

Ny studie: **Strålbehandling** mot cancer kan orsaka **skador** **på hjärtats kranskärl**

Kvinnor som får strålbehandling i höga doser mot bröstcancer löper ökad risk att drabbas av skador på hjärtats kranskärl. Även risken för lungcancer ökar. Det visar en ny avhandling vid Umeå universitet signerad **Anna-Karin Wennstig**. I en sammanfattning pekar hon här på att det är viktigt att strålningen genomförs med så välriktad stråldos som möjligt och förklarar:

– Man ska inte av vara rädd för strålbehandling i sig. För många patienter är den en viktig del av behandlingen för att förebygga återfall. Men patienter och sjukvård bör vara medvetna om riskerna och vidta de åtgärder som går för att minimera dem.

Bröstcancer är en av våra vanligaste cancersjukdomar och drabbar cirka 8000 kvinnor per år i Sverige¹. Tidigare diagnos till följd av införandet av mammografiscreeningen och stora framsteg inom den adjuvanta behandlingen de senaste decennierna har förbättrat överlevnaden i bröstcancer betydligt, och de flesta kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer i tidigt stadium blir idag långtidsöverlevare. Denna glädjande utveckling ställer höga krav på de behandlingar som ges, och under senare år har ett ökat fokus lagts på biverkningar av behandling som på sikt kan påverka kvinnors hälsa och livskvalitet negativt.

Strålbehandling utgör en viktig del av den adjuvanta behandlingen vid bröstcancer och minskar tydligt risken för lokala återfall och död i bröstcancer^{2,3}.

ENORM TEKNISK UTVECKLING

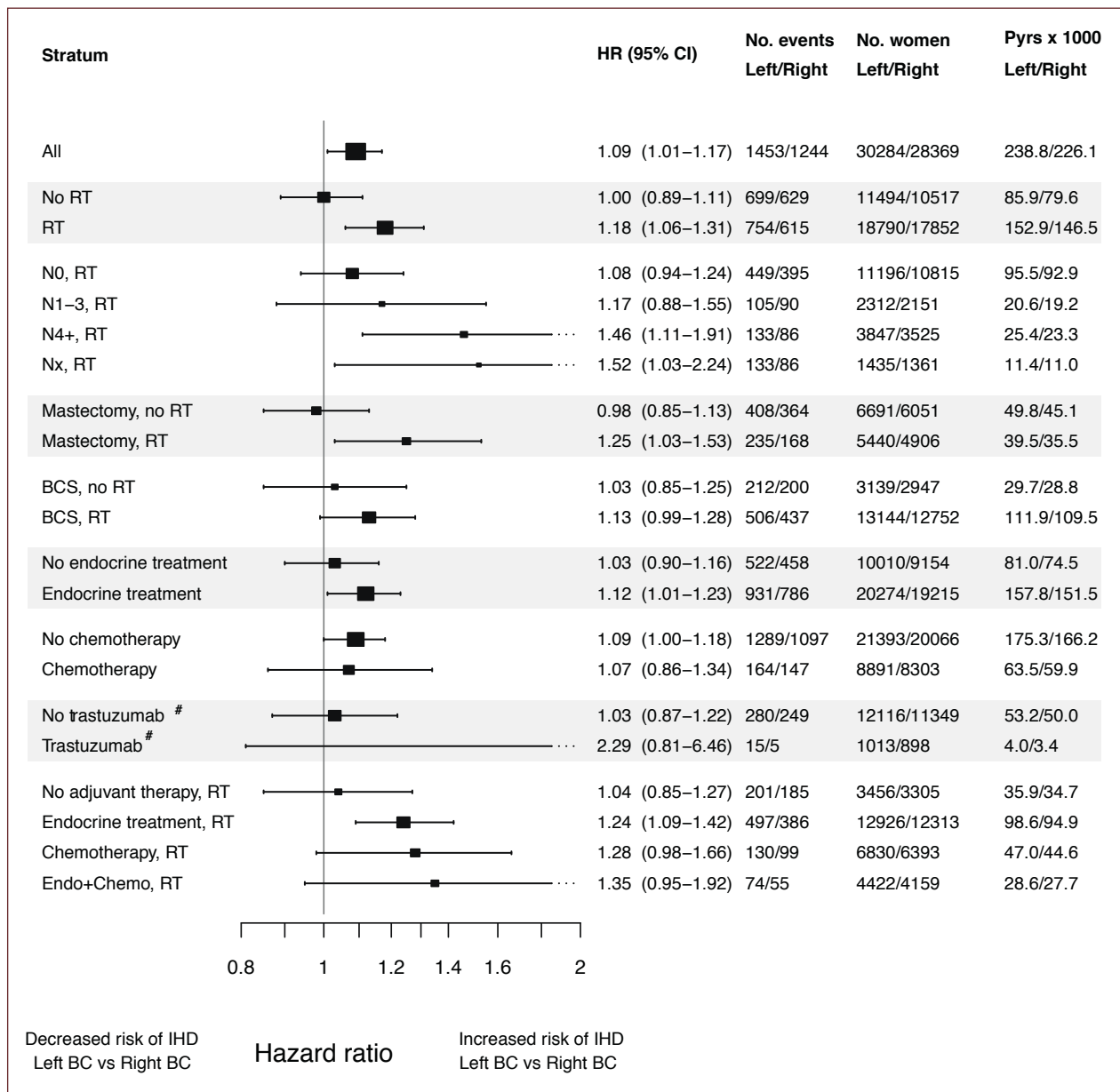
Den absoluta tilläggsnyttan av strålbehandling är avhängig den primära risken för återfall av cancersjukdomen och varierar betydligt mellan patienter. Under 1990-talet publicerades flera större studier där man såg en ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom hos kvinnor som erhållit strålbehandling och vid de behandlingar som gavs under 1960-



och 1970-talen övervägde risken för död i hjärtsjukdom i princip nyttan av strålbehandling^{4,5}. Ett flertal studier kunde också påvisa en ökad risk för lungcancer hos de kvinnor som fått strålbehandling under den här tidsperioden^{6,7}. Strålbehandlingen har genomgått en enorm teknisk utveckling med sjunkande hjärt- och lungdoser som följd vilket minskat risken för långtidsbiverkningar^{8,9}. En övergång till att ge thorax- och bröstbestrålning med tangentiella strålfält har minskat medelhjärt dosen betydligt men de delar av kranskärlen som ligger nära thoraxväggen, fram för allt LAD (left anterior descending artery), kan fortfarande er-

” Strålbehandlingen har genomgått en enorm teknisk utveckling med sjunkande hjärt- och lungdoser som följd vilket minskat risken för långtidsbiverkningar.

RISK FÖR ISCHEMIC HJÄRTSJKDOM (IHD) HOS KVINNOR MED VÄNSTERSIDIG BRÖSTCANCER JÄMFÖRT MED HÖGERSIDIG BRÖSTCANCER.



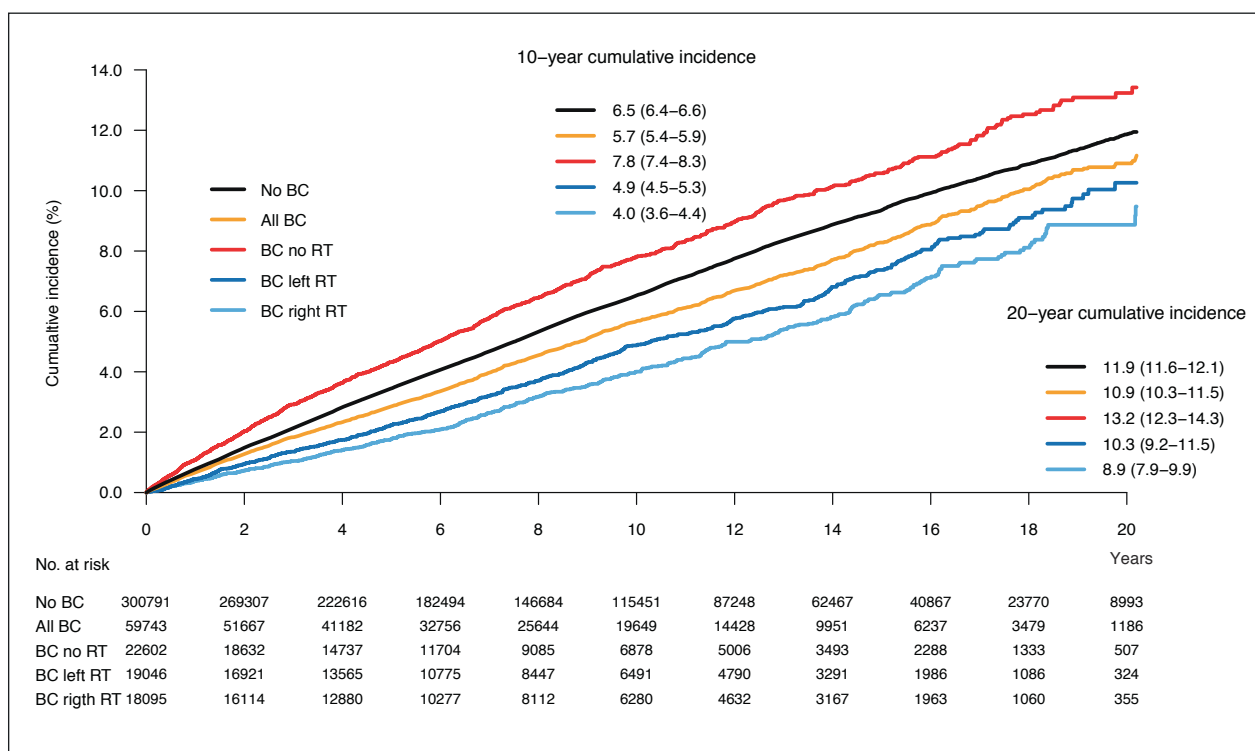
Figur 1. Kvinnorna stratifierades för strålbehandling (RT), RT i relation till patologisk lymfkörtelstatus, typ av kirurgi, endokrin behandling, kemoterapi, och behandling med trastuzumab. Justerat för antal tidigare IHD, tid från senaste IHD, Charlson Comorbidity Index (IHD exkluderat), och utbildningsnivå. Hazard ratio (HR), Konfidens intervall (CI), antal (No.), patientår (Pyrs), och bröstbevarande kirurgi (BCS). #inkluderade kvinnor diagnostiserade 2005 och senare.

hålla höga stråldoser trots att medelhärtdosen ligger inom de dosrestriktioner som rekommenderas¹⁰. Det övergripande målet i min avhandling var att studera risken för ischemisk hjärtsjukdom och lungcancer hos kvinnor som fått adjuvant strålbehandling för bröstcancer med mer moderna tekniker.

I avhandlingen studerades kvinnor från Stockholm, Uppsala-Örebro och Norra regionen som mellan 1992 och 2012 behandlats för bröstcancer. Två av avhandlingens studier gjordes inom ramen för BCBSaSe (Breast Cancer Database Sweden). BCBSaSe är en relativt nybildad studiedatabas där alla kvinnor som diagnostiserats med bröstcancer mellan 1992 och 2012 i Stockholm, Uppsala-Örebro och Nor-

ra regionen är inkluderade. Till varje kvinna har fem åldersmatchade kvinnor utan bröstcancerdiagnos vid den aktuella tidpunkten kopplats, och kohorten innehåller totalt 68 089 kvinnor med bröstcancer och 340 352 kvinnor utan bröstcancer. BCBSaSe-kohorten är länkad och har ett flertal andra populationsbaserade register såsom Patientregistret, Läkemedelsregistret, Cancerregistret, Dödsorsaksregistret och LISA (Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier). Kvinnorna i studiedatabasen är avidentifierade och personnummer är ersatta med löpnummer, vilket gör att enbart uppgifter som är dokumenterade i de aktuella registren är tillgängliga.

KUMULATIV INCIDENS AV ISCHEMISK HJÄRTSJKDOM.



Figur 2. Kumulativ incidens av ischemisk hjärtsjukdom (IHD) för kvinnor utan bröstcancer (BC) diagnos, för alla kvinnor med BC, för kvinnor med BC som inte fått strålbehandling (RT), kvinnor med BC som fått vänstersidig RT, och kvinnor med BC som fått högersidig RT. Antal (No.).

HÄLSOSAMMARE LIVSSTIL

I den ena av studierna studerades risk för ischemisk hjärtsjukdom efter strålbehandling¹¹. Cox regressions-analyser genomfördes för att bedöma risk och Kaplan-Meier-analyser för att bedöma kumulativ incidens. I en första analys jämfördes kvinnor med bröstcancer mot kvinnor utan bröstcancer och i denna sågs en lägre risk för ischemisk hjärtsjukdom hos kvinnor med bröstcancer, HR 0.91 (95 % CI 0.88-0.95). Detta mönster sågs enbart hos kvinnor som fått strålbehandling eller annan medicinsk onkologisk behandling. Att kvinnor med bröstcancer har en lägre risk för ischemisk hjärtsjukdom har också observerats i andra studier och kan vara kopplat till en mer hälsosam livsstil före och efter bröstcancerdiagnos, samt att vissa levnadsmönster som till exempel multiparitet kan vara associerade till en lägre risk för bröstcancer men en högre risk för hjärt-kärlsjukdom. Kvinnor som inte var selekterade för strålbehandling hade en högre samsjuklighet och var äldre vid bröstcancerdiagnos vilket sannolikt förklarar varför de hade en högre risk för ischemisk hjärtsjukdom. Att kvinnor med bröstcancer riskerar att dö i förtid på grund av sin cancersjukdom och därmed inte hinner utveckla andra sjukdomar kan också vara en bidragande orsak till dessa fynd. Då det var svårt att jämföra kvinnor med bröstcancer mot kvinnor utan bröstcancer, eller kvinnor som fått strålbehandling mot den grupp som ej fått strålbehandling valde vi att jämföra kvinnor som fått vänstersidig strålbehandling mot de som fått högersidig strålbehandling. Den stråldos som erhålls vid strålbehandling mot vänster bröst är väsentligt högre än den som erhålls vid strålbehandling mot höger

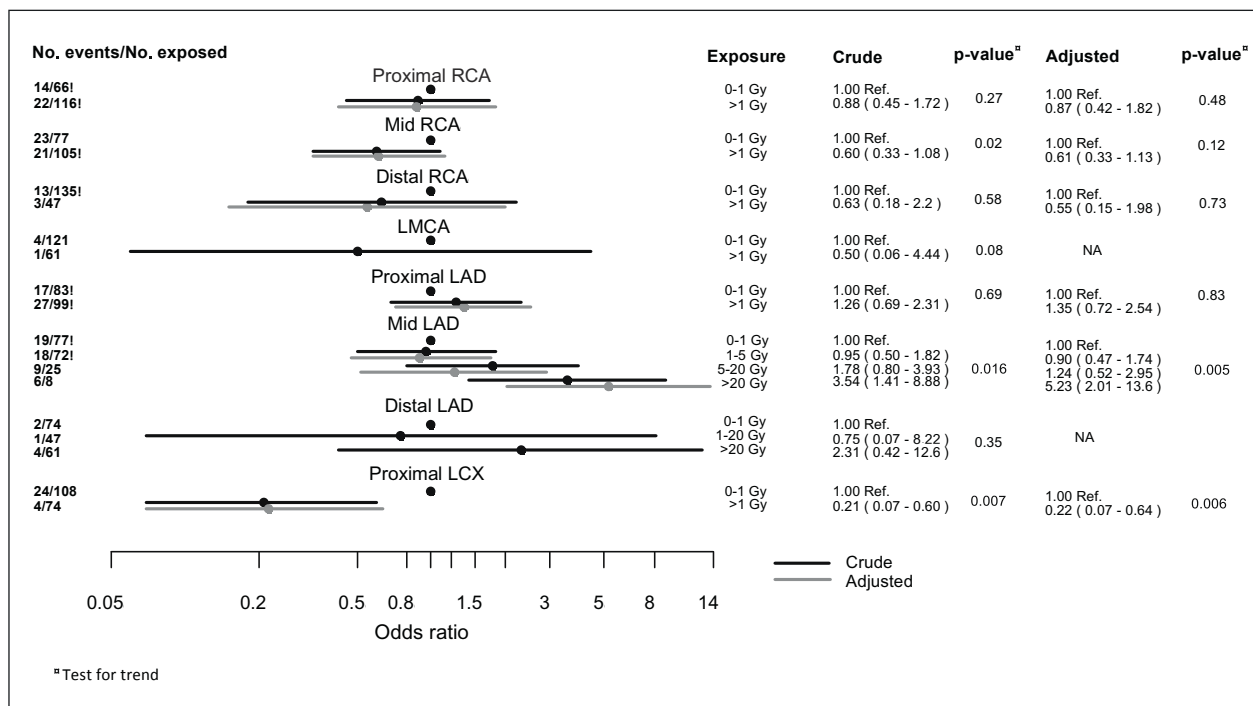
bröst. En signifikant ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom sågs vid vänstersidig strålbehandling, HR 1.18 (95 % CI 1.06-1.31), Figur 1. Risken var ännu högre hos kvinnor med mer utbredd lymfkörtelmetastasering i armhålan samt hos kvinnor som också fick systemisk behandling med cytostatika och hormonella läkemedel. Den kumulativa incidensen var högre hos kvinnor som fått vänstersidig strålbehandling jämfört med högersidig strålbehandling redan de första åren efter behandling och skillnaden kvarstod vid längre uppföljningstid, Figur 2¹¹.

MER ÄN FÖRDUBBLAD RISK

I en annan av studierna undersöktes risk för lungcancer efter strålbehandling (manuskript). Kvinnor med bröstcancer som erhållit strålbehandling hade en drygt fördubblad risk för lungcancer jämfört med kvinnor utan bröstcancer, HR 2.35 (95 % CI 1.54-3.59). Kvinnor med bröstcancer som strålbehandlats hade högre kumulativ incidens av lungcancer jämfört med kvinnor med bröstcancer som inte strålbehandlats och kvinnor utan bröstcancer. Denna skillnad var märkbar fem år efter behandling och ökade med längre uppföljningstid. Lungcancer-specifik överlevnad var signifikant högre hos kvinnor med tidigare BC-diagnos jämfört med kvinnor utan tidigare BC.

Höga stråldoser till kranskärl är associerade till kranskärlsskada och är sannolikt den viktigaste förklaringen till den ökade risken för den hjärtsjukdom som observerats efter strålbehandling. Nuvarande dosrekommendationer vid strålbehandlingsplanering är baserade på medeldosen till

RISK FÖR KRANSKÄRLSINTERVENTION.



Figur 3. Odds ratio (OR) för kranskärlsintervention vid olika medeldoser till kranskärlssegment. Höger kranskärl (RCA), vänster kranskärls huvudstam (LMCA), vänster kranskärls främre nedåtgående gren (LAD), vänster kranskärls cirkumflexa gren (LCX), konfidensintervall (CI), Gray (Gy), referens (Ref), och ej tillämplig (NA).
^aJusterad för ålder vid bröstcancerdiagnos (BC), kalenderår för BC-diagnos, registreringsår i SCAAR, endokrin terapi, kemoterapi, BMI och rökstatus.

hela hjärtat, men då kranskärlen kan erhålla höga stråldoser trots att medelhjärtadosen ligger inom de dosrestriktioner som rekommenderas behövs separata dosrestriktioner för kranskärlen. I en av avhandlingens studier undersöktes sambandet mellan stråldos till kranskärlen och efterföljande interventionskrävande kranskärlsstenos¹². För att identifiera kvinnor som fått CT-dosplanerad (datortomografi) strålbehandling och därefter kranskärlsstenos samkördes bröstcancerregistren från Stockholm, Uppsala-Örebro och Norra regionen som mellan 1992 och 2012 med SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register). Totalt studerades 182 kvinnor och för dem ritades kranskärlen in i de CT-bilder som användes för dosplaneringen inför strålbehandlingen och delades in i mindre segment. Stråldoser till kranskärlsegmenten beräknades utifrån dosdistributionen i den ursprungliga strålplanen, och information angående lokalisering för kranskärlsstenos hämtades från SCAAR. Analyser utfördes för varje segment för sig och segment som erhöll doser < 1 Gy användes som referens. Huvudfyndet i studien var en femfaldigt ökad risk för en kliniskt relevant stenosis i mellersta LAD vid stråldoser över 20 Gy jämfört med doser < 1 Gy i detta segment, OR 5.23 (95 % CI 2.01-13.6), Figur 3¹².

KRANSKÄRL LOKALISERAS

Kranskärl är små strukturer och kan vara svåra att lokalisera i de CT-bilder som ligger till grund för strålbehandlingsplanering. För att bedöma den inter-individuella variationen då olika bedömare ritar in kranskärlen i CT-bilder

genomfördes en reproducerbarhets-studie i en grupp av 32 patienter¹³. Kranskärlen ritades in i patienternas dosplanerings-CT av tre onkologer oberoende av varandra, och spatiell skillnad i mm mellan de inritade kranskärlen samt variation i estimerad stråldos beräknades. Avståndet mellan centrum av de inritade kranskärlen var i median 1–4 mm för vänster kranskärl. För att bedöma variationen i dos beräknades ICC (intraclass correlation coefficient). ICC för medeldoser i vänster kranskärl varierade mellan 0,76 och 0,98 vilket talar för att skillnaderna i estimerade doser till största del berodde på variationer mellan patienter¹³.

Sammanfattningsvis kunde vi se att kvinnor som strålbehandlats fram till 2012 hade en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och lungcancer. Vi kunde också visa att höga doser till delar av kranskärlen är direkt kopplade till en ökad risk för kranskärlsstenos på platsen för den uppmätta dosen. Det var genomförbart att rita in kranskärl i patienternas CT-bilder vid strålbehandlingsplanering, då särskilt LAD som är det kranskärl som är utsatt för de högsta stråldoserna. I de två populationsbaserade studierna där BCBaSe-kohorten studerades hade vi inte tillgång till information angående behandlingstekniker och doser på individuell nivå, men de flesta fick sannolikt CT-dosplanerad strålbehandling given med tangentiella fält. Patienterna behandlades innan andningsstyrda strålbehandlingsregimer introducerades i Sverige och då dessa minskar dosen till hela hjärtat och LAD är det sannolikt att risken för ischemisk hjärtsjukdom är mindre när dessa används. Andningsstyrd behandling erbjuds dock idag inte till alla patienter och är

” Det är av stor vikt att i större utsträckning individualisera strålbehandlingen där vi behöver ta hänsyn till patient-specifika riskfaktorer för tumörrecidiv och långtidsbiverkningar.

inte heller alltid lämplig eller möjlig att genomföra. Resultaten från avhandlingen visar på vikten av att man implementerar dessa tekniker fullt ut och fortsätter att arbeta med att utveckla tekniker som sänker stråldosen till hjärtat och lungorna. Partiell strålbehandling ger avsevärt lägre hjärt-doser och är ett alternativ för vissa patientgrupper och för patienter med tumörer av lågrisk-karaktär kan man också överväga att avstå strålbehandling helt. Det är av stor vikt att i större utsträckning individualisera strålbehandlingen där vi behöver ta hänsyn till patient-specifika riskfaktorer för tumörrecidiv och långtidsbiverkningar. I likhet med medicinsk behandling av bröstcancer pågår flera studier där olika genuttryck studeras för kunna selektera fram de patienter som har större vinst av strålbehandling och dessa metoder kan komma att bli ett viktigt verktyg för att optimera behandlingen. Flera studier har visat att risken för både ischemisk hjärtsjukdom och lungcancer efter strålbehandling är betydligt högre hos rökare⁹, så ett aktivt arbete för att motivera patienter till rökstopp är också av yttersta vikt.

REFERENSER:

1. ancer i siffror 2018. The Swedish National Board of Health and Welfare. [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>. Retrieved 18sep2019.
2. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. 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. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-106.
3. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. 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. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
4. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1444-55.
5. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
6. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):179-82.
7. 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. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):56-65.
8. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiother Oncol*. 2009;90(1):127-35.
9. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1641-9.
10. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. 2019;14(1):29.
11. Wennstig AK, Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Blomqvist C, Holmberg L, et al. Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large population-based cohort. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):10.
12. Wennstig AK, Garmo H, Isacson U, Gagliardi G, Rintela N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):40.
13. Wennstig AK, Garmo H, Hallstrom P, Nystrom PW, Edlund P, Blomqvist C, et al. Inter-observer variation in delineating the coronary arteries as organs at risk. *Radiother Oncol*. 2017;122(1):72-8.

ANNA-KARIN WENNSTIG, SPECIALIST INOM ONKOLOGI, ÖVERLÄKARE PÅ ONKOLOGI-KLINIKEN VID SUNDSVALLS SJUKHUS, ANNA-KARIN.WENNSTIG@UMU.SE

