

Gradu Amaierako Lana  
Medikuntzako Gradua

## Inspirazio Sakon Mantendua, teknika berria bular minbiziaren erradioterapian

Egilea:

**Ane Erkoreka Gasituaga**

Zuzendaria:

**Maite Ispizua Ojanguren**

© 2022, Ane Erkoreka Gasituaga

**Laburpena:**

*Sarrera:* Bularreko minbiziaren tratamendu onkoradioterapikoan toxikotasun kardiobaskularra gertatzeko arriskua dago. Arazo hau konpondu nahian, Inspirazio Sakon Mantendua (Deep Inspiration Breath Hold, DIBH) deritzon teknika erradioterapikoa garatu da, ezkerreko bularreko minbizian erabilia. Teknika berri honi esker, bihotza tititik aldentzen da, horrela bihotzera iristen den irradiazio dosia murrizten da.

*Helburuak:* Ikerketa honen helburu nagusia Inspirazio Sakon Mantenduaren eta bihotzaren toxikotasunaren arteko harremana ezagutzea da, baita teknika berri honen segurtasun, zehaztasun zein eraginkortasuna aurkeztea ere.

*Metodologia:* Behaketazko ikerketa erretrospektibo honetan, ezkerreko bularreko minbizia zuten 40 emakumek parte hartu zuten. Emakumeen erdia arnasketa libre bidez irradiatua izan zen eta beste erdia Inspirazio Sakon Mantendu deritzon teknikaren bidez. Pazienteen datu demografikoak, arrisku faktore kardiobaskularrak, jasotako kirurgia mota, bularreko minbiziaren ezaugarri immunohistokimikoak, bularreko minbiziaren TNM sailkapena eta jasotako teknika erradioterapiko mota bildu ziren. Horrekin batera, bihotzeko batz besteko irradiazio dosiak, V13a eta dosimetria portaleko konkordantzien portzentaiak jaso ziren. Datu guzti hauen analisi deskriptiboa egin zen.

*Emaitzak:* Laginaren ezaugarri demografikoei dagokionez, DIBH teknika jaso duten emakumeen batz besteko adina 50,85 ekoa da eta arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen adina 59,2koa. DIBH teknika jaso duten emakumeetan, bihotzaren batz besteko irradiazio dosiaren media 1,1Gy koa da, arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeetan aldiz, 2,7Gyra igotzen da. Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen V13aren batz bestekoa, %4,80koa da, DIBH teknikarekin ostera, %1,08koa. 20 pazienteen konkordantziaren batz bestekoa %90,41ekoa da, honek, planifikatutako dosiaren eta emakumeek jaso duten dosiaren arteko bateragarritasuna %90ekoa dela adierazten du.

*Ondorioak:* Inspirazio Sakon Mantenduan, arnasketa librearekin konparatuta bihotzak jasotzen dituen batz besteko irradiazio dosiak baxuagoak direla nabarmena

da, baita toxikotasuna izateko arriskua ere. Gaur egun, jada ezkerreko bularreko minbizia daukaten emakumeetan, Inspirazio Sakon Mantendua, aukerazko teknika erradioterapeutiko bilakatu da.

**I. AURKIBIDEA:**

<b>1. SARRERA.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 BULAR MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 BULAR MINBIZIAREN DIAGNOSTIKOA.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 BULAR MINBIZIAREN TRATAMENDU ERRADIOTERAPIKOA.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 BULAR MINBIZIAREN TRATAMENDU ERRADIOTERAPIKOA ETA BIHOTZ TOXIKOTASUNA.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5 EZKERREKO BULAR MINBIZIAN INSPIRAZIO SAKON MANTENDUAREN GARRANTZIA.....</b>	<b>5</b>
<b>1.6 DEEP INSPIRATION BREATH HOLD TEKNIKAREN PROZEDURA.....</b>	<b>7</b>
<b>1.6.1 Entrenamendua.....</b>	<b>7</b>
<b>1.6.2 Simulazioa.....</b>	<b>8</b>
<b>1.6.3 Kontorneoa eta tratamenduaren planifikazioa.....</b>	<b>9</b>
<b>1.6.4 Tratamenduaren baieztapena.....</b>	<b>10</b>
<b>1.6.5 Tratamenduaren hasiera eta eguneroko tratamendua.....</b>	<b>10</b>
<b>1.7 DIBH ETA DOSIMETRIA IN VIVO.....</b>	<b>12</b>
<b>2. HELBURUAK.....</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIAL ETA METODOAK.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 IKERKETA MOTA.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 LAGIN AUKERAKETA.....</b>	<b>15</b>
<b>3.3 DATU BILKETA .....</b>	<b>15</b>
<b>4. EMAITZAK .....</b>	<b>16</b>

4.1 LAGINAREN EZAUGARRI DEMOGRAFIKOAK ETA ARRISKU FAKTORE KARDIOBASKULARRAK.....	16
4.2 LAGINAREN BANAKETA TNM SAILKAPENEAN.....	17
4.3 LAGINAREN EZAUGARRI INMUNOHISTOKIMIKOAK.....	18
4.4 EMAKUMEAK JASOTAKO KIRURGIA MOTA.....	19
4.5 V13 ETA BIHOTZAK JASOTZEN DUEN BATAZ BESTEKO IRRADIAZIO DOSIA .....	19
4.6 1GY-TIK GORAKO DOSIAK.....	23
4.7 BULAR MINBIZIA ETA BIHOTZ TOXIKOTASUNA ESTADIO GOIZTIAR ETA AURRERATUAN.....	24
4.8 KONKORDANTZIA.....	26
5. EZTABAIDA.....	27
5.1 EMAITZEN EZTABAIDA.....	27
5.2 IKERKETAREN MUGAK.....	31
6. ONDORIOAK.....	32
7. BIBLIOGRAFIA.....	33

## II. TAULEN AURKIBIDEA

Taula 1. Bular minbiziaren arrisku eta babes faktoreak.....	1
Taula 2. DBH teknika jaso duten emakumeen TNM banaketa .....	17

Taula 3. Arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen TNM banaketa.....	17
Taula 4. Laginaren ezaugarri immunohistokimikoak.....	18
Taula 5. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio goiztiarrean (T1N0 + Kirurgia kontserbakorra) DIBH teknikarekin.....	25
Taula 6. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio goiztiarrean (T1N0 + Kirurgia kontserbakorra) arnasketa librearekin.....	25
Taula 7. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio aurreratuan (T3N0M0 + Mastektomia) DIBH teknikarekin.....	25
Taula 8. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio aurreratuan (T3N0M0 + Mastektomia) arnasketa librearekin.....	25
Taula 9. 2019-2021 bitarteko ikerketetan lortutako bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak, DIBH teknikan eta arnasketa librean.....	27

### **III. IRUDIEN AURKIBIDEA**

Irudia 1. Arnasketa librean egindako OTAren eta Inspirazio Sakon Mantenduan egindako OTAren konparaketa.....	5
Irudia 2. Ezkerreko bularreko minbiziaren tratamendu erradioterapikoan (arnasketa librean eta DIBH teknikan), bihotzak eta bertako egiturek, besteak beste, ezkerreko bentrakuluak (LV) eta beheranzko arteria koronarioak (LAD), jasotzen duten irradiazio dosia Gy-tan.....	7
Irudia 3. Entrenamenduan zehar pazienteak deku bito supinon kokatzen da simulazio mahaian toraxean errelektore batekin.....	8
Irudia 4. Entrenamenduan zehar pazientearen arnas anplitudearen neurketa burutzen da toraxean kokatutako errelektorearekin.....	8
Irudia 5. Inspirazio Sakon Mantenduan eta arnasketa librean ateratako OTA-k. Plano axial eta sagitalak.....	9
Irudia 6. DIBH teknika.....	11

Irudia 7. DIBH teknikan arnas sakontasunaren kontrola.....	11
Irudia 8. DIBH teknikaren eta arnasketa librearen arteko irradiatzeko moduaren ezberdintasuna.....	12
Irudia 9. Dosimetria portalaren bidezko DIBH teknikaren eta arnasketa librearen arteko konparaketa.....	13
Irudia 10. DIBH teknikarekin eta arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiaren media (Gy-tan).....	19
Irudia 11. DIBH teknika jaso duten 20 emakumeen bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak (Gy-tan).....	20
Irudia 12. Arnasketa librearekin irradiatuak izan diren 20 emakumeen bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak (Gy-tan).....	20
Irudia 13. DIBH teknikarekin eta arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen bihotzeko V13aren bolumenen media (portzentaietan).....	21
Irudia 14. DIBH teknika jaso duten emakumeen V13a (bihotz bolumena portzentaietan).....	22
Irudia 15. Arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen V13a (bihotz bolumena portzentaietan).....	22
Irudia 16. DIBH teknika jaso duten emakumeetan 1Gy tik gorako edo beherako irradiazio dosiaren araberako laginaren banaketa (portzentaietan).....	23
Irudia 17. Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeetan 1Gy tik gorako edo beherako irradiazio dosiaren araberako laginaren banaketa (portzentaietan)....	24
Irudia 18. DIBH teknika jaso duten emakumeetan dosimetria portalaren bidez neurtutako konkordantzia (portzentaietan)....	26
Irudia 19. Betaurreko birtualak arnasketa sakonaren kontrolerako.....	30
Irudia 20. Tablet-eko software berria arnasketa sakonaren kontrolerako.....	31

## 1. SARRERA

### 1.1 BULAR MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA ETA ARRISKU FAKTOREAK

Dakigunez bular minbizia emakumeetan agertzen den minbizirik maizena da, baita mundu mailan agertzen den minbizirik ohikoena ere. 2020an 2,2 milioi kasu berri diagnostikatu ziren mundu mailan (1). Azkeneko urteetan minbizi honen heriotza tasa nabarmenki jaitsi da, hain zuzen ere, herrialde garatuetan %40 inguru, diagnostiko goiztiarrari eta tratamendu eraginkorrari esker, hala ere, azpimarratzekoa da, emakumeetan minbiziaren ondoriozko lehen heriotz kausa izaten jarraitzen duela. Zehazki, 5 urteetara %89,2 inguruko biziraupena dauka eta 2020an 685.000 emakume hil dira minbizi honengatik.(1)

Bularreko guruinetan dauden konduktuetako zein lobuluetako zelula epitelialek gehiegizko proliferazio deskontrolatua daukatenean garatzen da minbizia. Hasieran lokala izan ohi da, baina denborarekin inguruko ehuna inbaditu eta zelula gaizto hauek bide linfatiko zein hematologikotik gorputz osora hedatzera irits daitezke beste toki batzuetan metastasiak emanez (garuna, hezurra, birika, gibela...), ohikoena hezurra izanik. (1) Bular minbizien %50 inguru ez da inolako arrisku faktoreekin erlazionatzen, dena den, zenbait arrisku faktore deskribatu dira jada (**Taula 1**): obesitatea, adina, erradiazioarekiko esposizioa, alkohol kontsumoa, tabako kontsumoa, terapia hormonal postmenopausikoa, aurrekari familiarrak eta bularreko lesio proliferatiboen aurrekariak edukitzea. Kasu gehienak esporadikoak diren arren, heredagarriak (%5-%10) (2) diren mutazio batzuk identifikatu dira: BRCA1, BRCA2 y PALB-2.(1)

**Taula 1. Bular minbiziaren arrisku eta babes faktoreak (2)**

ARRISKU FAKTOREAK	BABES FAKTOREAK
Adina	Ariketa fisikoa egitea
Sexua	



<p>Obesitatea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesitate egoeran sortzen den intsulinarekiko erresistentzia periferikoaren eraginezko hiperintulinemiak bular minbiziaren garapenarekin harremana omen duela ikusi da.</li> </ul>	
<p>Terapia hormonal ordezkatzaila</p>	
<p>Faktore hormonalak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menarkia goiztiarra: 13 urtetik behera hilekoa izan duten nesketan hartzaile hormonal positibodun minbiziak garatu omen dira.</li> <li>• Nulipara izatea</li> <li>• Testosterona maila altuak</li> <li>• Menopausia berantiarra edukitzea</li> </ul>	<p>Faktore hormonalak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haurdunaldi goiztiarrak</li> <li>• Edoskitze naturala</li> </ul>
<p>Erradiazioarekiko esposizioa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosi menpekkoa da erradiazioaren eraginez ematen den bular minbizia sortzeko arriskua.</li> <li>• Arriskurik handiena gaztaroan Hodgkin linfomaren tratamendu erradioterapikoa (RT) jaso zuten umeetan aurkitzen da.</li> </ul>	
<p>Bularreko lesio proliferatiboak edukitzea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konduktu eta lobuluetako hiperplasia atipikoak 4,3 aldiz handiagotzen du bular minbizia izateko arriskua</li> <li>• Duktuetako hiperplasia tipikoak, papiloma intraduktalak, adenosi esklerosoak eta fibroadenomak 1,5-2 aldiz igotzen dute bular minbizia izateko arriskua.</li> </ul>	
<p>Bular minbiziaren aurrekari familiarak zein pertsonalak</p>	
<p>Predisposizio genetikoa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bular minbizien %5 inguruko BRCA1 eta BRCA2 mutazioekin erlazionatuta daude.</li> </ul>	
<p>Alkohol kontsumoa</p>	<p>Bizitza ohitura osasuntsuak</p>
<p>Tabakoaren kontsumoa</p>	

## 1.2 BULAR MINBIZIAREN DIAGNOSTIKOA

Bular minbiziaren diagnostiko goiztiarrak izugarrizko garrantzia dauka pronostikoan. Horretarako emakumeei autoexplorazioa egitea gomendatzen zaie, edozein anomalia goiz detekta dezaten. Bestalde, gaur egun screening frogak egiten dira, minbizia sintomak ematen hasi aurretik diagnostikatzea posible egiten dutelarik, bular minbizi

gehienak fase honetan detektatzen baitira. (8) Horretarako, 50-69 urteko emakumeei bi urterik behin mamografiak egiten zaizkie bi proiektzioetan bi bularretan, lehen mailako familia aurrekariak izanez gero, 40 urterekin hasten da screening-a egiten urtero (BRCA mutazioa izatekotan, screening-a lehenago hasten da). Lesio gaizto susmagarriren bat izanez gero, ekografia bidez gidatutako biopsia egiten da eta honek azterketa anatomopatologiko baten bidez diagnostikoa baieztatzea baimentzen du. Jarraian, beste froga batzuen beharrezana baloratzen da: EMN, OTA, PET-OTA...(8)

### **1.3 BULAR MINBIZIAREN TRATAMENDU ERRADIOTERAPIKOA**

Diagnostikoak bezainbesteko garrantzia dauka tratamenduak. Tratamenduan aukera terapeutiko ezberdinak dauzkagu. (7)

Aukera terapeutiko ezberdinen artean erradioterapiak (RT) partaidetza handia dauka. Izan ere, bular minbizia duten emakumeetatik %80ak jasoko du RT momenturen batean. RT teknika ezberdinak daude bularra irradiatzeko, erabiliena kanpoko RT da. Azken honetan azeleradore lineal baten bidez fotoiak irradiatu nahi den eremura bideratzen dira zelula tumoralak suntsitzeko. Zelula gaizto hauek suntsitzearekin batera, bularrean bertan zein inguruan dauden zelula osasuntsuetan ahalik eta kalterik txikiena sortzen saiatu behar da.

Ondorengo egoeretan dago indikatua RT bular minbizian (7,23):

- Kirurgia kontserbakorra egiten denean
- Mastektomia egiten denean hurrengo kasuetan:
  - T3 estadioa denean ( tumoreak 5cm baino gehiago dauzka)
  - Ertzak positiboak direnean
  - Gongoilak positiboak direnean

Beti ere, kasuan kasu tratamenduaren indibidualizazioa izan behar da gogoan.

#### **1.4 BULAR MINBIZIAREN TRATAMENDU ERRADIOTERAPIKOA ETA BIHOTZ TOXIKOTASUNA**

Aurretik esan bezala, bular minbiziaren heriotz tasak nabarmenki jaitsi dira gaur egungo tratamenduak oso eraginkorrak direlako: kirurgia, kimioterapia, erradioterapia, antigorputz monoklonalak, tratamendu bideratuak... Tumoreak estadio aurreratueta harrapatzen direnean ere, tratamendu guzti hauek direla medio, biziraupena oso ona izatea lortzen da. Hala ere, erradioterapian teknologikoki aurrerapen handiak eman diren arren, bular minbiziaren tratamenduan toxikotasun kardiobaskularra sortzeko arriskua dago. Horregatik, erradioterapiak epe luzera ekar ditzakeen ondorio kardiobaskularrak gutxitzeko esfortzu handiak egin dira. Ikerketa ezberdinen arabera, erradiazioarekin erlazionatutako bihotz gaixotasunak bereziki aurreko beheranzko arteria koronarioak duen posizio anatomikoarekin erlazionatuta egon daitezkeela ikusi da.(4) Arteria horrek jasotzen duen irradiazioa izan daiteke bihotzeko gaixotasun askoren jatorri. Birikak eta azalak jasotzen duten irradiazioak ere emakume hauen morbimortalitatean eragina duela ikusi da. Birikak eta azalak jasotzen duten kaltea bereziki, modu akutuan aurkezten da, neumonitis eta radiodermatitis bezala (azken hau emakume gehienek pairatzen dute). Hala ere, epe luzera RTak bizi itxaropenean izan dezakeen eraginik garrantzitsua kardiobaskularra da eta gure ikerketa gai garrantzitsu honekin erlazionatuta egongo da. (4) Kardiotoxikotasun hau ezkerreko bularreko minbizia irradiatzerakoan eskumakoa irradiatzerakoan baino nabarmenagoa da, bihotzak toraxean duen kokapen anatomikoagatik (14). Erradioterapiak zehatz-mehatz nola eragiten duen oso ondo ezagutzen ez den arren, kalte mikrobaskularra eta makrobaskularra egiten omen duela ikusi da. Sortzen dituen kalteen artean ondorengoak daude: kalte endotelial zuzena arteria koronarioetan, perikardioaren eta miokardioaren fibrosia, kalte mikrobaskularra eta balbulen estenosia. Gainera, aterioesklerosiaren eragina nolabait esateko potentziatu egiten duela ikusi da. 2 Gy edo handiagoko dosiek arteria koronarioetako zelula endotelialen inflamazioa sor dezakete eta horrek aterioesklerosi prozesua abiarazten lagundu dezake.(12) Guzti honek, irrigazio murrizketa sor dezake, alegia, iskemia, eta esan bezala fibrosia. Arteria koronarioetako zelula endoteliarrak egiturarik kaltetuenak diren arren, beste zenbait lesio deskribatu izan dira, batez ere, ezkerreko bentrikuluaren uzkurgarritasun eta

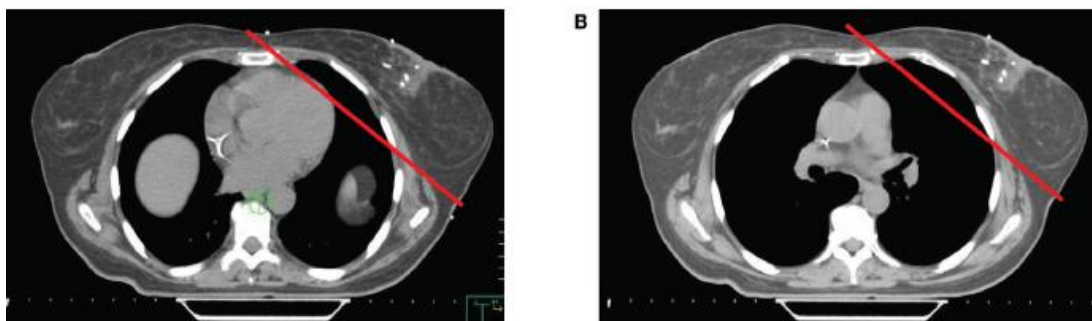
funtzio sistolikoan parte hartzen duten miokardiozitoetan, 3 Gy tik gorako irradiazioak nolabaiteko azinesia sor dezakeela ikusi omen da. (12)

Hori dela eta, bular minbiziaren tratamendu erradioterapikoaren ardatz nagusia zelula tumoralak suntsitzeko dosi nahikoa ematea da irradiazio bolumenean, inguruko ehun osasuntsuetan dosia ahalik eta txikiena izanik, bereziki, **bihotzean eta aurreko beheranzko arteria koronarioan.**(4)

### **1.5 EZKERREKO BULAR MINBIZIAN INSPIRAZIO SAKON MANTENDUAREN GARRANTZIA**

Ildo horretatik, albondorio hauek sahiestu nahian, Inspirazio Sakon Mantendu deritzon teknika erradioterapikoa garatu da, **“DEEP INSPIRATION BREATH HOLD” (DIBH)** bezala ezaguna, ezkerreko bular minbiziaren tratamenduan erabilia. (4) Batez ere, Ingalaterran urte askotan zehar egin den teknika berezia da, Basurton 2018ko maiatzean jarri zen abian lehen aldiz.

Teknika honetan emakumea Inspirazio Sakon Mantenduan irradiatzen da, modu horretan, bihotza gure irradiazio bolumenetik, bularretik, aldentzen da. (3) Horrela, bihotzera iristen den irradiazio dosia murrizten da, baita toxikotasuna ere. Ikerketa batzuek diotenez, DIBH teknikan bihotzak **2,15Gy** gutxiago jasotzen ditu arnasketa librean erabiltzen denean baino (6). Zehazki, aurreko beheranzko arteria koronarioak jasotzen duen dosia %50an murrizten dela ikusi da eta erradioterapiarekin erlazionatutako heriotzak 10 aldiz gutxitzen direla ikusi da. (4)



Irudia 1. Arnasketa librean egindako OTaren eta Inspirazio Sakon Mantenduan egindako OTaren konparaketa

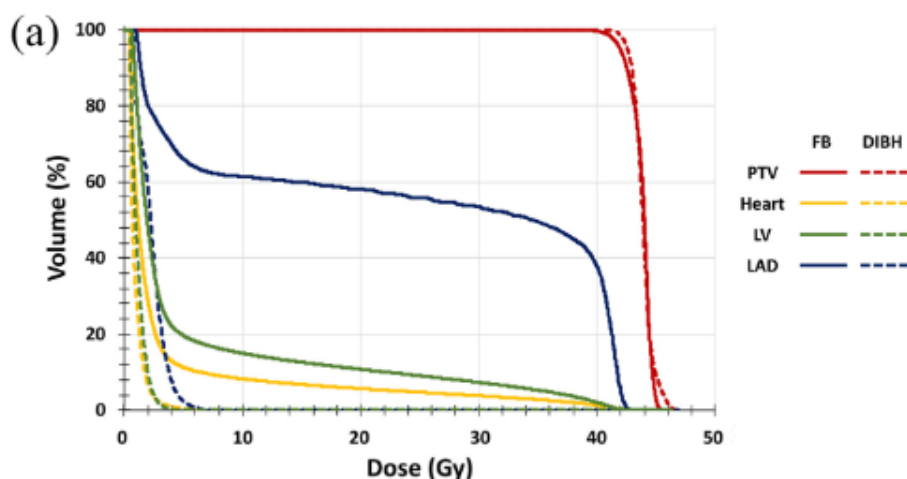
**(Irudia 1)** Ezkerraldean arnasketa librean ateratako OTA dugu, eskumaldean aldiz, DIBH teknika erabiliz ateratako OTA. Agerian geratzen da, bihotzak jasotzen duen posizio aldaketa, arnasketa sakonean bihotza tititik nabarmenki aldentzen baita. Era berean, marra gorri irradiazioaren dosi altuak noraino iristen diren adierazten da, DIBH teknikan, bihotza sakonago kokatzen denez, marra gorriak ez du ikutzen. (10)

Ezkerreko bularra arnasketa librearekin irradiatzen denean aurreko beheranzko arteria koronarioaren eremu distal eta medialean estenosi gehiago aurkitu izan dira angiografiak egiterakoan. Harreman zuzena omen dago estenosiek duten kokapenaren eta irradiazioa eremuaren artean. (12) Izan ere, irradiazioaren ondorioak konplikazio kroniko gisa gera daitezkeenez, teknika erradioterapiko honi esker (DIBH) arrisku kardiobaskular altuak suposatzen duen heriotz arriskua sahis daiteke, bihotzak jasotzen duen 1 Gyko %7 igotzen baita toxikotasuna bihotzean. (4, 10). Arrisku hau hasierako 5 urteetan hasten da eta RT jasotzen denetik 30 urtetan mantentzen omen da. (12) Dena den, ez da ikusi dosi minimo bat zeinetatik behera ez dagoen gaixotasun kardiakoak edukitzeko arriskurik. Beraz, nolabait esan daiteke, DIBH teknika erabili arren gertakari koronarioak edukitzeko arrisku nulua ez dela existitzen.(10)

Orokorrean esan daiteke bihotz toxikotasuna eta bihotzean eman daitezkeen kalteak dosi menpekoak direla. Hori dela eta, bihotzak jasotzen duen batz besteko erradiazio dosia da bihotz toxikotasuna kontrolatzeko parametrorik garrantzitsuen eta erabiliena ikerketetan. (12).

Pazientearen segurtasuna bermatu nahian bihotzak jasotzen duen batz besteko irradiazio dosia aztertzen den arren, egitura konkretu batzuk 6 aldiz dosi handiagoak jasotzera iritsi daitezke, besteak beste, ezkerreko bentrikulua eta aurreko beheranzko arteria koronarioa.(13). Hala ere, DIBH teknikari esker, bihotzeko batz besteko dosia murrizteaz gain, bihotzeko kardiopatia iskemikoaren erantzule diren arteria koronario eta ezkerreko bentrikulura lokalki iristen den irradiazio dosi altuak nabarmenki jaistea lortzen da. (18) Ondorengo grafikan ikus daitezkeen bezala **(Irudia 2)**, arnasketa librea erabilita, beheranzko arteria koronarioa 40 Gy ko dosiak jasotzera iritsi daiteke, DIBH teknikarekin aldiz, gehienez, 6 Gyko dosiak jasoko ditu. Gainera, agerian geratzen da bihotzeko egitura guztiek ez dutela dosi berdina

jasotzen, dosiaren banaketa ez baita guztiz homogenea. Hain zuzen ere, beheranzko arteria koronarioa da dosi gehien jasotzen duen egituretako bat, aintzat hartuta bihotzeko gertakari iskemikoen erantzule nagusienetariko bat dela, bertan ematen diren kalteak omen dira bihotzeko infartuen erantzule. (18)



Irudia 2. Ezkerreko bularreko minbiziaeren tratamendu erradioterapikoan (arnasketa librea eta DIBH teknikan), bihotzak eta bertako egiturek, besteak beste, ezkerreko bentrakuluak (LV) eta beheranzko arteria koronarioak (LAD), jasotzen duten irradiazio dosia Gy-tan.

## 1.6 DEEP INSPIRATION BREATH HOLD TEKNIKAREN PROZEDURA

Aipatutako helburu horiek lortu nahian, Deep Inspiration Breath Hold teknikak planifikazio oso zehatza eta kontrolatua eskatzen du (3,10, 11):

### 1.6.1 Entrenamendua

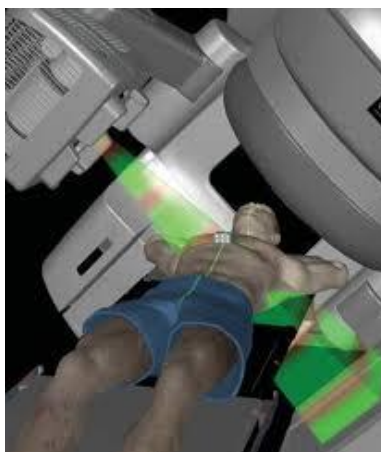
Erradioterapiako tekniko batekin kontsulta bat ezartzen da tratamenduan egin nahi denaren simulazioa burutzeko. Horretarako pazienteak simulazio mahaian kokatzen da dekubito supinon (**Irudia 3**) eta belauneko immobilizadoreekin. 3-5 inspirazio sakon egin eta konometroarekin neurtzen zaio, inspirazio sakona > 20 segundu mantentzeko gai den ikusteko.

DIBH teknikarako hautagaia dela ikusita, inspirazio sakonen entrenamendua egiten hasiko da, bitartean arnasketa uhinaren anplitudea zein den neurtu eta apuntatu egiten

da. Arnas anplitudearen neurketak egiteko toraxean kokatutako erreflaktorea erabiltzen da (**Irudia 4**). Jasotako datu guzti horien media kalkulatu eta pazienteari egunero arnasketa sakon mantendua etxean 15 minututan praktikatu behar duela gomendatzen zaio. Jasotako datu guzti hauek baliagarriak izango dira hurrengo pausurako.



**Irudia 3.** Entrenamenduan zehar pazienteak dekubito supinon kokatzen da simulazio mahaian toraxean erreflektore batekin.

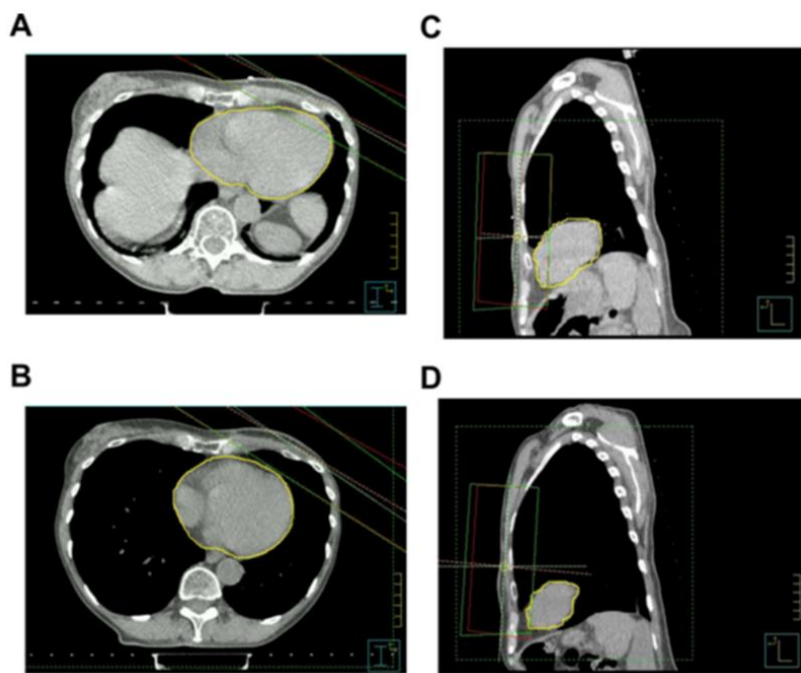


**Irudia 4.** Entrenamenduan zehar pazientearen arnas anplitudearen neurketa burutzen da toraxean kokatutako erreflektorearekin.

### **1.6.2 Simulazioa**

Tumorearen kokapenaren zehaztasunik handiena lortzeko eta pazienteak erradioterapia jasotzen duen momentuan posiziorik finkoenean mantentzeko inmovilizadore ezberdinez baliatzen gara pauso honetan. Horretarako emakumea

dekubito supinon kokatuko da, besoak goraka dituela eta inmovilizadore batekin belaunetan. Posizionamendurako 2 OTA egiten dira; bat arnasketa librean eta bestea inspirazio sakonean (**Irudia 5**). Azken honetarako aurreko pausuko datuak izango dira kontuan. Ondoren 2 OTA hauek tratamenduaren planifikazioan erabiliko dira.



Irudia 5. Inspirazio Sakon Mantenduan eta arnasketa librean ateratako OTA-k. Plano axial eta sagitalak.(9)

### 1.6.3 Kontorneoa eta tratamenduaren planifikazioa

Fase honetan, onkoradioterapeutak aurretik egindako 2 OTA-k aztertu eta bihotza irradiazio bolumenetik nahiko aldentzen den baloratu beharko du, benetan emakumea DIBH teknikarako hautagaia den erabakitzeko. Hala bada, onkoradioterapeutak irradiazio bolumena, gure kasuan bularra, inspirazio sakoneko OTAn margoztuko du. Irradiazio bolumenaz gain, oso garrantzitsua izango da inguruan dauden arrisku organoak identifikatzea eta horien bolumenak margoztea. Gure kasuan, bihotza izango litzateke arrisku organorik garrantzitsuena, baina eguneroko lanean ezkerreko birika ere arrisku organo inportantea kontsideratzen da. Arrisku organo hauek RTkiko duten sentikortasuna espezifikoa da eta ezin izango



dute dosi konkretu batetik gorako irradiazioa jaso. Bihotzaren kasuan, bataz besteko irradiazio dosia 26Gytik gora igotzea onartezina da.

Ondoren radiofisikoen laguntzaz, dosien distribuzioa planifikatuko da. Lan honen helburua, titian dosi nahikoa ematea da inguruko arrisku organoetan dosia murriztuz. Dosiaren planifikazioa egiteko radiofisikoak teknika ezberdinez baliatzen dira: 3D, IMRT, VMAT .... Denek helburu berdina dute, alegia, distribuzioa ahalik eta konformatuena izatea. Azkenik, fisikoaren lanaren baieztapena ematen du radionkologoak.

#### **1.6.4 Tratamenduaren baieztapena**

Guztia ondo dagoela konprobatu behar da. Horretarako gaixoa irradiazio makinan dagoela, hurrengo egiaztapenak burutzen dira:

- Pazientearen datuak egokiak direla
- Irradiazio iturritik pazientearen gainazalera dagoen distantzia planifikatutakoarekin bat datorrela
- Arnasketa uhin basala bat datorrela planifikatutakoarekin
- Entrenamenduan kalkulaturako arnasketaren uhin anplitudea lortzen duela behatu behar da.
- Arnasketa sakonean OTA irudia egiten da pazientearen posizionamendua zehatza dela baieztatzeko.

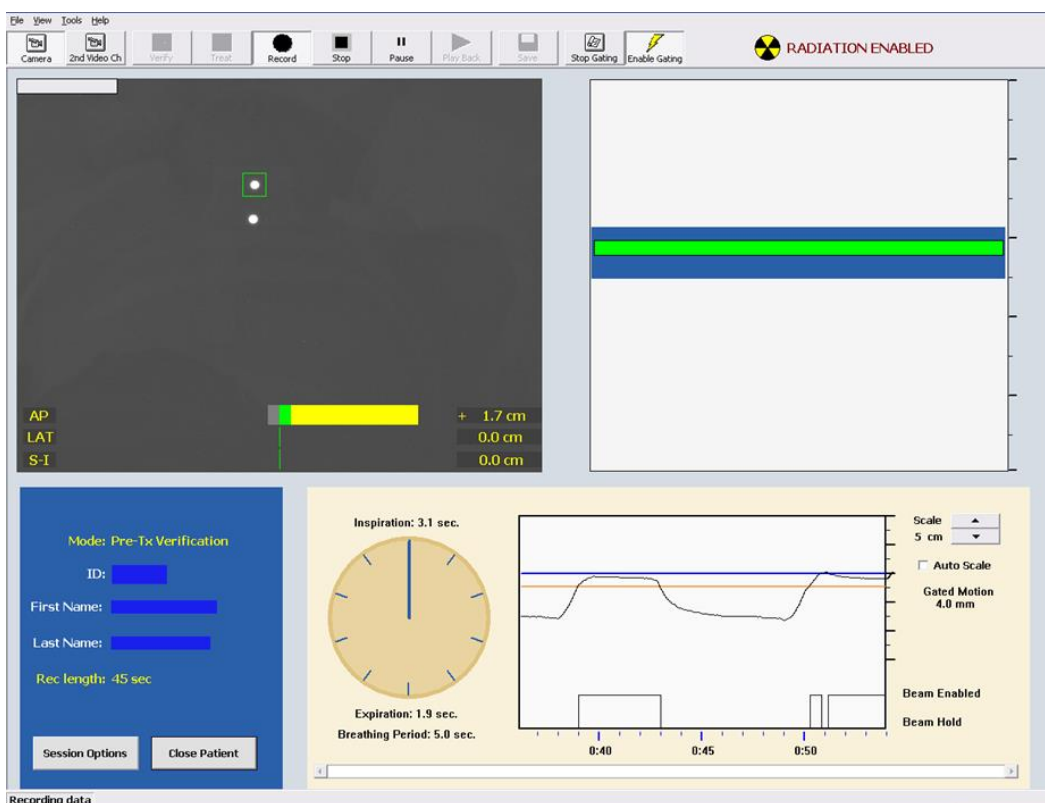
#### **1.6.5 Tratamenduaren hasiera eta eguneroko tratamendua**

Planifikaturako guztia abian jartzean oinarritzen da (**Irudia 6**). Horretarako, egunero erreproduzitu beharko da ordura arte prestatutako guztia. Inspirazio Sakon Mantendua burutzeko emakumeak arnas mugimenduen kontrol egokia egitea garrantzitsua da. Izan ere, emakumea inspirazio sakon horretatik kanpo geratzen denean, makina gelditu eta irradiazioa eteten da, zehaztasun handiko teknika baita.

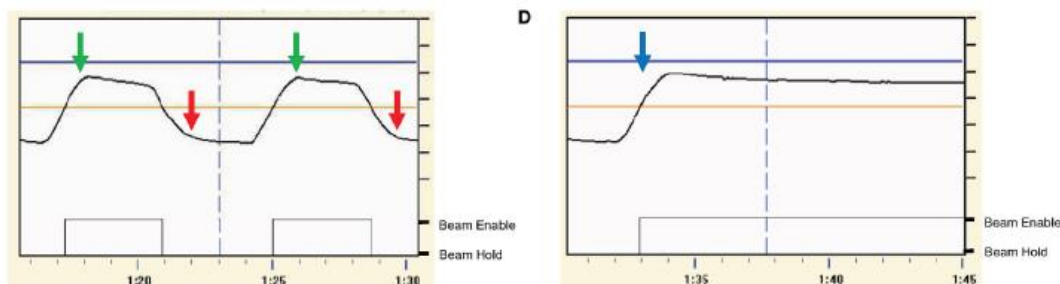
Hortaz, argazkian ikusten den bezala, emakumea soilik lerro berdean dagoenean irradiatuko da, alegia, arnasketa sakonean dagoenean (**Irudia 7**). (17). Lerro horiek arnasketaren sakontasuna behatzeko lagungarriak dira, kolore berdeak sakontasuna aproposa dela adierazten du.



Irudia 6. DIBH teknika



Irudia 7. DIBH teknikan arnas sakontasunaren kontrola



Irudia 8. DIBH teknikaren eta arnasketa librearen arteko irradiatzeko moduaren ezberdintasuna.

Grafika hauetan ikus daiteke (**Irudia 8**) DIBH teknikaren eta arnasketa librearen arteko irradiatzeko moduaren ezberdintasuna. (10)

Ezkerraldean (arnasketa librea), gezi berdeek inspirazio uneko irradiazio momentua isladatzen dute eta gorriak espirazioa (zeinetan bihotza titik hurbilago dagoen eta toxikotasun handiagoa duen)

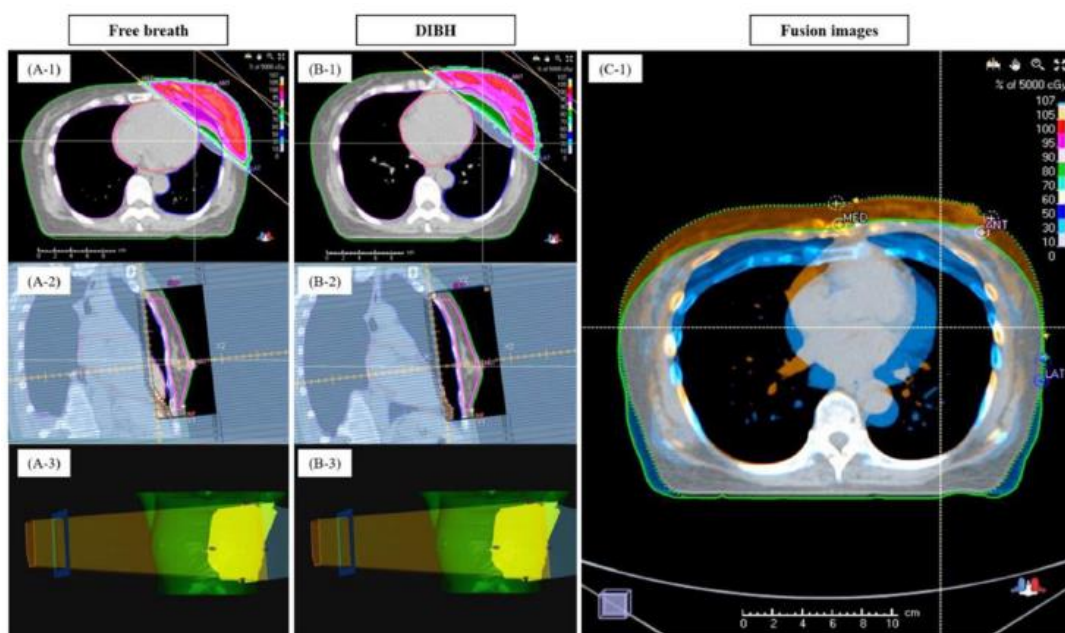
Eskumaldean (DIBH teknika), gezi urdinak arnasketa sakonaren hasiera adierazten du, ondoren airea barnean mantenduz irradiatzen jarraitzen da, alegia, inspirazio sakon mantenduan.

Bular minbizia tratatzeko frakzionamendu estandarra 40,05 Gy-koa da 15 frakzioetan 3 astetan zehar. Tratamenduan zehar, erizainaren bidez tratamenduaren toxikotasuna kontrolatuko da, batez ere, radiodermitisa. Horretaz gain, kontrol dosimetricoak egiten dira, gure tratamenduaren kontrol kalitate gisa.

## 1.7 DIBH ETA DOSIMETRIA IN VIVO

Lehen aipatutako kontrol dosimetricoa burutzeko eta kalitatea konfirmatzeko azken bi urteetan eguneroko tratamenduan zehar “ **Dosimetria in vivo**” deritzon teknika dosimetricoa ezarri da. (20, 21). Azken honen helburua planifikatutako tratamendua ondo erreproduzitzen dugula baieztatzea da, benetan, teknika **segurua eta eraginkorra** dela bermatzeko. Horretarako, dosimetria portalaren bidez, pazienteak jaso duen dosia planifikatuta zegoen dosiarekin konparatzen da eta bateragarritasuna (konkordantzia) kalkulatu da. Kalkulu hauetan Gamma indizea (%3, 3mm) erabiltzen da. (20). Konkordantziaren datuak altuak izanez gero, **Deep Inspiration Breath Hold** teknika erreproduzigarria dela esan genezake.

Izan ere, Inspirazio Sakon Mantenduko teknika honetan, aurretik aipatutako pausu guzti horiek burutu arren hainbat **ziurgabetasun** agerian geratzen dira, faktore askok parte hartze baitute: arnasketa mugimenduak, posizioak, irradiazio bolumenak, dosiak, tumorearen kokapenak, torax paretaren sakontasunak... (21) Horregatik hain garrantzitsua da dosimetria portalaren bidezko kalitate kontrola eta konkordantzien ezagutza. Azken finean, planifikatutako dosiak pazienteak jasotako dosiekin bat datozela jakiteak segurtasuna ematen du.



Irudia 9. Dosimetria portalaren bidezko DIBH teknikaren eta arnasketa librearen arteko konparaketa. (21)

Dosimetria in vivon ager daitezkeen diskordantziak hainbat arrazoiengatik izan daitezke (10):

- Azeleradore linealaren dosian ager daitezkeen akatsak, hau da, azeleradore linealetik irtetzen den uhin dosian egon daitezkeen erroreak. Hori sahiesteko, gaur egun makina maiz kalibratzen da.
- Aldaketa anatomikoak
- Posizionamendu akatsak, mugimendu intra-interfrakzionalak. Pazienteak tratamenduan zehar, posizioari lotutako aldaketa milimetrikoak izan ditzake, 0 mugimendua ez delako existitzen. Horretarako, bereziki interesgarria da

dosimetria portalaren informazioa, gure dosiaren distribuzioan aldaketa handirik egon ez dadin. (5)

Dosi bateraezintasun hau bular, titi zein inguruko arrisku organoetan ager daiteke. Horregatik, hain garrantzitsua da tratamendua abian jartzeko eramaten diren pauso guztien zehaztasuna, eta mugimenduen kontrola.

Dosimetria in vivok pazientearen **segurtasuna** du jomugatzat. Horrekin batera, dosimetrian egon daitezkeen akatsak zeintzuk diren ezagutzea baimentzen du, etorkizunean teknikak eta tratamenduak hobetzeko eta eraginkorragoak izateko.

Horretaz gain, ikerketa honek etorkizunean jarraipen bat beharko luke toxikotasuna benetan jaitsi den ala ez ikusteko. Basurtuko Ospitale Unibertsitarioko onkoerradioterapia zerbitzuan jada pentsatuta dago lan honi jarraipen bat ematea.

## **2. HELBURUAK**

- **Inspirazio Sakon Mantenduak bihotz toxikotasunarekin duen harremana aurkeztea**
- Inspirazio Sakon Mantenduak duen ziurtasuna, zehaztasuna eta eraginkortasuna aztertzea.
- Dosimetria in vivo-ren garrantzia Deep Inspiration Breath Hold teknikan, benetan bermatzeko teknika erradioterapiko berri hau ondo erreproduzitzen dela.
- Inspirazio Sakon Mantendua teknika segurua dela aztertzea.

## **3. MATERIAL ETA METODOAK**

### **3.1 IKERKETA MOTA**

Behaketazko ikerketa erretrospektiboa da.

### **3.2 LAGINAREN AUKERAKETA**

Basurtoko Ospitaleko Erradioterapia zerbitzuan 2018ko azarotik 2019ko uztaile arte egondako 40 emakume aztertu dira. Horretarako hurrengo inklusio eta eskusio irizpideetan oinarritu da lagin aukeraketa:

- Inklusio irizpideak:
  - Denbora tarte horretan DIBH teknikarekin irradiatuak izan ziren ezkerreko bular minbizidun 20 emakume aukeratu dira.
  - Denbora tarte horrtean arnasketa libre bidez irradiatuak izan ziren ezkerreko bularreko minbizidun 20 emakume aukeratu dira.
- Eskusio irizpideak:
  - Eskumako bularreko minbizia.
  - Boost teknikarekin irradiatuak izan ziren emakumeak.

Irizpide horiek direla medio, lagin tamaina 40 pazientetakoa izan da.

### **3.3 DATU BILKETA**

Ikerketa burutzeko hautatutako pazienteetatik hurrengo aldagaien datuak Osabide Global programaren bidez bildu eta aztertu dira:

- Datu demografikoa: adina
- Arrisku faktore kardiobaskularrak
- Ezkerreko bularreko minbiziaren inguruko faktore pronostikoak:
  - TNM
  - Ezaugarri immunohistokimikoak:
    - Hartzaiiekiko sentikortasuna:
      - Estrogeno eta progesterona hartzaiiekiko sentikortasuna
      - HER2 hartzaiiekiko sentikortasuna.

- KI67 portzentaia

Ezaugarri immunohistokimiko hauekin luminal mota.

- RT jaso aurretik izandako kirurgia mota: Kirurgia kontserbakorra edo mastektomia
- Irradiazio dosia
- Teknika erradioterapiko mota: Deep Inspiration Breath Hold teknika edo arnasketa librea

Horretaz gain, emakumeak irradiatzerakoan, bihotzak jaso duen batz besteko irradiazio dosia eta V13a (13Gy edo gehiago jaso dituen bihotzaren bolumenaren portzentaia) ezagutzeko Eclipse (VARIAN medical systems) programa informatikoa erabili da. Horrekin batera, Deep Inspiration Breath Hold teknika jaso duten emakumeetan, programatutako dosiaren eta jasotako dosiaren arteko konkordantzia (portzentaia) eskuratzeko SUNCHECK (Sun Nuclear Corporation) programa informatikoa erabili da.

## **4. EMAITZAK**

Ikerketa honetan emakumeak bi talde nagusitan banandu dira, alde batetik, Deep Inspiration Breath Hold Teknika (DIBH) jaso duten 20 emakume daude, bestetik, arnasketa libre bidezko irradiazioa jaso duten beste 20 emakume. Emakume guztietan erabilitako irradiazio dosia 40,05 Gykoa izan da. Beraz, hainbatetan bi taldetan bananduta aurkeztuko dira datuak.

### **4.1 LAGINAREN EZAUGARRI DEMOGRAFIKOAK ETA ARRISKU FAKTORE KARDIOBASKULARRAK**

Laginaren ezaugarri demografikoei dagokionez, DIBH teknika jaso duten emakumeen batz besteko adina 50,85 ekoa da eta arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen adina 59,2koa.

Arrisku faktore kardiobaskularrei begira, DIBH teknika jaso duten emakumeen %55ak ez du inongo arrisku faktore kardiobaskularrik, beste %25 erretzaile ohiak dira. Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen %45ak ez du inongo arrisku faktore kardiobaskularrik eta beste %10 erretzaile ohiak dira. Aintzat hartzekoa da, erradioterapiak potentziatu egiten duela beste arrisku faktore kardiobaskularren eragina, nolabait efektu sinergikoa baitauka.(22)

\*Erretzaile ohiak: 5 urte baino gutxiago zeramatzaten erre gabe, beraz, oraindik nolabaiteko arrisku kardiobaskularra existitzen denez, bereiztea erabaki dugu.

## 4.2 LAGINAREN BANAKETA TNM SAILKAPENEAN

Taula 2. DIBH teknika jaso duten emakumeen TNM banaketa

DIBH TEKNIKA JASO DUTEN EMAKUMEAK		
TNM	N	%
Tis	1/20	%5
T1N0	8/20	%40
T2N0	4/20	%20
T2N1	3/20	%15
T3N0	3/20	%15
T3N1	1/20	%5

Taula 3. Arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen TNM banaketa

ARNASKETA LIBREAREKIN IRRADIATUAK IZAN DIREN EMAKUMEAK		
TNM	N	%
T1N0	7/20	%35
T1N1	3/20	%15
T2N0	5/20	%25
T2N1	2/20	%10
T3N0	2/20	%10
T3N1	1/20	%5



DIBH teknika jaso duten emakumeen %40ak T1N0 ko ezkerreko bularreko minbizia izan du; %20ak T2N0; %15ak T2N1; %15ak T3N0; %5ak T3N1 eta beste %5ak Tis. **(Taula 2)**

Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen %35ak T1N0 izan du; %25ak T2N0; %15ak T1N1; %10ak T2N1; %10ak T3N0 eta beste %5ak T3N1. **(Taula 3)**

### 4.3 LAGINAREN EZAUGARRI INMUNOHISTOKIMIKOAK

DIBH teknika jaso duten emakumeetan, tratatutako bular minbizien %75a luminalak izan dira, hartzaile hormonal positiboekin. Gainera, emakumeen %35ak HER2 + izan dute, honek tratamendu kimioterapiko ezberdin bat eskatzen du. Erradioterapiaren ikuspuntutik aldiz, tratamendua berdina da. Hartzaile hormonal eta HER2 negatiboa (triple negatiboa) izan duten emakumeen portzentaia %15ekoa izan da. **(Taula 4)**

Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeetan aldiz, tratatutako bular minbizien %50a luminalak izan dira. Gainera, emakumeen %30ak HER 2+ izan dute. Triple negatiboen portzentaia %10ekoa izan da. **(Taula 4)**

**Taula 4. Laginaren ezaugarri immunohistokimikoak**

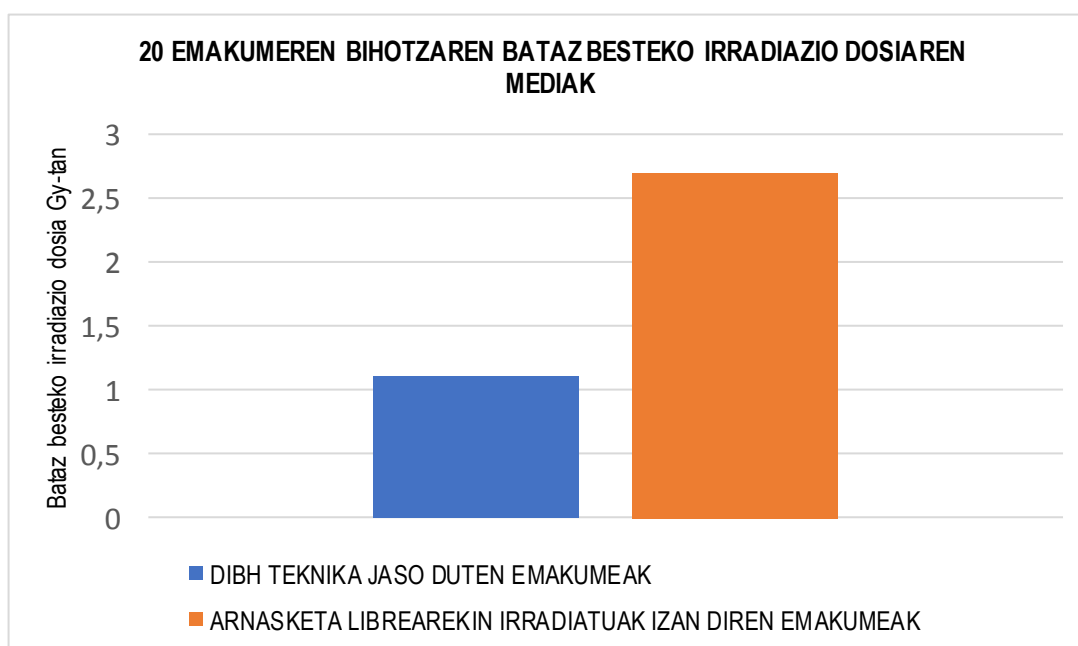
DIBH TEKNIKA JASO DUTEN EMAKUMEAK		
	N	%
ER/PR +	15/20	75
HER 2neu 3+	7/20	35
Triple negatibo	3/20	15
ARNASKETA LIBREAREKIN IRRADIATUAK IZAN DIREN EMAKUMEAK		
ER/PR +	10/20	50
HER 2neu 3+	6/20	30
Triple negatibo	2/20	10

#### 4.4 EMAKUMEEK JASOTAKO KIRURGIA MOTA

DIBH teknika jaso duten emakumeen %75ak kirurgia kontserbakorra jaso du RT aurretik eta beste %25ak mastektomia. Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen %80ak kirurgia kontserbakorra jaso du eta %20ak mastektomia.

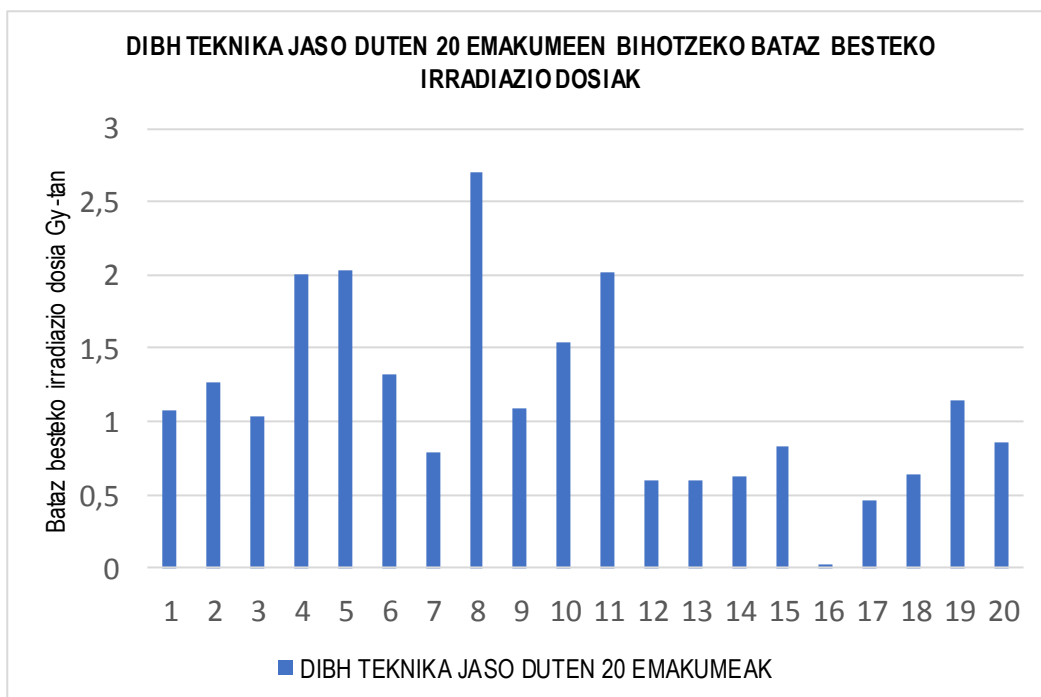
#### 4.5 V13 ETA BIHOTZAK JASOTZEN DUEN BATEZ BESTEKO IRRADIAZIO DOSIA

Bihotzeko batz besteko irradiazio dosia da bihotzaren toxikotasuna kontrolatzeko erabiltzen den parametririk garrantzitsua. DIBH teknika jaso duten emakumeetan, bihotzaren batz besteko irradiazio dosiaren media 1,1Gy koa da, arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeetan aldiz, 2,7Gyra igotzen da. **(Irudia 10)**

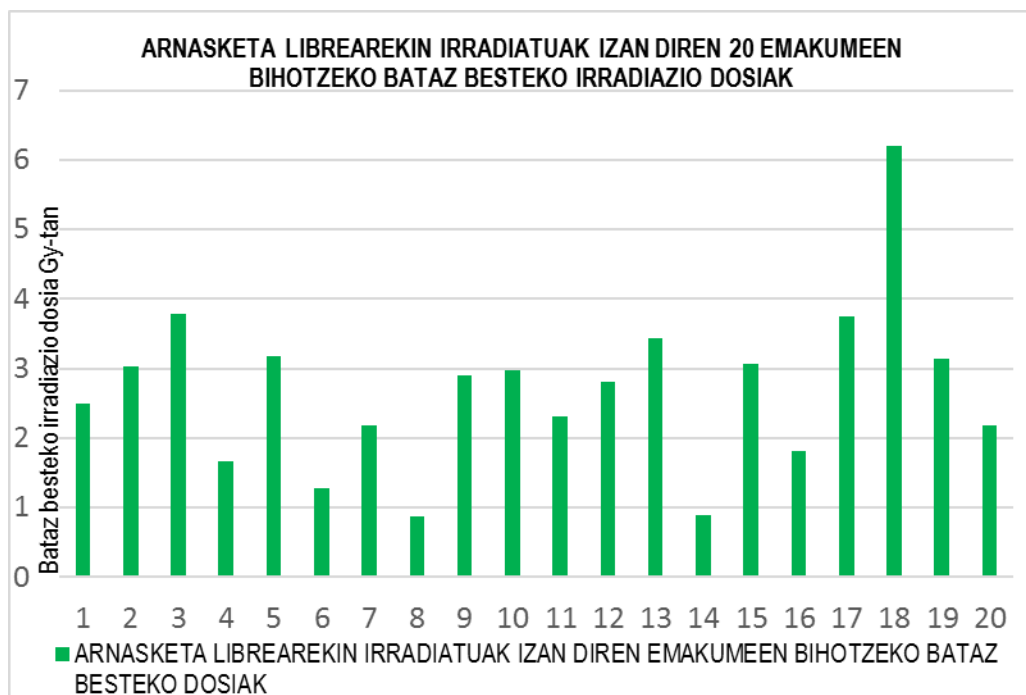


**Irudia 10.** DIBH teknikarekin eta arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen bihotzeko batz besteko irradiazio dosiaren media (Gy-tan)

Ondorengo grafiketan ikus daiteke emakume bakoitzak jaso duen bihotzaren batz besteko irradiazio dosia (Gy-tan), DIBH teknikarekin edo arnasketa libre bidez irradiatuak izatearen arabera. **(Irudia 11,12)**



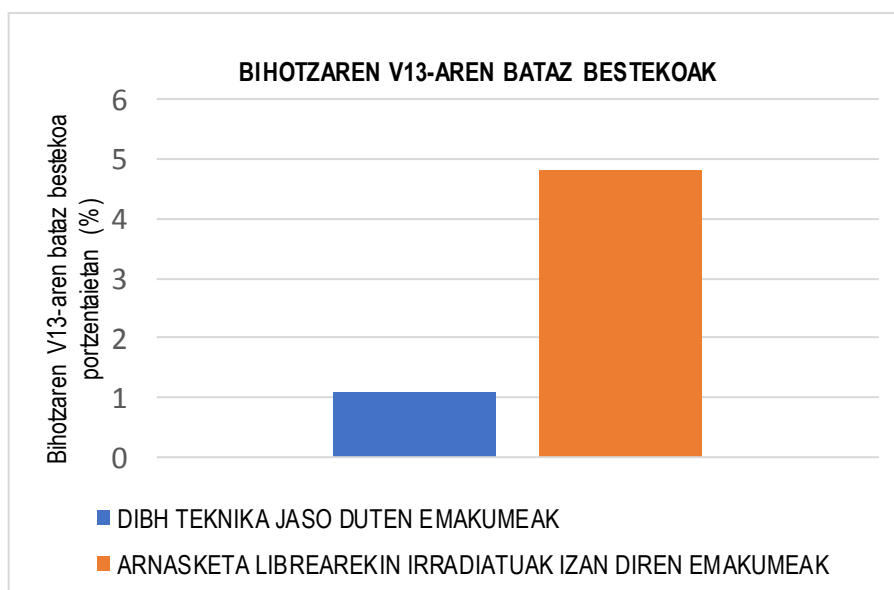
Irudia 11. DIBH teknika jaso duten 20 emakumeen bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak (Gy-tan)



Irudia 12. Arnasketa librearekin irradiatuak izan diren 20 emakumeen bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak (Gy-tan)

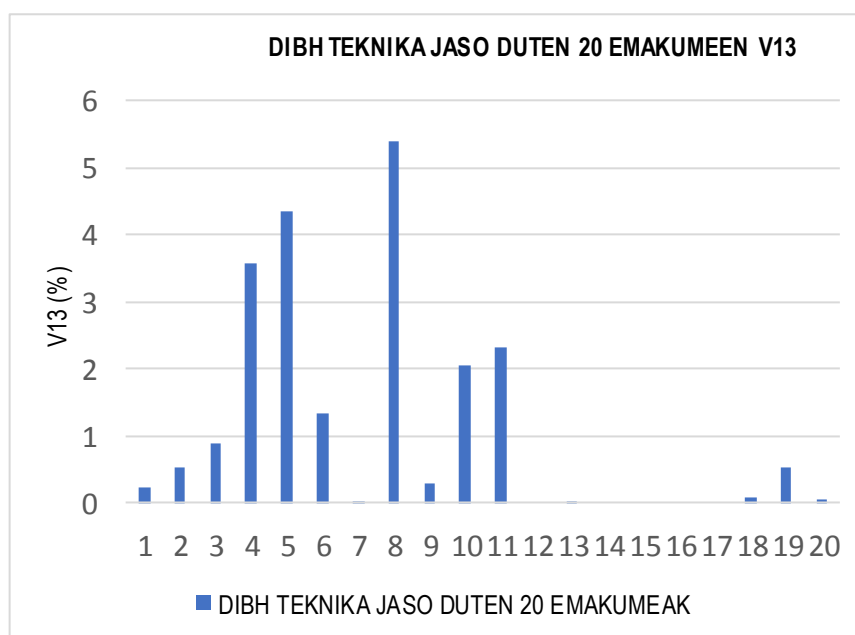
Grafikan erreparatu daitekeen bezala, DIBH teknikan, bihotzeko bataz besteko dosien artean erregistratutako baliorik maximoena 2,70Gy-koa da, arnasketa librean aldiz, 6,2Gy-ra igotzen da.

Aurretik azaldu den bezala, bihotzaren bataz besteko dosiak oso altuak ez diren arren, bihotzeko zenbait tokitara puntualki dosi altuagoak iritsi daitezke, dosiaren banaketak bere heterogeneotasuna duelako.(13) Hala ere, erradioterapiaren helburuetako bat dosi altu horiek sahiestea da, esan bezala, beheranzko arteria koronarioak zein ezkerreko bentrikuluko miokardiozitoak dosi oso altuekin irradiatuz gero ondorioak latzak izan daitezkeelako. Ildo horretatik, ondorengo grafikan, DIBH teknikarekin eta arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen V13aren portzentaia islatzen da. V13ak, 13 Gy edo handiagoko dosiak jasotzen dituen bihotzaren bolumenaren portzentaia adierazten du. Datu hau kalte mikrobaskular zein makrobaskularra baloratzeko interesgarria da.

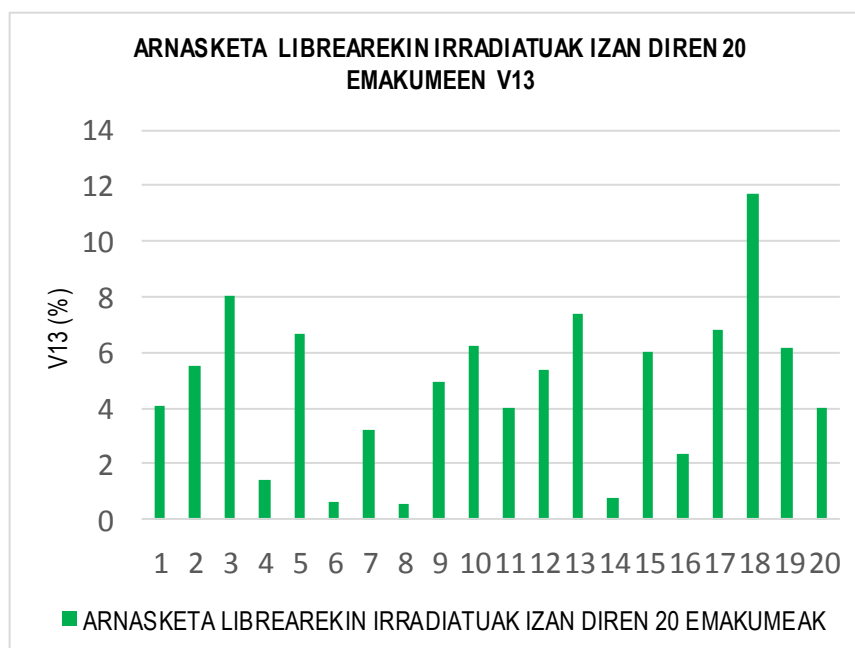


**Irudia 13.** DIBH teknikarekin eta arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen bihotzeko V13aren bolumenen media (portzentaiaetan).

Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen V13aren bataz bestekoa, %4,80koa da, DIBH teknikarekin ostera, %1,08koa (**Irudia 13**). Hortaz, lokalki dosi handiagoak jasotzen dituen bihotzaren bolumena jaistea lortzen da DIBH teknikaren bidez



Irudia 14. DIBH teknika jaso duten emakumeen V13a (bihotz bolumena portzentaietan).



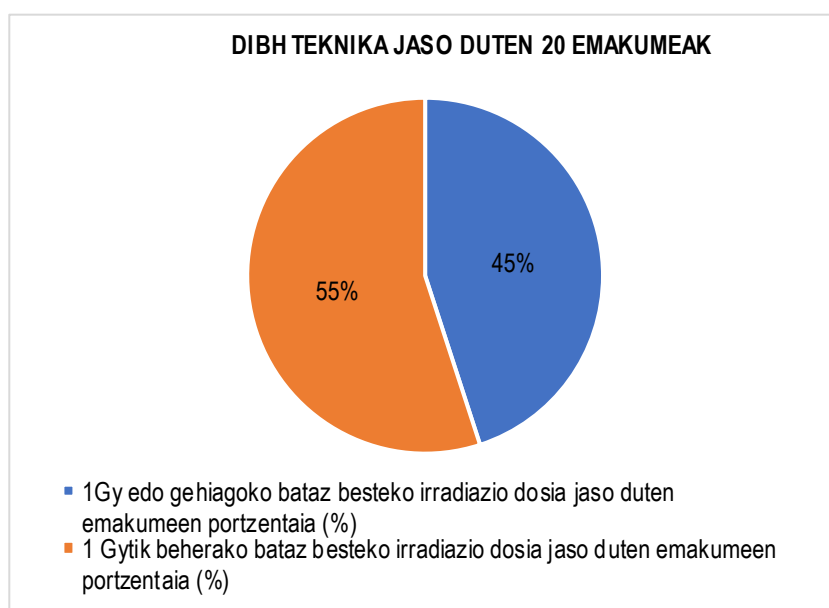
Irudia 15. Arnasketa librearekin irradiatuak izan diren emakumeen V13a (bihotz bolumena portzentaietan).

DIBH teknikan, V13aren moda ( gehien errepikatzen den balioa) 0koa da, arnasketa librean aldiz, 6koa. Era berean, DIBH teknikan, 20 emakumeen artean, 13 Gy edo

gehiago jasotzera iritsi den bihotzaren bolumenik handiena % 4,33koa da, arnasketa librean aldiz, % 11,70 era igotzen da. (**Irudia 14,15**)

#### 4.6 1Gy-TIK GORAKO DOSIAK

Aurretik aipatu den bezala, zenbait ikerketetan agerian geratu da 1Gy-ko %7 inguru igotzen dela toxikotasuna bihotzean (4,10). Kasu honetan, DIBH teknika jaso duten emakumeen %45ak 1Gy baino gehiagoko bihotzeko batz besteko dosia jaso izan du (**Irudia 16**). Arnasketa librearekin aldiz, 1Gy baino gehiago batz besteko dosiak jaso dituzten emakumeen portzentaia %90era igotzen da (**Irudia 17**). Hortaz, toxikotasunaren arriskua nabarmenagoa da arnasketa librean.



**Irudia 16.** DIBH teknika jaso duten emakumeetan 1Gy tik gorako edo beherako irradiazio dosiaren araberako laginaren banaketa (portzentaietan).



Irudia 17. Arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeetan 1Gy tik gorako edo beherako irradiazio dosiaren arabeko laginaren banaketa (portzentaiaetan).

#### **4.7 BULAR MINBIZIA ETA BIHOTZ TOXIKOTASUNA ESTADIO GOIZTIAR ZEIN AURRERATUETAN**

Bular minbiziaren estadio goiztiarretan, titia soilik irradiatzen da, estadio aurreratuetan aldiz, askotan gongoilen infiltrazioa egoten denez, besapeko gongoilak ere irradiatu behar izaten dira. Hori dela eta, gaixotasun aurreratuetan irradiatu beharreko bolumenak handiagotu egiten dira eta inguruko organoek toxikotasuna pairatzeko duten arriskua handitu egiten da.

Ondorengo tauletan, estadio goiztiar eta aurreratuetan bihotzak jasotzen duen batz besteko irradiazio dosia aurkezten da, bi teknikak erabilia.

Alde batetik, T1N0 eta kirurgia kontserbakorra jaso duten emakumeak daude. 20k Deep Inspiration Breath Hold teknika jaso dute eta beste 20k arnasketa libre bidezko irradiazioa.

Beste aldetik, T3N0M0 eta mastektomia jaso duten emakumeak daude, bi taldetan bananduta, DIBH edo arnasketa libre bidez irradiatuak izanaren arabera.

Taula 5. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio goiztiarrean (T1N0 + Kirurgia kontserbakorra) DIBH teknikarekin

Taula 6. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio goiztiarrean (T1N0 + Kirurgia kontserbakorra) arnasketa librearekin

T1N0 + <u>KIRURGIA</u> KONTSERBAKORRA+DIBH TEKNIKA	
EMAKUMEA	BATAZ BESTEKO DOSIAK (Gy)
	1,071
	0,591
	0,596
	0,631
	0,459
	0,643
	1,141
	0,861
<u>Bataz besteko dosien media</u>	0,749

T1N0 + <u>KIRURGIA</u> KONTSERBAKORRA+ ARNASKETA LIBREA	
EMAKUMEA	BATAZ BESTEKO DOSIAK (Gy)
	2,49
	3,02
	3,17
	1,27
	2,81
	3,44
	3,06
<u>Bataz besteko dosien media</u>	2,751

Taula 7. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio aurreratuan (T3N0M0 + Mastektomia) DIBH teknikarekin

Taula 8. Bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak bular minbiziaren estadio aurreratuan (T3N0M0 + Mastektomia) arnasketa librearekin

T1N0M0+ <u>MASTEKTOMIA</u> + DIBH TEKNIKA	
EMAKUMEA	BATAZ BESTEKO DOSIAK (Gy)
	2,009
	2,035
	1,316
<u>Bataz besteko dosien media</u>	1,786

T1N0M0+ <u>MASTEKTOMIA</u> + ARNASKETA LIBREA	
EMAKUMEA	BATAZ BESTEKO DOSIAK (Gy)
	6,2
	3,14
<u>Bataz besteko dosien media</u>	4,67

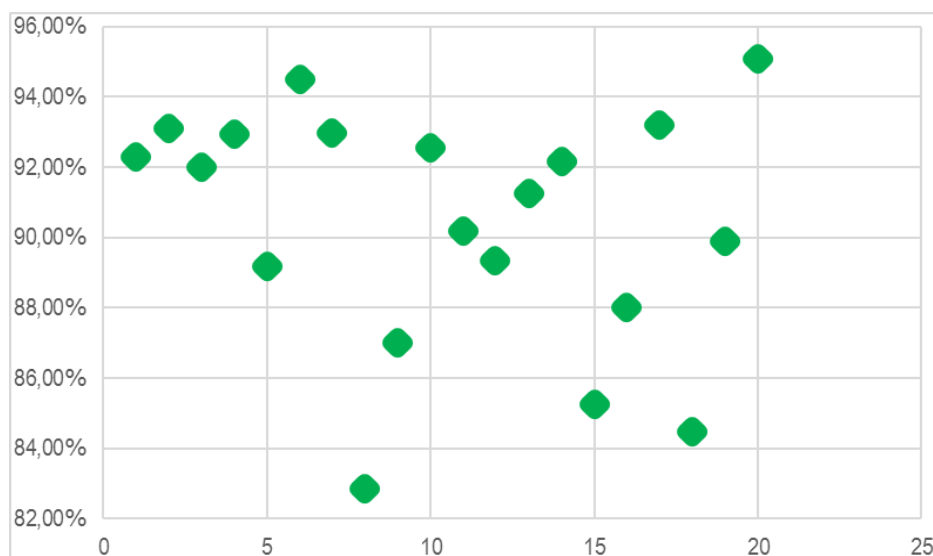


Tauletan (**Taulak 5,6,7,8**) ikus daitekeen bezala, estadio goiztiarretan, bihotzak jasotzen dituen batz besteko dosiak txikiagoak dira estadio aurreratuetan jasotzen dituenean baino. Era berean, DIBH teknikarekin irradiazio dosiak baxuagoak dira arnasketa librearekin irradiatzen denean baino. Zehazki, T1N0 estadioan, DIBH teknikarekin bihotzak jasotzen duen batz besteko dosiaren media 0.75Gy-koa da, arnasketa librea erabiliz gero, 2.75 Gyra igotzen da. DIBH teknikarekin dosia %50 baino gehiago murriztea lortzen da. Dosiaren murrizketa berdin-berdin gertatzen da estadio aurreratuetan ere, nahiz eta maneiatzen diren balioak altuagoak diren. Hain zuzen ere, T3N0M0 estadioan, DIBH teknika erabilita, bihotzak jasotzen duen batz besteko dosiaren media 1.79 Gy-koa da eta arnasketa librean aldiz, 4.67 Gy-koa.

#### 4.8 KONKORDANTZIA

Deep Inspiration Breath Hold teknika bidez irradiatuak izan diren emakumeetan dosimetria portalaren bidez egun bakoitzean jasotako irradiazio dosia neurtzen da. Ondoren, programatutakoarekin konparatuz konkordantzia, alegia, bateragarritasuna, kalkulatu da portzentaietan.

Ondorengo grafikan (**Irudia 18**), DIBH teknikaren bidez irradiatuak izan diren 20 emakumeren konkordantziak adierazten dira.



Irudia 18. DIBH teknika jaso duten emakumeetan dosimetria portalaren bidez neurtutako konkordantzia (portzentaietan).

20 pazienteen konkordantziaren bataz bestekoa %90,41ekoa da, hau da, planifikatutako dosiaren eta emakumeek jaso duten dosiaren arteko bateragarritasuna %90ekoa dela adierazten du. Grafikan ikus daitekeen bezala, konkordantziaren portzentaiak altuak dira, 20 emakumeetatik 17k, hau da, laginaren %85ak, %88tik gorako konkordantzia dauka. Aintzat hartzekoa da, irradiazio prozesu osoan zehar faktore askok parte hartzen dutela: arnasketa mugimenduak, arnasketa sakonaren iraupenak, posizioak, irradiazio bolumenak etab.(21) DIBH teknikak ziurgabetasun asko dituen, dosimetria portalaren bidezko konkordantziaren neurketa oso lagungarria da.

## 5. EZTABAIDA

### 5.1 EMAITZEN EZTABAIDA

Ikerketa honekin agerian geratzen da DIBH teknikarekin bihotzaren toxikotasuna murriztu daitekeela ezkerreko bular minbizien tratamendu erradioterapikoan. Azken urteetan, ikerketa ezberdinen emaitzak ikusita, DIBH teknika garatu, hobetu eta martxan jarri da ospitale askotan. Ikerketetan ikusi da DIBH teknikarekin bihotzak jasotako bataz besteko irradiazio dosia gutxitu egiten dela. Horretarako bihotzak jasotako bataz besteko irradiazio dosia aztertu eta arnasketa librearekin konparatu da.

**Taula 9. 2019-2021 bitarteko ikerketetan lortutako bihotzeko bataz besteko irradiazio dosiak, DIBH teknikan eta arnasketa librean.**

Ikerketak	DIBH teknikan BBBD	Arnasketa librean BBBD	Lortutako BBBDaren murrizketa
Misra S, Mishra A, Lal P, et al.(17)	0.97+/-0.35Gy	1.92+/-0.93Gy	%45.3
Simonetto C, Eidenmüller M, Gaasch A, et al.(18)	0.6-5.1 Gy	0.9-9.1 Gy	%23-46

Joo J.H, Kim S.S, Ahn S.D, et al. (19)	2.793Gy	7.241Gy	<b>%61</b>
Yamauchi R, Mizuno N, Itazawa T, et al.(21)	7,52 Gy	15,62 Gy	<b>%46,9</b>

**\*\*\* BBBD: bihotzeko bataz besteko irradiazio dosia**

2019-2021 bitarteko ikerketa hauetan (**Taula 9**), bihotzeko bataz besteko dosi murrizketarik handiena, zehazki, %61-ekoa, Joo J.H-ren ikerketa longitudinalean lortu zen, 70 emakumeko laginarekin. Laginaren tamaina handiagoko ikerketetan aldiz, (n=80-85 inguru) Simonetto. C eta Yamauchi. R zuzendutakoetan bezala, dosiaren murrizketa %23-46 eta %46,9koak izan ziren hurrenez, hurren. Laginaren tamaina handitzeak, populazioko emakumeetan ager daitezkeen datu errealagoetara hurbiltzeko aukera ematen du. Simonetto-ren ikerketa 2019koa izanik, oraindik teknikaren zehaztasun batzuk garapen bidean zeuden. Misra.S-k bideratutako ikerketa aldiz, 30 emakumerekin burututakoa izan zen, gure lagin tamainatik hurbilago egonik. Honetan ere, antzeko dosi murrizketak behatu ziren, %45,3koak, hain zuzen ere.

Aurreko ikerketako datuak ikusita eta DIBH teknikaren erabilera mundu mailan nabarmenki zabaltzen ari zela ikusita, 2018ko maiatzean Basurtuko Ospitalean lehenengo gaixoa teknika berri honekin tratatzen hastea lortu zen. Teknika hau abian jartzeko baliabide ezberdinak behar izan dira: zerbitzuko radiofisikoen laguntza, teknikoen partaidetza, formakuntza, software berrien erabilera (arnas anplitudearen neurketarako, esaterako)... Lehenengo momentuan teknikaren berritasunak suposatu zituen arazoak behin gaindituta, ikerketa honi esker Basurtuko Ospitalean tratatutako emakumeen datuak jakitea lortu da. Zehazki, ikertutako emakumeetan bihotzak jasotzen duen bataz besteko dosiaren media 2,7Gy-tik (arnasketa librean) 1,1Gy-ra (DIBH teknikan) jaitsi da, hau da, %59-ko dosi murrizketa eman da. Basurtuko Ospitale Unibertsitarioan lortutako emaitza oso gertu dago orain arte egin diren ikerketekin, teknikaren urratsak ondo betetzen direnaren seinale.

Teknika honekin arnasketa libre bidez bihotzak jasotzen zituen dosi altuak murriztea lortzen dela behatu da. Horretarako, oso baliagarria izan da V13ren neurketa.

Basurton egindako ikerketa honetan agerian geratu da 13Gy edo gehiago jasotzen dituen bihotzeko bolumen portzentaiak askoz ere txikiagoak direla DIBH teknikarekin, arnasketa librearekin baino. Zehazki, arnasketa libre bidez irradiatuak izan diren emakumeen V13aren batz bestekoa, %4,80koa da, DIBH teknikarekin ostera, %1,08koa. Hortaz, lokalki dosi handiagoak jasotzen dituen bihotzaren bolumena jaitea lortzen da DIBH teknikaren bidez.

Hala ere, ikerketako parte hartzaileen jarraipen luzeago bat beharko litzateke beste ondorio batzuk ateratzeko: kardiopatiaren agerpena, errejidibak... Errezidibak, normalean lehenengo 2-3 urteetan agertzen dira, toxikotasunak aldiz, latentzia aldi luzeagoa dauka, alegia, 15 urte ingurukoa. Hori dela eta, Basurtuko Ospitalean hurrengo urteetan emakume hauen jarraipena egingo da.

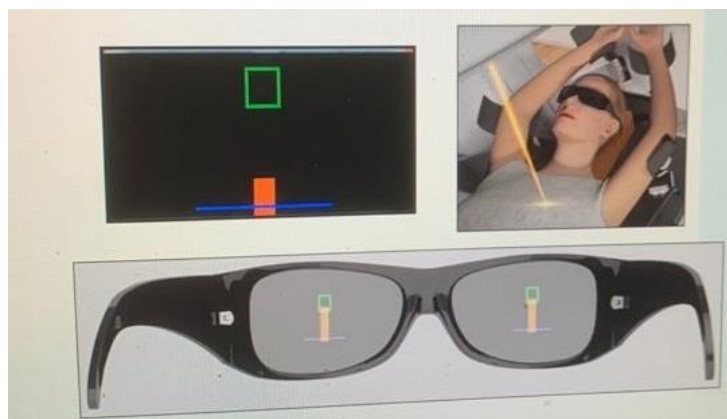
Inspirazio Sakon Mantendua indarrean dagoen teknika da onkoradioterapiako arloan. Interes handia dago teknika honen inguruan, lortu diren emaitzak oso esanguratsuak direlako. Esparru zabal honetan asko geratzen da ezagutzeko, garatzeko eta ikertzeko.

Ildo horretatik, pazientearen babesaren areagotzeko lan handiak egiten ari dira. Ikerketetan aurkeztu diren berrikuntza batzuk jada ospitale batzuetan martxan jarri dira. Dakigunez, bihotzak jasotzen duen irradiazio dosiak ez du banaketa homogeneoa erakusten, zehazki, bihotzeko zenbait egiturek, besteak beste, behearantzko arteria koronarioak eta ezkerreko bentrakuluak lokalki dosi altuagoak jaso ditzakete. Horrek, tratamenduaren planifikazioa egiterakoan bihotza azpiegituretan banatzeko beharrezkoak sorrarazi du. Hori dela eta, aurreko behearantzko arteria koronarioa OTAn arrisku bolumen moduan delimitatu beharko da.(10) Halaber, zenbait ikerketetan behearantzko arteria koronarioa atalka margotuta aztertu da, atal mediala, proximala eta distala bereiztuz. Arteria koronario horretan irradiazio dosi ezberdintasunak behatu dira, atal proximal, distal eta medialaren artean. Basurtuko Ospitalean 2022ko maiatzean abian jarriko da arteria koronario honen margotze prozesua. Honek bihotzaren toxikotasunaren adierazle zehatzago gisa jokatu du eta bihotzak kalte kardiobaskularrak jasotzeko duen arriskua xehetasunez ezagutzeko aukera emango du. Arteria koronarioa margotzearekin

batera, beste azpiegitura batzuk delimitatuko dira, esaterako, ezkerreko bentrikulua...

Horretaz gain, DIBH teknikaren segurtasuna eta eraginkortasuna handitu eta hobetu nahian, dosimetria in vivok dosi konparaketa egiteko aukera eskeintzen duenez, etorkizunean, tratamenduaren birplanifikazioa egitea planteatzen da. Gaur egun, Basurtoko Ospitalean jada birplanifikazioa egiten da, konkordantzia %85 edo baxuagoa denean. Hala ere, portzentai altuagoetan jokabide berdina izateko asmoa dago, teknikaren xehetasuna handitu nahian. Dosimetria portalak gure tratamenduaren kontrol kalitatea adierazten du. Honi esker, Inspirazio Sakon Mantenduan emakumeak jasotzen dituen irradiazio dosiak planifikatutakoarekin bat datozela konprobatzen da. Horrek, teknikaren gainean kontrol handiago bat edukitzeko aukera eskeintzen du, pausoak ondo bete direlaren seinale. Oso garrantzitsua da gure tratamenduaren xehetasuna, zehatz-mehatz kontrolatzea, honek sortutako kalte edo mina minimoa izan dadin.

Bestalde, posizionamendu akatsak zuzentzeko immobilizadoreak hobetzen saiatuko dira. Era berean, arnasketa sakona kontrolatzeko teknika berriak garatuko dira: betaurrekoen bidezko arnasketa kontrola (**Irudia 19**), tablet bidezkoa (**Irudia 20**)...



**Irudia 19. Betaurreko birtualak arnasketa sakonaren kontrolerako**



**Irudia 20. Tablet-eko software berria arnasketa sakonaren kontrolerako**

DIBH teknika titian aztertu den teknika den arren, aztertzeko dago beste patologia batzuetan erabili daitekeen. Izan ere, gure laneko eztabaida ez den arren, ikerketa askotan ikusi da, bular minbiziaren tratamenduan, DIBH teknikan alde ipsilateraleko birrikak ez duela dosi gutxiago jasotzen, baina irradiatzen den birika bolumena %5,4 gutxitzen omen da. (6)

Azpimarratzekoa da, Inspirazio Sakon Mantenduak oraindik asko daukala ikertzeko eta ezagutzeko, beraz, formakuntza eta ikaskuntza funtsezkoak izango dira hobekuntza prozesu honetan.

## **5.2 IKERKETAREN MUGAK**

Ezaguna da, bihotzeko toxikotasunaren ondorioz, gertakari iskemikoen erantzule nagusienetarikoa bat, beheazko aurreko arteria koronarioa dela. Ikerketa askotan jada, arteria hau arrisku organotzat hartu eta bere atal distal, medial zein proximalek jasotzen duten irradiazio dosia aztertzen da, horrek bihotzaren kardiotoxikotasunaren adierazle zehatzago gisa jokatzeko du. (16) Orain arte, bihotzeko batzuetan besteko dosia izan delako bihotzeko toxikotasuna ezagutzeko parametririk garrantzitsuena, baina dosiaren banaketa hain homogeneoa ez dela ikusita eta arteria koronario horrek dosi askoz ere altuagoak jaso ditzakeela ikusita, agerian geratu da arteria hori margotu eta horrek jasotzen duen irradiazio dosia ezagutzeko beharra. Honek, tratamenduaren planifikazioan irradiatzeko modua aldatzeko aukera ematen baitu. Zoritxarrez, ikerketa hau aurrera eramane den denboran (2018ko azarotik 2019ko uztailean) Basurtuko Ospitalean oraindik ez zen bihotzeko egitura bakoitzaren irradiazio dosia banaka aztertzen, hori dela eta, soilik batzuetan besteko irradiazio dosiekin lan egin ahal

izan dugu. Horrek, kardiotoxikotasunaz hitz egitean, nolabaiteko muga suposa dezake. Hala ere, 2022ko maiatzean abian jarriko da arteria koronario honen irradiazio dosiaren neurketa. Aintzat hartzekoa da, tratamenduaren planifikazioan organo eta azpiatal asko margotzeak lan handiagoa eskatzen duela.

## **6. ONDORIOAK**

Gaur egun, bular minbiziaren screening goiztiarri esker, bular minbizi asko estadio goiztiarretan diagnostikatu eta tratatzen dira. Honek, emakumearen pronostikoa hobetzea ekarri du. Horretaz gain, minbizi aurreratua daukaten emakumeetan ere, pronostikoa asko hobetzea lortu da gaur egungo tratamendu eraginkorrekin. Biziraupen luze hori mantentzeko tratamendu onkoradioterapikoaren toxikotasuna jaiste oso garrantzitsua da. Horretarako hainbat aurrerapen teknologiko eman izan dira, azken hauek, Deep Inspiration Breath Hold bezalako teknikaren agerpena baimendu dute.

Ikerketa honi esker, agerian geratzen da Basurtuko Ospitalean DIBH teknikak aurrerapauso handia suposatu duela ezkerreko bularreko minbiziaren tratamenduan. Egun, jada ezkerreko bularreko minbizia daukaten emakumeetan lehen aukera erradioterapeutiko bilakatu da. Arnasketa librearekin konparatuta bihotzak jasotzen dituen batz besteko irradiazio dosiak baxuagoak direla nabarmena da, baita toxikotasuna izateko arriskua ere.

Ikertu dugun DIBH teknika, oraindik garapen bidean dagoenez, hurrengo urteetan dosiaren toxikotasuna are gehiago gutxituko dela uste da. Era berean, 2. mailako ondorioak are gehiago murriztuko direla aurreikusten da, emakumearen bizi kalitatea ere hobetuz.

Bestalde, DIBH teknikaren arloan zehaztasuna, segurtasuna, eraginkortasuna eta teknikaren kalitatea handitu nahian lan handia egiten ari da. Teknika honetan parte hartzen duten parametro ezberdinen kontrol handiago bat lortzeko beste hainbat metodo berriren asmakuntza eta zabalkuntza espero da. Guzti honek bihotza irradiazioaren toxikotasunetik ahalik eta gehien babestea lortuko du.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Organización mundial de la salud. [Internet] Cáncer de mama. [Kontsulta, 2021eko azaroaren 2a]. Cáncer de mama. [3-4 pantaila ggb] Erabilgarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- (2) Shah R, Rosso K, Nathanson D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol*. [Internet] 2014 [Kontsulta, 2021eko azaroaren 2a]; 5(3): 283–298. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127601/>
- (3) Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, Wertz H, Stieler F, Jahnke A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. [Internet] 2016 [Kontsulta, 2021eko abenduaren 10a];94(3):478-92. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867877/>
- (4) Bartlett FR, Colgan R, Carr K, Donovan E, McNair HA, Locke I, et al. The UK HeartSpare Study: Randomised evaluation of voluntary deep-inspiratory breath-hold in women undergoing breast radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. [Internet] 2013. [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 108: 242–247. Erabilgarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814013001965>
- (5) Ertan F, Azak C, Karakaya E, Kilicoglu S, Demir E, Goksel F, Altundag M.B and Kaya B. Assessment of the Reproducibility of Deep Inspiration Breath Hold Technique During Left-Sided Breast Cancer Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet] 2020 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a];108: E343 Erabilgarri: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)32238-0/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)32238-0/fulltext)
- (6) Hunugundmath S, Chintam S, Darekar K and Naik V. Dosimetric Comparison of Organs at Risk With Deep Inspiration Breath-Hold Versus Free Breathing for Left Sided Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. [Internet] 2020 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 108: E266. Erabilgarri: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)32059-9/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)32059-9/fulltext)



- (7) National Comprehensive Cancer Network [Internet]: 3025 Chemical Road, Suite 100, Plymouth Meeting, PA 19462; 2022 [Kontsulta, 2022 ko martxoaren 5ean]. Erabilgarri: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- (8) Esserman L.J, MD, MBA, Joe BN, MD and PhD. Diagnostic evaluation of suspected breast cancer. Up to date. [Internet] 2021 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 10a] Erabilgarri: [https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-suspected-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama%20diagnostico&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-suspected-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama%20diagnostico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- (9) PubMed [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a] Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211647/>
- (10) Bergom C, Currey A, Desai N, Tai A and Strauss J.B. Deep inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer irradiation. *Frontiers in Oncology*. [Internet] 2018.[Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 8 (87); 1-10 Erabilgarri: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00087/full>
- (11) Latty D, BAppSc (MRS), Stuart K.E, MBBS, FRANZCR, Wang W, et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci*. [Internet] 2015. [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 62: 74- 81. Erabilgarri: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmrs.96>
- (12) PubMed [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a] Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310926/>
- (13) Milo M.L.H, Offersen B.V, Bechmann T, Axel Cosmus Pyndt Diederichsen, Hansen C.R, Holtved E, et al. Delineation of whole heart and substructures in thoracic radiation therapy: National guidelines and contouring atlas by the Danish Multidisciplinary Cancer Groups. *Radiotherapy and Oncology*

[Internet].2020.[Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 150: 121-127. Erabilgarri:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814020303388>

- (14) Ferdinand S, Mondal M, Mallik S, Goswami J, Das S, Manir K.S, et al. Dosimetric analysis of Deep Inspiratory Breath-hold technique (DIBH) in left-sided breast cancer radiotherapy and evaluation of pre-treatment predictors of cardiac doses of guiding patient selection of DIBH. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol* [Internet] 2021 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 17: 25-31. Erabilgarri:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405632421000111>
- (15) Yamauchi R, Mizuno N, Itazawa T, Masuda T, Akiyama S and Kawamori J. Assessment of visual feedback system for reproducibility of voluntary deep inspiration breath hold in left-sided breast radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Sci*. [Internet] 2021 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 52: 544-551. Erabilgarri:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939865421002034>
- (16) Song J, Tang T, Caudrelier J.M, Bélec J, Chan J, Lacasse P, et al. Dose-sparing effect of deep inspiration breath hold technique on coronary artery and left ventricle segments in treatment of breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*. [Internet] 2020 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 154: 101-109. Erabilgarri:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814020307921>
- (17) Misra S, Mishra A, Lal P, Srivastava R , Verma M , Senthil Kumar S.K, et al. Cardiac dose reduction using deep inspiratory breath hold (DIBH) in radiation treatment of left sided breast cancer patients with breast conservation surgery and modified radical mastectomy. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2021; 52: 57-67.
- (18) Simonetto C, Eidenmüller M, Gaasch A, Niyazi M, Belka C, Corradini S, et al. Does deep inspiration breath-hold prolong life? Individual risk estimates of ischaemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. [Internet] 2019 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a];131:202– 207. Eskuragarri:  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.024>.

- (19) Joo J.H, Kim S.S, Ahn S.D, Kwak J, Jeong C, Ahn S.H, Son B.H and Lee J.W. Cardiac dose reduction during tangential breast irradiation using deep inspiration breath hold: a dose comparison study based on deformable image registration. *J Radiat Oncol*. [Internet] 2015 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a];131:202–207. Erabilgarri: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-015-0573-7>
- (20) Ispizua M, Oleada I, Martinez U, Reta M.I, Valgoma I, J.A. Montejo J.A, A. Lorenzana A, Sierra P, Urquilla M, Fuertes K.B, F.J. In vivo dosimetry in deep inspiration breath hold for breast treatments. XX Congreso SEOR; 2019; Santiago de Compostela.
- (21) Yamauchi R, Mizuno N, Itazawa T, Saitoh H and Kawamori J. Dosimetric evaluation of deep inspiration breath hold for left-sided breast cancer: analysis of patient-specific parameters related to heart dose reduction. *J Radiat Res*. [Internet] 2020 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]; 61 (3): 447-456. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299269/>
- (22) Nichols E.M, MD; Modiri A, PhD; Mohindra P, MD, MBBS. Cardiotoxicity and Radiation Therapy: A review of Clinical Impact in Breast and Thoracic Malignancies. [Internet] Scotch Plains: *Appl Radiat Oncol* ; 2020. [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]. Erabilgarri: [https://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/PDFs/issues/ARO\\_03-20\\_NicholsCME\\_all.pdf](https://cdn.agilitycms.com/applied-radiation-oncology/PDFs/issues/ARO_03-20_NicholsCME_all.pdf)
- (23) Taghian A, MD, PhD, Merajver S.D, MD, PhD. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. Up to date. [Internet] 2021 [Kontsulta, 2022ko martxoaren 5a]. Eskuragarri: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama%20tratamiento&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)