

Kardioprotektiv behandling ved adjuvant kreftterapi

BAKGRUNN Hjerteskaide i form av redusert systolisk og/eller diastolisk venstre ventrikkelfunksjon etter adjuvant kreftbehandling er den senere tid viet økende oppmerksomhet. De mest kjente kardiotoxiske midlene er antrasykliner og det rekombinante antistoffet trastuzumab. Bestråling av thorax disponerer for utvikling av koronarsykdom. Det foreligger ingen offisielle retningslinjer for forebyggende behandling av kjemoterapiindusert, antistoffindusert eller strålebetinget hjerteskaide. Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over hjerteskaide forårsaket av adjuvant kreftbehandling. Dessuten gjennomgås mulige forebyggende behandlingsprinsipper.

KUNNSKAPSRUNNLAG Artikkelen er basert på litteraturgjennomgang fra et søk i PubMed.

RESULTATER 27 % av pasienter behandlet med antrasykliner og trastuzumab vil kunne utvikle en hjerteskaide av ulik alvorlighetsgrad. Tallet er mer usikkert når det gjelder bestråling mot thorax. Mindre studier tyder på at antrasyklinindusert hjerteskaide kan forebygges, helt eller delvis, ved hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet og ved betaadrennerg blokkade. Det foreligger foreløpig ingen resultater av prospektive studier vedrørende kardiopreventiv behandling ved trastuzumabbehandling eller ved bestråling mot thorax.

FORTOLKNING Det er behov for randomiserte, placebokontrollerte studier av homogene pasientgrupper for å avgjøre om behandling med kardioprotektive medikamenter parallelt med kjemoterapi, antistoffbehandling og eventuelt stråleterapi kan forebygge eller redusere hjerteskaide.

Etter hjerte- og karsykdommer er kreftsykdom vanligste dødsårsak i Norge (1). Som et resultat av moderne behandling med kirurgi, cellegift, antistoffer, endokrinterapi og bestråling overlever stadig flere sin kreftsykdom. Antrasykliner tilhører en viktig gruppe kjemoterapeutika som står sentralt i behandlingen av brystkreft og lymfom hos både voksne og barn. Antistoffet trastuzumab brukes hos en utvalgt gruppe brystkreftpasienter hvor svulsten er positiv for HER2 (human epidermal vekstfaktor-reseptor). Både antrasykliner og trastuzumab kan forårsake hjerteskaide, med redusert systolisk og/eller diastolisk venstre ventrikkelfunksjon, som senere kan utvikle seg til klinisk manifest hjertesvikt (2). Ut fra ikke-kontrollerte studier kan det synes som om tidlig oppstart med hemmere av angiotensinkonverterende enzym og betablokkere vil kunne redusere graden av hjerteskaide oppstått etter gjennomgått antrasyklinbehandling (3). Hvorvidt slik kardioprotektiv behandling gitt profylaktisk helt eller delvis kan forebygge antrasyklin-, trastuzumab- eller strålebetinget hjerteskaide, er foreløpig ikke vist i kontrollerte studier.

Det finnes i dag ingen retningslinjer for kardioprotektiv behandling under antrasyklin-, trastuzumab- eller strålebehandling. Under pågående trastuzumabbehandling anbefaler imidlertid Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) monitorering av hjertefunksjonen hver tredje måned (4).

Ved Akershus universitetssykehus pågår det en intervensjonsstudie i den hensikt å vurdere om cellegiftindusert hjerteskaide hos brystkreftpasienter kan forebygges (5). I denne artikkelen beskriver vi hvordan antrasykliner, trastuzumab og bestråling mot thorax kan føre til nedsatt hjertefunksjon og hvilken forskning som er utført for å studere effekten av kardioprotektiv behandling hos kreftpasienter.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er bygd på et skjønnsmessig utvalg av engelsk- og norskspråklige originalartikler og oversiktsartikler funnet ved et literatursøk i PubMed, avsluttet i mars 2013, under søkekombinasjoner med «heart failure», «breast cancer», «lymphoma», «anthracycline», «trastuzumab», «radiation», «beta blocker», «angiotensin receptor blocker» og «angiotensin converting enzyme inhibitor».

Antrasykliner

Opptil 63 % av dem som blir behandlet med antrasykliner vil utvikle en grad av hjertesvikt innen 20 år (6), avhengig av kumulativ dose, type antrasyklin gitt og anvendt definisjon av «hjertesvikt». I nye, mindre studier med asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon som utfallsvariabel varierer insidensen. I en studie med 53 pasienter behandlet med epirubicin ble det beskrevet asymptomatisk redusert venstre ventrikkelfunksjon hos 11

Geeta Gulati

Hjertemedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Akershus universitetssykehus
og
Senter for hjertesviktforskning og K.G. Jebsen
Cardiac Research Centre
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Siri Lagethon Heck

Bildediagnostisk avdeling
Akershus universitetssykehus
og
Senter for hjertesviktforskning og K.G. Jebsen
Cardiac Research Centre
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Anne Hansen Ree

Kreftavdelingen
Medisinsk divisjon
Akershus universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Berit Gravdehaug

Avdeling for bryst- og endokrinkirurgi
Akershus universitetssykehus

Helge Røsja

Medisinsk divisjon
Akershus universitetssykehus
og
Senter for hjertesviktforskning og K.G. Jebsen
Cardiac Research Centre
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Kjetil Steine

Hjertemedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Akershus universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Åse Bratland

Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Pavel Hoffmann

Seksjon for kardiologisk intervensjon
Kardiologisk avdeling
Hjerte-, lunge- og karklinikken
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Jürgen Geisler

Kreftavdelingen
Medisinsk divisjon
Akershus universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Torbjørn Omland

torbjorn.omland@medisin.uio.no

Hjertemedisinsk avdeling

Medisinsk divisjon

Akershus universitetssykehus

og

Senter for hjertesviktforskning og K.G. Jebsen

Cardiac Research Centre

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Quiz Se også kunnskapsprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

HOVEDBUDSKAP

Adjuvant kjemoterapi med antrasyklin eller trastuzumab eller bestråling mot thorax kan føre til hjerteska

ACE-hemmer/angiotensinreseptorblokker og betablokker kan ha en forebyggende effekt på hjerteska

Ved Akershus universitetssykehus pågår det en intervensjonsstudie med tanke på forebygging av kreftterapiindusert hjerteska

(21 %) to år etter avsluttet behandling (7). Tsai og medarbeidere undersøkte 47 pasienter som 20 år tidligere hadde fått stråling alene eller stråling og doksorubicin. Av disse utviklet 20 (43 %) hjerteska

Det kliniske bildet av antrasyklinindusert hjerteska varierer – skaden kan opptre innen en uke etter oppstart av behandlingen med hjertesvikt, myoperikarditt eller livstruende arytmi, som gradvis innsettende hjertesvikt innen ett år etter avsluttet behandling eller som sent innsettende hjertesvikt mer enn ett år etter avsluttet behandling (9). De mest brukte antrasyklinene i Norge er epirubicin ved brystkreft og doksorubicin ved lymfom. I underkant av 3 000 kvinner årlig diagnostiseres med brystkreft i Norge (10). Ut fra stadieinndeling og nasjonale retningslinjer vil omtrent 60–70 % av disse få adjuvant kjemoterapi som inneholder epirubicin. Estimater for doksorubicin er mer usikkert, men det vil være rimelig å anta at minst 50 % av pasientene med lymfom i forløpet vil bli behandlet med doksorubicin.

De molekylære mekanismene bak antrasyklinenes kardiotoxiskitet er kompleks og ikke fullt ut forstått. Hovedmekanismene antas å være danning av frie oksygenradikaler, som fører til inaktivering av viktige enzymer (11), skade av DNA (12, 13) samt lipidperoksidering, som gir skade på membranene i hjertemuskelcellene (14). Antrasykliner binder dessuten til nukleinsyrene i DNA med suppresjon av RNA-syntese og påfølgende redusert proteinsyntese (15). Det er også vist at antrasykliner gir instabilitet av DNA, som igjen fører til danning av frie oksygenradikaler (16) (fig 1). Hjertevev har begrenset regenerativ kapasitet, og når denne overskrides, vil hjertets kontraktilitet bli dårligere. Det har vært rapportert at prognosen ved antrasyklinindusert klinisk hjertesvikt er spesielt dårlig, og i en eldre studie er det anført en toårsmortalitetsrate på nær 60 % (17).

Ulike angrepspunkter har vært forsøkt for

RAMME 1**Potensielle strategier for å redusere antrasyklinindusert hjerteska**

Strukturell endring av antrasyklinet (18)

Langsom infusjon (19)

Reduksjon av den totale antrasyklindosen

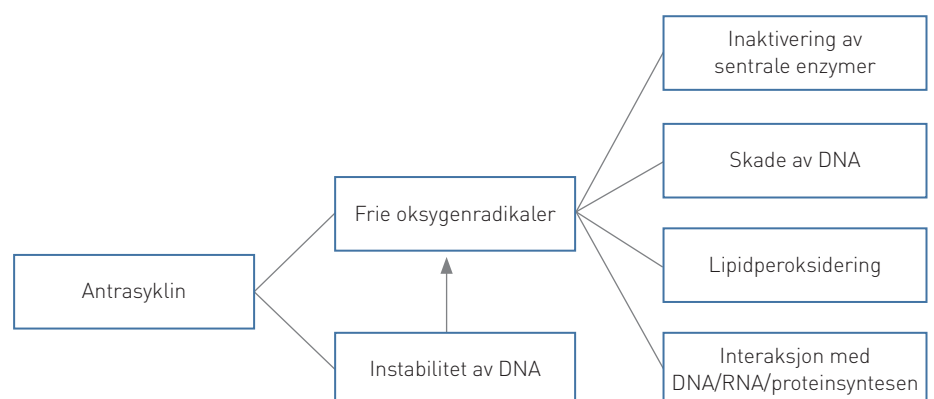
Bruk av jernkelator (Dexrazoxan) (20)

Forebyggende behandling med ACE-hemmer/angiotensinreseptorblokker eller betablokker (3, 21)

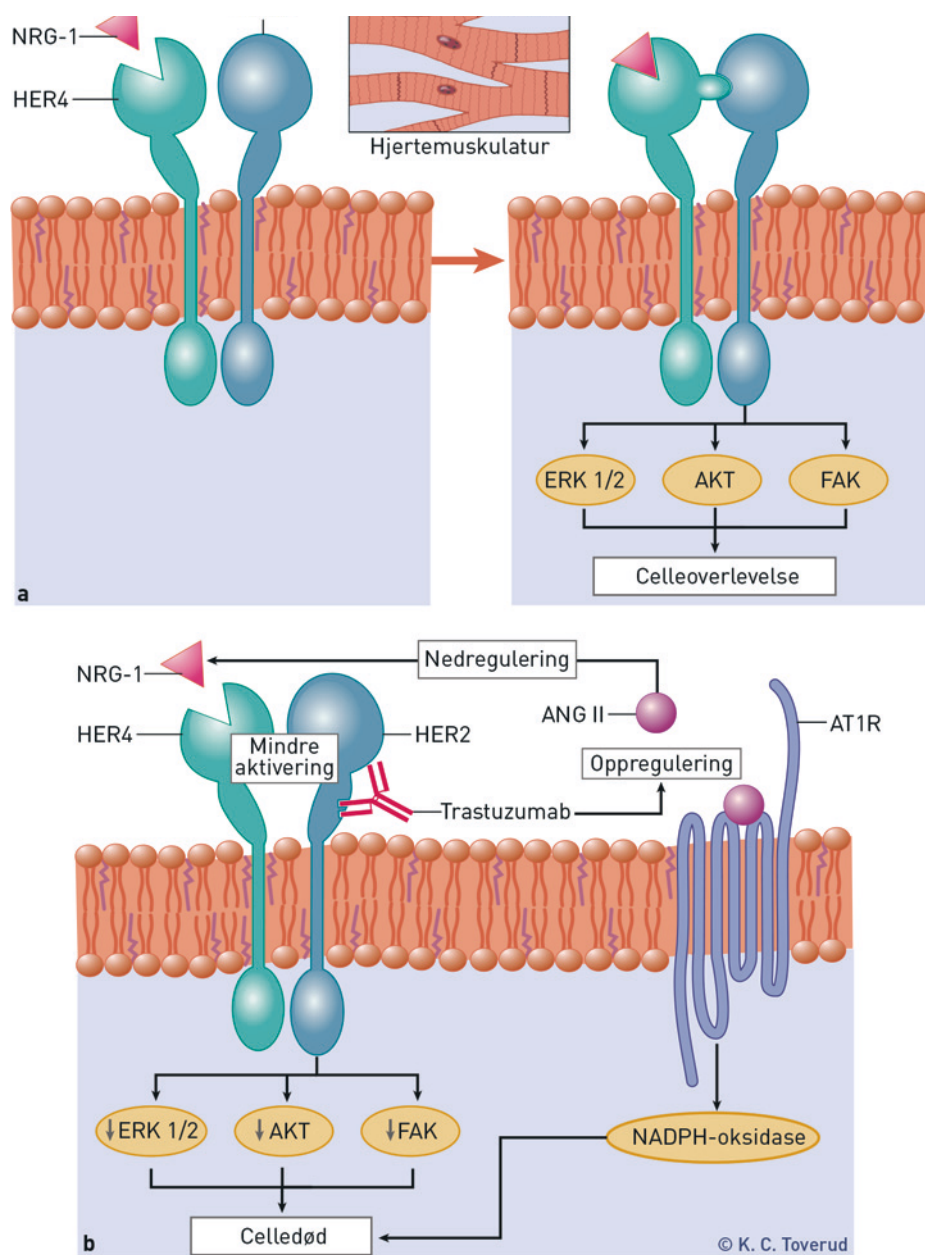
å redusere den kardiotoxiske effekten av antrasykliner (ramme 1) (3, 18–21). Ett angrepspunkt har vært å endre struktur på medikamentgruppen slik at man får raskere eliminasjon og dermed redusert toksisitet (18). Langvarig infusjon av medikamentet er trolig gunstigere enn bolusinfusjon med tanke på kardiotoxiskitet siden dette vil redusere toppkonsentrasjonen, men dette anses som kostbart og lite praktisk (19). Dersom den kumulative dosen reduseres for å minimere hjerteska, går dette på bekostning av den antineoplastiske effekten.

Trastuzumab

Trastuzumab er et monoklonalt antistoff mot proteinet HER2. Overekspresjon av HER2 i svulsten forekommer hos 20 % av brystkreftpasientene (22) og er assosiert med aggressivt sykdomsforløp. Kardiotoxiskiteten viser seg som symptomer og tegn på hjertesvikt. I fase 2- og fase 3-studier med trastuzumab ble det retrospektivt avdekket nedsatt hjertefunksjon, målt som redusert ejsjonsfraksjon, hos opptil 7 % av studiepasientene, mens 2–4 % fikk hjertesvikt i NYHA-klasse III-IV. Ved samtidig administrering av et antrasyklin utviklet 27 % av



Figur 1 Grov oversikt over molekylære mekanismer bak antrasyklinindusert kardiotoxiskitet



Figur 2 Beskyttende signalomforming via human epidermal vekstfaktorreseptor (HER) og påvirkning av disse ved trastuzumabbehandling og aktivering av angiotensin II-reseptor. a) Neuregulin-1 (NRG-1) binder seg til og aktiverer reseptortyrosininasen HER4, slik at HER4 kan binde seg til HER2. Dette aktiverer tre beskyttende intracellulære signalveier: ekstracellulærregulert kinase (ERK 1/2), proteinkinase B/AKT, fokal adhesjonskinase (FAK). Dette fører til økt overlevelse for kardiomyocytten. b) Trastuzumab hemmer direkte beskyttende signalveier og fører til oppregulering av angiotensin II, noe som gir økt oksidativt stress. Angiotensin II-konsentrasjonen (ANG II) øker via renin-angiotensin-systemet når hjertet utsettes for stress. Dette fører til at produksjonen av neuregulin-1 (NRG-1) reguleres ned, og dermed blir det mindre aktivering av reseptortyrosininasene HER4 og HER2. ANG II binder seg til angiotensin II type 1-reseptor (AT1R) og stimulerer til produksjon av NADPH-oksidasen [nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat], som gir celledød. Trastuzumab binder seg til HER2 og hindrer HER4 i å aktivere HER2 – og hindrer dermed beskyttende nedstrøms signalveier. Etter Zeglin-ski og medarbeidere (26)

pasientene hjerteskaede, mens 16 % av totalmaterialet utviklet hjertesvikt i NYHA-klasse III-IV (2).

Mekanismen bak trastuzumabindusert hjerteskaede er knyttet til HER2 (23). Neuregulin-1 (NRG-1) er et protein som er essensielt for reguleringen av hjertets strukturelle og funksjonelle utvikling (24). NRG-1 binder seg til og aktiverer HER4 på celleoverflaten av kardiomyocytene. Dette medfører at HER4 kan binde seg til og aktivere HER2 (fig 2a) (25, 26). HER2 aktiverer igjen signalveier som fører til økt kardiomyocyttoverlevelse ved å stabilisere myofibrillstrukturen, ved å opprettholde sarkomerens struktur og funksjon samt ved å hemme apoptose (25). I tillegg skjer det en endring i mitokondriell respirasjon som leder til mindre produksjon av frie oksygenradikaler i kardiomyocytene (27). Når trastuzumab binder seg til HER2 på kardiomyocytene, hindres aktivering av de gunstige signalveiene nevnt over (26).

Når hjertet utsettes for stress, som for eksempel med antrasyklin eller trastuzumab, oppreguleres produksjonen av angiotensin II via renin-angiotensin-systemet. Angiotensin II har to effekter som kan gi hjerteskaede. For det første nedreguleres produksjonen av NRG-1(28). Dette fører til mindre aktivering av HER-reseptorer og dermed redusert fremming av kardiomyocyttoverlevelse (fig 2b). For det andre aktiverer angiotensin II NADPH-oksidasen (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat) (29). NADPH-oksidasen produserer potente reaktive oksygenradikaler i kardiomyocytene, noe som igjen er med på å skade disse cellene (27). På denne måten angriper trastuzumab hjertet på to måter – for det første inhiberer trastuzumab direkte beskyttende signalveier, for det andre oppreguleres angiotensin II, som gir økt oksidativt stress samt ytterligere hemming av de beskyttende signalveiene (26).

Hysing & Wist har oppsummert hvordan hjerteskaede hos kreftpasienter som får trastuzumab bør monitoreres (30). Det er i dag rutine å måle hjertets ejsjonsfraksjon med nukleærmedisinsk teknikk (Multi Gated Acquisition Scan – MUGA) eller ekkokardiografi hos pasienter som får trastuzumab. Ifølge retningslinjer fra Norsk Bryst Cancer Gruppe skal et fall i ejsjonsfraksjon på 10 % som gir en verdi under 50 % eller ejsjonsfraksjon målt under 45 % føre til opphold i trastuzumabbehandling i tre uker (4). Deretter skal ejsjonsfraksjonen vurderes på nytt. Dersom fallet vedvarer, avsluttes trastuzumabbehandling. Opptil 19 % av dem som har fått antrasyklin, får ikke fullført trastuzumabbehandling grunnet vedvarende nedsatt hjertefunksjon (31). Dette har store konsekvenser for den onkologiske behandlingen, spesielt når det er vist at adju-

vant bruk av trastuzumab gir 50 % reduksjon i sykdomsresidiv og reduserer mortaliteten med 33 % (32).

Det er postulert at kardiotoxisiteten ved trastuzumab, i motsetning til antrasyklin, er reversibel (33). Resultatene er imidlertid sprikende (34). Per i dag finnes det ingen andre vitenskapelig dokumenterte kardioprotektive strategier enn seponering av trastuzumab for å hindre eller redusere trastuzumabindusert hjerteskatte.

Stråling

Hensikten med postoperativ strålebehandling er å redusere sykdomsresidiv og dermed forlenge levetiden. Stråling mot thorax i adjuvant hensikt utføres blant annet som ledd i brystkreft- og lymfombehandlingen.

Før 1970 var strålebehandling mot thorax forbundet med betydelig hjerteskatte. Skademekanismene omfatter mikrosirkulatoriske skader og akselerert aterosklerose med fibrosedanning (35). Dette medfører økt risiko for klinisk manifest koronarsykdom, perikarditt, hjertesvikt, diastolisk hjertesvikt, klaffesykdom og ledningsforstyrrelser. Moderne hjertesparende strålebehandlingsteknikker har sannsynligvis redusert forekomsten av slike skader (36, 37). Det er fortsatt økt forekomst av iskemisk hjertesykdom etter bestråling mot thorax (38), men det er usikkert hvilken rolle bestrålingen har for utvikling av hjertesvikt.

I en tiårsanalyse fra Nederland, hvor over 4 000 kvinner ble behandlet for brystkreft i perioden 1970–86 (36), var hjertesvikt den vanligste kardiale hendelsen. Ved oppdeling av tidsperioden i to epoker ble det funnet signifikant forskjell i forekomst av hjertesvikt totalt sett hos dem som fikk stråleterapi sammenliknet med dem som ikke fikk det i perioden 1970–79. Det var ingen forskjell mellom dem som fikk stråling og dem som ikke fikk i perioden 1980–86. I denne perioden var moderne strålebehandlingsteknikk innført. Ved subgruppeanalyser i henhold til bestrålingsområdet i gruppen behandlet i 1980–86 var det kun økt risiko for hjertesvikt dersom strålingen både var rettet mot lymfeknuter langs a. mammaria interna og brystveggen, uavhengig av side. Dette poenget illustreres også av strålebehandling gitt for lymfom, hvor hele mediastinum bestråles og strålingseksponeringen mot hjertet således er større.

Hos lymfompasienter er hjertebivirkninger i form av klaffesykdom, hjertesvikt, koronarsykdom og autonom dysfunksjon fortsatt uttalt (39). I en nyere norsk studie med lymfompasienter ble det ved hjelp av kvantitering av todimensjonal global deformasjon (strain), et mer moderne og avansert ekkokardiografisk funksjonsmål enn ekkosjonsfraksjon, vist at systolisk venstre ventrikel-funksjon var redusert hos dem som

fikk stråling mot mediastinum sammenliknet med en kontrollgruppe (8). Hjertefunksjonen var ytterligere redusert hos dem som fikk antrasyklin i tillegg.

I en annen undersøkelse hvor pasienter fikk stråling som ledd i brystkreftbehandling, ble det vist signifikant reduksjon i global deformasjon hos dem som ble bestrålt på venstre side, men ikke hos dem som ble bestrålt på høyre side. Redusert deformasjon var signifikant i apikale deler av hjertet og i hjertesegmenter som var eksponert for en strålingsdose på mer enn 3 Gy (40). Det foreligger ennå ingen studier der man har undersøkt effekten av kardioprotektiv behandling ved bestråling mot thorax.

Forebyggende behandling

Indikasjonsområdet for angiotensinkonverterende enzym-hemmer (ACE-hemmer)/angiotensinreseptorblokkere (ARB) og betablokkere omfatter i prinsippet alle pasienter med hjertesvikt. Flere mindre studier tyder på at medikamentene kan ha gunstig effekt ved behandling av antrasyklinindusert hjerteskatte. I en ikke-blindet studie fra Italia ble 114 pasienter som fikk høydose antrasyklinterapi og hadde tegn til troponin I-utslipp randomisert til enten å få enalapril (ACE-hemmer) eller ikke (kontrollgruppe). Intervensjonen startet en måned etter avsluttet høydose antrasyklinterapi og pågikk i ett år. Placebo ble ikke gitt, ulike antrasyklintyper ble brukt og pasienter med ulike kreftdiagnoser ble inkludert, noe som vanskeliggjør tolking og generalisering av resultatene. Det var signifikant større fall i ekkosjonsfraksjon, målt ved ekkokardiografi, og høyere antall kardiale hendelser i kontrollgruppen enn i ACE-hemmergruppen (21). Funnene tyder på at ACE-hemmer kan ha en forebyggende effekt mot antrasyklinindusert hjerteskatte.

I en annen retrospektiv oppfølgingsstudie med 143 pasienter med ulike krefttyper som fikk doksorubicin var det signifikant mindre fall i ekkosjonsfraksjon hos dem som brukte ACE-hemmer/angiotensinreseptorblokkere enn hos dem som ikke brukte medikamentene. Det ble ikke observert noen effekt av betablokkerbehandling (41).

Andre studier der man har evaluert forebyggende kardioprotektiv behandling ved kjemoterapi omfatter en tyrkisk, der 50 pasienter ble randomisert til å få placebo eller betablokkeren karvedilol under pågående antrasyklinterapi. Studien var ikke dobbeltblindet. Placebogruppen hadde større fall i diastolisk og systolisk funksjon enn karvedilolgruppen (42). I denne studien ble en heterogen gruppe kreftpasienter undersøkt, og det ble gitt ulike typer antrasyklinterapi. I en ny studie med totalt 920 brystkreftpasienter behandlet med antrasyklin og trastu-

zumab ble det observert at det hos dem som allerede brukte betablokkere var signifikant lavere insidens av hjertesvikt (43).

Det mangler således randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede studier som kartlegger den forebyggende effekten av ACE-hemmere/angiotensinreseptorblokkere og betablokker ved antrasyklin-, trastuzumab- og stråleindusert kardiotoxisitet i en homogen pasientgruppe. Ved Akershus universitetssykehus er det satt i gang en placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert studie med tanke på forebygging av hjerteskatte ved adjuvant brystkreftbehandling (5).

Konklusjon

Med innføringen av adjuvant kjemoterapi, antistoffbehandling og stråleterapi er det flere som overlever en kreftsykdom – kostnaden er økt risiko for hjerteskatte med utvikling av hjertesvikt. De mest kjente kardiotoxiske behandlingsregimene består av antrasyklinterapi, trastuzumab og stråling. Mindre studier med pasienter behandlet med antrasyklinterapi viser en mulig effekt ved bruk av ACE-hemmer eller betablokker, men større randomiserte, placebokontrollerte studier mangler. Undersøkelser av spesifikke kardioprotektive behandlingsregimer utført i store, homogene grupper kreftpasienter er påkrevd før slik behandling gitt forebyggende rutinemessig kan anbefales.

Geeta Gulati (f. 1982)

er lege i spesialisering i indremedisin og stipendiat i prosjektet PRADA (Prevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy) (5).

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Astra Zeneca har bidratt med gratis medikasjon til PRADA-studien.

Siri Lagethon Heck (f. 1969)

er spesialist i radiologi, med spesiell interesse for hjerte-MR. Hun er stipendiat og ansvarlig for MR cor i prosjektet PRADA.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anne Hansen Ree (f. 1964)

er spesialist i onkologi og stråleterapi, professor og overlege. Hun driver et multidisiplinært forskningsprogram innen biomarkører og studiedesign for biologisk målrettet behandling, inkludert stråleterapi. I tillegg deltar hun i gjennomføringen av PRADA-studien.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Berit Gravdehaug

er spesialist i bryst- og endokrinkirurgi og i gastroenterologisk kirurgi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter. >>>

Helge Røsjø (f. 1975)

er lege, førsteamanuensis, avdelingssjef for forskning i Medisinsk divisjon og nestleder i Cardiothoracic Research Group. Han har spesiell interesse for hjertesvikt og myokard-afleksjon ved andre sykdomstilstander og deltar i gjennomføringen av PRADA-studien. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kjetil Steine (f. 1952)

er spesialist i kardiologi, førsteamanuensis, leder for bildediagnostikk i Cardiothoracic Research Group og seksjonsoverlege på ekko-kardiografilaboratoriet. Han deltar i gjennomføringen av PRADA-studien. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Åse Bratland (f. 1977)

er spesialist i onkologi og jobber primært med stråleterapi som overlege. Hun har doktorgrad innen tumor- og strålebiologi. Hun deltar i gjennomføringen av PRADA-studien. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Pavel Hoffmann (f. 1958)

er spesialist i radiologi med spesialkompetanse i kardiokulær bildediagnostikk og intervensjon. Han er overlege og har en doktorgrad i fysiologi. Han deltar i gjennomføringen av PRADA-studien. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jürgen Geister (f. 1963)

er spesialist i onkologi og stråleterapi, professor og overlege. Han har drevet forskning på endokrin terapi av brystkreft, på beinmetabolisme hos kreftpasienter, på behandling av malignt melanom og på utvikling av tyrosinkinasehemmere. Han deltar i gjennomføringen av PRADA-studien. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Torbjørn Omland (f. 1962)

er dr.med, har en mastergrad i Public Health fra Harvard University, er spesialist i indremedisin og hjertemedisin, professor i indremedisin, leder av Campus Akershus universitetssykehus og nestleder ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er prosjektleder for PRADA-studien. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har fått forskningsbidrag fra Astra Zeneca og Abbott Diagnostics og fordragshonorar fra Abbott Diagnostics, Siemens Healthcare, Roche Diagnostics og Otsuka. Astra Zeneca har bidratt med gratis medikasjon til PRADA-studien.

Litteratur

1. Statistisk sentralbyrå. Tabell 09035. www.ssb.no/statistikkbanken/selecttable/hovedtabellHjem.asp?KortNavnWeb=dodsarsak&CMSSubjectArea=helse&checked=true [27.3.2013].
2. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215–21.
3. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213–20.
4. Norsk Bryst Cancer Gruppe. www.nbcg.no/adjutant_behandling/5.kontroll.av.hj.57-1.pdf [12.12.2012].
5. Heck SL, Gulati G, Ree AH et al. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology* 2012; 123: 240–7.
6. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672–7.
7. Feola M, Garrone O, Occelli M et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011; 148: 194–8.
8. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 472–7.
9. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 27: 53–68.
10. Kreftregisteret. www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Brystkreft-Alt2/ [6.5.2013].
11. Mihm MJ, Yu F, Weinstein DM et al. Intracellular distribution of peroxynitrite during doxorubicin cardiomyopathy: evidence for selective impairment of myofibrillar creatine kinase. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 581–8.
12. Chen B, Peng X, Pentassuglia L et al. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 114–21.
13. Kim Y, Ma AG, Kitta K et al. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 368–77.
14. Balanehru S, Nagarajan B. Intervention of adriamycin induced free radical damage. *Biochem Int* 1992; 28: 735–44.
15. Bremerskov V, Linnemann R. Some effects of daunomycin on the nucleic acid synthesis in synchronized L-cells. *Eur J Cancer* 1969; 5: 317–30.
16. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18: 1639–42.
17. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
18. Jain KK, Casper ES, Geller NL et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 818–26.
19. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96: 133–9.
20. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1318–32.
21. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–81.
22. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 63–9.
23. Crone SA, Zhao YY, Fan L et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002; 8: 459–65.
24. Meyer D, Birchmeier C. Multiple essential functions of neuregulin in development. *Nature* 1995; 378: 386–90.
25. Pentassuglia L, Sawyer DB. The role of Neuregulin-1beta/ErbB signaling in the heart. *Exp Cell Res* 2009; 315: 627–37.
26. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol* 2011; 16: 70–4.
27. Grazette LP, Boecker W, Matsui T et al. Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2231–8.
28. Lemmens K, Segers VF, Demolder M et al. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem* 2006; 281: 19469–77.
29. Nakagami H, Takemoto M, Liao JK. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 851–9.
30. Hysing J, Wist E. Kardiotoxiske effekter av trastuzumab. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 2239–41.
31. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–9.
32. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.
33. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820–6.
34. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 357–64.
35. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 10–8.
36. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365–75.
37. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 2012; 103: 133–42.
38. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–98.
39. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55–75.
40. Erven K, Jurcut R, Weltens C et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1444–51.
41. Blaes AH, Gaillard P, Peterson BA et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors may be protective against cardiac complications following anthracycline chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 585–90.
42. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258–62.
43. Seicean S, Seicean A, Alan N et al. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 420–6.

Mottatt 21.12. 2012, første revisjon innsendt 10.4. 2013, godkjent 25.6. 2013. Medisinsk redaktør Kristin Viste.