у радиотерапији карцинома плућа као и потенцијално нижи токсичитет радиотерапијског третмана.

IMRT, VMAT RA технике које се базирају на 4DCT симулацији анализом дозноволумних параметара експозиције органа од ризика плућа, органа од ризика једњак, органа од ризика срце и кичмена можина показују да су вредности дозно волумних параметара у свим случајевима биле значајно веће код планова урађених 3DCRT техником што указује на потенцијално већи токсичитет на органе од ризика. Резултати студије указују на хомогенију дистрибуцију радиотерапијске дозе у циљном волумену код планова урађених VMAT RA, IMRT техником у односу на 3DCRT технику

Важан сегмент наше студије је компарација IMRT и VMAT RA технике, резултати досадашњих студија су контрадикторни и нема јасног консензуса која је техника ефикаснија у третману локално унапредовалог карцинома плућа. Резултати наше студије показују статистички значајно веће вредности дозноволумног параметра V20 и MLD –средња доза органа од ризика плућа као и максималне дозе на орган од ризика кичмена можина у студијској групи планираној IMRT техником, што указује на потенцијални дозиметријски бенефит VMAT RA технике. Није било статистички значајне разлике између IMRT и VMAT RA технике када је компарирана вредност средње дозе на орган од ризика срце и средња доза на орган од ризика кичмена можина. Планови урађени IMRT техником су имали статистички значајно већу вриједност индекса хомогености у односу на VMAT планове што указује на хомогеније планове урађене VMAT RA техником, није било статистичке разлике када је компариран индекс конформалности- обе технике дају адекватну конформалност дозе у циљном волумену. Међутим компарација акутних нежељених ефеката на орган од ризика плућа и једњак показује да нема статистички значајне разлике између ове две технике, такође компарација хроничних нежељених ефеката на орган од ризика једњак и плућа IMRT и VMAT RA технике показује да нема значајне разлике између ове две технике.

Моје завршно разматрање и питања за будућа истраживања:

IMRT и VMAT RA техника базиране на 4DCT симулацији постају стандард у савременом планирању радиотерапијског третмана карцинома плућа. Међутим, дилема је које је од ове две технике ефикаснија. Да ли дозиметријски бенефити који показује VMAT RA техника у актуелној студији без клинички верификоване разлике у нежељеним ефектима даје за право да VMAT RA техника може бити препоручена као оптимална?

Да ли резултати студије који указују на хомогеније испоручену дозу код VMAT RA технике, без разлике у конформалности испоручене дозе између VMAT RA и IMRT технике дају предност једној од ове две технике?

Да ли краће време испоруке VMAT RA технике и мањи број мониторинских јединица у односу на IMRT технику могу имати утицај на избор оптималне технике?

Несумњиво је да будућа истраживања требају бити усмерена ка што већем броју проспективних студија са дужим периодом праћења ради јасније евалуације ефикасности и стопе токсичитета ове две технике.

Резултати ретроспективних студија требају бити инкорпорирани у евалуацију ефикасности ових техника. Раније је већ дефинисана важна улога 4DCT симулације у планирању и спровођењу IMRT и VMAT RA технике. Уз јасну стратификацију група у односу на величину и локализацију тумора (централно, периферно), коморбидитете, могли би се добити прецизни закључци и јасне препоруке везане за избор оптималне технике у третману локално узнапредовалог карцинома плућа.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Из претходно изложених резултата можемо донети следеће закључке:

1. Мушки пол је био заступљенији у обе студијске групе, без статистички значајне разлике између обе студијске групе (уравнотежен број пацијената мушког и женског пола).
2. Старосна доб пацијената обе студијске групе је била у распону од 45-80 година, највећи проценат пацијената у старосној доби 60-70 година у којој добној групи је био и највећи број испитаника, њих 49.2%.
3. Код обе студијске групе пацијената највећи број пацијената је био у клиничком стадијуму болести IIIA -(62%), стадијуму IIIB - 33.8%, стадијуму IIIC - 4.2% . Није било статистички значајне разлике између обе студијске групе, што указује на уједначен однос пацијената обе групе у односу на клинички стадијум болести.
4. Доминантан патохистолошки тип тумора у обе студијске групе је био сквамозелуларни карцином (SCCA) 53.5% пацијената , Аденокарцином плућа дијагностификован код 33,8% микроцелуларни тип тумора 12.7% пацијената. Резултати указују на уједначен однос између студијске групе А и В када је у питању патохистолошки тип тумора
5. Између студијске групе А и В није нађена статистички значајна разлика када је у питању ECOG перформанс статус пацијената. Највећи број пацијената 61% припада групи ECOG перформанс статуса 1, док је код 35.6 % пацијената верификован ECOG перформанс статуса 0, док 2,86% пацијената припада групи перформанс статуса 2.
6. Тумори су у обе студијске групе чешће били локализовани са десне стране (60,5%), локализација тумора лево је верификована код 39.4% пацијената, централна локализација тумора је верификована код 59.1% пацијената, периферна локализација код 40.8% пацијената. Резултати указују на уједначен однос обе студијске групе без статистички значајне разлике.
7. PET CT као улазно дијагностички параметар није урађен код 54.2 % испитаника , док је код 45.7 % пацијената урађен PET CT као улазно дијагностички параметар, без статистички значајне разлике између студијске групе А и В.

8. Доминантан број пацијената обе студијске групе је примао хемиотерапију као дио мултимодалитетног лијечења 66.2%, код 33.8% пацијената није апликована хемиотерапија. Резултати указују уједначен однос пацијената обе студијске групе без статистички значајне разлике.

9. Између студијске групе А и В није нађена статистички значајна разлика у односу на Хроничну обструктивну болест плућа (НОВР) као придружену болест. Већи број пацијената 63.38% није имао хроничну опструктивну болест плућа као придружену болест, у односу на број пацијената који су имали НОВР као придружену болест 36,62%

10. Анализа резултата показује да је вредност дозно волумног параметра V5 (орган од ризика плућа) статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT у компарацији са плановима урађеним IMRT и VMAT RA техником. Нижа вриједност V5 указује на квалитетнији план зрачења, те потенцијално нижи токсичитет. Компарацијом вредности V5 за VMAT RA технику и планове зрачења са IMRT техником није уочена статистички значајна разлика.

11. Анализа резултата показује да је вредност дозно волумног параметра V20 (орган од ризика плућа) статистички значајно већа код планова урађених 3DCRT у компарацији са плановима урађеним IMRT и VMAT RA техником. Компарацијом вредности V20 за VMAT RA технику и планове зрачења са IMRT техником уочена је статистички значајна разлика. Код IMRT је уочена значајно већа вредност у односу на VMAT RA, што указује на потенцијални бенефит VMAT RA технике.

12. Компарација вредности параметра средња доза на орган од ризика плућа (MLD) показује статистички значајно већу вредност код планова урађених 3DCRT техником у односу на IMRT и VMAT RA технику. Када је у питању компарација IMRT и VMAT RA технике, вредност MLD је статистички значајно већа код групе планиране IMRT техником, што указује на потенцијални бенефит VMAT RA технике.

13. Компарација вредности параметра средња доза на орган од ризика срце (MHD) показује статистички значајно већу вредност код планова урађених 3DCRT техником у односу на IMRT и VMAT RA технику. Када је у питању компарација IMRT и VMAT RA технике, није било статистички значајне разлике вредности средње дозе на орган од ризика срце.

14. Компарација вредности параметра V50 (орган од ризика једњак) показује статистички значајну разлику, код 3DCRT технике вредност V50 је статистички значајно већа у односу на IMRT и VMAT RA технику. Даље, компарација IMRT и VMAT RA технике показује статистички значајно већу вредност V50 у студијској групи планираној IMRT техником.

15. Компарација вредности параметра средња доза на орган од ризика једњак (MED) показује статистички значајну разлику, код 3DCRT технике вредност MED је статистички значајно већа у односу на IMRT и VMAT RA технику. Даље, компарација IMRT и VMAT RA технике показује статистички значајно већу вредност MED у студијској групи планираној IMRT техником.

16. Постоји статистички значајна разлика између IMRT, VMAT RA и 3DCRT технике када је у питању компарација вредности средња доза на орган од ризика- кичмена мождина. 3DCRT техника показује значајно веће вредности. Није било статистички значајне разлике између IMRT и VMAT RA технике у односу на средњу дозу-кичмена мождина.

17. Резултати показују да не постоји статистички значајна разлика између IMRT .VMAT RA технике и 3DCRT технике када је у питању компарација вредности максимална доза на орган од ризика- кичмена мождина. Статистички значајна већа вредност се уочава код IMRT технике у односу на VMAT RA.

18. Постоји статистички значајна разлика између IMRT,VMAT RA и 3DCRT технике када је у питању компарација вредности индекса хомогености (HI). 3DCRT техника показује значајно веће вредности индекса хомогености у односу на IMRT и VMAT RA технику. Планови урађени IMRT техником су имали статистички значајно већу вредност индекса хомогености у односу на VMAT планове што указује на хомогеније планове урађене VMAT RA техником.

19. Компарација вредности индекса конформалности (CI) између групе планиране IMRT техником и групе која је планирана VMAT RA техником не показује статистичку значајну разлику.

20. Резултати компарације вредности планираног циљног волумена D2%, D98%, D50%, D95% између IMRT,VMAT RA и 3DCRT технике не показују статистички значајну разлику. Није било статистички значајне разлике планова урађених IMRT и VMAT RA техником када су компарирани ове вредности.

21. Постоји статистички значајна разлика између циљних волумена базираних на 3DCT симулацији и 4D CT симулацији.

Дефинитивни планирани циљни волумен PTV (3D) је имао сигнификантно веће вредности изражене у cm^3 у односу на iPTV (4D). Еквивалентни сферни дијаметар планираног циљног волумена ESD PTV (3D) је имао сигнификантно веће вредности у односу на iPTV(4D).

22. Постоји статистички значајна разлика између PTV3D/Total Lung Ratio (однос планираног циљног волумена и укупног волумена плућа израженог у процентима) базиране на 3D симулацији vs. iPTV 4D /Total Lung Ratio базиране на 4D CT симулацији која показује да је PTV 3D имао сигнификантно већи волумен изражено у процентима.

23. Није било статистичке значајне разлике између студијске групе А и студијске групе В када су у питању акутни нежељени ефектни на орган од ризика једњак и орган од ризика плућа.

24. Није било статистички значајне разлике између студијске групе А и студијске групе В када су у питању хронични нежељени ефекти на орган од ризика једњак и орган од ризика плућа.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 countries. *A Canc Jour for Clinic* 2021; 71(3):209-249.
2. Mahabadi N, Goizueta AA, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lung Pleura and Mediastinum. 2021 Oct 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30085590.
3. Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States *JAMA Oncol* 2021; 7(2):302–304.
4. Xing PY, Zhu YX, Wang L, Hui ZG, Liu SM, Ren JS et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med.* 2019 Jul; 8(8):4055-4069.
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nikolson AG. Introduction to 2015 World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1240-1242.
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors in chief. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th edition, Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
7. Postmus P E, Kerr K M, Oudkerk M, Senan S, Waller D A, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow up. *Annals of Oncol.* 2017; 28 : (4):iv1-iv21.
8. Rami Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW-Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:138-155.
9. Ettinger DS, Wood DE, Aisner LD, Akerley W, Bauman R J, Bharat A. et al. NCCN guidelines Insights: Non –small cell lung cancer version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3): 254-266.
10. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard-versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(7): 706–714.
11. Glazer M, Elicin O, Ramella S et al. Radio (chemo) therapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Eur Respir Rev* 2016; 25(139): 65-70.
12. Falkson CB, Vella ET, Yu E et al. Guideline for radiotherapy with curative intent in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer. *Curr Oncol* 2017; 24:e44-e49.
13. Fromm S, Rottenfusser, Berger D et al. 3D conformal radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer- a single center experience. *Radiol Oncol* 2007; 41(3):133-43.
14. Sonnicksen MA, Oro F, Yan B, Desai A, Wu AJ, Shi W, Zhang Z, Gelblum DY, Paik PK, Yorke ED, Rosenzweig KE, Chast JE, Rimner A. Identifying the Optimal Radiation Dose in Locally Advanced Non-Small-cell Lung Cancer Treated With Definitive Radiotherapy Without Concurrent Chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2018 Jan; 19(1):e131-e140.

15. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(3):741–747.
16. Xiao-Cang Ren, Yue E Liu, Jing Li, Qiang Lin. Progress in image –guided radiotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *World J Radiol* 2019;11(3): 46-54.
17. Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective. *Radiat Oncol J* 2018; 36(2):171 doi: 10.3857/roj.2018.00122.e1.
18. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ et al. A critical review of recent developments in radiotherapy for non small-cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2016; 11(1):115.
19. Hu X, He W, Wen S et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PloS One* 2016;11(4):e0151988.
20. Kong M, Hong SE. Comparison of survival rates between 3D conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Oncotargets Ther* 2016;9:7227-7234.
21. Yom SS, Liao Z, Liu HH. Initial evaluation of treatment related pneumonitis in advanced stage non small cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radio therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 94-102.
22. Fondevilla Soler A, López-Guerra J L, Dzugashvili M, Sempere Rincon P, Sautbaut A, Castaneda P et al. Outcome and toxicity of intensity modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Trans Oncol* 2017; 19 (12):1469-1477.
23. Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, Chang YU, Bucholz TA, Smith BD. Intensity modulated radiotherapy for stage III non –small cell lung cancer in the United States: predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer* 2013;82(2):252-9.
24. Jin X, Lin B, Chen D et al. Safety and outcomes of volumetric modulated arc therapy in the treatment of patients with inoperable lung cancer. *J Cancer* 2019;10(13): 2868-2873.
25. Zhao N, Yang R, Wang J, Zhang X, Li J. An IMRT/VMAT technique for non small cell lung cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015:613060 doi: 10.1155/2015/613060.
26. Bree Id, van Hinsberg MG, van Veelen LR. High dose radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer: Comparison of volumetric modulated arc therapy, dynamic IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Med Dosim* 2012;37:353-7.
27. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S et al. Standard -dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB mon-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomized, two by two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2):P187-199.
28. Ong CL, Verbakel WF, Cuijpers JP et al. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: A comparison of volumetric modulated arc therapy with three other delivery techniques. *Radiation Oncol* 2010;97:437-42.

- 29.** Rao M, Yang W, Chen W et al. Comparison of ELEKTA VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: Plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010;37(3):1350-9.
- 30.** Steiner E, Shieh CC, Caillet V, Booth J, O'Brien R, Briggs A et al. Both four dimensional computed tomography and four dimensional computed cone beam computed tomography under-predict lung target motion during radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019;135:65-73.
- 31.** Ono T, Nakamura M, Hirose Y, Kitsuda K, Ono Y, Ishigaki T, Hiraoka M. Estimation of lung tumor position from multiple anatomical features on 4D-CT using multiple regression analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2017; 18(5):36-42.
- 32.** Knybel L, Cvek J, Molenda L, Stieberova N, Feltl D. Analysis of lung tumor motion in a large sample: Patterns and factors influencing precise delineation of internal target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 96(4):751–758.
- 33.** Molitoris K.J, Diwanji T, Snider W J, Mossahebi S, Samantha S, Badiyan N S et al. Advances in the use of motion management and image guidance in radiation therapy treatment for lung cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10 (21):S2437-S2450.
- 34.** International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy. ICRU report 50. Bethesda, MD :ICRU 1995.
- 35.** International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity modulated radiation therapy. ICRU report 83. Bethesda, MD ICRU;2010.
- 36.** Walter MA. The Role of Positron Emission Tomography–Computed Tomography in the Workup of Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* 2019; 2(11):e1915873.
- 37.** Yegya-Raman, N, Reyhan M, Kim S, Deek M P, Yue N, Zou W et al. Association of Target Volume Margins with Locoregional Control and Acute Toxicities for Non-small cell lung cancer Treated With Concurrent Chemoradiation Therapy. *Practical radiation oncology* 2019; 9(1): e74–e82.
- 38.** Mercieca S, Belderbos A.J, van Herk M. Challenges in the target volume definition of lung cancer radiotherapy. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(4):1983-1988.
- 39.** Yatman Tsang, Peter Hoskin, Emiliano Spezi, David Landau, Jason Lester, Elizabeth Miles, John Conibear, Assessment of contour variability in target volumes and organs at risk in lung cancer radiotherapy *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology* 2019;10:8-12.
- 40.** Charles S. Mayo, John Yao, Avraham Eisbruch, James M. Balter, Dale W. Litzenberg, Martha M. Matuszak et al. Incorporating big data into treatment plan evaluation: Development of statistical DVH metrics and visualization dashboards. *Advan in Radiat Oncol* 2017;2(3): 503-514.
- 41.** Moore KL, Brame RS, Low DA, Mutic S. Quantitative metrics for assessing plan quality. In: *Seminars in radiation oncology* Elsevier 2012 vol. 22. p. 62–9.

- 42.** Alfonso J, Buttazzo G, García-Archilla B, Herrero M, Núñez L. Selecting radiotherapy dose distributions by means of constrained optimization problems. *Bull Math Biol.* 2014; 76(5):1017–44.
- 43.** Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(2):333–42.
- 44.** Yoon M. A new homogeneity index based on the statistical analysis of dose volume histogram. *J Appl Clin Med Phys.* 2007; 8(2):9–17.
- 45-**Feng-Ming K, Ritter T, Curran J W et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5)142-1457.
- 46.** International Association for the Study of Lung Cancer (2017), Staging Manual in Thoracic Oncology 2th edn, North Fort Myers, FL.
- 47.**Petrillo LA, El Jawahri A, Nipp RD et al. Performance status and end- of -life care among adults with non-small cell lung cancer receiving immune check point inhibitors. *Cancer* 2020;126(10):2288-2295.
- 48.** Johnson A, Norman, R, Piccolo F, Manners D.The optimal timing of FDG-PET/CT in non-small cell lung cancer diagnosis and staging in an Australian centre. *BMC Pulm Med* 2021 <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01564>.
- 49.** Patel G, Mandal A, Choudhary S, Mishra R,Shende R.Plan evaluation indices: a journey of evolution.*Rep Pract Oncol Radiother* 2020; 25(3):336–344.
- 50.** Guiranno L,Ient J,De Ryusscher D, Voojis MA. Radiation induced lung injuru (RILI)*Front Oncol* 2019;6;9:877 doi org/10.3389/fonc.2019.00877.
- 51.**Albano A, Benenati M,Bruno A, Bruno F, Calandri M,Caruso D et al. Image side effects of chemotherapy and radiotherapy: a pictorial review from head to toe. *Insights Imaging* 2021: 12(1):76 doi.org/10.1186/s13244-021-01017-2.
- 52.** Hanna GG, Betholet J.Image-guided Radiotherapy to Manage Respiratory Motion: Lung and Liver. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32(12): 792–804.
- 53.**Nestle U. De Ruyscheer D,Rikardi U, Geets K, Belderbos J,Pottgen C et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 127(1):1–5.
- 54.** E. Brian Butler, Pino Ramiro, Tann W Anne, Arsovski O,Kobzda J, Marić S, Marošević G, Milaković M, Skrocki E, Strbac B,Polinska-Wlodarska I. Radiation oncology IMRT Protocol Handbook,Houston Methodist org/global services,May 2015.
- 55.**Giraud P, Antoine M, Larrouy A,Milleron B,Callard P,De Rycke et al.Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
- 56.** Rodrigez de Dios N, Foro Arnalot P, Latiesas X S, Lopez M A. Target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4):1275-1276.

57. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 4.2021: Non-Small Cell Lung Cancer. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Date last updated: 3 March 2021. Date last accessed: 18 April 2021.
58. Kim H B, Kim S J, Kim K H, Moon J H, Kim S. Clinical significance of radiation dose-volume parameters and functional status on the patient-reported quality of life changes after thoracic radiotherapy for lung cancer: a prospective study, *Radiol Med* 2021;126(3):466-473.
59. Fray F, Berlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *Ca Jancer J Clin* 2018;68:394-424.
60. Wu YL, Planchard D, Lu S, Alip A, Peters S, Douillard J Y. Pan-Asian adapted clinical practice guideline for the management of patients with metastatic non-small cell lung cancer: a CSCO – ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Annal Oncol* 2019;30:171-210.
61. O’Keeffe ML, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SA. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and man; a systematic review and meta analysis *BMJ Open* 2018; 8(10):e021611. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-021611.
62. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160(5):1959-1980.
63. Fillipi AR, Muzio J, Badellino S, Mantovani C, Ricardo U. Locally advanced non-small cell lung cancer: shall immunotherapy be a new chance? *J Thorac Dis* 2018;10(13): S1461-S1467.
64. Rajjapa S, Sharma S, Prasad K. Unmet clinical need in the management of locally advanced unresectable lung cancer: Treatment strategies to improve patient outcomes. *Adv Ther* 2019;36(3): 563-578.
65. Cheema PK, Rothenstein J, Melosky B, Brade A, Hirsh V. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Curr Oncol* 2019;26:(1)37-42.
66. Liu T, He Z, Dang J et al. Comparative efficacy and safety for different chemotherapy regimens used concurrently with thoracic radiation for locally advanced non-small cell lung cancer: a sistematic review and network meta analysis. *Radiat Oncol* 2019;14:55 doi.org/10.1186/s13014-019-1239-7.
67. Fromm S, Rottenfusser, Berger D et al. 3D conformal radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer- a single center experience. *Radiol Oncol* 2007; 41(3):133-43.
68. Boyle J, Ackerson B, Gu L, Kelsey CR. Dosimetric advantages of intensity modulated radiotherapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(1):6-11.
69. Hu X, He W, Wen S et al. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PloS One* 2016;11(4):e0151988.
70. Wu K, Xu X, Li X, Wang J, Zhu L, Chen X et al. Radiation pneumonitis in lung cancer treated with volumetric modulated arc therapy. *J Thorac Dis* 2018; 10(12):6531-6539.
71. Mellow CE, Wang IZ, Podgorsak MB. A dosimetric evaluation of VMAT for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2012; 14(1):4110.

- 72.** Della Gala G, Dirx LP M, Hoekstra N, Fransen D, Lanconelli N, van de Pol M et al. Fully automated VMAT treatment planning for advanced-stage NSCLC patients. *Strahlenther Oncol* 2017;193: 402-409.
- 73.** Appel S, Bar J, Ben-Nun A, Perelman M, Alezra D, Urban D et al. Comparative effectiveness of intensity modulated radiation therapy to 3-dimensional conformal radiation in locally advanced lung cancer: pathological and clinical outcomes. *Br J Radiol* 2019;92(1097):20180960.
- 74.** Ono T, Nakamura M, Hirose Y, Kitsuda K, Ono Y, Ishigaki T, Hiraoka M. Estimation of lung tumor position from multiple anatomical features on 4D-CT using multiple regression analysis. *J Appl Clin Med Phys*. 2017; 18(5):36-42.
- 75.** Bai T, Zhu J, Yin J et al. How does four-dimensional computed tomography spare normal tissues in non-small cell lung cancer radiotherapy by defining internal target volume? *Thorac Cancer* 2014; 5(6):537-542.
- 76.** Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino LD, Shapiro RH, Henderson MA et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1):457-462.
- 77.** Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:323-9.
- 78.** Chun SG, Hu, Choy H, et al. Impact of Intensity Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non Small Cell Lung Cancer. A Secondary analysis of NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62.
- 79.** Henni A, Lauzin J, Pirault N, Dubos B, Roge M, Clarisse P et al. Treatment planning for non-small cell lung tumours: VMAT versus 3DCRT a quantitative dosimetric study. *Jour Radiother in Pract* 2020;19(4):327-332.
- 80.** Giridhar P, Mallick S, Rath GK, Julka. Radiation induced lung injury: Prediction, assessment and management. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2015;16(7);2613-7.
- 81.** De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Pechoux S et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017; 124(1): 1–10.
- 82.** Yegya-Raman N, Zou W, Nie K, Malhotra J, Jabbour S K. Advanced radiation techniques for locally advanced non-small cell lung cancer: intensity modulated radiation therapy and proton therapy. *J Thorac Dis* 2018;10 (21): S2474–S2491.
- 83.** Choi J H. Comparison of IMRT and VMAT plan for advanced stage non-small cell lung cancer treatment. *Arch Cancer Res* 2018; 6(4): 1–5.
- 84.** Chang J Y. Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25:110–116.
- 85.** Wijsman R, Dankers F, Troost G C, Hofman A, Heijden E, Bussink J. Comparison of toxicity and outcome in advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with intensity modulated (chemo) radiotherapy using IMRT or VMAT. *Radiat Oncol* 2017;122(2):295-299.

- 86.** Xu J , Deng W, Yang S, Li P, Kong Y, Liao Z, Chen M. Dosimetric comparison of the helical tomotherapy, volumetric-modulated arc therapy and fixed-field intensity-modulated radiotherapy for stage IIB-IIIB non-small cell lung cancer 2017;7(1):14863 doi: 10.1038/s41598-017-14629-w.
- 87.** Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fuji O, Ota Y et al. Combined analysis of V20, V5, and pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemo radiotherapy for locally advanced non small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9 (7):983-990.
- 88.** Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, Lamba N, Bitterman DS, Williams CL et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(23): 2976–2987.
- 89.** Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 11; 61(23):2319–28.
- 90.** Soumarova R, Rusinova L. Cardiotoxicity of breast cancer radiotherapy-overview of current results. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020;25(2):182-186.
- 91.** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350.
- 92.** Vojtisek R. Cardiac toxicity of lung cancer radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020;25 (1):13-19.
- 93.** Dess TR, Sun Y, Muenz GD, Paximadis AP, Dominello MM, Grills SI et al. Cardiac dose in locally advanced lung cancer: Results from a statewide consortium *Pract Radiat Oncol* 2020;10(1): e27-e36.
- 94.** Benveniste FM, Gomez D, Carter BW, Cuellar BS, Shroff SG, Benveniste AP et al. Recognizing radiation therapy-related complications in the chest. *Radiographics* 2019; 39(2):344–366.
- 95.** Benveniste FM, Gomez D, Carter BW, Cuellar BS, de Groot P, Marom EM. Radiation effects in the mediastinum and surroundings: imaging findings and complication. *Semin Ultrasound CT MRI* 2016; 37(3):268–280.
- 96.** Afrin T K, Ahmad S. Is IMRT or VMAT superior or inferior to 3D conformal radiotherapy in the treatment of lung cancer? A brief literature review. *J of Radother in Prac* 2021;1-5.
- 97.** Koshy M, Malik R, Spiotto M, Mahmood U, Rusthoven CG, Sher DJ. Association between intensity modulated radiotherapy and survival in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017; 108:222–7.
- 98.** Ma L, Qiu B, Li Q et al. An-oesophagus sparing technique to limit radiation oesophagitis in locally advanced non-small cell lung cancer treated by simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(130) doi.org/10.1186/s13014-018-1073-3.
- 99.** Choi J H. Comparison of IMRT and VMAT plan for advanced stage non small cell lung cancer treatment. *Arch Cancer Res* 2018; 6 (4): 19 (page 1–5).
- 100.** Kirkpatrick J P, van der Kogel A J, Schultheiss T E. Radiation dose volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3): s42-s49.

- 101.** Hu X, He W, Wen S, Feng X, Fu X, Liu Y, Pu K. Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis. *Plos One* 2016;1-15.
- 102.** Li Y, Wang J, Tan L, Hui B, Ma X, Yan Y et al. Dosimetric comparison between IMRT and VMAT in irradiation for peripheral and central lung cancer. *Oncology letters* 2018; 15(3):3735-3745.
- 103.** Harris J P, Murphy J D, Hanlon A L, Le Q-T, Loo B W, Diehn M. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88 (4): 872–884.
- 104.** Appel S, Bar J, Ben –Nun A et al. Comparative effectiveness of intensity modulated radiation therapy to 3-dimensional conformal radiation in locally advanced lung cancer: pathological and clinical outcomes. *Br J Radiol* 2019; 92(1097):201809.
- 105.** Zamora DA, Riegel AC, Sun X, Balter P, Starkschall B, Mawlawi O, Pan T. Thoracic target volume delineation using various maximum-intensity projection computed tomography image sets for radiation therapy planning. *Med Phys* 2010; 37(11): 5821-5820.
- 106.** Siow R T, Lim K S. Correlating lung tumor location and motion with respiration using 4DCT scan. *J of Radiother in Prac* 2021; 20(1):17-21.
- 107.** Dhont J, Harden S. V, Chee L.Y.S, Aitken K, Hanna G.G, Bertholet J. Image-guided Radiotherapy to Manage Respiratory Motion: Lung and Liver. *Clinical Oncol* 2020; 32(12): 792-804.
- 108.** Ahmed N, Venkataraman S, Johnson K et al. Does motion Assessment with 4-Dimensional Computed Tomography for Non –Small Cell Lung Cancer Radiotherapy Improve Target Volume Coverage? *Clin Med Insight Oncol* 2017; 11:1-7.
- 109.** Molitoris KJ, Diwanji T, Snider W J, Mossahebi S, Samantha S, Badiyan N S et al. Advances in the use of motion management and image guidance in radiation therapy treatment for lung cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10(21):S2437-S2450.
- 110.** Diwanji TP, Mohindra P, Vyfhuis M, Snider JD, Kalavagunda C, Mossahebi C et al, Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: Benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6(2):131-147.
- 111.** Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, Narabajashi M, Sakanaka K, Ueki N et al. .Dose volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4):e545-e549.
- 112.** Tvillum M, Khalil AA, Møller DS, Hoffmann L, Knap MM. Clinical outcome of image guided adaptive radiotherapy in the treatment of lung cancer patients. *Acta Oncol.* 2015; 54(9):1430–1437.
- 113.** Ueyama T, Arimura T, Takumi K, Nakamura F, Higashi R, Ito S et al. Risk factor for radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumours: clinical usefulness of the planning target volume to total lung volume ratio. *Br J Radiol* 2018; 91:1086: 20170453.

- 114.** Meng Y, Yang H, Wang W, Tang X, Jiang C, Shen Y et al. Excluding PTV from lung volume may better predict radiation pneumonitis for intensity modulated radiation therapy in lung cancer patients. *Radiat Oncol* 2019 ;14(7) doi.org/10.1186/s13014-018-120.
- 115.** Faivre Finn C, Snee M, Aschroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemo radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1116-25.
- 116.** Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B. Randomized Phase III Trial of pemetrexed-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;9:(34):953-962.
- 117.** Bourbonne V, Delafoy A, Lucia F, Quere K, Pradier O, Schick U. Toxicity after volumetric modulated arc therapy for lung cancer: a monocentric retrospective study. *Trans Lung Cancer Res* 2021;10(1): 156-166.
- 118.** Miao J, Yan H, Tian J, Ma P, Liu Z, Li M et al. Reducing dose to the lungs through target dose homogeneity requirement for radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Med Phys* 2017; 18(6):169-176.
- 119.** Verbakel VW, van Reij E, Ladenius-Lischer et al. Clinical application of novel hybrid intensity modulated radiation therapy technique for stage III lung cancer and dosimetric comparison with four other techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e297-303.
- 120.** Imano N, Kimura T, Kawahara D, Kubo K, Takeuchi J, Saito A. Potential benefits of Volumetric modulated arc therapy to reduce the incidence of grade 2 radiation pneumonitis in radiotherapy for locally advanced non small cell lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(3):e349 doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1244.
- 121.** Yamashita H, Haga A, Takahashi W, Takenaka R, Imae T, Takenaka S, Nakagawa K. Volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic radiation therapy can achieve high local control rates. *Radiat Oncol* 2014;9:243-248.
- 122.** Remertes de Vries IF, Ronden MI, Bahce I, Spoelstra F, de Haan P, Haasbek C et al. Relationship between treatment plan dosimetry, toxicity and survival following Intensity-Modulated Radiotherapy with or without Chemotherapy, for stage III Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2021; 13(23): 5923. doi.org/10.3390/cancers13235923.

Кратка биографија кандидата

Др Славица Марић специјалиста радиологије за потребе радиотерапије рођена је 16.11.1968. у Мостару, Босна и Херцеговина. Медицински факултет у Београду завршила је 11.7.1995. са процјечном оцјеном 7.98, специјалистичке студије из области радиологија завршила 31.5.2004, те стечен стручни назив специјалиста радиологије за потребе радиотерапије. Магистар медицинских наука од 29.1.2016- када је магистарски рад „Значај Интензитетом модулисане зрачне терапије у радикалном третману карцинома простате“ одбрањен на Медицинском факултету у Бања Луци.

Током 2014. године боравила у студијској посјети Houston Methodist Hospital, Houston Texas, написала и припремила протокол о третману карцинома плућа који је обавезан и униформан за све центре Affidea групе. Учествовала на Varian Advanced Imaging Clinical School IGRT and RPM, Louven Belgija- као дио тима за имплементацију IGRT технике у ИМС Бања Лука. Мјесец дана провела на Институту за онкологију и радиотерапију Клиничког центра у Лубљани. Аутор поглавља Радиотерапија малигнух тумора плућа, те аутор поглавља Радиотерапија урогениталних тумора-Књига Радијациона онкологија у издању Медицинског факултета у Бања Луци издата јануара 2020 године.

Од 2010 године члан је Коморе Доктора медицине Републике Српске, члан је Европског удружења радијационих онколога- ESTRO, Интернационалног удружења за истраживање карцинома плућа – IASCLC, ESMO- Европског удружења медицинских онколога. Током професионалне каријере учествовала је као аутор или коаутор више научних радова који су објављени у домаћим и страним часописима са SCI листе. Примарне сфере интересовања и клиничких активности- тумори гренитоуринарне локализације и тумори плућа. Активно знање енглеског језика, владање истим у писменој и усменој форми – Oxford сертификат. Удата је и има осамнаестогодишњу кћерку.

Списак објављених радова аутора Славице Марић:

1. **Maric S**, Janjic P, Bosancic B, Mijailovic M, Lukic S. Importance of four dimensional computed tomography simulation in locally advanced lung cancer radiotherapy: impact on reducing planning target volume. *Vojnosanit Pregl* (2021); Online First November, 2021 DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP210520096M>
2. **Marić S**, Lukić S, Mijailović M, Tadić Latinović Lj, Žigić M, Banović P. Dosimetric Comparison: Intensity Modulated Radiation Therapy Vs. 3D Conformal Radiotherapy In Prostate Cancer Radical Treatment. *Ser J Exp Clin Res*. 2022; 23(1):29-36
3. Jaros D, Kolarevic G, Savanovic **M**, **Maric S**. Deep inspiration breath- hold radiotherapy for left-sided breast cancer after conserving surgery: dose reduction for organs of risk. *Vojnosanit Pregl* 2019. doi: 10.2298/VSP181123009J

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Радвајца Марита, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Процена клиничког значаја четиром димензионалне компјутеризоване шоматрфске симулације у планирању оптималне тисхичке значења доградбиносно узгајивачког титра

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

у Београду, 5.05.2022 године,

Радвајца Марита
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Др. Зорана Мркић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процена клиничког значаја четрна димензионалне компјутеризоване моторске стимулације у планирању одлучивања технике зрачења локумобилно узнемиреност иницијално

која је одбрањена на Филозофском факултету Медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Београду 1. 05. 2011 године,

Радича Милић
потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>