

Динамика функции внешнего дыхания у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы до и после лучевой терапии

Для корреспонденции:

Ирина Юрьевна Логинова,
i_loginova@meshalkin.ru

Поступила в редакцию 28 декабря 2022 г.
Исправлена 26 мая 2023 г.
Принята к печати 30 мая 2023 г.

Цитировать: Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клиноква А.С., Поротникова С.С., Самойлова Е.А., Тихомиров В.Г., Красильников С.Э., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М. Динамика функции внешнего дыхания у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы до и после лучевой терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2023;27(2):27-34. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-2-27-34>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы:
О.В. Каменская, В.В. Ломиворотов
Сбор и анализ данных: С.С. Поротникова, Е.А. Самойлова, В.Г. Тихомиров
Статистическая обработка данных:
И.Ю. Логинова, А.С. Клиноква
Написание статьи: И.Ю. Логинова, О.В. Каменская
Исправление статьи: С.Э. Красильников, А.М. Чернявский
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

О.В. Каменская, <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>
И.Ю. Логинова, <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>
А.С. Клиноква, <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>
С.С. Поротникова, <https://orcid.org/0000-0002-0061-2205>

О.В. Каменская, И.Ю. Логинова, А.С. Клиноква, С.С. Поротникова, Е.А. Самойлова, В.Г. Тихомиров, С.Э. Красильников, В.В. Ломиворотов, А.М. Чернявский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Система внешнего дыхания в процессе комплексного лечения рака молочной железы подвергается негативному воздействию ионизирующего излучения, что оказывает влияние на эффективность проведенного лечения и качество жизни пациентов.

Цель. Оценить динамику вентиляционно-диффузионных свойств легких и эффективности легочной вентиляции у пациентов с раком молочной железы до и после проведения курса лучевой терапии.

Методы. В проспективное когортное исследование включили 232 женщины с раком молочной железы, поступившие в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России после хирургического лечения заболевания для прохождения курса адъювантной лучевой терапии. До и по окончании курса провели оценку состояния функции внешнего дыхания методами бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и кардиопульмонального нагрузочного тестирования с определением пикового потребления кислорода. С помощью многофакторного регрессионного анализа определили предикторы ухудшения состояния функции внешнего дыхания (снижение диффузионной способности легких более чем на 5 % от исходного) в процессе лучевой терапии.

Результаты. По данным легочных функциональных тестов, проведенных до лучевой терапии, у 15 % пациентов с раком молочной железы зарегистрировали нарушения легочной вентиляции, а в 25 % случаев — нарушения легочного газообмена, преимущественно впервые выявленные. После терапии в общей группе отметили достоверное снижение диффузионной способности легких ($p = 0,044$) и увеличение доли обструктивного паттерна дыхания среди обследованных больных ($p = 0,036$). Остальные параметры легочной вентиляции, ее эффективность, а также резервные возможности респираторной системы после лучевой терапии в изучаемой группе значительно не изменились и соответствовали должным значениям. На постлучевое состояние функции внешнего дыхания негативно влияли исходно сниженный уровень диффузионной способности легких (70 % от должного и ниже) [отношение шансов 1,15; 95% доверительный интервал 1,03–1,34; $p = 0,004$], наличие патологического паттерна дыхания до лучевой терапии [отношение шансов 1,08; 95% доверительный интервал 1,01–1,15; $p = 0,029$], вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов (N1-3) [отношение шансов 1,10; 95% доверительный интервал 1,04–1,26; $p = 0,003$].

Заключение. Ранние постлучевые нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с раком молочной железы характеризуются снижением диффузионной способности легких и увеличением частоты встречаемости

Е.А. Самойлова, <https://orcid.org/0000-0002-7884-3652>
В.Г. Тихомиров, <https://orcid.org/0000-0002-3280-8536>
С.Э. Красильников, <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>
В.В. Ломиворотов, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>
А.М. Чернявский, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клинова А.С., Поротникова С.С., Самойлова Е.А., Тихомиров В.Г., Красильников С.Э., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М., 2023



обструктивного паттерна легочной вентиляции. Факторы, негативно влияющие на динамику вентиляционно-диффузионных свойств легких после лучевой терапии: исходные нарушения легочного газообмена, обструктивный паттерн дыхания до лучевой терапии, а также включение в зону радиационного воздействия лимфатических узлов.

Ключевые слова: диффузионная способность легких; лучевая терапия; рак молочной железы; функция внешнего дыхания

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в России и мире, характеризующееся увеличением темпа прироста заболеваемости за последние 10 лет [1–4]. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте — 16,2% [3].

В лечении больных РМЖ применяется комплексный подход, неотъемлемым компонентом которого является адъювантная лучевая терапия (ЛТ). Эффективность ЛТ после проведенного хирургического лечения РМЖ подтверждена результатами многих исследований [5–7]. Указанный метод позволяет значительно снизить риск локального/регионарного рецидива и повысить выживаемость [5; 8].

Несмотря на это, невозможно полностью исключить влияние облучения на здоровые окружающие ткани. При облучении органов грудной клетки при таких патологиях, как рак легкого, заболевания средостения, РМЖ, лучевую нагрузку получают легкие и сердце [9–12]. Частота выявления острого постлучевого пневмонита, по данным различных исследований, достигает 37% в зависимости от популяционной выборки, разовой и суммарной дозы облучения и других факторов [11].

Клиническая диагностика постлучевого повреждения легких непроста, так как у большинства пациентов симптомы минимальны, неспецифичны и требуют длительного периода наблюдения [11; 12]. Рентгенологические признаки поражения легких не всегда соответствуют клиническим симптомам. Кроме того, лучевые методы диагностики имеют ряд ограничений по показаниям и частоте применения.

Восстановление функции дыхания является неотъемлемой частью лечебного процесса, значительно повышает его эффективность и качество жизни больных РМЖ [13]. В связи с этим заслуживают внимания вопросы изучения функционального состояния дыхательной системы у пациентов с РМЖ

в процессе комплексного лечения с помощью неинвазивных методов диагностики.

Цель исследования — оценка динамики вентиляционно-диффузионных свойств легких и эффективности легочной вентиляции у больных РМЖ до и после проведения курса лучевой терапии.

Методы

В проспективное когортное исследование включены 232 женщины с РМЖ, которые поступили в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. после хирургического лечения заболевания для прохождения курса адъювантной ЛТ. Критерии включения: инвазивный РМЖ без признаков специфичности, хирургическое лечение РМЖ высокой (G1) или умеренной (G2) степени дифференцировки. Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании, экстренное хирургическое вмешательство. Критерий исключения — отказ больного от участия в исследовании на любом этапе.

Работа проводилась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (№ 691-КИ от 20.08.2020 г.). Перед включением в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Средний возраст больных 57 (46–64) лет, минимальный возраст 27 лет, максимальный — 84 года. Трехмерную конформную (3D) лучевую терапию проводили через 4–12 нед. после хирургического лечения РМЖ на линейном ускорителе Elekta Axesse (Elekta, Стокгольм, Швеция) с энергией 6 МэВ в традиционном режиме фракционирования. Применяли различные схемы ЛТ в зависимости от стадии заболевания, вида оперативного лечения, морфологического варианта опухоли. При органосохраняющих

операциях облучали оставшуюся молочную железу в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр, до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр. При наличии факторов риска облучали пути лимфооттока: области аксиллярных, под- / надключичных и парастеральных лимфатических узлов (РОД 2 Гр, до СОД 44–46 Гр). При радикальной резекции молочной железы облучали переднюю грудную стенку в РОД 2 Гр, до СОД 50 Гр, по показаниям облучали пути лимфооттока: области аксиллярных, под- / надключичных и парастеральных лимфатических узлов (РОД 2 Гр, до СОД 44–46 Гр).

У всех пациентов до начала первого сеанса ЛТ и на 1–2-е сут. после прохождения курса ЛТ оценивали состояние функции внешнего дыхания. Легочные функциональные тесты включали бодиплетизмографию и оценку диффузионной способности легких (Master Screen (Erich Jaeger GmbH, Хёхберг, Германия)), а также кардиопульмональное нагрузочное тестирование (Oxuson Pro (Erich Jaeger GmbH, Хёхберг, Германия)) с определением пикового потребления кислорода. По показаниям применяли тест на обратимость обструкции дыхательных путей с сальбутамолом (400 мкг).

Кроме того, в анализ включали клинико-функциональные характеристики основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, ранее перенесенных операций, стаж курения.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS 18.0 (IBM, Армонк, США). Нормальность распределения непрерывных переменных проверяли критерием Шапиро – Уилка. Поскольку только одна такая переменная имела нормальное распределение, непрерывные переменные представляли в виде медианы и межквартильного интервала — Me (Q25%–Q75%). Качественные признаки — как абсолютное значение и/или долю от общего числа наблюдений. Различия непрерывных переменных до и после проведенной ЛТ оценивали с помощью парного критерия Уилкоксона, для бинарных переменных использовали критерий хи-квадрат. С помощью многофакторной модели логистической регрессии оценивали факторы, которые могли повлиять на снижение диффузионной способности легких более чем на 5 % от исходного уровня в процессе ЛТ. Объясняющие переменные для этой модели выбирали из следующих: прохождение ЛТ, характеристики основного заболевания (одно- / двустороннее поражение, вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов), наличие сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет

2-го типа) и статус курения (да/нет), параметры, отражающие исходное состояние функции внешнего дыхания (наличие патологического паттерна дыхания, исходное снижение диффузионной способности легких менее 70 % от должного). В модель включили объясняющие переменные, для которых в однофакторной модели логистической регрессии получили $p < 0,1$. Данные представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала. Для всех видов анализа статистическую значимость устанавливали при вероятности ошибки первого типа менее 5 %.

Результаты

Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы до проведения адъювантной лучевой терапии ($n = 232$) представлена ниже.

Возраст, годы	57 (46–64)
< 40, n (%)	35 (15)
41–50, n (%)	58 (25)
51–60, n (%)	53 (23)
> 60, n (%)	86 (37)
Локализация, n (%)	
правая молочная железа	93 (40)
левая молочная железа	132 (57)
двустороннее поражение	7 (3)
Стадия, n (%)	
Ia	77 (33)
Ia	72 (31)
Ib	44 (19)
IIa	18 (8)
IIIb	16 (7)
IIIc	5 (2)
Состояние регионарных лимфоузлов, n (%)	
N0	125 (54)
N1	79 (34)
N2-3	28 (12)
Иммунофенотип, n (%)	
люминальный A	86 (37)
люминальный B, Her2 отрицательный	79 (34)
люминальный B, Her2 положительный	42 (18)
Her2neu положительный	7 (3)
Трипл-негативный	18 (8)
Неoadъювантная химиотерапия, n (%)	139 (60)
Гормонотерапия, n (%)	206 (89)
Сопутствующая патология, n (%)	
ишемическая болезнь сердца	16 (7)
гипертоническая болезнь	78 (34)
инфаркт миокарда в анамнезе	2 (1)
инсульт в анамнезе	2 (1)
сахарный диабет 2-го типа	11 (5)
хроническая обструктивная болезнь легких	5 (2)
хроническая почечная недостаточность	14 (6)
Перенесенные операции, n (%)	
гистерэктомия	28 (12)
овариоэктомия	9 (4)
прочие вмешательства	39 (17)
Статус курения, n (%)	
некурящие	123 (53)
курящие	109 (47)

Табл. 1. Динамика параметров легочных функциональных тестов у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы до и после проведения курса лучевой терапии

Показатель	Включение в исследование (n = 232)	Окончание курса лучевой терапии (n = 231)	p
Жизненная емкость легких, % от должного	98 (84–109)	101 (89–123)	0,368
Форсированная жизненная емкость легких, % от должного	82 (67–94)	82 (71–98)	0,866
Объем форсированного выдоха за 1 с, % от должного	94 (64–116)	90 (61–110)	0,173
Объем форсированного выдоха за 1 с менее 70 % от должного, n (%)	28 (12)	54 (23)	0,002
Общая емкость легких, % от должного	101 (93–135)	88 (81–102)	0,164
Наличие патологического паттерна дыхания, n (%)	35 (15)	43 (19)	0,311
Диффузионная способность легких, % от должного	80 (70–91)	69 (61–84)	0,044
Диффузионная способность легких менее 70 % от должного, n (%)	58 (25)	78 (34)	0,039
Коэффициент использования кислорода, %	30 (26–33)	29 (23–32)	0,298
Пороговая мощность нагрузки, Вт	105 (80–130)	96 (76–100)	0,105
Достижение анаэробного порога, n (%)	216 (93)	231 (100)	0,001
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	22 (14–27)	18 (12–21)	0,071
Дыхательный коэффициент	1,07 (1,05–1,12)	1,08 (1,05–1,12)	0,453
Артериальная сатурация в покое, %	97 (96–98)	97 (96–98)	0,638

Примечание. Данные представлены как Me (Q25%–Q75%) или как n (%).

В изучаемой группе преобладали пациенты старше 60 лет, доля больных молодого возраста составила 15 %. Всех пациентов до проведения ЛТ лечили хирургически, в 70 (30 %) случаев выполнили органосохраняющее вмешательство. Более половины наблюдений соответствовали стадии онкологического процесса Ia – IIa, вовлечение регионарных лимфоузлов в патологический процесс выявили в 46 % случаев. Среди сопутствующих заболеваний преобладали сердечно-сосудистые. Документально подтвержденные заболевания дыхательной системы отметили у 5 пациентов.

В табл. 1 представлена динамика параметров функции внешнего дыхания и эффективности легочной вентиляции у больных РМЖ до и после проведения курса лучевой терапии.

Несмотря на то что исходно в среднем в изучаемой группе параметры легочной вентиляции и газообмена соответствовали нормальным значениям, по данным легочных функциональных тестов в 15 % случаев (35 человек) мы зарегистрировали нарушения легочной вентиляции и газообмена различной степени выраженности. Среди них обструктивный паттерн дыхания отметили у 16 (7 %) пациентов, рестриктивный паттерн дыхания — у 7 (3 %) больных, смешанный тип нарушений — у 12 (5 %). У большинства пациентов с РМЖ (79 % случаев среди выявленных нарушений функции внешнего дыхания) нарушения легочной вентиляции выявили впервые. Снижение диффузионной способности (менее 70 %

от должного) зарегистрировали у 58 (25 %) больных. В 6 (2,5 %) случаях уровень диффузионной способности легких был критически снижен (менее 50 % от должного).

В процессе лечения из исследования выбыл один пациент: в результате развития гнойного процесса в области послеоперационной раны курс ЛТ приостановили до заживления.

Среди неблагоприятных явлений ЛТ мы отметили 184 случая (79 %) лучевого дерматита с преобладанием легкой формы. Тяжелых форм постлучевого повреждения кожи нет. Неблагоприятные симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе ЛТ отметили у 9 (4 %) пациентов: нарушения ритма по типу пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (5 случаев), фибрилляция предсердий (1 случай), клиника нестабильной стенокардии (3 случая). Клинические симптомы постлучевого повреждения легочной ткани наблюдали в 10 % случаев (23 пациента). Других клинически значимых неблагоприятных событий, летальности в процессе ЛТ нет.

Динамика вентиляционно-диффузионных свойств легких и эффективности легочной вентиляции у пациентов с РМЖ после проведения курса лучевой терапии по сравнению с исходными данными характеризуется достоверным ухудшением диффузионной способности легких. Значимое нарушение газообменной функции легких (снижение диффузионной способности легких более чем на 5 % от исходного уровня) отметили у 73 (31 %) боль-

Табл. 2. Факторы, оказывающие негативное влияние на динамику диффузионной способности легких после лучевой терапии рака молочной железы

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Сниженный уровень диффузионной способности легких (70 % от должного и ниже) до проведения лучевой терапии	1,15	1,03–1,34	0,004
Патологический паттерн дыхания до проведения лучевой терапии	1,08	1,01–1,15	0,029
Вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов (N1-3)	1,10	1,04–1,26	0,003

ных. Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания после ЛТ регистрировали в 53 (23 %) случаях. Остальные параметры легочной вентиляции, ее эффективность, а также резервные возможности респираторной системы после ЛТ в изучаемой группе значимо не изменились и соответствовали должным значениям.

Мы провели многофакторный регрессионный анализ для оценки негативного влияния на газообменную функцию легких (снижение диффузионной способности легких более чем на 5 % от исходного уровня) в процессе ЛТ. В табл. 2 представлены переменные с $p < 0,05$.

Патологический паттерн дыхания и сниженный уровень диффузионной способности легких у пациентов с РМЖ при проведении адъювантной ЛТ показали негативное влияние на динамику газообменной функции легких после терапии. Кроме того, фактором постлучевого ухудшения легочного газообмена было вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов и, соответственно, включение их в зону радиационного воздействия.

Обсуждение

Применение ЛТ при онкопатологии органов грудной клетки сопряжено с риском воздействия на нормальную легочную ткань ионизирующего излучения. В некоторых случаях эффект постлучевого повреждения легочной ткани может быть клинически выражен в виде одышки или пневмонии. В других случаях оно протекает без клинических проявлений и может быть обнаружено лишь при помощи визуализации или других методов функциональной диагностики [14].

Мы выявили, что у 31 % пациентов с РМЖ после ЛТ ухудшается газообменная функция легких, в большинстве случаев без клинических проявлений постлучевого повреждения легочной ткани. Также отметили увеличение частоты встречаемости обструктивных нарушений функции внешнего дыхания. L. Torre-Bouscoulet и соавт. наблюдали сходные изменения вентиляционно-диффузионных характеристик легких в своем исследовании [15].

Патогенез постлучевого повреждения легочной ткани является сложным многоэтапным процессом с вовлечением клеток альвеолярного эпителия, эндотелия капилляров, иммунных клеток. Согласно современным представлениям, при радиационном воздействии на легочную ткань развивается каскад молекулярных реакций, высвобождаются провоспалительные цитокины и хемокины поврежденными эпителиальными, эндотелиальными клетками и активированными иммунными клетками, что приводит к развитию постлучевого пневмонита с последующим развитием фиброза [14; 16]. Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания являются следствием развивающегося отека тканей. Снижение диффузионной способности легких после ЛТ взаимосвязано с интерстициальным повреждением легочной ткани, что нарушает процесс альвеолярно-капиллярного переноса газов [16; 17].

Мы отмечаем высокую распространенность недогностированных нарушений легочной вентиляции (зарегистрировали у 15 % пациентов и в большинстве случаев выявили впервые) и газообмена (отметили у 25 % больных РМЖ) до проведения терапии. Это подтверждает целесообразность проведения легочных функциональных тестов органов грудной клетки перед ЛТ для контроля ее негативного воздействия на функциональное состояние системы внешнего дыхания.

Ухудшение газообменной функции легких в процессе ЛТ, по результатам проведенного исследования, ассоциируем с исходным состоянием функции внешнего дыхания пациентов с РМЖ. Так, обструктивный паттерн дыхания и снижение диффузионной способности легких до терапии потенцируют постлучевое повреждение легочной ткани. L. Torre-Bouscoulet и соавт. подтверждают значимость исходного уровня легочной вентиляции и газообмена как прогностических факторов развития постлучевого легочного повреждения у пациентов с раком легкого [15]. По данным D.E. O'Donnell и соавт., исходное состояние газообменной функции легких взаимосвязано также с выживаемостью пациентов с РМЖ после комплексного лечения [18].

Таким образом, легочные функциональные тесты у больных РМЖ — надежный инструмент для выявления ранних постлучевых нарушений функции внешнего дыхания.

Другим фактором неблагоприятного прогноза для состояния функции внешнего дыхания после ЛТ является вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоузлов (N1-3). Е.Г. Leprieur и соавт. отмечают связь данного факта с увеличением объема радиационного воздействия при облучении скомпрометированных путей лимфооттока, что само по себе повышает риск постлучевого пневмонита [19].

При анализе факторов риска постлучевого нарушения функции внешнего дыхания в многофакторную модель мы также включили: стадию РМЖ, возраст пациентов, статус курения, сопутствующие заболевания. Однако они не показали значимой ассоциации с ухудшением газообменной функции легких после ЛТ. В литературе данные о влиянии указанных факторов противоречивы. В метаанализе I.R. Vogelius и соавт., в котором участвовали пациенты с различными злокачественными новообразованиями грудной клетки (рак легкого, молочной железы и пищевода), пожилой возраст и коморбидность были определены как потенциальные факторы риска развития радиационного пневмонита [20]. Однако J. Wen и соавт. в аналогичном исследовании не подтвердили значимость указанных взаимосвязей [21].

Таким образом, необходимо динамическое наблюдение за состоянием вентиляционно-диффузионных свойств легких и эффективностью легочной вентиляции при прохождении пациентами с РМЖ курса ЛТ, а также дальнейшее изучение проблемы постлучевого легочного повреждения с использованием неинвазивных методов диагностики. Работа имеет клиническую значимость для разработки и внедрения программ профилактики постлучевого нарушения функции внешнего дыхания.

Ограничения

Относительно малый объем выборки, а также отсутствие данных о состоянии функции внешнего дыхания в отдаленном периоде наблюдения после лучевой терапии.

Заключение

Ранние постлучевые нарушения функции внешнего дыхания, характеризующиеся снижением диффузионной способности легких и увеличением частоты встречаемости обструктивного паттерна легочной вентиляции, мы зарегистрировали у 31 % пациентов с РМЖ. Факторы, негативно влияющие на динамику вентиляционно-диффузионных свойств легких по-

сле ЛТ: исходные нарушения легочного газообмена, обструктивный паттерн дыхания до ЛТ, а также включение в зону радиационного воздействия регионарных лимфоузлов.

Список литературы / References

1. *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)*. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [cited 2022 December 01]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
2. Фаттахов Т.А., Миронова А.А., Пьянкова А.И., Шахзадова А.О. Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(4):5-20. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20>
Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shahzadova A.O. Cancer mortality in Russia for the period of 1965–2019: main structural changes and trends. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(4):5-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20>
3. *Рак молочной железы*. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf> (дата обращения: 15.02.2023)
Breast Cancer. Clinical recommendations. 2021 [cited 2023 February 15]. (In Russ.) Available from: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf>
4. Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Христин А.А., Сидоров С.В., Сенников С.В. Современная терапия рака молочной железы: от тамоксифена до Т-клеточной инженерии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(5):109-122. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122>
Shevchenko Yu.A., Kuznetsova M.S., Khristin A.A., Sidorov S.V., Sennikov S.V. Modern breast cancer therapy: from tamoxifen to T-cell engineering. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(5):109-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-109-122>
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. PMID: 30207593. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
6. Trombetta M.G., Dragun A., Mayr N.A., Pierce L.J. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO-ASTRO-SSO guideline on management of hereditary breast cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(4):235-242. PMID: 32471709. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.04.003>
7. Fahad Ullah M. Breast cancer: current perspectives on the disease status. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:51-64. PMID: 31456179. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4
8. Kunkler I.H., Williams L.J., Jack W.J.L., Cameron D.A., Dixon J.M.; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266-273. PMID: 25637340. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5)
9. Mutebi M., Anderson B.O., Duggan C., Adebamowo C., Agarwal G., Ali Z., Bird P., Bourque J.-M., DeBoer R., Gebirim L.H., Masetti R., Masood S., Menon M., Nakigudde G., Ng'ang'a A., Niyonzima N., Rositch A.F., Unger-Saldaña K., Villarreal-Garza C., Dvaladze A., El Saghir N.S., Gralow J.R., Eniu A. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer*.

- 2020;126 Suppl 10:2365-2378. PMID: 32348571. <https://doi.org/10.1002/cncr.32910>
10. Arroyo-Hernández M., Maldonado F., Lozano-Ruiz F., Muñoz-Montaño W., Nuñez-Baez M., Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):9. PMID: 33407290; PMCID: PMC7788688. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>
 11. Sato H., Ebi J., Tamaki T., Yukawa A., Nakajima M., Ohtake T., Suzuki Y. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J Radiat Res.* 2018;59(3):298-302. PMID: 29415179; PMCID: PMC5967573. <http://dx.doi.org/10.1093/jrr/rry001>
 12. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T., Hanania N.A., Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019;156(1):150-162. PMID: 30998908; PMCID: PMC8097634. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033>
 13. Шаймуратов Р.И. Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы. *Вестник современной клинической медицины.* 2020;13(3):63-73. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).63-73](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73)
Shaymuratov R.I. Radiation-induced lung injury. A review. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020;13(3):63-73. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13\(3\).63-73](https://doi.org/10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73)
 14. Bledsoe T.J., Nath S.K., Decker R.H. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):201-208. PMID: 28477633. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.12.004>
 15. Torre-Bouscoulet L., Munoz-Montano W.R., Martinez-Briseno D., Lozano-Ruiz F.J., Fernandez-Plata R., Beck-Magana J.A., García-Sancho C., Guzmán-Barragán A., Vergara E., Blake-Cerda M., Gochicoa-Rangel L., Maldonado F., Arroyo-Hernández M., Arrieta O. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer. *Respir Res.* 2018;19(1):72. PMID: 29690880; PMCID: PMC5937833. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0775-2>
 16. Arroyo-Hernández M., Maldonado F., Lozano-Ruiz F., Muñoz-Montaño W., Nuñez-Baez M., Arrieta O. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):9. PMID: 33407290; PMCID: PMC7788688. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>
 17. Hall E.J., Giaccia A.J. *Radiobiology for the Radiologist.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
 18. O'Donnell D.E., Webb K.A., Langer D., Elbehairy A.F., Neder J.A., Dudgeon D.J. Respiratory factors contributing to exercise intolerance in breast cancer survivors: a case-control study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(1):54-63. PMID: 26975626. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.01.004>
 19. Leprieux E.G., Fernandez D., Chatellier G., Klotz S., Giraud P., Durdux C. Acute radiation pneumonitis after conformational radiotherapy for nonsmall cell lung cancer: clinical, dosimetric, and associated-treatment risk factors. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(3):447-451. PMID: 24125981. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.119339>
 20. Vogelius I.R., Bentzen S.M. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol.* 2012;51(8):975-983. PMID: 22950387; PMCID: PMC3557496. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2012.718093>
 21. Wen J., Liu H., Wang Q., Liu Z., Li Y., Xiong H., Xu T., Li P., Wang L.-E., Gomez D.R., Mohan R., Komaki R., Liao Z., Wei Q. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Eur J Cancer.* 2014;50(10):1706-1716. PMID: 24780874; PMCID: PMC4155498. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.008>

Changes in pulmonary function in patients with breast cancer before and after radiation therapy

Oksana V. Kamenskaya, Irina Yu. Loginova, Asya S. Klinkova, Svetlana S. Porotnikova, Elena A. Samoilova, Veniamin G. Tihomirov, Sergey E. Krasilnikov, Vladimir V. Lomivorotov, Alexander M. Chernyavskiy

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Irina Yu. Loginova, i_loginova@meshalkin.ru

Abstract

Background: The respiratory system is negatively affected by radiation exposure during the comprehensive treatment of breast cancer (BC), which has an effect on the treatment effectiveness and patients' quality of life.

Objective: To evaluate changes in pulmonary ventilation and diffusion characteristics and ventilation effectiveness in patients with BC before and after radiation therapy (RT).

Methods: Our prospective cohort study included 232 women with BC admitted to the Meshalkin National Medical Research Center for an adjuvant RT after surgical treatment. Before and after the RT we conducted pulmonary function tests: body plethysmography, lung diffusion capacity testing, and cardiopulmonary exercise testing with measurement of peak oxygen consumption. We used multivariate regression analysis to determine predictors of pulmonary function decline during RT (decrease in the lung diffusion capacity > 5% compared with baseline).

Results: Pulmonary function tests prior to RT demonstrated that 15% of the patients with BC had pulmonary ventilation disorders, and 25% of the patients had pulmonary gas exchange abnormalities (most of them were newly diagnosed). In the general group following RT, we saw a significant decrease in the lung diffusion capacity ($P = .044$) and an increased incidence of obstructive breathing patterns among the examined patients ($P = .036$). Other pulmonary ventilation parameters, its

effectiveness, and reserve capacity of the respiratory system after RT did not change significantly in the study group and corresponded to the reference values. The postradiation pulmonary function was negatively affected by the reduced level of pulmonary diffusion capacity at baseline ($\leq 70\%$ of the reference value) [OR 1.15 (1.03-1.34), $P = .004$], abnormal breathing pattern prior to RT [OR 1.08 (1.01-1.15), $P = .029$], involvement of regional lymph nodes (N1-3) [OR 1.10 (1.04-1.26), $P = .003$].

Conclusion: Early postradiation respiratory disorders in patients with BC are marked by a decrease in the lung diffusion capacity and an increased incidence of obstructive patterns of pulmonary ventilation. The factors negatively affecting changes in pulmonary ventilation and diffusion characteristics after RT were the baseline pulmonary gas exchange disorders, obstructive breathing pattern prior to RT, and radiation exposure to lymph nodes.

Keywords: Breast Neoplasms; Female; Prospective Studies; Pulmonary Diffusing Capacity; Pulmonary Gas Exchange; Pulmonary Ventilation; Radiotherapy

Received 28 December 2022. Revised 26 May 2023. Accepted 30 May 2023.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: O.V. Kamenskaya, V.V. Lomivorotov

Data collection and analysis: S.S. Porotnikova, E.A. Samoilo, V.G. Tihomirov

Statistical analysis: I.Yu. Loginova, A.S. Klinkova

Drafting the article: I.Yu. Loginova, O.V. Kamenskaya

Critical revision of the article: S.E. Krasilnikov, A.M. Chernyavskiy

Final approval of the version to be published: O.V. Kamenskaya, I.Yu. Loginova, A.S. Klinkova, S.S. Porotnikova, E.A. Samoilo, V.G. Tihomirov, S.E. Krasilnikov, V.V. Lomivorotov, A.M. Chernyavskiy

ORCID

O.V. Kamenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>

I.Yu. Loginova, <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>

A.S. Klinkova, <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>

S.S. Porotnikova, <https://orcid.org/0000-0002-0061-2205>

E.A. Samoilo, <https://orcid.org/0000-0002-7884-3652>

V.G. Tihomirov, <https://orcid.org/0000-0002-3280-8536>

S.E. Krasilnikov, <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>

V.V. Lomivorotov, <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>

A.M. Chernyavskiy, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

Copyright: © 2023 Kamenskaya et al.

How to cite: Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Samoilo E.A., Tihomirov V.G., Krasilnikov S.E., Lomivorotov V.V., Chernyavskiy A.M. Changes in pulmonary function in patients with breast cancer before and after radiation therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(2):27-34. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-2-27-34>

