

Wstęp: Rak piersi należy do jednych z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u kobiet na świecie. W Polsce w 2012 r. stwierdzono prawie 17 tys. nowych zachorowań. Pomimo wielu badań etiologia tego nowotworu w większości przypadków nie została wyjaśniona. Rozpoznano jednak wiele czynników zwiększających ryzyko zachorowania. Najczęstszą postacią histopatologiczną jest rak naciekający bez specjalnego typu (65-80%). Na podstawie badania klinicznego, badań dodatkowych i rozpoznania histopatologicznego ustalany jest stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Leczenie operacyjne stanowi zasadniczą część radykalnego, kompleksowego leczenia wczesnego (stopień I-II) oraz miejscowo zaawansowanego naciekającego raka piersi (stopień III). W zależności od sytuacji klinicznej kwalifikacja do leczenia systemowego uzupełniającego, neoadjuwantowego lub indukcyjnego odbywa się na podstawie oceny chorej, jej wieku i cech kliniczno-patologicznych raka. Radioterapia w raku piersi ma udowodnione, ważne miejsce i jest wykorzystywana we wszystkich stopniach zaawansowania. Stanowi niezbędny etap leczenia oszczędzającego, a także ma duże znaczenia w postępowaniu pooperacyjnym po amputacji piersi. W obszarze napromienianym podczas uzupełniającej radioterapii z powodu raka piersi znajduje się płuco po stronie leczonej. To, jaka objętość płuca otrzyma dawkę radykalną zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjentki i od obszaru napromienianego: radioterapia miejscowa vs miejscowo-regionalna oraz od cech budowy anatomicznej pacjentki. Płuca są narządem o wysokiej wrażliwości na promieniowanie. Popromienne uszkodzenie płuc, do którego dochodzi w następstwie radioterapii występuje w postaci ostrych, wczesnych zmian określanych, jako popromienne zapalenie płuc (radiation pneumonitis) oraz jako zwłóknienie płuc występujące w późnej fazie. Procesy zachodzące w płucach u napromienianych pacjentek przebiegają w większości przypadków bezobjawowo. Pomimo bezobjawowego przebiegu zmian popromiennych w płucach, w badaniu czynnościowym płuc można stwierdzić zmniejszenie się wskaźników funkcji płuc po zakończeniu radioterapii.

Cel pracy: Celem podjętej pracy jest ocena wskaźników funkcji płuc w badaniu spirometrycznym i ich ewentualnej ewolucji w okresie ostrego odczynu popromiennego u pacjentek poddanych uzupełniającej radioterapii z powodu raka piersi. Dodatkowym celem jest znalezienie zależności między parametrami funkcji płuc w badaniu spirometrycznym a danymi radioterapeutycznymi i klinicznymi pacjentek.

Material i metoda: Przedmiotem analizy była grupa 100 pacjentek z rozpoznaniem inwazyjnym rakiem piersi leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii w Oddziale Radioterapii I we Wrocławiu w okresie od lipca 2012 do grudnia 2013. Wiek chorych zawierał się w przedziale 33 - 74 lata (średnia 55, mediana 55), 73% kobiet znajdowało się w okresie pomenopauzalnym. I – II stopień zaawansowania choroby nowotworowej rozpoznano u 74 chorych a stopień III u 26. Wszystkie pacjentki przebyły zabieg operacyjny: 74 oszczędzający oraz 26 mastektomię. Chemioterapię systemową, przed rozpoczęciem napromieniania, otrzymało 56 pacjentek. Hormonoterapię równocześnie z radioterapią stosowano u 79 kobiet. Pacjentki zostały zakwalifikowane do napromieniania zgodnie z obowiązującymi zasadami leczenia onkologicznego. Radioterapię miejscową otrzymały 64 kobiety, a u 36 oprócz piersi lub ściany klatki piersiowej napromieniono również regionalne węzły chłonne. Stosowane dawki na obszar piersi lub ściany klatki piersiowej wynosiły 45 Gy w dawce frakcyjnej 2,25 Gy lub 50 Gy w dawce frakcyjnej 2 Gy. Dawka w drugim etapie na obszar łoża po usuniętym guzie wynosiła od 10 do 16 Gy w dawce frakcyjnej 2 Gy. W przypadku wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego w bliźnie po mammectomii podawano na zmniejszony obszar ściany klatki piersiowej dodatkową dawkę 10 Gy. Dawki na obszary węzłowe wynosiły 45 Gy lub 50 Gy. Wszystkie pacjentki były napromieniane techniką konformalną 3D. Obserwacja chorych w celu wykrycia objawowego ostrego odczynu popromiennego w płucach była prowadzona w trakcie napromieniania, zaraz po jego zakończeniu oraz w czasie wizyt kontrolnych po 3, 6 i 12 miesiącach. Ostry odczyn popromienny w płucach został oceniony według pięciopunktowej skali toksyczności ustalonej przez RTOG/EORTC. Badanie spirometryczne zostało wykonane u wszystkich pacjentek przed rozpoczęciem napromieniania, po zakończeniu radioterapii oraz po 3, 6 i 12 miesiącach. W każdym pomiarze zanotowano następujące wskaźniki wyrażone w wartości podstawowej oraz procentowej określonej dla danej pacjentki w zależności od wieku, wzrostu i masy ciała, dla kobiet i rasy kaukaskiej: FEV1 [l], FVC [l], PEF [l/min], FEV1/FVC [%], FEF25, [l/s], FEF50 [l/s], FEF75 [l/s], EFF 25-75, [l/s], MVV [l/min], FET [s]. Przy pierwszym pomiarze zanotowano także ogólną interpretację badania (prawidłowa czy nieprawidłowa).

W pracy badawczej zastosowałam szereg nowoczesnych statystycznych technik obliczeniowych. Celem zbadania zmian wartości wskaźników badania spirometrycznego w czasie obserwacji oraz zbadania zależności z danymi klinicznymi i radioterapeutycznymi pacjentek, w pracy wykorzystałam model

regresji liniowej z punktem przegięcia oraz regresji wielopoziomowej (hierarchicznej).

Wyniki: Czas obserwacji każdej pacjentki wynosił średnio 350,7 dnia, od.st. 103,9 dnia (mediana=395; min.=22; max. =494). Wszystkie pacjentki ukończyły zaplanowaną radioterapię. Ostry objawowy odczyn popromienny 1 stopnia wg RTOG/EORTC z suchym kaszlem wystąpił pod koniec radioterapii i zaraz po jej zakończeniu u 5 pacjentek. Objawy ostrego odczynu ustąpiły samoistnie bez leczenia farmakologicznego. Na podstawie analizy wskaźników spirometrycznych w regresji liniowej z punktem przegięcia, stwierdziłam ewolucję takich wskaźników jak FVC, FVC%, MVV istotnie statystycznie ($p < 0,05$). Obniżenie się wskaźników FVC w wartości podstawowej i procentowej następowało do około sześciu miesięcy (± 2 mies.) po zakończeniu radioterapii. Następnie zaobserwowano tendencję wzrostową wartości tych wskaźników. Podobny przebieg zmian stwierdziłam dla parametru MVV, ale krzywa spadkowa utrzymywała się dłużej. Zmiany opisywanych wskaźników dotyczyły wszystkich pacjentek niezależnie od napromienianego obszaru - radioterapia miejscowa czy również na obszar regionalnych węzłów chłonnych. W modelu regresji wielopoziomowej oceniałam zależności liniowe między badanymi zmiennymi uwzględniającymi interakcje badanych czynników ryzyka z czasem obserwacji. Zauważyłam znamiennej statystycznie interakcję efektów czasu obserwacji pacjentek i napromienianej strony: prawa vs lewa oraz interakcję między czasem obserwacji a podniesieniem dawki z radioterapii (ang. boost) przez podanie dodatkowej dawki na obszar łoża po guzie lub na zmniejszony obszar ściany klatki piersiowej. Wartość wskaźnika FET malała z każdym dniem obserwacji o wartość istotną statystycznie uwzględniając wymienione zależności. W analizie regresji wieloczynnikowej hierarchicznej ustaliłam czynniki ryzyka wpływające na wydolność oddechową po radioterapii. Należą do nich wystąpienie ostrego objawowego odczynu popromiennego w płucach, pierwotna interpretacja badania spirometrycznego (prawidłowa vs nieprawidłowa), czas, jaki upłynął od menopauzy do rozpoczęcia radioterapii, wiek menopauzy, czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia radioterapii. Dzięki wyłonionym czynnikom ryzyka możliwe jest oszacowanie spadku wartości danego wskaźnika spirometrycznego po radioterapii dla każdej pacjentki. Znalezione zależności można przedstawić następująco:

$FEV1 [l] = 4,8 - 0,0002 * \text{czas obserwacji [dni]} - 0,13 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,041 * \text{wiek} - 0,359 * \text{ostry objawowy odczyn popromienny w płucach [nie=0/tak=1]}$

$FEV1 [\%] = 122 - 9,1 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,766 * \text{BMI} + 0,604 * \text{boost na piersi [nie=0/tak=1]} - 14,8 * \text{ostry objawowy odczyn popromienny w płucach [nie=0/tak=1]}$

$FEV1/FVC [l] = 88 - 7,8 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,208 * \text{wiek menopauzy} - 0,202 * \text{czas od menopauzy} - 0,01 * \text{czas od zabiegu operacyjnego}$

$PEF [l/min] = 679,7 - 21,7 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 5,1 * \text{wiek menopauzy} - 4,9 * \text{czas od menopauzy} - 0,218 * \text{czas od zabiegu operacyjnego}$

$FEF25 [\%] = 116,9 - 16,2 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,941 * \text{wiek menopauzy} - 0,088 * \text{czas od zabiegu operacyjnego} - 16,7 * \text{ostry objawowy odczyn popromienny w płucach [nie=0/tak=1]}$

$FEF50 [\%] = 123,4 - 19,8 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,847 * \text{wiek menopauzy} - 1,2 * \text{czas od menopauzy}$

$FEF75 [\%] = 70,8 - 14,4 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,431 * \text{wiek}$

$FEF25-75 [\%] = 105,2 - 19,4 * \text{interpretacja [nie=0/tak=1]} - 0,667 * \text{wiek menopauzy} - 0,987 * \text{czas od menopauzy}$

Wnioski: Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. U pacjentek poddanych uzupełniającej radioterapii z powodu raka piersi dochodzi do obniżenia się wskaźników: FVC, FVC% w okresie sześciu miesięcy (± 2 mies.) i wskaźnika MVV w okresie dziewięciu miesięcy (± 3 mies.) z następową stabilizacją zmian w okresie obserwacji.

2. Wystąpienie objawowego ostrego odczynu popromiennego płuc nie jest częstym objawem toksycznym zastosowanej radioterapii u pacjentek z rakiem piersi, ale jego ujawnienie się wskazuje również na pogorszenie się wskaźników badania spirometrycznego.

3. Zwiększenie dawki radioterapii na obszar łoży po usuniętym guzie lub ściany klatki piersiowej (ang. boost) przyczynia się do pogorszenia się parametrów płucnych po zakończeniu napromieniania.

4. Do wyłonionych klinicznych czynników wpływających na przewidywane obniżenie się wydolności oddechowej po uzupełniającym napromienianiu z powodu raka piersi należą: stan pomenopauzalny (wiek menopauzy i czas jaki upłynął od menopauzy), wiek, napromieniana strona – prawa, czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia radioterapii, nieprawidłowy wynik całego badania spirometrycznego przed rozpoczęciem napromieniania.

5. Dalsza obserwacja zmian wartości wskaźników badania spirometrycznego pozwoli na dokładniejszą ocenę zmian wydolności układu oddechowego po radioterapii uzupełniającej z powodu raka piersi.

Summary

Introduction: Breast cancer is one of the most commonly diagnosed cancer among women worldwide. In Poland, approximately 17,000 new cases of the tumor were recognized in 2012. Despite many studies, the etiology of this cancer, in most cases, has not been explained yet. Nevertheless, many factors that increase the risk have been found. The most common histopathological type is the invasive carcinoma of no special type NST (65%-80%). Based on the clinical examination, additional tests and histopathological diagnosis, the stage of the cancer disease is determined. Surgical treatment is an essential part of the radical, comprehensive treatment of early stage (I-II) and locally advanced invasive breast cancer (stage III). Depending on the clinical situation, qualification for the adjuvant systemic treatment, neoadjuvant therapy or the induction one is based on an individual assessment of the patient, age and clinico-pathological characteristics of the cancer. Years of using radiotherapy in breast cancer in all stages have proven its significant role. It is essential in breast conserving therapy and also has great importance in the postoperative treatment after the mastectomy. Adjuvant radiotherapy to the breast area can affect the lung. The amount of the radical dose that the lung receives depends on the individual patient, clinical situation and irradiated area: local vs locoregional radiotherapy and the characteristics of the patient's anatomy. The lung is a highly sensitive organ to irradiation. Radiation-induced lung injury as result of radiotherapy for breast cancer occurs in acute form of early changes referred to as radiation pneumonitis and as pulmonary fibrosis occurring in a late phase. In the majority of cases, the pulmonary injury is usually asymptomatic. Despite the fact of no symptoms of irradiation changes, the lung function tests may indicate the decline in its function parameters after the end of radiotherapy.

Aim: The objective of the study is assessment of the pulmonary function parameters in spirometry and their possible evolution during the period of acute radiation reaction among patients undergoing adjuvant radiotherapy for breast cancer. An additional objective is to find relationship between the parameters of lung function in spirometry and the clinical and irradiation data of the patients.

Materials and methods: The subject of the analysis was a group of 100 patients (median age 55 years, range 33-74, 73% of the women were postmenopausal), diagnosed with invasive breast cancer, treated in the Lower Silesian Oncology Center in Wrocław in the Department of Radiotherapy in the period from July 2012 to December 2013. I-II stage breast cancer was diagnosed in 74 patients

and stage III in 26. All patients had gone surgery: 74 breast conserving surgery (50 quadrantectomy procedure with sentinel lymph node biopsy - SLNB and 24 quadrantectomy with axillary lymphadenectomy) and 26 mastectomy including 25 with axillary lymphadenectomy and one with sentinel lymph node biopsy. 56 patients received systemic chemotherapy before radiotherapy. Concurrent hormone and radiation therapy was used in 79 women. Patients were qualified to irradiation according to the rules of eligibility for adjuvant radiotherapy. 64 women received local radiotherapy. In 36 cases, regional lymph nodes were irradiated in addition to the breast or chest wall. There were irradiation of the breast or chest wall to 45 Gy dose of 2,25 Gy dose fractionation, or 50 Gy at a dose fractional 2 Gy. The boost dose in the second stage to the tumor bed ranged from 10 to 16 Gy at a dose fractionation 2 Gy. In the case of a high risk of local recurrence, the extra dose of 10 Gy was applied to the reduced area of the chest wall. Doses for node areas were 45 Gy or 50 Gy. All the patients were treated with 3D-Conformal Radiotherapy technique. Observation of patients in order to detect the symptoms of lung injury was carried out during the irradiation, immediately after the end of radiotherapy and followed after 3, 6 and 12 months after the end of radiotherapy. The lung acute radiation morbidity was evaluated by a five-point scale of toxicity established by the RTOG / EORTC. Spirometry was performed in all patients before radiotherapy, after the end of radiotherapy and 3, 6 and 12 months after the end of irradiation. In each measurement the following indicators were recorded, expressed in the primary and the percentage specified for each patient depending on the age, height and weight for women and Caucasians: FEV1 [l], FVC [l], PEF [l / min], FEV1 / FVC [%], FEF25 [l / s], FEF50 [l / s], FEF75 [l / s], EFF 25-75 [l / s], MVV [l / min], FET [s]. The first measurement was recorded also as a general interpretation of the test (correct or incorrect). In the research I used a range of modern statistical techniques. To examine the changes in the parameters of spirometry during the observation and to study the relationship between clinical and radiotherapy data of the patients, I used linear regression model with an inflection point and the regression multilevel (hierarchical) model.

Results: The duration of follow-up of each patient was ± 360 days (mean 350.7; od.st.103,9; median 395; min. 22, max. 494). All patients have completed the planned radiotherapy. Acute symptomatic pulmonary injury toxicity Grade 1 according to RTOG/EORTC with dry cough occurred at the end of radiotherapy, and immediately after its completion in 5 patients. Symptoms of an acute reaction subsided spontaneously without pharmacological treatment. Based on

the analysis of spirometry parameters in linear regression with an inflection point, I observed the evolution of the following parameters: FVC, FVC%, MVV statistically significant ($p < 0.05$). The decrease in FVC in the basic value and the rate occurred in the first six months (± 2 months) after radiotherapy. The upward trend of these parameters was observed after that time. Similar changes were noticed for the MVV parameter, but the downward curve remained longer. The changes of described parameters included all the patients, regardless of the irradiated area – local or locoregional radiotherapy. In a multilevel regression model I examined linear relationships between the studied variables taking into account the interactions studied risk factors with the time of observation. I noticed a statistically significant interaction between the effects of time of observed patients and the irradiated side of right vs left and the interaction between the time of observation and increasing the dose of radiation therapy by giving the additional dose to the tumor bed or chest wall after mastectomy - boost. Taking into account the described relationships, a statistically significant daily decrease in the FET value was observed. The hierarchical multiple regression analysis allowed the recognition of the risk factors that affect the respiratory function after radiation therapy. These include the occurrence of symptomatic acute lung injury, the primary interpretation of spirometry (normal vs abnormal), the time elapsed since menopause to begin radiation therapy, the age of menopause, the time from surgery to radiotherapy Identification and assessment of risk factors allow to estimate the decrease in the value of a given spirometry 's parameter after adjuvant radiation therapy for each patient. Found dependence can be summarized as follows:

$$\text{FEV1 [l]} = 4.8 - 0.0002 * \text{observation time [days]} - 0.13 * \text{interpretation [not = 0 / Yes = 1]} - 0.041 * \text{age} - 0.359 * \text{acute symptomatic lung injury [0 = no / yes = 1]}$$

$$\text{FEV1 [%]} = 122 - 9.1 * \text{interpretation [not = 0 / Yes = 1]} - \text{BMI} * 0.766 + 0.604 * \text{boost [no = 0 / Yes = 1]} - 14.8 * \text{acute symptomatic lung injury [0 = no / yes = 1]}$$

$$\text{FEV1 / FVC [l]} = 88 - 7.8 * \text{interpretation [not = 0 / Yes = 1]} - 0.208 * \text{age of menopause} - 0.202 * \text{the time from menopause} - 0.01 * \text{time from surgery}$$

$$\text{PEF [l / min]} = 679.7 - 21.7 * \text{interpretation [not = 0 / Yes = 1]} - 5.1 * \text{age of menopause} - 4.9 * \text{time from menopause} - 0.218 * \text{the time from surgery}$$

FEF25 [%] = 116.9 - 16.2 * interpretation [not = 0 / Yes = 1] - 0.941 * age of menopause - 0.088 * time from surgery - 16.7 * symptomatic acute lung injury [0 = no / yes = 1]

FEF50 [%] = 123.4 - 19.8 * interpretation [not = 0 / Yes = 1] - 0.847 * age of menopause - 1.2 * time from menopause

FEF75 [%] = 70.8 - 14.4 * interpretation [not = 0 / Yes = 1] - 0.431 * age

FEF25-75 [%] = 105.2 - 19.4 * interpretation [not = 0 / Yes = 1] - 0.667 * age of menopause - 0.987 * the time from menopause

Conclusions:

The obtained results allow to draw the following conclusions:

1. In patients undergoing adjuvant radiotherapy for breast cancer it is observed the decrease in lungs parameters as: FVC, FVC% in the period of 6 months (\pm 2 months) and MVV in the period of 9 months (\pm 3 months) followed by stabilization of changes in the observation period.
2. The occurrence of symptomatic acute radiation pneumonitis is not a common symptom of toxic radiotherapy in patients with breast cancer, however, its appearance indicates a deterioration in the parameters of spirometry.
3. Increasing the dose of radiation to the surgical tumor bed or chest wall (boost) contributes to the deterioration of pulmonary parameters after the irradiation.
4. The selected clinical factors influencing the projected decrease in respiratory function after adjuvant radiotherapy for breast cancer include: menopausal status (age of menopause and the time since menopause), age, irradiated side - right, time between surgery and radiotherapy, incorrect results of pulmonary function testing taken before irradiation.
5. Further observation of changes in the spirometry's parameters will allow assessing the more accurate respiratory function after adjuvant radiotherapy for breast cancer