تعیین ارتباط اندازه فاصله مرکزی ریه با تغییرات تستهای عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان درمان شده با رادیوتراپی تکمیلی

احمد عامری[1*]
جمشید انصاری[1]
مجید مختاری[2]
علی چهرئی[3]

۱-گروه رادیوتراپی و انکولوژی
۲-گروه داخلی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳-گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*نویسنده مسئول، تهران، خیابان شهید مدنی بیمارستان امام حسین (ع)، تلفن: ۷۷۵۶۷۹۹۹
email: aham47@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: ایجاد عوارض ریوی به دنبال رادیوتراپی سرطان پستان ثابت شده است و وابسته به حجمی از ریه که در میدان رادیوتراپی قرار می‌گیرد می‌باشد. یکی از راههای بررسی این عوارض تستهای عملکرد ریوی می‌باشد و همراه آن Central Lung Distance (CLD) می‌تواند حجم ریه قرار گرفته در میدان رادیوتراپی را نشان دهد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط CLD و تغییرات حجم‌های ریوی می‌باشد. ***روش بررسی:*** ۵۰ بیمار سرطان پستان که پس از جراحی جهت رادیوتراپی تکمیلی به بیمارستان امام حسین (ع) مراجعه کردند وارد مطالعه شدند. ابتدا برای هر بیمار میزان CLD توسط گرافی سیمولاتور تعیین گردید و بیماران دوز استاندارد ۵۰۰۰-۴۸۰۰ سانتی‌گری را دریافت کردند. تستهای عملکرد ریوی یک بار بلافاصله قبل از رادیوتراپی و سپس یک ماه و سه ماه پس از رادیوتراپی اندازه‌گیری شد و ارتباط بین CLD و تغییرات تستهای ریوی در فواصل زمانی ذکر شده تعیین گردید. ***یافته‌ها:*** بین میزان FEV1 و FVC سه ماه پس از درمان و پیش از درمان اختلاف آماری معنی‌داری وجود دارد (به ترتیب $p<0/001$، $p<0/006$) بین تغییرات FEV1 سه ماه پس از درمان با CLD ($P<0/001$, $r = 0/71$) و تغییرات FVC سه ماه پس از درمان با CLD ($r = 0/59$، $p<0/001$) همبستگی مثبت آماری معنی‌داری وجود دارد. همچنین معادلات رگرسیون خطی جهت پیش‌گویی FEV1 و FVC سه ماه پس از درمان بر اساس FEV1 و FVC پیش از درمان و CLD طراحی گردید. ***نتیجه‌گیری:*** کاهش FEV1 و FVC سه ماه پس از درمان رادیوتراپی پستان ایجاد می‌گردد و CLD یک شاخص پیش‌گویی‌کننده مناسب جهت تعیین این کاهش می‌باشد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، رادیوتراپی، فاصله مرکزی ریه، تست‌های عملکرد ریوی

مقدمه

انجام رادیوتراپی بستر پستان بعد از جراحی سرطان پستان باعث افزایش کنترل موضعی بیماری و همچنین افزایش بقای بیماران می‌شود.[1و2] انجام رادیوتراپی کانسر پستان با روشهای مختلفی امکان‌پذیر می‌باشد که بستگی به مرحله بیماری و نوع جراحی انجام شده دارد.[3و4] یکی از مهمترین عوارض رادیوتراپی پستان با هر روشی که انجام شود اثر برروی بافت ریه می‌باشد.[5و6] در سنجش اثرات نامطلوب رادیوتراپی بر سیستم تنفسی، اندازه‌گیری حجم‌ها و ظرفیت‌های ریوی، مورد استفاده قرار می‌گیرد.[7و8] از مزایای این روش دسترسی آسان، قابلیت انجام و تکرار آن می‌باشد.[9] هرچه حجمی از ریه که در فیلد رادیوتراپی قرار می‌گیرد بیشتر باشد ایجاد عوارض ریوی هم بیشتر است. فاصله مرکزی ریه در واقع حجمی از ریه که در زمان رادیوتراپی بستر پستان در میدان درمان قرار می‌گیرد را تخمین می‌زند.[10] در این مطالعه از Central Lung Distance (CLD) به عنوان یک فاکتور پیش‌گوئی کننده در تخمین FEV1 و FVC پس از رادیوتراپی سرطان پستان استفاده کرده‌ایم.

روش بررسی

این تحقیق یک مطالعه مقطعی – تحلیلی (Cross- sectional) می‌باشد که تعداد نمونه بر اساس $\alpha = 0/05$ و قدرت برابر با ۸۰٪ و ضریب همبستگی پیش فرضی ۴٪ با استفاده از فرمول برآورد ضریب همبستگی تقریباً ۵۰ نفر محاسبه گردید. بیماران افراد مؤنث مبتلا به کانسر پستان که پس از جراحی رادیکال ماستکتومی مدیفیه جهت درمان تکمیلی رادیوتراپی به بیمارستان امام حسین (ع) مراجعه کرده بودند، می‌باشند. برای رادیوتراپی فیلدهای تانژانت با حدود استاندارد، حد داخلی ۱/۵-۱ سانتی‌متر خارج خط وسط، حد خارجی خط میانی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-21]

زیر بغل، حد تحتانی ۲-۱/۵ سانتی‌متر زیر چین پستانی طرف مقابل و حد فوقانی فضای اول و یا دوم بین دنده‌ای و همچنین در درمان ناحیه فوق ترقوه منطقه درمان از بالا به غشای کریکوتیروئید، حد تحتانی منطبق بر مرز فوقانی فیلد تانژانت و حد خارجی چین قدامی زیر بغل و حد میانی به خط وسط محدود می‌باشد. برای تعیین CLD در شرایط بالا، گرافی سیمولاتور فیلد تانژانت گرفته شد که در آن فاصله عمودی حد خلفی فیلد تانژانت تا لبه خلفی جدار قفسه سینه در مرکز فیلد اندازه‌گیری شد. بیماران با دستگاه رادیوتراپی کبالت ۶۰ با دوز روزانه ۲۰۰-۱۸۰ سانتی گری پنج روز در هفته با دوز کلی ۵۰۰۰-۴۸۰۰ سانتی‌گری تحت درمان قرار گرفتند. تستهای عملکرد ریوی یک نوبت قبل از شروع رادیوتراپی و دو نوبت بعد از خاتمه رادیوتراپی به فواصل یک و سه ماه انجام شد و در آن میزان FEV1 و FVC اندازه‌گیری و اسپیرومتری توسط اسپیرومتر Fukudon-Sangyo مدل (Spiro-Andyzer st-250) انجام شد. به بیماران قبل از انجام تست توضیح در رابطه با همکاری و اجرای صحیح آزمایش داده شد. در آنالیز از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱ و شاخصهای درصد فراوانی، میانگین و به همراه ۹۵٪ فاصله اطمینان، انحراف معیار و بر اساس تستهای آماری Kolmo gronov-smirnov test و Leven's test از یکی از تستهای دانش‌آموزی و Mann Withney-u و همچنین جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای کمّی از ضریب همبستگی Pearson correlation test استفاده گردید. از رگرسیون خطی مدلی جهت پیشگویی حجم‌های ریوی به‌دست آمد. در کلیه مراحل متعهد به اصول اخلاقی وزارت بهداشت بودیم.

یافته‌ها

میانگین سنی افراد مورد پژوهش ۴۶/۱۱ (۴۸/۶۲-۴۳/۶۰) سال بود. در ۶۲/۷٪ افراد مورد پژوهش، پستان چپ درگیر بود و مابقی پستان راست درگیر بود لازم به ذکر است که کلیه افراد مورد پژوهش در رژیم شیمی درمانی خود سیکلوفسفامید دریافت داشتند ضمناً ۹۵/۷٪ از افراد رادیوتراپی را در فاصله کمتر از یک ماه پس از آخرین کورس شیمی درمانی دریافت نمودند. در نگاه کلی به نتایج تحقیق در مقایسه قبل و بعد تست فعالیت ریوی در کلیه افراد مورد پژوهش، میانگین FEV1 , FVC و FEV1/FVC یک ماه و سه ماه پس از درمان با میانگین FEV1 , FVC و FEV1/FVC پیش از درمان دو به دو مقایسه گردید. جدول ۱ میانگین و انحراف معیار FEV1 , FVC و FEV1/FVC پیش از درمان و یک و سه ماه پس از درمان را مورد مقایسه قرار داده است که از مهمترین نکات این جدول عدم اختلاف آماری معنی‌دار بین میزان FEV1 , FVC و FEV1 /FVC در یک ماه پس از درمان با پیش از درمان می‌باشد در حالی که FEV1 و FVC سه ماه پس از درمان در مقایسه با FEV1 و FVC پیش از درمان کاهش آماری معنی داری دارد (به ترتیب p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۰۶). در خصوص ارتباط CLD و شاخصهای عملکرد ریوی در ابتدا تغییرات FEV1، FVC و FEV1/FVC در یک ماه و سه ماه پس از درمان نسبت به پیش از درمان محاسبه گردید. بین میزان CLD و تغییرات FEV1 در ماه سوم همبستگی مثبت آماری معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۰۱). همچنین بین CLD و تغییرات FVC سه ماه پس از درمان همبستگی مثبت آماری معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۰۱). این در حالی است که بین CLD و تغییرات FEV1/FVC سه ماه پس ار درمان اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد. جدول ۲ مدلهای رگرسیون خطی جهت پیش‌گویی مقادیر FEV و FVC قبل از درمان و مقدار CLD را نشان می‌دهد. در ذیل هر جدول فرمول هر مدل نگاشته شده است.

بحث

رادیوتراپی کانسر پستان باعث ایجاد عوارض در بافتهای طبیعی مختلف که در مسیر میدان اشعه قرار گرفته‌اند می‌شود. از جمله ریه یکی از ارگانهای مهم برای ایجاد عوارض می‌باشد. عوارض

جدول- ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار FVC/FEV1 پیش از درمان، یک ماه و سه ماه پس از درمان

شاخص	قبل از درمان		یک ماه پس از درمان		سه ماه پس از درمان		a	b
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار		
FEV_1	۱/۸۶	۰/۳۶	۱/۸۱	۰/۴۱	۱/۷۴	۰/۳۷	NS	<۰/۰۰۱
FVC	۲/۰۰	۰/۴۱	۱/۹۸	۰/۶۰	۱/۸۹	۰/۴۳	NS	<۰/۰۰۶
FEV_1/FVC	۰/۹۳	۰/۰۵	۰/۹۲	۰/۰۸	۰/۹۲	۰/۰۶	NS	NS

a: سطح معنی‌داری قبل و یک ماه پس از درمان، b: سطح معنی داری قبل و سه ماه پس از درمان. NS=Not Significant

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-21]

جدول- ۲: مدلهای رگرسیون خطی جهت پیشگویی مقادیر FEV_1 و FVC سه ماه از درمان رادیوتراپی سرطان پستان بر اساس FEV1 و FVC قبل از درمان و مقدار CLD

متغیر وابسته (y)	متغیرهای پیش‌گویی کننده (مستقل)	B	خطای استاندارد (SE)	سطح معنی‌داری
FEV_1 سه ماه پس از درمان[a]	FEV_1 پیش از درمان	۰/۹۶	۰/۰۶	۰/۰۰۱
	CLD	-۰/۳۰	۰/۰۵	۰/۰۰۱
	مقدار ثابت	۰/۶۸	۰/۱۶	۰/۰۰۱
FVC سه ماه پس از درمان[b]	FVC پیش از درمان	۰/۹۹	۰/۰۷	۰/۰۰۱
	CLD	۰/۲۹	۰/۰۶	۰/۰۰۱
	مقدار ثابت	۰/۶۳	۰/۲	۰/۰۰۵

a- (FEV_1 سه ماه پس از درمان) = ۰/۹۶ (FEV_1 پیش از درمان) + ۰/۳ CLD + ۰/۶۸ (R square=۰/۸۶)، b- (FEV_1 سه ماه پس از درمان) = ۰/۹۹ (FVC پیش از درمان) + ۰/۲۹ CLD + ۰/۶۳ (R square=۰/۸۱)

ریوی به طرق مختلف بررسی و تعیین گردیده است.[۵و۱۱] رادیوتراپی بستر پستان باعث ایجاد اختلال در تست‌های فعالیت ریوی، گرافی ساده ریه، اسکن تهویه- خونرسانی(Ventilation perfusion scan) و سینتی گرافی ریه (Lung scintigraphy) خواهد شد.[۷و۸و۱۱و۱۲] در مطالعه حاضر مشخص شد که رادیوتراپی بر روی تست‌های عملکرد ریوی شامل FEV_1 و FVC مؤثر بوده است که این پارامترها در فاصله یک ماه پس از درمان نسبت به قبل از درمان کاهش معنی‌دار آماری پیدا نکرده است. ولی سه ماه پس از درمان هر دو این پارامترها کاهش آماری معنی‌دار پیدا کرده است. تقریباً مشابه یافته‌های فوق را در مطالعه LUND مشاهده می‌کنیم که در ۲۵ بیمار یک هفته پس از درمان میزان FEV1 , FVC تغییری نکرده بود اما پس از این که این پارامترها سه ماه پس از درمان اندازه گیری شده بود میزان آنها کاهش معنی‌دار آماری پیدا کرده بود. البته در مطالعه‌ای لاند میزان (TLCO) Transfer factor of Lung for Carbon Mono Oxide، فاکتور سنجش کارآیی تبادل گازها در ریه و همچنین Capacity (TLC) Total Lung نیز اندازه‌گیری شده بود که این فاکتورها نه در هفته اول و نه در ماه سوم تغییر معنی‌دار پیدا نکردند. FEV1/FVC در سه ماه پس از رادیوتراپی نسبت به میزان پایه ثابت بوده است که این موضوع نشان می‌دهد، اگرچه FEV1 سه ماه پس از درمان کاهش یافته اما چون FEV1/FVC تغییر نکرده است پس بیمار دچار ضایعات انسدادی ریه نمی‌باشد. البته نمی‌توان ثابت کرد که بیمار ضایعه محدود کننده ریوی دارد یا خیر؟ چرا که برای اثبات آن نیاز به اندازه‌گیری ظرفیت حیاتی می‌باشد و اگر کاهش یافته باشد وجود ضایعه انسدادی اثبات می‌شود.[۱۴] بر اساس نتایج این تحقیق همبستگی مثبت معنی‌داری بین میزان تغییرات FEV1 و FVC با افزایش CLD وجود دارد بدین ترتیب که هرچه میزان CLD بیشتر باشد میزان تغییرات حجمهای ریوی سه ماه پس از درمان نسبت به قبل از درمان افزایش خواهد یافت (افزایش تغییرات به مفهوم کاهش حجم‌های ریوی می‌باشد). طبق یافته‌های Bornstein با افزایش CLD حجم ریه واقع در فیلد رادیوتراپی افزایش می‌یابد و یافته‌های مطالعه حاضر می‌تواند موافق با یافته‌هایی باشد که با افزایش حجم ریه واقع شده در فیلد رادیوتراپی عوارض رادیوتراپی هم افزایش می‌یابد.[۱۰و۱۵] در این تحقیق در جهت کمّی سازی ارتباط CLD و کاهش حجم‌های ریوی از فرمولهای رگرسیون خطی استفاده گردید و کاربرد بالینی اصلی آن تخمین میزان حجمهای ریوی پس از درمان، به عنوان نمادی از آسیب ریوی، بر طبق عددگذاری در فرمولهای پیشنهاد شده رگرسیون خطی (برمبنای حجم‌های اولیه ریوی و میزان CLD می‌باشد). لازم به ذکر است که هر دو مدل پیشنهاد شده دارای ضریب مجذور R بالای ۰/۸ بوده و لذا از اعتبار کافی آماری نیز برخوردار هستند. محدودیت مطالعه حاضر سنجیده نشدن حجم ریه در محدوده رادیوتراپی با استفاده از CT اسکن و عدم تهیه هیستوگرام دوز – حجم می‌باشد لذا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی به این نکته توجه شود.

References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
2. Recht A, Silver B, Schnitt S, Connolly J, Hellman S, Harris JR. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1271-6.
3. Hoebers FJ, Borger JH, Hart AA, Peterse JL, Th EJ, Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-21]

conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 2000; 88: 1633-42.

4. Zurrida S, Orecchia R, Galimberti V, Luini A, Giannetti I, Ballardini B, et al. Axillary radiotherapy instead of axillary dissection: a randomized trial. Italian Oncological Senology Group. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 156-60.
5. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004; 25: 167-77.
6. Sacco M, Murgante F, Attanasio S, Fossaceca R, Brambilla M, Krengli M, et al. Breast cancer: high resolution CT in association with spirometric tests in the assessment of post-radiation pulmonary fibrosis. *Radiol Med* 2005; 110: 156-69.
7. Tokatli F, Kaya M, Kocak Z, Ture M, Mert S, Unlu E, et al. The potential cardioprotective effects of amifostine in irradiated rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1228-34.
8. Botterman J, Tasson J, Schelstraete K, Pauwels R, Van der Straeten M, De Schryver A. Scintigraphic, spirometric, and roentgenologic effects of radiotherapy on normal lung tissue. Short-term observations in 14 consecutive patients with breast cancer. *Chest* 1990; 97: 97-102.
9. [No authors listed]. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 1-95.
10. Cho BC, Hurkmans CW, Damen EM, Zijp LJ, Mijnheer BJ. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2002; 62: 127-36.
11. Gonzalez SA, Bautista RD, Ruiz HG. Incidence of pulmonary scintigraphic change in woman irradiated for breast cancer. *Reu Esp Med Nucl* 2003; 22: 395-402.
12. Yüksel D, Sürenkök S, Ilgan S, Oztürk E, Pak Y. The effects of tangential radiotherapy on lung clearance in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2005; 77: 262-6.
13. Lund MB, Myhre KI, Melsom H, Johansen B. The effect on pulmonary function of tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Radiol* 1991; 64: 520-3.
14. Lind PA, Rosfors S, Wennberg B, Glas U, Bevegard S, Fornander T. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiother Oncol* 1998; 49: 245-54.
15. Bornstein BA, Cheng CW, Rhodes LM, Rashid H, Stomper PC, Siddon RL, et al. Can simulation measurements be used to predict the irradiated lung volume in the tangential fields in patients treated for breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 181-7.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-21]

Tehran University Medical Journal; Vol. 65, No. 6, Sep 2007: 7-11

The relationship of central lung distance with pulmonary function tests in breast cancer radiotherapy

Ameri A[1*]
Ansari J[1]
Mokhtari M[2]
Chehrei A[3]

1- Department of Radiotherapy
2-Department of Internal Medicine

Shahid Beheshti University of Medical Science

3- Department of Pathology of Isfahan. University of Medical Science.

*Corresponding author: Imam Hossein Hospital, Shahid Madani Ave., Tehran.
Tel: +98-21-77567999
email: aham47@yahoo.com

Abstract

***Background*:** Depending on the lung volume in radiotherapy fields, breast cancer radiotherapy has documented side effects on pulmonary function, which can be determined by pulmonary function tests. Central lung distance (CLD), the distance from the chest wall to the edge of the field at the central axis, is an indicator of lung volume within the radiotherapy fields. In this study, we aim to detect the relationship between CLD and pulmonary function tests.

***Methods*:** In this study we included 50 patients with breast cancer receiving postoperative adjuvant radiotherapy at Imam Hossein Hospital, Tehran, Iran. The patients received radiotherapy with a total dose of 4800-5000 cGy. For all patients, the central lung distances were measured using simulation of tangential fields, in addition to determination of pulmonary function, including force vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 s (FEV1) determined before radiotherapy, one month and three months after radiotherapy.

***Results*:** There is no significant statistical difference between the FEV1 and FVC values before radiotherapy and those measured one month after radiotherapy; however there was a significant statistical decrease in the FEV1 and FVC before radiotherapy and those measured three months after radiotherapy ($P<0.001$ and $P<0.006$, respectively). There is a positive statistical correlation between the change in the FEV1 three months after therapy and the CLD ($r=0.71$, $p<0.01$) and that of the FVC three months after therapy and the CLD ($r=0.59$, $p<0.01$). Linear regression for the prediction of FEV1 and FVC three months after radiotherapy was designed according to the CLD, FEV1 and FVC values before radiotherapy.

Conclusions: Three months after breast radiotherapy, the FEV1 and FVC values decrease, and the CLD is a proper predictor of these changes.

Keywords: Breast cancer, radiotherapy, central lung distance, pulmonary function test.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-07-21]