

# Strålebehandling til kvinner med brystkreft

Endring av venstre ventrikkels  
ejeksjonsfraksjon (LVEF) gjennom et  
behandlingsforløp med strålebehandling, målt med  
den nukleærmedisinske metoden  
planar MUGA- scan



Jeanett Hoff Antonsen

Masterprogram i helsefag  
Studieretning RAB- fag (Radiograf/Audiograf/Bioingeniør)  
Institutt for samfunnsmedisinske fag  
Det medisinsk- odontologiske fakultet  
Universitetet i Bergen  
Vår 2011

# Forord

Arbeidet med denne masteroppgaven har vært tidkrevende og spennende. Jeg har siden endt bachelorgrad i bioingeniørfag fra HIST i 2005 jobbet ved Avdeling for Nukleærmedisin, St. Olavs Hospital. Det ble etter hvert klart for meg at jeg ville gå videre med mastergrad innen nukleærmedisin. Valget ble Masterprogram i helsefag (RAB) ved Universitetet i Bergen, som viste seg å være et godt valg når man ønsker å skreddersy sitt eget masterprogram. Jeg begynte på studiet høsten 2008. Gjennom mitt arbeid på nukleærmedisin kom jeg i kontakt med mange pasienter fra en studie i regi av Kreftavdelingen; Strålestudien. De kom til oss til gjentatte målinger av hjertefunksjonen, og jeg tok dermed kontakt med Steinar Lundgren, for å spørre om dette var noe man kunne bygge videre på til en masteroppgave. Responsen var positiv, og han ble etterhvert min veileder. Selve datainnsamlingen viste seg å bli det som skulle ta lengst tid, da de fleste av pasientene ikke var ferdige med sin oppfølging da jeg kom i gang. Så det ble en del venting, siden studien strakk seg over en toårsperiode. Jeg hadde også ett år fødselspermisjon i løpet av denne perioden.

## Takk til

- *Unimed Innovation AS sitt forskningsfond 2008, for forskningsmidler (120 000 NOK)*
- *St. Olav Hospital 2009, for forskningsmidler (110 000 NOK)*
- *St. Olavs Hospital 2010, for Slutføringsstipend (50 000 NOK)*
- *Overlege, professor dr.med, Steinar Lundgren, for god veiledning og hjelp!*
- *Forhenværende og nåværende avdelingleder ved Avdeling for Nukleærmedisin, St. Olavs Hospital, Aud Hvidsten og Marianne L. Stokkan for tilrettelegging og støtte*
- *Overlege i nukleærmedisin Harald Johnsen for god statistisk hjelp*
- *Klinikksjef ved bildediagnostikk, St. Olavs Hospital, Karin Isaksen Steen for støtte og anbefalninger i stipendsøknader*
- *Min kjære samboer Hogne Nersund Larsen for uvurderlig hjelp og støtte*
- *Familie og svigerfamilie for god oppmuntring*
- *Sønnene mine, Edin (9) og Lorian (1,5) for å bare være til i denne verden!*

Trondheim 16/5-2011

Jeanett Hoff Antonsen

# INNHOLDSFORTEGNELSE

1	INTRODUKSJON.....	- 1 -
1.1	Presentasjon av tema .....	- 1 -
1.2	Oppgavens hensikt og hypoteser.....	- 3 -
1.3	Oppgavens struktur .....	- 4 -
2	TEORETISK FORANKRING.....	- 5 -
2.1	Brystkreft (Cancer mammae).....	- 5 -
2.2	Hjertet (myokard) og LVEF .....	- 6 -
2.2.1	Kardiotoksitet og LVEF .....	- 8 -
2.2.2	Metodeusikkerhet ved måling av LVEF ved MUGA-scan .....	- 8 -
2.3	Brystkreftbehandling og kardiotoksitet .....	- 9 -
2.3.1	Strålebehandling (RT) og kardiotoksitet .....	- 12 -
2.3.2	Cytostatika og kardiotoksitet: antracykliner og taxaner .....	- 15 -
2.3.3	Herceptin (trastuzumab) og kardiotoksitet .....	- 19 -
2.3.4	Kardiotoksisk overvåkning med MUGA-scan.....	- 23 -
2.3.5	Gammakamera.....	- 26 -
3	METODE.....	- 27 -
3.1	Forskningsdesign .....	- 27 -
3.2	Populasjonsutvalg.....	- 27 -
3.3	Behandlingsregime for pasientene i Strålestudien.....	- 29 -
3.3.1	Strålebehandling (RT) .....	- 29 -
3.3.2	Herceptinbehandling .....	- 29 -
3.3.3	FEC-terapi .....	- 30 -
3.4	Undersøkellesmetode: MUGA-scan.....	- 31 -
3.5	Variabler og målenivå .....	- 32 -
3.6	Innsamling av datamateriale .....	- 33 -
3.7	Analyse av datamateriale .....	- 34 -
3.8	Etiske aspekter .....	- 38 -
4	RESULTATER.....	- 39 -
4.1	Pasientkarakteristika .....	- 39 -
4.2	Endring i LVEF?.....	- 45 -
4.2.1	Endres LVEF i løpet av behandlingen?.....	- 45 -
4.2.2	Sideforskjell i endring av LVEF? .....	- 46 -
4.2.3	Behandlingskategori i forhold til endring i LVEF .....	- 47 -
4.2.4	Sideforskjeller innad i behandlingskategoriene? .....	- 49 -
4.2.5	Nedgang i LVEF < -2 % .....	- 51 -
4.2.6	Signifikant nedgang i LVEF ≤ - 6 % .....	- 52 -
4.2.7	Utvikling av kardiotoksitet.....	- 53 -
5	DISKUSJON.....	- 54 -
5.1	Beskrivelse av utvalget.....	- 54 -
5.2	Interferende del av resultatene .....	- 56 -
5.2.1	Endret LVEF seg i løpet av oppfølgingsperioden? .....	- 56 -
5.2.2	Var det sideforskjeller i endring av LVEF? .....	- 56 -
5.2.3	Hadde behandlingskategori innvirkning på LVEF <sub>e</sub> ? .....	- 57 -
5.2.4	Var det sideforskjeller innad i behandlingskategoriene? .....	- 57 -
5.2.5	Fant man nedgang i LVEF og tegn til kardiotoksitet?.....	- 58 -
5.2.6	Diskusjon av metode .....	- 60 -
6	KONKLUSJON.....	- 64 -
7	REFERANSER.....	- 65 -
8	VEDLEGG .....	- 71 -
8.1	VEDLEGG 1: Godkjennelse av masteroppgaven fra REK-Midt -Norge.....	- 71 -
8.2	VEDLEGG 2: Godkjennelse av innsamling av datamateriale fra NSD.....	- 72 -
8.3	VEDLEGG 3: TNM- klassifikasjonen for brystkrefttumorer (NBCG, 2010/2011) ...	- 74 -
8.4	VEDLEGG 4: Oppdaterte retningslinjer fra NBCG om adjuvant behandling ved brystkreft.....	- 77 -
8.5	VEDLEGG 5: Diverse utskrifter fra SPSS .....	- 79 -
8.6	Vedlegg 6: ANOVA- Univariate Analysis of Variance.....	- 84 -

## FIGURER

1. Utvikling i insidens, mortalitet og 5-års overlevelse ved brystkreft hos kvinner i Norge fra 1965 til 2008.....	-1-
2. Tverrsnitt av brystet.....	-5-
3. Tverrsnitt av hjertemuskelen.....	-6-
4. NBCG's retningslinjer for adjuvant behandling av brystkreft.....	-10-
5. CT-bilde som illustrerer hjertets plassering i forhold til brystet.....	-13-
6. Strukturformel for antracyklinene Doxorubicin og Epirubicin.....	-17-
7. Strukturformel for taksanene Paclitaxel og Docetaxel.....	-18-
8. Signaloverføring av HER-1-4 og virkningsmekanismene for Herceptin.....	-20-
9. Kvantitativ analyse av gated planar MUGA-scan.....	-24-
10. Nukleærmedisinsk bilde av hjertemuskelen ved MUGA-scan.....	-25-
11. Oppbygging av gammakamera.....	-26-
12. Fylkesvis fordeling av de 248 pasientene i Strålestudien.....	-28-
13. Kontroll av LVEF under Herceptinbehandling.....	-30-
14. Eksempel på ferdig bilderapport fra MUGA-scan.....	-31-
15. Fordeling av baseline- LVEF og LVEF <sub>12</sub> for hver pasient.....	-40-
16. Histogram over målinger av LVEF <sub>0</sub> .....	-41-
17. Histogram over målinger av LVEF <sub>12</sub> .....	-41-
18. Utvikling i LVEF basert på gjennomsnitt ved de ulike måletidspunktene.....	-42-
19. Alder i forhold til baseline-LVEF.....	-43-
20. Alder i forhold til endring i LVEF.....	-43-
21. Fordeling av pasienter i de ulike behandlingkategoriene.....	-44-
22. Sidefordeling innad i de ulike behandlingkategoriene.....	-44-
23. Endringer i LVEF ved høyre- versus venstre-sidigbrystkreft.....	-46-
24. Gjennomsnittlig LVEF <sub>0</sub> og LVEF <sub>12</sub> i de ulike behandlingkategoriene.....	-48-

## TABELLER

4.1: Målinger av LVEF ved ulike tidspunkt.....	-39-
4.2: T-test for ett utvalg, testing av hypotese 1.....	-45-
4.3: To-utvalgs uavhengig T-test for hypotese 2.....	-47-
4.4: En-veis ANOVA-test for de tre behandlingkategoriene i forhold til LVEF <sub>e</sub> .....	-48-
4.5: To-veis ANOVA- test for behandlingkategorier.....	-49-
4.6: De ulike behandlingkategorienes resultater fra T-test for uavhengige grupper.....	-50-
4.7: Oversikt over LVEF <sub>0</sub> og LVEF <sub>12</sub> , samt antall med nedgang, og signifikant nedgang, totalt sett og fordelt i de ulike behandlingkategoriene.....	-51-
4.8: Statistikk for de 32 pasientene med signifikant nedgang i LVEF.....	-52-
4.9: Antall pasienter med signifikant nedgang i LVEF per behandlingkategori.....	-52-
4.10: Frekvenstabell over signifikant nedgang + kardiotoxitet.....	-53-

## Forklaring av mye brukte forkortelser/begreper i oppgaven

- **Adjuvant (om behandling):** tilleggsbehandling
- **Angiogenese:** nydannelse av blodkar
- **Baseline:** her brukt om utgangspunkt før behandling er startet. Grunnverdi.
- **"Counts":** tellinger fra det radioaktive stoffet (ytterligere forklart s. 26)
- **CT:** Computer Tomografi (bildediagnostikk, radiologi)
- **Diastole:** Når hjertemuskelen slapper av og fylles med blod
- **EKG:** Elektrokardiografi. Måling av spenningsforskjeller i hjertemuskelen
- **Ekstracellulær:** som er utenfor/utenpå cellen
- **FEC:** Flourouracil, Epirubicin, Cyclophosphoramide. Kombinasjonsbehandling av 3 typer cellegift.
- **Gy:** måleenhet for ioniserende stråling
- **H<sub>0</sub>:** Nullhypotese om likhet. Brukes ved statistiske tester.
- **HER-2:** "Human Epidermal growth factor Receptor" type to (vekstfaktorreseptor, av betydning i behandling med Herceptin)
- **Herceptin:** (Trastuzumab). Immunterapeutisk medikament i brystkreftbehandling
- **Intracellulær:** som er inne i en celle
- **Kardiotoksitet:** "giftig" for hjertet
- **LVEF:** Left Ventricle Ejection Fraction (venstre ventrikkels ejsjonsfrasjon/pumpeeffekt). Normalverdi 50-75 % LVEF.
- **LVEF<sub>0</sub>:** Måling av LVEF før oppstart med behandling. Pasientens baseline-verdi
- **LVEF<sub>12</sub>:** Måling av LVEF 12 måneder etter behandlingsoppstart
- **LVEF<sub>e</sub>:** Endring i LVEF (LVEF<sub>12</sub>-LVEF<sub>0</sub>)
- **Nedgang i LVEF:** Med nedgang menes her negativ utvikling fra LVEF<sub>0</sub> til LVEF<sub>12</sub>
- **Neoadjuvant behandling:** tilleggsbehandling som gis før "hovedbehandling" som operasjon, og/eller strålebehandling
- **MR:** Magnetisk Resonans (bildediagnostikk, radiologi)
- **MUGA:** Multiple Gated Aquisition (bildediagnostikk, nukleærmedisin). Gjøres *planart* (ett bildefelt som står i ro) eller som *SPECT* (tomografi, to bildefelt som roterer rundt pasienten)
- **RT:** Radioterapi, strålebehandling, stråleterapi
- **RTG:** Røntgen (bildediagnostikk, radiologi)
- **Systole:** Når hjertemuskelen trekker seg sammen og pumper blod ut til kroppen
- **Systemisk behandling:** behandling som påvirker hele kroppen (i motsetning til lokal behandling)
- **Tracer,** tracers isotop, radioaktiv isotop som blandes med de naturlig forekommende isotopene av et grunnstoff og følger med dette i fysiske, kjemiske og biologiske prosesser
- **Ventrikkel:** Nedre hjertekamre; høyre og venstre.

(Forklaring av tilstander/sykdommer i hjertet sees på side 7)

**TITTEL:**

**Strålebehandling til kvinner med brystkreft  
Endring av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) gjennom et  
behandlingsforløp med strålebehandling, målt med den nukleærmedisinske  
metoden planar MUGA- scan**

**FORFATTER: Jeanett Hoff Antonsen**

**SEKSJON for RAB-fag (Radiograf/Audiograf/Bioingeniør)**

**ÅR: 2011**

## **Sammendrag**

*Bakgrunn:* Brystkreftbehandling som stråleterapi, kjemoterapi (cellegift) og immunterapi (Herceptin) har gitt bedre overlevelse, men det har vist seg at behandlingene samtidig kan være ødeleggende for hjertemuskelen.

*Mål:* Å finne ut om brystkreftpasienter fra Strålestudien ved St. Olavs Hospital får endringer i LVEF av potensiell kardiotoxisk behandling, ved å følge opp målinger av LVEF fra disse pasientene, utført med MUGA-scan.

*Design:* Kvantitativ, longitudinell populasjonsbasert studie med bruk av deskriptiv og interfererende statistikk. Også en retrospektiv intervensjonsstudie med parett design.

*Metode:* Med utgangspunkt i 248 pasienter fra Strålestudien hadde 218 av disse målinger av LVEF før og 12 måneder etter behandling, og dermed kunne inkluderes til videre undersøkelser. MUGA-scan er en nukleærmedisinsk metode som skal være egnet til å måle LVEF, med god korrelasjon til andre metoder.

*Resultater:* Strålebehandling alene gav ingen endring i LVEF, ei heller strålebehandling etterfulgt med FEC-terapi. T- tester påviste ikke laterale forskjeller ved brystkreft. ANOVA-test bekreftet at side ikke hadde noen betydning, men at tilleggsbehandling var avgjørende. Videre ANOVA-testing viste at det var tilleggsbehandling med Herceptin og FEC som gav endringer. 15 % av pasientene hadde signifikant nedgang i LVEF, og vi fant at 7 % utviklet kardiotoxitet. Behandling med Herceptin viste 3 ganger økt risiko for kardiotoxitet.

*Konklusjon:* Det ble funnet signifikant nedgang i LVEF hos pasienter tilleggsbehandlet med Herceptin og FEC, uten at det er mulig å konkludere om der er Herceptin alene, eller kombinasjonen Herceptin og FEC som gir nedgang. Behandling med Herceptin gir 3 ganger høyere risiko for kardiotoxitet.

*Nøkkelord:* brystkreft, strålebehandling, kjemoterapi, cellegift, Herceptin, kardiotoxitet, LVEF, MUGA

**TITLE:**

**Radiation therapy to women with breast cancer  
Changes in Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) throughout a therapeutic  
regime with radiation therapy for breast cancer, measured with the  
nuclearmedical method planar MUGA- scan**

**AUTHOR: Jeanett Hoff Antonsen**

**DEPARTMENT: Seksjon for RAB-fag (Radiograf/Audiograf/Bioingeniør)**

**YEAR: 2011**

## **Abstract**

*Background:* Breast cancer treatment like radiation therapy, chemotherapy (cytostatics) and immunotherapy (Herceptin) has improved overall survival rates, but these treatments have also shown a destructive effect on the cardiac muscle.

*Goal:* To investigate if breast cancer patients from the so-called "Strålestudie" at St. Olavs Hospital developed changes in LVEF from potentially cardiotoxic treatments, by investigating measurements of LVEF from these patients, monitored by MUGA-scans.

*Design:* A quantitative, longitudinal population based study using descriptive and interfering statistics. Also a retrospective intervention study with paired design.

*Method:* Based on 248 patients from the "Strålestudie", 218 of these had measurements of LVEF before and 12 months after treatment, and therefore could be included in further investigations. MUGA-scan is a nuclear medical method which is suitable for measurements of LVEF, with good correlation to other methods.

*Results:* Radiation therapy alone gave no significant changes in LVEF, neither did RT followed by FEC-therapy. T- Tests found no differences in laterality, but that adjuvant treatment is relevant. ANOVA testing also showed that laterality was insignificant, but that adjuvant treatment had an effect. Further ANOVA- testing showed that it was the supplementary treatment with Herceptin and FEC that caused these changes. 15 % of all patients had a significant decrease in LVEF, and 7 % developed cardiotoxicity. Herceptin gave 3 times increased risk of cardiotoxicity.

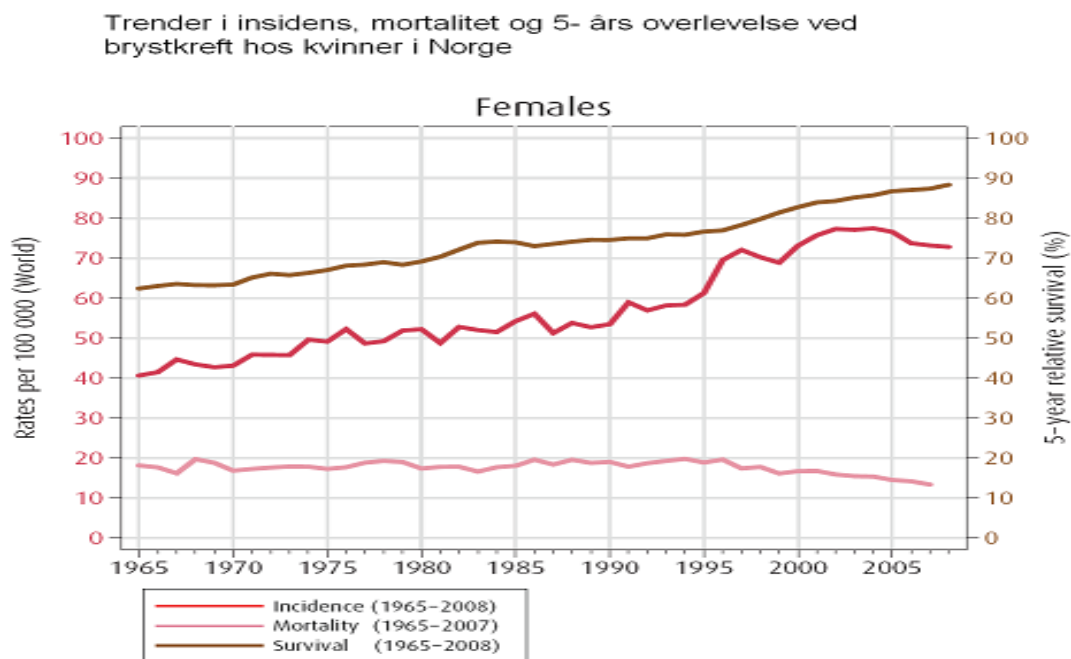
*Conclusion:* We found a significant decrease in LVEF with patients who received adjuvant treatment with Herceptin and FEC, but we could not conclude whether it is the Herceptin alone, or the combination of Herceptin and FEC, which causes the decrease. Treatment with Herceptin gave 3 times increased risk of developing cardiotoxicity.

*Keywords:* breast cancer, radiation therapy, chemotherapy, Herceptin, cardiotoxicity, LVEF, MUGA-scan

# 1 INTRODUKSJON

## 1.1 Presentasjon av tema

Brystkreft (lat.: Cancer mammae) er per i dag den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge og den vestlige verden (Norwegian Breast Cancer Group [NBCG], 2010/2011; Statistisk Sentralbyrå [SSB], 2010), og er etter hjerte - og kar-sykdommer den vanligste dødsårsaken (SSB, 2010). I 2008 var det 2753 kvinner (og 21 menn) som fikk stilt diagnosen (insidens), og per 31.12.08 var det 34 890 som levde med sykdommen (prevalens). I 2007 døde 662 kvinner av brystkreft, noe som utgjør nesten to kvinner per dag (Kreftregisteret, 2009a). Muligheten for helbredelse fra sykdommen er vanligvis god, og utsikten er bedre jo tidligere diagnosen stilles (Kreftforeningen, 2011; NBCG, 2010/2011). Insidens og relativ femårs-overlevelse (survival) har økt fra 65,2 % til 87,8 % fra perioden 1969-73 til perioden 2004-2008, samtidig som dødeligheten har gått ned (Kreftregisteret, 2009a; Figur 1). Dette skyldes at sykdommen generelt oppdages tidligere nå enn før, samt bedre behandlingsrutiner. Antall nye tilfeller økte etter 1995, sannsynligvis på grunn av innføring av mammografi-screening.



**Figur 1:** Utvikling i insidens, mortalitet og 5- års overlevelse ved brystkreft hos kvinner i Norge fra 1965 til 2008 (Kreftregisteret 2009b, med tillatelse).



Til tross for at bedre og mer effektive behandlingsmetoder ved brystkreft har gitt høyere overlevelsesrate, oppleves uønskede bivirkninger som kardiotoksitet hyppigere (Doyle et al., 2007). Strålebehandling (RT) mot brystregionen, spesielt ved venstresidig brystkreft, kan gi både tidlige og senere hjerteskader hvis deler av hjertet har vært med i strålefeltet (Goethals et al., 2002). I tillegg kan også enkelte typer cellegift (spesielt antrasykliner) og immunterapi (Herceptin) ha uønsket kardiotoksisk effekt på hjertet, og i verste fall medvirke til utvikling av hjertedysfunksjoner (Force, 2008; Hudis, 2002). En metode for å overvåke hjertefunksjonen er ved måling av LVEF<sup>1</sup> som er et mål på hjertets pumpeeffekt.

Kreftavdelingen ved St. Olavs Hospital i Trondheim har siden 2006 jobbet med en populasjonsbasert prospektiv studie, som blant annet registrerte bivirkninger av strålebehandling ved brystkreft, kalt Strålestudien. 248 kvinner ble inkludert, der *alle* fikk strålebehandling. En del fikk i tillegg behandling med cytostatika (antracykliner), hormoner og immunterapi (Herceptin), som er noen av flere vanlige tilleggsbehandlinger som benyttes ved brystkreft i dag. Hensikten med denne registreringen av bivirkninger i Strålestudien har blant annet vært å kunne sammenligne St. Olavs Hospital med andre sykehus i Norge og i utlandet. Pasientene har derfor vært gjennom regelmessige undersøkelser som blodprøver, planar MUGA-scan<sup>2</sup> (Multiple Gated Aquisition), ekkokardiografi (ultral lyd av hjertet), CT-thorax og spirometri (måling av lungefunksjon), samt klinisk undersøkelse og utfylling av spørreskjema angående egen opplevelse av helse.

Denne oppgaven vil ta for seg MUGA-scan som regelmessig måling av LVEF av disse pasientene. Det vil sees på om pasientenes LVEF endrer seg i løpet av strålebehandlingen, og om LVEF endrer seg avhengig av hvilken tilleggsbehandling pasientene eventuelt har fått.

---

<sup>1</sup> Left Ventricle Ejection Fraction (venstre ventrikkels ejectionsfraksjon, det vil si andel blod som pumpes ut av denne ventrikkelen i hvert hjerteslag, kalles også pumpeeffekt)

<sup>2</sup> MUGA: Nukleærmedisinsk metode for kvantifisering av kammervolum i hjertet ved hjelp av radioaktiv innmerkning av pasientns blodvolum (Rootwelt,2005)

## 1.2 Oppgavens hensikt og hypoteser

Hensikten med denne oppgaven er å se om man kan finne statistisk signifikante endringer i LVEF hos pasienter fra Strålestudien i løpet av en 12 måneders oppfølgingsperiode. Pasientene kategoriseres etter hvilken behandling de har fått, i tillegg til eventuell kirurgisk behandling:

- 1: Strålebehandling
- 2: Strålebehandling og FEC<sup>1</sup>
- 3: Strålebehandling, FEC og Hereceptin

Det skal også sees på hvorvidt lateralitet<sup>2</sup> er av betydning. Man skal se på pasientgruppen som en helhet, og pasientgruppen inndelt i de respektive behandlingskategorier. Det vil videre sees på om det er sammenheng mellom pasientenes alder og baseline-LVEF, samt eventuell endring i LVEF. Det vil også sees nærmere på om endringene er store nok til å klassifiseres som utvikling av kardiotoksitet hos disse pasientene.

Ut i fra oppgavens hensikt er det utledet følgende hypoteser (kun  $H_0$  er tatt med):

### **Hypotese 1:**

*$H_0$ : Det er ingen forskjell i LVEF fra baseline<sup>3</sup> til 12 måneder etter behandlingsstart*

### **Hypotese 2:**

*$H_0$ : Det er ingen sideforskjell i endring av LVEF 12 måneder etter behandlingsstart*

### **Hypotese 3:**

*$H_0$ : Det er ingen endring i LVEF innad i de ulike behandlingskategoriene*

### **Hypotese 4:**

*$H_0$ : Det er ingen sideforskjell i endring av LVEF i de ulike behandlingskategoriene*

---

<sup>1</sup> FEC: Kombinasjonsbehandling av tre typer cellegift: Fluorouracil, Epirubicin og Cyclophosphamide

<sup>2</sup> Lateralitet betyr side. I dette tilfellet menes om pasientene har venstre- eller høyresidig brystkreft

<sup>3</sup> Måling før behandlingsstart

### **1.3 Oppgavens struktur**

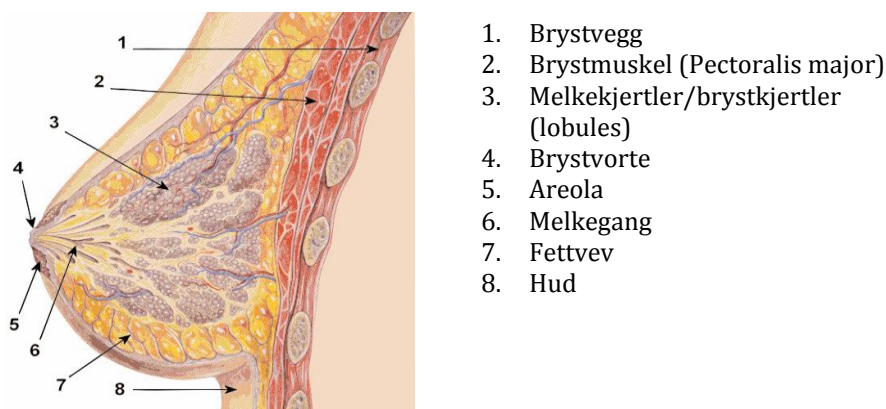
Oppgaven starter med en redegjøring av dens teoretiske forankring og tidligere forskning på området (kapittel 2), herunder grunnleggende teori om brystkreft, hjertetmuskelen og aktuelle sykdomstilstander i hjertet som er aktuelle i oppgavesammenheng, og teori om behandlingsregimet ved brystkreft i Norge i dag. De ulike behandlingene vil også vinkles inn mot kardiotoksitet. Det vil redegjøres for teoretiske prinsipper ved MUGA-scan, både selve undersøkelsen, den radioaktive innmerkingen og hvordan et gammakamera fungerer. Teoridelen etterfølges av metodedel (kapittel 3), der blant annet forskningsdesign og hvordan innsamling og bearbeidelse av datamaterialet til oppgaven skal utføres. Deretter presenteres resultatene (kapittel 4) fra analyseringen av datamaterialet og en tolkning av disse. I kapittel 5 følger diskusjon av resultater, oppgavens metode og anbefalinger til videre arbeid. Diskusjonen etterfølges av en konklusjon (kapittel 6).

## 2 TEORETISK FORANKRING

### 2.1 Brystkreft (Cancer mammae)

Brystkreft arter seg som en kul av ondartede kreftceller (lat: tumor), som regel utgått fra brystkjerteltev (se figur 2, pkt.3) (Jacobsen et al., 2001; Kreftforeningen, 2011). En ondartet tumor er ofte hard, uregelmessig og ikke særlig bevegelig. Man kan oppleve inndragelse og/eller sekresjon av væske fra brystvorten, samt assymetri i brystet. På senere stadier kan man få sårdannelser i huden (Jacobsen et al., 2001; Kreftforeningen, 2011). Kreftcellene har ofte oppstått fra celler som normalt er avhengig av det kvinnelige hormonet østradiol for å vokse og dele seg, og omtrent halvparten av alle brystkrefttumorer er østradiolavhengige (Wist & Neume, 2009; Bjålie et al., 2000). Alle brystkreftpasienter sjekkes for uttrykk av hormon-<sup>1</sup> og vekstfaktorreseptorer<sup>2</sup>, da dette er avgjørende for valg av videre medikamentell behandling (NBCG, 2010/2011). Tumorer som mangler hormonreseptorer vokser uavhengig av østradiol, og behandles med veksthemmende medikamenter fremfor antiøstrogener (Wist & Neume, 2009; Bjålie et al., 2000).

Over 5 % av brystkrefttilfellene skyldes arv (Kreftforeningen, 2011). Amming, hyppige og tidlige barnefødsler (<35 år) har vist seg å redusere risiko for brystkreft (Kreftforeningen, 2011). Ca 80 % av de som rammes av sykdommen er over 50 år (Kreftforeningen, 2011), og gjennomsnittsalder ved diagnose er 59 år (Neume, 2011).



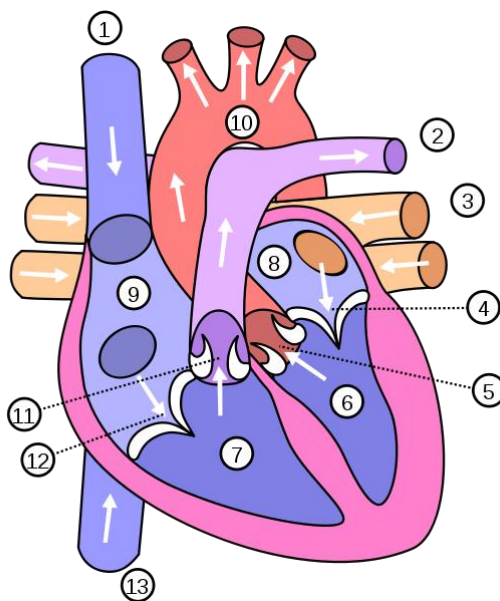
**Figur 2:** Tverrsnitt av brystet (Kilde:Wikipedia, 2009, med tillatelse)

<sup>1</sup> Herunder østrogen og progesteron reseptorer. Forklares nærmere i kapittel 2.3

<sup>2</sup> Her brukt om HER-2, forklares nærmere i kapittel 2.3.3

## 2.2 Hjertet (myokard) og LVEF

Hjertetmuskelen veier ca 300 gram, og er omsluttet av to lag bindevev, kalt perikard (hjerterposen). Det innerste laget i perikard kalles epicard<sup>1</sup>. Figur 3 viser hjertets fire kamre; høyre- og venstre atrium (9 og 8), samt høyre- og venstre ventrikkel (7 og 6). Oksygenfattig blod fra kroppen kommer inn til høyre atrium via Inferior- (13) og Superior Vena Cava (1), og videre til høyre ventrikkel (7) via trikuspidalklaffen (12). Fra høyre ventrikkel går blodet til lungene via lungearterien (2) for å ta opp nytt oksygen og kvitte seg med avfallsgasser. Når blodet har tatt opp nytt oksygen i lungene strømmes det tilbake til hjertets venstre atrium (8) via fire innførende lungeveener (3). Det oksygenrike blodet går så gjennom mitralklaffen (4) til venstre ventrikkel (6), der det med stor kraft pumpes ut til kroppen via aorta (10) (Bjålie et al., 2000).



1. Superior Vena Cava (lat.: Vena cava superior)
2. Lungearterien (lat.: Arteria pulmonalis)
3. Lungeveener (lat.: Vena pulmonalis)
4. Mitralklaffen (lat.: Valva mitralis)
5. Aortaklaffen (lat.: Valva aortae)
6. Venstre Ventrikkel (lat.: Ventriculus sinister)
7. Høyre Ventrikkel (lat.: Ventriculus dexter)
8. Venstre Atrium (lat.: Atrium sinistrum)
9. Høyre Atrium (lat.: Atrium dextrum)
10. Aorta (lat.: Aorta)
11. Lungeklaffene (lat.: Valva pulmonalis)
12. Trikuspidalklaffen (lat.: Valva tricuspidalis)
13. Inferior Vena Cava (lat.: Vena cava inferior)

**Figur 3:** Tverrsnitt av hjertemuskel (Kilde: Wikipedia, 2010, med tillatelse)

Tidsintervallet når hjertet trekker seg sammen og pumper blod ut til kroppen kalles systole, og det kalles diastole når hjertet slapper av og fylles med blod. Når hjertet arbeider oppstår spenningsforskjeller i hjerte-muskulaturen, som kan registreres med elektrokardiografi (EKG) (Store Norske Leksikon, 2011).

<sup>1</sup> **Epikard** *epicardium*, den tynne, glatte hinnen av epitel og bindevev som kler hjertets overflate og tilstøtende deler av aorta og lungepulsåren (Store Norske Leksikon).

Forklaring av hjertesykdommer/tilstander som omtales i denne oppgaven (Store Norske Leksikon, 2011):

- *Arytmi*: uregelmessighet, brukes oftest om uregelmessig hjerteaksjon.
- *Kardiomyopati*: tilstand som skyldes sykelige forandringer i selve hjertemuskelene. Kardiomyopati inndeles gjerne i såkalt dilaterende (utvidende) og hypertrofisk (fortykkende) form
- *hjertesvikt*: svekket evne til å pumpe blod til kroppen
- *hjertefeil*: avvik fra den normale oppbygningen/funksjonen av hjertet
- *Myokarditt*: betennelse i hjertemuskelene (myokardiet)
- *Perikarditt*: Betennelse i hjerteposen (perikardiet)

**LVEF** er det mest brukte kvantitative parametret for måling og evaluering av ventrikkelfunksjon, og den mest vanlige kliniske indikasjonen er ved oppfølging av pasienter som mottar kardiotoxiske behandlinger (Ziessman et al., 2006). Måling av LVEF bør brukes som uttrykk for hjertets diastoliske funksjon og i evaluering av hjertefunksjon, fordi man finner redusert LVEF hos halvparten av pasientene med hjertefeil. (Owan et al., 2006; Connolly & Jae, 2008). LVEF kan måles med flere metoder; ultralyd, MUGA-scan (planar eller tomografisk), MR, RTG og EKG. LVEF måles i %, og viser hvor mye volum i endediastolen som pumpes ut fra venstre ventrikkel i hver kontraksjon. Metoden har noen begrensinger, men har vist seg å være en sterk indikator for klinisk utfall i nesten alle større hjertetilstander, og den brukes mye for å velge optimal behandlingsstrategi (Connolly & Jae, 2008). Beregningen av LVEF baseres på objektive målinger av hjertets pumpevolum etter følgende formel for beregning (Connolly & Jae, 2008):

$$\text{LVEF} = \frac{(\text{LVEDV}^1 - \text{LVESV}^2)}{\text{LVEDV}}$$

---

<sup>1</sup> Left Ventricle End Diastolic Volume (venstre ventrikkels volum i endediastole)

<sup>2</sup> Left Ventricle End Systolic Volume (venstre ventrikkels volum i endesytole)

### 2.2.1 Kardiotoksitet og LVEF

Normalverdi for LVEF er 50-75 % (Rootwelt, 2005). Det er i ulike studier benyttet noe varierende definisjoner på hva man klassifiserer som kardiotoksisk effekt i forhold til LVEF og brystkreftbehandling. I følge Rootwelt (2005) kan nedgang i LVEF på  $\geq 10$  % tyde på koronarsykdom, og Meinardi et al. (2002) har omtalt at nedgang i LVEF  $\geq 10$  % indikerer signifikant kardiotoksitet. LVEF  $< 50$  % kan defineres som patologisk systolisk dysfunksjon (abnormalt), og det ansees som grensetilfeller ved LVEF 50-55 % (Zambetti et al., 2001; Meinardi et al., 2002). Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC) og New York Heart Association (NYHA) i USA klassifiserer enhver nedgang i LVEF som tegn på kardiomyopati, og har anbefalt følgende definisjon på **kardiotoksitet** (Sengupta et al., 2008):

- nedgang på minst 5 % til LVEF  $< 55$  % med symptomer på hjertefeil
- nedgang på minst 10 % til LVEF  $< 55$  % uten symptomer på hjertefeil

### 2.2.2 Metodeusikkerhet ved måling av LVEF ved MUGA-scan

Standardavvik (SD) for gjentatte ejsjonsfraksjonsmålinger ved MUGA-scan er i overkant av 2 %, og ulikheten mellom to målinger på samme person må være  $\geq 6$  % for å være statistisk signifikant. Metodeusikkerheten ligger i hovedsak i unøyaktig avgrensning av venstre hjertekammer. Dette kan skyldes dårlig innmerkning av erytrocyttene eller ugunstig kameraprojeksjon (Rootwelt, 2005).

I denne oppgaven er informasjon om eventuelle symptomer på hjertesykdommer ikke tilgjengelig, og kan derfor ikke være med i vurdering av utvikling av kardiotoksitet. Basert på øvrig nevnte definisjoner på kardiotoksitet samt metodens (MUGA-Scan) usikkerhet i målinger av LVEF, er det i denne oppgaven valgt å håndtere eventuelle endringer i LVEF slik:

- Endringer i LVEF  $< 2$  % regnes ikke som reelle endringer
- Nedgang  $\geq 6$  % ansees som signifikante, men ikke nødvendigvis et tegn på kardiotoksitet
- Nedgang  $\geq 6$  % til LVEF  $\leq 55$  % regnes som utvikling av kardiotoksitet, der endring  $\geq 10$  % eller mer er mest alvorlig

## 2.3 Brystkreftbehandling og kardiotoxicitet

Generell kreftbehandling deles i tre kategorier avhengig av behandlingens hensikt (Dahl et al., 2009a); 1) *Kurativ*- der målsetningen er å kurere, enten med cellegift alene eller i kombinasjon med operasjon og strålebehandling, eller 2) *adjuvant*<sup>1</sup>- med hensikt å drepe eventuelle gjennværende kreftceller og unngå tilbakefall av sykdom og/eller metastaser (spredning). Hvis verken kurativ eller adjuvant behandling har oppnådd ønsket effekt, gis 3) *pallativ* (lindrende) behandling, der målet ikke lenger er å kurere, men å forlenge liv og lindre smerter.

I behandling av brystkreft anbefales det i Norge å følge "Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft", som oppdateres kontinuerlig av NBCG (NBCG 2010/2011; Wist & Neume, 2009). Flytskjema for brystbehandling fra NBCG, benyttet i Strålestudien, sees på neste side. NBCG bruker den internasjonale TNM- klassifikasjonen (tumor (T), axillær lymfe-knutestatus (N), fjernspredning (M)), der bokstavene *c* og *p* indikerer klinisk- (C) eller histologisk vurdering (p). "pT1pN1M0" betyr for eksempel at histologisk tumorstatus (T1) tilsvarer  $\leq 2$ cm i største diameter, at det er histologisk metastase til 1-3 axillære lymfeknuter, og ingen påvist fjernspredning (M0). En eventuell *G* indikerer histologisk grad (1-3), der grad 3 er mest alvorlig (NBCG, 2010/2011). TNM-klassifikasjonen kan sees i sin helhet i vedlegg 3.

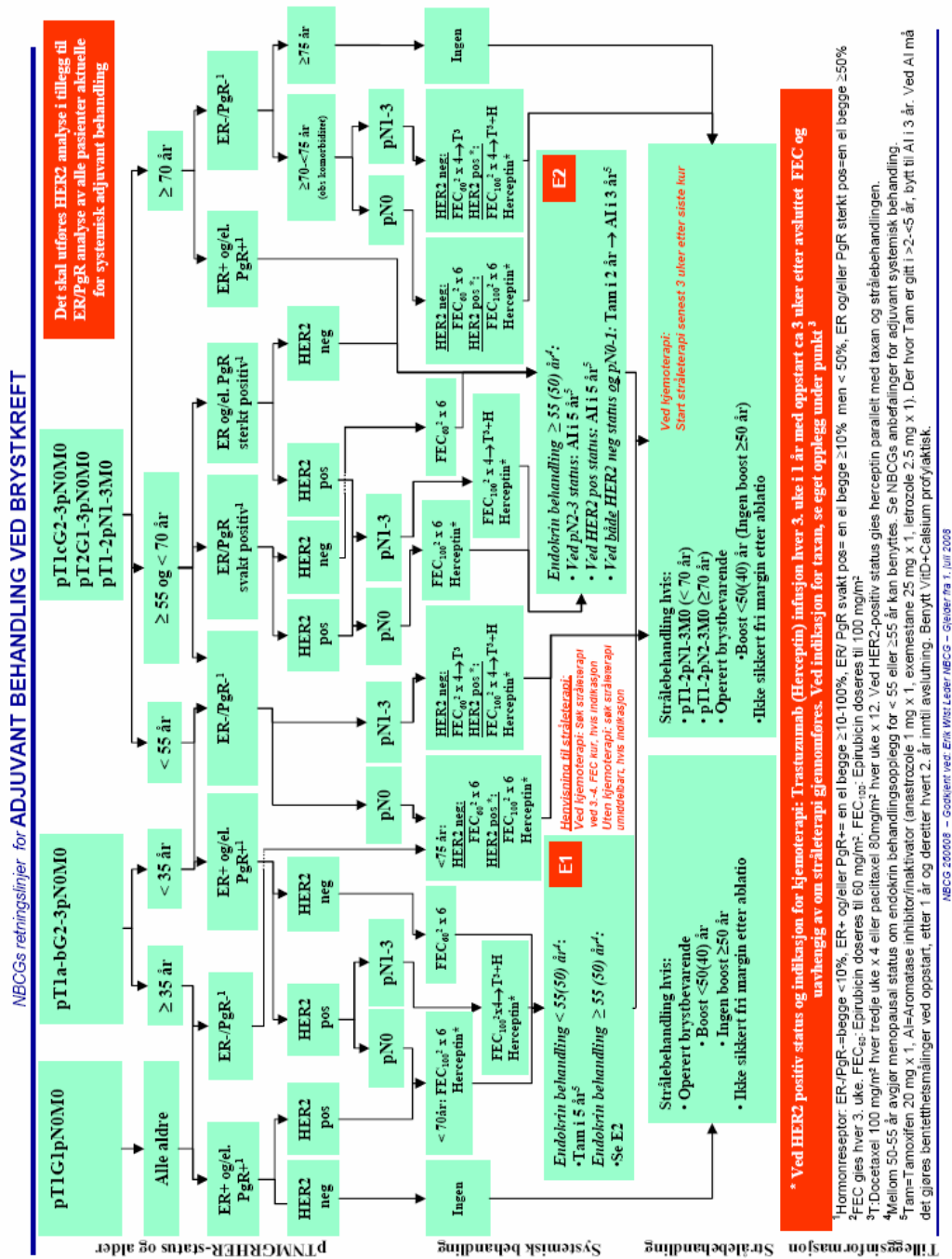
Den første og mest effektive behandlingen ved nyoppdaget brystkreft er vanligvis lokal, i form av kirurgi og/eller strålebehandling (RT) (Wist & Neume, 2009; Dahl et al., 2009a). Nesten alle brystkrefttumorer kan opereres bort. Som regel fjernes tumor og det nærliggende vevet (brystbevarende operasjon), men noen ganger må hele brystet fjernes (mastektomi) (Kreftforeningen, 2011). Ved tumor-størrelse  $> 5$  cm er det ofte ønskelig med neoadjuvant (preoperativ) cytostatisk behandling for å redusere tumors diameter (Wist & Neume, 2009). En god del av pasientene får

---

<sup>1</sup> **adjuvant kreftbehandling**, tilleggsbehandling, vanligvis cellegift, hormoner (endokrin beh.) eller stråleterapi gitt etter kreftoperasjon, for å redusere risiko for tilbakefall (Store Norske Leksikon).



ingen adjuvant systemisk<sup>1</sup> behandling fordi risikoen for tilbakefall er meget liten (Wist & Neume, 2009).



**Figur 4:** NBCG's retningslinjer for adjuvant behandling ved brystkreft gjeldende fra 1. juli 2008, som ble benyttet i Strålestudien (NBCG, 2010/2011, med tillatelse). For oppdatert skjema gjeldende fra 1. februar 2010, se vedlegg 4.

<sup>1</sup> systemisk, som påvirker eller gjelder hele kroppen (Store Norske Leksikon).

Adjuvant behandling ved brystkreft betyr i stor grad cytostatika, antihormonbehandling og/eller immunterapi, avhengig av biologiske tumoregenskaper (Kreftforeningen 2011; Wist & Neume, 2009; Jacobsen et al., 2001). Adjuvant brystkreftbehandling har god dokumentasjon for at den bedrer overlevelsen med en relativ reduksjon i dødelighet på 30-50 % etter 10 års observasjonstid, selv med midlere til dårlig prognose i utgangspunktet (Wist & Neume, 2009).

Dersom immunhisto- eller immuncytokjemi påviser tumorvev med reseptorer for østrogen (ER+) og/eller progesteron (PgR+) behandles disse med østrogenhemmende medikamenter (antiøstrogener), etter at eventuell kjemoterapi er avsluttet (Bjålie et al., 2000; NBCG, 2010/2011). Anbefalt total behandlingsstid er 5 år (NBCG, 2010/2011; Geisler et al., 2009). Behandling med antiøstrogener ved brystkreft har vist seg å øke andel pasienter som blir helbredet (Geisler et al., 2009). Premenopausale<sup>1</sup> kvinner behandles med antiøstrogenet Tamoxifen daglig i 5 år. Postmenopausale<sup>1</sup> kvinner produserer ikke lenger østrogen i ovariene, men har fremdeles sirkulerende østrogener produsert i andre vev fra androgener<sup>2</sup>, som syntetiseres ved en enzymatisk prosess kalt aromatisering (Geisler et al., 2009). Disse behandles med Tamoxifen i 2 år og/eller aromatasehemmere [AI] i 3 år. Hormonreseptorpositive kvinner som i tillegg har HER-2- reseptorer, skal ikke behandles med Tamoxifen, men kun AI (NBCG, 2010/2011; Geisler et al., 2009). Tamoxifen og AI gir ofte bivirkninger som hetetokter, og de medfører også liten økt risiko for dyp venetrombose (DVT), lungeemboli og endometriecancer<sup>3</sup> (Wist & Neume, 2009; Geisler et al., 2009). Hormonbehandling med Tamoxifen og AI har ingen betydelig kardiotoxisk effekt (Force, 2008; Geisler et al., 2009), derimot viser en rekke studier, referert til i Geisler et al. (2009), til at Tamoxifen kan redusere kardiovaskulær morbiditet.

Det er i denne oppgaven ikke systematisk tatt hensyn om kvinnene har fått eventuell hormonbehandling, da det ikke er vist relevant kardiotoxisk effekt av behandlingen. Det vil derfor heretter bare fokuseres på potensielt kardiotoxiske behandlinger.

---

<sup>1</sup> Før (pre)/etter (post) overgangsalder (menopause), vanligvis rundt 55 års alder (NBCG, 2010)

<sup>2</sup> Testosteron, hos kvinner produsert i binyrene (Store Norske Leksikon)

<sup>3</sup> Kreft i slimhinnen i livmoren (Wikipedia)

### 2.3.1 Strålebehandling (RT) og kardiotoxitet

Etter eventuell kirurgisk fjerning av tumor/bryst starter man ofte opp med strålebehandling (RT). Ved RT er målet er å bestråle kraftig nok til at eventuelle gjenværende tumorceller i brystet eller brystveggen ødelegges, slik at risiko for lokalt eller regionalt tilbakefall reduseres, samtidig som at mest mulig friskt vev bevares (NBCG, 2010/2011; Kreftforeningen, 2011). På den måten kan RT øke sjansene for overlevelse (NBCG, 2010/2011; Doyle et al., 2007).

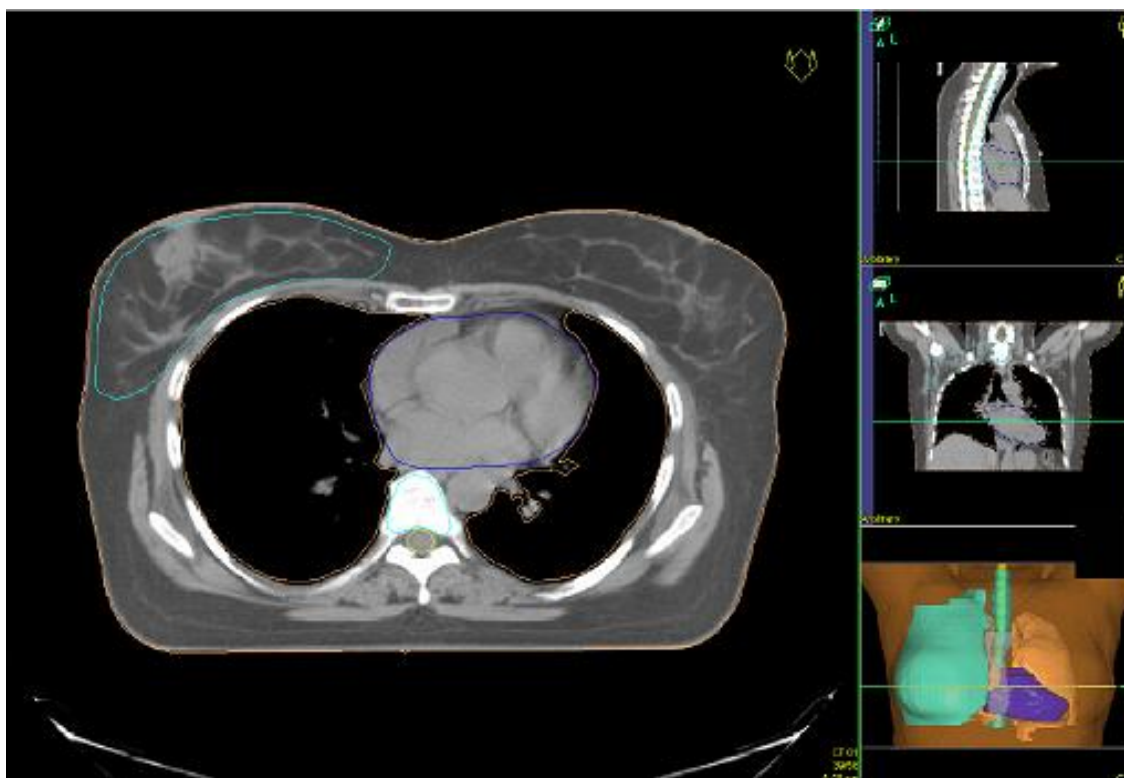
Ved RT sendes ioniserende stråler (elektroner), som har høy energi og god gjennomtrengingsevne, mot risikoområdet der tumor tidligere befant seg i brystet. Stråledosen bestemmes av behandlende lege, og standard behandling er daglig behandling i 25 dager (minus lørdag-søndag). Etter 10-15 behandlinger kan pasientene ofte bli slappe og trette (Kreftforeningen, 2011). RT kan også gjøres preoperativt ved stor primærtumor (>T3). RT kan også sammen med hormonbehandling og cellegift gis som adjuvant behandling (NBCG, 2010/2011).

RT i brystregionen kan skade hjertet grunnet uønsket stråling mot hjertemuskelen, spesielt ved venstresidig RT. Dette skyldes at hjertet ligger anatomisk plassert mot venstre side og er derfor mer utsatt ved venstresidig RT (figur 5). Hjertedose ved høyresidig RT/brystkraft skyldes i hovedsak uønsket fjernstråling (stråling utenfor terapifeltet) (Taylor et al., 2008). Skadene til hjertet kan inntreffe tidlig i behandlingsforløpet, eller som senskader (Doyle et al., 2007; Force, 2008). Stråleskade på mesotelceller<sup>1</sup> som ligger i peri- og epikardiet kan gi typiske tidlige skader som myo- og perikarditt, vanligvis i løpet av noen få uker (Goethals et al., 2002). Skader kan oppstå senere på grunn av sakte utviklende endotelcelleskade som gir færre kapillærer, iskemi (celledød) på det mikrosirkulære nivå, og progressiv fibrose som medfører dysfunksjoner i ventriklene, sammentrekningsdefekter, sykdom i koronararterien, hjerteinfarkt og plutselig uventet død (flere artikler referert til i Goethals et al., 2002).

---

<sup>1</sup> **Mesotel:** dekkceller, enlaget plateepitel som kler organene i buk- og brysthulen (Store Norske Leksikon).

RT har vist seg å gi økt risiko for å dø av hjertesykdom, også ti år eller mer etter avsluttet behandling (Taylor et al., 2008; Force, 2008). Taylor et al. (2008) og McGale & Darby (2008) refererer til en oversikt over 63 randomiserte studier med tilsammen 32`800 brystkreftpasienter fra 1950- til 1980- tallet, sammenfattet av Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group, som fant at uønsket stråling mot hjertet i forbindelse med brystkreftbehandling hadde medført 27 % (95 % konfidensintervall 13-21 %) økt risiko for å dø av hjertesykdom, og dermed hadde reduserte fordelene av overlevelse fra RT når man vurderte total overlevelse. RT-teknikker ved brystkreft har blitt endret siden disse studiene ble utført, og gjennomsnittlige doser til hjertet er blitt redusert (McGale & Darby, 2008).



**Figur 5:** CT-bilde som illustrerer hjertets plassering (blått omriss) i forhold til brystet (turkis omriss) (NBCG, 2008, med tillatelse)

I perioden 1973-2001 i USA ble det utført en prospektiv kohortstudie av 300 000 kvinner med brystkreft, der ca 115 000 av disse fikk RT. Studien fant at RT ved venstresidig brystkreft gav 2 til 3 ganger høyere dose til hjertet enn ved høyresidig brystkreft. Den økte hjertedosen gjaldt spesielt hos de pasientene som fikk RT på 70- og 80-tallet. For øvrig ble samme økning i dose observert på den ipsilaterale<sup>1</sup>

<sup>1</sup> **ipsilateral**, som er på samme side (som noe) (Store Norske Leksikon).

lungen av der pasienten fikk RT, i forhold til den kontralaterale<sup>1</sup> lungen på motsatt side (lunge), og gav økt risiko for å dø av lungekreft, og risikoen økte ved bruk av eldre stråleteknikker (Darby, et al., 2005). Flere andre studier har sett på sideforskjeller i stråledose ved RT, der en fant at hjertedødeligheten var 16 % høyere ved RT mot venstre- kontra høyre (95 % KI 8-24 %) (Giordano, Kuo & Freeman, 2005 og Darby, McGale & Taylor, 2005, referert i Taylor et al., 2008). Dette gjaldt i hovedsak også kvinner som ble strålebehandlet på 70-tallet. En studie fra Storbritannia gjennomført i løpet av år 2006, med 55 pasienter (venstresidig brystkreft: n=50, høyresidig brystkreft: n=5) viste at 44 % av de som fikk stråling for venstresidig brystkreft fikk >20 Gy til deler av hjertemuskelene (gjennomsnitt venstresidig: 2,3 Gy (SD 0,7)). Gjennomsnittlig stråledose til hjertet for pasientene med høyresidig brystkreft var til sammenligning 1.5 Gy (SD 0,2) (Taylor et al., 2008).

NBCG (2010/2011, kap.12: Strålebehandling) sier om postoperativ stråling at "Man bør tilstrebe at < 5 % av hjertet får en dose på 50 % av måldosen (25 Gy). Hvis det ikke oppnås, bør man vurdere om det kan gjøres kompromisser i målvolumet". Samtidig understreker NBCG at mange pasienter med små svulster uten lymfeknutemetastaser har en meget god prognose, og at man i slike situasjoner bør vurdere å "akseptere suboptimal dosering av et mindre område av brystet/brystveggen på motsatt side av tumorområdet, dersom dette kan føre til ytterligere minimalisering av hjertedose".

Både retningslinjer og teknikker benyttet ved RT er forandret mye de siste tiår, og stråling mot lymfekjertlene ved brystbeinet, som tidligere gav høyest hjertedoser, gjøres knapt lenger (Taylor et al., 2008). Strålebehandling i perioden 1988-1989 i forhold til perioden 1957-1984 viste for eksempel til reduksjon av gjennomsnittlig prosent av hjerterevolum som fikk 5 Gy<sub>2</sub> (biologisk effektiv dose) fra 87 % til 41 % (Fuller, Haybittle & Smith, 1992, referert til i Taylor et al., 2008).

Det ble ikke funnet litteratur som omhandlet endring av LVEF i forhold til strålebehandling.

---

<sup>1</sup> **kontralateral**, som er på motsatt side (som noe) (Store norske Leksikon)

### 2.3.2 Cytostatika og kardiotoxicitet: antracykliner og taxaner

Cytostatika (cellegift/ kjemoterapi) angriper i første rekke celler i rask vekst, og kan derfor ofte brukes til å behandle tumorvev (Jacobsen et al., 2001). Cytostatika deles inn flere medikamentgrupper, som kan brukes hver for seg eller i kombinasjon for å gi bedre effekt (Tveteraas et al., 2009; NBCG, 2010/2011):

- *Antibiotika med veksthemmende effekt* (herunder antracykliner).
- *Alkylerende midler*
- *Antimetabolitter*
- *Tubulinhemmere/ Mitosegifter* (herunder Taksaner)
- *Hormoner og hormonantagonister*
- *Cytokiner*

Kardiale og/eller vaskulære<sup>1</sup> bivirkninger forekommer ved bruk av flere av de cytostatika som brukes i kreftbehandling i dag (Preumer, 2008). Antracykliner (Doxorubicin (figur 6), Daunorubicin, Epirubicin (figur 6) og Idarubicin) er blant våre mest effektive antitumormidler, og en viktig del av mange kjemoterapi-regimer i generell kreftbehandling (Tveteraas et al., 2009, NBCG, 2010/2011). Men antracykliner er også av de mest kardiotoxiciske legemidler man kjenner til, der skadene på hjertet vanligvis inntreffer innen første behandlingsår (median 5-9 måneder), men også > 10 år etter avsluttet antracyclinbehandling, selv om pasienten har vært asymptomatisk (Force, 2008; Preumer, 2008; Zambetti et al., 2001). Barn som er behandlet med antracykliner har lengre latenstid (>20 år) (Semb & Jakobsen, 2003; Zambetti et al., 2001).

Akutte bivirkninger som kan oppstå etter behandling med antracykliner er ventrikulære arytmier, LV-dysfunksjoner, myo, - og perikarditt, samt endret EKG-rytme (Dahl et al., 2009b; Semb & Jakobsen, 2003; Preumer, 2008). Av kroniske bivirkninger kan det nevnes LV-dysfunksjon, kardiomyopati, arytmier og hjertesvikt, der kardiomyopati er den vanligste og mest alvorlige (Dahl et al., 2009b; Semb & Jakobsen, 2003; Preumer, 2008). Risikoen for kardiale bivirkninger av antracyclinbehandling øker kumulativt med stigende dose inntil en terskeldose, for så å stige eksponentielt. 700-900 mg/m<sup>2</sup> epirubicin eller 550 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin må oppfattes som en maksimal grense, og den reelle faregrense kan

---

<sup>1</sup> **vaskulær**, som har med kar (oftest blodårer) å gjøre (Store Norske Leksikon).

avhenge av blant annet alder og predisposisjon for hjertesykdom (NBCG 2010/2011; Dahl et al., 2009b).

Det er noe uvisst hvorfor antracykliner virker kardiotoxisk, men oksidativt stress (frie radikaler) eller direkte effekt på endotelet i koronarkar kan være medvirkende årsaker (Dahl et al., 2009b; Preumer, 2008). Hjertet vokser ved å øke antall myocytter frem til 6 måneders alder, deretter vokser hjertet ved volumøkning (hypertrofi) av allerede eksisterende normale fibre (Dahl et al., 2009b). Antracykliner induserer tap av myocytter ved nekrose og fibrose<sup>1</sup>, som fører til degenerasjon<sup>2</sup> av hjertet (Dahl et al., 2009b). Den anatomiske hjerteskaide øker lineært med kumulativ dose, mens kliniske utfall øker mer logaritmisk ved høyere kumulative doser (Dahl et al., 2009b). Antrasykliner skader membraner via lipid peroksidering i alle vev, også hjertevev. Antrasykliner hemmer syntetisering av DNA, RNA og proteinsyntese (Peng et al., 2005). Ved lengre tids bruk av antrasykliner anbefaler NBCG (2010/2011) lav terskel for å benytte MUGA/Ekkokardiografi i behandlingsoppfølging av hjertetoksisitet. Også Force (2008) anbefaler måling av LVEF i forkant og parallelt med behandling med antrasykliner.

Harries og Smith (2002) fant at bruk av antrasykliner viste seg å gi dysfunksjoner på hjertet hos 6-9 % av pasientene. Dette stemmer overens med en annen studie med ca 4000 kreftpasienter, som viste at <10 % av de som hadde fått opptil 550 mg/m<sup>2</sup> Doksorubicin utviklet hjertesvikt. Ved doser opptil 700 mg/m<sup>2</sup> fikk 18 % hjertesvikt (Shan et al, 1996).

Tidligere var antracyklinen Doxorubicin mest brukt til behandling av brystkreft, men grunnet uønskede bivirkninger som kardiotoxitet anbefales nå Epirubicin (stereoisomer<sup>3</sup> til Doxorubicin) (figur 6; Preumer, 2008), som skal være mindre

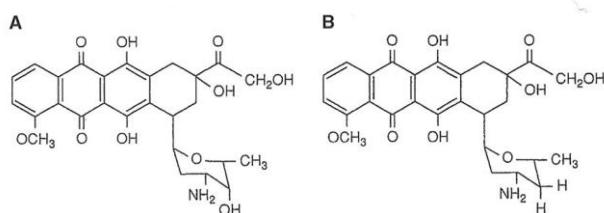
---

<sup>1</sup> **fibrose** (av fiber), fremvekst av bindevev i et organ eller vev, i stedet for det normale vev. Arr er en form for lokal fibrose (Store Norske Leksikon).

<sup>2</sup> **degenerasjon**, brukes medisinsk om ødeleggelse eller forandringer i celler eller substansen mellom cellene. Aktiviteten i de degenererte cellene vil ofte endres eller reduseres (Store Norske Leksikon)

<sup>3</sup> **Stereoisomer** har samme molekylformel, men med ulik orientering av molekylene i den kjemiske strukturen (Wikipedia, 2011)

kardiotoksisk (Semb & Jakobsen, 2003; NBCG, 2010/2011; Preumer, 2008). Epirubicin inngår i såkalt *FEC-terapi* som er en vanlig medikamentell 1. linjes cytostatikabehandling ved brystkreft, og har siden 1999 i Norge vært standard adjuvant brystkreftbehandling for kvinner < 55 år (Wist & Neume, 2009; NBCG, 2011). Ved FEC- terapi kombineres tre typer cytostatika: 5-Fluorouracil (antimetabolitt), Epirubicin (antracyklin) og Cyclophosphamide (alkylerende stoff) (Wist & Neume, 2009). NBCG (2010/2011) uttaler at antracyclinholdig kjemoterapi (vanligvis FEC) danner generell basis for adjuvant kjemoterapi i Norge. Ved stor tumor (T3-4) eller lokalavansert brystkreft gis FEC neoadjuvant, med hensikt å krympe tumor før en eventuell operasjon (NBCG, 2010/2011). The Italian Multicentre Breast Cancer Group sammenlignet FAC (Flourouracil, Doxorubicin, Cyclophosphoramid) med FEC (Flourouracil, Epirubicin, Cyclophosphoramide) til behandling ved avansert brystkreft, og fant en gjennomsnittlig nedgang i LVEF på 17,6 % hos de som ble behandlet med FAC (n=221), mot 6,6 % nedgang hos de som fikk FEC (n=222) (Preumer, 2008).



**Figur 6:** Strukturformel for antracyklinene Doxorubicin (A) og Epirubicin (B) (Preumer, 2008).

Likevel sier Wist & Neume (2009, s. 360) om Epirubicin at

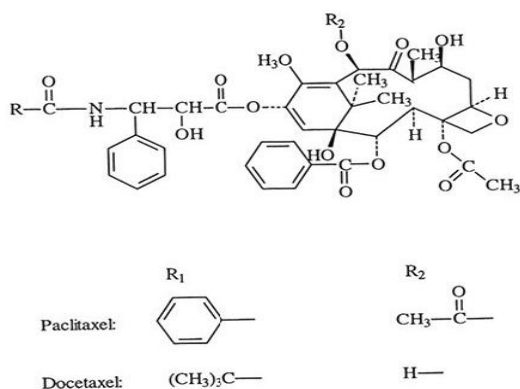
Epirubicin i FEC eller som monoterapi har en potensielt kardiotoksisk virkning. Dette bør føre til måling av hjertets ejeksjonsfraksjon ved kumulative doser over 720 mg/m<sup>2</sup>. Først ved kumulative doser over 950 mg/m<sup>2</sup> øker risikoen for hjertesvikt hurtig. Ved bruk av antracyclinholdig kjemoterapi ved avansert sykdom må man ta hensyn til om antracyklin er brukt som adjuvant behandling. Det er den akkumulerte dose som teller.

Av de cytostatika som inngår i FEC-terapi, så har omtrent 1-2 % av infusjonene med 5-Flourouacil gitt akutte anginalignende brystmerter (sannsynligvis grunnet spasmer i koronarkar (Dahl et al., 2009b), hjerteinfarkt eller kardiogent sjokk



opptil 18 timer etter infusjonen. Risikoen øker ved store doser og langtidsinfusjoner (Semb & Jakobsen, 2003). En studie med 56 brystkreftpasienter som mottok antrasyklinen Epirubicin i form av FEC- terapi, sammen med strålebehandling, viste at ca 11 % av disse hadde nedsatt LVEF <50 % selv 2-5 år etter at behandlingen var avsluttet (Meinardi et al, 2002). Risikoen for kardiotoxitet er større dersom antrasykliner gis samtidig med Herceptin (Peng et al., 2005). Av den årsak gies ikke antrasykliner og Herceptin samtidig i Norge (Lundgren, 2007).

En annen nyere gruppe cellegift som er mye brukt i adjuvant behandling av brystkreft, er taksaner; Paklitaxel (Taxol™) og Docetaxel (Taxotere™) (figur 7; Preumer, 2008; Eiksdal & Guren, 2009). Taksaner (ødelegger cellenes mikrotubuli, og medfører apoptose (selvprogrammert celledød), i tillegg til at de har angiogenesehemmende effekt (hemmer nydannelse av blodkar) (Eiksdal & Guren, 2009). Kardiotoxitet i form av asymptomatisk bradykardi (langsom hjerterytme) forekommer ofte, og alvorlige rytmeforstyrrelser og også registrert (Eiksdal & Guren, 2009; Preumer, 2008), men den kardiotoxiske effekten av taksaner er neglisjerbar sammenlignet med antracykliner (Preumer, 2008; Force, 2008).



**Figur 7:** Strukturformel for taksanene Paclitaxel og Docetaxel (Eiksdal & Guren, 2009).

Det er i denne studien ikke systematisk tatt hensyn til om pasientene har fått taksaner, det vil derfor ikke forkuseres videre på legemidlet i denne oppgaven, men de nevnes her fordi de kan tenkes å bidra til økt kardiotoxisk effekt.

### 2.3.3 Herceptin (trastuzumab) og kardiotoxicitet

Innen tumorbiologi og kreftbehandling er det spesielt to "reseptor-familier" som er av terapeutisk betydning; *steroidreseptorer* (for eksempel Er og PgR) og *vekstfaktorreseptorer* (Geisler et al., 2009). Det humane monoklonale<sup>1</sup> IgG1 antistoffet Herceptin (trastuzumab) er en nyere immunterapeutisk kreftbehandling som virker ved å blokkere en ekstracellulær vekstfaktorreseptor kalt HER-2 (c-erbB2/neu) (**H**uman **E**pidermal growth factor **R**eceptor type 2) (Iwata, 2007; Sengupta et al., 2008; Wadhwa et al., 2008). HER-2 er en av fire transmembrane<sup>2</sup> tyrosinkinase-reseptorer; HER-1 (EGFR), HER-2, HER-3 og HER-4 (Figur 8A; Hudis, 2007; Preumer, 2008), og blokkering av HER-2 gjør at dens tyrosinkinase- domene (område) ikke aktiveres (Hudis, 2007). Dermed stoppes intra-cellulære signalprosesser som kan være knyttet til tumorutvikling, proliferasjon (celleformering), cellevekst, celleoverlevelse og angiogenese (Guren et al., 2005; Hudis, 2007). Det er dokumentert flere måter blokkering av HER-2 kan hindre signaloverføring. Hudis, (2007) har i sin artikkel uttalt at Herceptin virker ved å;

- hemme klyvningen av det ekstracellulære domenet til HER-2 (figur 8C)
- hindre at HER2 deltar i dimerisering med andre reseptorer (figur 8D)
- føre til immunaktivering ved å rekruttere immuneffektorceller som er ansvarlige for antistoffavhengig celledød (figur 8E)
- øke endocytotisk ødeleggelse av HER-2 (figur 8F)
- hemme dannelse av VEGF (Vaskular Endothelial Growth Factor) og dermed angiogenese.

Alle HER-reseptorene har en ekstracellulær ligandbindende<sup>3</sup> del, og HER1, HER2 og HER-4 har også en intracellulær del med enzymaktivitet (med et tyrosinkinase-domene) (Guren et al., 2005; Hudis, 2007). Tyrosinkinase- domene aktiviseres ved homo- eller heterodimerisering, induisert av ligandbinding i reseptorenes ekstracellulære domene (figur 8D). HER-2 er den eneste reseptoren som også kan

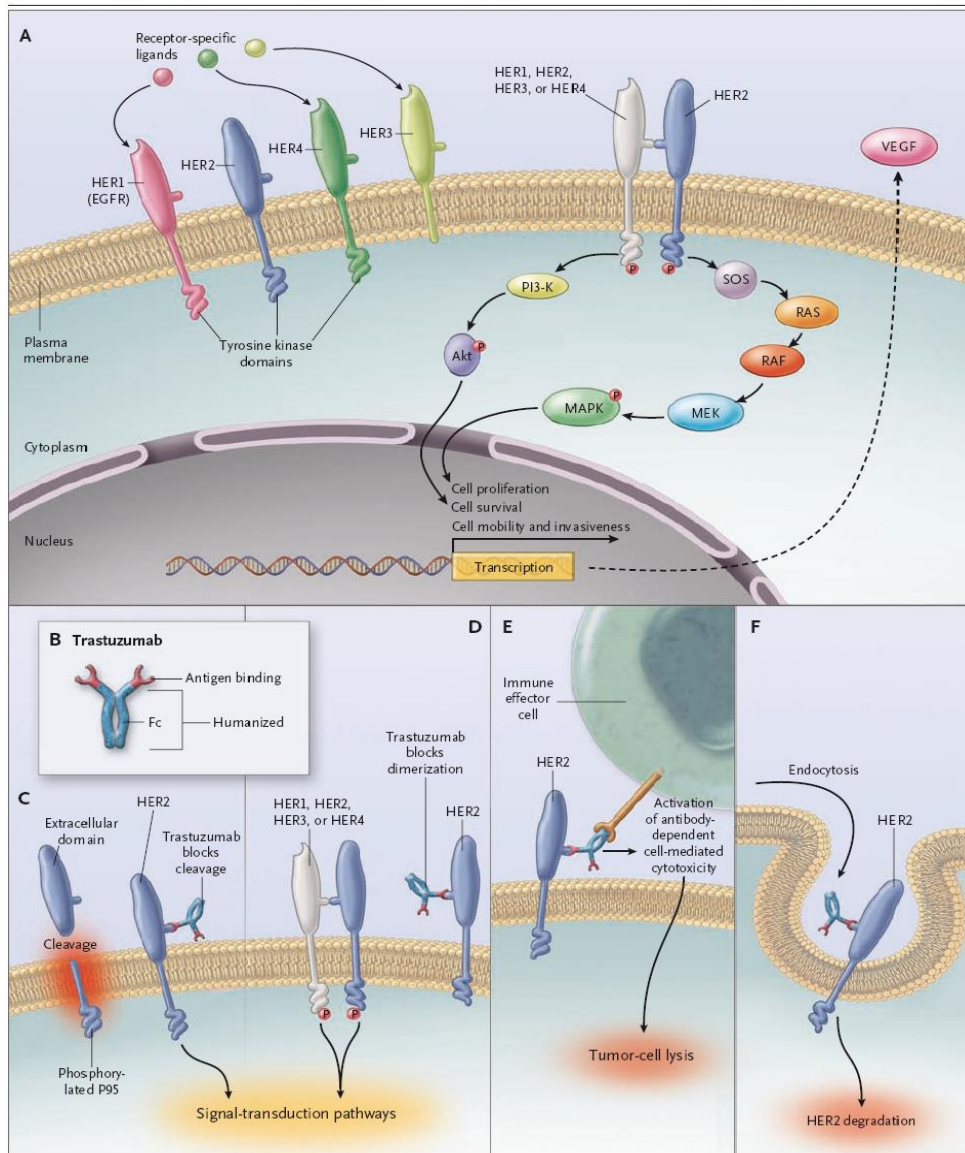
---

<sup>1</sup> **monoklonal**, betegnelse som brukes om en gruppe celler som har opphav i samme morcelle og som er helt like (Store Norske Leksikon).

<sup>2</sup> Som går igjennom cellemembranen. Se figur 8.

<sup>3</sup> **ligander**, dvs. molekyler (hormoner, vekstregulerende signalmolekyler (som epidermal vekstfaktor), antigener, næringstoffer) som bindes spesifikt til en reseptor (Store Norske Leksikon)

aktiviseres uten ligandbinding (Hudis, 2007). HER-2 er overrepresentert på tumoroverflaten hos 15-30 % av de som får brystkreft, og ofte assosiert med et mer aggressivt forløp (Wadhwa et al., 2008; Hudis, 2007).



**Figur 8.** Signaloverføring av HER-1-4 og virkningsmekanismene for Herceptin. A viser de fire vekstfaktorreseptorene, HER-1-4. HER-1, HER-2 og HER-4 har intracellulære tyrosin kinase ligander. Fosforylering (aktivisering) av disse ligandene induserer celleprolifererings- og overlevelsessignaler. B: Herceptinmolekylet består av en humanisert Fc-del og to antigen-bindingsseter. C: HER-2 virker ved å klyve det ekstracellulære domenet og dermed aktivere signalveier. Binding av Herceptin til HER2-respektoren hemmer klyvingen, og dermed signaloverføringen. D: Herceptin hemmer homodimerisering. E: Herceptin kan rekruttere Fc-komponenters immuneffektorceller av antistoff-avhengig cellemediert cytotoxicitet som fører til tumorcelledød. F: Nedregulering av reseptorer ved endocytose (Hudis, 2007, med tillatelse)

Immunhistokjemi (IHC: måling av HER-2-protein på cellenes overflate) og FISH (Fluorescence In Situ Hybridization: måling av antall genkopier i cellen) er to metoder for å påvise HER-2-overekspressjon, der sterkere uttrykk av reseptorer /gener ofte betyr bedre behandlingsrespons (Hudis, 2007; Roche, 2008).

Herceptinbehandling har vist seg å signifikant redusere risiko for tilbakefall med 50 %, og dødelighet med opptil 33 % hos pasienter med HER-2- positiv brystkreft (Piccart-Gebhart et al., 2005; Slamon et al., 2005; referert i Wadhwa et al., 2008 og Fallah-Rad et al., 2008). HER-2- på overflaten av tumor er en forutsetning for å ha eventuell nytte av Herceptinbehandling, men behandlingen kan også virke kardiotoxisk siden HER-2 også finnes på hjertemuskelcellene (Hudis, 2007; Feldman, Lorel & Steven, 2000). Mangel på tilfredsstillende dyremodeller og biopsier fra berørte pasienter har begrenset mulighetene for å få en mer detaljert forståelse for hvordan Herceptin virker kardiotoxisk (Hudis, 2007). Det man vet er at blokkering av HER2-reseptorene reduserer homeostasen<sup>1</sup> i hjertet, og at dette ødelegger effekten av stress-signalveiene. Men det er også sannsynlig at det er andre mer komplekse mekanismer enn bare HER-2-blokkering som spiller inn (Sengupta et al., 2008). Noen studier har også foreslått at HER-2 har en rolle i embryogenesen og ved å hindre dilatert kardiomyopati. Det kan også være at HER-2- signalaktivering er nødvendig i reparering av antrasyklinindusert myocyttskade i hjertet (Hudis, 2007).

Den vanligste måten Herceptin- indusert kardiotoxitet oppdages er ved asymptomatisk nedgang i LVEF (Klein & Dybdal, 2003; Hudis, 2007). Fall i LVEF er å forvente, men nedgangen er vanligvis reversibel. LVEF er som regel tilbake til det normale for den aktuelle pasienten innen 6 måneder (Iwata, 2007). Force (2008) påpeker at det er omdiskutert og uavklart hvorvidt Herceptin har reversibel eller irreversibel effekt, og at det synes å være individuelle forskjeller blant pasientene. De fleste sies å tåle behandlingen godt, men at noen få utvikler hjertefeil. Høy alder, og spesielt samtidig behandling med antrasykliner, er de mest kjente risikofaktorene for kardiotoxitet ved Herceptinbehandling (Sengupta et al., 2008, Hudis, 2007). De fleste blir uansett bedre ved behandlingspause/stopp (Sengupta et al, 2008). I motsetning til ved antrasykliner, er den kardiotoxiske effekten av Herceptin alene hverken kumulativ eller doserelatert (Sengupta et al., 2008; Preumer, 2008). Andre mulige bivirkninger av Herceptin som ikke er kardiiale er for eksempel magesmerter, frostanfall, feber, kvalme, utslett, anoreksi, ødemer,

---

<sup>1</sup> **homeostase**, opprettholdelse av det såkalte «indre miljø» i kroppen – kretsløpsreguleringen, kroppstemperaturen, pH-verdiene, vann og salter, hormonproduksjonen, søvnrytmen o.a. – ved hjelp av regulasjonsmekanismer, med hypothalamus som det overordnede sentrum (Store Norske Leksikon).

bensmerter, urinveisinfeksjon, lungesykdom, anafylaktisk sjokk, leukemi, hepatitt med flere (Roche, 2002).

Ved adjuvant behandling med Herceptin som monoterapi øker risikoen for asymptomatiske hjertedysfunksjoner med 5-10 %, og 1 % av disse vil kunne utvikle kronisk hjertefeil (CHF- Chronic Heart Failure). Ved samtidig behandling med antracykliner øker andelen ytterligere (Wadhwa et al., 2008). Slamon et al., (2001) gjorde en studie i perioden 1995-1997 der 27 % av pasientene som fikk både Herceptin og antrasykliner/taksaner (n=235) fikk dysfunksjoner i hjertet, sammenlignet med bare 8 % av de som kun fikk antrasykliner/taksaner (n=234). 13 % av de som fikk taksaner og Herceptin utviklet hjertedysfunksjoner, mot bare 1 % av de som fikk taxaner alene. Til tross for at kombinasjonsbehandling med Herceptin og cellegift (med antrasykliner) gir økt risiko for skade på hjertet, anbefaler man likevel ofte å kombinere disse medikamentene, fordi de i kombinasjon med hverandre gir økt responsrate (Iwata, 2007; NBCG 2010/2011). Slamon et al. (2001) fant at Herceptin i kombinasjon med andre medikamenter reduserte relativ risiko for dødsfall med 20 %. HER-2-positive pasienter får oftere høyere doser antracykliner enn øvrige brystkreftpasienter, noe som også kan bidra til den økte risikoen for utvikling av kardiotoksitet man ser hos disse pasientene (NBCG 2010/2011). Bakgrunnen for at pasienter med HER-2-overekspressjon får mer intensivert antracyclinholdig kjemoterapi, er at analyser av HER-2-status innenfor randomiserte studier har vist at dette er assosiert med bedre behandlingseffekt (NBCG 2010/2011). Disse, og andre studier, indikerer at en kan forvente større nedgang i LVEF hos de som har fått en kombinasjon av flere behandlinger, enn hos de som *kun* har fått Herceptin.

Det finnes foreløpig lite data om senskader av Herceptin, da det er et såpass nytt legemiddel (Feldman, Lorell & Steven, 2000). Det ble godkjent for bruk i brystkreftbehandling i USA 1989 (Sengupta et al., 2008). Det har også vært vanskelig å vurdere langtidseffekter av Herceptinbehandling, da Herceptin seponeres<sup>1</sup> hos pasienter med tegn på kardiotoksitet (Klein & Dybdal, 2003).

---

<sup>1</sup> **seponere**, avslutte, holde opp med (en behandling) (Store Norske Leksikon).

### 2.3.4 Kardiotoksisk overvåkning med MUGA-scan

Gullstandarden for måling av kardiotoksitet er biopsi av endomyokard (det innerste vevet i hjertet), der patologiske forandringer kan rates fra 0-3, der 0 indikerer ingen forandring, og 3 indikerer diffus skade på myocytene med markerte cellulære forandringer i ulike cellekomponenter, samt cellenekrose (celledød) (Preumer, 2008; Singal & Iliskovic, 1998, referert i Feldman, Lorell & Steven, 2000). Til tross for noe manglende bevis for korrelasjon mellom slik biopsi og måling av LVEF med MUGA, regnes likevel avbildning av hjertet ved bruk av radionuklider (MUGA) som den mest praktiske og pålitelige av de invasive<sup>1</sup> metodene for monitorering av hjertefunksjonen (Preumer, 2008). MUGA har svært god korrelasjon for måling av LVEF, sammenlignet med hjertekateterisering (røntgen ventrikulografi), MR, ultralyd og EKG (Hauser & Danias, 2004; Jacobsen et al., 2001).

MUGA-scan utført planart i hvile er en gjennomprøvd metode med stor utbredelse, og regnes i klinisk sammenheng som gullstandarden for måling av LVEF (Rootwelt, 2005). MUGA-scan kan utføres planart eller tomografisk, i hvile eller stress, men disse metodene har vist seg å ha godt samsvar og god korrelasjon når det gjelder måling av LVEF (Massardo et al., 2007; Ziessmann, O'Malley & Thrall, 2006). I tillegg til monitorering av hjertefunksjon hos pasienter som får kardiotoksiske legemidler, kan MUGA brukes ved mistanke om begynnende hjertesvikt, estimering og oppfølging av sviktgrad ved hjertesykdom, veiledning for risiko ved planlagt hjertekirurgi, lokalisering og kvantitering av faseforskjell ved sammentrekningsproblemer i hjertemuskelen (Rootwelt, 2005). Både ventriklens ejsjonsfraksjon og regional veggbevegelse kan kvantifiseres (Rootwelt, 2005).

Muga-scan gir et kvantitativt estimat av LVEF, ved å kalkulere hvor mye av en radioaktiv tracer<sup>2</sup> som pumpes ut av LV i hver sammentrekning (Williams, 2004). Etter injeksjon av et radioaktivt stoff, vil dette først passere de høyre hjertekamre, gjennom lungene, og tilslutt til de venstre ventrikkel hjertekamre (Udelson, Dilsizan & Bonow, 2008). Antall "counts" (telling fra det radioaktive stoffet) som

---

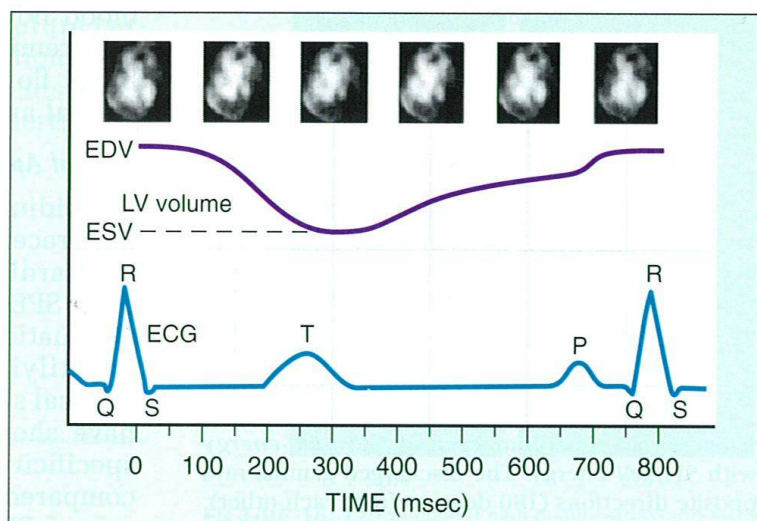
<sup>1</sup> **invasiv**, som innebærer at noe føres inn (Store Norske Leksikon)

<sup>2</sup> Kjemisk bærestoff

gammakameraet (kap. 2.3.4.1) fanger opp per tidsenhet er proporsjonalt med blodvolumet, og gir en volumetrisk måling av blodvolumet, vanligvis gjennom 800-1000 hjerte-sykluser, og beregnes etter følgende formel (Hauser & Danias, 2004; Rootwelt, 2005);

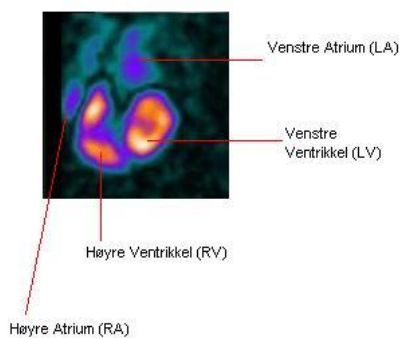
$$\text{LVEF} = \frac{\text{“Counts” i endediastole} - \text{“Counts” i endesystole}}{\text{“Counts” i endediastole}}$$

MUGA-scan gjøres med samtidig EKG-styring (=Gated), slik at eventuelle uregelmessige hjerteslag forkastes, og sjansen for å få falskt lave LEVF-verdier reduseres (Rootwelt, 2005). Gatingen bidrar også til en mer nøyaktig rekonstruksjon av hjertets syklus, da R bølgen som opptrer ved slutten av diastolen og begynnelsen av systolen, gir det kraftigste signalet i EKG-registreringen, og dermed er lett å gjenkjenne (figur 9; Ziessmann, O'Malley & Thrall, 2006). Ved planar MUGA avbildes hjertet vanligvis forfra vinklet 45° mot venstre side, da det er den projeksjonen som gir best separasjon av høyre og venstre ventrikkel (Rootwelt, 2005; figur 9). Resultatet er dynamiske bildeserier, der hvert hjerteslag er inndelt i flere like tidsintervaller (vanligvis 16 eller 24), og hjerteslagene kan avspilles dynamisk og gi et visuelt inntrykk av et gjennomsnittlig hjerteslag (Ziessmann, O'Malley & Thrall, 2006). Venstre ventrikkel gjenfinnes i bildene ved at man under prosessering enten automatisk eller manuelt definerer ventrikkelen før LVEF beregnes (Udelson, Dilsizan & Bonow, 2008).



**Figur 9:** Kvantitativ analyse av gated planar MUGA-scan. Tids-aktivitets kurven illustrerer endring i LV- kammervolum, gjennom en hjertesyklus, fra endesystole til endediastole(R-R bølge i EKG-registreringen.. EDV=end diastolic volume, ESV= End systolic volume (Udelson, Dilsizan & Bonow, 2008)

Det som er spesielt med MUGA-scan i forhold til andre bildediagnostiske metoder, er at man før bildetaking gjør pasientens blodvolum radioaktivt med isotopen  $^{99m}\text{Tc}$  (figur 10), som er den mest brukte radioaktive isotopen<sup>1</sup> innen nukleærmedisin (Skretting, 2007). Innmerkingen kan gjøres både in-vivo<sup>2</sup> og in-vitro<sup>3</sup>, men in-vivo er mest vanlig (Rootwelt, 2005). Ved innmerking in-vivo merkes først pasientens erythrocytter med Tinn-pyrofosfat, som doseres etter vekt og injiseres intravenøst. Etter 30 minutters inkuberingstid for pyrofosfat, injiseres  $^{99m}\text{Tc}$  (Rootwelt, 2005).



**Figur 10:** Nukleærmedisinsk bilde av hjertemuskelen ved MUGA-scan, visualisert av de fire hjertekamrene ved bruk av radioaktiv innmerking av blodvolum. Bildet er i diastolisk fase (Kilde: Nukleærmedisin, St. Olavs Hospital, med tillatelse)

Stråling fra radioaktive kilder er så energirik at den har evnen til å ionisere, det vil si "sparke" ut elektroner fra molekylene den treffer slik at det dannes ioner (Henriksen et al., 1997).  $^{99m}\text{Tc}$  er en gammaemitter, det vil si at den sender ut gammastråler (Henriksen et al., 1997). Til å detektere hvor slike gammastråler kommer fra (i en pasient) bruker man i nukleærmedisin et såkalt gammakamera (Skretting, 2007) (se kap. 2.3.4.1., neste side).  $^{99m}\text{Tc}$  dannes ved at  $^{99}\text{Mo}$  henfaller (brytes ned) ved utsendelse av en  $\beta$ -partikkel (Skretting, 2007).  $^{99m}\text{Tc}$  brukes som det er, eller sammen med tracere som har evnen til å binde seg til technetium. Det finnes ulike tracere rettet mot ulike målorganer i kroppen (Henriksen et al., 1993). Halveringstid ( $T^{1/2}$ ) for  $^{99}\text{Mo}$  og  $^{99m}\text{Tc}$  er på henholdsvis 67 og 6 timer (Henriksen et al., 1993).

<sup>1</sup> **Isotop:** variant av grunnstoff der antall protoner i kjernen er likt, men antall nøytroner varierer. (Henriksen et al., 1997).

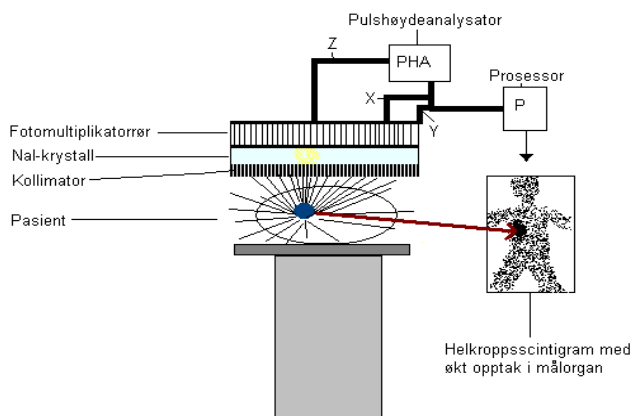
<sup>2</sup> **in vivo:** om biologiske forsøk som utføres i den levende organismen (Store Norske leksikon).

<sup>3</sup> **in vitro,** særlig om biologiske forsøk som utføres utenfor kroppen, for eksempel i prøverør, glass- eller plastskåler (Store Norske leksikon).



### 2.3.5 Gammakamera

Et gammakamera (scintillasjons<sup>1</sup>kamera) er konstruert for å avbilde fordeling av fotonutsendende radioaktive stoffer inne i kroppen hos en gitt pasient (figur 11). Denne fotonenergien ligger vanligvis mellom 80-511 KeV<sup>2</sup>. Kameraet inneholder en stor krystall av scintillatoren<sup>1</sup> NaI (NatriumIodide), tilsatt små mengder Thallium. Foran denne krystallen benytter man en kollimator, som er en plate av bly som siler ut fotonstråling som har en annen retning enn den man ønsker å detektere (figur 11). Kollimatorer finnes med ulik blytykkelse, og har flere parallelle hull som slipper igjennom den ønskede strålingen. Når et foton treffer krystallen oppstår det en scintillasjon<sup>1</sup> (=1 lysblink=1 count/telling), og disse lysblinkene registreres av flere fotomultiplikatorrør innenfor krystallen. Scintillasjonens lysintensitet får energisignalet Z, og dens plassering i krystallen gir posisjon X og Y. Energisignalet Z dannes ved at elektronikken summerer strømmen (ladningene) fra fotomultiplikatorrørene. Man bruker så en pulshøydeanalysator til å sile ut energisignaler innenfor et ønsket område, og adresserer signalene til en bildehukommelse med hjelp av X og Y- koordinatene, som rekonstruerer dette til et bilde/scintigram (figur 11).



**Figur 11:** Oppbygging av gammakamera. Det radioaktive stoffet fra pasienten sender ut fotoner som siles gjennom en parallellhullskollimator, og danner lysblink på NaI-krystallen. Fotomultiplikatorrør over krystallen omdanner lysblinkene til elektriske impulser, og til sist dannes et bilde (egen figur).

<sup>1</sup> **scintillasjon – fysikk.** Lysblink som sendes ut når visse krystaller og væsker treffes av energirike partikler (Store Norske Leksikon)

<sup>2</sup> **elektronvolt**, symbol eV, enhet for energi,  $1 \text{ eV} = 1,602 \ 177 \cdot 10^{-19}$  joule (Store Norske Leksikon)

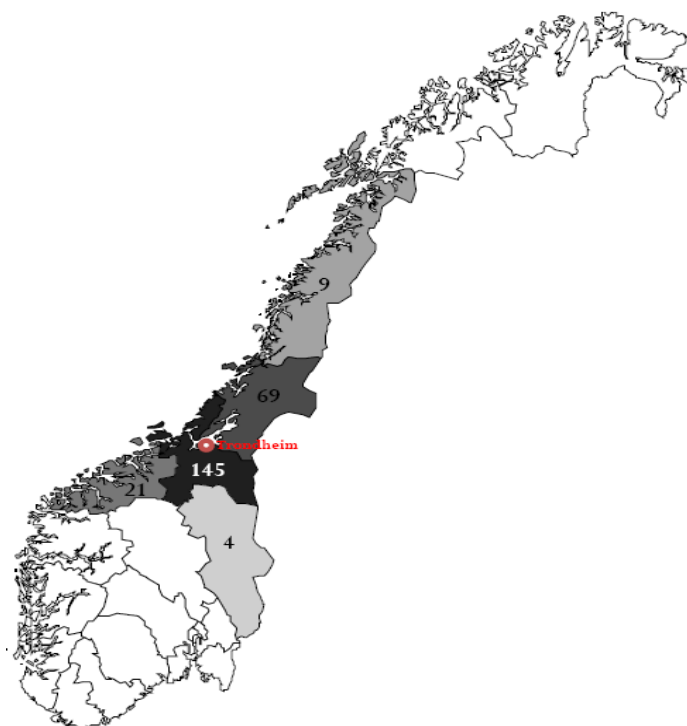
## 3 METODE

### 3.1 Forskningsdesign

Forskningsdesignet for denne masteroppgaven vil være kvantitativt. Dette vil være en longitudinell populasjonsbasert studie med bruk av deskriptiv og interfererende statistikk. Datainnsamlingen (LVEF %) for noen av pasientene går også bak i tid, studien er dermed også retrospektiv. Den kan også sees på som en intervensjonsstudie fordi vi i deler av studien sammenligner endepunktet for de ulike eksponeringene. Eksponeringsinfo (type behandling) er tilgjengelig før endepunkt (LVEF<sub>12</sub>) måles. Det ble ikke vurdert som nødvendig å ta med en kontrollgruppe som *ikke* får behandling, da baseline-LVEF måles før behandlingsstart, og pasientene da vil fungere som sin egen kontrollgruppe (paret design).

### 3.2 Populasjonsutvalg

I perioden 1. mars 2007- 1. September 2008 ble 299 kvinner henvist til strålebehandling, med nydiagnostisert operabel brystkreft ved St. Olavs Hospital, forespurt om å delta i Strålestudien. 39 ble ikke inkludert (3 av ukjent årsak, 10 uegnet på grunn av logistikk, 3 innfridde ikke inklusjonskriteriene, 23 ønsket ikke å delta), og 10 ble tatt ut etter inkludering (5 på grunn av metastatisk sykdom, 2 av kliniske årsaker og 3 drop-outs). 2 pasienter ble ekskludert etter 3 måneder. Ved baseline i Strålestudien hadde man 248 studiedeltakere fra fem ulike fylker (figur 12). Inklusjonen til Strålestudien er gjort av kvalifiserte personer med god kompetanse og erfaring i brystkreftbehandling. Utvalget er populasjonsbasert. Majoriteten av pasientene tilhører helseregion Midt-Norge, men vi har også pasienter fra Nordland og Hedmark. Dette kan skyldes at vi har fritt sykehusvalg i Norge, samt at de kanskje har familie i Trondheim. Populasjonen fra Strålestudien utgjør 9 % av alle årlige nydiagnostiserte brystkreftpasienter i Norge (basert på tall fra Kreftregistret, 2008).



**Figur 12:** Fylkesvis fordeling av de 248 pasientene i Strålestudien. 145 fra Sør-Trøndelag, 69 fra Nord-Trøndelag, 21 fra Møre- og Romsdal, 9 fra Nordland (Helse Nord) og 4 fra Hedmark (Helse Sør-Øst) (egen figur).

Med utgangspunkt i de 248 kvinnene som ble inkludert i Strålestudien, ble pasienter til denne oppgaven plukket ut etter følgende kriterier:

#### **Inklusjonskriterier:**

- Pasienten må være inkludert i Strålestudien, og dermed minimum ha mottatt strålebehandling for sin brystkreftsykdom.
- Det må foreligge måling av LVEF før behandling er startet (baseline-LVEF/LVEF<sub>0</sub>)
- Det må foreligge måling av LVEF 12 måneder etter behandlingsoppstart (LVEF<sub>12</sub>)

#### **Eksklusjonskriterier**

- Manglende baseline-LVEF
- Manglende måling av LVEF 12 måneder etter behandlingsoppstart
- Bilateral RT

### **3.3 Behandlingsregime for pasientene i Strålestudien**

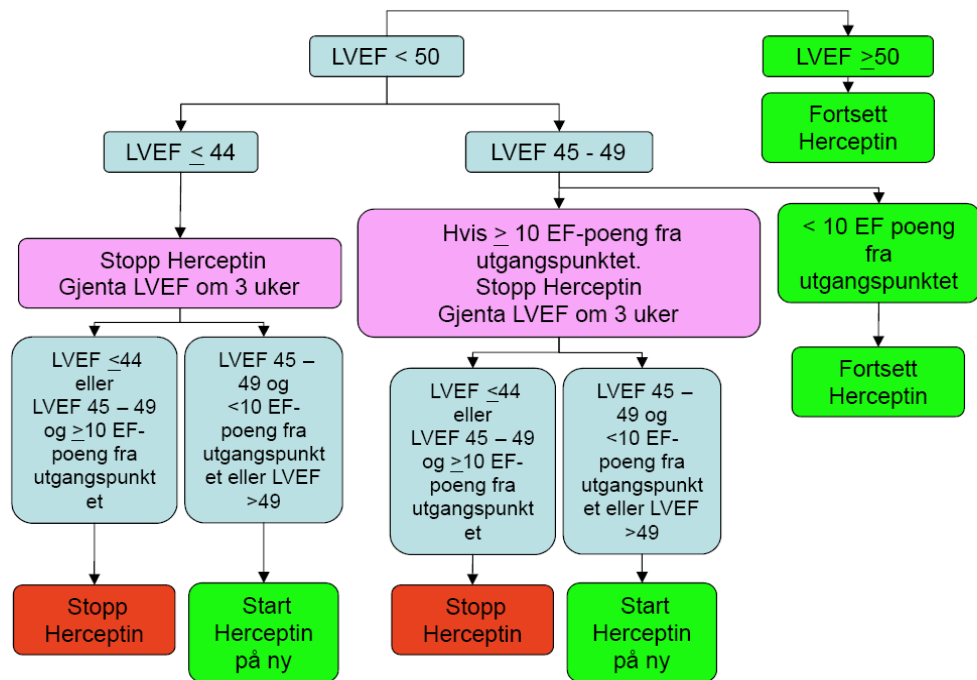
#### **3.3.1 Strålebehandling (RT)**

Alle pasientene i Strålestudien er behandlet med RT. Standard RT er 25 strålebehandlinger i løpet av 5 uker, 3-5 uker etter eventuell avsluttet adjuvant kjemoterapi, dette av toksisitetshensyn. Pasientene fikk under strålebehandlingen en total stråledose på 50 Gy (grey = måleenhet for stråling) (2 Gy per fraksjon). Noen fikk i tillegg en såkalt "boost-behandling", der de fikk 2x8 Gy ekstra (Lundgren, 2011). For øvrig vises det til flytskjema fra NBCG for adjuvant behandling av brystkreft, benyttet i Strålestudien, side 10.

#### **3.3.2 Herceptinbehandling**

For pasienter med amplifisert HER-2-gen ved FISH-analyse, og dermed indikasjoner for kjemoterapi i Strålestudien, er det startet med Herceptin <7 uker etter adjuvant kjemoterapi, eller <6 uker etter avsluttet RT. Pasienter som fikk Herceptinbehandling har fått opptil 17 kurer fordelt på ett år. Startdose er 8 mg/kg, senere 6 mg/kg hver 3. uke. Det kreves LVEF >55 % for å kunne starte opp med behandlingen, samt evaluering av LVEF ved MUGA-scan hver 12. uke i behandlingsperioden. Det gjøres en avsluttende MUGA-scan 12 måneder etter behandlingsstart (Lundgren, 2007). Ved LVEF <50 % underveis i behandlingen må den stoppes inntil videre, og det vises til eget flytskjema for dette (figur 13, neste side) (Lundgren, 2007; NBCG, 2010/2011).

Ved St. Olavs Hospital bruker Kreftavdelingen Roche Herceptin pulver til konsentrat til infusjonsvæske. Pulveret er frysetørret, og løses opp med sterilt saltvann. Legemidlet administreres til pasienten ved å tilsette den beregnede pasientdosen med Herceptin til en 250 ml infusjonspose med 9 mg/ml NaCl. Infusjonsposen kobles deretter til en venekanyle, og administreres umiddelbart (Roche, 2002). For øvrig vises det til flytskjema fra NBCG for adjuvant behandling av brystkreft, benyttet i Strålestudien, side 10.



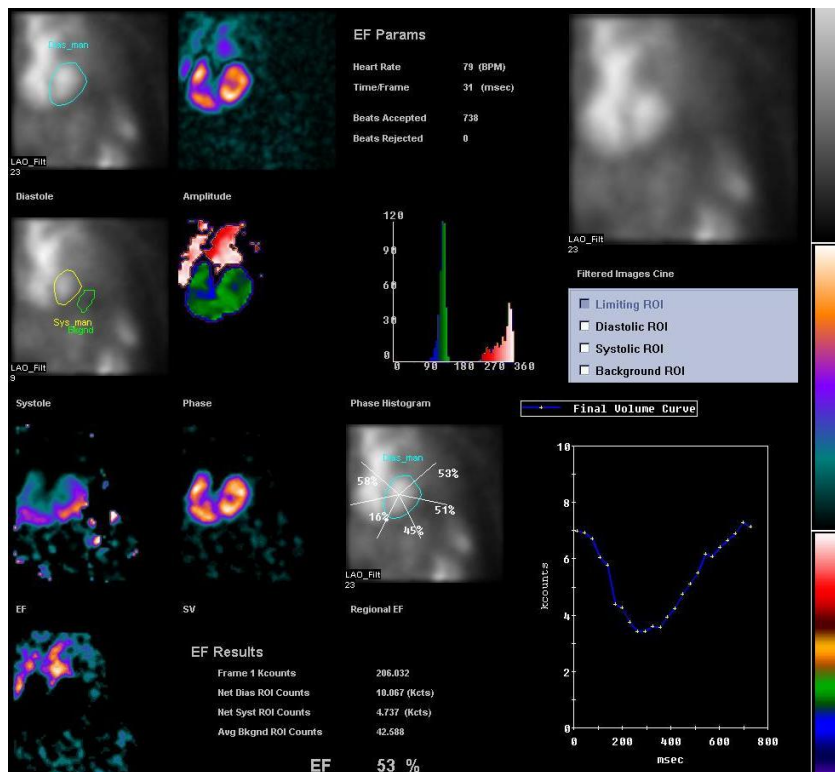
**Figur 13:** Kontroll av LVEF under Herceptinbehandling (NBCG, 2010/2011, med tillatelse).

### 3.3.3 FEC-terapi

FEC- behandling gis med 600 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil, 600 mg/m<sup>2</sup> cyclofosamid. Av Epirubicin gis det enten 60 mg/m<sup>2</sup> eller 100 mg/m<sup>2</sup>. Det er vanlig å bruke forkortelsene FEC<sub>60</sub> eller FEC<sub>100</sub> avhengig av dose Epirubicin (Wist & Neume, 2009; NBCG, 2010/2011). FEC<sub>100</sub> gis vanligvis til pasienter som er HER-2- positive, mens FEC<sub>60</sub> gis til de øvrige pasientene med indikasjoner for adjuvant behandling med FEC (NBCG 2010/2011; Wist & Neume, 2009). Antall FEC-kurer avhenger av om pasienten har axillemetastaser. Det gis vanligvis 6 kurer i løpet av 3 uker dersom det ikke er axillemetastaser, og 4 kurer etterfulgt av 12 uker med taksaner dersom det er påvist slik spredning (Wist & Neume, 2009; NBCG, 2010/2011). For øvrig vises det til flytskjema fra NBCG for adjuvant behandling av brystkreft, benyttet i Strålestudien (figur 4, s.10).

### 3.4 Undersøkellesmetode: MUGA-scan

MUGA-SCAN ble utført i hvile, med planar bildetaking vinklet 45° forfra mot pasientens venstre side. MUGA-undersøkelsene utført med in vivo (i kroppen) – innmerkning av erythrocytter med  $^{99m}\text{Tc}$ . TechneScan® PYP ble dosert etter vekt (0,029 ml/kg), og administrert intravenøst. Av  $^{99m}\text{Tc}$  gis vanligvis en dose på 700-800 mBq (TechneScan® PYP Norway, 2005). MUGA-scan utføres ved St. Olavs Hospital etter gjeldende prosedyre. For pasienter i strålestudien som har gjennomført MUGA-scan ved St. Olavs Hospital, er bildene i hovedsak tatt på gammakamera av typen GE Infinia Hawkeye (eller unntaksvis GE SPX 4 ved kamerastans eller service). Bildene er prosessert på softvaren Xeleris, levert av GE (se figur 14), eller i noen få tilfeller på XPERT, også levert av GE. Bildene er prosessert av ansvarlig tekniker (bioingeniør/radiograf) ansatt ved avdelingen, og beskrevet av ansvarlig lege den aktuelle undersøkelsesdagen. Ved St. Olavs Hospital ønsker man ved denne metoden at pasientene faster fire timer før undersøkelsen (Rootwelt, 2005), noe det informeres om i innkallingsbrev. Dette er fordi store måltider kan gi falskt forhøyet hvileminuttvolum i hjertet (Rootwelt, 2005)



**Figur 14:** Eksempel på ferdig bilderapport (anonymisert) fra MUGA-scan laget i programmet Xeleris. Rapporten viser en ejsjonsfraksjon (EF) for denne pasientens venstre ventrikkel på 53 % ( Kilde: Avdeling for Nukleærmedisin St. Olavs Hospital, med tillatelse)

### 3.5 Variabler og målenivå

Enheten det måles på er kvinner med brystkreft som har fått strålebehandling. Variabler i denne studien er:

- verdi for LVEF % (ved ulike måletidspunkt: 0, 3, 6, 9, 12 og eventuelt 15 måneder etter behandlingsoppstart)
- sidefordeling/ lateralitet (høyre-/venstresidig brystkreft)
- behandlingskategori (1,2, eller 3)

LVEF % er en kontinuerlig variabel, da det i teorien er mulig å ha alle verdier mellom 0-100 % (i praksis er ikke dette mulig da det ikke er forenelig med liv hos pasienten). For LVEF jobber vi med ratio måleskala, som er det høyeste målenivå en kan oppnå (Polit, Beck, 2008). LVEF regnes som den avhengige variabelen fordi vi skal se om LVEF/ endring av LVEF kan forklares ut i fra de uavhengige variablene type behandling eller lokalisering (høyre-/venstre side) av brystkreft.

Vi skal se om LVEF er avhengig av hvilken side pasienten har fått stråleterapi, og om det har noe å si hva slags medikamentell behandling de har fått i tillegg. Brystkreft er en diagnose alle kvinnene i studien har, og er den uavhengige variabelen med to kategorier (binær); høyre- eller venstresidig brystkreft.

Kvinnene har dessuten brystkreft med ulike biologiske egenskaper som krever ulik behandling, der de ulike behandlingene utgjør tre kategorier: 1, 2 eller 3 (for forklaring, se side 3). I denne studien vil dette fungere som uavhengige variabler. Disse variablene er nominale.

### 3.6 Innsamling av datamateriale

Datamaterialet som danner grunnlaget for denne oppgaven er samlet inn ved St. Olavs Hospital. Pasiententdata er innsamlet fra første måling av baseline- LVEF (normalverdi, LVEF<sub>0</sub>), til minst 12 måneder (LVEF<sub>12</sub>) etter oppstart av behandling. I mellom disse målingene samles også inn verdi 3- (LVEF<sub>3</sub>), 6- (LVEF<sub>6</sub>) og eventuelt eventuelt også 9- (LVEF<sub>9</sub>) og 15- (LVEF<sub>15</sub>) måneder etter påbegynt behandling. Det er LVEF<sub>0</sub>, LVEF<sub>12</sub> og LVEF<sub>e</sub> (endelig endring= LVEF<sub>12</sub>-LVEF<sub>0</sub>) som i denne oppgaven gir den viktigste informasjonen, i tillegg til informasjon om hva slags behandling pasienten har fått.

De kvantitative dataene fra LVEF-målingene ved MUGA-scan tatt ved St. Olavs Hospital hentes ut fra datasystemene Ris og PACS, levert av SECTRA. Disse er bildebehandlingssystemer som er i bruk ved Klinikken for bildediagnostikk, der blant annet legenes svar fra bildediagnostiske undersøkelser legges ut i Sectra Ris. I tillegg kan vi finne dato for pasientens MUGA- undersøkelser, hvem som har utført undersøkelsen og hvor mye pyrofosfat og <sup>99m</sup>Tc som er administrert. Dette er opplysninger som ikke vil bli samlet inn i denne studien. Verdien for LVEF som tas med som grunnlag i studien baserer seg på det svaret som er gitt ut av den signerende lege ved Avdeling for Nukleærmedisin. Dersom målinger av LVEF er utført ved andre sykehus (som Molde, Ålesund, Levanger), hentes resultatene inn via pasientens journal via lege (Steinar Lundgren) ved Kreftavdelingen, da det ikke gis tilgang til slik informasjon i RIS. Alle undersøkelsene er uansett rekvirert i regi av Strålestudien. Behandlingsinformasjon for hver av disse pasientene er også hentet inn via journalen, av samme lege.

Innsamlede verdier for LVEF i % settes i tabeller, for senere å bearbeides statistisk. Tabellen skal inneholde pasientens studienummer, fødselsår (alder<sup>1</sup>), innsamlede verdier for LVEF, samt opplysninger om hvilken behandling pasienten har fått.

---

<sup>1</sup> Pasientens alder beregnes her ved tidspunkt for første MUGA-scan.



### 3.7 Analyse av datamateriale

For å analysere innsamlet datamateriale vil det i stor utstrekning bli brukt statistikkprogrammet SPSS (PASW Statistics versjon 18.0). SPSS blir her brukt både til deskriptiv (beskrivende) og interfererende statistikk.

Studien starter med å beskrive datasettet best mulig. Det første som sees på er andel pasienter som har oppfylt inkluderingskriteriene for denne studien av de som var med i Strålestudien. Det skal sees på fordeling av studiepasientenes alder, baseline-LVEF, endelig endring i LVEF, antall pasienter i hver behandlingskategori, og over pasienter med høyre- versus venstresidig brystkreft. Det forventes at denne har en prosentvis fordeling tilnærmet 50-50, da det skal være like stor sannsynlighet for utvikling av kreft i høyre og venstre bryst. Dette skal presenteres i både tabellform og histogram. Det skal også beregnes gjennomsnitt og standardavvik (SD) for alle målingene av LVEF på ulike behandlingsstadier (LVEF<sub>0</sub>, LVEF<sub>3</sub>, LVEF<sub>6</sub> osv). Det skal også sees på om alder og baseline-LVEF er normalfordelte, noe som er en forutsetning for å behandle dataene med interferensmetoder. Dette gjøres ved å lage histogrammer med tilpasset normalfordelingskurve. Normalfordelingen er en viktig fordeling man bør se på innen statistikk fordi den sier noe om forventningene i utvalget (Helbæk, 2009).

Det beregnes gjennomsnittsverdier for alle målinger av LVEF, samt lages et plot for differansen (endring) av LVEF fra oppstart til første kontroll etter behandling, samt fra oppstart til ett år etter avsluttet behandling, der normalområdet for LVEF markeres. Dette gjøres for å se om man ser trender i utvikling i LVEF over tid for pasientene i Strålestudien, og dette gjøres ved bruk av SPSS og Excel.

Det gjøres et scatterplot for alle pasientene over forholdet mellom alder og baseline-LVEF, samt for alder og ending i LVEF, og det tilpasses en lineær regresjonslinje for å se om det er sammenheng mellom parametrene (korrelasjon). Regresjonslinjen tilpasses ved minste kvadraters metode, og hvor godt punktene fra scatterplottet tilpasses denne linjen, gjøres ved beregning av den lineære korrelasjonskoeffisienten  $R$ , som beregnes automatisk i SPSS (Helbæk, 2009).  $R$  beregnes etter følgende formel, der  $S_{xy}$  er empirisk kovarians (mål for sam-

variasjon mellom X og Y) og  $S_x$  og  $S_y$  er empiriske standardavvik for henholdsvis X og Y (Helbæk, 2009):

$$R = S_{xy}/S_xS_y$$

Korrelasjonskoeffisienten vil alltid være et tall mellom -1 og 1, der -1 og 1 betyr henholdsvis perfekt negativ eller positiv korrelasjon (at punktene ligger perfekt på en lineær linje) (Helbæk, 2009).

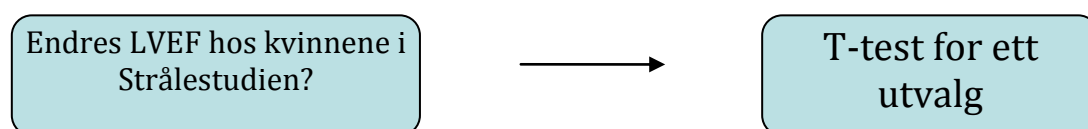
Videre skal dataene behandles med interfererende statistiske metoder (tester), for å kunne se om eventuelle endringer er store nok til at man kan si at det er en statistisk signifikant forskjell i endring av LVEF hos pasientene samlet som gruppe (Hypotese 1 og 2), og i de ulike behandlingskategoriene (Hypotese 3 og 4). For å se om det er statistisk signifikante forskjeller vil det bli brukt ulike statistiske tester, blant annet T-test som er egnet for å sammenligne gjennomsnitt i to uavhengige utvalg med ratio måleskala (Polit & Beck, 2008). Det vil gjøres testing av hypotesene presentert i kapittel 2.2. T-tester brukes til undersøkelser av forventningsverdier ved ukjent standardavvik (Helbæk, 2009), og er derfor egnet til bruk i denne oppgaven. Når det skal sees på hvorvidt det er endring i LVEF fra baseline-LVEF til 12 måneder etter behandling, brukes T-Test over endring i LVEF. For å undersøke om man kan anta at standardavvik er like eller ulike, gjøres det i SPSS en test for antagelse av homogen varians, kalt Levenes`test for Equality of Variances. Hvis den beregnede P-verdien for F-verdien i denne testen er større enn valgt signifikansnivå, kan man anta at variansene er like, og lese av resultatene fra T-testen med antatt lik varians. Dette gjøres automatisk i SPSS (Kinnear & Grey, 2008).

For å gjøre statistiske tester må man velge signifikansnivå (alfa/ $\alpha$ ) (Helbæk, 2008). I denne studien er det valgt  $\alpha=0,05$ , som er det hyppigst valgte nivået i forskningssammenheng (Polit & Beck, 2008). Signifikansnivået definerer sannsynligheten for å feilaktig forkaste nullhypotesen (Type- I feil), og  $\alpha=0,05$  betyr at man aksepterer 5 % sjans for å gjøre en Type-I feil (Polit & Beck, 2008). Lavere signifikansnivåer (som oftest  $\alpha=0,01$ ) velges når avgjørelsen man tar har mer alvorlige konsekvenser, for eksempel i legemiddelstudier. I denne studien er  $\alpha=0,05$  vurdert som tilstrekkelig, fordi døgnvariasjoner hos pasientene kan gi

individuelle variasjoner i målingene (stress og lignende), i tillegg til at man har usikkerhet i målemetoden.

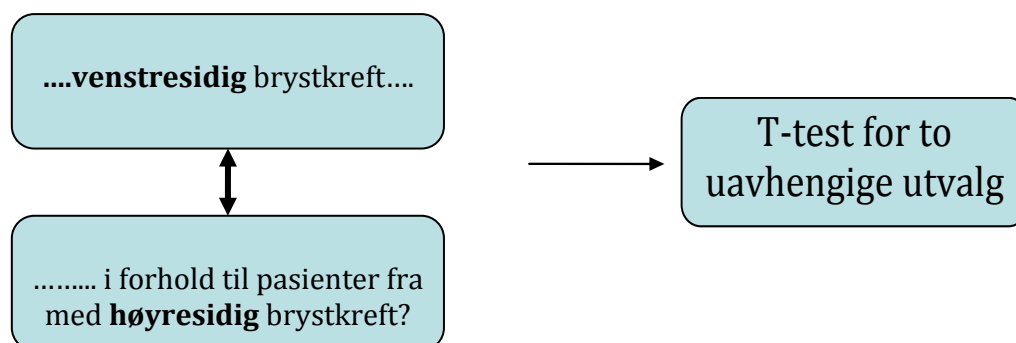
For å undersøke om LVEF endres under behandlingsforløpet hos kvinnene i Strålestudien (Hypotese 1), gjøres Students T-test for ett utvalg, der parametret endelig endring ( $LVEF_e$ ) er lagt til grunn. Man kunne også benyttet paret t-test til denne spørsmålsstillingen, og sammenlignet  $LVEF_0$  mot  $LVEF_{12}$ . Men da hadde man fått med den store variansen i utvalget, siden noen starter med en LVEF på 48 % og andre kanskje på 75 %. Det er endringen her som er det viktigste.

Hypotese 1:



Ved sammenligning av høyre- versus venstre side (sideforskjell) vil T-test for to uavhengige utvalg være best egnet (Polit & Beck, 2008). Det er gjennomsnittlig endelig endring ( $LVEF_e$ ) i de ulike gruppene som legges til grunn for disse beregningene., både ved vurdering av utvalget i sin helhet og inndelt i ulike behandlingkategorier.

Hypotese 2: Er det forskjeller i endelig endring i LVEF hos pasienter fra Strålestudien med...

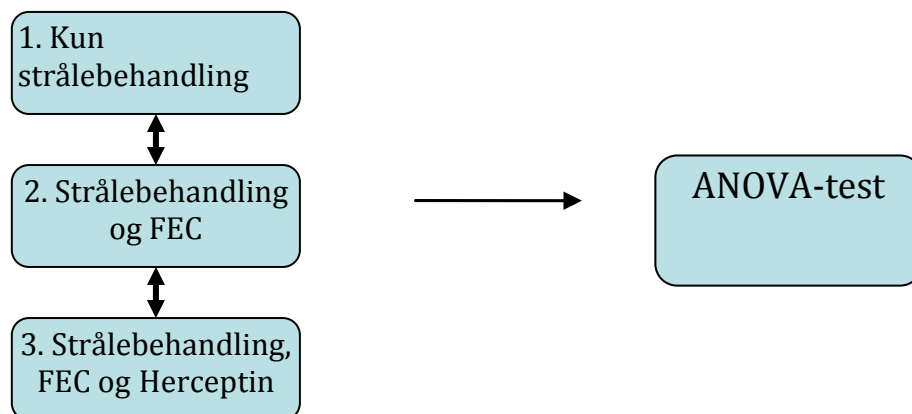


Dette gjøres også for å undersøke om det er sideforskjeller i de ulike behandlingkategoriene, der man først deler datasettet opp i kategorier, og tar så

for seg èn og èn behandlingskategori og sammenligner dens pasienter med høyresidig mot venstresidig brystkreft.

ANOVA- test (analysis of variance) er egnet å bruke ved sammenligning av tre eller flere forventningsverdier (her: gjennomsnittlig LVEF<sub>e</sub> i de ulike behandlingsgruppene) (Polit & Beck, 2008; Helbæk, 2009). Ved enveis ANOVA- test har man èn faktor som varierer, og kan påvirke forventningsverdien for målingene. Ved toveis ANOVA- test varierer man to faktorer (Helbæk, 2009). To-veis ANOVA er egnet til å teste forholdet mellom en kategorisk uavhengig variabel (for eksempel ulike behandlinger) og en kontinuerlig avhengig variabel (for eksempel LVEF) (Polit & Beck, 2008; Helbæk, 2009), og vil i denne oppgaven benyttes for å undersøke om det er side eller behandlingskategori som gir signifikante endringer i LVEF.

Hypotese 3: Er det forskjell i endring i LVEF hos pasientene i Strålestudien som er behandlet med...:



Til sist deles hver behadnlingskategori i to, fordelt ved høyre- og venstresidig brystkreft.

For å se på hvor mange pasienter som har nedgang og eventuell utvikling av kardiotoksitet, vurderes kriterier fra dette angitt i kapittel 2.2.2 side 8.

### 3.8 Etiske aspekter

For å ivareta pasientenes personvern er alle pasientrelaterte data anonymisert under hele datainnsamlingen. Det vil kun samles inn informasjon som er relevant for oppgaven og tilgjengelig via Strålestudien, der alle pasientene har skrevet under informert samtykke. Strålestudien er godkjent av REK [Regional Etisk Komitè] Midt-Norge, der masteroppgaven senere ble inkludert som et delprosjekt (se Vedlegg 1). NSD ble meldt om prosjektet den 18. Desember 2008, (siden data skulle innhentes fra PACS/RIS) og godkjenning kom den 4. Juni 2009, uten bemerkninger (se Vedlegg 2). All bruk av Sectra PACS/ Ris krever pålogging med brukernavn og passord, og kan spores.

LVEF som faller under 50 % i løpet av behandlingsperioden behandles av pasientens ansvarlige lege etter gjeldende retningslinjer. Det er som regel nok med behandlingspause inntil LVEF har normalisert seg. Undertegnede vil ikke ha direkte med pasienten-tbehandling å gjøre, så alle problemer som eventuelt dukker opp vil ivaretas av pasientens lege ved Kreftavdelingen.

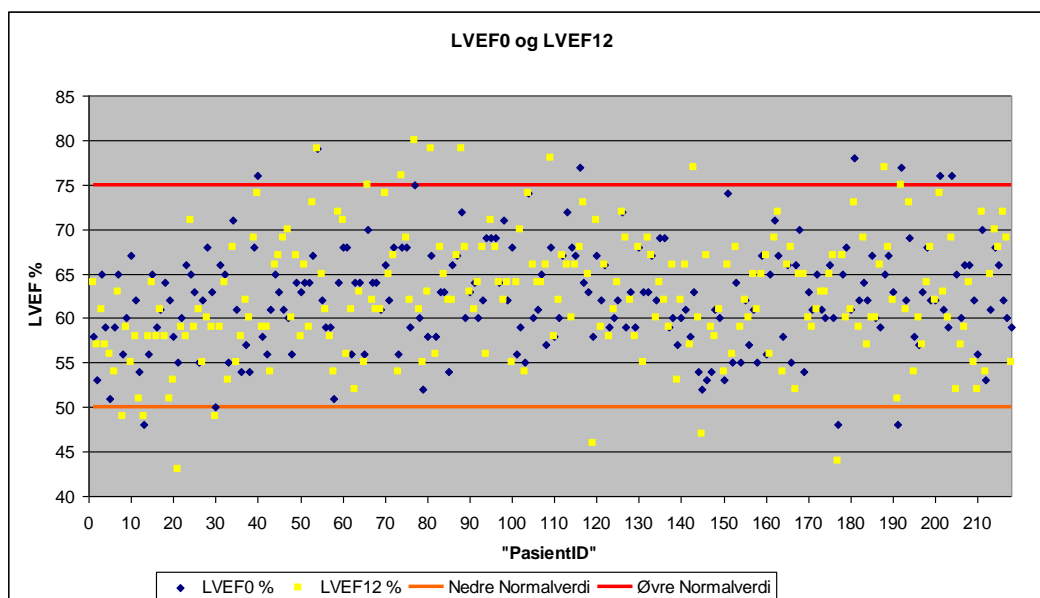
Dersom denne oppgaven viser at behandlingene ikke endrer LVEF, kan fremtidige brystkreftpasienter spares for jevnlige målinger av LVEF. LVEF målt ved MUGA-scan medfører ekstra strålebelastning for pasienten i form av tilført radioaktivitet, noe som krever vurdering av kostnad versus nytte. Det kan vise seg hensiktsmessig å innføre jevnlige målinger av LVEF dersom man ser at LVEF faktisk endrer seg som en konsekvens av en spesifikk behandling. Da kan det være nyttig å innføre dette kun i de tilfellene man ser endringer, og dermed begrense målingene av LVEF til nettopp den behandlingskombinasjonen. Det vil ikke være riktig å utføre parallelle målinger av LVEF dersom det er unødvendig, på samme måte som det vil være galt å la være å gjøre det hvis undersøkelsen kunne avdekket kardiotoxitet tidlig, og dermed begrenset eller midlertidig stanset behandlingen for den aktuelle pasient. Forsker ser ingen øvrige etiske betenkeligheter med denne studien.

## 4 RESULTATER

### 4.1 Pasientkarakteristika

Basert på kriterier for inklusjon/eksklusjon fra kapittel 3.2 (om Populasjonstutvalg), ble 218 (87,9 %) av pasientene fra Strålestudien (n=248) inkludert til denne oppgaven. 30 pasienter (12,1 %) ble dermed ekskludert til denne oppgaven, men fulgt opp videre i Strålestudien på andre måter. Av disse 30 hadde to pasienter ikke gjennomført MUGA-scan, 13 hadde vært til én MUGA-scan, mens 15 hadde vært til flere undersøkelser, men manglet LVEF<sub>0</sub> (n=1) eller LVEF<sub>12</sub> (n=14). Noen av disse kommer langveisfra, andre har ikke møtt til undersøkelse eller blitt avbestilt av andre årsaker. Én av pasientene hadde kjent karsykdom/angina. Alle inkluderte pasienter (til denne oppgaven) ble fulgt opp i minimum 12 måneder etter oppstart av behandling, noe som også var kriterie for inklusjon. 10 av pasientene ble også fulgt opp etter 15 måneder grunnet ekstra oppfølging av LVEF etter å ha vist relativt stor nedgang i LVEF etter 12 måneder. Gjennomsnittsalder i pasientutvalget ble 58 år. Yngste deltaker er 28 år, mens den eldste er 81 år (range 53 år) (for mer detaljer om aldersfordeling, se vedlegg 5, figur 8.1). 105 (~48 %) av disse hadde høyresidig-, og 113 (~52 %) hadde venstresidig brystkreft.

Figur 15 illustrerer forholdet mellom LVEF<sub>0</sub> (illustrert med gule punkter) og LVEF<sub>12</sub> (illustrert med blå punkter) for hver enkelt av de 218 pasientene i denne oppgaven. Vi ser at 9 (4,1 %) av de 218 pasientene i denne oppgaven hadde baseline-LVEF utenfor (over/under) normalområdet ved behandlingsoppstart. 12 måneder etter behandlingsoppstart ligger 15 (7,1 %) av pasientene utenfor normalområdet (figur 15). Av pasienter som ligger under normalområdet viser figur 15 viser at 3 (1,4 %) av alle pasientene hadde en LVEF % <50 før behandlingsoppstart. Alle tre hadde LVEF<sub>0</sub> på 48 %. 2 av disse pasientene (den ene tilleggsbehandlet med FEC, den andre FEC+Herceptin) hadde fremdeles LVEF under normalområdet 12 måneder etter behandling. 7 pasienter (3,2 %) hadde lav LVEF<sub>12</sub> måneder etter behandlingsoppstart, hvorav 2 av disse som nevnt hadde LVEF under <50 % i utgangspunktet. Vi ser en økning i antall pasienter under normalområdet, men figur 15 viser også at det sjelden er samme pasient som ligger utenfor før og etter behandling.



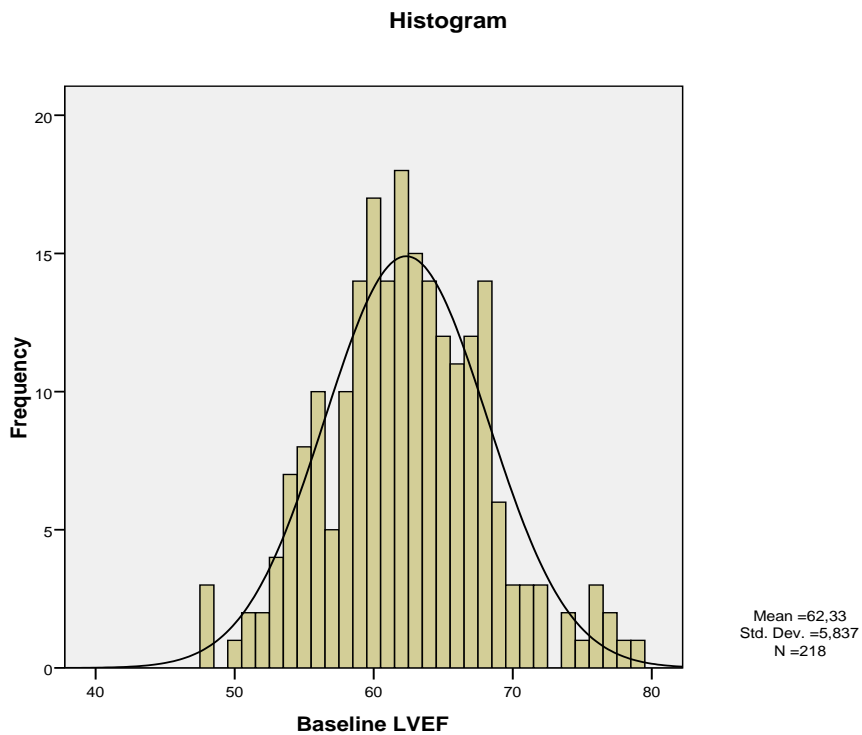
**Figur 15:** Fordeling av baseline LVEF og LVEF<sub>12</sub> for hver pasient. Normalområdet på 50-75 % LVEF er merket av med rødt og oranse (Excel)

Tabell 4.1 viser at gjennomsnittlig baseline- LVEF for alle 218 studiedeltakerne er 62,3 %, og gjennomsnittlig LVEF<sub>12</sub> er 62,5 %. Fordelingen av LVEF- verdier både ved baseline og 12 måneder etter behandlingsoppstart er normalfordelte (figur 15 og 16).

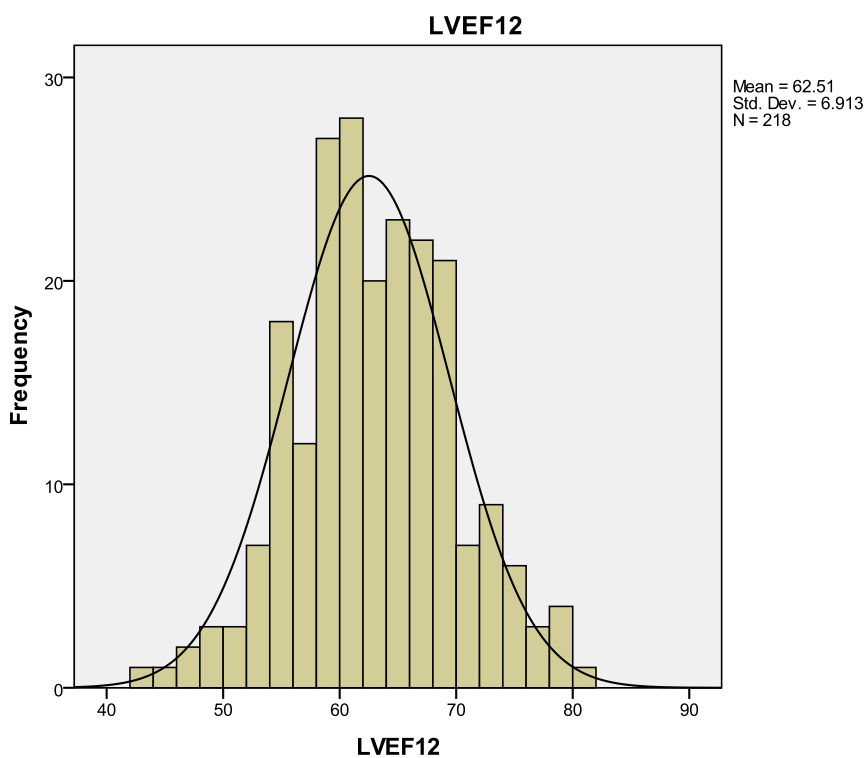
**Tabell 4.1:** Målinger av LVEF ved ulike tidspunkt (gjennomsnitt for alle pasientene) (SPSS)

		Baseline LVEF	LVEF3	LVEF6	LVEF9	LVEF12	LVEF15
N	Valid	218	208	206	24	218	10
	Missing	0	10	12	194	0	208
Mean		62.33	62.26	62.03	57.67	62.51	60.90
Median		62.00	62.00	62.00	57.00	62.00	61.00
Mode		62	62	62	56	59 <sup>a</sup>	53 <sup>a</sup>
Std. Deviation		5.837	5.997	6.334	5.079	6.913	5.021
Variance		34.076	35.961	40.121	25.797	47.790	25.211
Skewness		.207	.220	.085	.143	.063	-.111
Std. Error of		.165	.169	.169	.472	.165	.687
Skewness							
Range		31	34	34	19	37	15
Minimum		48	46	45	49	43	53
Maximum		79	80	79	68	80	68
Percentiles	25	59.00	58.00	57.00	53.25	58.00	56.50
	50	62.00	62.00	62.00	57.00	62.00	61.00
	75	66.00	66.00	66.00	61.75	67.00	65.50

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



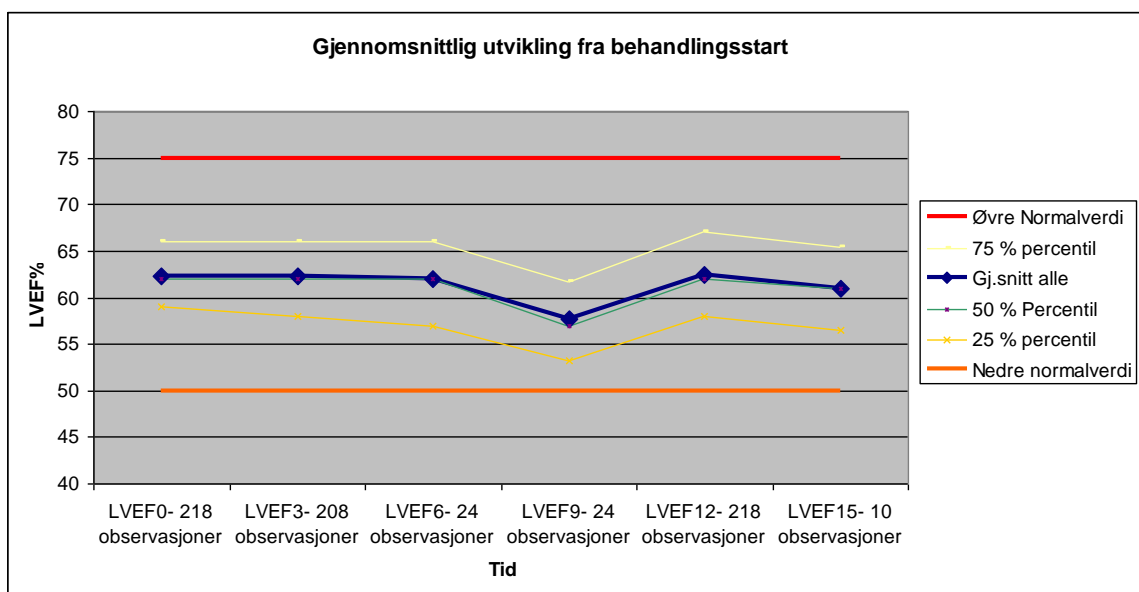
**Figur 16:** Histogram over målinger av  $LVEF_0$  hos pasientene i Strålestudien, med tilpasset normalfordelingskurve (SPSS).



**Figur 17:** Histogram over målinger av  $LVEF_{12}$  hos pasientene i Strålestudien, med tilpasset normalfordelingskurve (SPSS).

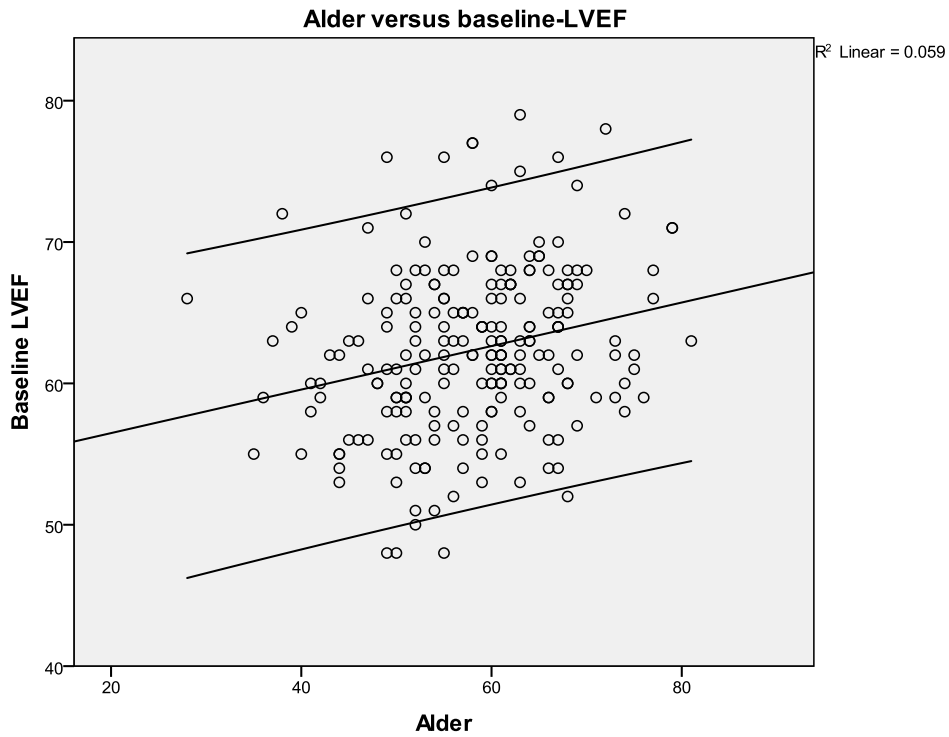


Av figur 18 ser vi gjennomsnittlig utvikling i LVEF fra baseline- måling til opp til 15 måneder etter behandlingsoppstart. Antall observasjoner står ved siden av tidsanmerkningen, og øvre (75 % LVEF) og nedre (50 % LVEF) normalverdi er avmerket med henholdsvis rød og oransje kurve. Vi ser at gjennomsnittlige målinger alltid ligger innenfor normalområdet, men at utviklingen er negativ ca 9 måneder etter behandlingsoppstart, for så å gå tilbake igjen. Antall observasjoner er for øvrig lavere ved denne målingen enn ellers. Vi ser også en nedgang ved måling 15 måneder etter behandlingsoppstart, men også er det få observasjoner.

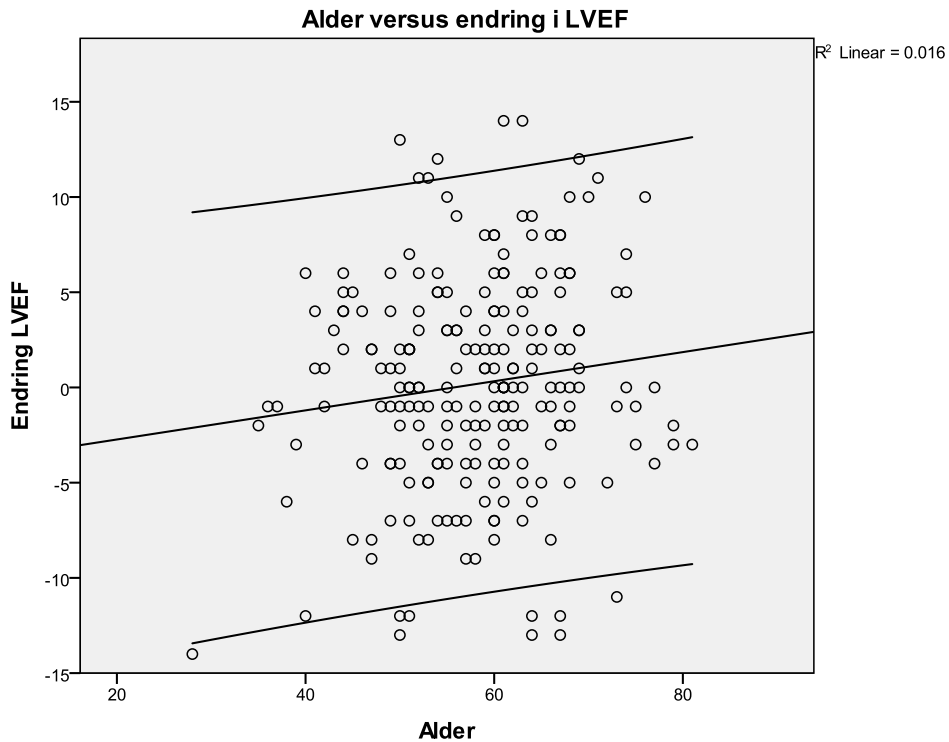


**Figur 18:** Utvikling i LVEF basert på gjennomsnitt (fra tilgjengelige målinger) ved de ulike måletidspunktene (Excel).

Figur 19 og 20 (neste side) viser scatterplot for å se om det er sammenheng mellom alder og baseline-LVEF/ LVEF<sub>e</sub> hos pasientene. Figurene har avmerket 95 % konfidensintervall, samt regresjonslinje. Figur 19 har en korrelasjonskoeffisient R, på 0.6, som indikerer svak positiv korrelasjon. Vi ser med andre ord en svak sammenheng mellom disse faktorene. Visuelt kan man også se at det er en sammenheng mellom økende alder og høyere LVEF<sub>0</sub>. I figur 20 er R 0,1, og det tyder på ingen korrelasjon mellom alder og LVEF<sub>e</sub>. Man ser av figuren at plottet har større spredning i observasjonene enn figur 19.

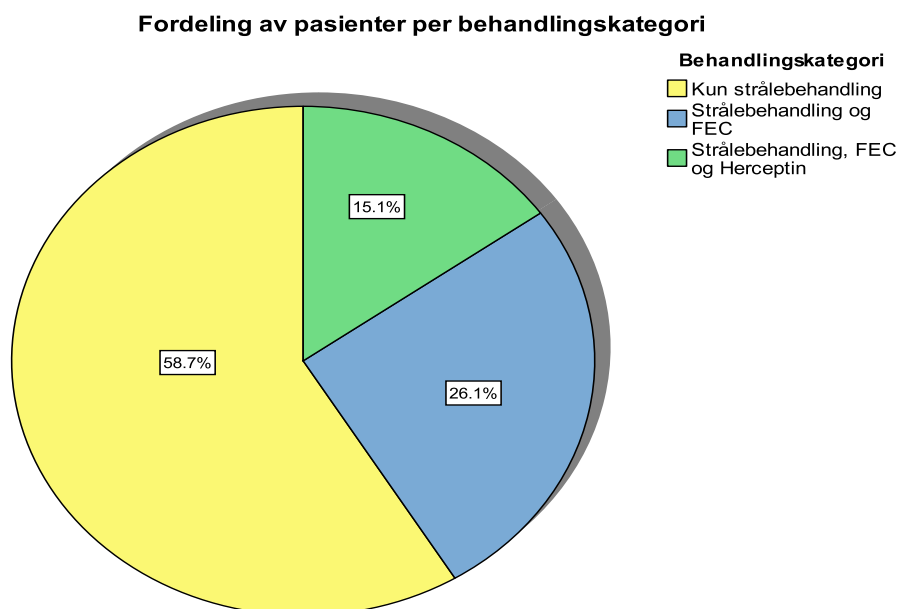


**Figur 19:** Alder i forhold til LVEF0. Scatterplot med tilpasset regresjonslinje, og 95 % konfidensintervall (SPSS)



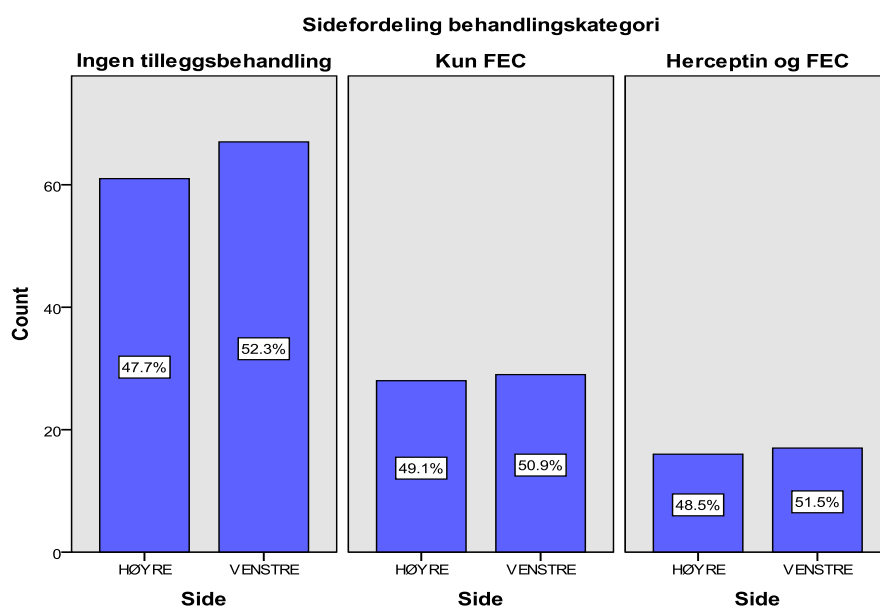
**Figur 20:** Alder i forhold til endring i LVEF. Scatterplot med tilpasset regresjonsline, og 95 % konfidensintervall (SPSS)

Figur 21 viser at 58,7 % (n=128) av pasientene ikke fikk noen tilleggsbehandling utover strålebehandling. 26,1 % (n=57) fikk FEC i tillegg, og 15,1 % (n=33) fikk både FEC og Herceptin.



**Figur 21:** Fordeling av pasienter i de ulike behandlingskategoriene. (SPSS).

Figur 22 viser %- vis sidefordeling innad i de 3 behandlingskategoriene. Vi ser en liten overvekt av venstresidig brystkreft, ellers tilnærmet 50 % fordeling på hver side.



**Figur 22:** Sidefordeling innad de ulike behandlingskategoriene (SPSS).

## 4.2 Endring i LVEF?

Det skal nå sees nærmere på hvorvidt man kan se at behandlingene har medført endringer i LVEF i pasientgruppen. Først sammenlignes alle pasientene samlet som en gruppe, med parametret LVEF<sub>e</sub> som beregningsgrunnlag. Deretter deles gruppen i to etter lateralitet, og man sammenligner LVEF<sub>e</sub> i de to gruppene for å se om det er sideforskjeller. Når dette er gjort vil det bli sett på de ulike tilleggsbehandlingene, og hvorvidt man kan påvise kardiotoxisk effekt av disse.

### 4.2.1 Endres LVEF i løpet av behandlingen?

For å besvare denne problemstillingen, og dermed teste hypotese 1, vil vi bruke students T-test for ett utvalg. Det er endelig endring i LVEF som ligger til grunn for denne testen. Gjennomsnittlig endelig endring i LVEF for alle pasientene samlet er 0,17 %. For mer informasjon om endelig endring, se vedlegg 5.

#### Her tester vi hypotese 1:

*H<sub>0</sub>: Det er ingen forskjell i LVEF fra baseline til 12 måneder etter behandlingsstart*

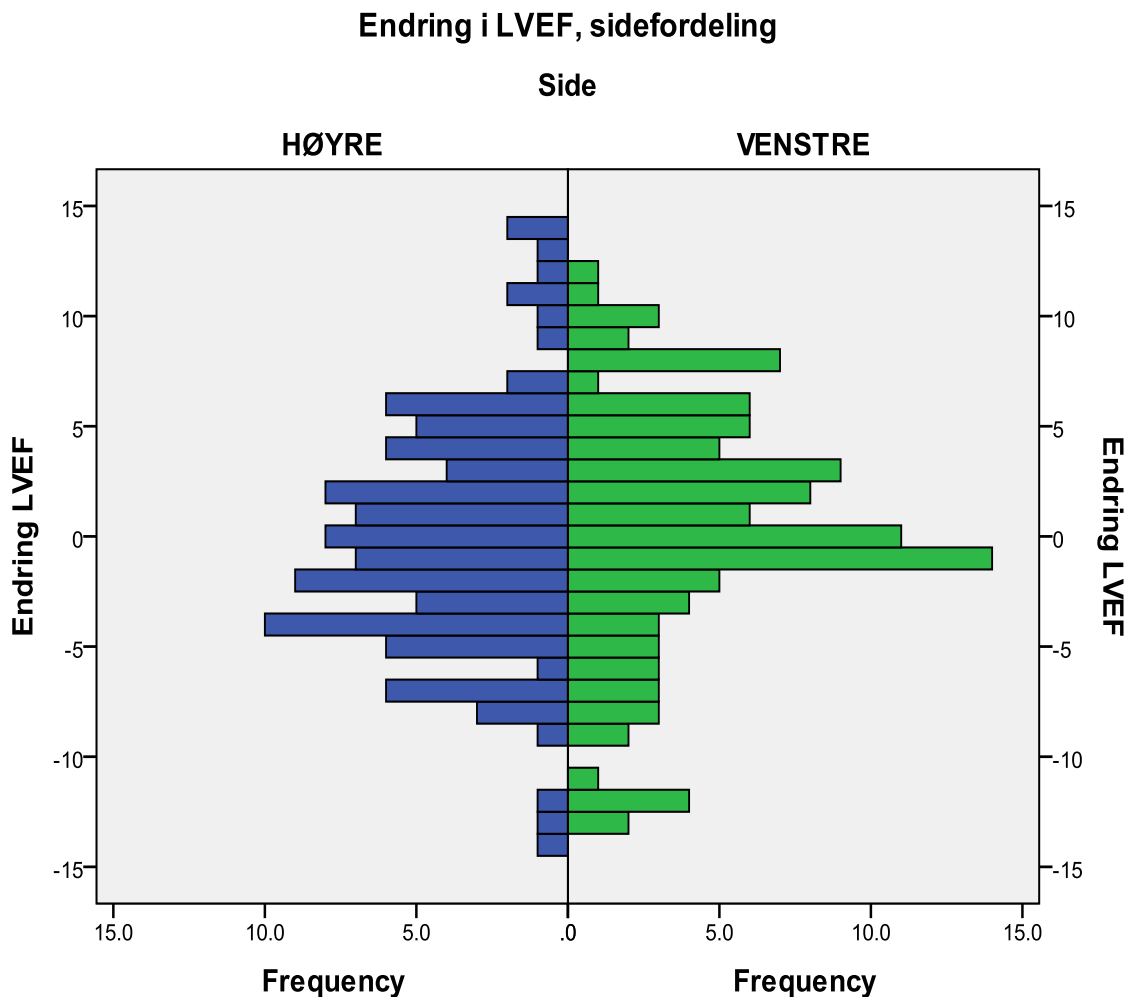
**Tabell 4.2:** T-test for ett utvalg, testing av hypotese 1 (SPSS)

	One-Sample Test					
	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Lower					Upper	
Endring LVEF	,457	217	,648	,174	-,58	,93

Av tabell 4.2 ser vi at T-verdien (0,46) har en signifikans på 0,66, som er >0,05. Derfor ikke signifikant endring i LVEF før og 12 måneder etter behandlingsoppstart når man ser på hele utvalget samlet. H<sub>0</sub> støttes.

#### 4.2.2 Sideforskjell i endring av LVEF?

Figur 23 illustrerer hvordan frekvens av endringer fordeler seg innenfor høyre- og venstre side. Vi ser at hovedvekten av pasientene fordeler seg ved endring i LVEF rundt null, og at vi finner færre pasienter der endringene er størst, uansett om det er snakk om endringer i positiv eller negativ retning. For å besvare problemstillingen om det er sideforskjeller i endring av LVEF, og dermed teste hypotese 2, vil vi bruke to-utvalgs T-test for uavhengige grupper. Det er *gjennomsnittlig* endring i LVEF for pasienter med henholdsvis høyre- (n=105) og venstresidig (n=113) brystkreft som ligger til grunn for denne testen (for mer detaljer, se vedlegg 5).



**Figur 23:** Endringer i LVEF ved høyre- versus venstresidig brystkreft (SPSS)

## Her tester vi hypotese 2:

$H_0$ : Det er ingen sideforskjell i endring av LVEF 12 måneder etter behandlingsstart

**Tabell 4.3:** To-utvalgs uavhengig T-test for hypotese 2, høyre versus venstresidig brystkreft i forhold til endelig endring i LVEF (SPSS)

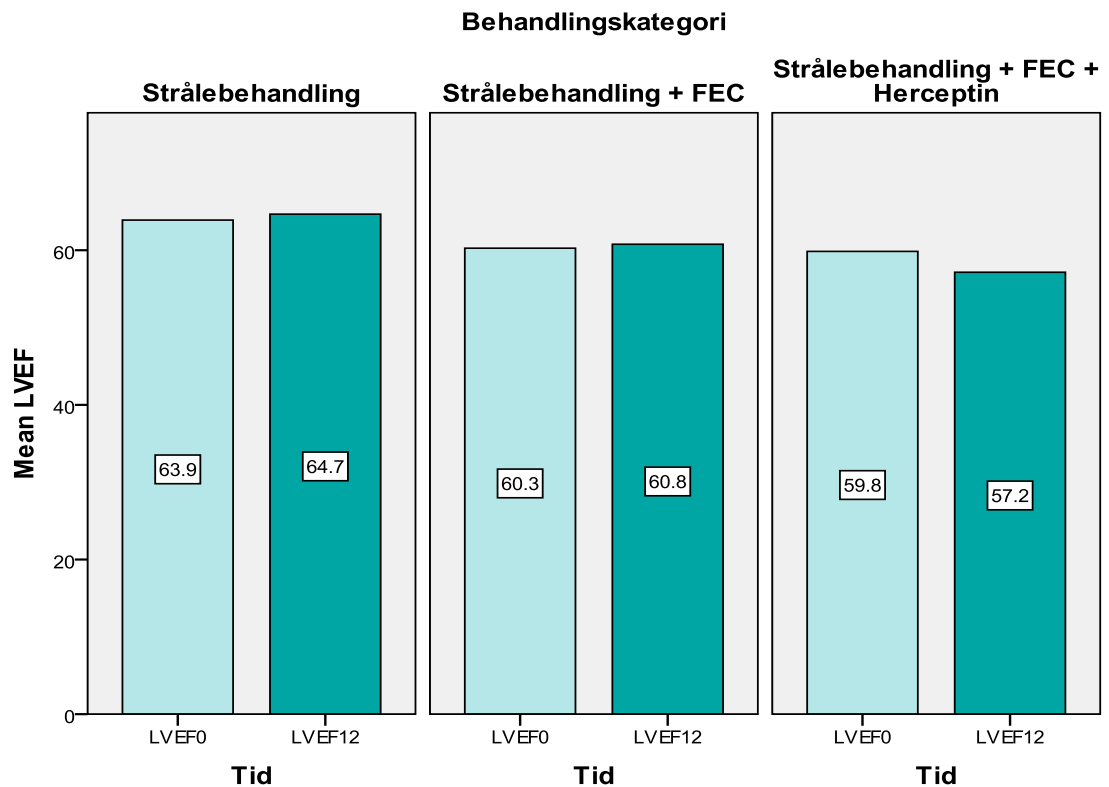
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Endring LVEF	Equal variances assumed	.013	.910	-.488	216	.626	-.373	.764
	Equal variances not assumed			-.489	215.282	.626	-.373	.763

Av tabell 4.3 ser vi at antagelse av homogenitet i variansen i de to gruppene støttes av Levene's Test for Equality of Variances. T-verdien ved antatt lik varians (0,49) har en signifikans på 0,63, som er  $>0,05$ . Derfor ikke signifikant forskjell på LVEF før og etter 12 måneders behandling når man sammenligner høyresidig brystkreft mot venstresidig.  $H_0$  kan ikke forkastes.

Vi har til nå testet hypotese 1 og 2, der hele utvalget med 218 pasienter har dannet grunnlaget for testene. Vi skal videre dele disse 218 pasientene inn i deres tre respektive behandlingskategorier, for å se om vi da kan finne indikasjoner på endringer i LVEF.

### 4.2.3 Behandlingskategori i forhold til endring i LVEF

Vi skal nå undersøke om det er forskjell i LVEF<sub>e</sub> i de tre behandlingskategoriene: Strålebehandling, strålebehandling (kat. 1) + FEC og Strålebehandling (kat. 2) + FEC + Herceptin (kat. 3). Figur 24 viser gjennomsnittlig LVEF ved baseline og 12 måneder etter behandlingsoppstart i de ulike behandlingskategoriene. Vi ser at differansen mellom LVEF<sub>0</sub> og LVEF<sub>12</sub> er på 0,8 % for behandlingskategori 1, 0,5 % i behandlingskategori 2, og 2,6 % i behandlingskategori 3. Vi skal nå teste om disse differansene er signifikante eller tilfeldige. For å gjøre dette bruker vi ANOVA-test for hypotese 3.



**Figur 24:** Gjennomsnittlig LVEF<sub>0</sub> og LVEF<sub>12</sub> i de ulike behandlingskategoriene.

*H<sub>0</sub>: Det er ingen endring i LVEF innad i de ulike behandlingskategoriene*

**Tabell 4.4:** En-veis ANOVA for hypotese 3 (behandlingskategori mot LVEF<sub>e</sub>)

**ANOVA**

Endring LVEF

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	323.192	2	161.596	5.309	.006
Within Groups	6544.184	215	30.438		
Total	6867.376	217			

Anovatesten (tabell 4.4) viser signifikant forskjell i endring ( $P < 0,05$ ) i LVEF mellom de tre gruppene. Vi går derfor videre med to-veis ANOVA (tabell 4.5) der vi velger behandlinggruppen "ingen tilleggsbehandling" som kontrollgruppe, slik at vi kan finne ut hvilken behandlingskategori som gir endring.

**Tabell 4.5:** To-veis ANOVA-test for hypotese 3 ("ingen tilleggsbehandling<sup>1</sup>" er valgt som kontrollgruppe)

		Multiple Comparisons				
Endring LVEF Dunnnett t (2-sided) <sup>a</sup>		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) Behandlingskategori	(J) Behandlingskategori				Lower Bound	Upper Bound
Kun FEC	Ingen tilleggsbehandling	-.257	.879	.945	-2.23	1.72
Herceptin og FEC	Ingen tilleggsbehandling	-3.463	1.077	.003	-5.88	-1.04

a. Dunnnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Denne to-veis ANOVA- testen (figur 4.5) har en p-verdi på 0,003, og viser høysignifikant endring ( $P < 0,05$ ) i LVEF når man har gitt tilleggsbehandling med Herceptin og FEC.

#### 4.2.4 Sidedforskjeller innad i behandlingskategoriene?

Vi ønsker nå å undersøke om man finner forskjeller i endring av LVEF ved høyre- og venstresidig brystkreft når pasientene er delt inn i sine respektive behandlingskategorier.

#### Her tester vi hypotese 4:

$H_0$ : Det er ingen sidedforskjell i endring i LVEF i de ulike behandlingskategoriene

For å teste hypotese 4 gjøres t-test for uavhengige grupper (med to utvalg) der man sammenligner gjennomsnittlig LVEF<sub>e</sub> ved høyre- og venstresidig brystkreft for hver behandlingskategori. For enkelhets skyld er resultater fra de 3 testene samlet i tabell 4.6. Tabellen viser antall pasienter i hver kategori, og hvordan fordelingen mellom høyre- og venstresidig brystkreft er innad i kategoriene. Videre viser tabellen gjennomsnittlig LVEF<sub>e</sub> for de ulike sidene, med angitt standardavvik (SD). Gjennomsnittlig differanse mellom høyre- og venstre side er angitt, samt beregnet t-verdi og dens signifikans, for hver behandlingskategori. For alle behandlingskategoriene er antagelse om lik varians støttes av Levenes`test. For mer detaljer om resultater fra de individuelt utførte testene for behandlings-

<sup>1</sup> Samme som kategori 1: kun strålebehandling, og skyldes ulike definisjoner på kategori 1 i oppgave og SPSS.



kategorien vises det til vedlegg 5. Av tabellen ser vi at alle gruppernes t-verdi har en signifikans  $> 0,05$ .  $H_0$  for hypotese 4 kan ikke forkastes. Testen indikerer at det *ikke* er forskjell på høyre og venstre side i de ulike behandlingsgruppene.

**Tabell 4.6:** De ulike behandlingskategoriernes resultater fra t-test for uavhengige grupper

Behandlingskategori		1: Kun strålebehandling (n= 128)	2: Strålebehandling og FEC (n=57)	3: Strålebehandling, FEC og Herceptin (n=33)
Sidefordeling	Høyre	n=61	n=28	n=16
	Venstre	n=67	n=29	n=17
Mean LVEF <sub>e</sub> (SD)	Høyre	-0,23 (SD 5,95)	1,29 (SD 5,17)	-1,50 (SD 4,59)
	Venstre	1,67 (SD 5,66)	-0,24 (SD 4,85)	-3,82 (SD 5,09)
Mean diff. Hø/Ve		-1,90	2,32	1,97
T-verdi		-1,85	1,35	1,14
Signifikans (to-sidig)		0,07	0,18	0,27

Til nå har vi sett på om behandling eller side har betydning for endring av LVEF i utvalget. Til dette er det benyttet t-tester og ANOVA for behandlingskategoriene. Man kunne også gjort en ANOVA-test for alt dette samlet. Da hadde man testet hvilke faktorer som er av betydning, og dermed ikke hatt behov for å gjøre alle t-testene og den separate ANOVA-testen. En slik ANOVA-test er for øvrig utført i tillegg til t-testene, og bekrefter funn av at det er behandlingskategori som er av betydning. ANOVA-testen sier derimot ikke noe om hvilken behandlingskategori som er av betydning. For å finne ut det måtte man likevel ha utført den ANOVA-testen som er vist i tabell 4.5. Utskrifter fra ANOVA-testen sees i vedlegg 8.6.

#### 4.2.5 Nedgang i LVEF < -2 %

Totalt hadde 63 pasienter (28,9 %) negativ utvikling (endring < -2 %) i LVEF i oppfølgingsperioden (tabell 4.7). Gjennomsnittlig nedgang var -6,5 % (mode 4 %) (for mer utfyllende detaljer om målingene som danner grunnlag for tabell 4.7, se vedlegg 5). Range i endring av LVEF hos alle med nedgang var -3 opp til -14 % enheters nedgang i LVEF. Av disse 63 pasientene tilhørte 32 pasienter (51 %) behandlingskategori 1 (kun strålebehandling). 15 av pasientene (24 %) med nedgang hadde fått behandling med strålebehandling + FEC, og 16 pasienter (25 %) hadde fått strålebehandling, FEC og Herceptin.

**Tabell 4.7:** Oversikt over LVEF<sub>0</sub> og LVEF<sub>12</sub>, samt antall med nedgang, og signifikant nedgang, totalt sett og fordelt i de ulike behandlingskategoriene

	TOTAL Gjennomsnittlig LVEF <sub>0</sub> % LVEF <sub>12</sub> % LVEF <sub>e</sub> %	TOTAL Antall med nedgang (LVEF <sub>e</sub> < -2 %) Gjennomsnittlig LVEF <sub>0</sub> % LVEF <sub>12</sub> %	Antall/andel med <b>ikke</b> signifikant nedgang (LVEF <sub>e</sub> % < 0 > -6)	Antall/andel med signifikant nedgang LVEF % ≤ -6 > -10	Antall/andel med signifikant høy nedgang LVEF % ≤ 10 %
HELE GRUPPEN (100 %)	n=218 LVEF <sub>0</sub> : 62,3 LVEF <sub>12</sub> : 62,5	n=63 LVEF <sub>0</sub> : 63,4 LVEF <sub>12</sub> : 54,5	n=31 LVEF <sub>0</sub> : 62,1 LVEF <sub>12</sub> : 58,1	n=22 LVEF <sub>0</sub> : 66,6 LVEF <sub>12</sub> : 59,2	n=10 LVEF <sub>0</sub> : 64,2 LVEF <sub>12</sub> : 51,8
	~0,2 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~5,6)	-6,5 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~3,1)	-4 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,8)	-7,4 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~1,0)	-12,4 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,8)
Kun strålebehandlede (58,7 %)	n=128 LVEF <sub>0</sub> : 63,9 LVEF <sub>12</sub> : 64,7	n=32 LVEF <sub>0</sub> : 65,6 LVEF <sub>12</sub> : 58,9	n=15 LVEF <sub>0</sub> : 64,4 LVEF <sub>12</sub> : 60,3	n=12 LVEF <sub>0</sub> : 66,7 LVEF <sub>12</sub> : 59,3	n=5 LVEF <sub>0</sub> : 66,4 LVEF <sub>12</sub> : 53,6
	0,8 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~5,9)	-6,7 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~3,2)	-4,1 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,8)	-7,4 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~1,0)	-12,8 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,8)
Strålebehandling + FEC (26,1 %)	n=57 LVEF <sub>0</sub> : 60,3 LVEF <sub>12</sub> : 60,8	n=15 LVEF <sub>0</sub> : 62,8 LVEF <sub>12</sub> : 56,9	n=9 LVEF <sub>0</sub> : 59,3 LVEF <sub>12</sub> : 55,7	n=4 LVEF <sub>0</sub> : 70,5 LVEF <sub>12</sub> : 63,0	n=2 LVEF <sub>0</sub> : 63,0 LVEF <sub>12</sub> : 50,5
	0,5 % LVEF <sub>e</sub> (SD: 5,0)	-5,9 % LVEF <sub>e</sub> (SD: 3,3)	-3,7 % LVEF <sub>e</sub> (SD: 0,7)	-7,5 % LVEF <sub>e</sub> (SD: 1,3)	-12,5 % LVEF <sub>e</sub> (SD: 0,7)
Strålebehandling + FEC + Herceptin (15,1 %)	n=33 LVEF <sub>0</sub> : 59,9 LVEF <sub>12</sub> : 57,2	n=16 LVEF <sub>0</sub> : 61,9 LVEF <sub>12</sub> : 55,2	n=7 LVEF <sub>0</sub> : 60,6 LVEF <sub>12</sub> : 56,4	n=6 LVEF <sub>0</sub> : 63,7 LVEF <sub>12</sub> : 56,5	n=3 LVEF <sub>0</sub> : 61,3 LVEF <sub>12</sub> : 49,7
	-2,7 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~4,9)	-6,7 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~2,9)	-4,1 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,7)	-7,2 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,8)	-11,7 % LVEF <sub>e</sub> (SD: ~0,6)

Tabell 4.7 viser også at av de 63 med nedgang, så har 31 av disse en nedgang som i henhold til tidligere definisjoner ikke kan ansees som signifikant nedgang. 32 pasienter har med andre ord signifikant nedgang, som utgjør 14,7 % av pasientene som ble inkludert. 22 av 32 har nedgang på 6-10 %, og 10 av pasientene ligger over 10 %. Vi vil heretter bare fokusere på pasienter med nedgang i LVEF på 6 % eller mer.

#### 4.2.6 Signifikant nedgang i LVEF $\leq$ - 6 %

Nå skal det sees nærmere på de pasientene som etter tidligere gitt definisjon har signifikant nedgang i LVEF. Av tabell 4.7 kunne vi lese at vi hadde 32 pasienter med nedgang i LVEF som kunne klassifiseres som signifikant nedgang. Tabell 4.8 viser gjennomsnittsverdier og SD for LVEF<sub>0</sub> (65,8 % LVEF) og LVEF<sub>12</sub> (56,9 % LVEF), samt LVEF<sub>e</sub> hos disse pasientene. Gjennomsnittlig endring er på -8,9, men nivå for LVEF ligger fremdeles innenfor normalverdien.

**Tabell 4.8:** Statistikk for de 32 pasientene med signifikant nedgang i LVEF

		Baseline LVEF	LVEF12	Endring LVEF
N	Valid	32	32	32
	Missing	0	0	0
	Mean	65.84	56.91	-8.94
	Mode	68	55	-7
	Std. Deviation	5.068	5.822	2.539
	Minimum	55	43	-14
	Maximum	77	69	-6
Percentiles	25	62.25	54.25	-12.00
	50	66.00	56.00	-8.00
	75	68.00	60.00	-7.00

Vi skal nå undersøke nærmere hvilke behandlingskategorier disse 32 pasientene tilhører. Tabell 4.9. viser hvordan behandlingskategoriene fordeler seg. Uten å ta hensyn til grad av nedgang så ser vi at 53,1 % av de med signifikant nedgang hadde fått kun strålebehandling, 18,7 % hadde fått FEC i tillegg, og at 28,1 % hadde også fått Herceptin.

**Tabell 4.9:** Antall pasienter signifikant nedgang i LVEF per behandlingskategori (%-vis andel i forhold til total antall pasienter).

Behandlingskategori	Nedgang (%) $\leq$ -6 >-10	Nedgang (%) $\leq$ - 10	SUM
1: Kun strålebehandling	n=12 (37,5 %)	n=5 (15,6 %)	n=17 (53,1)
2: Strålebehandling + FEC	n=4 (12,5 %)	n=2 (6,3 %)	n=6 (18,7 %)
3: Strålebehandling + FEC + Herceptin	n=6 (18,7 %)	n=3 (9, %)	n=9 (28,1 %)
<b>SUM</b>	n=22 (68,8 %)	n=10 (31,3 %)	n=32 (100 %)

Hvis man ser på antall pasienter med signifikant nedgang i forhold til alle inkluderte pasientene set vi at disse utgjør 14,7 %. Pasientene som kun hadde fått

strålebehandling og hadde signifikant nedgang utgjør 7,8 % av totalen, de med FEC i tillegg utgjør 2,8 % og de som også fikk Herceptin utgjør 4,1 %.

Ut fra tabell 4.8 ser vi at totalt 14,7 % av de inkluderte pasientene fra Strålestudien hadde signifikant nedgang i LVEF, og at 4,6 % av pasientene hadde nedgang med 10 % eller mer.

#### 4.2.7 Utvikling av kardiotoxitet

Vi skal nå se videre på de 32 pasientene som hadde signifikant nedgang for å undersøke om noen hadde nedgang til  $\leq 55$  % LVEF, og dermed kardiotoxisk utvikling. Dette gjøres ved hjelp av funksjonen "select cases" i SPSS, og deretter velge ut de med  $LVEF_{12} \leq 55$  %.

**Tabell 4.10:** Frekvenstabell over signifikant nedgang + kardiotoxitet

		LVEF12			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	43	1	7.1	7.1	7.1
	46	1	7.1	7.1	14.3
	49	1	7.1	7.1	21.4
	51	1	7.1	7.1	28.6
	52	3	21.4	21.4	50.0
	54	1	7.1	7.1	57.1
	55	6	42.9	42.9	100.0
Total		14	100.0	100.0	

Av tabell 4.10 ser vi at 14 pasienter har signifikant nedgang og også tegn på kardiotoxitet. Nesten halvparten ligger på grensen på 55 % LVEF, og ingen ligger under 43 %. Bare 3 av pasientene ligger under normalverdien på 50 %. Innen behandlingskategori 1 (6 pasienter) er laveste måling av LVEF 52 %, i tillegg til tre observasjoner på 54 %, og to på 55 %. 3 pasienter tilhørte behandlingskategori 2, der laveste måling av LVEF er 46 % i tillegg til to observasjoner på 55 %. I behandlingskategori 3 finner vi den lavest målte LVEF totalt sett på 43 %, i tillegg til 49 og 51 % LVEF.

## 5 DISKUSJON

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om pasientene ved Strålestudien hadde utviklet kardiotoxitet på grunn av den behandlingen de har fått, som i teorien kan påvirke hjertet negativt.

### 5.1 Beskrivelse av utvalget

88 % av pasientene fra Strålestudien kunne inkluderes til denne oppgaven, noe som må anses for å være en tilfredstillende andel. Gjennomsnittsalder i pasientutvalget er beregnet til 58 år, noe som er representativt og sannsynlig i forhold til at gjennomsnittsalder ved debut av sykdommen for den øvrige befolkningen er 59 år. Ut i fra vurderinger av aldersfordelingen i utvalget, ser man at denne er tilnærmet normalfordelt. Pasientene er dessuten godt representert fra flere steder i Midt-Norge, noe som kan skyldes at vi i Norge har fritt sykehusvalg.

Fordeling av høyre versus venstre side er tilnærmet lik, som forventet, da det skal være lik utbredelse av høyre- versus venstresidig brystkreft. Gjennomsnittlig baseline-LVEF (62.3 %) er innenfor normalområdet for LVEF, og bare 1,4 % av utvalget hadde LVEF < 50 % før behandlingsoppstart. Man kan derfor anta at pasientene er normale i den betydning at de er hjertefriske før behandlingen starter. Det kan naturlig nok ikke utelukkes at pasientene har andre hjertesykdommer som ikke gir seg utslag i lavere LVEF. Både LVEF<sub>0</sub> og LVEF<sub>12</sub> er normalfordelte. Fordeling mellom høyre- og venstresidig brystkreft i pasientutvalget er % - vis fordelt 50-50, noe som er forventet. Man kan derfor anta at populasjonsutvalget er representativt for kvinner med brystkreft, med tanke på lateralitet og utgangspunkt før behandlingsoppstart.

Gjennomsnitt LVEF etter 12 måneder (62,5 %) er også innenfor normalområdet. Dette er som forventet, da det er et gjennomsnitt for 218 pasienter som ligger til grunn for beregningen. I kurve over målinger over tid (figur 15) ser man at vi har nedgang i gjennomsnittlig LVEF ved måling 9 måneder etter behandlingsoppstart

og etter 15 måneder. Nedgangen kan være vanskelig å forklare, men på disse måletidspunktene er det uansett for få observasjoner til at det kan anees for å være en gjeldende trend for alle pasientene. Et annet aspekt ved dette er at det i utgangspunktet bare er pasienter som også fikk Herceptin som har målinger ved disse tidspunktene, da disse pasientene hadde behov for mer kontrollert oppfølging av LVEF i henhold til gjeldende anbefalninger. Det er også sannsynlig at de som hadde tendenser til nedgang underveis i behandlingsforløpet, også i oftere var de som det var nødvendig å supplere med flere målinger på, og at nedgangen som vi observerte her skyldes overrepresentasjon av pasienter med allerede utvikling av nedgang.

Det ble ikke funnet god korrelasjon mellom alder og baseline-LVEF, heller ikke mellom alder og endring i LVEF. Dette stemmer med gjennomgått litteratur, da det ikke ble observert at det kan forventes variasjoner i LVEF basert på alder. Likevel ser man ut fra figur 19, over alder og LVEF, at det er en tendens til at høy alder gir høyere LVEF. Korrelasjonskoeffisienten på 0.6 indikerer også at det er en svak positiv samvarians mellom høy alder og høy LVEF. Jeg hadde kanskje forventet at de yngre pasientene hadde høyest LVEF, uten at jeg kan forklare hvorfor det ble funnet tendenser til det motsatte. Dette er for øvrig noe man kunne undersøkt videre i andre studier, da det ikke var mulig å se nærmere på dette nå.

I forhold til behandlingskategorier så fikk 59 % av pasientene kun RT, 26 % fikk RT + FEC og 15 % fikk RT + FEC + Herceptin. Dette stemmer bra med forventningene i forhold til gjennomgått litteratur, som sier at de fleste med brystkreft ikke har behov for adjuvantmedikamentell behandling. 15-25 % av brystkreftpasientene har HER-2- positiv sykdom, noe som er representativt i forhold til pasientutvalget fra Strålestudien. Andelen HER-2 pasienter i denne oppgaven ligger dog i nedre sjikt, noe som kan ha sammenheng med at HER-2-positive pasienter ofte har et mer aggressivt sykdomsforløp, og dermed av ukjente grunner ikke var egnet for inklusjon i Strålestudien. I følge veileder Steinar Lundgren (personlig kommunikasjon, april, 2011) skal dessuten nyere studier vise at andel brystkreftpasienter med slike reseptorer er lavere enn tidligere antatt.

Når det gjelder sidefordeling i behandlingskategoriene er fordelingen tilnærmet % - vis 50-50, noe som er forventet og normalt. Man kan se en viss tendens til overvekt av venstresidig brystkreft i alle 3 behandlingskategoriene, men dette ansees for å være tilfeldig.

## **5.2 Interferende del av resultatene**

### **5.2.1 Endret LVEF seg i løpet av oppfølgingsperioden?**

Det ble ved t-test (for ett utvalg) ikke funnet signifikant endring i LVEF 12 måneder etter behandlingsstart når man ser på alle 218 pasientene samlet, og ikke tatt hensyn til behandlingskategori. Gjennomsnittlig endring hos alle pasientene var 0,17 %, og denne ble ikke funnet å være signifikant. I gjennomsnitt var ikke forskjellene i LVEF<sub>0</sub> og LVEF<sub>12</sub> store, og gjennomsnittlig endring hadde et SD på 5,6 %, som indikerer stor spredning i utvalget. Det var ikke forventet at man skulle påvise endring i LVEF når man ser på gruppen som en helhet, fordi utvalget er såpass stort, og vi dermed trenger større andel med endring for å kunne kalle det signifikant, i tillegg til at det ikke ble tatt hensyn til behandlingskategori. Det var relativt få pasienter i behandlingskategori 3, der en ut i fra litteratursøk kunne forvente nedgang, men i et større utvalg vil slike tendenser fort forsvinne i mengden (større utvalg gir mer normalfordelt utvalg).

### **5.2.2 Var det sideforskjeller i endring av LVEF?**

Det ble heller ikke funnet signifikant endring når man sammenligner venstresidig (n=113) brystkreft mot høyresidig (n=105) hos pasientene i Strålestudien, uten å ta hensyn til eventuell tilleggsbehandling. Det var forventet at det skulle sees en viss nedgang i LVEF ved venstresidig brystkreft, da litteraturen har hentydet at pasienter med venstresidig brystkreft kunne ha opp til 2-3 ganger høyere stråledose til hjertet ved venstresidig RT, dog påpekt at dette gjaldt eldre teknikker for RT. Men de statistiske testene som ble utført kunne ikke støtte opp om dette. Lateralitet spiller ingen rolle for medikamentell behandling, men er relevant ved

bruk av strålebehandling. Det at man ikke finner større endring i LVEF ved venstresidig brystkreft, og dermed også venstresidig RT, kan tyde på at RT ikke har skadet hjertet på grunn av uønsket stråling hos disse pasientene. Dette er uansett i samsvar med nyere studier av RT og utvikling av kardiotoxitet, som også hentyder at nyere teknikker for strålebehandling er blitt bedre med tanke på bivirkninger. Ved nærmere ettersyn av gjennomsnittlig LVEF<sub>e</sub> ved høyre- og venstresidig brystkreft, ser vi at denne er på henholdsvis -0,02 og 0,35 %, med andre ord lav gjennomsnittlig endring i begge gruppene. Beregnet p-verdi på 0,6 er også en god del over valgt signifikansnivå.

### **5.2.3 Hadde behandlingskategori innvirkning på LVEF<sub>e</sub>?**

Man fant ikke signifikante endringer i LVEF i behandlingskategori 1: Kun strålebehandling. Det at man ikke fant endringer hos pasienter som kun er behandlet med RT, kan igjen indikere at RT ikke påvirker hjertemuskelen negativt hos disse pasientene. Dette er i samsvar med antakelser basert på sammenligning av alle pasientene i forhold til lateralitet og RT jfr, kapittel 5.5.2. Det må påpekes her at oppfølgingstiden for disse pasientene bare er på 12 måneder, noe som er tidlig i forhold til eventuelle senskader.

Man finner heller ikke signifikante forskjeller i gruppen som fikk FEC i tillegg til RT. Men man finner statistisk signifikant endring i LVEF hos pasientgruppen som hadde fått tilleggsbehandling med Herceptin og FEC. Ut i fra litteraturen var det forventet at tilleggsbehandling med FEC og Herceptin gav nedgang i LVEF.

### **5.2.4 Var det sideforskjeller innad i behandlingskategoriene?**

Det ble ikke funnet signifikant forskjell hos pasienter med høyresidig brystkreft kontra venstresidig i de ulike behandlingskategoriene, ei heller der man fant signifikant endring i LVEF når gruppen ble vurdert i sin helhet (gjaldt pasienter tilleggsbehandlet med Herceptin og FEC). Dette er til tross for en gjennomsnittlig nedgang i LVEF på 1,5 % hos de som fikk strålebehandling på høyre side, mot en nedgang på 3,8 % hos de som fikk strålebehandling på venstre side. Sannsynligvis



gav ikke testen signifikant forskjell fordi utvalget er for lite til å si om endringen er tilfeldig. Dersom det stemmer med virkeligheten for øvrig at det er forskjell i LVEF, men ikke i hvorvidt strålebehandlingen er gitt mot høyre eller venstre side, kan det gi indikasjoner på at det er tilleggsbehandlingen med Herceptin og FEC i seg selv som er skyld i nedgangen, og at strålebehandlingen ikke har hatt signifikant betydning.

Det er ikke mulig å si om det er Herceptin alene eller om det er Herceptin i kombinasjon med FEC som bidrar mest til endringen. FEC uten Herceptin gav ingen signifikant endring. Siden vi ikke kunne finne forskjell mellom høyre og venstre side, uansett behandling, er det grunnlag for å anta at strålebehandling heller ikke reduserer LVEF, men at tilleggsbehandlingene utover RT som medfører til dette.

### **5.2.5 Fant man nedgang i LVEF og tegn til kardiotoksitet?**

Til nå har vi bare sett på endring i LVEF, og vi skal nå diskutere disse endringene i forhold til det som er definert som signifikant. 29 % (n=63) av alle 218 pasientene hadde nedgang i LVEF  $< - 2$  %. Av disse 63 hadde 32 en nedgang  $\leq 6$  %, og dermed innenfor det som er definert som signifikant. Dette utgjør 15 % av datamaterialet, og 7 % utviklet det som ble definert som kardiotoksitet. Dette kan ikke sammenlignes med litteraturfunn, siden det ikke er tatt hensyn til type behandling. Vi skal derfor se nærmere på hvordan vi fant at disse fordeler seg på de ulike behandlingskategoriene. I behandlingskategori 1 fant vi at 25 % av de som tilhørte denne kategorien hadde nedgang i LVEF, 13 % hadde signifikant nedgang og 5 % utviklet kardiotoksitet. I behandlingskategori 2 ser vi at 26 % hadde nedgang i LVEF, 11 % hadde signifikant nedgang, og 5 % utviklet kardiotoksitet. I behandlingskategori 3 fant vi ved t-test at det her var signifikant endring i LVEF, og vi ser nå at hele 48 % av pasientene hadde nedgang i LVEF, 27 % hadde signifikant nedgang, og 15 % utviklet kardiotoksitet.

Vi ser med andre ord at vi har tre ganger større risiko for utvikling av kardiotoksitet ved å legge Herceptin til behandlingen. Det er også

bemerkelsesverdig at kategori 1 og 2 er såpass like som de er. Det er uansett basert på dette ingen tvil om at Herceptin medfører større risiko for kardiotoksitet. Det er ikke gitt at pasientene hadde reell kardiotoksisk utvikling, da symptomer og andre kliniske opplysninger ikke er tilgjengelige. Vi snakker her om en teoretisk kardiotoksisk utvikling. Økt risiko for kardiotoksitet og nedgang i LVEF er uansett i samsvar med funn i litteratur. Men vi ser også at funnene her er lavere, noe som kan skyldes at litteraturen baserer seg på eldre studier med andre behandlingsmetoder og pasienter med annerledes sykdomsforløp. Studiene det refereres til er også fra utlandet, og det er ikke sikkert de er representative for det som gjøres i Norge i dag. Hvis de skulle være det, kan det tyde på at teknikkene og behandlingsmetodene som er brukt her er blitt bedre i forhold til å tenke på at man ikke skal skade hjertet mer enn det som eventuelt er nødvendig for å helbrede pasienten.

Vi har heller ikke opplysninger og konfunderende faktorer for hjertesykdom som diabetes, overvekt, røyking, treningsvaner, arv etc., risikofaktorer som for alt vi vet kunne ha vært overrepresentert i gruppen som fikk Herceptin. Det er ikke funnet litteratur som tilsier at HER-2- positiv sykdom er assosiert med andre sykdommer eller overvekt, men i et såpass relativt lite utvalg i behandlingskategori 3, kan man ikke utelukke at tilfeldigheter har spilt inn her. Innenfor tidsrammen for denne oppgaven og tilgjengelig informasjon gjennom Strålestudien, var det ikke mulig å innhente slike opplysninger. Uansett har vi tatt baseline- målinger for alle pasientene før behandlingsoppstart, og det er mulig at allerede kjente hjertesykdommer ville vist seg allerede her i form av lavere LVEF. Det kan være at de nevnte risikofaktorer ville ha spilt inn på endring i LVEF ved samtidig kardiotoksisk behandling, uten at man skal spekulere videre i dette nå.

Definisjon på nedgang i kardiotoksitet ble her valgt å defineres som nedgang i LVEF på 6 & eller mer, til en LVEF under 55 %. Det kan naturlig nok diskuteres hvorvidt det var riktig å definere det slik, siden grensen på 55 % LVEF fremdeles er innefor normalverdien. Dersom grensen hadde vært satt til LVEF 50 %, så hadde færre pasienter oppfylt kriteriene for kardiotoksisk utvikling, samtidig som at fall i LVEF for disse da hadde blitt 5 % større. LVEF mellom 50-55 er på mange måter et grenseland, og siden det samtidig ble definert at disse skulle ha en nedgang på

minst 6 % i tillegg, så har de uansett et fall i LVEF som er signifikant, og til en LVEF-verdi som er i grenseland til å være for lav, kardiotoxitet eller ikke. Det finnes ingen klare retningslinjer man kan følge, og det er mulig at definisjonene vil variere fra hvilken metode som benyttes til måling av LVEF.

### **5.2.6 Diskusjon av metode**

I denne oppgaven ble det i utgangspunktet samlet inn mye informasjon for hver pasient, da resultater fra alle målinger av LVEF for hver pasient ble innsamlet. Det ble i ettertid sett at ikke alle opplysninger var like nødvendige. Jeg bestemte meg for å begrense databearbeidingen til å i hovedsak bare omhandle baseline-LVEF, og LVEF<sub>12</sub>, og dermed ut i fra disse beregne endelig endring i LVEF. Dette var også de to eneste målingene som alle pasientene måtte ha for å inkluderes til oppgaven. Det forenklet arbeidet med analyseringen av datamaterialet videre, da man manglet mange observasjoner for de andre målingene, og dermed hadde måttet håndtere det som SPSS kaller "missing data". Dette hadde kunne medført større grad av usikkerhet i målingene. For å ikke miste oversikten, og holde fokus på det som er viktig, ble defor all annen informasjon om LVEF – målingene, annet enn det viktigste, tatt vekk fra presentasjonen av resultatene. Man kan også få ut svært ,ye informasjon når man gjør statistiske analyser i SPSS, og det kan være vanskelig å velge ut det som er relevant når man ikke har dyptgående kunnskaper innen statistikk. Det er forsøkt å ikke ta med mer informasjon enn det som er nødvendig for å besvare problemstillingene, men jeg synes det var vanskelig å ta bort ting som jeg var usikker på relevansen av. Jeg føler likevel at oppgaven har god kredibilitet i forhold til hvordan dataene jeg samlet inn er presentert og tolket.

Jeg anser denne oppgaven for å ha god reliabilitet og overførbarhet. Jeg finner det ikke sannsynlig at man ville fått et annerledes resultat dersom man hadde gjentatt undersøkelsen med pasienter fra et annet sykehus. Metodene for strålebehandling og de øvrige behandlingsregimer skal være like og følge de samme anbefalingene fra NBCG. I tillegg har man i Norge krav på lik helsehjelp uavhengig av hvor man bor i landet. Det skal være gode muligheter for å gjøre lignende undersøkelser av LVEF ved andre sykehus dersom man har tilgang på tilsvarende pasientgrupper.

Jeg føler jeg har vært objektiv i min tolking av dataene, og jeg ser ingen måte min forhåndsoppfattelse kunne endret på resultatene. Jeg synes studieutvalget med 218 pasienter er tilfredstillende, men skulle gjerne hatt flere pasienter som hadde fått tilleggsbehandling med Herceptin og FEC, for å ha et større sammenligningsgrunnlag i studien. På en annen måte er det naturlig at denne behandlingskategorien inneholdt færre pasienter, slik det er i virkeligheten også. Slik jeg har vurdert der representerer populasjonsutvalget i denne oppgaven virkeligheten på en god måte.

Jeg har ikke vært direkte kritisk til svarene jeg har fått på de statistiske analysene, men heller til selve datainnsamlingen og om pasienter er plassert i riktig behandlingskategori. Feilkilder i studien vil være i hovedsak fra datainnsamlingen, men jeg har forsøkt å sikre at dataene er riktige. Spesielt ved innhenting av resultater fra andre sykehus kan man ikke være 100 % sikker på at journalført svar er korrekt, da dette ikke kan sjekkes opp. Jeg kan heller ikke garantere at målt LVEF er fullstendig korrekt, da ulike måter for å prosessere bildene kan gi ulike svar. Det er ikke samme person som har prosessert alle svarene hver gang, men jeg vet at de fleste dobbeltsjekker svarene sine, i tillegg til at legene ofte sjekker en ekstra gang. Det har ikke vært mulig å gå over alle svarene og reprocessere bildene for å sjekke svarene, så på den måten mener jeg man må forholde seg til det svaret som er utskrevet av beskrivende lege, med forbehold om at det kan være variasjoner der som ikke er fanget opp. Man kan heller aldri helgardere seg mot menneskelige feil når man plotter inn data, men mange av dataene er dobbeltsjekket flere ganger før de er tatt med videre. Angående behandlingskategori er jeg desto mer kritisk. Noen pasienter har fått for eksempel Herceptin, men jeg vet at ikke alle har fått alle 17 behandlingene man vanligvis ønsker å tilby i løpet av ett år, muligens på grunn av kardiotoxitet eller andremedvirkende årsaker. Det er ikke vært mulig å gå gjennom journalen til hver eneste av de 218 pasientene for å sjekke hvor mange behandlinger de har fått. Det er mulig det er feil å kategorisere en pasient i FEC-gruppen, hvis de bare har fått for eksempel to FEC kurer før de har byttet til et annet behandlingsregime. Men det har altså ikke vært tid til å gå inn å sjekke slike opplysninger, men det nevnes fordi det er en mulig feilkilde.

Jeg føler at studiens validitet er god. Resultatene er samsvarende med andre funn i andre og større studier. Det er betryggende å se at det ikke er statistisk signifikante forskjeller mellom høyre og venstresidig brystkreft, siden noen tidligere studier har indikert dette. Årsak til dette kan naturlig nok være at dagens strålebehandling er bedre enn den var tidligere.

Jeg føler ikke jeg kunne benytte andre statistiske metoder til å besvare problemstillingene. I de tilfellene der jeg har vært i tvil, har jeg i stedet kjørt to ulike tester, men hver gang fått samme konklusjon. Så jeg føler meg trygg på at resultatene er riktige.

I utgangspunktet, før jeg var ferdig med datainnsamlingen, trodde jeg at alle pasientene hadde blitt fulgt opp med MUGA-scan ved St. Olavs Hospital. Jeg oppdaget underveis at dette ikke stemte, og at noen av undersøkelsene hadde blitt utført ved andre sykehus, som for eksempel Ålesund, Molde og Levanger. Dette gjaldt ikke mange undersøkelser, men gjorde at jeg måtte vurdere om disse skulle tas med i oppgaven eller ikke. Jeg vurderte det etter hvert slik at siden metoden i seg selv innebærer en usikkerhet på 2 %, og at det er nærliggende å tro at undersøkelsen gjøres med samme metode på de andre sykehusene, så valgte jeg å beholde pasientene i studieutvalget. MUGA-scan er en gjennomprøvd metode, og så vidt jeg vet er det ikke alternativer til den metoden som brukes ved St. Olav. Dosen som gis av  $^{99m}\text{Tc}$  kan selvfølgelig vurderes ulikt, men det er usannsynlig at dette vil påvirke resultatet. Det er dosen med PYP som er avgjørende for innmerkningen, og der har pakningsvedlegget klare anbefalinger etter pasientens vekt i kilo. Det er heller ikke sikkert at de bruker samme merke på bildetakingsutstyret, men så vidt jeg vet er det samme leverandør til alle sykehusene i regionen. Oppbyggingen av et gammakamera vil uansett være lik uansett leverandør, og neppe påvirke resultatet.

Det må også sies at undersøkelsene ved St. Olav er utført på ulike kameraer avhengig av kapasitet, i tillegg til at de er utført av ulike personer, som det kan tenkes å prosessere bildene noe ulikt, og det er heller ikke alltid det er benyttet samme prosesseringsprogram eller metode (manuell, semimanuell, automatisk) Leger skal derimot alltid dobbeltsjekke dette, men også her kan det være rom for feilkilder da bildene er beskrevet av ulike leger, selv innad på St. Olav. Så jeg mener

derfor at det ikke skal ha noen betydning at noen undersøkelser er gjort ved andre sykehus. Ideelt sett skulle kanskje hver pasient blitt undersøkt på samme sykehus, på samme kamera, med samme person som utførte undersøkelsen, og samme lege som skrev svar. Men med 248 pasienter som hver har opptil 4-5 undersøkelser i løpet av nesten 2 år, så blir dette et urealistisk mål.

Teorien denne oppgaven viser til angående brystkreft og kardiotoxitet er på mange måter entydig; tilleggsbehandling som benyttes ved brystkreft utover kirurgi kan uønsket skade hjertet. Strålebehandling kan gi skader på hjertet både tidlig i behandlingsforløpet, men også flere år etter avsluttet behandling. Flere artikler refererte til studier av brystkreftpasienter der det ble vist til 27 % høyere risiko for å dø av hjertesykdommer etter stråleterapi. Det er også i litteraturen dokumentert om senskader av flere av behandlingene som er gitt i Strålestudien, noe denne studien ikke kan ta hensyn til. Den kan bare si noe om den finner tegn til kardiotoxitet etter 12 måneder. Det er planlagt oppfølging av pasientene i Strålestudien etter 2- og 15 år, men dette er foreløpig ikke avklart.

## 6 KONKLUSJON

Det ble ikke funnet signifikant endring i LVEF 12 måneder etter behandlingsstart når man ser på alle 218 pasientene samlet, og ikke tar hensyn til tilleggsbehandling. Det ble heller ikke funnet signifikant endring når man sammenligner høyre- og venstresidig brystkreft, verken i gruppen som helhet eller inndelt i behandlingkategoier.

Sammenlignet med pasientene som kun fikk strålebehandling, finner man en statistisk signifikant endring i LVEF hos pasientgruppen som hadde fått tilleggsbehandling med Herceprin og FEC. Det at man ikke finner signifikant forskjell i endring av LVEF hos de som kun har mottatt strålebehandling, kan indikere at det ikke er RT, men tilleggsbehandling med Herceptin + FEC som er årsak til nedgangen for denne gruppen. Vi fant at det ikke var signifikant endring hos de som bare hadde fått tilleggsbehandling med FEC. Vi kan likevel ikke si sikkert om det er Herceptin, eller kombinasjonen FEC + Herceptin som gir endring.

15 % av utvalget hadde signifikant nedgang i LVEF, og 7 % utviklet kardiotoxitet, totalt sett. I behandlingkategori 1 og 2 fant vi at ca 25 % av pasientene hadde signifikant nedgang, og at 5 % i hver kategori utviklet kardiotoxitet. For de som også fikk Herceptin hadde 27 % signifikant nedgang, og 15 % utviklet kardiotoxitet. Vi fant med andre ord 3 ganger høyere risiko for kardiotoxitet ved å legge Herceptin til behandlingen, ut i fra gitte definisjoner for dette.

### Forslag til videreføring av arbeidet:

- 1) Oppfølging over lengre tid med tanke på senskader, spesielt hos de pasienter som har vist til nedgang i LVEF, over lengre tid.
- 2) Rekruttering av flere pasienter som har fått Herceptinbehandling i kombinasjon med FEC, og oppfølging av LVEF hos disse til sammenligning med øvrige data.

## 7 REFERANSER

- Bjålie, J.G., Haug, E., Sand, O., Sjaastad, Ø.V. & Toverud, K.C. (2000)  
*Menneskekroppen: Fysiologi og anatomi*. Oslo, Gyldendal Akademisk.
- Connolly, H.M. & Jae, K.O. (2008) Echocardiography. I: Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L. & Zipes, D.P. red. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 8<sup>th</sup>ed.* Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, s. 227-325.
- Dahl, O., Kvaløy, S., Lehne, G. Baksaas, I. & Christoffersen, T. (2009a) Medikamentell kreftbehandling. I: Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Kristoffersen, T. red. *Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken, 7. utg.* Oslo, Farmakologisk Institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, s. 38-45.
- Dahl, O., Nygaard, R., Christoffersen, T., Lehne, G. & Fosså, S.D. (2009b) Bivirkninger. I: Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Kristoffersen, T. red. *Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken, 7. utg.* Oslo, Farmakologisk Institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, s. 56-74.
- Darby, S.C., McGale, P., Taylor, C.W. & Peto, R. (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*, (6), s. 557-565.
- Doyle, J.J., Neugut, A.I., Jacobson, J.S., Wang, McBride, R., Grann, A., Grann, V.R & Hershman, D (2005) Radiation Therapy, Cardiac Risk Factors, and Cardiac Toxicity in Early-Stage Breast Cancer Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(1), s. 82-93.
- Eikesdal, H.P. & Guren, T.K. (2009) Tubulinhemmere. I: Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Kristoffersen, T. red. *Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken, 7. utg.* Oslo, Farmakologisk Institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, s. 197-205.
- Fallah-Rad, N., Lytwyn, M., Fang, T., Kirkpatrick, I. & Jassal, D.S. (2008) Case report: Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 10(5).
- Feldman, A.M., Lorell, B.H. & Steven R. (2000) Trastuzumab in the Treatment of Metastatic Breast Cancer: Anticancer Therapy versus Cardiotoxicity. *American Heart Association*, 102(3), juli, s. 272-278.



- Force, T. (2008) The Cancer Patient and Cardiovascular Disease. I: Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L. & Zipes, D.P. Red. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, 8<sup>th</sup>ed.* Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, s. 2105-2117.
- Geisler, J., Ree, A.H., Angelsen, A. & Lien, E.A. (2009) Hormoner og hormon-antagonister. I: Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Kristoffersen, T. red. *Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken, 7. utg.* Oslo, Farmakologisk Institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, s. 261-278.
- Goethals, I., De Winter, O., De Bondt, P., De Sutter, J., Dierckx, R. & Van De Wiele, C. (2002) The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage. *Annals of Oncology*, (13), s. 1331-1339.
- Guren, T.K., Christoffersen, T., Thoresen, G.H., Wisløff, F., Dajani, O. & Tveit, K.M. (2005) Antitumormidler rettet mot tyrosinkinaser. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 125 (22) november, s. 3115-3119.
- Harries, M. & Smith, I. (2002) The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocrine-Related Cancer*, (9), s. 75-85.
- Hauser, T.H. & Danias, P.G. (2004) Indications for Equilibrium Radionuclide Angiography. I: Heller, G.V. & Hendel, R.C. red. *Nuclear Cardiology*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc, s. 103-117.
- Helbæk, M. (2009) *Statistikk: Kort og godt*. 2. utg. Oslo: Universitetsforlaget
- Henriksen, T., Ingebrigtsen, F., Storruste, A., Strand, T., Svendby, T. & Wethe, P. (1993) *Stråling og helse*. Oslo: Fysisk institutt, Universitetet i Oslo.
- Hudis, C. A. (2007) Trastuzumab- Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *The New England Journal of Medicine*, 357(1), s. 39-51.
- Iwata, H. (2007) Perspective of Trastuzumab Treatment. *Breast Cancer*, 14 (2), s. 150-155.
- Jacobsen, D., Kjeldsen, S.E., Ingvaldsen, B., Lund, K. & Solheim, K. (2001) *Sykdomslære, Indremedisin kirurgi og anestesi*. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Kinnear, P.R. & Grey, C.D. (2008) *SPSS 16 Made Simple*. New York: Psychology Press.
- Klein, P.M. & Dybdal, N. (2003) Trastuzumab and Cardiac Dysfunction: Update on Preclinical Studies. *Seminars in Oncology*, 30(5) oktober, s. 49-53.

- Kreftforeningen (24. februar 2011) *Om kreft/kreftformer/brystkreft*. [Internett], Oslo, Kreftforeningen. Tilgjengelig fra:  
<[http://www.kreftforeningen.no/portal/page?\\_pageid=37,83296&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&navigation1\\_parentItemId=2448&navigation2\\_parentItemId=2448&navigation2\\_selectedItemId=2017&\\_piref37\\_88109\\_37\\_83296\\_83296.sectionId=284](http://www.kreftforeningen.no/portal/page?_pageid=37,83296&_dad=portal&_schema=PORTAL&navigation1_parentItemId=2448&navigation2_parentItemId=2448&navigation2_selectedItemId=2017&_piref37_88109_37_83296_83296.sectionId=284)> [sist nedlastet 15. mars 2011].
- Kreftregistret (22. desember 2009a) *Kreftstatistikk*. [Internett] Oslo, Kreftregisteret Norge: Institusjon for populasjonsbasert kreftforskning. Tilgjengelig fra:  
<<http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>> [sist nedlastet 11. april 2011].
- Kreftregisteret (22. desember 2009b). *Cancer in Norway 2008- Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. [Internett] Oslo, Kreftregisteret Norge: Institusjon for populasjonsbasert kreftforskning. Tilgjengelig fra: <<http://kreftregisteret.no/Global/26-01-2010%20Dok%20til%20web%20ferdig.pdf>> [Nedlastet 14. november 2009].
- Lundgren, S. (2007) MD, PhD, 1. amminuensis og overlege ved Kreftavdelingen, St. Olavs Hospital HF. Fordrag om brystkreft og MUGA. St. Olavs Hospital, 8.5.2007.
- Massardo, T, Jaimovich, R., Lavados, H., Gutiérrez, D., Rodríguez, J.C., Saavedra, J.M., Alay, R. & Gatica, H. (2007) Comparison of radionuclide ventriculography using SPECT and planar techniques in different cardiac conditions. *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, (34), s. 1735-1746.
- McGale, P. & Darby S.C. (2008) Commentary: A dose-response relationship for radiation-induced heart disease- current issues and future prospects. *International Journal of Epidemiology*, (37), s. 518-523.
- Meinardi, M.T., van der Graaf, W.T.A., Gietema, J.A., van den Berg, M.P., Sleijfer, D.T., de Vries, E.G.E., Haakma, J., Boomsma, F. & Van Veldhuisen, D.J. (2002) Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques. *Heart*, (88), s. 81-82.
- NBCG (2008) *CT-bilde som viser hjertets anatomiske plassering i forhold til brystet*. [Internett], Oslo, Norwegian Breast Cancer Group. Tilgjengelig fra: <<http://www.nbcg.no/nbcg.straalebehandling.html>> [Nedlastet 16. november 2008].
- NBCG (2010/2011) *Blåboka* [Internett], Oslo, Norwegian Breast Cancer Group. Tilgjengelig fra: <<http://nbcg.no/nbcg.blaaboka.html>> [Sist nedlastet 26. april 2011].

- Neume, B. (11.2.2011) *Brystkreft* [Internett], Oslo, Oncolex. Tilgjengelig fra: <<http://oncolex.no/Bryst.aspx>> [Nedlastet 8. april 2011].
- Owan, T.E, Hodge, D.O, Herges, R.M., Jacobsen, S.J., Roger, V.L. & Redfield, M.M. (2006) Trends in Prevalance and Outcome of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of medicine*, 355 (3), s. 251-259.
- Peng, X., Chen B., Lim C.C. & Sawyer D.B. (2005) The cardiotoxicology of antracycline chemotherapeutics: translating molecular mechanism into preventive medicine. *Molecular Interventions*, 5 (3), 163-171.
- Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A. et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer. *New England Journal of medicine*, 353 (16), oktober, s. 1659-1672.
- Polit, D.R. & Beck, C.T. (2008) 8. utgave. *Nursing research- Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice*. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins.
- Preumer, J. (2008) Cardiotoxicity of Antracyclines and Other Antineoplastic Agents. I: Hayes, A.W., Thomas, J.A. & Gardner, D.E. red. *Cardiovascular Toxicology*, 4. edt. New York, Informa Healthcare, s. 173-205.
- Roche (19. mars 2002) *Preparatomtale for Herceptin*. [Internett], Roche. Tilgjengelig fra: <<http://www.legemiddelverket.no/upload/15491/HERCEPTINpreparatomtale.doc>> [Nedlastet 11. august 2009].
- Roche (4. november 2008) *Virkningsmekanismer Herceptin*. [Internett], Roche. Tilgjengelig fra: <<http://www.roche.no/portal/no/virkningsmekanismeherceptin>> [Nedlastet 8. april 2011].
- Rootwelt. K. (2005) 2. utgave. *Nukleærmedisin*. Oslo, Gyldendal Akademisk
- Semb, K.A. & Jakobsen E. (2003) Kardiovaskulære bivirkninger av cytostatika. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 123 (1) januar, s. 44-45.
- Sengupta, P.P., Northfelt, D.W., Gentile, F., Zamorano, J.L. & Khandheria, B.K. (2008) Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Heart Failure at the Crossroads. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(2), februar, s. 197-203.
- Shan, K., Lincoff A.M. & Young J.B. (1996) Antracycline-induced cardiotoxicity. *Annual of Internal Medicine*, (125), s. 47-58.
- Skretting, A. (2007) Nukleærmedisinsk apparatur, teknikker og metoder. *Kompendium del 1, kurs for teknisk personale ved nukleærmedisinske avdelinger*. Oslo, Høgskolen i Oslo.

- Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J. & Norton, L. (2001) Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344 (11) mars, s. 783-792.
- Statistisk Sentralbyrå [SSB] (2010) *Dødsårsaker*. [Internett] Statistisk sentralbyrå Tilgjengelig fra: <<http://www.ssb.no/dodsarsak/tab-2010-12-03-01.html>> [Nedlastet 9. desember 2010].
- Store Norske Leksikon (2011) [Internett] (benyttet til flere *ordforklaringer* i perioden januar-mai). Tilgjengelig fra: <<http://www.snl.no>> [Sist nedlastet 5. mai 2011]-
- Taylor, C.W., Povall J.M., McGale P., Nisbet, A., Dodwell, D., Smith, J.T., Darby, S.C. (2008) Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72(2), 501-507.
- TechneScan® PYP Norway (1. juni 2005) (*Pakningsvedlegg*) Mallinckrodt Medical B.V. Nederland, Petten.
- Tveteraas, I., Lundgren, S., Bruserud, Ø. & Slørdal, L. (2009) Antibiotika med cytostatisk effekt. I: Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Kristoffersen, T. red. *Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken*, 7. utg. Oslo, Farmakologisk Institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, s. 206-216.
- Udelson, J.E., Dilsizan, V. & Bonow, R.O. (2008) Nuclear Cardiology. I: Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L. & Zipes, D.P. red. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, 8<sup>th</sup>ed. Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, s. 345-392.
- Wadhwa, D., Fallah-Rad, N., Grenier, D., Krahn, M., Fang, T., Ahmadi, R., Walker, J.R., Lister, J., Arora, R.C., Barac, I., Morris, A. & Jassal, D.S. (2008) Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*, (117), s. 357-364.
- Williams, K.A. (2004) Evaluation of Ventricular Performance with Scintigraphic Techniques. I: Heller, G.V. & Hendel, R.C. red. *Nuclear Cardiology*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc, s. 321-333.
- Wist, E. & Neume, B. (2009) Brystkreft. I: Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S. & Kristoffersen, T. red. *Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken*, 7. utg. Oslo, Farmakologisk Institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, s. 357-362.

Zambetti, M., Moliterni, A., Materazzo, C., Stefanelli, M., Cipriani, S., Valagussa, P., Bonadonna, G. & Gianni, L. (2001) Long-Term Cardiac Sequelae in operable Breast Cancer Patients Given Adjuvant Chemotherapy With or Without Doxorubicin and Breast Irradiation. *Journal of Clinical Oncology*, 19 (1), s. 37-43.

Ziessmann, H.A., O`Malley, J.P. & Thrall, J.H. (2006) Cardiac System. I: Ziessmann, H.A., O`Malley, J.P. & Thrall, J.H. red. *Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology*. Philadelphia, USA: Elsevier Mosby, s.450-507.

## TILLATELSER FOR BRUK AV FIGURER

Fra Kreftregisteret:

All informasjon som ligger tilgjengelig på [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no) kan benyttes uten videre godkjenning fra dem, så lenge man oppgir kilde, jamfør telefonsamtale med kreftavdelingen den 8/3-2011.

Hudis, 2007:

Gjenbrukt med tillatelse til forfatter. Mail datert 10.03.11, fra [hudisc@mskcc.org](mailto:hudisc@mskcc.org)

Wikipedia:

Alle figurer hentet fra Wikipedia er godkjent til privat bruk i henhold til Wikipedias egne regler for gjennbruk, så lenge man oppgir kilde. Det vises til wikipedias egen nettside om gjennbruk, hentet den 10. mars. 2011 fra [http://commons.wikimedia.org/wiki/Commons:Reusing\\_content\\_outside\\_Wikimedia](http://commons.wikimedia.org/wiki/Commons:Reusing_content_outside_Wikimedia).

NBCG:

Tillatelse til gjennbruk, etter telefonsamtale med Erik Wist, 9/5-2011.

Avdeling for Nukleærmedisin ved St. Olavs Hospital:

All bruk av demobilder er godkjent av medisinsk ansvarlig overlege Harald Johnsen.

## 8 VEDLEGG

### 8.1 VEDLEGG 1: Godkjenning av masteroppgaven fra REK-Midt -Norge

Fra: Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK Midt)

Til:  
STEINAR.LUNDGREN@STOLAV.NO  
steinar.lundgren@stolav.no

Dokumentreferanse: 2009/108-2  
Dokumentdato: 04.06.2009

Strålebehandling av brystkreft. Sammenheng mellom behandling Strålebehandling av brystkreft. Sammenheng mellom behandling

Vi viser til endringsmelding vedrørende at bioingeniør Jeanett Hoff Antonsen, Avd for Nukleærmedisin, St. Olavs Hospital skal ta Mastergrad i Helsefag, UiB, med Steinar Lundgren som veileder og bruke data som allerede er innsamlet i strålestudien.

Vi har ingen merknader til dette.

Hilsen

Jacob Hølen

REK, Midt-Norge

## 8.2 VEDLEGG 2: Godkjenning av innsamling av datamateriale fra NSD

Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS  
NORWEGIAN SOCIAL SCIENCE DATA SERVICES



Harald Hårfagres gate 29  
N-5007 Bergen  
Norway  
Tel: +47-55 58 21 17  
Fax: +47-55 58 96 50  
nsd@nsd.uib.no  
www.nsd.uib.no  
Org.nr. 985 321 884

Steinar Lundgren  
Kreftavdelingen  
St. Olavs hospital  
7006 Trondheim

Dato: 10.06.2009

Vår ref: 15793 PB/LR

Deres dato:

Deres ref:

### ENDRING AV FORSKNINGSPROSJEKT

Vi viser til endringsmelding mottatt 25.05.2009 gjeldende prosjektet

*15793 Strålebehandling av brystkreft. Sammenhengen mellom behandling, bivirkninger og belserelatert livskvalitet*

I endringsmelding opplyses det om at man ønsker å innlemme bioingeniør ved Avdeling for nukleærmedisin ved St. Olav, Jeanett Hoff Antonsen i prosjektgruppen. Antonsen arbeider til daglig med MUGA-scan (hjerterundersøkelse) av pasienter. I det aktuelle prosjektet skal Antonsen bidra med sine kunnskaper mht. MUGA når man ser på effekter på hjertefunksjon etter strålebehandling i forbindelse med brystkreft.

Antonsen er samtidig masterstudent i helsefag ved Universitetet i Bergen, og skal i den forbindelse skrive en oppgave om endringer i venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) gjennom et behandlingsforløp med stråleterapi belyst med MUGA. Materialet og analysene som Antonsen vil jobbe med skal inngå som en del av prosjekt 15793. Prosjektleder Steinar Lundgren ved St. Olavs hospital er veileder for Antonsen. Studentprosjektet ble meldt inn til ombudet 11.05.2009 med prosjektnummer 21983. Etter korrespondanse og telefonsamtaler med Antonsen og Lundgren (25.05.2009) sto det klart at Antonsen skal inngå i prosjektgruppen under prosjekt 15793 og at hun skal behandle data som allerede er innsamlet i prosjekt 15793. Ombudet avslutter dermed behandlingen av prosjekt 21983, og registrerer dette prosjektet som Overført til annet prosjekt (15793). Ombudet ser ingen hindringer mht. at man innlemmer en ny medarbeider i prosjektet, og legger samtidig til grunn at det er avklart med UiB at ikke UiB krever at studenten skal melde prosjektet som studentprosjekt med UiB som behandlingsansvarlig institusjon.

Det opplyses samtidig om at prosjektleder for prosjekt 15793 er Steinar Lundgren (tidligere registrert som prosjektmedarbeider). Ombudet registrerer således Lundgren som daglig ansvarlig for prosjektet og PhD-stipendiat Randi Johansen Reidunsdatter (tidligere registrert som daglig ansvarlig) samt bioingeniør/masterstudent Jeanett Hoff Antonsen som medarbeidere i prosjektet. Registrering av Lundgren som ansvarlig og

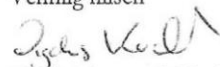
Avdelingskontorer / District Offices:


OSLO: NSD, Universitetet i Oslo, Postboks 1055 Blindern, 0316 Oslo. Tel: +47-22 85 52 11. nsd@uio.no  
TRONDHEIM: NSD, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 7491 Trondheim. Tel: +47-73 59 19 07. kyrre.svanva@svt.ntnu.no  
TROMSØ: NSD, SVF, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø. Tel: +47-77 64 43 36. nsdmaa@sv.uit.no

Reidunsdatter som prosjektmedarbeider er også i samsvar med informasjonen som ble gitt til utvalget ved rekruttering til prosjektet.

Endringene er meldt til REK som ikke har noen merknader til disse. Endringene har ingen konsekvenser for ombudets opprinnelige vurdering av prosjektet, jf. brev fra ombudet datert 29.11.2006.

Vennlig hilsen

  
Vigdis Namtvedt Kvalheim

  
Pernilla Bollman

Kopi: Randi Johansen Reidunsdatter, Avdeling for mat- og medisinsk teknologi,  
Høgskolen i Sør-Trøndelag  
Jeanett Hoff Antonsen, Malvikveien 422, 7563 Malvik



## 8.3 VEDLEGG 3: TNM- klassifikasjonen for brystkrefttumorer (NBCG, 2010/2011)

### 3. TNM-klassifikasjon (AJCC 2002<sup>1</sup> = UICC 2002<sup>2</sup>)

<b>Primærtumor* (T)</b>	
<b>TX</b>	Klassifikasjon ikke mulig pga manglende informasjon
<b>T0</b>	Ingen erkjent primærtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>Tis (DCIS)</b>	Ductalt carcinoma in situ
<b>Tis (LCIS)</b>	Lobulært carcinoma in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Paget's sykdom uten primærtumor. Pagets sykdom med primærtumor klassifiseres i henhold til størrelsen på primærtumor
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm i største diameter
<b>T1mic</b>	Tumor ≤ 0.1 cm i største diameter
<b>T1a</b>	Tumor > 0.1 ≤ 0.5 cm i største diameter
<b>T1b</b>	Tumor > 0.5 ≤ 1.0cm i største diameter
<b>T1c</b>	Tumor > 1.0 ≤ 2.0cm i største diameter
<b>T2</b>	Tumor > 2.0 ≤ 5.0cm i største diameter
<b>T3</b>	Tumor > 5.0 i største diameter
<b>T4</b>	Tumor uavhengig av størrelse, men med direkte innvekst i hud eller brystvegg
<b>T4a</b>	Innvekst til brystvegg (ribben, intercostalmuskulatur, serratus anterior)
<b>T4b</b>	Med ødem, infiltrasjon eller ulcerasjon av huden på brystet inkludert peau d'orange eller satellitt hudtumores til samme bryst
<b>T4c</b>	Både T4a og T4b
<b>T4d</b>	Inflammatorisk carcinom
<b>Klinisk lymfeknutestatus (N)</b>	
<b>NX</b>	N-klassifikasjon ikke mulig på grunn av manglende informasjon
<b>N0</b>	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser

<b>N1</b>	Bevegelige ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser
<b>N2</b>	- Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer, eller - klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
<b>N2a</b>	Ipsilaterale axillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer
<b>N2b</b>	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare metastaser til ipsilaterale mammae interna lymfeknuter i fravær av klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
<b>N3</b>	- Ipsilateral spredning til infraclaviculære lymfeknuter, eller - spredning til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser, eller - ipsilateral spredning til supraclaviculære lymfeknuter med eller uten axillære, eller - mammae interna lymfeknutemetastaser
<b>N3a</b>	Klinisk påvisbare ipsilaterale infraclaviculære lymfeknutemetastaser og axillære lymfeknutemetastaser
<b>N3b</b>	Klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mammae interna lymfeknuter og samtidig klinisk påvisbare axillære lymfeknutemetastaser
<b>N3c</b>	Klinisk påvisbare ipsilaterale supraclaviculære lymfeknutemetastaser

<b><i>Histologisk lymfeknutestatus (pN)</i></b>	
<b>pNX</b>	N-klassifisering ikke mulig på grunn av manglende informasjon
<b>pN0</b>	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, ikke utført immunhistokjemisk undersøkelse for påvisning av tumorcelleansamlinger $\leq 0.2$ mm
<b>pN0(i-)</b>	Ingen histologisk påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ immunhistokjemisk analyse
<b>pN0(i+)</b>	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv immunhistokjemisk analyse, men ingen tumorcelleansamlinger $> 0.2$ mm
<b>pN0(mol-)</b>	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, negativ molekylær undersøkelse (rt-pcr)
<b>pN0(mol+)</b>	Ingen påvisbare regionale lymfeknutemetastaser, positiv molekylær undersøkelse (rt-pcr)
<b>pN1(mi)</b>	Mikrometastase $> 0.2 \leq 2.0$ mm i største diameter
<b>pN1</b>	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter og/eller mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
<b>pN1a</b>	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter
<b>pN1b</b>	Mikroskopisk påvisbar spredning til mammae interna lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)

<b>pN1c</b>	Metastase til 1-3 axillære lymfeknuter og mikroskopisk påvisbar spredning til mamma intern lymfeknute etter sentinel node undersøkelse (ikke klinisk påvisbar)
<b>pN2</b>	Metastase til: - 4-9 axillære lymfeknuter, eller - klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma intern lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastase(r)
<b>pN2a</b>	Metastase til 4-9 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm)
<b>pN2b</b>	Metastase til klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma intern lymfeknute(r) uten samtidige axillære lymfeknutemetastaser
<b>pN3</b>	Metastase til: - ≥10 axillære lymfeknuter, eller - infraclaviculære lymfeknuter, eller - klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma intern lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller - 4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mamma intern lymfeknute(r)(ikke klinisk påvisbar), eller - ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)
<b>pN3a</b>	Metastase til: - ≥10 axillære lymfeknuter (største metastase > 2.0 mm) eller - infraclaviculære lymfeknute(r)
<b>pN3b</b>	Metastase til: - klinisk eller røntgenologisk påvisbare ipsilaterale mamma intern lymfeknute(r) med samtidige axillære lymfeknutemetastase(r), eller - metastase til ≥4 axillære lymfeknutemetastaser med samtidig mikroskopisk påvisbar spredning til mamma intern lymfeknute(r)(ikke klinisk påvisbar)
<b>pN3c</b>	Metastase til ipsilaterale supraclaviculære lymfeknute(r)

### **Fjernspredning (M)**

<b>MX</b>	M-klassifisering ikke mulig på grunn av manglende informasjon
<b>M0</b>	Ingen fjernspredning påvist
<b>M1</b>	Fjernspredning påvist

<sup>1</sup> Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628–3636.  
Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002

<sup>2</sup> TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. L. H. Sobin (Editor), Ch. Wittekind (Editor)

## 8.4 VEDLEGG 4: Oppdaterte retningslinjer fra NBCG om adjuvant behandling ved brystkreft, gjeldende fra 1. Februar 2010 (2 sider)

NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT (gjeldende fra 1. februar 2010)  
 Det skal utføres HER2 analyse i tillegg til ER/PgR analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling. I tillegg skal Ki67 analyse gjøres ved pN1-3.

pT/GpN	Alder	HER2	ER-status	Ki67	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling	Stråleterapi
pT1-2/pN1-3	<55år	HER2-	ER positiv ≥10%	≤15%	FEC60 <sup>2</sup> x4	Ja	Det er indikasjon for stråleterapi for alle pN1-3  <u>Henvisning til stråleterapi (hvis indikasjon):</u> Ved kjemoterapi: Søk stråleterapi ved 3.-4. FEC kur. Uten kjemoterapi: Søk stråleterapi umiddelbart.
			ER positiv ≥10%	>15%	FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Ja	
			ER positiv 1-10%		FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Ja	
		ER negativ		FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%		
		ER positiv ≥1%		FEC100 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup> /H <sup>3</sup> →H <sup>3</sup>	Ja		
		ER negativ		FEC100 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup> /H <sup>3</sup> →H <sup>3</sup>	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%		
	>70år	HER2-	ER positiv ≥50%	≤15%	Ingen	Ja	
			ER positiv ≥50%	>15%	FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Ja	
			ER positiv 10-50%	≤15%	FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja	
		ER positiv 10-50%	>15%	FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Ja		
		ER positiv 1-10%		FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Ja		
		ER negativ		FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%		
HER2+	ER positiv ≥1%		FEC100 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup> /H <sup>3</sup> →H <sup>3</sup>	Ja			
	ER negativ		Ingen	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%			
	ER positiv ≥10%		<75 år <sup>1</sup> :FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Ja			
HER2+	ER positiv ≥10%		<75 år <sup>1</sup> :FEC60 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup>	Nei, unntatt hvis PgR ≥10%			
	ER negativ		Ingen	Ja			
	ER positiv ≥10%		<75 år <sup>1</sup> :FEC100 <sup>2</sup> x4→T <sup>4</sup> /H <sup>3</sup> →H <sup>3</sup>	Ja			

<sup>1</sup>PgR status har kun betydning for anbefalinger når ER er negativ og da kun som grunnlag for endokrin behandling. PgR status kommer derfor inn i vurderingen under kolonnen "Endokrin behandling".  
<sup>2</sup>Endokrin behandling <55(50) år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år. Endokrin behandling ≥55 (50) år: Et av følgende: Aromatasinhibitorkemoterapi (AI, anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2.5 mg x 1) i 2 år→Tam i 3 år eller AI i 5 år. Mellom 50-55 år avgjør menopausestatus om endokrin behandlingsopplegg for <55 eller ≥55 år kan byttes. Endokrin behandling oppstartes etter at kjemoterapi er avsluttet. Der hvor Tam er gitt i >2-5 år, byt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres hematologiske målinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år innatt avslutning. Benytt VED/Calcium profylaktisk.  
<sup>3</sup>Obs comorbiditet ved alder mellom 70-75 år  
<sup>4</sup>FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m<sup>2</sup>. FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m<sup>2</sup>.  
<sup>5</sup>Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Ved indikasjon for taxan, se eget opplegg under punkt 4  
<sup>6</sup>T: Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> hver uke x 12. Ved HER2-positiv status gis herceptin parallelt med taxan.

**NBCGs retningslinjer for ADJUVANT BEHANDLING VED BRYSTKREFT** (gjeldende fra 1. februar 2010)

Der skal utføres HER2 analyse i tillegg til ER/PR analyse av alle pasienter aktuelle for systemisk adjuvant behandling. I tillegg skal Ki67 analyse gjøres ved pN1-3.

pT/pN	Alder	HER2	ER-status <sup>#</sup>	Ikke-hormonell systembehandling	Endokrin systembehandling <sup>§</sup>	Stråleterapi		
pT1G1pN0	Alle aldre	HER2-	ER positiv $\geq 10\%$	Ingen	Ingen	Strålebehandling hvis: 1. Operert brystbevarende 2. Boost $< 50(40)$ år 3. Ikke sikkert fri margin etter ablatio		
			ER positiv 1-10%	$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja			
		HER2+	ER negativ	$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
			ER positiv $\geq 10\%$	$< 70$ år <sup>1</sup> : FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja			
		pT1a-bG2-3pN0	$\geq 35$ år	HER2-	ER positiv 1-10%		$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja
					ER negativ		Ingen	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$
HER2+	ER positiv $\geq 10\%$			$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
	ER positiv 1-10%			$< 70$ år <sup>1</sup> : FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja			
HER2-	ER negativ			$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
	ER positiv $\geq 1\%$			FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja			
HER2+	ER negativ			FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
	ER positiv $\geq 1\%$			FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja			
$< 55$ år	$< 55$ år			HER2-	ER negativ	FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
					ER positiv $\geq 1\%$	FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja	
				HER2+	ER negativ	FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$	
					ER positiv $\geq 1\%$	FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja	
		HER2-	ER negativ	FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
			ER positiv $\geq 1\%$	FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja			
		HER2+	ER negativ	FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
			ER positiv $\geq 1\%$	FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja			
		55-70 år	55-70 år	HER2-	ER positiv $\geq 50\%$	Ingen	Ja	
					ER positiv 1-50%	FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja	
HER2+	ER negativ			FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
	ER positiv $\geq 1\%$			FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Ja			
HER2-	ER negativ			FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
	ER positiv $\geq 10\%$			Ingen	Ja			
$> 70$ år	$> 70$ år	HER2-	ER positiv 1-10%	$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC60 <sup>2</sup> x6	Ja			
			ER negativ	$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC60 <sup>2</sup> x6	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			
		HER2+	ER positiv 1-10%	Ingen	Ja			
			ER negativ	$< 75$ år <sup>1</sup> : FEC100 <sup>2</sup> x6 $\rightarrow$ H <sup>3</sup>	Nei, unntatt hvis PgR $\geq 10\%$			

<sup>#</sup>PgR status har kun betydning for anbefalinger når ER er negativ og da kun som grunnlag for endokrin behandling. PgR status kommer derfor inn i vurderingen under kolonnen "Endokrin behandling".  
<sup>§</sup>Endokrin behandling  $< 55(50)$  år: Tamoxifen (Tam) 20 mg x 1 i 5 år. Endokrin behandling  $\geq 55(50)$  år: Et av følgende: Aromasetinhibitortriarator (AI), anastrozole 1 mg x 1, exemestane 25 mg x 1, letrozole 2,5 mg x 1 i 2 år  $\rightarrow$  Tam 1,3 år eller AI 1,5 år. Mellom 50-55 år avgjør menopausal status om endokrin behandlingsopplegg for  $< 55$  eller  $\geq 55$  år kan byttes. Endokrin behandling oppstartes etter at kjemoterapi er avsluttet. Der hvor Tam er gitt i  $> 2-5$  år, bytt til AI i 3 år. Ved AI må det gjøres benetthetsmålinger ved oppstart, etter 1 år og deretter hvert 2. år inntil avslutning. Benyt ViiDCalsium profylaktisk.  
<sup>1</sup>Obs comorbiditet ved alder mellom 70-75 år.  
<sup>2</sup>FEC gies hver 3. uke. FEC60: Epirubicin doseres til 60 mg/m<sup>2</sup>. FEC100: Epirubicin doseres til 100 mg/m<sup>2</sup>.  
<sup>3</sup>Ved HER2 positiv status og indikasjon for kjemoterapi: Trastuzumab (Herceptin) infusjon hver 3. uke i 1 år med oppstart ca 3 uker etter avsluttet FEC og uavhengig av om stråleterapi gjennomføres. Ved indikasjon for taxan, se eget opplegg under punkt 4  
<sup>4</sup>T: Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke x 4 eller paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> hver uke x 12. Ved HER2-positiv status gis herceptin parallelt med taxan.

## 8.5 VEDLEGG 5: Diverse utskrifter fra SPSS

**Tabell 8.1:** Alder i pasientutvalget (SPSS)

Statistics		
Alder		
N	Valid	218
	Missing	0
Mean		58,00
Median		59,00
Mode		61
Std. Deviation		9,210
Variance		84,825
Range		53
Minimum		28
Maximum		81
Sum		12645
Percentiles	25	51,75
	50	59,00
	75	64,00

**Tabell 8.2:** Statistikk for LVEF<sub>e</sub> for alle pasientene (SPSS)

Statistics		
Endring LVEF		
N	Valid	218
	Missing	0
Mean		.17
Std. Error of Mean		.381
Median		.00
Std. Deviation		5.626
Variance		31.647
Range		28
Minimum		-14
Maximum		14
Percentiles	25	-3.25
	50	.00
	75	4.00

**Tabell 8.3:** Frekvensfordeling for høyre- versus venstresidig brystkreft, og gjennomsnittlig endelig endring med standardavvik (SPSS)

Group Statistics					
	Side	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Endring LVEF	HØYRE	105	-.02	5.588	.545
	VENSTRE	113	.35	5.679	.534

## Utskrifter fra testing av Hypotese 4: Er det sideforskjeller innad i behandlingskategoriene?

**Tabell 8.4:** Fordeling av antall pasienter etter lateralitet, samt gjennomsnittlig endelig endring i LVEF, med standardavvik, for behandlingskategori 1 (SPSS)

**Gruppe 1: Ingen tilleggsbehandling**

	Side	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Endring LVEF	HØYRE	61	-.23	5.951	.762
	VENSTRE	67	1.67	5.661	.692

Tabell 8.5: Uavhengig T-test for uavhengige grupper for pasienter som kun fikk stråleterapi

### Independent Samples Test, gruppe 1- ingen tilleggsbehandling

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Endring LVEF	Equal variances assumed	.038	.847	1.852	126	.066	-1.901	1.027	-3.933	.130
	Equal variances not assumed			1.848	123.426	.067	-1.901	1.029	-3.938	.136

**Tabell 8.6:** Fordeling av antall pasienter etter lateralitet, samt gjennomsnittlig endelig endring i LVEF med standardavvik, for behandlingskategori 2 (SPSS)

### Gruppe 2: Tilleggsbehandling med FEC

	Side	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Endring LVEF	HØYRE	28	1.29	5.170	.977
	VENSTRE	29	-.24	4.853	.901

**Tabell 8.7** Independent Samples Test, behandlingskategori 2

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Endring LVEF	Equal variances assumed	.326	.572	1.374	31	.179	2.324	1.691	-1.125	5.772
	Equal variances not assumed			1.379	30.949	.178	2.324	1.685	-1.114	5.761

**Tabell 8.8:** Fordeling av antall pasienter etter lateralitet, samt gjennomsnittlig endelig endring i LVEF med standardavvik, for behandlingskategori 3 (SPSS)

**Gruppe 3: Tilleggsbehandling med Herceptin og FEC**

Side	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Endring LVEF	HØYRE	16	-1.50	4.590
	VENSTRE	17	-3.82	5.090

**Tabell 8.9:** Independent Samples Test, behandlingskategori 3

	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Endring LVEF	Equal variances assumed	.590	.449	1.137	29	.265	1.966	1.730	-1.571	5.504
	Equal variances not assumed			1.153	28.911	.258	1.966	1.705	-1.521	5.454

**Tabell 8.10:** Pasienter med nedgang i LVEF < -2 %: Frekvenstabell/data

		Baseline LVEF	LVEF12	Endring LVEF
N	Valid	63	63	63
	Missing	0	0	0
Mean		63.98	57.48	-6.51
Median		64.00	58.00	-6.00
Mode		62	55 <sup>a</sup>	-4
Std. Deviation		5.749	5.806	3.115
Variance		33.048	33.705	9.706
Range		30	30	11
Minimum		48	43	-14
Maximum		78	73	-3
Percentiles	25	61.00	54.00	-8.00
	50	64.00	58.00	-6.00
	75	68.00	61.00	-4.00

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

**Tabell 8.11:** Descriptive Statistics. Behandlingskategori 1 med nedgang i LVEF

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	32	52	78	65.59	5.393
LVEF12	32	47	73	58.88	5.563
Endring LVEF	32	-14	-3	-6.72	3.185
Valid N (listwise)	32				



**Tabell 8.12:** Descriptive Statistics. Behandlingskategori 2 med nedgang i LVEF

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	15	48	76	62.80	7.022
LVEF12	15	44	69	56.93	6.692
Endring LVEF	15	-13	-3	-5.87	3.292
Valid N (listwise)	15				

**Tabell 8.13:** Descriptive Statistics. Behandlingskategori 3 med nedgang i LVEF

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	16	54	68	61.88	4.334
LVEF12	16	43	61	55.19	4.847
Endring LVEF	16	-12	-3	-6.69	2.915
Valid N (listwise)	16				

Nedgang men ikke på 6 eller mer:

**Tabell 8.14:** Descriptive Statistics. Alle pasientene

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	31	48	78	62.06	5.853
LVEF12	31	44	73	58.06	5.825
Endring LVEF	31	-5	-3	-4.00	.775
Valid N (listwise)	31				

**Tabell 8.15:** Descriptive Statistics. Kun strålebehandlede

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	15	52	78	64.40	6.390
LVEF12	15	47	73	60.27	6.319
Endring LVEF	15	-5	-3	-4.13	.834
Valid N (listwise)	15				

**Tabell 8.16:** Descriptive Statistics. Strålebehandling + FEC

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	9	48	64	59.33	5.074
LVEF12	9	44	61	55.67	5.385
Endring LVEF	9	-5	-3	-3.67	.707
Valid N (listwise)	9				

**Tabell 8.17:** Descriptive Statistics Strålebehandlig + FEC + Herceptin

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	7	54	65	60.57	3.780
LVEF12	7	51	61	56.43	3.735
Endring LVEF	7	-5	-3	-4.14	.690
Valid N (listwise)	7				

## Nedgang i LVEF $\leq -6 > -10$ %

**Tabell 8.18:** Descriptive Statistics. Behandlingskategori 1

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	22	56	77	66.59	5.188
LVEF12	22	49	69	59.23	4.898
Endring LVEF	22	-9	-6	-7.36	.953
Valid N (listwise)	22				

**Tabell 8.19:** Descriptive Statistics. Behandlingskategori 2

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	4	63	76	70.50	5.447
LVEF12	4	55	69	63.00	6.055
Endring LVEF	4	-9	-6	-7.50	1.291
Valid N (listwise)	4				

**Tabell 8.20:** Descriptive Statistics. Behandlingskategori 3

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Baseline LVEF	6	56	68	63.67	4.274
LVEF12	6	49	60	56.50	4.037
Endring LVEF	6	-8	-6	-7.17	.753
Valid N (listwise)	6				

## 8.6 VEDLEGG 6: ANOVA- Univariate Analysis of Variance

Denne ANOVA-testen bekrefter funn fra t-tester, men er en noe forenklet metode, da man kan gjøre en test i stedet for flere. Resultatet fra testen er dog den samme.

**Figur 8.21: Between-Subjects Factors**

		Value Label	N
Side	1	HØYRE	105
	2	VENSTRE	113
Behandlingskategori	0	Ingen tilleggsbehandling	128
	2	Kun FEC	57
	3	Herceptin og FEC	33

**Figur 8.22: Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable: Endring LVEF

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	330.394 <sup>a</sup>	3	110.131	3.605	.014
Intercept	37.217	1	37.217	1.218	.271
Side	7.202	1	7.202	.236	.628
Behandlingskategori	322.821	2	161.410	5.284	.006
Error	6536.982	214	30.547		
Total	6874.000	218			
Corrected Total	6867.376	217			

a. R Squared = ,048 (Adjusted R Squared = ,035)

Resultatet fra figur 8.22 viser at det er behandlingskategori, og ikke side, som er avgjørende for endringer i LVEF. Testen sier derimot ikke noe om hvilken behandlingskategori, så dette måtte i dette tilfellet blitt undersøkt ved videre testing.