

Uticaj volumena dojke i starosne dobi na nastanak težih oblika radijacionog dermatitisa kao komplikacije postoperativne 3D-konformalne zračne terapije dojke - iskustvo jednog centra

The influence of breast volume and age on the occurrence of severe forms of radiation dermatitis as a complication of postoperative 3D-conformal radiotherapy of the breast - one center experience

Bojan Radojičić^{1,2}, Mirko Dolić^{3,4}, Marija Radojičić^{1,5}

1-Vojnomedicinska akademija, Institut za radiologiju, Odeljenje za radioterapiju, Beograd

2-VISAN, Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija, Beograd

3-Vojnomedicinska akademija, Klinika za psihijatriju, Beograd

4-Ordinacija „Psiheja“, Beograd

5-Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“, Beograd

Bojan Radojicic^{1,2}, Mirko Dolic^{3,4}, Marija Radojicic^{1,5}

1-Military Medical Academy, Institute of Radiology, Department of Radiotherapy, Belgrade, Serbia

2-VISAN College of Applied Studies for Health and Sanitation, Belgrade, Serbia

3-Military Medical Academy, Psychiatry Clinic, Belgrade, Serbia

4-Doctor's Office „Psiheja“, Belgrade, Serbia

5-Health Center „Dr Simo Milošević“, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN: 29.07.2024.

PRIHVAĆEN: 17.12.2024.

RECEIVED: 29.07.2024.

ACCEPTED: 17.12.2024.

APSTRAKT

Cilj. U svetu incidenca raka dojke je u stalnom porastu i po rezultatima GLOBOCAN-a 2022 u populaciji žena rak dojke je na prvom mestu po incidenci i na drugom mestu po mortalitetu. Savremeni pristup lečenja raka dojke je multidisciplinarni. Primenjuju se hirurgija, lekovi i radioterapija, kao i njihove kombinacije u redosledu koji zavisi od stadijuma bolesti, opšteg stanja, komorbiditeta. Rezultati dosadašnjih studija su dokazali da kod selekcionisanih pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju između parcijalne resekcije praćene zračnom terapijom i mastektomije, čime je rapidno povećan broj poštenih operacija. S tim u vezi postoperativna radioterapija ostatka dojke postaje izazov da se sprovede sa što manje posledica po okolne organe (srce i pluća), ali isto tako da se minimiziraju rane i kasne reakcije kože. Koža je organ koji pri zračenju biva ozračen gotovo istom dozom kao i sama dojka

ABSTRACT

Objective. Worldwide, breast cancer incidence is steadily rising. According to GLOBOCAN 2022, it ranks first in occurrence and second in mortality among women. The modern approach to breast cancer treatment is multidisciplinary. Surgery, drugs and radiotherapy, as well as their combinations, are applied in the order that depends on the stage of the disease, general condition, comorbidities. The results of previous studies have proven that in selected patients with early breast cancer there is no statistically significant difference in overall survival between partial resection followed by radiation therapy and mastectomy, which rapidly increased the number of breast conserving surgery. In this regard, it is a challenge to carry out postoperative radiotherapy of the breast with as few consequences as possible for the surrounding organs (heart and lungs), but also to minimize early and late reactions of the skin as well as the breast itself and, accordingly, radiation dermatitis (RD) is the most common

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Bojan Radojičić, VISAN, Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija, Tošin Bunar 7a, 11000 Beograd, Tel. 066 466 700, I-mejl: drbojan.r@gmail.com; drbojanradojicic@gmail.com

Bojan Radojicic, VISAN College of Applied Studies for Health and Sanitation, Tošin Bunar 7a, 11000, Belgrade, Serbia, Phone +381 66 466 700, E-mail: drbojan.r@gmail.com; drbojanradojicic@gmail.com

i shodno tome radiodermatitis (RD) je najčešća komplikacija koja se javlja kod pacijentkinja lečenih radioterapijom. Cilj rada je bio da se utvrdi da li kod 3D konformalne radioterapije dojke volumen dojki i starosna dob imaju uticaj na nastanak težih oblika akutne kožne toksičnosti.

Metode. Istraživanje je obavljeno na odeljenju radioterapije Instituta za radiologiju Vojnomedicinske akademije Beograd, a studija je imala retrospektivno-prospektivni karakter. Studija je obuhvatila analizu podataka 42 pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovani rani karcinom dojke. Nakon što im je učinjena poštena operacija, sa ili bez adjuvantne hemoterapije, konzilijarno su upućene na dalje lečenje postoperativnom zračnom terapijom.

Rezultati. Sve pacijentkinje (100%) su imale kožnu reakciju. Kako je lečenje napredovalo i RD se pojavljivao ili pogoršavao, postojala je tendencija povećanja intenziteta znakova i simptoma. Procenat lakih oblika RD (gr I) iznosio je 52,4%, umerenih (gr II) 35,7%, srednje teških (gr III) 11,9%, dok teških oblika u vidu nekroza i ulceracija nije bilo. Prosečna zapremina (volumen) dojke kod RD gradus I je bila 1542ml, gr II 1698ml, gr III 1988ml. Prosečna starost ispitanica sa akutnim RD gradus I je 66 godina, gr II 64godine i gr III 58 godina.

Zaključak. Primenom 3D konformalne tehnike kod lokalne postoperativne zračne terapije dojke u standardnom režimu frakcionisanja u supinacionom položaju volumen dojki i starosna dob nemaju statistički značaj za nastanak težih oblika radiodermatitisa.

Cljučne reči: neoplazme dojke; radioterapija, konformalna; radiodermatitis

UVOD

U svetu incidenca raka dojke je u stalnom porastu i po rezultatima GLOBOCAN-a 2022 je u ženskoj populaciji na prvom mestu sa 2,3 miliona novoobolelih¹. U Srbiji je prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ rak dojke najčešći maligni tumor i vodeći uzrok smrti kod žena sa godišnje 4447 novoobolelih i 1765 umrlih². Na faktore rizika donekle se može delovati promenom načina života, a na stopu mortaliteta najpre sa preventivnim pregledima tj. skrining mamografijom. Rano otkrivanje raka dojke je najvažniji faktor u lečenju, odnosno izlečenju. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je 2009. godine sačinilo Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke i u rutinsku praksu zvanično uvelo skrining raka dojke³. Lečenje je multidisciplinarno. Primenjuju se hirurgija, lekovi i radioterapija, odnosno njihovo kombinovanje u redosledu koji zavisi od stadijuma bolesti, opšteg stanja, komorbiditeta. Danas sve veća dostupnost inovativnih lekova uz medijsku popularizaciju skrininga daju nadu u smanjenje stope mortaliteta.

Rezultati dosadašnjih studija su pokazali da kod većine pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke prilikom hirurškog

complication that occurs in patients treated with radiotherapy. The aim of the study was to determine whether breast volume and age have an influence on the occurrence of more severe forms of acute skin toxicity.

Methods. The research was conducted at the Radiotherapy Department of the Radiology Institute of the Military Medical Academy in Belgrade, and the study had a retrospective-prospective character. The study included data analysis of 42 patients who were diagnosed with early breast cancer. After a breast conserving surgery was performed on them, with or without adjuvant chemotherapy, they were advised to undergo further treatment with postoperative radiation therapy.

Results. All patients (100%) had a skin reaction. As treatment progressed and RD appeared or worsened, there was a tendency to increase in intensity of signs and symptoms. The percentage of mild forms of RD (gr I) was 52.4%, moderate (gr II) 35.7%, medium severe (gr III) 11.9%, while there were no severe forms in the form of necrosis and ulceration. The average breast volume in RD grade I was 1542ml, grade II 1698ml, grade III 1988ml. The average age of subjects with acute RD is 66 years for grade I, 64 years for grade II, and 58 years for grade III.

Conclusion. Using the 3D conformal technique, in local postoperative radiation therapy of the breast in the standard mode of fractionation in the supination position, breast volume and age have no statistical significance on the degree of acute skin toxicity.

Key words: breast neoplasms; radiotherapy, conformal; radiodermatitis.

lečenja mastektomija nije metoda izbora. U meta analizi Gabrijele de La Kruza i saradnika, na uzorku od preko 1,8 miliona, zaključeno je da je ukupno preživljavanje veće kod pacijentkinja sa parcijalnom resekcijom praćenom postoperativnom zračnom terapijom u odnosu na mastektomiju⁴. Metaanaliza EBCTCG iz 2011. godine je pokazala da postoperativna RT nakon poštena operacije smanjuje 5-godišnji rizik za pojavu LR sa 35% na 19,3% (apsolutna redukcija je 16,7%), dok je 15-godišnji rizik od umiranja od karcinoma dojke smanjen sa 25,2% na 21,4% (apsolutna redukcija 3,8%)⁵. S obzirom na to da sve veći broj poštenih hirurških operacija, postoperativna radioterapija ostatka dojke predstavlja svakodnevni izazov da se sprovede sa što manje posledica po okolne organe (srce i pluća), ali isto tako da se umanje rane i kasne reakcije kože koje za posledicu mogu imati kozmetički defekt u vidu retrakcije i fibroze.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obavljeno na odeljenju radioterapije Instituta za radiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, a studija je imala retrospektivno-prospektivni karakter. Studija

je obuhvatila analizu podataka 42 pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovano rani karcinom dojke. Nakon što im je učinjena poštena operacija, sa adjuvantnom hemoterapijom ili bez nje, konzilijarno su upućene na dalje lečenje postoperativnom zračnom terapijom. Radioterapija je sprovedena po 3D-CRT protokolu u standardnom režimu frakcionisanja od 2 Gy dnevno u ukupnoj TD 50 Gy tokom 5 nedelja na celu dojku uz boost od 10 Gy tokom 5 dana na ležište tumora^{6,7}. Za konturisanje zračnih volumena CTV (clinical target volume), PTV (planning target volume) i organa u riziku (OAR) korišćene su standardizovane preporuke Međunarodne komisije za radijacione jedinice i mere (International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU 50, ICRU 62)⁸. Procena stepena reakcije kože vršilo se prema kriterijumima NCI CTCAE v5.0 (National Cancer Institute - Common terminology Criteria for Adverse Events)⁹. Gradusi akutnog radiodermatitisa CTCAE v5.0 su bili:

- Gradus I - slab eritem ili suva deskvamacija;
- Gradus II - umeren do izražen eritem ili pečatasta vlažna deskvamacija uglavnom u pregibima, umereni edem;
- Gradus III - slivena vlažna deskvamacija van pregiba i nabora, krvarenje izazvano minimalnom traumom;
- Gradus IV - nekroza ili ulceracija kože cele debljine dermisa, spontano krvarenje iz promene.

Najveći evidentirani gradus predstavlja stepen reakcije koji se beleži i ulazi u statističku obradu. Osim redovnom higijenom i hladnim suvim oblogama koža nije tretirana nikakvim preparatima. Po pojavi vlažne deskvamacije ista je sanirana antiseptičnom bojom (Gentiana violet sol 0.1%)

Statistička obrada podataka. Distribucije numeričkih varijabli statistički značajno odstupaju od normalne te je za opis korišćena Medijana (Me) i Interkvartilni rang (IQR). Razlike su testirane Kruskal Wallis testom. Nivo verovatnoće $p \leq 0,05$ smatran je statistički značajnim. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem SPSS for Windows, ver. 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)

REZULTATI

U analizu je uključeno $N = 42$ ispitanice, od kojih 52,4% ima gradus I radiodermatitisa, 35,7% gradus II, 11,9% gradus III (Tabela 1). Prosečan volumen dojki svih ispitanica iznosi $Me = 1664$.ml (IQR = 538.5). Prosečan volume dojki ispitanica u gradusu I iznosi $Me = 1542$.ml (IQR = 476.25), onih u gradusu II $Me = 1698$.ml (IQR = 584), dok je najveći prosečni volume dojki ispitanica u III stadijumu radiodermatitisa $Me = 1988$.ml (IQR = 245). Kruskal Wallis test nije pokazao da postoji statistički značajna razlika u incidenci radiodermatitisa u odnosu na volumen dojki (KW = 3.03, $p = 0.219$).

Tabela 1. Volumen dojki (ml) i gradus radiodermatitisa.

	I	II	III	IV	Svi
N	22	15	5	0	42
%	52,4%	35,7%	11,9%	0%	100%
Median	1542	1698	1988	-	1664
IQR	476.25	584	245	-	538.5

Kruskal Wallis Test = 3.03, $p = 0.219$.

U istraživanje su uključene ispitanice starosti Min = 48 do Max = 75 godina. Prosečna starost ispitanica u gradusu I iznosi $Me = 66$ godina (IQR = 15) (Tabela 2). Nešto mlađe su ispitanice sa gradusom II $Me = 64$ godina (IQR = 17), dok su najmlađe ispitanice sa gradusom III radiodermatitisa $Me = 58$. (IQR = 7.5). Kruskal Wallis test nije pokazao da postoji statistički značajna razlika u incidenci radiodermatitisa u odnosu na prosečnu starostnu dob ispitanica (KW = 1.94, $p = 0.379$).

Tabela 2. Starost ispitanica gradus radiodermatitisa.

	I	II	III	IV	Svi
N	22	15	5	0	42
%	52,4%	35,7%	11,9%	0%	100%
Median	66	64	58	-	65
IQR	15	17	7.5	-	16.25

Kruskal Wallis Test = 1.94, $p = 0.379$

DISKUSIJA

Koža čoveka se sastoji iz tri sloja: epiderma, derma i hipoderma. U sastav epiderma ulaze slojevi ćelija različite starosti koji potiču od bazalnog (germinativnog) sloja. U dermu se nalaze završeci krvnih sudova i nerava, lojne i znojne žlezde u gustoj mreži kolagenih vlakana koja daje mehaničku stabilnost koži, dok hipoderm predstavlja uglavnom masno tkivo razdvojeno fibroznim septama sa krvnim i limfnim sudovima, nervima i korenovima dlaka¹⁰.

Radioterapija izaziva biohemijske promene unutar ćelija svih slojeva kože, ali najznačajnija su oštećenja sinteze DNK u bazalnom sloju iz koga se obnavlja epiderm. Tako oštećene ćelije izumiru, a oštećenje kože nastaje u trenutku kada repopulacija bazalnog sloja ne može da nadomesti broj ćelija uništenih zračenjem. Oštećene ćelije pokreću reakciju zapaljenja sa znacima eritema, edema, toplote, ali istovremeno i derm reaguje oštećenjem mikrocirkulacije sa nagomilavanjem leukocita i mastocita, a pod uticajem citokina i hemokina. Reakcijom svih slojeva kože javlja se aseptično zapaljenje odnosno radijacioni dermatitis. Klinički simptomi akutnog radijacionog dermatitisa javljaju se u obliku slabog eritema i epilacije 7-10 dana od početka zračenja i aplikovane doze od 6-10 Gy, definisanog eritema i hiperpigmentacije nakon 2-3 nedelje i doze 12-20 Gy, suve deskvamacije nakon 3-4 nedelje i aplikovane doze 20-25 Gy, vlažna deskvamacija nakon 4 nedelje i aplikovane doze 30-40 Gy i ulceracija nakon pete ne-

delje i doze od min 40 Gy. Akutna kožna toksičnost nastaje najčešće oko petnaestog dana od početka zračne terapije i korelira sa vremenom koje je potrebno da oštećene bazalne ćelije dospeju na površinu. Simptomi uključuju edem, suvoću, pečenje, svrab, ostljivost, bol¹¹. Reakcija napreduje sa daljim tokom zračenja i traje dve do četiri nedelje od poslednje zračne seanse, kada dolazi do rezolucije usled repopulacije epidermalnih keratinocita.

Brojni faktori utiču na pojavu reakcije na zračnu terapiju, ali se generalno mogu svrstati u dve grupe: unutrašnje faktore - godište, pol, gojaznost, prisustvo implanta, komorbiditete (DM, sistemske bolesti vezivnog tkiva) i spoljašnje faktore - dnevna doza, ukupno aplikovana doza, način frakcionisanja, vrsta zračenja, kvalitet zračnog snopa, konkomitantna hemioterapija¹².

Postoperativna 3D konformalna zračna terapija dojke se obavlja na linearnim akceleratorima uz planiranje na savremenim sistemima na kojima je moguće homogenizovati propisanu dozu bez „vrućih polja“¹³. To znači da se kod pacijentkinja ne očekuje reakcija kože zbog prezračivanja. Ono što kod voluminoznih i pendularnih dojki zračenih u supinatornom položaju pravi neželjeni efekat jeste sama dojka sa jedne strane i koža gornjeg dela trbuha sa druge, na koji ona nalaže. Njihov bliski kontakt dovodi do međusobnog bolus efekta, što rezultira intenzivnijom reakcijom kože najčešće u vidu vlažne deskvamacije regije inframamarnog sulkusa dojke. To su inače regije koje su predilekciona mesta intertriga, lokalizovanog dermatitisa nastalog usled mehaničkog trenja kože o kožu uz pogodne faktore kao što su toplota, vlažna sredina, povišeni PH kože. U kasnijem toku može se dogoditi superinfekcija saprofitnim i patogenim mikroorganizmima što dodatno komplikuje zalečenje. Sličan efekat nastaje i u predelu aksilarnog nabora kod izrazito voluminoznih dojki gde takođe postoji dodir dve kožne površine sa sličnom kožnom reakcijom.

Osnovni cilj našeg ispitivanja je bio pokazati da li i u kojoj meri volumen dojke i starosna dob utiču na stepen radiodermatitisa kod primene 3D konformalne radioterapije. Kako je lečenje napredovalo i RD se pojavljivao i pogoršavao, postojala je tendencija povećanja intenziteta znakova i simptoma u vidu osetljivosti, nelagodnosti, svraba, peckanja i toplote, suve i vlažne deskvamacije. U našoj studiji od ukupno 42 zračene pacijentkinje sve su imale neki oblik kožne reakcije, ali nijedna nije imala RD gradus IV. U kohortnoj studiji Kavalkaneta i saradnika iz 2024. godine incidenca za nastanak nekog oblika RD je 98,2%¹⁴. Slični rezultati sa incidencom za RD preko 95% su dobijeni i u studiji Singa iz 2016. godine¹⁵. Kog stepena će se razviti reakcija je individualna stvar, ali potencijalni rizik za pojavu i razvoj umerene do izražene kožne reakcije po studiji Salvoa i saradnika iz 2010. godine ima oko 85% pacijenata od kojih 10-15% progredira u vlažnu deskvamaciju¹⁶, što su rezultati slični kao i u našoj studiji, gde procenat lakših i umerenih oblika akutnog RD iznosi 88,1%, dok se slivena vlažna deskvamacija javila kod 11,9% pacijentkinja.

U našem ispitivanju sve ispitanice su imale volumen ozračene dojke veći od 1000 ml, u rasponu od 1065 ml do 2387 ml. Statistička analiza nije pokazala je da postoji statistička povezanost između zapremine dojke i stepena reakcija, niti postojanje pozitivne korelacije između zapremine dojke i pojave vlažne deskvamacije.

Po izveštaju NCR starosna dob žena pri otkrivanju maligniteta dojke ima svoj vrhunac između 65. i 69. godine i lečenje u mnogome zavisi od opšteg stanja i komorbiditeta¹⁷. U našem ispitivanju prosečna starost ispitanica iznosila je 64 godine. Nije dokazana statistički značajna povezanost između stepena akutne kožne toksičnosti i godina starosti pacijentkinja, mada su rezultati pokazali da se vlažna deskvamacija nešto češće javljala kod mlađih žena sa voluminoznijim dojkama.

U zaključku, sve pacijentkinje zračene 3D-CDT tehnikom su imale neki oblik kožne reakcije na zračni tretman, ali sama toksičnost nije kompromitovala zračenje, odnosno nije uticala na nastanak pauze u zračnom tretmanu tako da su svi tretmani su završeni u kontinuitetu (bez prekida). U našem istraživanju primenom 3D konformalne tehnike kod lokalne postoperativne zračne terapije ranog karcinoma dojke u standardnom režimu frakcionisanja i u supinacionom položaju, volumen dojki i starosna dob nisu pokazali statističku značajnost na stepen akutne kožne toksičnosti. Postoje naprednije tehnike, ali 3D konformalna terapija predstavlja zlatni standard u radioterapijskom lečenju raka dojke, kojom se dobija pravilna distribucija doze unutar zračnog volumena, ali i adekvatna zaštita okolnih organa i na taj način prevenira nastanak težih komplikacija samog zračnog tretmana.

LITERATURA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-63.
2. Miljuš D, Živković S, Božić Z. Maligni tumori u Republici Srbiji 2021. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2023.
3. Nacionalni program za prevenciju raka dojke. Službeni glasnik Republike Srbije, broj 15/09. Beograd: Službeni glasnik, 2009.
4. Gabriel de LK, Manish K, Diego CM, et al. Does breast-conserving surgery with radiotherapy have a better survival than mastectomy? A meta-analysis of more than 1,500,000 patients. *Ann Surg Onc* 2022; 29: 6163-88.
5. Early Breast Cancer Trialists Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after BCS on 10 years recurrence and 15 year breast cancer death: meta analysis of individual patient data for 10801 woman in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16.
6. Milašinović G, Džodić R, Mladenović J, ur.; Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
7. Plešinac V, ur.; Radne grupe za izradu nacionalnih radioterapijskih protokola za lečenje malignoma. Nacionalni radioterapijski protokol za lečenje malignoma. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2022.
8. Morgan-Fletcher SR. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Report 62. ICRU, pp. ix+52, 1999 (ICRU Bethesda, MD). *Brit J Radiol* 2001; 74: 209-99. Book review. (doi: 10.1259/bjr.74.879.740294).
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. November 27, 2017. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2017. (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
10. Andjelkovic Z. Histologija: tekst i atlas. Beograd: Data medika, 2021.
11. Browen KR, Rzucidlo E. Acute and chronic radiation injury. *J Vasc Surg* 2012; 55: 627.
12. Kole A, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solution. *Breast Cancer* 2017; 9: 313-23.
13. Hoskin P. Radiotherapy in practice: external beam therapy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
14. Cavalcate LG, Domingues R, Batista de Oliveira Jr, et al. Incidence of radiodermatitis and factors associated with its severity in women with breast cancer: a cohort study. *An Bras Dermatol* 2024; 99: 57-65.
15. Sing M, Alavi A, Wong R, et al. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 277-92.
16. Salvo N, Barnes E, J van Draanen, et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010; 17: 94-112.
17. National cancer registration statistics, England: 2016. Newport: Office for National Statistics, 2018. (www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatistics-england/final2016).