

So sánh các thông số về liều trên thể tích điều trị và cơ quan lành trong lập kế hoạch xạ trị ung thư vú trái sử dụng kỹ thuật thở bình thường và hít sâu nín thở tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Comparison between dose distribution on treatment volume and organs at risk in the planning for left - sided breast cancer radiotherapy using free breathing and deep inspiration breath hold techniques at 108 Military Central Hospital

Trịnh Thị Mai, Nguyễn Thị Hà,
Quách Ngọc Mai, Nguyễn Thị Vân Anh,
Trương Thị Hiền, Nguyễn Thị Phương

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh sự khác biệt của phân bố liều trên thể tích điều trị và các cơ quan lành trong lập kế hoạch của các bệnh nhân ung thư vú trái được xạ trị với kế hoạch thường quy, kỹ thuật thở bình thường (Free Breathing - FB), so với kế hoạch có sử dụng kỹ thuật hít sâu nín thở (Deep inspiration breath hold - DIBH) nhằm đánh giá lợi ích của kỹ thuật hít sâu nín thở đối với việc bảo tồn các cơ quan lành. Đồng thời tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của việc điều trị và đưa ra khuyến cáo cho việc lựa chọn bệnh nhân thích hợp sử dụng kỹ thuật DIBH. **Đối tượng và phương pháp:** Dữ liệu CT mô phỏng ở hai pha thở bình thường và hít sâu nín thở của 25 bệnh nhân ung thư vú trái đã được điều trị bằng kỹ thuật DIBH trên máy xạ trị Truebeam STx được sử dụng để lập kế hoạch lại trên phần mềm Eclipse v13.6. Tiến hành lập kế hoạch bằng kỹ thuật trường trong trường (Field in Field) cho cả hai pha (FB và DIBH) với liều kê 42Gy trong 15 phân liều. Đánh giá phân bố liều tại thể tích điều trị với tiêu chí 100% liều trung bình bao phủ thể tích điều trị và liều tối đa $\leq 107\%$. Đánh giá liều cho các cơ quan lành của các kế hoạch theo tiêu chuẩn của hướng dẫn cho xạ trị thường quy ung thư vú. So sánh phân bố liều tại thể tích điều trị và cơ quan lành giữa các kế hoạch thở bình thường và kế hoạch hít sâu nín thở. **Kết quả:** Cả hai kế hoạch FB và DIBH có chỉ số đồng nhất trong phân bố liều (HI) tương đương nhau. Khi áp dụng kỹ thuật DIBH thể tích phổi của bệnh nhân được tăng lên đáng kể ($p < 0,05$), do đó khoảng cách giữa tim và thành ngực cũng được tăng lên. Điều này giải thích cho kết quả các kế hoạch DIBH có sự giảm liều lên các cơ quan lành như tim, ở cả liều tim trung bình và thể tích tim nhận liều 25Gy ($p < 0,01$). Tuy nhiên, liều tại các cơ quan lành khác như phổi đối bên, vú đối bên, tuỷ sống không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khoảng cách giữa hai pha thở là 1,6cm. **Kết luận:** Kỹ thuật DIBH giúp giảm đáng kể liều lên tim cũng như phổi cùng bên và được đề xuất cho hầu hết các bệnh nhân ung thư vú trái.

Từ khóa: DIBH, ung thư vú bên trái, thở tự do, nín thở hít vào sâu.

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 15/4/2023

Người phản hồi: Trịnh Thị Mai, Email: kenny.brit.mai@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

Summary

Objective: To compare dose distribution on treatment volume and organs at risk in the planning with left - sided breast cancer radiotherapy using Free breath (FB) and Deep inspiration breath hold (DIBH) techniques in order to evaluate the diametric benefit of DIBH technique for reservation of organs at risk (OAR). In addition, to find out pre-treatment factor affecting the treatment outcome to recommend for the selection of patient using DIBH. **Subject and method:** 25 left - sided breast cancer patients who previously underwent with DIBH on Truebeam Stx linac are selected. Simulated CT data in two phases of free breathing (FB) and DIBH were used to replan on Eclipse v13.6 by Field in field technique. The dose prescription were 42Gy in 15 fraction for planning target volume (PTV). The main objectives were 100% mean dose to the PTV and maximum dose \leq 107%. The dose distribution of OARs on Dose Volume Histogram (DVH) and target Homogeneity Index (HI) were compared between FB and DIBH plans. **Result:** Both FB and DIBH plans had similar of HI. Using DIBH, the mean dose and V25 of heart were better than FB plans ($p < 0.05$). There were no significant differences in OARs such as the contralateral lung, contralateral breast, and spinal cord. The distance between the FB and DIBH phase is 1.6cm. **Conclusion:** The DIBH is an effective technique in the reduction of the heart dose and ipsilateral lung for tangentially treated left – sided breast cancer patients.

Keywords: DIBH, left - sided breast cancer, free breathing, deep inspiration breath hold.

1. Đặt vấn đề

Theo Globocan 2020, ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên thế giới với hơn 2.261.000 ca mắc mới trên tổng số 9.227.000 ca chiếm 24,5%. Tại Việt Nam, ung thư vú chiếm 25,8% số ca mắc mới ở nữ giới [1]. Tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, mức độ lan rộng của khối u mà ung thư vú có phác đồ điều trị khác nhau với các phương pháp bao gồm: Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị nội tiết, điều trị đích. Xạ trị là phương pháp sử dụng bức xạ i-ôn hóa năng lượng cao để tiêu diệt tế bào ung thư, và đang được chỉ định phổ biến trong điều trị ung thư vú. Đối với ung thư vú giai đoạn sớm, xạ trị toàn bộ thành ngực sau phẫu thuật là phương pháp điều trị hỗ trợ làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát tại chỗ cũng như cải thiện thời gian sống thêm.

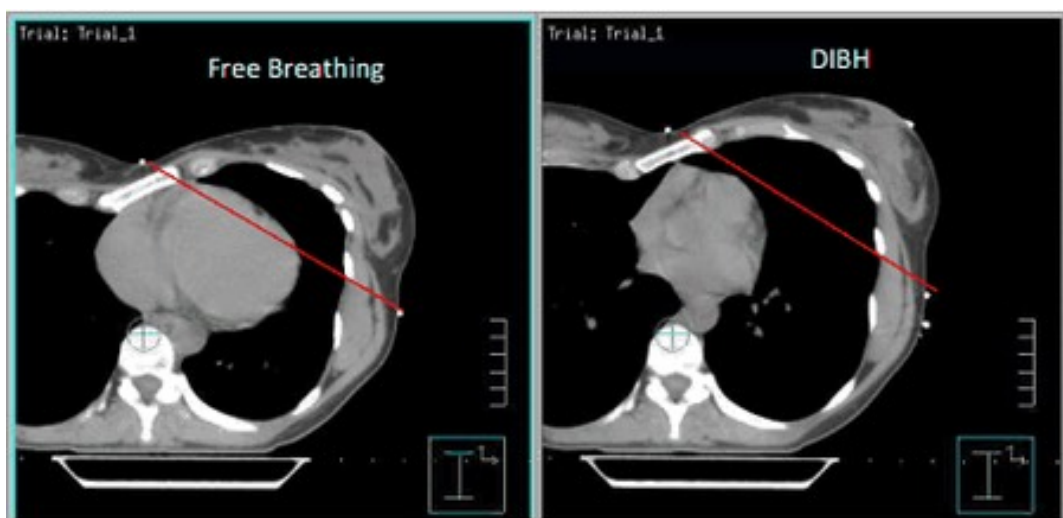
Kỹ thuật kinh điển được sử dụng trong xạ trị toàn vú với hình ảnh CT được chụp ở pha thở bình thường là kỹ thuật 3D-CRT. Khi đó, các trường chiếu được định hình để bao phủ đầy đủ khối u đồng thời giảm thiểu tác động của việc tiếp xúc với các cơ quan quan trọng lân cận như tim và phổi. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là khó đạt được sự cân bằng thích hợp giữa hai mục tiêu trên khi có thách thức đáng kể về mặt giải phẫu (ví dụ: Khoảng

cách giữa tim và thành ngực quá gần hay thể tích phổi nhỏ). Trong những tình huống như vậy, các kỹ thuật xạ trị truyền thống sẽ đặt tim, phổi, vú đối bên, cũng như phần còn lại của mô bình thường vào nguy cơ phơi nhiễm liều cao không cần thiết. Tác động có hại của bức xạ phụ thuộc vào liều lượng mà tim và phổi nhận được khi tiếp xúc với bức xạ. Theo nghiên cứu của Darby và cộng sự năm 2013, nguy cơ của bệnh thiếu máu cục bộ tim tăng 7,4% khi liều trung bình lên tim tăng 1Gy [2]. Nguy cơ viêm phổi do bức xạ cũng liên quan đến liều phổi trung bình hoặc thể tích phổi bị chiếu xạ [3, 4]. Để hạn chế các tác dụng phụ sớm và muộn sau điều trị xạ trị có thể sử dụng một số kỹ thuật hiện có như: Xạ trị điều biến liều, xạ trị ở tư thế nằm sấp hoặc xạ trị theo nhịp hô hấp (Respiration Correlated Irradiation) để giảm thiểu liều bức xạ lên tim và phổi.

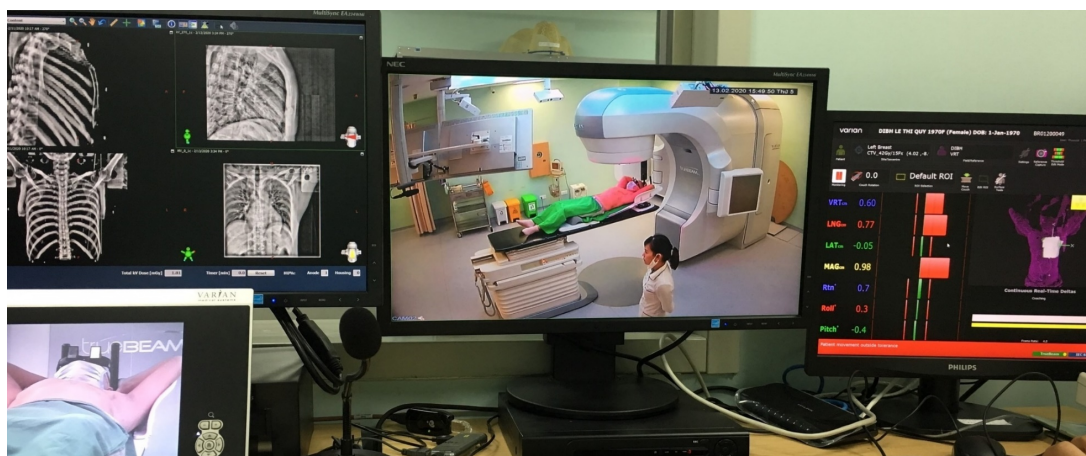
Kỹ thuật xạ trị hít sâu nín thở được mô tả lần đầu trong ung thư vú vào năm 2001 [5] và mới chỉ trở nên phổ biến gần đây. Đây là kỹ thuật xạ trị mà bệnh nhân hít một hơi thật sâu và nín thở trong một ngưỡng nhất định trong quá trình chụp CT mô phỏng cũng như trong quá trình điều trị. Lợi ích lớn nhất của kỹ thuật là giảm liều đối với tim và phổi [6]. Tuy nhiên, mức độ hưởng lợi từ kỹ thuật phụ thuộc vào đặc điểm giải phẫu bệnh của mỗi bệnh nhân [7]. Hiện nay có hai phương pháp chính đang được sử

dụng để thực hiện kỹ thuật là DIBH chủ động và DIBH thụ động. Bệnh nhân chủ động hít sâu và nhịn thở trong một ngưỡng nhất định khi thực hiện DIBH chủ động và hơi thở được theo dõi bằng hệ thống theo dõi bề mặt quang học (Optical Surface Monitoring System - OSMS). Đối với phương pháp DIBH thụ động, bệnh nhân cần sử dụng thêm thiết bị kiểm soát hơi thở (Active Breathing Control - ABC).

Mục tiêu của nghiên cứu này là so sánh các thông số của phổi trái và tim khi xạ trị ung thư vú bên trái ở cả hai pha FB và DIBH. Từ đó, xác định một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị xạ trị ung thư vú trái sử dụng kỹ thuật DIBH và đưa ra các khuyến cáo cho việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp với kỹ thuật.



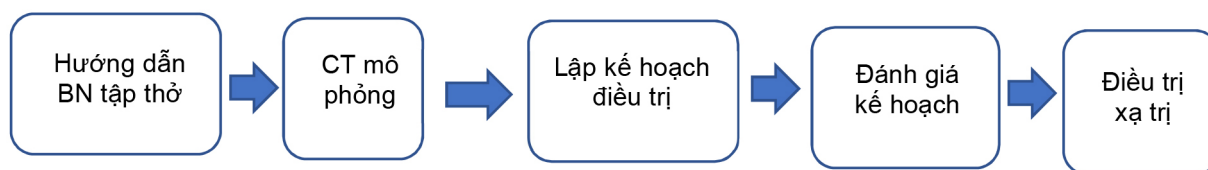
Hình 1. Kỹ thuật DIBH trong xạ trị toàn vú giúp giảm liều lên tim và phổi



Hình 2. Hệ thống OSMS giúp theo dõi bề mặt quang học của bệnh nhân trong quá trình xạ trị ung thư vú trái

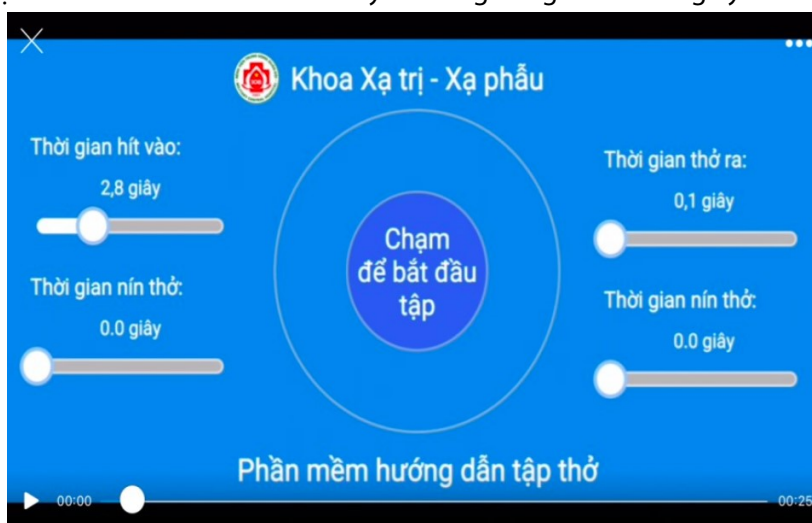
2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu tiến hành trên chuỗi ảnh CT ở 2 pha thở bình thường (FB) và hít sâu nín thở (DIBH) của 25 bệnh nhân ung thư vú trái từ năm 2018 đến 2021 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Các bệnh nhân này đã được xạ trị trên máy Truebeam Stx với kế hoạch lập trên chuỗi ảnh CT ở pha DIBH. Quy trình thực hiện kỹ thuật DIBH đang được sử dụng tại Khoa Xạ trị bao gồm các bước sau:



2.1. Chuẩn bị bệnh nhân tập thở

Sau khi có chỉ định xạ trị, các bệnh nhân được lựa chọn xạ trị bằng kỹ thuật DIBH được hướng dẫn tập thở ở tư thế nằm ngửa một tuần trước khi tiến hành chụp CT mô phỏng bằng phần mềm tập thở. Mục đích của việc tập thở là bệnh nhân hít sâu và nín thở duy trì trong vòng 20 đến 30 giây.



Hình 3. Phần mềm hướng dẫn tập thở đang được sử dụng tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu Bệnh viện TWQĐ 108

2.2. CT mô phỏng

Trước khi chụp CT mô phỏng, bệnh nhân được đặt nằm ngửa trên thiết bị cố định bàn ngực vú với hai cánh tay đưa qua đầu và được yêu cầu thực hành hít sâu nín thở ba lần trước khi yêu cầu họ nín thở tối thiểu 20 giây. Điều này giúp họ thư giãn và chuẩn bị tâm lý cho việc chụp mô phỏng cũng như điều trị. Sau đó, bệnh nhân được chụp CT mô phỏng ở hai pha: FB và DIBH trên máy CT chuyên dụng cho xạ trị (GE 580 RT 16 lát) sao cho biên độ giữa hai chu kỳ thở FB và DIBH >1cm. Tín hiệu thở của bệnh nhân được ghi nhận bằng hệ thống RGSC (Respiratory Gating for Scanners) để đánh giá khả năng nín thở và khoảng cách giữa tim - thành ngực. Từ đó quyết định xem bệnh nhân có thể sử dụng xạ trị kết hợp với kỹ thuật DIBH hay không. Độ dày lát cắt sử dụng là 2,5mm đến 3,75mm xung quanh khu vực quan tâm và các cơ quan quan trọng.

2.3. Kế hoạch điều trị

Thể tích điều trị và các cơ quan nguy cấp được vẽ trong cả 2 chuỗi ảnh CT của 2 pha: FB và DIBH. Tất cả các kế hoạch được chỉ định liều 42Gy trong 15 phân liều. Phân liều xạ trị 3D truyền thống cho ung thư vú trước kia là 50Gy trong 25 phân liều. Các bệnh nhân đã được điều trị trên máy TrueBeam STx với kế hoạch được lập trên phần mềm Eclipse version 13.6 Varian bằng kỹ thuật trường trong trường (Field in field - FinF) hoặc VMAT ở pha DIBH. Lập lại các kế hoạch điều trị ở pha FB trên cùng phần mềm và máy xạ trị TrueBeam Stx bằng kỹ thuật FinF.

Thiết kế trường chiếu: Thể tích điều trị (toàn vú) sẽ được bao phủ bởi hai trường chiếu tiếp tuyến với thành ngực, giới hạn trường chiếu đảm bảo bao phủ toàn bộ thể tích điều trị và dựa trên các dấu mốc được đánh dấu trên hình ảnh CT mô phỏng tại tâm ban đầu. Hiệu chỉnh các MLC để hạn chế thể tích

phổi và tim nằm trong trường chiếu đảm bảo các tiêu chí đánh giá cho ung thư vú.

Để cải thiện mức độ đồng nhất liều, ta có thể sử dụng nêm (Wedge), hoặc sử dụng kỹ thuật FinF. Tuy nhiên, với trường chiếu tiếp tuyến với thành ngực, việc sử dụng nêm vật lý có nguy cơ làm tăng liều xạ đến vú đối bên bởi các chùm tia tán xạ sau tương tác với môi trường vật chất của nêm nên nêm vật lý bị hạn chế sử dụng. Do đó, kỹ thuật trường trong trường là giải pháp tối ưu.

Kỹ thuật Field in field: Chia nhỏ hai trường chiếu tiếp tuyến thành các trường chiếu nhỏ (Segments) nhờ sự di chuyển linh hoạt của các lá MLC, chủ động giảm liều xạ đến các khu vực đang phải nhận liều cao hơn mức liều chỉ định bằng cách sử dụng MLC che chắn hạn chế chùm tia đi đến khu vực này nhưng vẫn đảm bảo đủ liều đến các phần còn lại của thể tích bia.



Hình 4. Thiết kế trường chiếu tiếp tuyến trong xạ trị toàn vú

Chùm tia photon mức năng lượng 6 MV thường được lựa chọn, mức năng lượng cao hơn có thể cần thiết với những trường hợp tuyến vú kích thước lớn hoặc thành ngực dày hơn.

Đánh giá kế hoạch

Phân bố liều trên thể tích điều trị: Mục tiêu của các kế hoạch là đảm bảo liều trung bình bao phủ 100% thể tích điều trị và liều tối đa ≤ 107%. Dựa vào giản đồ phân bố liều theo thể tích (DVH) để đánh giá kế hoạch. Để đánh giá kế hoạch giữa hai pha, chỉ

số đồng nhất đặc trưng cho mức độ đồng nhất của liều trong thể tích điều trị được tính theo công thức:

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

Trong đó: D_{2%}, D_{50%}, D_{98%} là thể tích điều trị nhận liều 2%, 50% và 98% liều kê.

Các cơ quan nguy cấp: Các tiêu chí sử dụng để đánh giá kế hoạch của cơ quan lành trong ung thư vú được trình bày trong Bảng 1. Khoảng cách giữa 2 chuỗi ảnh CT của hai pha được lấy tại lát cắt tâm ban đầu do kỹ thuật viên mô phỏng xác định.

Bảng 1. Các tiêu chí đánh giá cơ quan lành trong ung thư vú với phân liều 50Gy/25fx và liều quy đổi 42Gy/15fx [11]

| Cơ quan nguy cấp | 50 Gy/25fx | 42 Gy/15fx |
|------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Tim | V25 ≤ 25% Liều trung bình ≤ 6Gy Liều tối đa ≤ 50Gy | V25 ≤ 22% Liều trung bình ≤ 5Gy Liều tối đa ≤ 43,1Gy |

| Cơ quan nguy cấp | 50 Gy/25fx | 42 Gy/15fx |
|------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Phổi cùng bên | V20 ≤ 30% V10 ≤ 63% Liều trung bình ≤ 18Gy | V20 ≤ 25% V10 ≤ 54% Liều trung bình ≤ 15,5Gy |
| Phổi đối bên | V20 ≤ 8% | V20 ≤ 6,8% |

2.3. Phân tích số liệu

Các số liệu so sánh của nghiên cứu được xử lý bằng công cụ Excel. Sử dụng phương pháp kiểm định thống kê Pair Samples T-test để so sánh giá trị trung bình các thông số đánh giá giữa hai kế hoạch, p<0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

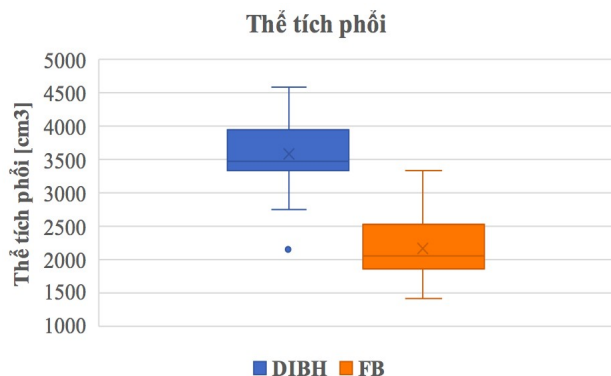
Tất cả các kế hoạch Field in field ung thư vú trong nghiên cứu đều đảm bảo tiêu chí: Liều trung bình bao phủ 100% thể tích điều trị, liều tối đa ≤ 107%. Kết quả của nghiên cứu được trình bày cụ thể ở Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả so sánh giữa kế hoạch lập trên pha FB và kế hoạch lập trên pha DIBH

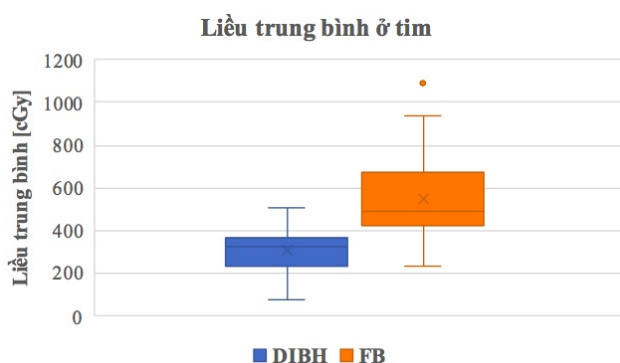
| Chỉ số | FB | DIBH | Giá trị p |
|----------------------------------|----------------|----------------|-----------|
| HI | 0,0475 ± 0,005 | 0,0498 ± 0,006 | 0,05 |
| Tim | | | |
| Liều trung bình (cGy) | 555,5 ± 212,8 | 298 ± 98,7 | <0,05 |
| V25 (%) | 10,1 ± 5,2 | 3,8 ± 2 | <0,05 |
| Phổi cùng bên | | | |
| Liều trung bình (cGy) | 968,5 ± 197,1 | 925,9 ± 184,1 | 0,27 |
| V10 (%) | 25,4 ± 5,2 | 24,1 ± 5,0 | 0,23 |
| V20 (%) | 21,6 ± 4,9 | 20,0 ± 4,8 | 0,17 |
| Thể tích phổi (cm ³) | 2061,8 ± 450,2 | 3449,2 ± 681,8 | <0,05 |

Theo kết quả nghiên cứu, chỉ số đồng nhất HI của hai kế hoạch không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và có mức độ đồng nhất gần tương đương nhau. Tất cả các kế hoạch được lập ở pha DIBH cho thấy khả năng kiểm soát liều tốt hơn ở các cơ quan nguy cấp. Theo kết quả nghiên cứu, liều tim và thể tích phổi trên các kế hoạch DIBH có sự giảm rõ rệt với các giá trị p<0,05. Thể tích của phổi ở hai pha có sự khác biệt tăng rõ rệt từ 2061,8 ± 450,2cm³ (pha FB) lên 3449,2 ± 681,8cm³ (pha DIBH). Việc tăng thể tích phổi ở pha DIBH sẽ làm tăng khoảng cách từ tim tới thành ngực, từ đó, giảm liều bức xạ lên tim. Trong nghiên cứu, khoảng cách giữa hai chuỗi CT của các bệnh nhân trong nghiên cứu có giá trị là 1,62 ± 0,5cm. Tương quan giữa thể tích phổi và khoảng cách giữa hai chuỗi CT với kết quả điều trị:

Kết quả của nghiên cứu cho thấy đối với các bệnh nhân có khoảng cách giữa hai chuỗi CT của hai pha > 1cm sẽ có khả năng tăng thể tích phổi lên đáng kể. Từ đó, tách tim khỏi thành ngực và giảm liều chiếu vào tim và phổi khi điều trị.

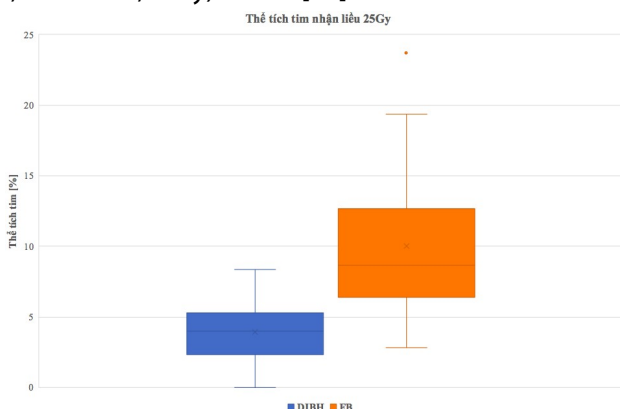


Hình 5. Biểu đồ thể hiện sự thay đổi thể tích phổi của 2 pha FB và DIBH



Hình 6. Liều trung bình của tim ở 2 pha FB và DIBH

Liều trung bình lên tim cũng giảm đáng kể từ $555,5 \pm 212,8\text{cGy}$ (pha FB) xuống còn $298 \pm 98,7\text{cGy}$ (pha DIBH). Ở các kế hoạch DIBH, liều trung bình của tim và thể tích tim nhận liều 25Gy đều đảm bảo các tiêu chí đánh giá của protocol cho ung thư vú. Các kế hoạch FB, do khoảng cách từ tim đến thành ngực khá gần nên có những kế hoạch đảm bảo được sự bao phủ trên thể tích điều trị thì liều trung bình lên tim không đảm bảo (nằm trong khoảng từ 2,7 đến 9,3Gy). Kết quả của nghiên cứu tương đồng với kết quả liều trung bình của tim ở nghiên cứu của Gaal và cộng sự: $316 \pm 158\text{cGy}$ (FB) và $138 \pm 37\text{cGy}$ (DIBH) [12], và cũng tương đồng với kết quả liều trung bình của tim trong nghiên cứu của Hepp và cộng sự: 1,86Gy (từ 0,68 đến 3,94Gy) với DIBH và 3,62Gy (từ 1,14 đến 13,36Gy) với FB [13].



Hình 7. Biểu đồ thể tích tim nhận liều 25Gy của FB và DIBH.

4. Bàn luận

Kỹ thuật xạ trị hít sâu nín thở là một phương pháp điều trị mới và đang được ứng dụng nhiều hơn trong xạ trị ung thư vú, giúp giảm liều lên tim và

phổi, giảm nguy cơ mắc phải các tác dụng phụ cho bệnh nhân sau điều trị xạ trị.

Với thể tích điều trị (toàn vú) lớn nên việc sử dụng kỹ thuật field in field là lựa chọn tối ưu, cho phép bao phủ được toàn bộ thể tích điều trị và cải thiện mức độ đồng nhất của phân bố liều.

Theo một số nghiên cứu trên thế giới, so với điều trị bằng thở tự do, liều trung bình của tim có thể giảm 31-63% khi áp dụng kỹ thuật DIBH [8, 9], liều trung bình của phổi cùng bên cũng có thể giảm 7-15% [10]. Tuy nhiên, thể tích phổi bị chiếu xạ cũng tăng lên do thể tích phổi tăng lên trong khi áp dụng kỹ thuật DIBH. Kết quả của nghiên cứu so với kết quả thế giới ra sao? Như vậy, nghiên cứu được thực hiện một lần nữa khẳng định lại các lợi ích mà kỹ thuật xạ trị hít sâu nín thở mang lại cho bệnh nhân ung thư vú là tương đồng với các nghiên cứu về DIBH trên thế giới.

Tuy nhiên, không phải bệnh nhân ung thư vú nào cũng phối hợp thực hiện tốt đảm bảo theo hết được toàn bộ quá trình điều trị xạ trị nên việc lựa chọn bệnh nhân ban đầu rất quan trọng. Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi khuyến cáo lựa chọn các bệnh nhân có khả năng nín thở trong ngưỡng tối thiểu 20-30 giây và khoảng cách giữa 2 chuỗi CT của 2 pha thở: FB và DIBH phải $> 1\text{cm}$ thì quá trình điều trị sẽ thuận lợi hơn.

5. Kết luận

Kỹ thuật DIBH trong xạ trị ung thư vú giúp tăng thể tích phổi và giảm đáng kể liều lên tim, phổi. Vì vậy, DIBH được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân xạ trị ung thư vú trái. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy đối với các bệnh nhân có khoảng cách giữa hai chuỗi CT của hai pha thở $> 1\text{cm}$ và có khả năng nín thở trong ngưỡng tối thiểu 20-30 giây thì việc điều trị phối hợp DIBH sẽ thuận lợi hơn, đảm bảo kết quả của việc điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 71: 209-249.

2. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al (2013) *Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer*. N Engl J Med 368(11): 987-998.
3. Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G et al (1998) *Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42: 1.
4. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T (2001) *Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association of irradiated lung volume and dose*. Breast Cancer Res Treat 68: 199-210.
5. Sixel KE, Aznar MC, Ung YC (2001) *Deep inspiration breath hold to reduce irradiated heart volume in breast cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49: 199-204.
6. Lai J, Hu S, Luo Y, Zheng R, Zhu Q, Chen P, Chi B, Zhang Y, Zhong F, Long X (2020) *Meta-analysis of deep inspiration breath hold (DIBH) versus free breathing (FB) in postoperative radiotherapy for left-side breast cancer*. Breast Cancer 27: 299-307.
7. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V (2015) *Review of deep inspiration breath- hold techniques for the treatment of breast cancer*. J Med Radiat Sci 62: 74-81.
8. Stranzl H, Zurl B, Langsenlehner T, Kapp KS (2009) *Wide tangential fields including the internal mammary lymph nodes in patients with left-sided breast cancer*. Strahlenther Onkol 185: 155-160.
9. Nissen HD, Appelt AL (2013) *Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients*. Radiother Oncol 106: 28-32.
10. Zurl B, Stranzl H, Winkler P, Kapp KS (2010) *Quantitative assessment of irradiated lung volume and lung mass in breast Cancer patients treated with tangential fields in combination with deep inspiration breath hold (DIBH)*. Strahlenther Onkol 186: 157-162.
11. Vicini FA (2014) *A phase III trial of accelerated whole breast irradiation with hypofractionation plus concurrent boost versus standard whole breast irradiation plus sequential boost for early-stage breast cancer*. International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physic 114: 3.
12. Gaál S, Kahán Z, Paczona V, Kószó R, Drencsényi R, Szabó J, Rónai R, Antal T, Deák B, Varga Z (2021) *Deep-inspirational breath-hold (DIBH) technique in left-sided breast cancer: Various aspects of clinical utility*. Radiation Oncology 16: 89.
13. Hepp R, Ammerpohl M, Morgenstern C, Nielinger L, Erichsen P, Abdallah A, Galalae R (2015) *Deep inspiration breath-hold (DIBH) radiotherapy in left-sided breast cancer: Dosimetrical comparison and clinical feasibility in 20 patients*. Strahlenther Onkol 191(9):710-6. doi: 10.1007/s00066-015-0838-y.