



**UiT** Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

**Risikofaktorer for bivirkninger hos brystkreftpasienter:  
En retrospektiv kvalitetssikringsrapport av lokoregional  
strålebehandling**

**Joakim Ressheim**

Masteroppgave i Medisin .... MED-3950 .... 2019-2021

Veileder: Carsten Nieder seksjonsoverlege ved avd. for kreft og lindrende behandling  
NLSH Bodø og prof. ved institutt for klinisk medisin, UiT

## Forord

Brystkreft er den hyppigste kreftsykdommen blant kvinner. Siden 2014 har Nordlandssykehuset Bodø (NLSH Bodø) behandlet pasienter med stråleterapi av bryst og regionale lymfeknuter, såkalt lokoregional stråleterapi. Med moderne behandlingsteknikker har alvorlige bivirkninger av stråleterapi ved brystkreft blitt redusert. Brystkreftbehandlingen i dag er multimodal og tilpasses hver enkelt pasient avhengig av mange faktorer. Klinikere har retningslinjer de følger for å sikre trygg behandling av pasientene, men likevel må nytte versus risiko overveies hos den enkelte pasient. Kunnskap om hvilke bivirkninger pasienter får av behandlingen vil være til nytte i klinisk vurdering.

Vi ønsker med denne oppgaven å gi en oversikt over hvilke bivirkninger pasienter behandlet med lokoregional stråleterapi ved NLSH Bodø får, og om disse bivirkningene er assosiert med pasient-, tumor- eller terapeutiske variabler. Oppgaven er ment som en kvalitetssikringsrapport. Jeg ønsker å takke min veileder, professor og onkolog Carsten Nieder, for stor støtte og hjelp i arbeidet med oppgaven. Det var ham som la rammene for oppgaven og skaffet pasientgrunnlaget. Jeg har innhentet, kodet og analysert data. Dr. Nieder har gjennomgått datamaterialet og klargjort dette for videre analyser.

20.05.2021 

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b>	<b>I</b>
<b>1 Sammenheng</b>	<b>IV</b>
1.1 <i>Bakgrunn</i>	IV
1.2 <i>Materiale og metode</i>	IV
1.3 <i>Resultater</i>	IV
1.4 <i>Konklusjon</i>	IV
<b>2 Begrepsforklaringer og forkortelser</b>	<b>V</b>
<b>3 Innledning</b>	<b>1</b>
3.1 <i>Epidemiologi</i>	1
3.2 <i>Mammografiprogrammet</i>	1
3.3 <i>Behandling av brystkreft</i>	1
3.3.1 Kirurgi	1
3.3.2 Systemisk medikamentell behandling	2
3.3.3 Strålebehandling	2
3.4 <i>Eksempler på bivirkninger til stråleterapi</i>	5
3.4.1 Inflammasjon	5
3.4.2 Fibrose	5
3.4.3 Lymfødem	6
3.4.4 Hjertet	6
3.4.5 Lunger	6
3.4.6 Sekundær malignitet	7
3.5 <i>Problemstilling og formål med oppgaven</i>	7
<b>4 Materiale og metode</b>	<b>7</b>
4.1 <i>Studiedesign og inklusjon</i>	7
4.2 <i>Uthenting av datamateriale og variabler</i>	8
4.2.1 Figur 1 – inklusjons versus eksklusjon av studiegruppen	10
4.3 <i>Statistiske analyser</i>	11
<b>5 Resultater</b>	<b>11</b>
5.1 <i>Beskrivelse av pasientpopulasjonen</i>	11
5.2 <i>Akutte hudbivirkninger</i>	12
5.2.1 Figur 2 – Fordeling av akutte bivirkninger i studiegruppen	12
5.3 <i>Mulig pneumonitt</i>	13
5.4 <i>Senbivirkninger</i>	13
5.5 <i>Residiv og overlevelse</i>	13
<b>6 Diskusjon</b>	<b>14</b>
<b>7 Konklusjon</b>	<b>16</b>
<b>8 Referanseliste</b>	<b>17</b>

<b>9</b>	<b>Vedlegg</b>	<b>19</b>
9.1	<i>Tabell 1 - Pasientkarakteristika</i>	19
9.2	<i>Tabell 2 - Tumorkarakteristika</i>	20
9.3	<i>Tabell 3 - Terapeutiske parametere</i>	22
9.4	<i>Tabell 4 - Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) skåringsverktøy</i>	24
9.5	<i>Tabell 5 - senbivirkninger</i>	24
9.6	<i>Figur 3 – Overlevelseskurve</i>	25

# 1 Sammendrag

## 1.1 Bakgrunn

Hudbivirkninger utgjør mesteparten av akutte bivirkninger blant brystkreftpasienter behandlet med adjuvant stråleterapi. Sene bivirkninger kan ramme hud, lunge, hjerte og andre organer og er relativt sjeldne. Denne oppgaven gir en oversikt over bivirkninger og assosierte risikofaktorer etter lokoregional strålebehandling ved Nordlandssykehuset Bodø.

## 1.2 Materiale og metode

Inklusjon av pasienter begynte fra og med oppstart av lokoregional stråleterapi i Bodø april 2014, og oppgaven er ment som en kvalitetssikringsrapport. Pasienter behandlet med konvensjonell stråleterapi med 50 Gy i 25 fraksjoner mot gjenværende bryst eller thoraxvegg og som i tillegg fikk 46 Gy i 23 fraksjoner mot regionale lymfeknuter ble vurdert for inklusjon. Data om pasient- og tumor karakteristika samt terapeutiske variabler og senbivirkninger ble hentet inn retrospektivt i perioden fra brystkreftdiagnose til siste journalføring. Akutte hudbivirkninger ble gradert med et objektive skåringsverktøy (RTOG) under strålebehandling, og for dem som manglet prospektiv gradering ble journalførte beskrivelser av hudbivirkninger gradert retrospektivt av onkolog.

## 1.3 Resultater

Åttisv kvinner ble inkludert. Førtifem (51%) pasienter utviklet RTOG grad  $\geq 2$ , fem (6%) utviklet mulig pneumonitt og åtte (9%) utviklet senbivirkninger der de fleste var i hud. For hver kubikkcentimeter brystvolum økte oddsen for utvikling av RTOG grad  $\geq 2$  med 1,003 blant pasienter med brystbevarende kirurgi ( $P = 0,016$ ,  $OR\ 1,003\ KI = 1.0-1,005$ ). Tillegg av boost ga økende odds for utvikling av senbivirkninger ( $P = 0,027$ ;  $OR\ 6,2$ ;  $KI\ 1,3-28,4$ ).

## 1.4 Konklusjon

Fordelingen av gradene av akutte hudbivirkninger i denne studien er sammenlignbar med hva andre har rapportert. Økende bryststørrelse var assosiert med høyere grad av akutte hudbivirkninger. Prospektive studier vil i framtiden være nyttig for å vurdere insidensen av, og kliniske faktorer assosiert med, senbivirkninger.

## 2 Begrepsforklaringer og forkortelser

**Tabell A – Forkortelser**

Forkortelse / begrep	Fullt navn	Forklaring
BMI	Body mass index	Kroppsmasseindeks
DCIS	Ductalt carcinoma in situ	Forstadium til brystkreft
ESAS	Edmonton Symptom Assessment System	Selvrapporteringskjema med vanlige symptomer hos kreftpasienter
Gy	Grey	Absorbert strålingsdose der 1 Gy er 1 joule per kilo.
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	Objektivt skåringsverktøy for hudreaksjoner av stråleterapi

**Tabell B - Beskrivelse av dosemetriske parametere**

Forkortelse	Forklaring
CTV	Clinical target volume. Klinisk målvolum. Vevsvolum som inneholder mulig tilstedeværelse av gjenværende maligne celler.
D <sub>2</sub> %	Doseandel til 2% av et definert volum
D <sub>98</sub> %	Dekning til 98% til et definert volum
D <sub>max</sub>	Den maksimale dosen til et definert volum, angitt i Gy
D <sub>max</sub> %	Maksimal doseandel til et definert volum i forhold til forskrevet dose
D <sub>mean</sub>	Den gjennomsnittlige dosen til et definert volum, angitt i Gy
Lunge V <sub>20</sub>	Relativt lungevolum som beregnet får mer enn 20 Gy

## 3 Innledning

### 3.1 Epidemiologi

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge med 3589 nye tilfeller i 2017. Dette utgjør 22,3% av alle tilfeller med kreft blant kvinner. Brystkreft rammer nesten utelukkende kvinner over 25 år, og har en median alder for diagnose på 62 år. Brystkreft medfører et stort tap av helse og leveår blant kvinner i Norge. I 2016 døde 623 kvinner av brystkreft. Overlevelsen av brystkreft avhenger av hvilket stadium som foreligger ved diagnosetidspunktet. 5 års relativ overlevelse for kvinner med metastasert brystkreft på diagnosetidspunkt var 27,7% per 2013-2017. Kvinner diagnostisert med en liten kreftsvulst (<2cm i diameter) uten lymfeknutemetastase (T1N0M0) hadde i samme periode 100% 5 års relativ overlevelse. Dette betyr at tidlig diagnose i stor grad påvirker prognosen til pasientene (1).

### 3.2 Mammografiprogrammet

Mammografiscreening i Norge ble introdusert i 1995, og innen 10 år var tilbudet om frivillig screening tilgjengelig for alle kvinner i aldersgruppen 50-69 år. Screeningsprogrammet omfatter radiologisk bildeframstilling av brystene i to plan annen hvert år. Bildene tolkes av to leger uavhengig av hverandre, og det vurderes om pasienten skal til videre undersøkelser eller til ny undersøkelse etter to år. Screeningen skal detektere brystkreft på et tidlig stadium og med det redusere dødeligheten og øke livskvaliteten for brystkreftpasienter (2, 3).

### 3.3 Behandling av brystkreft

#### 3.3.1 Kirurgi

Kirurgi i brystkreftbehandling benyttes i diagnostikk, helbredende siktemål og for bedret overlevelse vha. lokal kontroll. Primærtumor kan skjæres vekk sammen med hele brystet (mastektomi), eller alene som ved brystbevarende kirurgi. Vaktpostlymfeknutebiopsi gjøres for å vurdere lymfeknutemetastase, og dersom positivt funn vurderes aksilledisseksjon. Aksilledisseksjon gjøres for å fjerne allerede påviste lymfeknutemetastaser, og innebærer fjerning av helst 10 eller flere lymfeknuter fra aksillen (2).

### 3.3.2 Systemisk medikamentell behandling

Adjuvant systemisk behandling med legemidler tilbys pasienter avhengig av prognostiske faktorer som alder, brystkreft subtype, lymfeknutestatus, tumorkarakteristika, østrogen- og progesteronreseptorstatus, HER2-, Ki67-, og genprofil-status. Adjuvant systemisk behandling inkluderer hormonbehandling, kjemoterapi, målrettet terapi og immunterapi. De viktigste legemiddelgruppene for hormonbehandling er anti-østrogen og aromatasehemmere. Den viktigste målrettede behandlingen som er tilgjengelig i dag er Trastuzumab, et monoklonalt antistoff som binder til HER2-proteinet. Systemisk medikamentell behandling kan påvirke toksisitetseffekten av strålebehandling, eller alene gi toksiske effekter på organer. Strålebehandling skal derfor ikke gis sammen med kjemoterapi, mens samtidig hormonbehandling er ansett som trygt (2).

### 3.3.3 Strålebehandling

Strålebehandling er prinsipielt overføring av energi i form av fotoner eller små partikler (elektroner, protoner) til kroppsvev. Når elektromagnetisk stråling eller partikler med høy energi treffer celler i vevet vil dette medføre skade på DNA-molekylene som induserer programmert celledød når cellen forsøker å dele seg. Skaden forårsakes hovedsakelig av at stråling som treffer vannmolekyler i vevet vil i nærvær av oksygen danne peroksider som fikseres til DNA, samt ødelegger proteiner og membraner. Således påvirker mengden av oksygen i det bestrålte vevet den biologiske effekten av strålebehandling.

Den biologiske effekten av strålebehandling er avhengig av frekvensen av stråleterapi, stråledose i hver fraksjon, total stråledose, varighet av strålingen, lokalisasjon og størrelse på bestrålt vev og vevssensitivitet for stråling. Stråledosen er målt i Gray (Gy), der  $1 \text{ Gray} = 1 \text{ joule absorbert per kilogram av absorberende vev}$  (4).

Man definerer ved hjelp av computertomografi (CT) ulike målvolum som brukes i behandling. Det kliniske målvolumet er det volum av vev man ønsker å bestråle. Ved hjelp datasimulering kan man beregne stråledosen som overføres til målvolumet og omkringliggende friskt vev. For naboorganer som kan ta særlig skade av strålingen, for eksempel hjertet, har man definerte maksimaldoser som skal veilede behandler i valg av strålefelt, slik at man kan etterstrebe best mulig fordeling av stråling til målvolum og til omkringliggende frisk vev (4).



### **3.3.3.1 Adjuvant lokoregional strålebehandling ved brystkreft**

Formålet med kurativ stråleterapi er å forsøke å fjerne eventuelle rester av kreftceller etter kirurgi. Systematiske oversikter av randomiserte studier har vist at strålebehandling med kurativt formål reduserer risikoen for tilbakefall av brystkreft og brystkreft-spesifikk dødelighet samt øker totaloverlevelsen (5, 6). Adjuvant lokoregional strålebehandling er bestråling av mamma eller thoraxvegg, pluss regionale lymfeknutestasjoner. Med regionale menes aksillære-, supra/infraclavikulære-, parasternale- eller interpectorale lymfeknuter (2). Ved tillegg av regional strålebehandling øker trolig risikoen for utvikling av enkelte bivirkninger som pneumonitt, hjertesykdom og sekundær malignitet (7).

Hvilke pasienter som tilbys adjuvant lokoregional strålebehandling eller ikke er skissert i nasjonalt handlingsprogram for brystkreft og bestemmes på multidisiplinær brystkreftmøte, der alle involverte disipliner deltar. Så legges anbefalingen frem og diskuteres sammen med pasienten med tanke på hvilke fordeler og ulemper behandlingen kan gi. I den kliniske vurderingen tas det høyde for bl.a. TNM klassifikasjon, tumorbiologi, tumorplassering, tumorstørrelse, komorbiditet, om det er frie reseksjonsender. Ifølge norske retningslinjer anbefales det adjuvant strålebehandling av regionale lymfeknuteområder dersom det foreligger histologisk lymfeknutemetastase som er større enn 2mm. Dette forutsetter at det er gjennomført adekvat fjerning av primærtumor (frie reseksjonskanter ved infiltrerende tumor og 2 mm reseksjonskant ved DCIS), samt gjennomført adekvat lymfeknuteundersøkelse (sentinel node eller aksilledisseksjon nivå I+II). Lokoregional stråleterapi vurderes også hos pasienter med lokalavansert tumor (2).

### **3.3.3.2 Mekanismer bak stråleinduserte bivirkninger**

Selv om stråleterapi i en rekke studier har vist å kunne øke overlevelse og redusere risikoen for tilbakefall av brystkreft, er stråleeksponeringen assosiert med både akutte skader på vev, og senskader inkludert sekundær kreftsykdom. Strålebehandling har således sine fordeler og ulemper, der studier viser at for bestemte pasienter veier fordelene tyngre (6).

Strålebehandlingens effekter på normalt vev er som regel forårsaket av celledrap.

Stråleindusert celledød kan være forårsaket av forskjellige mekanismer, men er oftest relatert til cellens forsøk på å dele seg med skadet DNA (mitotisk relatert celledød). Strålingen induserer en stress-respons i celler der signalveier aktiveres slik at både reparasjons- og inflammasjons-responser initieres. Disse prosessene kan gi lokale og trolig også systemiske

virksomheter som hhv. lokal inflammasjon (rødhet, hevelse, smerte, rødhet, tap av funksjon) eller fatigue og kvalme (8). Stråleindusert fibrose er en senskade som kan ramme nærmest alle organer, blant annet muskel, hud og lunge. Mekanismen bak er trolig at stråling gir inflammasjon som stimulerer omdanning av fibroblaster til myofibroblaster.

Myofibroblastene prolifererer og produserer et stort overskudd av ekstracellulære komponenter og kollagen, som bidrar til fibrosedannelse. Et vevs toleranse for stråleskade avhenger av cellenes sensitivitet for stråling, organisering i vevet og hvordan celletap påvirker funksjonen til organet og evnen til regenerasjon (9).

I vev hvor cellene er raskt prolifererende vil skaderesponsen komme relativt akutt, ofte innen dager til uker. Eksempler på vev som er utsatt for akutt skade er epitelvev i hud, tarmkanalen og det hematopoetiske system. Skadene skyldes som regel tap av et stort antall celler, men er ofte fullt reversible på grunn av raskt prolifererende stamceller i vevet. I vev der cellene har langsom proliferasjon, som i lunge, hjerte og nervesystemet, vil stråleskaden holde seg latent og det oppstår oftest senskade etter måneder til år. Ofte vil senskade være knyttet til ikke-reversible endringer som tap av parenkymale celler, skade på blodkar og bindevevsdannelse (8).

### **3.3.3.3 Strålebehandlingsteknikker og dosemetriske parametere**

Strålebehandlingsteknikker har utviklet seg i takt med teknologiske framskritt innen medisin. Dagens konvensjonelle strålebehandling er three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT), og brukes som standard metode i behandlingen av brystkreftpasienter ved NLSH. Dersom dosedekningen til det kliniske volumet ikke blir tilfredsstillende, eller at dosen til risikoorganer blir for stor, kan en supplere med tangentiell intensity modulated radiation therapy (IMRT) for å oppnå bedre dekning. Da brukes en kombinasjon av strålefeltene fra 3D-CRT og resten leveres via IMRT felt. Stråleprogrammet beregner dosefordeling i manuelt inntegnede volum på CT-bilder basert på strålefelt som settes opp av stråleterapeut eller medisinsk fysiker. De dosemetriske parametere som brukes i denne studien er listet opp i tabell B i begrepsforklaringer og forkortelser, side V.

På indikasjon vil det hos noen pasienter legges til en «boost», som vil si en ekstra bestråling av området hvor tumor tidligere befant seg. Denne gis som 10-16 Gy i 5 eller 8 fraksjoner av samme 2-Gy størrelse. Boost gis til unge pasienter (under 50 år) og har vist å redusere

risikoen for residiv (10). Boost gis også på individuell vurdering hos pasienter med lokalavansert brystkreft (2).

Bolus er en teknikk som brukes for å oppnå gunstig dosedekning til vev etter ablatio. Det legges en spesiellagget matte som består av et materiale som etterligner kroppslig vev oppå brystveggen før hver behandling. Tykkelsen på målvolumet etter ablatio er lav, og enkelt forklart vil bolus fordele strålingen bedre til det kliniske målvolumet.

### **3.4 Eksempler på bivirkninger til stråleterapi**

Følgende avsnitt er en enkel litteraturgjennomgang av mulige bivirkninger av stråleterapi ved brystkreft. Listen er ikke utfyllende, men er ment som en introduksjon for hva som man kan finne i studiepopulasjonen.

#### **3.4.1 Inflammasjon**

Stråleindusert inflammasjon kan gi akutte betennelsestilstander i mange forskjellige vev, bl.a. hud, lunger og spiserør. Omtrent alle (95%) som gjennomgår strålebehandling for brystkreft får i løpet av behandling akutte hudbivirkninger (akutt dermatitt). Det er stor variasjon mellom alvorlighetsgraden av disse, fra mild erytem til hudnekrose (9). Andre viktige eksempler er akutt spiserørsbetennelse og pneumonitt. Kjente risikofaktorer som er kjent fra tidligere være assosiert med utviklingen av akutte hudbivirkninger er røyking, bolus, boost, økende alder, BMI og bryststørrelse (9).

#### **3.4.2 Fibrose**

Ved strålebehandling kan fibrose utvikles i brystvev, hud, brystvegg og lymfekar. Det er huden og underhuden som rammes av fibrose hyppigst, med en omtrentlig forekomst på 5-30% (9). Selv om fibrosen utvikles 4-12 måneder etter endt strålebehandling, kan den progrediere videre i etterfølgende år. Det er stor variasjon i den kliniske manifestasjonen av stråleindusert fibrose, fra at huden blir tørr og atrofisk i milde tilfeller til ulcerasjon og nekrose i alvorlige tilfeller. Stråleindusert fibrose i muskelvev kan føre til smerter, muskelstivhet og redusert bevegelsesutslag. Stråleindusert fibrose i anatomisk nærhet til plexus brachialis kan gi nummenhet og smerter i arm og skulder (9). Økende alder er blant annet vist å være assosiert med utvikling av fibrose (11).

### 3.4.3 Lymfødem

Det er vist å være en assosiasjon mellom strålebehandling ved brystkreft og risiko for utvikling av lymfødem i den ipsilaterale overekstremiteten (12). Lymfødem er en ansamling av lymfevæske i det subkutane vevet grunnet redusert transportkapasitet av lymfevæsken som følge av et skadet lymfesystem. Lymfødem relatert til brystkreftbehandling er typisk lokalisert til overekstremiteten og brystet på samme side av kroppen som behandling ble utført på. Symptomer kan være tyngdefornemmelse, redusert bevegelighet og smerter eller ubehag (13).

### 3.4.4 Hjertet

Strålebehandling ved brystkreft er i eldre studier assosiert med hjertesykdom og -død (9, 14-16). Stråledosen til hjertet med moderne behandling er lav, men det er likevel enkelte pasienter som også med dagens behandling får en betydelig stråledose til hjertet, grunnet tumorens plassering. Bestråling av hjertet kan skade alle deler av hjertets komponenter. Dette gjør at de kliniske manifestasjonene på stråleindusert kardiotoxisitet potensielt er mange, deriblant inflammasjonsrelatert sykdommer som perikarditt, fibrose i peri- eller myokard, akselerert aldersbetinget koronarsykdom, klaffesykdom og arytmier (9). Patofysiologien bak skadene er ikke fullstendig kartlagt, men sannsynligvis er skader på blodkar av vesentlig betydning (14).

### 3.4.5 Lunger

Stråling av lungene utgjør en risiko for utvikling av stråleindusert pneumonitt (SIP) og lungefibrose. SIP utvikles vanligvis 1-6 måneder etter endt strålebehandling, og er karakterisert med dyspné, ikke-produktiv hoste og/eller lavgradig feber. SIP er relativt uvanlig ved typiske strålebehandlingsregimer for brystkreft grunnet lav stråledose i forhold til lungevevets toleranse til stråleeksponering. Insidensen av SIP i nyere studier er under 5%. Risikofaktorer for utvikling av SIP inkluderer blant annet alder, lokoregional strålebehandling, volum av bestrålt lungevev og tidligere eksponering for kjemoterapi (7, 9, 17).

### 3.4.6 Sekundær malignitet

Sekundær malignitet er en sjelden komplikasjon til strålebehandling. En metaanalyse med over 750 000 pasienter behandlet mellom 1954 og 2007 viste samlet relativ risiko på 1,22 for utvikling av sekundær ikke-bryst malignitet for pasienter gjennomgått strålebehandling av brystkreft sammenlignet med pasienter som ikke fikk strålebehandling (18). Eksempler som forekommer er sekundær lungekreft, sarkom, leukemi, kontralateral brystkreft og spiserørskreft (18, 19).

### 3.5 Problemstilling og formål med oppgaven

Formålet med oppgaven er å utarbeide en oversikt over bivirkninger hos pasienter som har gjennomført adjuvant lokoregional stråleterapi som ledd i behandling av brystkreft ved NLSH Bodø. Deretter skal det gjøres en analyse av hvorvidt det er en statistisk assosiasjon mellom bivirkningene og pre-spesifiserte variabler. Disse variablene inkluderer kliniske baseline-parameter som pasient- og tumor karakteristika samt behandlingsvariabler innen strålebehandling eller annen kreftbehandling, se tabell 1-3 i vedlegg for oversikt over parametere. Forskningsspørsmålet som en ønsker å besvare er: Hvilke bivirkninger har brystkreftpasienter ved Nordlandssykehuset (NLSH) Bodø etter gjennomgått adjuvant lokoregional strålebehandling, og er det en sammenheng mellom bivirkningene, kliniske baseline-parametere, behandlingsvariabler eller andre risikofaktorer?

## 4 Materiale og metode

### 4.1 Studiedesign og inklusjon

Dette er en retrospektiv pasient-serie av medisinske journaler til pasienter som har gjennomgått adjuvant lokoregional strålebehandling for brystkreft. Pasienter ble inkludert konsekutivt fra og med at behandlingen ble tilgjengelig i Bodø i april 2014 og inklusjon ble avsluttet med siste pasient behandlet mai 2018. Tidligere var det kun Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) Tromsø som utførte slik behandling, men behandlingen ble tilgjengelig i Bodø i april 2014. I oppstartsfasen for lokoregional strålebehandling i Bodø ble kun et utvalg pasienter tilbudt slik behandling, deretter kom alle pasienter som skulle bestråles høyre side og videre fikk pasienter med indikasjon for bestråling venstre side også behandling her.

Alle pasienter fikk konvensjonell stråleterapi med 50 Gy i 25 fraksjoner (1 daglig, 5 per uke) mot gjenværende bryst eller thoraxvegg, samt 46 Gy i 23 fraksjoner mot regionale lymfeknuter. Ved indikasjon ble det lagt til boost mot gjenværende bryst eller thoraxvegg med 10-16 Gy i 5 eller 8 fraksjoner av samme 2-Gy størrelse.

En liste med 91 pasienter ble vurdert for inklusjon. Pasienter ble ekskludert dersom de var menn, diagnostisert med fjernmetastase før oppstart stråleterapi, hadde sarkom, lymfom eller ductalt carcinoma in situ alene. Etter eksklusjon av en mann, to kvinner med metastatisk sykdom ved utredning samt én kvinne med sannsynlig metastase fra kontralateral brystkreft var 87 pasienter inkludert. Det var to kvinner med bilateral infiltrerende brystkreft, hvorav én av disse er betraktet som to separate kasus med hensyn til videre analyser. Den andre hadde kun bestråling unilateralt, og ble derfor regnet som ett enkelt kasus. Se figur 1 for inkluderingen av studiegruppen.

#### **4.2 Uthenting av datamateriale og variabler**

Medisinske journaler ble gjennomgått og det meste av data er hentet i perioden fra første kontakt med brystdiagnostisk senter i forbindelse med aktuelle diagnose til siste journalføring. Hvilke parametere som skulle hentes ut var spesifisert på forhånd. Det ble hentet ut kliniske parametere og bivirkninger fra journalsystemet DIPS, samt stråleparametere fra stråleprogrammet ARIA. Se tabell 1-3 i vedlegg for fullstendig oversikt over parametere og fordeling i studiegruppen. Da dette er en retrospektive kvalitetssikringsrapport var det ikke nødvendig å søke om godkjenning hos Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

De tumorspesifikke variablene er hentet fra patologi-beskrivelser, multidisiplinært team notat og skjema som fylles ut for hver pasient i forbindelse med oppstart stråleterapi. Østrogen- og progesteronreseptor er definert som positiv dersom ekspresjon i  $\geq 1\%$  av celler. Ki-67 er hentet fra post-operativ histologibeskrivelse, også for de som har hatt neoadjuvant kjemoterapi.

Pasient karakteristika er hentet fra løpende journal i nevnte periode. Røyking ved behandlingsstart var ikke ført systematisk i journal og var utfordrende å kode. Pasienter ble kodet som «sannsynlig røyker» der journal antydte røyking ved behandlingsstart, men ikke spesifikt knyttet røykingen til selve stråleterapien, for eksempel: Røyker hele sitt voksne liv og registrert som røyker under aktuelle studieperiode. Pasienter som fikk anbefaling om å slutte å røyke er også registrert som røykere med mindre det er beskrevet at de faktisk sluttet under behandlingen. Vekt er som regel hentet fra første oppmøte BDS eller fra oppstart kjemoterapi.

For parametere relatert til stråleterapi har vi registrert maksimal doseandel til hele og 2% av «clinical target volume» samt dekning til 98% (hhv.  $D_{max}\%$ ,  $D_2\%$  og  $D_{98}\%$  til CTV) for bryst eller thoraxvegg. Dose til risikoorganer inkluderer maksimal dose ( $D_{max}$ ) til left anterior decending (LAD) koronararterie, gjennomsnittlige dose til hjerte (Cor Dmean) og relativ lungevolum som beregnet får mer enn 20 Gy (Lunge V20). Pasienter fikk på indikasjon enten boost i form av 2 Gy x5 eller 2 Gy x8, disse er betraktet i analyser som boost eller ikke boost.

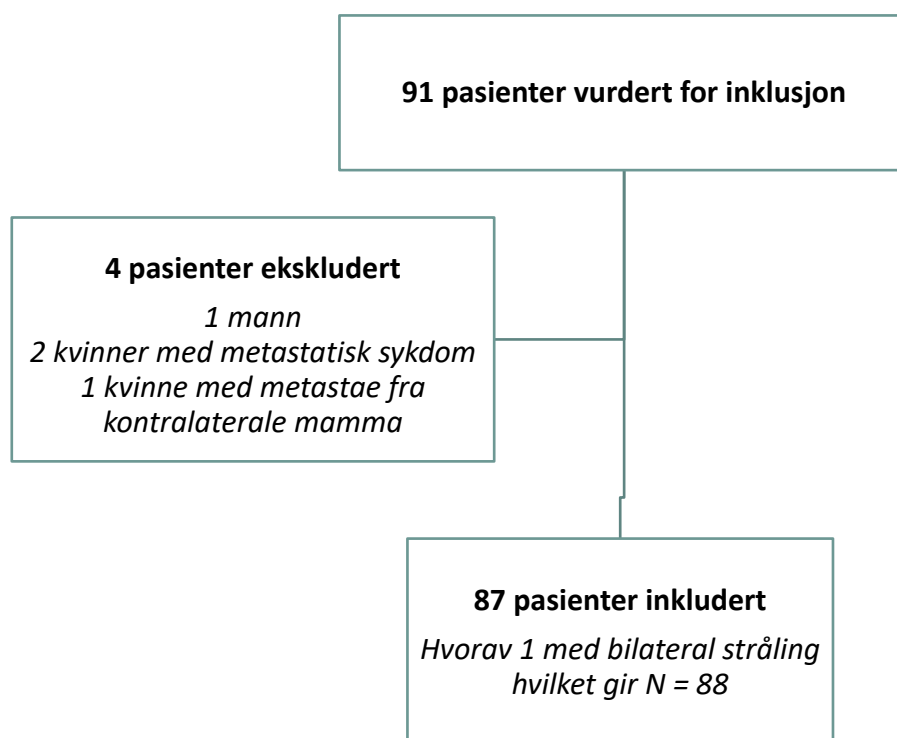
Bivirkninger av strålebehandling er mangfoldige og ikke alltid graderte i journalnotater. Disse ble derfor hentet ut av undertegnede og kategorisert av en erfaren onkolog. Fatigue og lymfødem ble ekskludert som bivirkninger under datainnsamlingen fordi beskrivelsene i journal manglet konsistens. Bivirkninger ble kategorisert i tre grupper: Akutte hudbivirkninger, mulig pneumonitt og senbivirkninger. Pneumonitt benevnes «mulig» fordi denne diagnosen er basert på retrospektiv vurdering av symptomer, journalføring og bildediagnostikk.

Akutte hudbivirkninger graderes klinisk med skåringsverktøyet utviklet av Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), og benevnes med samme navn. Verktøyet består av seks grader og er utviklet for å gradere hudreaksjoner med kun objektive mål. Se tabell 4 i vedlegg for oversikt over gradene som inngår i RTOG. For pasienter der RTOG grad ikke var journalført, gjennomgikk veileder/onkolog journalbeskrivelser av hudreaksjoner og graderte i etterkant. RTOG ble vurdert enten i løpet av strålebehandlingen eller ved avsluttende samtale, maksimalt noen dager før siste behandling. Det var 8 pasienter der RTOG grad lå i grenseskillet mellom grad 1 og 2. Disse pasientene ble i videre analyser gradert til RTOG 2.

For de aktuelle analyser hvor cut-off var grad 2 for «bivirkning eller ikke», ble fordelingen av disse 8 pasientene flyttet mellom gruppene uten at dette gjorde at p-verdien falt under 0,05. Pasienter med grad  $\geq 2,5$  blir videre omtalt som moderate bivirkninger. Denne inndelingen ble også ansett som klinisk relevant for å se hva som ev. kjennetegner de med bivirkninger av høyere grad. Senbivirkninger er en heterogen gruppe, og mange er relativt sjeldne. Data om strålerelatert senbivirkninger, samt bivirkninger som kan tenkes være relatert til stråleterapi basert på undertegnede vurdering ble hentet inn. Veileder/onkolog gjennomgikk deretter disse pasientene og kategoriserte dem i én gruppe grunnet lav frekvens av hver enkelt diagnose.

For overlevelsesanalyser ble det hentet inn tidspunkt og årsak til død. Tiden til residiv ble beregnet fra diagnosetidspunkt, og dersom ingen residiv er observasjonstiden fra diagnosetidspunkt til overgangen 2020-2021, med mindre pasienter av ulik grunn falt ut av oppfølgingen.

#### 4.2.1 Figur 1 – inklusjons versus eksklusjon av studiegruppen



Figur 1: Flyttdiagram som viser inklusjons og eksklusjon av pasienter til studien.



### 4.3 Statistiske analyser

Data ble kodet i Microsoft Excel og analysert i SPSS (versjon 27). Det ble gjort analyser av baseline-parametere mot bivirkningskategoriene ved hjelp av kji-kvadrat test (eller Fisher's exact) og binær logistisk regresjon. Flere av de kontinuerlige baseline-variablene ble omgjort til kategoriske for å benytte i krysstabell-analyser. Pneumonitt og senbivirkninger er binære variabler som ikke krevde re-koding. For akutte bivirkninger ble det utført analyser med ulike fordelinger av gradene sammenlignet med hverandre. Kaplan-Meier analyse ble benyttet for å vurdere overlevelse. Det henvises til de demografiske tabeller 1, 2 og 3 for hvilke parametere som er hentet inn og analysert for å finne sammenheng med bivirkningskategoriene. Ikke alle parametere ble benyttet for hver enkelt bivirkningskategori, og utvalget av de sannsynligvis mest relevante parameterne er basert på litteratursøk og diskusjon med veileder.

## 5 Resultater

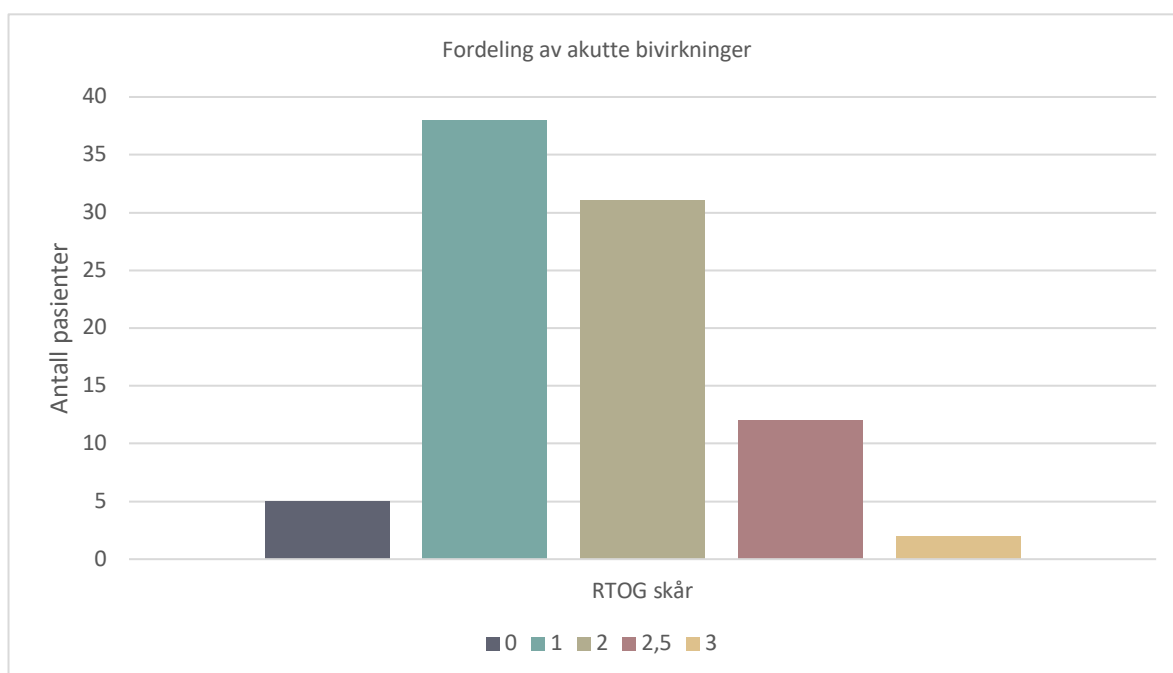
### 5.1 Beskrivelse av pasientpopulasjonen

Åttisv kvinner i perioden april 2014 til mai 2018 ble inkludert. Se tabell 1, 2 og 3 for demografiske beskrivelser av henholdsvis pasient- og tumorkarakteristika samt terapeutiske parametere. Medianalder ved inklusjon var 60 år og pasientene ble i median fulgt i 4,1 år. To pasienter falt ut av oppfølgingsprogrammet grunnet flytting, og seks døde i oppfølgingsperioden. Flesteparten av pasientene ble diagnostisert på bakgrunn av at de selv hadde palpert en tumor (58%) eller hadde andre symptomer fra mamma (9%), mens et mindretall fikk diagnose via screening (26%) eller annen utredning eller kontroll (7%). 44% av pasientene gjennomgikk mastektomi, og 51% aksilledisseksjon. 76% fikk endokrin behandling, hvorav 6 pasienter avsluttet behandlingen tidligere enn anbefalt, som ga en median behandlingstid på 30 måneder for disse pasientene. 34% og 37% fikk henholdsvis neoadjuvant og adjuvant kjemoterapi. 77% av pasientene som fikk kjemoterapi gjennomførte  $\geq 75\%$  av de planlagte kurene. 13% fikk HER2 rettet behandling, der alle som hadde HER2+ cancer startet HER2 rettet behandling. Syv pasienter hadde trippel negativ sykdom. Det var én pasient som fikk lokoregionalt residiv (bestrålt thoraxvegg). Totalt fikk fem pasienter residiv med fjernmetastaser, blant disse pasienten med lokoregionalt residiv.

## 5.2 Akutte hudbivirkninger

Det var kun 5 (6%) pasienter som ikke hadde akutte hudbivirkninger. Ingen pasienter hadde RTOG grad 4 eller måtte avslutte strålebehandlingen grunnet akutte hudbivirkninger. Fjorten pasienter (16%) fikk hudbivirkninger av grad 2,5 eller 3, og 45 (51%) fikk grad 2 eller høyere. Se figur 2 for oversikt over fordelingen av gradene. Begge pasienter som fikk grad 3 bivirkning hadde fått boost. I krysstabell-analyser ble det ikke funnet noen signifikante assosiasjoner mellom akutte hudbivirkninger og kliniske baseline-parametere. Det var grensesignifikant assosiasjon mellom moderate hudbivirkninger og boost ( $P = 0,058$ ,  $OR\ 3,6$ ,  $KI = 0,99-12,8$ ). Logistisk binær regresjon viste signifikant assosiasjon mellom volum av bestrålt mamma-vev målt i kubikkcentimeter, og utviklingen av grad 2 eller høyere hudbivirkning blant de med brystbevarende kirurgi ( $P = 0,016$ ,  $OR\ 1,003$   $KI = 1.0-1,005$ ). For moderate bivirkninger, altså grad  $\geq 2,5$ , var det ingen signifikans ( $P = 0,075$ ). Heller ikke for ablatio-gruppen ( $P = 0,27$ ). Det vil si at risiko for akutte hudbivirkninger grad 2 eller høyere økte med økende bryststørrelse blant dem med brystbevarende kirurgi. Oddsen for å utvikle bivirkninger av grad 2 eller høyere økte med 0,3% per kubikkcentimeter bestrålt brystvev. Median bryststørrelse blant de med brystbevarende kirurgi var 606 cm<sup>2</sup> (427 cm<sup>2</sup> og 898 cm<sup>2</sup> for hhv. 25. og 75. persentil).

### 5.2.1 Figur 2 – Fordeling av akutte bivirkninger i studiegruppen



Figur 2 – Fordeling av akutte bivirkninger kategorisert etter Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) grad

### 5.3 Mulig pneumonitt

Det ble funnet fem (6%) tilfeller av mulig pneumonitt. Alle fikk diagnosen basert på bildeundersøkelser. Fire fikk diagnosen ved utredning av symptomer; to med dyspné, én med hoste og én med smerter i thorax. Den femte som bifunn ved utredning av pneumoni. I krysstabell-analyser var det ingen statistisk signifikante assosiasjoner mellom utviklingen av pneumonitt og kliniske baseline-parametere. Alle som fikk mulig pneumonitt hadde lunge V20% verdier under median. To stykk fikk både bolus og boost, mens de andre fikk hverken bolus eller boost. To pasienter under median alder fikk mulig pneumonitt. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom dosemetriske parametere og utvikling av pneumonitt.

### 5.4 Senbivirkninger

Det var åtte pasienter (9%) som utviklet definerte senbivirkninger. Se tabell 5 for fordeling av senbivirkninger. Det ble funnet senbivirkninger i form av kroniske hudbivirkninger, mastitt, skulderplager og smerter. I krysstabell-analyser ble det funnet assosiasjon mellom utviklingen av senbivirkninger og alder over og under median ( $P = 0,014$ ;  $OR 0,141$ ;  $KI 0,030-0,655$ ). Oddsen for å tilhøre senbivirkningsgruppen var 7,1 ganger høyere dersom pasienten er under median alder. Oddsen for å utvikle senbivirkninger var høyere for de som hadde fått boost ( $P = 0,027$ ;  $OR 6,2$ ;  $KI 1,3-28,4$ ). Det var altså en 6,2 ganger høyere odds for å utvikle senbivirkninger dersom boost. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom kontinuerlige variabler (alder, dosemetriske parametere, seromtappinger, BMI) og senbivirkninger i regresjonsanalyser.

### 5.5 Residiv og overlevelse

I oppfølgingsperioden ble det funnet fem residiv i form av fjernmetastaser. Pasientene ble satt opp mot hverandre for å se etter fellestrekk. Det ble kjørt analyser uten funn av signifikante assosiasjoner. Én av pasientene fikk lokoregional residiv, dette til tross for bruk av bolus. Én pasient hadde trippel negativ sykdom. Alle fikk kjemoterapi, hvorav 4/5 fullførte  $\geq 75\%$  av kurene. Ingen pasienter hadde BRCA mutasjoner. Pasientene var heterogene, og dybdeanalyse ga ingen resultater. Kaplan-Meier analyse ga en kumulativ overlevelse på omtrent 88% etter 5 år. Se figur 3 i vedlegg for overlevelseskurve.

## 6 Diskusjon

Denne kvalitetssikringsrapporten gir en oversikt over akutte og sene bivirkninger blant kvinner som mottok lokoregional stråleterapi for brystkreft i perioden 2014-2018. Behandlingen ble gjennomført i tråd med nasjonale retningslinjer og med hensyn til anbefalinger om dosemetriske parameter, f.eks. hva gjelder lunge og hjertedose. Nesten alle pasienter fikk akutte hudbivirkninger av en eller annen grad. Forekomsten av senbivirkninger vi så på var lav.

Risikoen for akutte hudbivirkninger var i liten grad knyttet til baselineparametere med unntak av bryststørrelse. Bryststørrelse målt i volum av CTV viste seg å være assosiert med RTOG grad 2 eller høyere blant pasienter med brystbevarende kirurgi. Dette er kjent fra tidligere studier, også studier som bruker samme metode for måling av bryststørrelse som oss (20-22). Svakheter med denne studien hva gjelder akutte bivirkninger er at en del av pasientene ble gradert retrospektivt basert på journalnotater. En annen svakhet er at det ikke ble vurdert grad av hudbivirkninger etter avsluttet stråleterapi. Dette er relevant fordi den maksimale hudreaksjonen kan komme 1-2 uker etter endt strålebehandling, som kan underestimere graden av hudbivirkninger i studiegruppen sammenlignet med andre studier hvor bivirkningene graderes etter endt strålebehandling (23). Det er i tidligere studier vist en sammenheng mellom utvikling av akutte hudbivirkninger og andre risikofaktorer som ikke lar seg reproducere i vår studie. Dette er risikofaktorer som røyking, bolus, boost, økt BMI og alder (9, 22, 23). Årsaken til dette kan forklares med at vi har en relativt liten studiepopulasjon, og at risikofaktorer som røyking i liten grad er journalført.

Forekomsten av bivirkninger i denne studien er sammenlignbar med hva andre har rapportert. Det var 45 (51%) pasienter med RTOG grad  $\geq 2$ . Dersom de med RTOG i grenseskillet 1 til 2 regnes som grad 1, utgjør de med RTOG grad  $\geq 2$  42%. Det var utfordrende å finne studier med overførbare resultater, da det er variasjoner i inklusjonskriterier og graderingsverktøy mellom studier som evaluerte risikofaktorer for akutt hudtoksisitet (23). Én studie med samme fraksjonering og tidspunkt for gradering fant en insidens av RTOG grad  $\geq 2$  på 42% (24). En annen studie av eldre dato fant en insidens på 39% (25). Begge disse inkluderte kun pasienter med brystbevarende kirurgi. Våre funn

foreslår at fordelingen av gradene av akutte hudbivirkninger er sammenlignbare med andre studier.

Det ble funnet statistisk assosiasjon med økende odds for senbivirkninger ved tillegg av boost og alder under median. Forklaringen på at alder er assosiert med senbivirkninger kan sannsynligvis være at det var signifikant flere under median alder som fikk boost ( $P = 0,00$ ). I denne studiegruppen var 2/3 av pasienter som fikk boost under median alder. Andre konfunderende faktorer til assosiasjonen mellom alder og senbivirkninger er at eldre ikke rekker å utvikle senbivirkninger før de dør. Men i vår brystkreftpopulasjon var det få dødsfall, som skyldes forholdsvis moderat oppfølgingstid. En eldre studie jeg fant viste at frekvensen av hudfibrose økte ved tillegg av boost (26). Grupperingen av senbivirkninger var nødvendig for å kunne gjøre statistiske analyser. Denne er dog ikke ideell for å sammenligne resultatene med andre studier. Grupperingen medførte en heterogen gruppe som ikke nødvendigvis har samme risikofaktorer, og dermed gjør statistiske assosiasjoner krevende å finne og tolke. Dog belyser denne studien at tross lav frekvens av de enkelte bivirkninger, forekommer de som en gruppe ikke like sjeldent. Det var utfordrende å finne sammenlignbare resultater fra andre studier for insidensen av pneumonitt. En kilde antydte at med moderne stråleterapi er insidensen av symptomgivende pneumonitt under 5% (9).

Svake sider ved studien foruten de nevnte er at den har et retrospektivt design. Som for eksempel vil retrospektiv vurdering av ikke graderte akutte hudbivirkninger innebefatte en viss usikkerhet da kliniker ikke selv observerer huden, og graden baseres på beskrivelser i journal. Disse beskrivelsene varierer i kvalitet, og er ofte ikke like objektive som ved bruk av et standardisert verktøy. En annen svakhet er at studien kun fanger opp sene bivirkninger av et visst omfang som medfører symptomer som tas opp på rutinekontroller hos kliniker. Milde plager kan i teorien ha blitt vurdert av pasientens fastlege og ikke tatt opp videre. Med lengre oppfølging (10-15 år) øker også sannsynligheten for ytterligere eller mer alvorlige senbivirkninger. En styrke med studien er at hudbivirkninger alltid graderes eller beskrives tydelig i journal fortløpende og ved avsluttende strålesamtale. Brystkreftpasienter følges opp av ulike spesialiteter og i denne studien har de blitt fulgt fra diagnose til siste journalføring. Dette gjør at datagrunnlaget har vært omfattende å gjennomgå, og symptomer eller tegn på bivirkninger kan derfor kunne overses. En styrke med studien vil

være at den har mange parametere som kunne analyseres mot bivirkningene. Det var opprinnelig ønsket å inkludere flere pasienter, men grunnet tidspress ble det dessverre ikke mulig.

Akutte hudbivirkninger er assosiert med redusert livskvalitet og smerter innen første måned etter endt strålebehandling (27). Akutte hudbivirkninger av så høy grad at strålebehandling må stoppes har jeg ikke klart å finne dokumentert, og er trolig meget sjeldent med dagens behandling som stiller krav til  $D_{max}$  og  $D_2$  før en doseplan godkjennes. For å redusere bivirkningene er kunnskap om risikofaktorer nyttig for kliniker ved planlegging av strålebehandling. Identifisering av pasienter i høy risiko kan bidra til individuelt tilpasset modifisering av risikofaktorer. Det være anbefalinger om røykeslutt og solbeskyttelse, eller stråletekniske faktorer som bruk av bolus, type fraksjonering, dosefordeling og valg av strålemetode (28). For eksempel viste en prospektiv randomisert studie at IMRT behandling ga bedre dosefordeling og lavere andel pasienter som fikk hudbivirkninger sammenlignet med datidens standard behandling (27). Identifisering av pasienter med høyere risiko kan muligens også medføre tettere oppfølging av sykepleier, slik at tiltak for å minimere skade kan iverksettes raskt. Undertegnede har et inntrykk av at litteraturen som evaluerer forekomster og risikofaktorer for både akutte og sene bivirkninger er vanskelig å sammenligne. Studiene har relativt få pasienter, observasjonstiden er begrenset, og det er ingen konsensus for hvilke graderingsverktøy som skal brukes. Videre studier av prospektivt design med lang observasjonstid vil derfor være nyttig for å vurdere insidensen av, og kliniske faktorer assosiert med, senbivirkninger.

## 7 Konklusjon

Forekomsten av akutte hudbivirkninger blant brystkreftpasienter behandlet med lokoregional strålebehandling ved NLSH Bodø er sammenlignbar med hva andre har rapportert. Fem (6%) utviklet mulig pneumonitt og åtte (9%) utviklet senbivirkninger der de fleste var i hud. Risikoen for akutte hudbivirkninger av RTOG grad 2 eller høyere var assosiert med økende bryststørrelse. Senbivirkninger var assosiert med tillegg av boost-behandling. Denne oversikten kan muligens være til nytte for stråleavdelingen i kvalitetssikringsøyemed.

## 8 Referanseliste

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2018.
2. HelseDirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2018.
3. Johnsen R, Baak J, Emblem A, Holmberg L, Ikdahl T, Keiding N. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. Oslo: The Research Council of Norway. 2015.
4. Gallagher CJ, Smith M, Shamash J. Chapter 17: Malignant disease. In: Kumar PJ, Clark ML, editors. Kumar & Clark's clinical medicine. 9th ed. ed. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2017. p. 602-4.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
7. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(4):307-16.
8. Hall EJ, Giaccia AJ. Chapter 19: Dose-Response Relationships for Model Normal Tissues p. 303-305 & Chapter 20: Clinical Response of Normal Tissues p. 327-332. 2011 [cited 09.10.2019]. In: *Radiobiology for the Radiologist* [Internet]. Philadelphia, UNITED STATES: Wolters Kluwer Health. Available from: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/tromsoub-ebooks/detail.action?docID=2031840>.
9. Toxicities of Radiation Treatment for Breast Cancer: Risks and Management Strategies. Wright JL, editor. Cham: Springer; 2019.
10. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence Rates after Treatment of Breast Cancer with Standard Radiotherapy with or without Additional Radiation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1378-87.
11. Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007;106(1):143-50.
12. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GKD, Scott-Conner C. The Risk of Developing Arm Lymphedema Among Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Treatment Factors. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(7):1959-72.
13. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm Edema in Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(2):96-111.
14. Cheng Y-J, Nie X-Y, Ji C-C, Lin X-X, Liu L-J, Chen X-M, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(5):e005633.
15. Offersen B, Højris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue? *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100(2):157-9.
16. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):987-98.
17. Lind PARM, Marks LB, Hardenbergh PH, Clough R, Fan M, Hollis D, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2002;52(1):137-43.
18. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;114(1):56-65.
19. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):1641-9.
20. Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Lee E, Nelson OL, et al. Prospective evaluation of radiation-induced skin toxicity in a race/ethnically diverse breast cancer population. *Cancer medicine*. 2016;5(3):454-64.
21. De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gilsoul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14(1):711.

22. Kraus-Tiefenbacher U, Sfantizky A, Welzel G, Simeonova A, Sperk E, Siebenlist K, et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). *Radiation oncology*. 2012;7(1):1-9.
23. Fowble B, Park C, Yuen F. Breast cancer. In: Fowble B, Yom SS, Yuen F, Arron S, editors. *Skin Care in radiation oncology: a practical guide*: Springer; 2016. p. 93-122.
24. Tortorelli G, Di Murro L, Barbarino R, Cicchetti S, di Cristino D, Falco MD, et al. Standard or hypofractionated radiotherapy in the postoperative treatment of breast cancer: a retrospective analysis of acute skin toxicity and dose inhomogeneities. *BMC Cancer*. 2013;13(1):230.
25. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PAS. Long-Term Outcomes of IMRT for Breast Cancer: A Single-Institution Cohort Analysis. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2008;72(4):1031-40.
26. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9(6):543-9.
27. Pignol J-P, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2085-92.
28. Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017;9:313.
29. Tveit KM. *Strålebehandling og hudreaksjoner*: Oslo universitetssykehus; 2015 [18.05.2021]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/stralebehandling-og-hudreaksjoner>.



## 9 Vedlegg

### 9.1 Tabell 1 - Pasientkarakteristika

Parameter	Antall (%) (N=88)
Alder ved oppstart stråle	
≤60 år	45 (51)
>60 år	43 (49)
Median (min-max)	60 (33-85)
BMI	
<18,5	0
18,5-25	32 (36)
≥25-35	49 (56)
≥35	7 (8)
Menopausal status	
Pre-	14 (16)
Peri-	5 (6)
Post-menopausal	65 (74)
Ukjent eller mangler	4 (5)
Tidligere sykdommer	
KOLS	4 (5)
Hjertesykdom	4 (5)
Hypertoni	23 (26)
Diabetes	4 (5)
Hyperkolesterolemi	17 (19)
Autoimmun sykdom	10 (11)
Autoimmun sykdom ink. thyroidea sykdom	20 (22)
Røykestatus	
Sannsynlig røyker	14 (16)
Sannsynlig ikke røyker	42 (48)
E-sigarett	2 (2)
Mangler	30 (34)

Tabell 1 – Oversikt over pasientkarakteristika i studiegruppen

## 9.2 Tabell 2 - Tumorkarakteristika

Parameter	Antall (%) (N=88)
<b>Histologisk type</b>	
Ductalt carcinom	72 (82)
Lobulært carcinom	11 (13)
Kombinasjon	1 (1)
Mangler	4 (5)
<b>TNM stadium</b>	
Stadium 2	66 (75)
Stadium 3	22 (25)
<b>pT Stadium</b>	
T0*	11 (13)
T1	35 (40)
T2	35 (40)
T3	4 (5)
T4	2 (2)
Mangler	1 (1)
<b>pN stadium</b>	
N0	18 (20)
N1	64 (73)
N2	5 (6)
Mangler	1 (1)
<b>Antall positive lymfeknuter ved histologi</b>	
0	18 (20)
1	47 (53)
2	11 (13)
3 til 5	8 (8)
6 til 9	5 (6)
<b>Ratio av positive blant fjernede lymfeknuter i aksilledisseksjonsgruppen</b>	
0-10%	16 (36)
11-50	24 (53)
≥51%	5 (11)
<b>Multiple tumores</b>	
Ipsilateral	15 (17)
Bilateral tumor(es)	3 (3)
<b>Perinodal vekst</b>	
Ja	36 (41)
Nei	52 (59)
<b>Tumor størrelse (mm)</b>	
≤ 20	47 (53)
>20	41 (47)
<b>Histologisk differensieringsgrad (WHO)</b>	
1	14 (16)
2	47 (53)

	3	14 (16)
	Usikker	1 (1)
	Mangler	12 (14)
Ki-67		
	≤30	41 (47)
	31-60	26 (30)
	>60	4 (5)
	Mangler	17 (19)
Innvekst i blodkar		
	Ja	16 (18)
	Nei	31 (35)
	Usikker	2 (2)
	Mangler	39 (44)
Innvekst lymfekar		
	Ja	9 (10)
	Nei	54 (61)
	Usikker	4 (5)
	Mangler	21 (24)
Margin		
	Ufri margin 1. operasjon	9 (10)
	Fri margin 0-1 mm	17 (19)
	Fri margin >1mm	52 (69)
	Mangler eller usikker	10 (2)
Lokalisasjon til korteste margin eller ufri margin		
	Bakre reseksjonsrand	30 (34)
	Fremre reseksjonsrand	21 (24)
	Laterale reseksjonsrand	1 (1)
	Mediale reseksjonsrand	2 (2)
	Nedre reseksjonsrand	4 (5)
	Øvre reseksjonsrand	10 (11)
	Kombinert lokalisasjon lik margin	1 (1)
	Hud	1 (1)
	Protese	1 (1)
	Mangler	15 (17)
Østrogenreseptor status		
	Positiv	75 (85)
	Negativ	13 (15)
Progesteron-reseptor status		
	Positiv	63 (72)
	Negativ	25 (28)
HER2 status		
	Positiv	12 (14)
Trippel negativ		
		7 (8)
BRCA mutasjon		
	BRCA1	1 (1)

BRCA2	2 (2)
BRCA negativ	43 (49)
BRCA ikke testet eller mangler	42 (48)
DCIS i preparatet	
Ja	37 (42)
Nei	48 (55)
Mangler	3 (3)
DCIS beskrevet lokalisert i tumor	
Ja	23 (26)
DICS beskrevet lokalisert utenfor tumor	8 (9)

*Tabell 2 – Oversikt over tumorkarakteristika i studiepopulasjonen. DCIS er ductalt carcinom in situ. Trippel negativ sykdom betyr ingen østrogen-, eller progesteron ekspressjon samt fravær av HER2 protein. \* = Stadium T0 eller komplett respons etter neoadjuvant behandling. pN og pT er TNM klassifisering basert på histologisk undersøkelse.*

### 9.3 Tabell 3 - Terapeutiske parametere

Parameter	Antall (%) (N=88)
Type mamma kirugi	
Brystbevarende	47 (53)
Ablatio	39 (44)
Brystbevarende onkoplastikk	2 (2)
Type lymfekirurgi	
Aksilledisseksjon	45 (51)
Sentinel node	42 (48)
Ikke utført	1 (1)
Neoadjuvant behandling	
Ingen	56 (64)
Endokrin	2 (2)
Kjemoterapi	26 (30)
Endokrin + kjemoterapi	1 (1)
HER2 plus kjemoterapi	3 (3)
Adjuvant behandling	
Ingen	4 (5)
Endokrin	43 (49)
Kjemoterapi	7 (8)
Endokrin + kjemoterapi	22 (25)
Kjemoterapi + HER2	1 (1)
Kjemoterapi + endokrin + HER2	3 (3)
Endokrin + HER2	2 (2)
HER2	6 (7)
Antall seromtappinger	
Ingen	50 (57)
1 til 2	22 (25)

3 til 5	9	(10)
Over eller lik 6	7	(8)
Postoperativ sårinfeksjon	16	(18)
Årsak til diagnose		
Screening	23	(26)
Palpasjon	51	(58)
Symptomer og funn utenom palpasjon	8	(9)
Annet (annen utredning, behandling, kontrollopplegg)	6	(7)
Andel gjennomførte kjemoterapikurer		
Alle	26	(42)
>75%	22	(35)
50-75%	11	(18)
<50%	2	(3)
Mangler	1	(2)
Avsluttet hormonbehandling før tid		
Ja	6	(7)
Nei	62	(70)
Død	3	(3,4)
Mangler eller har pause i behandlingen	3	(3)
Cm <sup>3</sup> mamma eller thoraxvegg		
<250	17	(19)
250-499	27	(31)
500-999	36	(41)
≥1000	8	(9)
Boost	15	(17)
Bestråling av mamma intern lymfeknute	4	(5)
Bolus på thoraxvegg	19	(22)
Protese	3	(3)
D <sub>max</sub> (%), N=88	108	(107-109) <sup>&amp;</sup>
D <sub>98</sub> CTV (%), N=88	94	(93-95) <sup>&amp;</sup>
D <sub>2</sub> CTV (%), N=87	106	(104-106) <sup>&amp;</sup>
Hjerte D <sub>mean</sub> (Gy), N=45	1,4	(1,1-2) <sup>&amp;</sup>
Lunge V20 (%), N=88	27	(23-31) <sup>&amp;</sup>
LAD D <sub>max</sub> (Gy), N=41	14	(9-18,2) <sup>&amp;</sup>

Tabell 3 – Oversikt over terapeutiske parametere i studiepopulasjonen. Se begrepsforklaringer og forkortelser for definisjon av stråleparametere D<sub>max</sub>, D<sub>98</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>mean</sub> og Lunge V20. & = Median (range). LAD = left anterior descending. Gy = gray.

#### 9.4 Tabell 4 - Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) skåringsverktøy

Gradsinndeling	Beskrivelse
<b>RTOG 0</b>	Ingen forandring i huden
<b>RTOG 1</b>	Svak diffus rødme (erythem) eller tørr, lett flassende
<b>RTOG 2(a)</b>	Noe sterkere erythem. Økt avflassing
<b>RTOG 2(b)</b>	Tydelige løse flak i huden som avslører fuktige områder under. Moderat ødem. Sees helst i hudfolder.
<b>RTOG 3</b>	Svært tydelig hudløse områder, væskende ødem
<b>RTOG 4</b>	Akutt nekrose i hudens fulle dybde og væskende sår. Spontan blødning

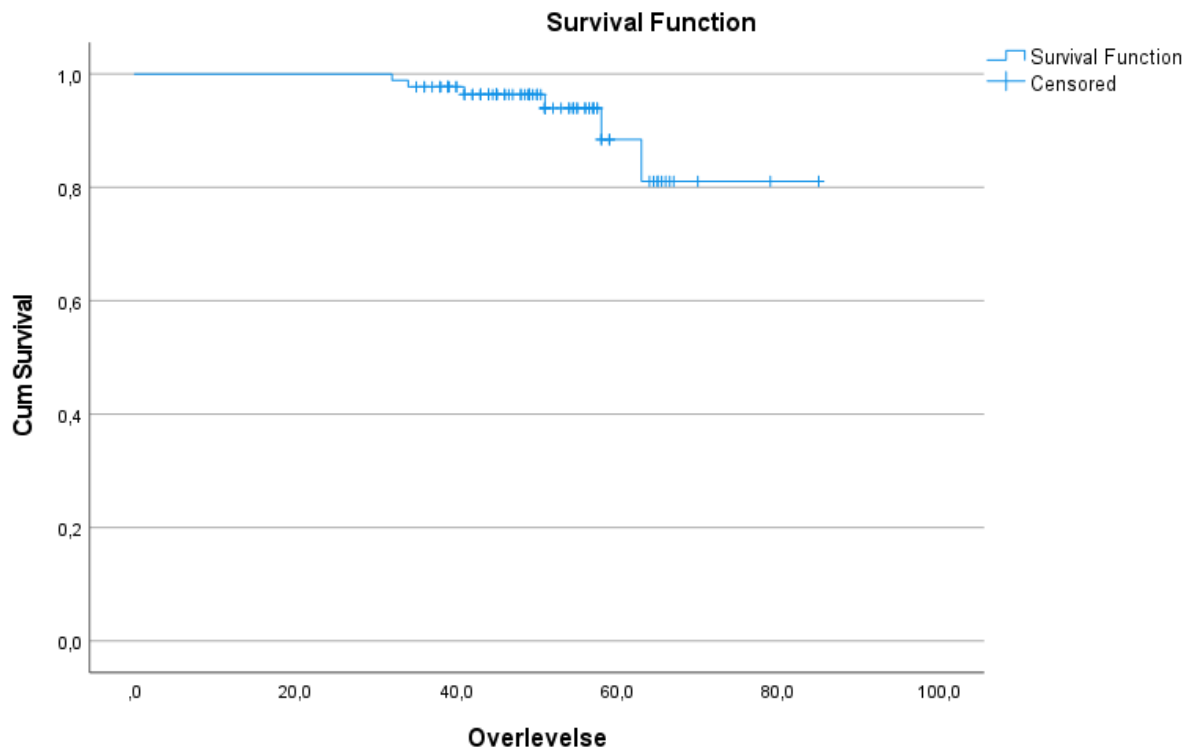
Tabell 4 - Viser graderingen av akutte hudbivirkninger etter RTOG. Tabellen er utklipp hentet fra Helsebiblioteket (29). For vår studie tilsvarer grad 2a og 2b hhv. grad 2 og 2,5.

#### 9.5 Tabell 5 - senbivirkninger

Pasient	Type bivirkning
1	Mastitt
2	Dermatitt
3	Smerter thorax og arm, stråleskadet hud
4	Nedsatt funksjon skulder
5	Hudfibrose
6	Hudfibrose
7	Hudfibrose med nedsatt bevegelse skulder
8	Peau d'orange

Tabell 5 - Viser fordelingen av type senbivirkninger i studiegruppen. Totalt var det 8 stykker som fikk senbivirkninger.

### 9.6 Figur 3 – Overlevelseskurve



Figur 2 viser overlevelse i antall måneder etter diagnostidspunkt for alle pasienter. Ett knekk på kurven betyr et tilfelle av død, som resulterer i fall i kumulativ overlevelse. Et kryss i kurven indikerer en pasients observasjonstid uten at død har inntruffet.

Referanse: Pignol J-P, Olivotto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(13):2085-92.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet
			Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vurdere om IMRT gir mindre akutte hud bivirkninger enn standard strålebehandling.	Dobbelblindet, randomisert, multisenter-studie. Antallet som skulle rekruteres var beregnet på forhånd for å oppnå tilfredsstillende deltakere til å vurdere effekt basert på en nullhypotese.	331 pasienter ble inkludert (8% av vurderte)	Formålet er tydelig formulert. Seleksjon av pasienter er tilfredsstillende, da den innebærer en viktig del av brystkreftpopulasjonen, samtidig som at eksponeringen blir lett å måle/vurdere. Det ble gjort frafallsanalyser. De har også ikke valgt å ekskludere f.eks. Kjemoterapi som andre studier gjør, da det kan bidra til konfundering. De har kun pas. men lokal stråleterapi. Randomiseringen var tilfredsstillende, og det ble tatt høyde for viktige faktorer for god randomisering. Dobbelblindet studie. Lik behandling av begge grupper. Primære endepunkt er validerte, og observatører hadde fått noe trening før vurdering/klassifisering. Resultatene har klinisk verdi. Om fordelene er verdt ulemper/kostnader tror jeg ikke er fullstendig kjent på tidspunkt studien er publisert, og noe er fremdeles uavklart. Andre studier støtter resultatene. Forfatteren. Det diskuteres ikke svakheter. Styrker er blant annet design. Jeg tror på resultatene og de har plausible forklaringer.
<b>Konklusjon</b>	Inklusjonskriterier var pasienter med tidlig brystkreft behandlet med brystbevarende kirurgi og som fikk stråleterapi til bryst (altså ikke lokoregional). Eksklusjon var ECOG ≤1, ≥4 positive lymfeknuter, bilateral brystkreft, postoperativ sårinfeksjon, tidligere stråleterapi til samme bryst, bindevevssykdom, graviditet.	Hovedfunn: IMRT ga bedre dosefordeling sammenlignet med standard behandling. Det var færre pasienter i IMRT gruppa som fikk våt depitelialisering (akutt hud bivirkning) p=0,002.	
Det var færre som fikk våt depitelialisering med IMRT sammenlignet med standard behandling med wedge teknikk	Populasjonen ble allokert til IMRT vs standard behandling (wedge teknikk). I randomiseringen ble det tatt høyde for bryststørrelse og stråledose, slik at fordelingen av disse variablene ble allokert jevnt mellom gruppene. Både pasienter og kliniske assistenter var blindet.	Beskyttende faktorer for våt epitelialisering var IMRT og lav bryststørrelse, hhv. p=0,003, p<0,001.	
<b>Land</b>			
Canada			
<b>År data innsamling</b>			
2003-2005	Hud bivirkninger ble vurdert på separat klinikk av blindet observatør som fikk 3 uker trening i forkant.	Bifunn: våt depitelialisering var assosiert med smerter og redusert livskvalitet hhv. p=0,002 og p=0,003.	
	Hovedutfall var akutt dermatitt og våt depitelialisering. Andre utfall var: smerter, livskvalitet. Graderingen for smerter/hud var iht. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC). Livskvalitet (EORTC Quality of Life Questionnaire) Symptomer registrert underveis og inntill 6 uker etter behaling. Livskvalitet siste uke av beh. + 1 mnd. etter.		
	Statisikk: kji kvadrat og multivariate modeller		



Referanse: Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2013;368(11):987-98.			Studiedesign: Kasus-kontroll
Formål		Materiale og metode	Resultater
Konklusjon		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Undersøke om det foreligger en økt risiko for utvikling av iskemisk hjertesykdom hos kvinner etter strålebehandling for brystkreft.	Populasjonsbasert kasus-kontroll-studie som inkluderer alle kvinner fra Sverige og Danmark som er bestrålt etter brystkreft.  Endepunkt til sammenligning mellom gruppene var myokardielt infarkt, koronar revaskularisering eller død av iskemisk hjertesykdom – alle disse gruppert som ett endepunkt.	Det ble funnet en lineær sammenheng mellom den relative risikoen (rate ratio) for utvikling av iskemisk hjertesykdom/revaskularisering eller død av iskemiske hjertesykdom og gjennomsnittlig stårledose til hjerte målt i Gy. 7,4% økning i risiko, som tilsvarer RR = 1,074.  Bifunn var at risikøkningen som ble vist var uavhengig av om kvinnene hadde koronare risikofaktorer ved oppstart av stråleterapi. Risikøkningen startet innenfor de 5 første årene etter endt stårlebehandling, og fortsatte i minst 20 år. Risikoen for utvikling av endepunktene var høyere de som stråles på venstre side.	Formålet med studien er tydelig formulert. Populasjonsbasert kasus-kontroll-studie er egnet for formålet fordi utfallet er en relativt sjelden tilstand som tar lang tid å utvikle. Det er heller ikke mulig å randomisere pasienter til eller ikke til stråleterapi. Kasus og kontroll er fra samme land, men data presenteres samlet. Kvinner fra Sverige og Danmark anses som sammenlignbare. De var noe ulike hva gjelder alder ved og årstall for inklusjon. Det er gjort tiltak for å gjøre kasus og kontroll og kontroll sammenlignbare. Svensk data om enkelte baseline-parametere er hentet inn retrospektivt, som gjør dem mottakelig for observasjonsbias. Dog er defineringen av endepunktene tydelige, slik at klassifikasjonsbias burde være lav. Det var kun 65% som fikk bekreftet endepunkt med journal, 9% var konsistent. Hele 26% hadde diagnosekode uten at dette kan gjenfinnes i journal – som anses av med som noe høyt. Det er tatt hensyn til coronare risikofaktorer ved stråleterapi, men ikke etter dette endt stråleterapi. (konfundering).  Resultatene kan lett overføres til klinisk praksis da inntegning av hjerte i doseplanleggingsprogram er en vanlig og lite tidkrevende prosess. I tillegg er alle brystkreftpasienter som er bestrålt tatt med, slik at gruppen er ikke veldig selektert slik jeg ser det.  Forfatterens egennevnte styrker er at de relaterer risiko for endepunkt med individuelle stråledoser og kardielle risikofaktorer ved diagnosetidspunkt; populasjonsbasert; ekskludert residiv-pasienter for å unngå konfundering av nyttilkommede risikofaktorer; inklusjonen var alle kvinner med stråleterapi, og derfor unngår seleksjonsbias. De nevner at dersom kontroll-gruppen skulle vært ikke-randomisert ikke-bestrålte kvinner vil dette gi dårlige estimatert fordi de ikke-bestrålte kvinnene som regel er sykere. Svakheter er at individuelle ståleprotokoller ikke er tilgjengelig, som gjorde at de måtte benytte seg av en simulering. De har gjort analyser som bekrefter at pasient-pasietn-variasjonen er lav samt at denne simuleringskvinnen med «typisk anatomi» er god mal for vurdering av stråledose til hjertet.  Det som trekker studien ned etter min vurdering er 1) 26% av pasientene har definert endepunkt basert på diagnosekode alene. 2) Stråledose til hjertet er beregnet gjennom simulering på én kvinne med hva de angir er typisk anatomi. Jeg har begrenset kunnskap om stårleplanlegging, men etter min vurdering kan dette påvirke risikoestimatet i betydelig grad.
Land	Sverige og Danmark		
År data innsamling	Sverige: 1958-2001  Danmark 1977-2000	2168 ble inkludert. Hver enkelt ble matchet med nasjonale register for diagnosekoder ved utskrivelse av sykehus samt årsak til død. Således er både kasus og kontrollgruppen bestrålt, men bare kasus-gruppen fikk hadde ett av definerte endepunkt. Kriterier ble satt for at kasus og kontroll skulle være sammenlignbare (alder og diagnosår innenfor 5 år og samme land). Statistiske metoder var logistiske regresjonsanalyser. Det ble tatt høyde for coronare risikofaktorer i risiko-beregning.  Stråledata ble, slik jeg forstår det, hentet inn og puttet i en simulering, og CT doseplanprogram ble brukt for å gjenskape strålefelt på en pasient en «kvinne med typisk anatomi».	

Referanse: Lilla C, Ambrosone CB, Kropp S, Helmbold I, Schmezer P, von Fournier D, et al. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2007;106(1):143-50.			Studiedesign: Pasientserie	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Identifisere risikofaktorer som kan predikere sene bivirkninger av stråleterapi hos pasienter som har gjennomgått brystbevarende kirurgi.	478 kvinner som har gjennomgått brystbevarende kirurgi og stråleterapi ble vurdert for inklusjon. Ekskluderte pasienter fra inklusjon: Gjennomgått/pågående kjemoterapi. Data er hentet fra ulike behandlingssentra. Det var litt ulik stråleprotokoll mellom behandlingssentrene. Alle bortsett fra ett brukte boost for alle pasienter. Totalt ble 421 tilgjengelig for analyse etter optelling av død, de som ikke ville være med, de som mangler nødvendig data og lignende.	31 % utviklet telangieektasier og 6,7% utviklet fibrose. Økende alder var assosiert med utviklingen av telangieektasier (p <0,01) og fibrose (p =0,03). Pasienter med akutte hudbivirkninger hadde en OR på 1,8 (KI 1,0-3,1) for å utvikle telangieektasier. Langvarig røyking var assosiert med økt risiko for telangieektasier sammenlignet med ikke-røykere (OR 2,3, KI 1,2-4,6)	<p>Formålet er klart formulert. Inklusjonskriterier for studien er definert, og det er beskrevet protokoll fra de ulike behandlingssentrene. Det gjort matematiske beregninger som korrigerer ulike fraksjoneringsmetoder mellom behandlingssentrene. Gruppene er alle fra Tyskland. Lite trolig at seleksjonsbias mellom gruppene er et problem. De som har gjennomgått eller er under kjemoterapibehandling ble ekskludert. Dette svekker overførbarheten av denne studien, da en stor andel av brystkreftpasienter får kjemoterapi. Likevel vil dette trolig redusere konfunderingen av kjemoterapi. Det var forskjellige observatører av utfallene. Det er brukt standardiserte objektive verktøy. Ikke beskrevet blinding av observatører, for eksempel ved vurdering av sene bivirkninger (om pasienten fikk boost eller ikke virker det som at observatør vet)</p> <p>Studien fulgte pasienter prospektivt. Enkelte data er hentet retrospektivt, som tumor karakteristika, men disse er jo journalført prospektivt. Av de inkluderte ble 90% med i videre analyser, som er bra. Det er utført frafallsanalyser. Oppfølgingstiden var 5 år – som kan være for kort for å vurdere enkelte senbivirkninger. Dette har forfatteren også erkjent. Annen litteratur styrker enkelte resultatene. Resultatene virker troverdige. Forfatterne trekker fram styrker ved studien: flere graderinger av akutte hudbivirkninger ila. stråleterapi, justert stråleterapiregime og oppfølgingstid. Svake sider bortsett fra nevnte er ikke beskrevet.</p>	
<b>Konklusjon</b>	Tumor karakteristika er hentet fra journal. Pasientkarakteristika som tidligere sykdommer, livsstil osv. er fra spørreskjema ved oppstart stråle.	Bifunn: assosiasjon mellom telangieektasi og fibrose (p <0,01). Stråledose var assosiert med telangieektasi (p = 0,001).		
Studien viser at pasient-relaterte faktorer er assosiert med sene bivirkninger etter stråleterapi for brystkreft.	Fra 2003-2005 ble pasienter rekontaktet og hentet inn data om residiv, metastaser, ny kreftsykdom og død samt bivirkninger av stråleterapi. I tillegg ble et lignende spørreskjema som nevnt gitt ut på nytt. Lege evaluerte og graderte sene bivirkninger klinisk iht. RTOG.	i kontrast til vår analyse (denne masteroppgaven) ble det ikke funnet signifikant assosiasjon mellom akutte hudbivirkninger og bryststørrelse (eller BMI) (KI 0,87-3,49)		
<b>Land</b>				
Tyskland				
<b>År data innsamling</b>				
1998 – 2001	Utfall ila. stråleterapi			
Deretter rekontaktet pasienter fra 2003-2005	- Akutte bivirkninger gradert etter CTCAE, 4 ganger ila strålebehandlingen. Siste gradering ved endt stråleterapi. Cut-off for å kalle det «akutt hudbivirkning» var grad 2c			
	Utfall andre datainnsamling: telangieektasi, fibrose, bivirkninger på hjerte/lunge/larynx, vektendringer, kvalme, lymfødem. Statistiske metoder: kji kvadrat og multivariat-analyse.			

Referanse: Lind PARM, Marks LB, Hardenbergh PH, Clough R, Fan M, Hollis D, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local ± regional radiation therapy for breast cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. 2002;52(1):137-43.		Studiedesign: Kohortestudie	
Formål		Grade - kvalitet	
Materiale og metode		Middels	
Resultater		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Vurdere insidens av, og risikofaktorer for, symptomgivende (og behandlingskrevende) pneumonitt.	<p><b>Populasjon:</b> 710 pasienter som behandlet med stråleterapi mot mamma eller thoraxvegg, både uten og med tillegg av lokoregionale lymfeknuder (lokoregional stråleterapi LRST) ble vurdert for inklusjon. Data er hentet prospektivt. De måtte ha minst 6 mnd. oppfølgingstid. Kun pasienter som fikk tangentielle fotonfelt ble inkludert. Pasienter ble ekskludert dersom: Tidligere/pågående behandling med en type kjemoterapi som er kjent å kunne gi lungeskade, under 2 oppfølgingskontakter ila. de nevnte 6 mnd., pasienter som fikk restråling.</p> <p>Kohorter: Delt inn etter om de fikk LRST eller kun mot mamma/thoraxvegg.</p> <p><b>Utfall:</b> Subakutt utviklet pneumonitt, "radiation pneumonitis" (RP). RP ble definert ved steroidkrevende lungesyntomer uten annen forklaring. Hvert kasus med RP ble vurdert uavhengig av to onkologer.</p>	<p><b>Hovedfunn:</b> RP ble funnet i 2,4% av hele populasjonen. Flere av de som fikk tillegg av lokoregional stråling utviklet RP sammenlignet med de som kun fikk bestråling kun mot mamma/thoraxvegg (4,1% vs 0,9%, p = 0,02). Denne sammenhengen forble signifikant i multivariat-analyse.</p> <p>RP var også assosiert med tillegg av kjemoterapi (p = 0,06)</p> <p><b>Bifunn:</b> Det ble ikke funnet signifikant assosiasjon mellom beregnet bestrålt lungevolum og utviklingen av RP.</p>	<p>Formålet er tydelig definert. Studiegruppen er fra samme behandlingssted. De de delt i kohorter basert på behandlingsmåte. Kohortene er sammenlignbare, men LRST gruppen vil trolig ha mer avansert sykdom (siden de får tillegg bestråling), og dermed kunne ha fått mer annen behandling med bivirkninger. Det var dog ingen statistisk forskjell mellom gruppene hva gjelder frekvens av kjemoterapi.</p> <p>Utfallet ble tydelig definert og alle cases ble vurdert av kvalifiserte leger. Hvordan dette ble gjort i praksis nevnes ikke. Det er ikke tatt billeddiagnostikk som kan være med å verifisere cases. Eksponeringen hva gjelder volum av bestrålt lungevolum var ikke benyttet så mange ganger tidligere da studien ble utgitt, og virker av dagens standard som en unøyaktig måling (dog har ut. Ikke nok kunnskap til å si dette med stor sikkerhet). Finner ingen klassifikasjonsbias. Finner ikke nok informasjon for å follow-up bias. Median oppfølgingstid var 24 mnd, som trolig er lenge nok for å vurdere subakutt pneumonitt. Røyking er ikke tatt hensyn til, og vil være en konfunderende faktor.</p> <p>Det var totalt bare 15 stk. som utviklet utfall (symptomgivende RP), som kan være litt lavt for å gjøre analyser med (særlig når disse 15 skal grupperes videre). Måten volum av bestrålt lungevev er beregnet virker for meg, med begrenset kunnskap avanserte stråleteknikker, noe unøyaktig. Jeg tror derfor på hovedfunn, men er usikker på bifunn. Annen litteratur virker å støtte funnene. Det nevnes av forfatterne at de ikke klarer å reprodusere funn av assosiasjon mellom enkelte bakgrunnsfaktorer og RP som er vist i tidligere studier. Også at røyking burde vært med i analysen.</p>
<b>Konklusjon</b>			
RP er sjeldent. Lokoregional stråleterapi (tillegg av lymfeknuder) økte risikoen for RP sammenlignet med de som kun fikk bestråling av mamma/thoraxvegg.			
<b>Land</b>			
USA			
<b>År data innsamling</b>			
1994-1998	<p><b>Studiedesign:</b> Studien var ikke helt enkel å plassere. For vurdering av assosiasjonen mellom lungevolum og RP kan studien betraktes som en prospektiv case-series siden alle kasus følges som en enkelt gruppe. Studiepopulasjonen deles også inn i grupper basert på om det er gitt lokoregional behandling eller ikke, og tolkes da som en prospektiv kohorte-studie.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Fisher's exact eller Mann-Whitney test for univariate analyser. Logistisk regresjon for multivariat analyser. Cochran-Mantel-Haenszel chi-square for analyse av enkelte beregnede lungemål mot RP.</p>		



Referanse: Kraus-Tiefenbacher U, Sfantizky A, Welzel G, Simeonova A, Sperk E, Siebenlist K, et al. Factors of influence on acute skin toxicity of breast cancer patients treated with standard three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) after breast conserving surgery (BCS). Radiation oncology. 2012;7(1):1-9.			Studiedesign: Pasientserie
			Grade – kvalitet
			Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke forekomst og risikofaktorer for akutte hudbivirkninger ved 3D-CRT strålebehandling blant brystkreftpasienter	211 brystkreftpasienter etter brystbevarende terapi som fikk standard behandling plus boost.	Akutte bivirkninger var assosiert med økende bryststørrelse (p = 0,004), fravær av allergi (p = 0,014), stor tumor (p = 0,009), antihoronbehandling (p = 0,005) og røyking (p = 0,064). Kun bryststørrelse og røyking var signifiant i multivariat-analyse (hhv. p = 0,003 og p = 0,034)	Formålet er noe uklart definert. Det beskrives mer som en «bakgrunn», og ikke selve formålet til studien.
<b>Konklusjon</b>	Retrospektiv hentet kliniske base-lineparametere og hudvirkninger. Utfall var hudbivirkninger gradert etter «commn toxcicity criteria» (CTC)	Bifunn: det ble funnet færre med akutte bivirkninger grad 2 sammenlignet med tidligere kohorter.	Finner ingen informasjon om eksklusjon av pasienter. Det er f.eks. ikke beskrevet om det er ekskludert noen pasienter der foto fra journal mangler. Gruppen virker noe selektert, for slik jeg skjønner det er det kun kvinner med brystbevarende kirurgi og som har fått boost som er inkludert. Dette svekker naturlig nok overførbarheten til den generelle brystkreftpopulasjonen. Retrospektivt hentet data står i fare for klassifisering og observasjonsbias. Metoden for å gradere hudbivirkningene var blindet og kontrollert av to leger. Bildene er også sørget for å være tekniske svært like. God erstatning av prospektivt hentet CTC grad. CTC baseres på objektive grader.
<b>Land</b>	CTC grad er ikke beskrevet prospektivt. Foto i journal for alle pasienter er gradert blindet av to okologer.		Forfatterne diskuterer styrker ved studien som; foto-dokumentasjon fra samme del av behandlingen og som er blindet vurdert av to leger anses som en god måte å objektivt vurdere hudbivirkningsgrad.
<b>År data innsamling</b>			
2006-2010	Disse ble analysert i univariat og multivariat analyser. (Kji-kvadrat, t-test, ANOVA)		For vurdering av akutte bivirkninger trengs ikke lang oppfølgingstid slik at denne er tilfredsstillende. Annen litteratur støtter funnene, blant annet bryststørrelse og røyking. Pga. nevnte seleksjon av pasientgruppen er jeg usikker på hvor stor overførbarhet funnene har til den generelle brystkreftpopulasjonen.

Referanse: Wright JL, Takita C, Reis IM, Zhao W, Lee E, Nelson OL, et al. Prospective evaluation of radiation-induced skin toxicity in a race/ethnically diverse breast cancer population. <i>Cancer medicine</i> . 2016;5(3):454-64.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke faktorer som kan predikere stråle-induserte hudbivirkninger i en pasientpopulasjon med varierende etnisitet.	Studien inkluderte 392 kvinner <18 år som hadde brystkreft grad 0-III (iht. (American Joint Committee on Cancer) som fikk brystbevarende kirurgi som fikk adjuvant stråleterapi. Inkluderte både pasienter med og uten lokoregional stråling.	Rase eller etnisitet var ikke assosiert med variasjoner i hudbivirkninger.  Bifunn: BMI er assosiert med økende hudbivirkninger (OR = 2.09; 95%CI = 1.15, 3.82). Og ved hjelp av modifisert graderingssystem, ble det funnet at BMI er assosiert med våt deepitelialisering.	Formålet var tydelig definert. Gruppene er delt inn i etnisitet/rase basert på spørreskjema ved oppstart stråleterapi. Etnisitetsgruppene var signifikant forskjellige hva gjelder både enkelte pasient- og tumor-karakteristika. Jeg kan ikke finne noen beskrivelser av at disse forskjellene er justert for annet enn i multivariat-analyser. Frekvensen av de ulike etnisitetene/rasene er av stor variasjon. Klassifiseringen av utfall ble gjort likedan hos alle pasienter. Studien var prospektiv. Finner ingen frafallsanalyser, eller beskrivelser i tabeller for verdier som mangler. Observasjonstiden er begrenset til stråleterapi, slik at hudbivirkninger ikke er evaluert etter endt behandling. Funnene virker troverdige, men det er få kasus fra enkelte av gruppene slik at i analyser ble gruppene samlet til afroamerikansk vs ikke, som svekker overførbarheten. PR status assosiasjon til hudbivirkninger var invers ved analyse av pasienter ved strålebehandling etter mastektomi i en studie av samme forfatter. Forfatterne har vansker med å forklare dette. Funnene, foruten reseptorstatus, er i samsvar med hva som er rapportert tidligere. Denne studien viste statistisk assosiasjon mellom økende bryststørrelse og utvikling av hudbivirkninger i univariat-analyser, men ble ikke-signifikante i multivariat-analyser.
<b>Konklusjon</b>	Pasient-karakteristika ble hentet inn via spørreskjema ved stråleterapi, og stråleparametere journalført/hentet inn prospektivt. Utfall var hudbivirkninger iht. CTCEA, og tillegg til en modifisert CTCEA der grad 2 er delt inn i 3 kategorier. Utfall vurdert midtveis og ved endt stråleterapi.	Bifunn 2: Assosiasjon mellom økende hudbivirkninger og PR/ER negativ tumor (OR = 2.74; 95%CI = 1.26, 5.98) og høyere kreftstadium (OR = 1.82; 95%CI = 1.06, 3.11). I tillegg også konvensjonell fraksjonering (OR = 3.25; 95%CI = 1.76, 6.01)	
<b>Land</b>			
USA	Statistika analyser: Kji-kvadrat-test, Fisher's Exact, Wilcoxon signed-rank test, multivariatanalyse.	Bifunn 3: 48% utviklet grad 0-1, 49.8% grad 2, og 2.2% grad 3 hudbivirkninger iht. CTCEA.	
<b>År data innsamling</b>			
2008-2014			