

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

12. Brandenburg RO, Tajik AJ, Edwards WD et al. Accuracy of 2 dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51:1469-73.
13. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC et al. Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of aortic valve morphology. *Am Heart J* 2000; 139:1071-6.
14. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA et al. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30:470-522.
15. Mautner CG, Mautner SL, Cannon RD et al. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993; 73:194-8.
16. Stewart B, Siscovick D, Lind B et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4.
17. Verma S, Szmitko P, Fedak P et al. Can statin therapy alter the natural history of bicuspid aortic valves? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 288:2547-49.
18. Roberts W, Morrow A, McIntosh C et al. Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1981; 47:206-9.
19. Nistri S, Sorbo M, Marin M et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves. *Heart* 1999; 82:19-22.
20. Aboulhosn J, Child J. Left ventricular outflow obstruction. Subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation* 2006; 114:2412-22.
21. Niwa K, Perloff J, Bhuta S et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease. Light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001; 103:393-400.
22. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE. Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1978; 57:1022-5.
23. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: Comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation* 2003; 108 (suppl II):2914.
24. Lewin M, Otto C. The bicuspid aortic valve. Adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005; 111:832-4.
25. Bondy C, Van P, Bakalov V, Ho V. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner Syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91:1785-8.
26. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007; 99:970-3.
27. Cripe L, Andelfinger G, Martin L et al. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:138-43.

Patientundervisning ved modermærkekræft – sekundærpublikation

Cand.psych. Ellen Helle Boesen, videnskabelig assistent Sidsel Helle Boesen, seniorforsker Kirsten Frederiksen, seniorforsker Lone Ross, overlæge Karin Dahlstrøm, overlæge Grethe Schmidt, overlæge Jesper Næsted, overlæge Christen Krag & overlæge Christoffer Johansen

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Afdeling for Psykosocial Kræftforskning

Resume

En amerikansk undersøgelse fra 1993 af undervisning af patienter med modermærkekræft viste forbedret overlevelse og recidivfri levetid seks år efter. Vi gentog undersøgelsen med 258 danske patienter, der havde modermærkekræft og blev randomiseret til kontrol og interventionsgruppe (IG). IG blev tilbudt seks ugentlige to-timerslektioner. Deltagerne blev fulgt op for død og tilbagefald 4-6 år efter, at de var behandlet med radikal kirurgi. Vi sammenlignede desuden tilbagefald og overlevelse mellem deltagerne og 137 ikkedeltagere. Vi fandt ingen effekt af interventionen. Ikke-deltagerne havde dog signifikant højere mortalitet end deltagerne.

I 1993 viste en amerikansk, randomiseret undersøgelse af undervisning af patienter med modermærkekræft i et tidligt stadium, at interventionsgruppen havde signifikant bedre overlevelse og en tendens til længere recidivfri levetid end kontrol-

gruppen havde [1]. Patientundervisning er en struktureret tidsbegrænset intervention, som består af undervisning i sygdommen og sundhedsadfærd, i problemløsnings teknikker, håndtering af stress (f.eks. afspændingsteknikker) og psykologisk støtte. I 2003 offentliggjorde samme forskergruppe en ti-årsopfølgning, og deltagelse i interventionsgruppen prædikerede fortsat forbedret overlevelse, mens tendensen til længere recidivfri levetid var forsvundet [2].

I nogle undersøgelser af andre former for psykosociale interventioner til kræftpatienter har man ligeledes fundet forbedret overlevelse, mens man i andre ikke har kunnet påvise en overlevelses effekt [3]. Den mest citerede undersøgelse viste, at kvinder med recidiv af brystkræft levede dobbelt så længe som kvinder i kontrolgruppen efter deltagelse i en times ugentlig gruppeterapi i et år [4]. Denne undersøgelse er blevet gentaget i tre studier med større statistisk styrke, men overlevelses effekten blev ikke observeret [5-7].

Vi har tidligere fra undersøgelsen af undervisning af patienter med modermærkekræft publiceret resultater, som viste, at interventionen forbedrede patienternes mestring af sygdomssituationen og forøgede deres velbefindende, men effekten var kortvarig og havde udlignet sig et år efter interventionens afslutning [8]. Vi beskriver nu effekten af interventionen i forhold til overlevelse og recidivfri levetid. Vi har yderligere sammenlignet overlevelse og recidivfri levetid mellem projektets deltagere og ikkedeltagere.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Materiale og metoder

Patienter, der var i alderen 18-70 år og havde kutant malignt melanom (T1-4, N1a-2a, M₀), der var behandlet på de plastikkirurgiske afdelinger på Herlev Hospital og Roskilde Sygehus samt Rigshospitalets Klinik for Brandsår og Plastikkirurgi, kunne indgå. Patienterne blev kontaktet af en projekt-sygeplejerske i ambulatorierne 3-12 uger efter radikal operation, og de, der gav mundtlig og skriftlig tilsagn, udfyldte et startspørgeskema og blev herefter randomiseret til enten en kontrolgruppe (KG) eller en interventionsgruppe (IG). Randomiseringen blev udført med et computerprogram, der genererede et balanceret antal af tilfældige tildelinger til kontrol- og interventionsgruppe af tilfældigt varierende blokke a seks, otte eller ti patienter. Dette sikrede lige fordeling af patienter i IG og KG og reducerede mulig konfounding pga. sæson- eller kalendertid. **Figur 1** viser undersøgelsens inklusionsforløb. Mellem den 1. februar 1999 og den 15. juni 2001 blev 399 patienter henvist til undersøgelsen, af dem ønskede 262 at deltage. I alt 137 patienter ønskede ikke at deltage på grund af transport, manglende tid eller intet behov. Af de 131 patienter, som oprindeligt var randomiseret til IG, blev tre ekskluderet fra analyserne, en havde en anden kræftdiagnose før inklusion, en fik immunterapi, og en døde, før interventionen blev afholdt. Andre 16 patienter droppede ud af interventionen, enten før start (n = 9) eller efter en session (n = 7), men blev fulgt op for overlevelse og recidivfri overlevelse. Af de oprindeligt 131 patienter fra KG droppede to ud kort efter

randomisering, en af skuffelse og en af ukendte årsager. Den første patient nægtede enhver opfølgning og er derfor ekskluderet fra overlevelsesanalyserne.

Spørgeskemadata blev indsamlet seks måneder og 12 måneder efter, at patienterne var behandlet med radikal kirurgi. Kliniske mål inkluderede information om Breslow-tumortykkelse, lymfeknudeinvolvering, histologisk invasionsgrad, lokalisation, kirurgisk behandling, tilstedeværelse af ulceration, satellitter og regression.

Patienterne blev fulgt op for recidiv via journaler, hvori deres sygdomsstatus blev registreret i overensstemmelse med retningslinjer fra Dansk Melanom Gruppe. Vitalstatus blev verificeret via Det Centrale Personregister.

Interventionen var struktureret efter en manual, der var udarbejdet af *Farwzy et al* og også var grundlaget for den originale undersøgelse fra 1993. Interventionen bestod af seks sessioner a to timers varighed fordelt på seks uger i grupper a 8-10 patienter. Undervisningen blev varetaget af læger, sygeplejersker og en psykolog og indeholdt temaer om sygdommens ætiologi og behandling, anbefalet sundhedsadfærd, problemløsning, stresshåndtering og psykologisk støtte fra psykologen og ligestillede i gruppen. KG fik ingen intervention. Begge grupper fulgte de kirurgiske afdelingers almindelige kontrolundersøgelser.

Undersøgelsen er anmeldt til og godkendt af De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden og Datatilsynet.

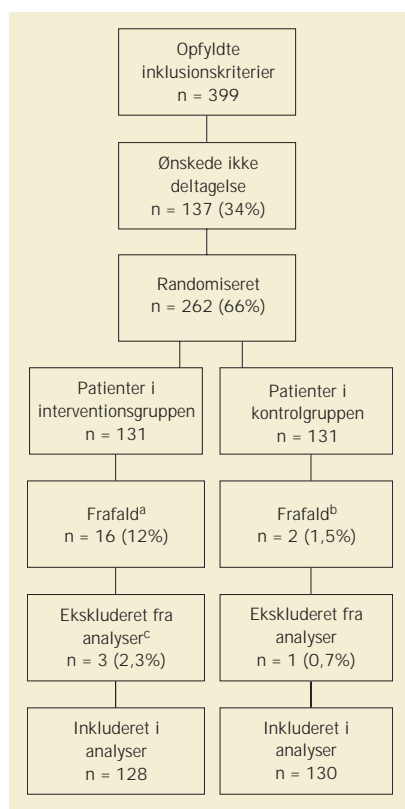
Statistiske analyser

Intention to treat-princippet blev benyttet i alle analyser. Startdata blev sammenlignet med χ^2 -test for kategoriske variable og Mann-Whitneys U-test for kontinuerte variable. Der blev ikke fundet forskelle mellem grupperne (data ikke vist). Ikke-deltagerne havde signifikant lavere socioøkonomisk position end deltagerne [9]. Overlevelse blev sammenlignet ved hjælp af Kaplan-Meier-overlevelseskurver for at tage hensyn til ulige opfølgningstid. Ujusteret test af, om overlevelseskurverne var ens, blev udført med log-rank-statistik. Vi estimerede associationen mellem patientgrupperne (IG, KG og ikke-deltagere) og udfaldene dødelighed og recidivfri overlevelse i en *Cox proportional hazard*-model. Tid siden radikal operation blev benyttet som tidsakse, og justering for velkendte prognostiske faktorer gav en justeret overlevelses-rate-ratio og en justeret recidivfri overlevelses-rate-ratio med 95% konfidensintervaller (KI). Til analyserne blev SAS statistiske program (SAS Institute, Cary, NC) v.9.0 til Unixplatform benyttet.

Resultater

Otte af de 128 patienter i IG døde i opfølgingsperioden, og tilbagefald blev observeret hos 11 patienter. I KG var otte af 130 patienter døde, og tilbagefald af modernærkekræft var fundet hos syv patienter. I gruppen af ikkedeltagere var 19 af 137 patienter døde, og 12 havde fået tilbagefald. Den kumulative overlevelsesrate for grupperne viser, at ikkedeltagerne

Figur 1. Flowdiagram af inklusion af patienter i hver randomiseringsgruppe. a) Alle patienter, der fra undersøgelsen er fulgt op mht. recidiv og overlevelse. b) En kontrolpatient ønskede ikke at data blev brugt i undersøgelsen og er derfor blevet ekskluderet fra undersøgelsen. c) En patient var behandlet for testescancer otte år tidligere, en patient fik immunterapi, og en patient døde, før interventionen blev afholdt.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Cox-regressionsmodel. Ujusteret og justeret *hazard*-ratio (95% konfidensinterval).

Variable	Tilbagefald		Overlevelse	
	ujusteret <i>hazard</i> -ratio	justeret <i>hazard</i> -ratio ^a	ujusteret <i>hazard</i> -ratio	justeret <i>hazard</i> -ratio ^a
Patientgruppe				
Interventionsgruppe	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)
Kontrolgruppe	0,64 (0,2-1,7)	0,73 (0,3-1,9)	0,99 (0,4-2,6)	1,30 (0,5-3,5)
Ikkedeltagere	1,07 (0,5-2,4)	0,97 (0,4-2,2)	2,28 (1,0-5,2)	2,26 (1,0-5,3)
Breslow-tumor-tykkelse, mm	1,83 (1,5-2,2)	1,74 (1,4-2,2)	1,87 (1,6-2,2)	1,78 (1,4-2,2)
<i>Sentinel node</i>				
- ^b	1 (-)	1 (-)	1 (-)	1 (-)
+ ^c	5,58 (2,5-12,6)	2,1 (0,8-5,4)	5,99 (2,9-12,5)	2,81 (1,3-6,3)

a) Justeret for alle patientgrupper: Breslow-tumor-tykkelse, *sentinel node*-status (lymfeknudeinvolvering) (+, -), køn og alder
 b) Inkluderer patienter med negativ *sentinel node*-status og de patienter, som ikke har fået foretaget *sentinel node*-biopsi, fordi Breslow-tumor-tykkelse var ≤ 1 mm.
 c) Positive *sentinel nodes*.

overlevede i kortere tid end både IG og KG (relativ risiko (RR): 2,26, 95% KI: 1,0-5,2) (Tabel 1). Der var ikke forskel på den kumulative overlevelseshastighed for IG og KG (RR: 1,30, 95% KI: 0,5-3,5) (Tabel 1). I forhold til recidivfri levetid, var der ingen forskel mellem de tre patientgrupper. Disse resultater blev ikke ændret af, at vi ekskluderede de 17 patienter, som droppede ud af undersøgelsen. Tumor-tykkelse og lymfeknudeinvolvering, som er velkendte prognostiske faktorer, var de eneste signifikante prædiktorer for overlevelse.

Diskussion

Patientundervisning til patienter med malignt melanom påvirkede ikke overlevelsen eller den recidivfri levetid. De forskellige resultater af to næsten identiske undersøgelser kan have flere forklaringer. Forskellen i overlevelse kan skyldes store forskelle i kontrolgruppernes dødelighed, som var 29% i den amerikanske og 6% i den danske undersøgelse, hvilket kunne indikere, at kontrolpatienterne i den originale undersøgelse adskilte sig signifikant fra interventionsgruppen på ukendte prognostiske faktorer. Det var ikke muligt, da den originale undersøgelse blev gennemført, at undersøge for lymfeknudeinvolvering. En anden forklaring kan være undersøgelsesernes forskellige statistiske styrke, idet vi havde inkluderet knap fire gange så mange patienter i undersøgelsen som i den amerikanske undersøgelse (68 vs. 258). Herudover fandt vi kun en korttidseffekt på psykisk og fysisk velbefindende, hvilket gør det mindre sandsynligt, at interventionen kan påvirke overlevelsen.

Patienter, som ikke ønskede at deltage i undersøgelsen, havde dobbelt så stor risiko for at dø i perioden som deltage, selv efter kontrol for kendte prognostiske faktorer. Det lidt overraskende resultat kan muligvis forklares med ikkedeltagernes socioøkonomiske position, som i en spørgeskemaundersøgelse med 51 ikkedeltagere var signifikant lavere end deltagerne [10]. Socioøkonomisk status har vist sig at være korreleret med overlevelse, og selv i et relativt homogent samfund som det svenske, hvor mammografi og standardiseret kræftbehandling tilbydes alle, er risikoen for død efter

brystkræft 37% højere blandt patienter med lav socioøkonomisk status som blandt patienter med høj status (*hazard*-ratio for høj vs. lav: 0,73; 95% KI: 0,54-0,99) [9].

Resultaterne fra vores og tidligere undersøgelser peger i retning af, at psykosociale interventioner til kræftpatienter ikke forlænger overlevelsen eller tid til recidiv. Der er dog vægtig evidens for, at patienternes livskvalitet samt psykiske og fysiske velbefindende forbedres væsentligt ved deltagelse i forskellige psykosociale tiltag, hvilket understøtter behovet for psykosocial støtte til kræftoverlever i den kliniske praksis.

Korrespondance: *Ellen Helle Boesen*, Afdeling for Psykosocial Kræftforskning, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, DK-2100 København Ø. E-mail: ellen@cancer.dk

Antaget: 27. februar 2008
 Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:5698-703

Litteratur

- Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS et al. Malignant melanoma. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:681-9.
- Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:100-3.
- Ross L, Boesen EH, Dalton SO et al. Mind and cancer – does psychosocial intervention improve survival and psychological well-being? *Eur J Cancer* 2002;38:1447-57.
- Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
- Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1719-26.
- Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM et al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2007;16:277-86.
- Spiegel D, Butler LD, Giese-Davis J et al. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial. *Cancer* 2007;110:1130-8.
- Boesen EH, Ross L, Frederiksen K et al. A psycho-educational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study of Fawzy et al. *J Clin Oncol* 2005;23:1270-7.
- Lagerlund M, Bellocco R, Karlsson P et al. Socio-economic factors and breast cancer survival – a population-based cohort study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2005;16:419-30.
- Boesen E, Boesen S, Christensen S et al. Comparison of participants and non-participants in a randomized psychosocial intervention study among patients with malignant melanoma. *Psychosomatics* 2007;48:510-6.