

**Birgitte Birkeland**

# Endring i kardiopulmonal respons hos nyopererte lungekreftpasienter

En prospektiv studie

**Masteroppgave i idrettsvitenskap**

Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2011



---

## **Forord**

Innlevering av denne oppgaven innebærer avslutning av en spennende, interessant og lærerik periode. I denne sammenheng er det flere som fortjener en stor takk for å ha hjulpet meg under denne krevende prosessen.

Jeg vil rette en stor takk til min hovedveileder, Elisabeth Edvardsen, for konstruktiv veiledning, oppmuntring og ikke minst hennes gode humør underveis.

Videre vil jeg takke min biveileder, Elisabet Børsheim, for gode innspill og tilbakemeldinger.

Jeg vil også takke gode studievenner som har bidratt til at dette har vært et bra år.

Til slutt vil jeg takke mine foreldre for god støtte under hele utdanningsperioden.

---

Birgitte Birkeland

Oslo, 29.05.2011

---

## Sammendrag

### Bakgrunn

Lungekreftpasienter er en pasientgruppe vi kjenner lite til med tanke på kardiorespiratorisk form. Det er vist en tilbakegang i postoperativ maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) og lungefunksjon i nesten alle undersøkelser som har studert endring fra før til etter operasjon for lungekreft. Imidlertid har ingen studier målt  $VO_{2max}$  og lungefunksjon så tidlig som fem uker etter operasjon, og ingen studier har sammenlignet  $VO_{2max}$  hos lungekreftpasienter mot normalbefolkning. Det er heller ikke kartlagt aktivitetsnivået til disse pasientene etter operasjon i forhold til normalbefolkning. Hensikten med oppgaven var å gi en fysisk karakteristikk av pasienter planlagt operert for lungekreft, samt studere endring i lungefunksjon og arbeidskapasitet ( $VO_{2max}$ ) etter operasjon. I tillegg ble pasientens aktivitetsnivå kartlagt etter operasjon.

### Metode

13 nydiagnostiserte operable lungekreftpasienter i alderen 44-74 år ble inkludert i studien, henholdsvis seks menn og syv kvinner. Lungefunksjon (forsert ekspiratorisk volum ( $FEV_1$ ), forsert vitalkapasitet (FVC), diffusjonskapasitet ( $DL_{CO}$ ) og  $VO_{2max}$  ble kartlagt/målt før operasjon og fem uker etter operasjon. Før operasjon ble også predikerte postopererte verdier estimert. I tillegg ble måling av aktivitetsnivå utført ca fem uker etter operasjon ved hjelp av akselerometre. Det ble benyttet ikke-parametrisk T-test (Wilcoxon Signed Rank Test for parrede observasjoner) for statistisk analyse. Signifikansnivå på 5% ( $p \leq 0.05$ ) ble vurdert som statistisk signifikant.

### Resultat

$FEV_1$  og  $DL_{CO}$ , var i gjennomsnitt 2.47 l og 21.5 ml·min<sup>-1</sup>·mmHg<sup>-1</sup> før operasjon, hvilket er 87% og 82% av forventet (range 50-115% og 49-106%).  $VO_{2max}$  var på 24.0 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> hos kvinnene og 26.6 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> hos mennene, hvilket representerer 81% av forventet for begge kjønn (range 56-111%) ( $p < 0.006$ ). Etter operasjon var  $FEV_1$ ,  $DL_{CO}$  og  $VO_{2max}$  redusert med henholdsvis 21%, 19% og 22% ( $p < 0.004$ ,  $p < 0.006$  og  $p < 0.003$ ). Dette er 3%, 2% og 5% høyere enn predikert korrigert for antall segmenter fjernet. En pasient hadde en økning i  $FEV_1$  fra før til etter operasjon på 8% og en annen pasient hadde økning i  $DL_{CO}$  på 10%. I tillegg hadde en pasient tilnærmet uendret  $VO_{2max}$  (-2%). Aktivitetsnivået uttrykt i tellinger pr. minutt hos pasientene målt ca fem uker etter operasjon var på 51% av forventet verdi (range 18-69%) ( $p < 0.005$ ).

---

## **Konklusjon**

Før operasjon for lungekreft har pasientene lavere lungefunksjon i forhold til normalverdi og lavere  $VO_{2max}$  sammenlignet med normalbefolkning. Dette forklares ut i fra høy forekomst av KOLS.  $FEV_1$ ,  $DL_{CO}$  og  $VO_{2max}$  er redusert etter operasjon, men samsvarer i gjennomsnitt med predikerte postoperative verdier. Nyopererte lungekreftpasienter har et aktivitetsnivå som er 50% av forventet sammenlignet med den norske befolkning korrigert for alder og kjønn.

---

## Forkortelser

BMI	Kroppsmasse relativ til kroppshøyde ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
BR%	Pulsereserve (%)
BT	Blodtrykk (mmHg)
CO	Karbonmonoksid
CO <sub>2</sub>	Karbondioksid
CPET	Cardiopulmonal exercise testing
DL <sub>CO</sub>	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ )
EKG	Elektrokardiogram
ERV	Ekspiratorisk reservevolum (l)
FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet (l)
FVC	Forsert vitalkapasitet (l)
Hb	Hemoglobin
HF	Hjertefrekvens ( $\text{slag}\cdot\text{min}^{-1}$ )
IC	Inspiratorisk kapasitet (l)
IRV	Inspiratorisk reservevolum (l)
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
[La <sup>-</sup> ]	Laktatkonsentrasjon ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )
MVV	Maksimal voluntær ventilasjon ( $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ )
RER	Respiratorisk exchange ratio ( $\text{VCO}_2\cdot\text{VO}_2^{-1}$ )
RV	Residualvolum (l)
SD	Standardavvik
SpO <sub>2</sub>	Oksygenmetning i blodet målt med pulsoksimetri (%)
TLC	Total lungekapasitet (l)
VC	Vitalkapasitet (l)
VD <sub>anat</sub>	Anatomisk dødvolum (l)
VD <sub>phys</sub>	Fysiologisk dødvolum (l)
V <sub>E</sub>	Minuttventilasjon ( $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ )
VO <sub>2max</sub>	Maksimalt oksygenopptak ( $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ el. $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )
VO <sub>2peak</sub>	Høyeste målte oksygenopptak ( $\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ el. $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )
Vt	Tidevolum (l)

---

## Begrepsavklaringer

Begrep	Forklaring
$DL_{CO}$	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid er et mål på gassmengden som diffunderer fra lunger til blod over alveolemembranen.
$FEV_1$	Maksimalt volum av luft utåndet i det første sekundet ved en forsert ekspirasjon fra et utgangspunkt med full inspirasjon.
FVC	Maksimalt volum av luft utåndet med maksimal forsert anstrengelse fra en maksimal inspirasjon.
Fysisk aktivitet	Definert som ”enhver kroppslig bevegelse produsert ved kontraksjon av skjelettmuskulatur som vesentlig øker energiforbruket” (Caspersen et al., 1985).
Kardiorespiratorisk form	”En helse relatert komponent av fysisk form som omfatter sirkulasjons- og respirasjonssystemets evne til å skaffe til veie oksygen ved vedvarende fysisk aktivitet”(Surgeon General, 1996).
MVV	Maksimal voluntær ventilasjon er et mål på den ventilatoriske kapasiteten.
$VO_{2max}$	Definert som den ”maksimale mengde oksygen kroppen er i stand til å ta opp og forbruke under hardt arbeid” (Åstrand et al., 2003).

---

## **Tabelloversikt**

<b>Tabell 1.</b> Gjennomsnittlig $VO_{2max}$ hos norske kvinner og menn .....	26
<b>Tabell 2.</b> Gjennomsnittlig antall minutter med fysisk aktivitet per dag.....	37
<b>Tabell 3.</b> Pasientkarakteristikker.....	40
<b>Tabell 4.</b> Endring i de fysiologiske målevariabler fra før til etter operasjon.....	48
<b>Tabell 5.</b> Forskjell mellom predikert og målt $FEV_1$ .....	51
<b>Tabell 6.</b> Forskjell mellom predikert og målt $DL_{CO}$ .....	52
<b>Tabell 7.</b> Forskjell mellom predikert og målt $VO_{2max}$ .....	53
<b>Tabell 8.</b> Avbrytelsesårsak under belastning.....	53
<b>Tabell 9.</b> Aktivitetsnivå.....	54



---

## Figuroversikt

<b>Figur 1.</b> Gassutveksling av O <sub>2</sub> og CO <sub>2</sub> ved hjelp av diffusjon.....	17
<b>Figur 2.</b> Fordeling av lungevolum.....	18
<b>Figur 3.</b> Ulike typer "flow-volume" kurver relatert til ulike tilstander.....	20
<b>Figur 4.</b> Kontrollgassen blir fortynnet som mål på alveolært volum.....	22
<b>Figur 5.</b> Forstyrrelser i det kardiopulmonale system.....	23
<b>Figur 6.</b> Lunger med påvist lungekreft.....	31
<b>Figur 7.</b> Plassering av elektroder ved belastningsundersøkelser.....	42
<b>Figur 8.</b> Skjematisk fremstilling av modifisert Balke protokoll.....	44
<b>Figur 9.</b> Plassering av akselerometer.....	46
<b>Figur 10.</b> FEV <sub>1</sub> i prosent av forventet fra pre- til postoperativt.....	49
<b>Figur 11.</b> DL <sub>CO</sub> i prosent av forventet fra pre- til postoperativt.....	50
<b>Figur 12.</b> VO <sub>2max</sub> i prosent av forventet fra pre- til postoperativt.....	50
<b>Figur 13.</b> Gjennomsnittlig tid per dag i de ulike aktivitetskategoriene.....	55

---

## **Oversikt over vedlegg**

<b>Vedlegg 1.</b> Samtykkeformular.....	87
<b>Vedlegg 2.</b> Godkjenning fra Etisk komité.....	90
<b>Vedlegg 3.</b> Testprotokoll på tredemølle ved modifisert Balke protokoll.....	92

---

## Innholdsliste

<b>Forord</b> .....	<b>3</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>4</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>6</b>
<b>Begrepsavklaringer</b> .....	<b>7</b>
<b>Tabelloversikt</b> .....	<b>8</b>
<b>Figuroversikt</b> .....	<b>9</b>
<b>Oversikt over vedlegg</b> .....	<b>10</b>
<b>1.0 Innledning</b> .....	<b>14</b>
1.1 Problemområde.....	15
<b>2.0 Teori</b> .....	<b>16</b>
2.1 Lungenes oppbygning og funksjon.....	16
2.1.1 Fordeling av lungevolum.....	17
2.1.2 Minuttventilasjon og alveolær ventilasjon.....	18
2.1.3 Perfusjon.....	18
2.2 Måling av lungefunksjon.....	20
2.2.1 "Flow-volume" kurve.....	20
2.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon.....	21
2.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	21
2.3 Cardiopulmonal exercise testing.....	23
2.3.1 Maksimalt oksygenopptak.....	24
2.3.2 Registrering av aktivitetsnivå.....	25
2.4 Lungekreft.....	28
2.4.1 Ikke-småcellet lungekarsinom.....	28
2.4.1.1 Adenokarsinom.....	28
2.4.1.2 Plateepitelkarsinom.....	29
2.4.1.3 Storcellet karsinom.....	29
2.4.2 Risikofaktorer.....	29
2.5 Behandling og prognose ved ikke-småcellet operabel lungekreft.....	31
2.5.1 Preoperativ vurdering.....	32
2.5.2 Lungefunksjon pre- og postoperativt.....	32

2.5.2.1 "Flow-volume" kurve.....	32
2.5.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon.....	33
2.5.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	33
2.5.3 Arbeidskapasitet pre- og postoperativt.....	34
2.5.4 Aktivitetsnivå etter operasjon for lungekreft.....	36
2.6 Studiens formål.....	38
<b>3.0 Metode.....</b>	<b>39</b>
3.1 Utvalgsprosedyre pasienter med nydiagnostisert lungekreft.....	39
3.1.1 Deltakere.....	39
3.2 Forsøksdesign.....	40
3.3 Testprosedyrer og målemetoder.....	40
3.3.1 Forberedelser til målinger.....	41
3.3.2 Antropometriske målinger.....	41
3.3.3 Preparering og påmontering av elektrokardiografi, EKG.....	41
3.3.4 Måling av lungefunksjon.....	42
3.3.4.1 "Flow-volume" kurve.....	42
3.3.4.2 Maksimal voluntær ventilasjon.....	43
3.3.4.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	43
3.3.5 Belastning på tredemølle.....	44
3.3.5.1 Måling av blodtrykk.....	45
3.3.5.2 Puls oksimeter, SpO <sub>2</sub> .....	45
3.3.5.3 Måling av blodlaktat.....	45
3.3.5.4 Borg skala.....	45
3.3.6 Predikert postoperativ verdi.....	46
3.3.7 Kartlegging av aktivitetsnivå med akselerometer.....	46
3.4 Statistiske metoder og databehandling.....	47
<b>4.0 Resultater.....</b>	<b>48</b>
4.1 Utvalg.....	48
4.2 Lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak.....	48
4.3 Aktivitetsnivå.....	54
<b>5.0 Diskusjon.....</b>	<b>56</b>
5.1 Metodiske betraktninger.....	56
5.1.1 Utvalg.....	56

---

5.1.2	Forsøksprosedyre.....	56
5.1.3	Utstyr og analysemetode.....	57
5.2	Diskusjon av resultat.....	60
5.2.1	Lungefunksjon før operasjon.....	60
5.2.1.1	Forsert vitalkapasitet.....	60
5.2.1.2	Forsert ekspiratorisk volum.....	60
5.2.1.3	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	61
5.2.2	Maksimalt oksygenopptak før operasjon.....	61
5.2.3	Maksimalt oksygenopptak preoperativt i internasjonale studier..	62
5.2.4	Lungefunksjon etter operasjon.....	63
5.2.4.1	Forsert vitalkapasitet.....	63
5.2.4.1.1	FVC i internasjonale studier.....	63
5.2.4.2	Forsert ekspiratorisk volum.....	64
5.2.4.2.1	FEV <sub>1</sub> i internasjonale studier.....	65
5.2.4.3	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	68
5.2.4.3.1	DL <sub>CO</sub> i internasjonale studier.....	68
5.2.5	Maksimalt oksygenopptak etter operasjon.....	69
5.2.5.1	Maksimalt oksygenopptak i internasjonale studier.....	70
5.2.5.2	Avbrytelsesfaktor under belastning.....	72
5.2.6	Aktivitetsnivå postoperativt mot normalbefolkning.....	74
5.3	Videre forskning.....	75
<b>6.0</b>	<b>Konklusjon.....</b>	<b>76</b>
	Litteraturliste.....	77
	Vedlegg 1.....	87
	Vedlegg 2.....	90
	Vedlegg 3.....	92

## 1.0 Innledning

Lungekreft har vært kraftig utbredt i verden i flere tiår. I 2008 ble det estimert 1.61 million nye tilfeller, noe som representerer 12.7% av alle nye krefttilfeller. Lungekreft er også den kreftformen som tar flest liv med 1.38 millioner registrerte dødsfall årlig (WHO, 2008). I 2008 ble det i Norge diagnostisert 2529 nye tilfeller og 2100 personer døde i 2007 (Bray et al., 2008). Det er vist at 80-90 prosent av all lungekreft er forårsaket av røyking (Rostad et al., 2002). Langvarig eksponering for sigarettøyking medfører høy forekomst av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og hjerte- og karsykdom hos denne pasientgruppen (Todd et al., 2008), noe som forverrer pasientens situasjon ytterligere. Omtrent samtlige pasienter som blir helbredet for lungekreft er operert (Rostad et al., 2008). Ved kirurgi fjerner man den kreftrammede lungelappen (lobektomi) eller hele den angrepne lungen (pulmektomi). Omfanget av lungevevet som fjernes, er avgjørende for størrelsen på reduksjonen av lungefunksjon og tilhørende arbeidskapasitet (Bobbio et al., 2005). Pasientene gjennomgår derfor en preoperativ vurdering etter strenge retningslinjer for å finne ut om pasienten vil tåle operasjonen, og om pasienten postoperativt vil ha nok pust igjen forenlig med liv og akseptabel helse. Det anbefales blant annet måling av lungefunksjon og bestemmelse av maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) (Armstrong et al., 2001 & Brunelli et al., 2009). Operasjonsraten i Norge ligger på kun 16-17% og det foreligger bred enighet om at det opereres for få pasienter. Dette er muligens grunnet et overdrevet vurdert sykdomsstadie, samt ulik vurdering av risikofaktorer hos mange pasienter, noe som medfører at de urettmessig vurderes som inoperable (Rostad et al., 2008).

Begrensninger i lungefunksjon har tradisjonelt blitt sett på som den mest sentrale prediktoren av dødelighet. Publiserte studier har imidlertid vist at  $VO_{2max}$  synes å være den beste prediktoren for dødelighet/risiko uavhengig av lungefunksjon hos pasienter med kroniske lungesykdommer (Benzo et al., 2007 & Oga et al., 2003). Dette er fordi  $VO_{2max}$  gir en mer pålitelig vurdering av funksjonell kapasitet etter operasjon og overestimerer ikke funksjonelt tap etter lungereseksjon. Måling av  $VO_{2max}$  er derfor i dag anbefalt som hovedvariabel i den preoperative vurderingen (Brunelli et al., 2009).

## 1.1 Problemområde

Lungekreftpasienter er en pasientgruppe vi kjenner lite til med tanke på kardiorespiratorisk form. Arbeidskapasitet etter operasjon tilknyttet lungefunksjon er tidligere undersøkt, men resultatene varierer. Det er vist en tilbakegang i postoperativ  $VO_{2max}$  og lungefunksjon i nesten alle studier som har undersøkt endring fra før til etter operasjon for lungekreft (Bobbio et al., 2005, Nezu et al., 1998, Kushibe et al., 2008 & 2008, & Larsen et al., 1997). Ingen studier har derimot målt arbeidskapasitet og lungefunksjon så tidlig som fem uker etter operasjon som muligens er den viktigste perioden å starte opptrening for pasienten. Det er bare funnet én studie som har beregnet pustereserve ved måling av maksimal voluntær ventilasjon før og etter kirurgi (Nezu et al., 1998). Det er i tillegg få studier som har undersøkt redusert lungefunksjon og postoperativ  $VO_{2max}$  hos KOLS pasienter (Bobbio et al., 2005 & Kushibe et al., 2008) Lungekreftpasienter har ofte i utgangspunktet et relativt lavt aktivitetsnivå og reduksjon i lungefunksjon og  $VO_{2max}$  etter operasjon kan ha ytterligere innvirkning på aktivitetsnivået til pasienten. Det er ingen studier som har sammenlignet  $VO_{2max}$  hos lungekreftpasienter opp mot normalbefolkningen. Det er heller ikke kartlagt aktivitetsnivået til disse pasientene etter operasjon.

Foreliggende oppgave vil derfor gi en fysisk karakteristikk av pasienter planlagt operert for lungekreft, samt studere endring i lungefunksjon og arbeidskapasitet ( $VO_{2max}$ ) etter operasjon. I tillegg vil pasientens aktivitetsnivå bli kartlagt etter operasjon.

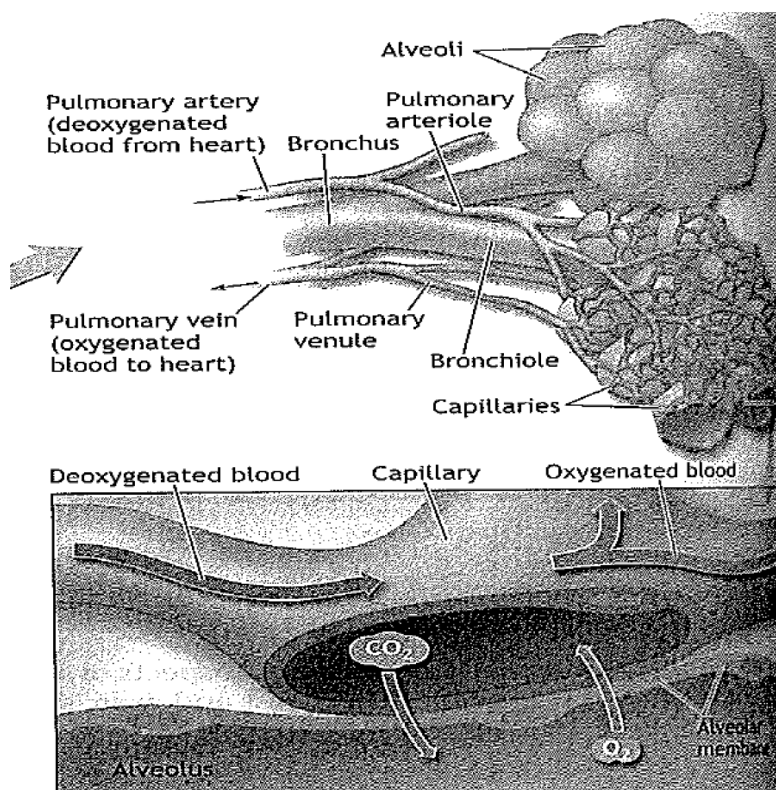
## 2.0 Teori

Dette kapittelet tar for seg aktuelle begrep, deres definisjoner og sammenhenger som er relevant for belysning av problemområde. Metoder og kriterier for måling av lungefunksjon og ”cardiopulmonal exercise testing”, samt behandling og prognose ved lungekreft blir gjennomgått. Ulike studier hos lungekreftopererte med hensyn til lungefunksjon og  $VO_{2max}$  blir presentert og videre diskutert. I tillegg blir det sett nærmere på sammenheng mellom kardiorespiratorisk form og aktivitetsnivå hos lungekreftpasienter etter operasjon.

### 2.1 Lungenes oppbygning og funksjon

For at næringsstoffer skal brytes ned og virke som energi i opprettholdelsen av cellene og kroppens prosesser må det stadig tilføres oksygen ( $O_2$ ) til cellene.  $O_2$  hentes fra luften rundt oss. Lungenes hovedoppgave er å tilføre  $O_2$  til blodet, og samtidig kvitte seg med karbondioksid ( $CO_2$ ). Dette foregår ved gassutveksling mellom luften i alveolene og blodet i lungekapillærene (karsengen i lungene). Dette er en prosess som krever at lungene ventileres ved diffusjon av  $O_2$  og  $CO_2$  gjennom lunge- og åreveggene, og et tilfredsstillende forhold mellom sirkulasjon (= perfusjon) i kapillærene og ventilasjonsfordelingen i lungene (se Figur 1) (Sand et al., 2002). Diffusjon av blodgassene over cellemembranen skjer ved at gassene forflytter seg for å jevne ut konsentrasjonsforskjellen i henholdsvis alveole og kapillær (McArdle et al., 2010). Lungene, hvor gassutveksling foregår, ligger inne i brysthulen og består av elastisk bindevev. Lungene er litt ulike og har heller ingen forbindelse med hverandre. Høyre lunge er størst og består av tre lungelapper, mens venstre lunge inneholder to lungelapper. Lungelappene er igjen inndelt i totalt 19 segmenter, der venstre lunge har ni segmenter og høyre har ti (Sand et al., 2002).

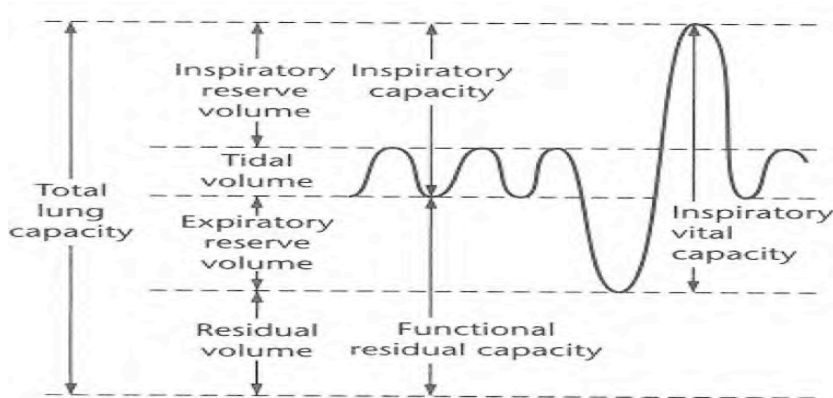




**Figur 1.** Hovedfunksjonen til alveolene er gassutveksling av  $O_2$  og  $CO_2$  ved hjelp av diffusjon (Hentet fra McArdle et al., 2010).

### 2.1.1 Fordeling av lungevolum

Volumet av den mengde luft som går inn og ut av lungene i hvile under en normal ventilasjonssyklus hos et voksent individ er på cirka 0.5 liter og kalles tidevolumet ( $V_t$ ). Ved maksimal inspirasjon etter en normal ventilasjonssyklus, kan man inhalere ytterligere cirka 3 liter til total lungekapasitet (TLC) avhengig av kroppsstørrelsen. Denne differansen mellom tidevolumet etter en normal inspirasjon, og TLC kalles Inspiratorisk reservevolum (IRV). Etter å ha utført en normal ekspirasjon er det mulig å videre presse ut cirka 1.5 liter luft, kalt Ekspiratorisk reservevolum (ERV) (Cotes et al., 2006). Den mengde luft som fortsatt er igjen i lungene etter en maksimal ekspirasjon kalles residualvolumet (RV). Vitalkapasiteten (VC) er den maksimale mengde luft som frivillig kan pustes ut etter en maksimal inspirasjon (McArdle et al, 2010). Figur 2 viser en oversikt over de ulike lungevolumene og kapasitetene. De forskjellige lungevolumene vil ikke endres ved trening. Derimot er de hovedsakelig bestemt ut i fra størrelsen på brystkassen og dermed også kroppsstørrelsen (Åstrand et al., 2003).



**Figur 2.** Fordeling av lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), Vitalkapasitet (VC), Residualvolum (RV), Tidevolum (TV), Ekspiratorisk reserve volum (ERV), Inspiratorisk reserve volum (IRV), IC (Inspiratorisk kapasitet), FRC (Funksjonell residuallkapasitet) (Hentet fra Cotes et al, 2006).

### 2.1.2 Minuttventilasjon og alveolær ventilasjon

Minuttventilasjon,  $V_E$ , (pustefrekvens x tidevolum) angir mengde luft man ventilerer per minutt. En økning i enten hastighet eller dybde i pusten eller begge deler øker minuttventilasjonen. Minuttventilasjonen kan økes hos en voksen gjennomsnittsperson fra cirka 6 liter per minutt i hvile til cirka 200 liter under maksimal anstrengelse. Pustefrekvensen øker tilsvarende fra 12-15 pust per minutt i hvile til 60-70 pust per minutt (McArdle et al., 2010).

### 2.1.3 Perfusjon

Samspillet mellom ventilasjon og perfusjon påvirkes av gassutvekslingen i lungene. Omtrent 12-20 ganger per minutt får lungene tilført luft utenfra mens derimot blodtilførselen foregår som en jevn strøm. Totalt passerer cirka 5 liter blod per minutt gjennom lungekretsløpet. Til enhver tid befinner det seg et samlet blodvolum i lungenes kapillærer på cirka 100 ml som fordeles på 300-600 millioner alveoler med en overflate på cirka  $80 \text{ m}^2$ . Lungekretsløpet er et lavtrykkssystem der systolisk/diastolisk trykk ligger rundt 20/8 mmHg.

Dersom blod ikke kommer i kontakt med ventilerte alveoler, frafaller muligheten til å oppta nytt oksygen samt avgi  $\text{CO}_2$ . Dette blir kalt "shunt" og vil i større målestokk kunne gi markant utslag på arteriell oksygenmetning og opptrer ved en rekke lungesykdommer. Samtidig er det tilsvarende uheldig dersom et godt ventilert område ikke perfunderes. Dette kalles "dødrom" (Giæver, 2008). Dersom det ikke er samsvar mellom ventilasjon og perfusjon kan dette føre til redusert oksygenmetning i blodet i

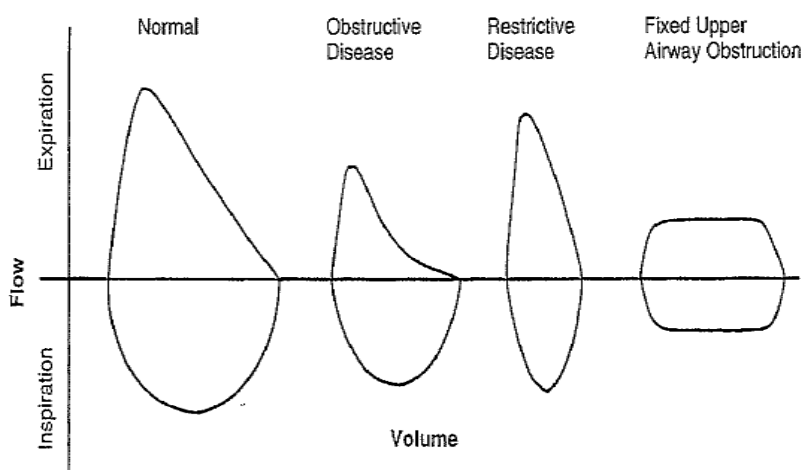
hvile og/eller under aktivitet (Wasserman et al., 2005). Man vil anta at forholdet mellom ventilasjon og perfusjon endres etter operasjon for lungekreft.

## 2.2 Måling av lungefunksjon

Det finnes ulike metoder for måling av lungenes funksjon, både med tanke på belgfunksjonen (de mekaniske forholdene), lungevolumene og måling av gassutveksling, diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.

### 2.2.1 "Flow-volume" kurve

"Flow-volume" kurve (også kalt spirometri) er en fysiologisk test som måler hvordan et individ inhalerer eller ekshalerer volum av luft som en funksjon av tid. Det er to egenskaper som måles, henholdsvis strømningshastighet (flow) og mengde (volum). Spirometri er uvurderlig som kontrollundersøkelse av generell respiratorisk helse, og således den viktigste og mest benyttede undersøkelse av en lungekreftspasients lungefunksjon. Indikasjoner på utførelse av spirometri kan blant annet være å måle gradeffekt av sykdom, evaluere virkning av behandling og vurdere preoperativ risiko og prognose (se Figur 3) (Miller et al., 2005 & Wanger et al., 2005).



**Figur 3.** Ulike typer "flow-volume" kurver relatert til ulike tilstander. En kvalitativ vurdering av pasientens lungefunksjon gis ut i fra kurvens fasong. Y-aksen angir flow (hastighet) og x-aksen angir volum (Hentet fra Ali et al., 2005).

De viktige variabler ved spirometri er forsert vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet ( $FEV_1$ ). FVC er maksimal mengde luft (volum) som utåndes med maksimal forsert anstrengelse etter en maksimal inspirasjon.  $FEV_1$  er maksimal mengde luft utåndet i det første sekundet ved en forsert ekspirasjon fra et utgangspunkt med full inspirasjon og uttrykkes i liter (Miller et al., 2005).  $FEV_1$  er den viktigste komponenten ved valg av ytterligere tester og kan til og

med medføre ekskludering av pasienter fra operasjon uten videre testing (Brunelli et al., 2009).

### 2.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon

Dersom FEV<sub>1</sub> er tilgjengelig, har måling av maksimal voluntær ventilasjon (MVV) ytterst lite å tilføye i en klinisk setting. Derimot kan MVV være nyttig i situasjoner der ventilatorisk kapasitet kan være svekket av mekanismer ulik de som påvirker FEV<sub>1</sub> (Miller et al., 2005). Det har for eksempel blitt rapportert om uproporsjonal nedgang i MVV relatert til FEV<sub>1</sub> ved obstruksjon<sup>1</sup> i øvre luftveier (Pellegrino et al., 2005). Den ventilatoriske kapasiteten kan måles ved maksimal voluntær ventilasjon (Miller et al., 2005). Veltrente personer bruker gjerne 95% av sin ventilatoriske kapasitet under hardt arbeid, mens derimot mindre trente personer normalt bare benytter 60-70% (Åstrand et al., 2003). Denne reservekapasiteten blir kalt for pustereserve (BR) og måles i prosent. Pustereserven finner man ved å dele differansen mellom MVV og maksimalt minuttventilasjon (V<sub>Emax</sub>) på MVV.

Følgende formel blir benyttet:

$$\frac{(MVV - V_{E_{max}}) \times 100}{MVV} = BR \%$$

(Cooper & Storer, 2001).

Ved maksimal belastning har friske personer en pustereserve på cirka 20-40%, mens derimot veltrente utøvere og personer med nedsatt lungefunksjon når sin ventilatoriske kapasitet (grense) tidligere. Hos sistnevnte antyder det at belgfunksjonen (eller lungefunksjonen) er den begrensende årsak til nedsatt arbeidskapasitet (McArdle et al., 2010).

### 2.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Ved hjelp av en metode kalt "single-breath" måles lungenes diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLco). Diffusjonskapasitet til karbonmonoksid er et mål på gassmengden som diffunderer fra lunger til blod over alveolemembranen. Til denne målingen benyttes en gassblanding som markørgass bestående av enten 0.3% metan eller helium, og karbonmonoksid (CO), balansert i vanlig luft. I stedet for å diffundere over i blodet, blir metan eller helium fortynt og blander seg med resisterende volum

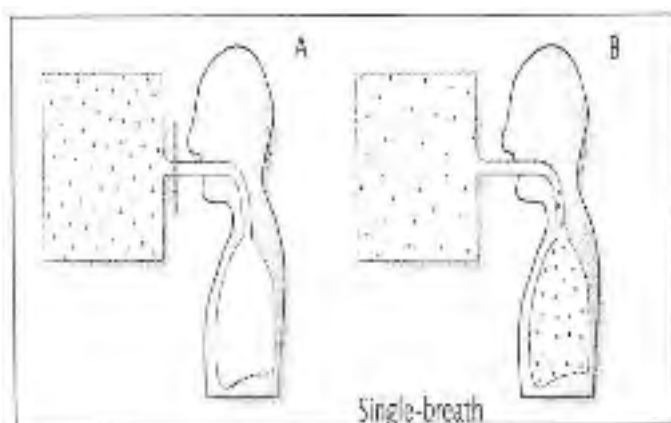
<sup>1</sup> Obstruksjon; hindring som gir redusert ekspiratorisk strømningshastighet (Giæver, 2008).

(residualvolumet) i lungene. Alveolært volum kalkuleres effektivt ved hjelp av graden av fortynning av markørgassen. Dette volumet er hos friske og restriktive personer tilnærmet verdi som TLC. Derimot diffunderer CO raskt over i blodet og i tillegg blir det fortynnet. Konsentrasjon av CO i luften som blir ekspirert fastslår altså diffusjonskapasitet (Cotes et al., 2006). Den mengde CO som rekker å diffundere over i blodet avhenger av både strukturelle og funksjonelle egenskaper. De strukturelle egenskapene inkluderer følgende;

- gassutvekslingsarealet mellom alveole og kapillærer
- avstanden for diffusjon i gassfasen
- tykkelsen på veggen (membranen) fra alveole til erytrocytt
- effekt av tette luftveier
- blodvolumet i kapillærene

De funksjonelle egenskapene inkluderer følgende;

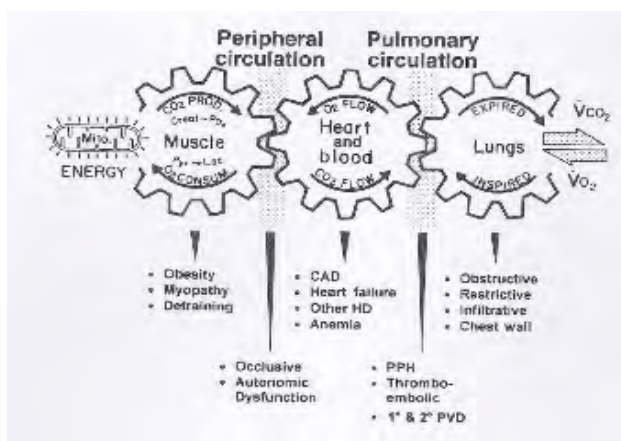
- absolutt verdi av ventilasjon og perfusjon
- samsvar av distribusjon av disse i forhold til hverandre
- sammensetning av alveolær gass
- ledningsevnen til membranen
- mengde tilgjengelig hemoglobin (Hb)
- reaksjonsraten for CO til Hb (MacIntyre et al., 2005).



**Figur 4.** Kontrollgassen blir fortynnet som mål på alveolært volum (Hentet fra Giæver, 2008).

### 2.3 Cardiopulmonal exercise testing

”Cardiopulmonal exercise testing” (CPET) er studie av responsene i det kardiologiske- og ventilatoriske systemet fra hvile til maksimalt arbeid gjennom målinger av gassutveksling i luftveiene. Sammen med målingene av gassutveksling i luftveiene er også måling av elektrokardiogram (EKG)/ hjertefrekvens, oksygenmetning og blodtrykksmålinger inkludert ved CPET. De kardiologiske målingene står i gjensidig forhold til gassutvekslingsmålingene. Under belastning der gassutveksling ikke er fastsatt, er det ikke mulig å evaluere det kardiologiske- og ventilatoriske systemets evner til å fremme deres hovedfunksjon, nemlig å støtte cellulær respirasjon. CPET gir mulighet til å skille mellom normal tilstand og sykdomstilstand, gradere tilstrekkelighet av de tilhørende mekanismene og vurdere effekten av behandling ved et skadet organsystem, slik som hos pasienter med lungekreft (se Figur 5).



**Figur 5.** Lokalisering av forstyrrelser i det kardiopulmonale system grunnet ulike sykdomsstadier (Hentet fra Wasserman et al., 2005).

Denne belastningsundersøkelsen blir gjennomført ved sykehus og helseinstitusjoner ved diagnostikk og behandling av pasienter. CPET er en av de minst kostbare måtene å diagnostisere patofysiologien av de kardiologiske- og ventilatoriske systemene. Ved å bruke CPET kan man evaluere både lunger og hjerte samtidig, i motsetning til andre diagnostiske tester hvor man bare kan evaluere ett organsystem (Wasserman et al., 2005). Jones et al (2008) fant at belastningstesting på voksne personer med kreft (hovedsakelig lunge- og brystkreft) er i tråd med internasjonale guidelines med hensyn til kvaliteten på målingene (Jones et al., 2008). Den viktigste målevariabelen under CPET er maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) (Weisman, 2001).

### 2.3.1 Maksimalt oksygenopptak

$VO_{2max}$  er definert som den ”maksimale mengde oksygen kroppen er i stand til å ta opp og forbruke under hardt arbeid” (Åstrand et al., 2003). Fick`s ligning definerer  $VO_{2max}$  der  $VO_{2max} = MV (a-vO_2)$ . MV står for minuttvolum, det vil si blodmengde pumpet fra hjertet i løpet av ett minutt, mens  $a-vO_2$  differansen betegner forskjeller i  $O_2$ -innhold mellom arterielt og venøst blod (Wilmore et al., 2008).  $VO_{2max}$  er den beste indikasjon på kardiorespiratorisk form og begrensning i det kardiologiske system (Weisman, 2001) og avhenger av alder, kjønn, treningsstatus, kroppssammensetning, kroppsvekt og gener (McArdle et al., 2010). Det settes strenge krav til når  $VO_{2max}$  virkelig er nådd (Wagner, 2000). En avflating av  $VO_2$  ved fortsatt økende arbeidsbelastning ( $< 2,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) har vært benyttet som et hovedkriterium (Taylor et al., 1955). Andre hjelpekriterier er Respiratorisk Exchange Ratio\* (RER) over 1,15 (Issekutz et al., 1962),  $HF_{peak}$  på  $\pm 10\%$  av  $220 \div \text{alder}$ ,  $[La^-]_b$  ved arbeidsslutt  $> 8,0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$  (Shepard, 1984 & Duncan et al., 1997) og Borg skala  $> 16$  (Borg, 1970). Dersom flere av disse kriteriene ikke blir nådd under en maksimal arbeidstest, er det vanlig å benevne testresultatet som  $VO_{2peak}$  i stedet for  $VO_{2max}$  (Wagner, 2000). Man oppnår høyere  $VO_{2max}$  på tredemølle enn andre ergometre, grunnet at denne form for belastning aktiverer størst mengde muskelmasse. Ved slik belastning oppfyller man også lettest en eller flere nevnte kriterier for  $VO_{2max}$  (McArdle et al., 2010).

Valg av testprotokoll er særdeles viktig for pasientens velvære og sikkerhet, og ikke minst for å oppnå mest valide data som gjenspeiler hensikten med målingen. Flere ulike belastningsprotokoller benyttes under CPET. Generelt anbefales en RAMP-protokoll med varighet på 8-12 minutter hvor belastningen økes gradvis fra lav til maksimal belastning. Lengre eller kortere varighet av målingene har en tendens til å underestimere  $VO_{2max}$  (Cooper & Storer, 2001).

$VO_{2max}$  er hovedsakelig relatert til ytelse og prestasjon hos idrettsutøvere og aktive mosjonister, mens hos pasienter forbinder man derimot  $VO_{2max}$  med funksjonell kapasitet og grad av livskvalitet. Variabiliteten av  $VO_{2max}$  er estimert til å være 10% (Cooper & Storer, 2001). I en kartleggingsundersøkelse på oppdrag fra Helsedirektoratet (2010) kalt ” *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge* ” ble  $VO_{2max}$  målt hos både kvinner og menn i alderen 20-85 år (Tabell 1) (Helsedirektoratet, 2010).



Kvinnene oppnådde typisk 15-30% lavere  $VO_{2max}$  verdier i forhold til menn. Ulik kroppssammensetning og hemoglobinkonsentrasjon forklarer som oftest disse kjønnsforskjellene i  $VO_{2max}$ . Menn har vanligvis lavere fettprosent og større muskelmasse enn kvinner, og muligens grunnet høyere testosteronnivåer har de også 10-14% høyere hemoglobinkonsentrasjon (McArdle et al., 2010). Som Tabell 1 viser har både menn og kvinner redusert  $VO_{2max}$  ved økende alder.  $VO_{2max}$  reduseres gradvis etter fylte 25 år med omtrent 1% per år. Ved 55-årsalder har man teoretisk ca. 27% lavere verdier i forhold til hva man hadde som 20-åring (Helsedirektoratet, 2010).

**Tabell 1.** Gjennomsnittlig  $VO_{2max}$  hos norske kvinner og menn i forhold til alder (hentet fra Helsedirektoratet, 2010). Verdiene er presentert som gjennomsnitt  $\pm$ SD.

	Alder (år)					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-85
Antall	75	136	177	167	140	64
$VO_{2max}$ ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) kvinner	2.66 (0.47)	2.54 (0.41)	2.33 (0.42)	2.14 (0.41)	1.94 (0.39)	1.54 (0.27)
$VO_{2max}$ ( $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) kvinner	40.3 (7.14)	37.6 (7.47)	33.0 (6.40)	30.4 (5.13)	28.7 (6.57)	23.5 (4.11)
$VO_{2max}$ ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) menn	3.91 (0.67)	3.84 (0.55)	3.56 (0.66)	3.14 (0.49)	2.74 (0.48)	2.45 (0.34)
$VO_{2max}$ ( $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) menn	48.6 (9.58)	46.2 (8.50)	42.7 (9.30)	36.8 (6.61)	32.4 (6.37)	30.1 (4.80)

$VO_{2max}$ , Maksimalt oksygenopptak.

Reduksjon i  $VO_{2max}$  kan være forårsaket av sykdom som påvirker muskelfunksjon eller organer som transporterer oksygen og karbondioksid mellom atmosfæren og muskelcellen (Wasserman et al., 2005). Begrensninger i lungefunksjon målt som  $FEV_1$  har tradisjonelt blitt sett på som den mest signifikante prediktoren av dødelighet hos pasienter med kroniske lungesykdommer. Derimot har det blitt vist at  $VO_{2max}$  er den beste prediktor av dødelighet, uavhengig av lungefunksjon hos pasienter med kroniske lungesykdommer (Oga et al., 2003). Dette fordi reduksjon i  $VO_{2max}$  er en uavhengig risikofaktor for kardiopulmonal sykdom og økt dødelighet (Sandvik et al., 1993 & Blair et al., 1989). Fysisk aktivitet er den viktigste modifierbare faktoren for å øke fysisk form ( $VO_{2max}$ ) (Lee et al., 2009).

### 2.3.2 Registrering av aktivitetsnivå

Fysisk aktivitet er definert som ”enhver kroppslig bevegelse produsert ved kontraksjon av skjelettmuskulatur som vesentlig øker energiforbruket” (Caspersen et al., 1985). I den generelle befolkningen utgjør basalstoffskiftet 60-75% av totalt energiomsetning,

termisk effekt av mat 10%, og de resterende 20-30% fra fysisk aktivitet (Bouchard et al., 2007). Energiomsetning ved fysisk aktivitet er den eneste delen av totalt energiomsetning som kan variere betydelig mellom individer - fra mindre enn 10% hos sedate personer til mer enn 80% hos ekstremt aktive personer (McArdle et al., 2010). Fysisk aktivitet er bestemt ut i fra varighet, frekvens, intensitet og type (Howley, 2001). Aktiviteten er hentet fra ulike områder som arbeid, transport, hus - og hagearbeid, sport og trening, og generell fritid (Pereira et al., 1997).

Kardiorespiratorisk form er definert som ”en helse relatert komponent av fysisk form relatert til sirkulasjons- og respirasjonssystemets evne til å skaffe til veie oksygen ved vedvarende fysisk aktivitet” (Surgeon General, 1996). Regelmessig fysisk aktivitet og moderat til høye nivåer av kardiorespiratorisk form er assosiert med helsefordeler og redusert risiko for dødelighet. De beskyttende effektene disse komponentene medfører er tilstedeværende uavhengig av alder, kjønn, kroppssammensetning, røyking, alkoholkonsum og andre kliniske faktorer. Lee et al (2009) fant at kardiorespiratorisk form var sterkere assosiert med dødelighet enn fysisk aktivitet (Lee et al., 2009). Helsedirektoratet anbefaler voksne personer minimum 30 minutter moderat fysisk aktivitet daglig (Helsedirektoratet, 2010).

Redskap som måler fysisk aktivitet bør være valide og reliable, men også ha mulighet til å brukes i store populasjoner. Måling av fysisk aktivitet kan gjøres ved hjelp av ulike metoder og er avhengig av hvilke utbytte studiet er ute etter. De to overordnede metodene ved registrering av aktivitetsnivå er henholdsvis objektive – og subjektive målemetoder. Utvikling innenfor forskning har gitt et skifte i trend ved bruk av type målemetode med en økning i bruk av objektive målemetoder. Av de objektive målemetodene innehar akselerometre den mest attraktive teknologien og er god nok utviklet for generell bruk i befolkningen (Jørgensen et al., 2009). Det finnes mange ulike typer akselerometre og validiteten har generelt funnet å være sterk under laboratorieforhold (Welk et al., 2004). Med hensyn til at man ikke er avhengig av egenvurdering og hukommelse til deltakeren ved objektive målemetoder, vil det minske sannsynligheten for feiltolkninger og systematiske feil (Thomas et al., 2005 & Jørgensen et al., 2009). Ulempen ved bruk av akselerometre er at de kan underestimere energikostnad på grunn av manglende registrering av visse aktiviteter uten akselerasjon som roing, sykling og klatring, samt svømming da den ikke tåler vann. De kan heller

ikke registrere isometrisk muskelkontraksjon ved muskulært arbeid mot en ytre kraft som vektløftning eller ved bæring eller dytting av en gjenstand. Dette kan man få bukt med til en viss grad ved å kombinere akselerometer med overvåking av hjerterefrekvens (Jørgensen et al., 2009).

## 2.4 Lungekreft

Felles for samtlige kreftsykdommer er at de starter med ukontrollert celledeling. Slik oppstår etter hvert en opphoping av kreftceller i det organet den ukontrollerte veksten begynte. På denne måten blir en kreftsvulst dannet. I 2008 fikk 26121 personer kreft i Norge, henholdsvis 12121 kvinner og 14000 menn. Alle aldersgrupper er rammet av kreft, men over halvparten av tilfellene skjer etter fylte 70 år.

Den kreftformen i Norge som tar mest liv er lungekreft (Strand, 2008). I Norge ble det i 2008 registrert 1422 nye tilfeller av lungekreft hos menn og 1107 tilfeller hos kvinner. I perioden 2004-2008 var lungekreft den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner etter henholdsvis prostatakreft og brystkreft (Bray et al., 2008).

Lungekreft defineres som maligne (ondartede) svulster i lungene. Den klassiske inndelingen av lungekreft er basert på kreftcellenes type. Denne kan bestemmes ved en vanlig histologisk undersøkelse i lysmikroskop. Det finnes hovedsakelig to lungekrefttyper; småcellet (70-75% av alle tilfeller) og ikke-småcellet lungekarsinom (20-25%). Ikke-småcellet lungekarsinom omfatter adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom. De resterende (5%) faller ikke inn under disse to kategoriene. Den hyppigste av disse er karsinoider der 10% er lavgradig maligne (Partridge, 2006). Sammenlignet med primære svulster opptrer metastaser til lungene betydelig oftere, men betegnes ikke som lungekreft. Hyppigheten til de ulike typene er forskjellig, og de opptrer med en bestemt preferanse for lokalisasjon i lungene (Giæver, 2008). Denne studien omfatter bare pasienter med ikke-småcellet lungekarsinom. Dette er grunnet at svulster ved denne type lungekreft vokser ofte noe langsommere, og gir sjeldnere metastaser<sup>2</sup> til andre organer, noe som gjør den mer operabel.

### 2.4.1 Ikke-småcellet lungekarsinom

#### 2.4.1.1 Adenokarsinom

Adenokarsinom utgjør 30-35% av tilfellene og skriver seg fra kjertelceller i luftveiene. Den nærmer seg passing av plateepitelkarsinom som hyppigste type lungekreft internasjonalt (Midthun & Jett, 2004). 75% av adenokarsinom er lokalisert perifert i

---

<sup>2</sup> Metastase; svulst som er utviklet i ett organ, men skriver seg fra en opprinnelig svulst i et annet organ.

lungen (Partridge, 2006). Når lungekreft en sjelden gang opptrer hos ikke-røykere, er dette oftest adenokarsinom. En av flere undertyper av adenokarsinom er bronchioalveolært karsinom. Den har en tendens til å spre seg via bronkioler, lymfeårer og alveolesepta og skriver seg fra kjertelceller helt perifert mot alveolene (Giæver, 2008).

#### **2.4.1.2 Plateepitelkarsinom**

Normalt sett er luftveiene kledd av enlaget sylinderepitel. Ved for eksempel røyking som gir langvarig irritasjon, omdannes dette til flerlaget plateepitel og har som følge at underliggende vev beskyttes. Det er fra slike områder plateepitelkarsinom oppstår i 30% av lungekrefttilfellene (Midthun & Jett, 2004). Plateepitelkarsinom oppstår hovedsakelig i det sentrale bronkialtreet (60-80%) og lokal spredning er mer vanlig enn fjerne metastasering (Giæver, 2008).

#### **2.4.1.3 Storcellet karsinom**

Fra luftveiseepitel utgår storcellet karsinom. Imidlertid lar det seg ikke klassifisere enkelt som plateepitelkarsinom eller adenokarsinom. Man kan som regel finne trekk ved elektronmikroskopi eller immunhistokjemi som kan vise i retning av plateepitel- eller kjertelcelleopphav. Med hensyn til behandling eller prognose har dette imidlertid liten betydning og gjøres derfor sjelden. Storcellet karsinom utgjør rundt 10% av alle typer lungekreft og er ofte store perifere svulster med nekrotiske områder (Midthun & Jett, 2004).

### **2.4.2 Risikofaktorer**

Det er vist at 80-90% av all lungekreft er forårsaket av røyking (Rostad et al., 2002). Den langvarige røykingen har også ført til at mange har utviklet kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) som er karakterisert av progressiv irreversibel, eller delvis reversibel, blokkering av luftveiene, med periodisk tilbakevendende irritasjon (Todd et al., 2008). KOLS representerer en hel rekke ulike kombinasjoner av kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem (Giæver, 2008). Opp i mot 85-90% av tilfellene av KOLS skyldes røyking. Rapporter indikerer at minst 10-15% av røykere vil bli diagnostisert med KOLS basert på konvensjonelle diagnostiske strategier. Derimot er dette mest sannsynlig en underestimert andel røykere med KOLS da mange personer er uvitende om sykdommen sin (Todd et al., 2008).

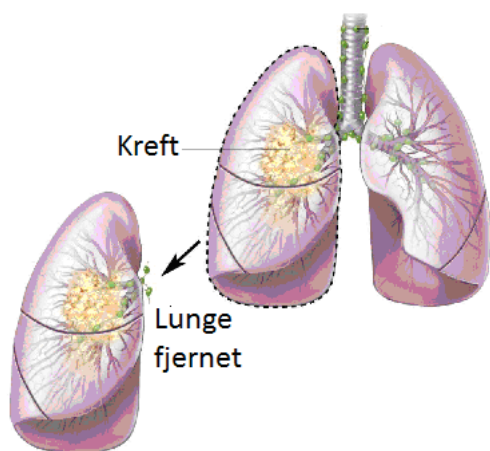
Radon og asbest er også stoffer som øker faren for lungekreft, men det er fortsatt uvisst i hvilken grad dette skjer (Giæver, 2008). Det er anslått at radon i norske boliger blant annet forårsaker rundt 300 lungekreftdødsfall årlig. Nåværende eller tidligere røyking, kombinert med radoneksponering, øker risikoen for å utvikle lungekreft. For røykere er risikoen omtrent 20 ganger større sammenlignet med personer som aldri har røykt (Statens strålevern, 2010). Luftforurensning fra industri, kullfyring og biler inneholder karsinogener som også kan gi økt risiko for lungekreft. I enkelte studier er lungekreft estimert til å være 1.2-2.3 ganger hyppigere i større byer sammenlignet med ute på landet og det antas at 1.2% av alle tilfeller kan være forårsaket av slik forurensning (Midthun & Jett, 2004 & Doll, 1978).

Hos dem som utvikler lungekreft er det vist seg at det foreligger en genetisk disposisjon (Haugen, 1998). Studier har antydnet at risikoen øker blant førstegrads slektninger (Law, 1990). Årsaken til at ikke alle storrøykere utvikler lungekreft kan ha sammenheng med at enkelte har gener som er kodet med mer effektive reparasjonsprosesser av DNA. Mangel på reparative enzymer kan muligens være en av årsakene til at menn er mindre utsatt for utvikling av lungekreft sammenlignet med kvinner (Sundstrøm et al., 1999).

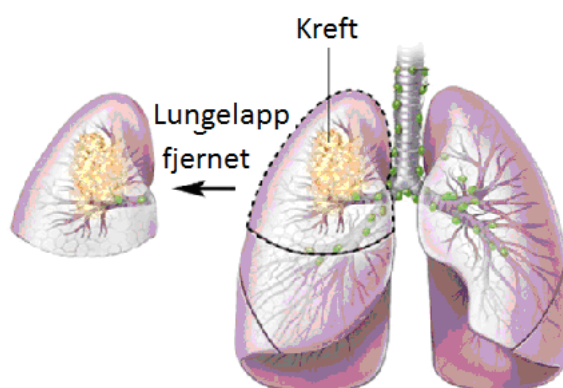
## 2.5 Behandling og prognose ved ikke-småcellet operabel lungekreft

Behandling ved ikke-småcellet operabel lungekreft gjøres ved pulmonal reseksjon. Både den ventilatoriske kapasiteten og gassutvekslingsoverflaten i lungene blir påvirket ved reseksjon. Dette vil kunne affisere arbeidskapasiteten med påfølgende tap av livskvalitet som resultat. Omfanget av lungevevet som fjernes er avgjørende for størrelsen på reduksjonen av lungefunksjon og tilhørende arbeidskapasitet (Bobbio et al., 2005) (Figur 6).

### Pulmektomi



### Lobektomi



**Figur 6.** Lunger med påvist lungekreft. Figuren til venstre viser lunge fjernet ved pulmektomi, mens figuren til høyre viser lungelapp fjernet ved lobektomi (Hentet fra National Cancer Institute, 2006).

Symptomene på lungekreft forveksles ofte med vanlige symptomer hos røykere, da de gjerne er vage og utvikler seg langsomt (Sundstrøm et al., 2003). Prognosene ved en lungekreftdiagnose er meget dårlige med omtrent 10% sjanse for overlevelse etter fem år (Rostad et al., 2005). Omtrent samtlige pasienter som er helbredet for lungekreft er operert, og de som opereres i tidlig sykdomsstadium har best overlevelsesprognose. Fra 1993 til 2002 fikk 19582 personer diagnostisert lungekreft i Norge, men kun 3211 av disse ble operert. Total femårsoverlevelse for disse pasientene var 46% (Rostad et al., 2008) og på bakgrunn av at kirurgi inkluderer et omfattende inngrep assosieres det ofte med høy komplikasjonsrate, sykdom og dødelighet (Strand et al., 2007). Grunner til dette skyldes blant annet et for langt utviklet sykdomsforløp, teknisk inoperabilitet, spredning til andre organer, høy alder eller redusert allmenntilstand (Rostad et al., 2008 & Giæver, 2008).

### 2.5.1 Preoperativ vurdering

For pasienter med nedsatt lungefunksjon og/eller redusert arbeidskapasitet, anbefales en preoperativ undersøkelse for vurdering av postoperativ lungefunksjon og arbeidskapasitet hvor man estimerer postoperativt  $DL_{CO}$  og  $FEV_1$ . Hos pasienter med redusert lungefunksjon anbefales også måling av  $VO_{2max}$ . Det er viktig med gode retningslinjer for preoperativ vurdering av pasientene for å redusere risikoen for komplikasjoner. Både British Thoracic Society (BTS) og European Respiratory Society (ERS)/European Society of Thoracic Surgery (ESTS) har satt krav i henhold til risikovurdering ”*Fit for surgery*” (Armstrong et al., 2001 & Brunelli et al., 2009).

### 2.5.2 Lungefunksjon pre- og postoperativt

#### 2.5.2.1 ”Flow-volume” kurve

Tradisjonelt har  $FEV_1$  vært den mest benyttede variabelen for vurdering av operabilitet. Det er lite som vitner om at en absolutt cut off-verdi på  $FEV_1$  bør brukes ved tillatelse for reseksjon ved ulik størrelse (Poonyagariyagorn & Mazzone, 2008). Dette fordi endring i  $FEV_1$  er en dårlig prediktor for endring i arbeidskapasitet etter lungereseksjon (Pelletier et al., 1990 & Larsen et al., 1997). Studier har vist varierende endring i  $FEV_1$  to til seks måneder etter reseksjon. Etter lobektomi har det blitt rapportert reduksjoner som varierer fra 8% til 17% for  $FEV_1$ , mens det etter pulmektomi har vært reduksjoner fra 15% til 36% (Pelletier et al., 1990, Nezu et al., 1998, Larsen et al., 1997, Bolliger et al., 1996, & Kushibe et al., 2008).  $FEV_1$  målt etter lobektomi hos personer med KOLS har variert i stor grad. Kushibe et al (2008) fant ingen endring etter operasjon i  $FEV_1$  mens Bobbio et al (2005) fant reduksjon hos personer med mild til moderat KOLS på 12%, men derimot økning på 5% hos personer med kraftig KOLS (Kushibe et al., 2008, & Bobbio et al., 2005).

Studier som har sett på endring i FVC har funnet reduksjoner fra 7% til 15% etter lobektomi (Larsen et al., 1997, Bolliger et al., 1996, & Kushibe et al., 2008) og reduksjoner fra 27% til 36% ved pulmektomi (Larsen et al., 1997, & Bolliger et al., 1996).

BTS har foreslått preoperative  $FEV_1$  verdier på 2 l ved pulmektomi og 1.5 l ved lobektomi (Armstrong et al., 2001). Med hensyn til at disse verdiene representerer en rekke lungefunksjoner basert på en persons alder, kjønn og høyde er det vist å være mer



nyttig å predikere postoperative verdier (pov) uttrykt prosentvis av forventet verdi (Poonyagariyagorn & Mazzone, 2008). Dårlig respiratorisk funksjon er bekymringsverdig grunnet risiko for postoperativ sykkelighet, dødelighet og redusert livskvalitet. I følge BTS kvalifiserer % pov FEV<sub>1</sub> > 40% til reseksjon mens % pov verdier < 40% indikerer høy risiko (Armstrong et al., 2001). Fordi diagnostikk og operasjonsteknikk har bedret seg de siste årene, har man imidlertid diskutert om disse retningslinjene kan senkes. I 2009 foreslo derfor ERS/ESTS at disse variablene senkes til 30% pov, og at VO<sub>2max</sub> bør vektlegges i langt større grad (Brunelli et al., 2009).

### 2.5.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon

MVV er generelt ikke inkludert blant lungefunksjonsparametrene nødvendig for diagnose eller for oppfølging av pulmonære abnormaliteter, grunnet dens gode korrelasjon med FEV<sub>1</sub>. Derimot kan den være til hjelp i klinisk praksis. En uproporsjonal nedgang i MVV relativ til FEV<sub>1</sub> er rapportert ved obstruksjon i øvre luftveier. Den er også brukt ved beregning av pustereserven ved maksimal belastning for vurdering av om lungene er den begrensende faktoren (Pellegrino et al., 2005). Bolliger et al (1996) så på pustereserve pre- og postoperativt ved både lobektomi og pulmektomi og fant en signifikant reduksjon hos begge gruppene. I tillegg var også pustereserven signifikant forskjellig mellom de to gruppene ved både tre måneder (37% vs 28%), og seks måneder (33% vs 24%) etter operasjon (Bolliger et al., 1996).

### 2.5.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

På slutten av 1980-tallet ble det funnet at DL<sub>CO</sub> er en sterk uavhengig prediktor for pulmonale komplikasjoner og mortalitet etter større lungereseksjoner. Tidligere praksis var at pasienter med normale spirometriverdier ikke behøvde å måle DL<sub>CO</sub> i tillegg. Senere har det vist seg at DL<sub>CO</sub> er en viktig prediktor for postoperativ dødelighet etter lungereseksjon, selv hos pasienter med normale spirometriverdier. Rutinemessig måling av DL<sub>CO</sub>, uavhengig av spirometriefunn kan bidra til å forutsi risiko hos pasienter med større lungereseksjoner (Ferguson & Vigneswaran, 2008). Absolutte cut off-verdier er ikke tydelig etablert i litteraturen (Poonyagariyagorn & Mazzone, 2008). I følge ERS/ESTS er %ppo DL<sub>CO</sub> verdier < 30% foreslått å være høyrisiko, mens derimot BTS foreslår at verdier < 40% er høyrisiko. ERS/ESTS begrunner den lavere grensen med en sterk bedring i preoperativ administrasjon og kirurgisk teknikk (Armstrong et al., 2001 & Brunelli et al., 2009). Bousamra et al fant i 1996 at pasienter med preoperativ DL<sub>CO</sub>

<60% av predikert oftere hadde respiratoriske komplikasjoner og sykehusinnleggelse grunnet respiratoriske komplikasjoner ( Bousamra et al., 1996). I en annen studie var gjennomsnittlig DLco 67% av predikert hos pasienter med komplikasjoner og 77% hos pasienter uten (Loewen et al., 2007). Bolliger et al (1996) sammenlignet preoperativ verdi av DLco med verdier postoperativt og fant ingen signifikant reduksjon ved lobektomi men derimot 28% signifikant reduksjon ved pulmektomi seks måneder etter operasjon (Bolliger et al., 1996). Bobbio et al (2005) fant derimot en reduksjon på 13% i DLco tre måneder etter lobektomi (Bobbio et al., 2005).

### 2.5.3 Arbeidskapasitet pre- og postoperativt

For å kunne kvalifiseres som ”*Fit for surgery*” foreligger i dag ulike anbefalinger som skal tas til følge før en pulmonal reseksjon. Hensikten med vurderingen er å redusere risikoen for å havne i en vegetativ tilstand etter operasjon. I henhold til BTS risikovurdering må pasienten ha en  $VO_{2max} \geq 15 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Pasienten oppfattes som ”*høyrisiko*” hvis man er under kravet, og en følge av dette er at mulig livreddende operasjon avslås (Armstrong et al., 2001). Derimot anbefaler ERS/ESTS at  $VO_{2peak} > 20 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  kvalifiserer for reseksjon opp mot pulmektomi, mens en preoperativ  $VO_{2max} < 10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  indikerer høy risiko for begge typer reseksjon ( Brunelli et al., 2009).

Ulike studier har forsøkt å dokumentere arbeidskapasitet etter operasjon i sammenheng med lungefunksjon og tap av lungevev, men resultatene varierer. Pasientgruppene har vært tilfeldig utvalgt sett i forhold til andre tilleggsdiagnoser (KOLS; emfysem, hjertekar sykdom) og helsetilstand (Bobbio et al., 2005, Pelletier et al., 1990, Nezu et al., 1998, Kushibe et al., 2008 & 2008, & Larsen et al., 1997). De fleste studiene er gjort på menn, selv om andelen kvinner som får kreft i dag er nesten like høy (Bray et al., 2008). På tross av at bruk av tredemølle er en mer funksjonell arbeidsform enn sykkel, har samtlige studier benyttet ergometersykel som arbeidsform ved måling av endring i arbeidskapasitet.

Det er dokumentert en tilbakegang i postoperativ  $VO_{2max}$  i nesten alle undersøkelsene som har studert endring i arbeidskapasitet fra før til etter operasjon for lungekreft (Bobbio et al., 2005, Nezu et al., 1998, Kushibe et al., 2008 & 2008, & Larsen et al., 1997). Derimot er ikke resultatene sammenfallende. Det er ingen studier som har kunnet

vise en sammenheng mellom tap av lungevev og fall i  $VO_{2max}$ . Videre er det kun et fåtall studier som har inkludert pasienter som har fått utført pulmektomi (Nezu et al., 1998, Larsen et al., 1997 & Bolliger et al., 1996). Bolliger et al (1996) viste en signifikant reduksjon i  $VO_{2max}$  og lungefunksjon fra før til tre måneder etter operasjon hos både lobektomi- og en pulmektomigruppe. Etter seks måneder var  $VO_{2max}$  hos lobektomigruppen tilbake til utgangspunktet, mens pulmektomigruppen fortsatt var redusert med 20%. Lungefunksjonen var fremdeles signifikant redusert hos begge gruppene seks måneder postoperativt. Dette tilsier at måling av lungefunksjon alene overestimerer reduksjonen i funksjonell kapasitet etter lungereseksjon (Bolliger et al., 1996). Nezu et al (1998) fant at seks måneder etter operasjon var  $VO_{2max}$  signifikant redusert i forhold til før operasjon med henholdsvis 13% for en lobektomigruppe og 28% hos en pulmektomigruppe. I lobektomigruppen var  $VO_{2max}$  og lungefunksjon signifikant redusert etter tre måneder, økte etter mer enn seks måneder, men nådde ikke preoperative verdier. I pulmektomigruppen var  $VO_{2max}$  og lungefunksjon signifikant redusert tre måneder etter operasjon og verdiene gikk ikke tilbake deretter (Nezu et al., 1998). Også Larsen et al (1997) fant en signifikant redusert  $VO_{2max}$  og  $FEV_1$  med respektive 13% og 8% hos en pulmektomigruppe og 16% og 23% hos en pulmektomigruppe målt seks måneder postoperativt. Dette viste at endring i  $FEV_1$  er en dårlig prediktor av endring i arbeidskapasitet etter lungereseksjon (Larsen et al., 1997). Det er bare funnet én studie som har beregnet pustereserve ved måling av maksimal voluntær ventilasjon før og etter kirurgi (Nezu et al., 1998). Man har ingen dokumentasjon på at det er den endrede ventilatoriske kapasiteten som er årsaken til redusert arbeidskapasitet, da pustereserven var innenfor normalområdet både før og etter operasjon. Det er viktig å fastslå pustereserven for å kunne vurdere i hvor stor grad belgfunksjonen er den begrensende faktor for nedsatt  $VO_{2max}$  (Wasserman et al., 2005). Det er funnet en høy forekomst av KOLS hos pasienter med lungekreft, men likevel er det bare to studier som direkte har sett på sammenhengen mellom redusert lungefunksjon og postoperativ  $VO_{2max}$  hos KOLS pasienter (Bobbio et al., 2005 & Kushibe et al., 2008). Studien til Bobbio et al (2005) viste ingen signifikant endring i lungefunksjon etter kirurgi hos KOLS-pasienter, men målt seks måneder etter operasjon hadde samtlige redusert  $VO_{2max}$ . Kushibe et al (2008) fant at KOLS pasienter med dårligst utgangspunkt hadde en bedring av lungefunksjonen etter operasjon. Derimot var arbeidskapasiteten målt som  $VO_{2max}$  redusert etter operasjonen, men i mindre grad hos de dårligste pasientene (Kushibe et al., 2008).

#### 2.5.4 Aktivitetsnivå etter operasjon for lungekreft

De fleste lungekreftpasienter som hovedsakelig er røykere eller tidligere røykere plages i varierende grad av KOLS som blant annet inkluderer funksjonsforstyrrelse i skjelettmuskulaturen. Dermed har de begrenset evne til aktivitet/trening på grunn av dyspné eller tretthet, i tillegg til økt risiko for kardiovaskulær sykdom og osteoporose (Todd et al., 2008 & Wasserman et al., 2005). Dyspné brukes for å betegne en subjektiv opplevelse av pustebesvær og gir en ubehagelig følelse av ikke å ha mulighet til å puste tilstrekkelig slik som kroppen krever. Pasienter har ofte problemer med å skille mellom brystmerter, tetthet i brystet og dyspné (Giæver, 2008). Funksjonelt sett må pasienten ventilere ekstra for å ta opp  $O_2$ , noe som vises ved en høy ratio mellom ventilasjon og oksygenopptak  $V_E/VO_2$ , og en høy ratio mellom ventilasjon og avgitt  $CO_2$ . Siden ventilasjonen er styrt av  $CO_2$ -nivået mer enn av mangel på  $O_2$ , sier man at en høy  $V_E/VCO_2$  som regel er tegn på en ventilasjons/perfusjons mismatch. Den reduserte ventilatoriske kapasiteten oppstår grunnet økt luftveismotstand, kombinert med redusert elastisitet i lungene (Wasserman et al., 2005). Pelletier et al (1990) fant at pulmektomi førte til en merkbar økning i dyspné ved belastning. Ved lobektomi var det derimot lite eller ingen effekt på postoperativ dyspné (Pelletier et al., 1990). Videre fant Nezu et al (1998) og Bolliger et al (1996) at det bare var hos pulmektomipasienter at dyspné var den ledende årsaken til utmattelse både tre og seks måneder postoperativt (Nezu et al., 1998 & Bolliger et al., 1996). Bobbio et al (2005) fant at respiratoriske symptomer var den viktigste subjektive begrensningen ved belastning hos KOLS pasienter etter utført lobektomi (Bobbio et al., 2005).

Lav arbeidskapasitet kan føre til økt disposisjon for vanlige aldersrelaterte sykdommer, dårlig livskvalitet og sannsynligvis en tidlig død (Jones et al., 2008). Det er dokumentert en tilbakegang i postoperativ  $VO_{2max}$  i nesten alle undersøkelser av arbeidskapasitet før og etter operasjon for lungekreft. I tillegg er det vist at reduksjon i lungefunksjon etter operasjon kan ha innvirkning på aktivitetsnivået til pasientene (Bobbio et al., 2005, Nezu et al., 1998, Kushibe et al., 2008 & 2008, Larsen et al., 1997, Pelletier et al., 1990 & Bolliger et al., 1996). Det er vanlig at samtlige pasienter klager på brystmerter ved vanlig dagligdags aktivitet gjennom de to til tre første månedene etter operasjon. Den helende prosessen av thoraxveggen kan dermed også påvirke aktivitetsnivået (Bolliger et al., 1996). Ved objektiv måling av aktivitetsnivå ved bruk av akselerometre kan man kartlegge hvor aktive lungekreftpasientene er i den postoperative fasen. På bakgrunn av

den norske kartleggingsundersøkelsen ” *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge* ” vet man at nordmenn generelt beveger seg for lite. I løpet av en gjennomsnittlig dag er nordmenn for det meste inaktive eller gjennomfører aktivitet med lett intensitet.

Derimot er det bare en ytterst liten del av dagen der det utføres aktiviteter av moderat eller hard intensitet (se Tabell 3) (Helsedirektoratet, 2009).

**Tabell 2.** Gjennomsnittlig antall minutter med fysisk aktivitet per dag fordelt på inaktivitet, lett, moderat, og hard aktivitet justert for kjønn og alder. Verdiene er vist som gjennomsnitt  $\pm$ SD. (Hentet fra Helsedirektoratet, 2009).

Vektstatus	Antall	Inaktivitet	Lett aktivitet	Moderat aktivitet	Hard aktivitet
<b>Kjønn</b>					
<b>Mann</b>	1548	559 (2)	272 (2)	32 (0.5)	3 (0.1)
<b>Kvinne</b>	1774	534 (2)	297 (1.8)	30 (0.5)	2 (0.1)
<b>Alder</b>					
<b>20-25</b>	158	536 (10)	238 (9)	30 (2)	3 (0.7)
<b>26-45</b>	1218	547 (4)	294 (4)	28 (1.0)	2 (0.3)
<b>46-65</b>	1340	546 (3)	294 (2)	34 (0.7)	2 (0.2)
<b><math>\geq 66+</math></b>	608	547 (7)	259 (6)	32 (1.7)	1.9 (0.5)

## 2.6 Studiens formål

Kunnskap om lungefunksjon, arbeidskapasitet ( $VO_{2max}$ ) og aktivitetsnivå hos lungekreftpasienter er relativt begrenset. Med tanke på sammenhengen mellom preoperativ undersøkelse og livskvalitet til pasientene etter operasjon, er det nødvendig med økt kunnskap om disse pasientene. Samtidig vil kartlegging av pasientenes arbeidskapasitet og aktivitetsnivå kunne sammenlignes med den norske befolkning. Samlet vil det kunne gi ytterligere kunnskap om pasientgruppen. Formålet med studien er derfor å undersøke følgende:

1. Hvordan er lungefunksjonen hos pasienter som skal opereres for lungekreft?
2. Hvordan er arbeidskapasiteten ( $VO_{2max}$ ) hos pasienter som skal opereres for lungekreft sammenlignet med den norske befolkning?
3. Hvordan endres det maksimale oksygenopptaket og lungefunksjonen ( $FEV_1$  og  $DL_{co}$ ) hos lungekreftpasienter fra før til etter operasjon?
4. Hvilket aktivitetsnivå har nyopererte lungekreftpasienter sammenlignet med den norske befolkning?

### **3.0 Metode**

Denne oppgaven er en del av et pågående doktorgradsprosjekt, FALC (Fitness, Activity and Lung Cancer study), som undersøker endring i kardiopulmonal status hos opererte lungekreftpasienter og effekt av trening. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Oslo Universitetssykehus (OUS) og Norges idrettshøgskole (NIH).

#### **3.1 Utvalgsprosedyre- pasienter med nydiagnostisert lungekreft**

Nydiagnostiserte lungekreftpasienter som tilhører OUS, Asker og Bærum Helseforetak og Akershus Universitetssykehus (AHUS) bosatt i Oslo og Akershus er aktuelle kandidater i FALC studien. Resultater i denne Masteroppgaven omhandler alle kvinner og menn inkludert i fra FALC studien som ble operert i perioden november 2010 til mars 2011. Dette tilsvarte 13 personer, hvorav 11 ble operert på Ullevål sykehus, en ble operert på AHUS og en på Rikshospitalet.

Inklusjonskriterier var:

- Operabel ikke-småcellet lungekreft
- Pasienter bosatt i Oslo og Akershus planlagt operert ved OUS og AHUS
- < 80 år
- Være i stand til å lese og forstå norsk

Eksklusjonskriterier var:

- Mental inkompetanse eller fysisk handikap som vanskeliggjorde gange på tredemølle og andre generelle fysiske øvelser.

##### **3.1.1 Deltakere**

13 forsøkspersoner, syv kvinner og seks menn i alderen 44 til 74 år ble inkludert i studien (Tabell 3). Samtlige deltakere var diagnostisert for ikke-småcellet lungekreft og funnet operable.

**Tabell 3.** Pasientkarakteristikker. Verdiene er presentert som gjennomsnitt  $\pm$ SD.

Karakteristikker	Kvinner	Menn	Gjennomsnitt/totalt
Antall	7	6	13
Alder (år)	44-74	49-71	62.3 (9.3)
Høyde (cm)	166.9 (4.7)	178.7 (6.3)	172.3 (8.1)
Vekt (kg)	70.4 (16.1)	84.4 (28.0)	76.9 (22.5)
BMI	25.4 (6.2)	26.2 (7.4)	25.8 (6.5)
KOLS (ja/nei)	2/5	3/3	5/8
Lobektomi/Pulmektomi	7/0	3/3	10/3

*KOLS er definert som  $FEV_1/FVC < 0.70$ ;  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  av predikert (Roison et al., 2010).*

Deltakerne ble informert både skriftlig og muntlig vedrørende prosjektets hensikt og prosedyre. Alle signerte samtykkeformular før inklusjon i prosjektet (Vedlegg 1), og de kunne på hvilket som helst tidspunkt trekke seg fra undersøkelsen uten å oppgi en grunn, og uten at dette ville få negative konsekvenser for den videre pågående behandlingen ved sykehuset. Alle testresultatene ble registrert i et dataregister uten personidentifisering og data ble behandlet konfidensielt. Det var kun prosjektledelsen som hadde mulighet til å identifisere den enkelte.

Undersøkelsene ble utført i henhold til bestemmelsene i Helsinki-deklarasjonen (Helsinkideklarasjonen, 2008). Prosjektet er godkjent av Etisk komité og Personvernombudet (Vedlegg 2).

### 3.2 Forsøksdesign

Dette er en prospektiv eksperimentell studie hvor man har gitt en karakteristikk av pasientene som er godkjent for operasjon av lungekreft i tillegg til en sammenligning av de fysiologiske variabler fra før til ca fem uker etter operasjon. I tillegg er det en kartleggingsstudie hvor fysisk aktivitetsnivå ble målt med akselerometre.

### 3.3 Testprosedyrer og målemetoder

Alle målinger ble foretatt på Lungefysiologisk laboratorium ved lungeavdelingen ved OUS, Ullevål. Pasientene ble testet før og ca fem uker etter operasjon. Alle undersøkelsene ble gjennomført under samme atmosfæriske og klimatiske betingelser, det vil si normal romtemperatur (18-24 °C) og relativ luftfuktighet (30-60%).



### **3.3.1 Forberedelser til målinger**

Alle deltakerne fikk forut for undersøkelsene bronkodilaterende medisin (5 mg Ventoline (Glaxo Smith Kline, London, Storbritannia) og 25 mg Atrovent (Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland), for optimalisering av lungefunksjonen. På grunn av økt risiko hos pasientgruppen, var det alltid lege til stede under tredemøllebelastningen (Pescatello et al., 1995). Deltakerne skulle være friske og ha på seg lette, behagelige klær og joggesko/innesko.

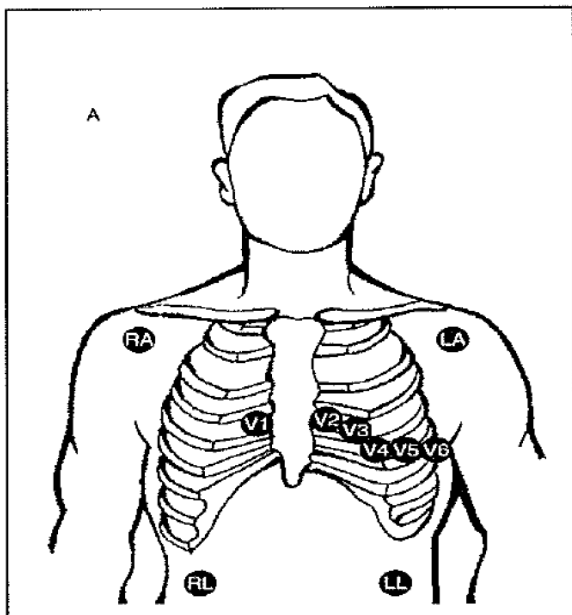
Undersøkelsene ble utført med samme utstyr og av de samme testlederne hver gang. Alle deltakerne gjennomførte en tilvenning på tredemøllen for å sikre at riktig gangeteknikk ble innlært og for å bli kjent med utstyret. Denne besto av gange på tredemøllen etter testleders instruksjoner, samt at passende hastighet ble funnet for senere belastning.

### **3.3.2 Antropometriske målinger**

Kroppshøyden ble målt uten sko mens deltakerne sto med samlede ben og med hælene inntil veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland). Bakhodet var lent mot veggen med blikket rettet fremover. Høyden ble avrundet til nærmeste hele cm. Kroppsvekten ble målt ved lett bekledning (lett bukse og lett t-skjorte) og uten sko på en kalibrert vekt (Lindells, Sverige). Vekten ble avrundet til nærmeste 0.1kg. Avhengig av hvor mye tøy pasienten hadde på seg ble bekledningen trukket ifra, og dette ble bestemt ut i fra en skjønnsmessig vurdering (0.3kg for t-skjorte og kortbukse).

### **3.3.3 Preparering og påmontering av elektrokardiografi, EKG**

Før måling av EKG ble huden skrubbet og preparert for å sikre god kontakt mellom huden og elektrodene. Eventuell hårvekst ble barbert vekk med en engangsbarberhøvel. Døde hudceller ble fjernet med sandpapirskrubbe og det ble vasket med sprit og tørket av. Etter at spriten var fordampet ble det festet 10 elektroder til huden i henhold til ACSM's standard oppsett (Pescatello et al., 1995) (Figur 7).



Figur 7. Plassering av elektroder ved belastningsundersøkelsen (Hentet fra Cooper & Storer, 2001).

### 3.3.4 Måling av lungefunksjon

Til gjennomføring av lungefunksjonsmålinger ble det brukt  $V_{\max}$  Sensor Medics Encor 229 (California, USA). I følge den tekniske spesifikasjonen på utstyret fra Viasys Healthcare er nøyaktigheten i målingene funnet å være  $\pm 3\%$  (Viasys Healthcare, 2000). Utstyret for måling av lungefunksjon ble volumkalibrert før oppstart hvor det ble det benyttet en kalibreringspumpe med et kjent volum (3 l pumpe).

#### 3.3.4.1 "Flow-volume" kurve

Måling av "flow-volume" kurve ble gjennomført i sittende stilling på en stol med begge beina i gulvet etter gjeldende retningslinjer (Standardized lung function testing, 1993 & Miller et al., 1995). Ryggen var lett fremoverbøyd og deltakerne var koblet til utstyret via et munnstykke med en klype på nesen. Testlederen gikk forut for målingen igjennom øvelsen med deltakerne slik at ingenting var uklart i prosedyren. Deltakerne pustet først normalt for registrering av flow-volume loop i hvile. Etter signal fra testleder inhalerte man så maksimalt og fullførte deretter en maksimal forsert (kraftfull) fullstendig ekspirasjon i minimum seks sekunder. Etter nytt signal fra testperson inhalerte deltakerne helt inn igjen og øvelsen var ferdig. Det var viktig å få til en rask og eksplosiv start og i tillegg presse ut all luft. Deltakerne gjennomførte minst to godkjente reproduserbare målinger der den beste av de tre testene ble registrert som tellende

resultat. Følgende kriterier ble brukt for godkjent måling (Standardized lung function testing, 1993 & Miller et al., 1995):

1. ekspirasjon skulle være minst 6 sek og minst 1 sek etter opphørt luftstrøm
2. forskjell mellom høyeste og nest høyeste verdi av henholdsvis FVC og FEV<sub>1</sub> skulle ikke være mer enn 5%
3. "flow-volume" kurven skulle ha en spiss topp

#### **3.3.4.2 Maksimal voluntær ventilasjon**

Maksimal voluntær ventilasjon (MVV) ble brukt som mål på den ventilatoriske kapasiteten. MVV ble målt etter gjeldende retningslinjer (Standardized lung function testing, 1993 & Miller et al., 2005). Prosedyren ble utført stående og deltakerne var koblet til utstyret via et munnstykke med en klype på nesen. Deltakerne pustet først normalt i et par sekunder. Etter signal fra testpersonen pustet deltakerne maksimalt raskt (75-150 pust/min i pustefrekvens) og dypt i 12 sekunder. Underveis ble deltakerne hele tiden informert om hvor lenge det var igjen av testen. Deltakerne gjennomførte to godkjente målinger der den beste testen ble registrert som tellende resultat.

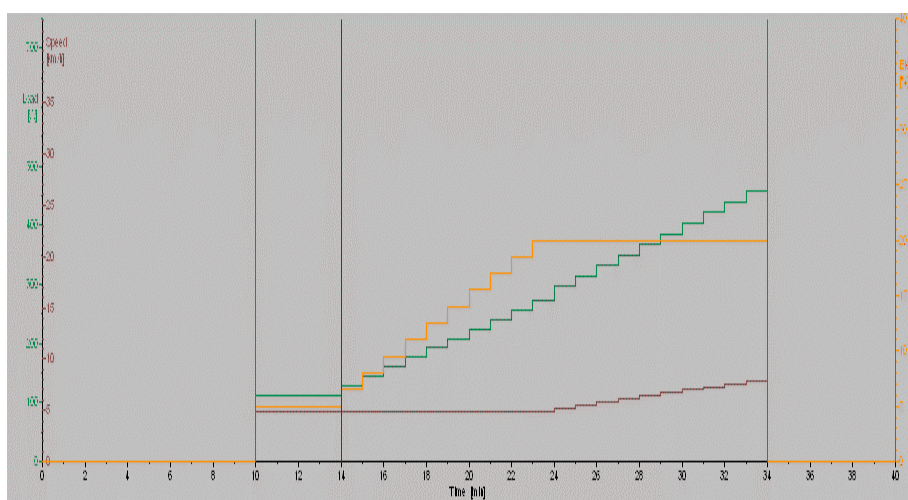
#### **3.3.4.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid**

Ved hjelp av "single-breath" metoden ble lungenes diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL<sub>CO</sub>) målt etter gjeldende retningslinjer (MacIntyre et al., 2005). Før hver undersøkelse ble utstyret kalibrert med hensyn til metan (CH<sub>4</sub>, 0.3%) og karbonmonoksid (CO, 0.3%). Målingen ble gjennomført i sittende stilling på en stol med begge beina i gulvet. Overkroppen var lett fremoverbøyd og deltakerne var koblet til utstyret via et munnstykke med en klype på nesen. Deltakerne pustet først normalt i et par sekunder og fortsatte med en inhalasjon. Deretter utførte deltakerne en rolig men bestemt ekshalasjon til residualvolum (RV, ikke forsert), og heretter en inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) manøver (<2.5 sekunders varighet - maks 4 sekunder) med inhalasjon av gassblandingen. For å oppnå godkjent test, måtte IVC være ≥ 90% av pasientens FVC. For å sikre at gassblandingen fikk tid til å "blande seg godt" i lungene holdt deltakerne deretter pusten i 10 sek med sekundering underveis. Til slutt ekspirerte deltakerne rolig men bestemt ut for analysering, og testen ble avsluttet. Deltakerne gjennomførte to godkjente målinger som ble definert som teknisk korrekt utført, og det måtte ikke være mer enn 10% avvik mellom de to testene. Gjennomsnittet av de to

målingene ble brukt. Testene ble utført med minimum fire minutters mellomrom mellom utførelsene for å være sikker på at deltakerne hadde kvittet seg med den inhalerte gassen før neste utførelse startet.

### 3.3.5 Belastning på tredemølle

Måling av  $VO_{2max}$  ble utført ved belastning på tredemølle (Woodway GmbH, D-79576, Weil am Rhein, Tyskland). Til målingen ble det benyttet samme utstyr som til lungefunksjonsmålingene (se pkt. 3.3.4). Betydningen av å anstrenge seg til utmattelse ble påpekt for forsøkspersonene før undersøkelsen startet. Under belastning ble EKG målt kontinuerlig ved hjelp av Cardiosoft 12 avleds EKG utstyr (Marquette, Texas, USA). Det ble blant annet kontrollert for ST-forandringer og arytmier underveis i belastningen. Deltakerne var koblet til utstyret via en maske. Det ble brukt en modifisert BALKE-protokoll med konstant gå-hastighet og progressiv økende helningsvinkel (2%) hvert minutt (Figur 8 og Vedlegg 3) (Balke & Ware, 1959). Alle deltakerne startet med individuell hastighet avhengig av lungefunksjon, alder og forventet funksjonsnivå: 1.8 km/t, 2.8 km/t, 3.8 km/t eller 4.8 km/t. Belastningsprinsippet var ellers det samme. For de sprekste økte hastigheten med ca 0.5 km/t hvert min etter at helningsvinkelen passerte 20%. Utstyret ble gasskalibrert før hver undersøkelse med hensyn til  $O_2$  og  $CO_2$ .



**Figur 8.** Skjematisk fremstilling av modifisert Balke protokoll for forsøkspersoner med de ulike testfasene; Rest (1), steady state (2), test (3) og recovery (4). Hastighet, helningsvinkel og belastning (watt) er angitt i farger som hhv brunt, gult og grønt.

### 3.3.5.1 Måling av blodtrykk

Det ble brukt en elektronisk blodtrykksmåler i hvile og under arbeid (Suntech Tango +, SunTech Medical Instruments, Inc, Morrisville, US). Blodtrykksmåleren ble montert med en mansjett og mikrofon over arteria brachialis på pasientens overarm. Blodtrykket ble registrert to ganger i hvile og annethvert minutt under belastning. For økt nøyaktighet på målingene var mikrofonlyden koordinert med QRS-komplekset på EKG. Dette var spesielt viktig under belastning hvor det var økt støy og bevegelse. Man undersøkte også om hjertefrekvensen var korrekt i forhold til EKG målingene. Alle målingene ble vurdert opp mot forrige måling i forhold til hva man forventet av respons. Dersom målingen ble utsatt for støy eller ga annen respons enn forventet, utførte man en re-måling. Direkte etter belastning ble det igjen foretatt blodtrykksmåling i sittende posisjon. Nøyaktigheten til instrumentet er i følge Tango Operation Manual (SunTech Medical Instruments Inc.) innenfor grenser angitt av American National Standard (Cameron et al., 2004).

### 3.3.5.2 Puls oksimeter, SpO<sub>2</sub>

Oksygenmetning ble målt ved hjelp av Nonin 8600 Pulse Oximeter (Nonin Medical Inc, Plymouth, USA). Proben ble festet på tommelfingeren og ledningen ble tapet fast før belastning. Pulsmålingen på SpO<sub>2</sub> måleren ble sjekket opp mot EKG målingen av frekvens. Ved målinger på 70-100% er nøyaktigheten  $\pm 2\%$ . Ved SpO<sub>2</sub> målinger  $< 70\%$  er nøyaktigheten ikke spesifisert (Nonin Medical Inc, 2005).

### 3.3.5.3 Måling av blodlaktat

Omtrent ett minutt etter endt belastning på tredemøllen, ble kapillærblod samlet i MultiCap hepariniserte kapillærrør og umiddelbart analysert (ABL 700, Radiometer LTD, København, Danmark) for bestemmelse av laktatkonsentrasjon i blodet. Nøyaktigheten i målingene er funnet å være  $\pm 2\%$  (MHRA, 2004). Utstyret ble kalibrert hver 8. time og ellers etter behov.

### 3.3.5.4 Borg skala

For å registrere graden av subjektiv opplevd anstrengelse under belastning, ble Borg skala benyttet (Borg, 1970). Skalaen har verdier fra 6 (svært lett) til 20 (svært anstrengende). Før belastning fikk deltakerne en grundig gjennomgang av skalaen for å

sikre at ingenting var uklart med hensyn til bruken og betydningen av den. Hvert annet minutt under testen oppga deltakerne et tall på skalaen som samsvarte med opplevd grad av anstrengelse.

### 3.3.6 Predikert postoperativ verdi

Den predikerte postoperative verdien (pvo) for FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> og VO<sub>2max</sub> ble kalkulert ved følgende formel: Predikert pvo = preoperativ verdi x (19-segenter som blir fjernet)

19

(Armstrong et al., 2001)

### 3.3.7 Kartlegging av aktivitetsnivå med akselerometre

Registrering av fysisk aktivitetsnivå ble gjort ved objektiv måling ved hjelp av et akselerometer. Denne studien benyttet seg av "Actigraph"-akselerometer GT1M og GT3X+ (MTI, Manufacturing Technology INC., Florida, USA) som målte all aktivitet hos deltakerne. De fikk utdelt akselerometeret ved andre besøk ca fem uker etter operasjon. Registreringen pågikk i syv sammenhengende dager. Akselerometeret var festet til deltakernes høyre hofte (Figur 9).



*Figur 9. Bildet viser akselerometer riktig plassert på hoften og klar til å brukes.*

Resultatene fra målingene er oppgitt som tellinger-min<sup>-1</sup> og steg pr. dag. Dette angir hvor mange tellinger akselerometeret registrerer hvert minutt, hvor mange steg som blir utført på en dag, i tillegg til antall minutter deltakerne tilbringer i de ulike intensitetskategorier. Kategoriene består av inaktivitet, lett aktivitet, moderat aktivitet

og hard aktivitet. Hvor mange minutter som brukes i de ulike intensitetskategorier er bestemt etter Freedsons grenseverdier (Freedson et al., 1998). Disse grenseverdiene er validerte og mye brukt i blant annet undersøkelser av voksne personer (Troiano et al., 2008, Hagstrømer et al., 2007 & Helsedirektoratet, 2010).

### **3.4 Statistiske metoder og databehandling**

Grunnet en relativt liten utvalgsstørrelse og at de fleste av variablene ikke tilfredstilte normalfordeling av dataene, ble det benyttet ikke-parametrisk T-test (Wilcoxon Signed Rank Test) for sammenligninger før og etter operasjon i gruppen, samt mellom lungekreftpasienter og normalbefolkning. Dataene er presentert som gjennomsnitt (SD). Signifikansnivå på 5% ( $p \leq 0.05$ ) ble vurdert som statistisk signifikant.

Statistikkprogrammet SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versjon 18 ble brukt som verktøy for statistisk analyse, i tillegg til Microsoft Excel 2003.

## 4.0 Resultater

### 4.1 Utvalg

Gjennom en periode på fem måneder ble det samlet data fra 13 forsøkspersoner. Deltakerne var seks menn og syv kvinner, hvor gjennomsnittsalder hos kvinner var 63.0 (SD± 10.4) og 61.5 (SD± 8.9) hos menn. Gjennomsnittlig BMI hos kvinner var 25.4 (SD± 6.2) og 26.2 (SD± 7.4) hos menn. 10 av deltakerne gjennomførte en lobektomi, mens tre av deltakerne fikk utført en pulmektomi. Antall segmenter som ble fjernet var i gjennomsnitt 3.6 (SD± 0.8) hos de med lobektomi og 6.3 (SD± 3.1) hos de med pulmektomi. Resultatene før og etter operasjon, samt måling av aktivitetsnivå, ble registrert for 10 av de 13 deltakerne. To personer døde som følge av komplikasjoner etter operasjon, en på grunn av lungebetennelse og en på grunn av fistel.<sup>4</sup>

### 4.2 Lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak

I følge Tabell 4 var samtlige lungefunksjonsmålinger før operasjon, med unntak av FVC, lavere enn forventet verdi. Av personer med lave verdier i henholdsvis FEV<sub>1</sub> og MVV, hadde fem av åtte pasienter KOLS. Tilsvarende hadde fire av syv pasienter med redusert DL<sub>CO</sub> KOLS.

**Tabell 4.** Endring i de fysiologiske målevariablene fra før til etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt ±SD.

	Før operasjon	% av forventet	Etter operasjon	% endring
FVC (l)	4.04 (0.85)	116.0 (19.1)	3.17 (0.84)*	-21.5*
FEV <sub>1</sub> (l)	2.47 (0.73)	86.8 (20.6)	1.96 (0.47)*	-20.6*
MVV (l·min <sup>-1</sup> )	104.2 (32.)	94.4 (27.5)	88.0 (24.9)*	-15.5*
DL <sub>CO</sub> (ml·min <sup>-1</sup> ·mmHg <sup>-1</sup> )	21.5 (6.6)	82.2 (19.7)	17.1(4.2)*	-19.4*
DL <sub>CO</sub> /VA (ml·min <sup>-1</sup> ·mmHg <sup>-1</sup> )	3.8 (0.9)	90.4 (20.9)	3.8 (0.9)	0
VO <sub>2max</sub> (l·min <sup>-1</sup> )	1.93 (0.68)	81.6 (19.3)*	1.57 (0.58)*	-18.7*
VO <sub>2max</sub> (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	25.2 (6.1)	81.3 (16.4)*	19.7 (6.5)*	-21.8*
BR (%)	33.6 (12.1)		36.8 (13.9)	+9.5

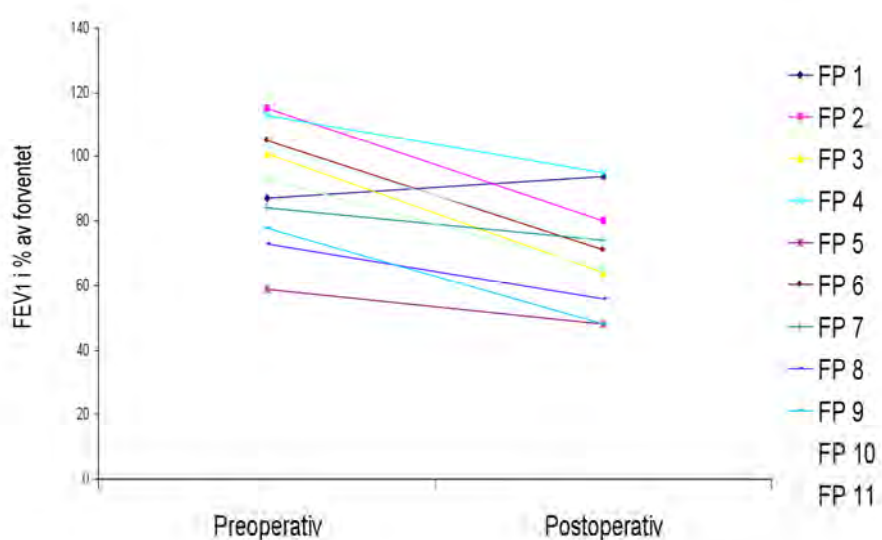
FVC, Forsert vitalkapasitet; FEV<sub>1</sub>, Forsert ekspiratorisk volum på i løpet av det første sekundet; MVV, Maksimal voluntær ventilasjon; DL<sub>CO</sub>, Diffusjonskapasitet av karbonmonoksid; DL<sub>CO</sub>/VA, Diffusjonskapasitet av karbonmonoksid i relasjon til alveolært volum; VO<sub>2max</sub>, Maksimalt oksygenopptak; BR, Pustereserve. \*: p<0.05.

<sup>4</sup> Fistel; unormal forbindelse mellom en arterie og vene i lungene som resulterer i feil oksygenert blod



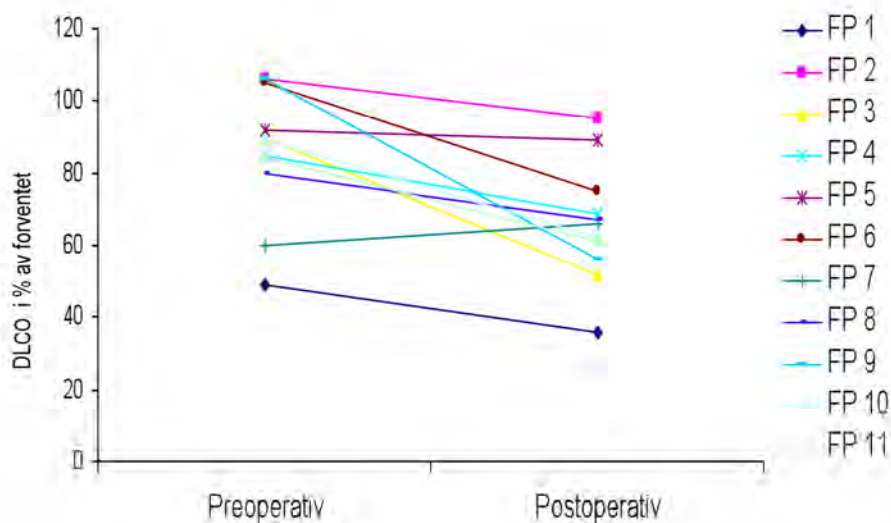
Preoperativt var også  $VO_{2max}$  signifikant lavere hos lungekreftpasientene sammenlignet med den norske befolkning. Av de med lave verdier hadde fem av 11 pasienter KOLS. Pustereserve (BR) var i gjennomsnitt på 34%, hvilket er normalt. Det var en signifikant reduksjon fra før til etter operasjon i henholdsvis både FVC,  $FEV_1$ , MVV,  $DL_{CO}$  og  $VO_{2max}$ . Derimot var det ingen signifikant endring i verken  $DL_{CO}/VA$  eller pustereserve (BR) postoperativt sammenlignet med preoperativt. Det ble derimot sett en økning i BR hos fem av pasientene.

Figur 10 viser at samtlige deltakere hadde reduksjon i  $FEV_1$  målt etter operasjon sammenlignet med før operasjon, med unntak av én deltaker som imidlertid hadde en svak økning på 8%.



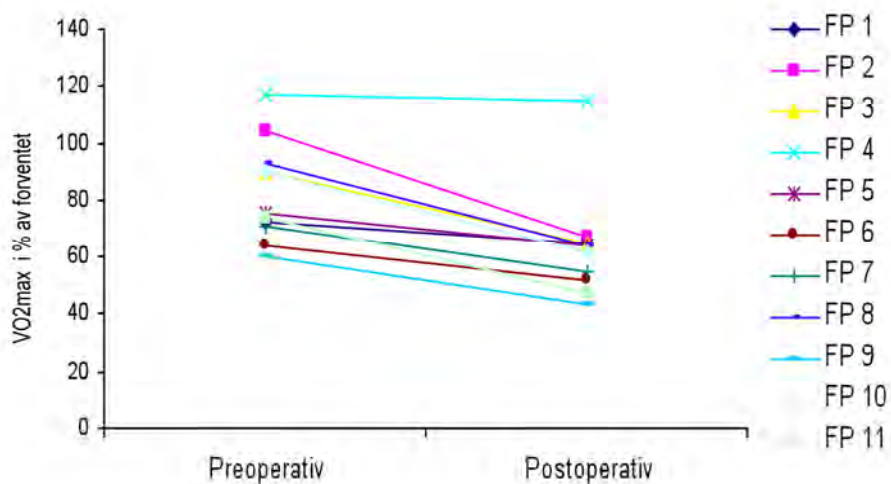
**Figur 10.** Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet ( $FEV_1$ ) i prosent av forventet fra før til ca fem uker etter operasjon.

Tilsvarende var også tilfelle i Figur 11 hvor alle forsøkspersonene hadde reduksjon i prosent av forventet  $DL_{CO}$  postoperativt i forhold til preoperativt, bortsett fra én person som i stedet økte med 10%.



**Figur 11.** Diffusjonskapasitet karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ ) i prosent av forventet fra før til ca fem uker etter operasjon.

Figur 12 viser at samtlige forsøkspersoner hadde redusert  $VO_{2max}$  i prosent av forventet fra før til etter operasjon. Imidlertid var reduksjonen svært forskjellig mellom pasientene og varierte fra 2-37%.



**Figur 12.** Maksimalt oksygenopptak ( $Vo_{2max}$ ) i prosent av forventet fra før til ca fem uker etter operasjon.

Tabell 5 viser at gjennomsnittlig predikert  $FEV_1$  korrigeret for antall segmenter fjernet var 3% høyere enn den reelle målte verdi. Imidlertid var det store individuelle forskjeller blant pasientene hvor  $FEV_1$  var underestimert hos fem av 11 pasienter (range -25-22%).

**Tabell 5.** Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet ( $FEV_1$ ) i % av forventet før operasjon, predikert postoperativ verdi, % av forventet etter operasjon og forskjell mellom predikert og målt verdi. Verdiene er presentert som  $\pm SD$ .

FEV <sub>1</sub> (l)				
N	% av forventet før operasjon	Predikert postoperativ verdi (%)	% av forventet etter operasjon	Forskjell mellom predikert og målt (%)
1	87	73	94	22
2	115	97	80	-18
3	101	85	64	-25
4	113	89	95	6
5	59	50	48	-4
6	105	77	71	-8
7	84	66	74	11
8	50	32	Morte	Morte
9	73	54	56	4
10	78	41	48	15
11	67	56	Morte	Morte
12	103	87	73	-16
13	93	78	65	-17
Gj.snitt	86.8	68.1	69.8	-2.7
SD	20.6	20.1	16.0	15.4

Tabell 6 viser at gjennomsnittlig predikert  $DL_{CO}$  korrigeret for antall segmenter fjernet var 2% høyere enn den reelle målte verdi. Imidlertid var det store individuelle forskjeller blant pasientene hvor  $DL_{CO}$  var underestimert hos fem av 11 pasienter (range -32-29%).

**Tabell 6.** Diffusjonskapasitet karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ ) i % av forventet før operasjon, predikert postoperativ verdi, % av forventet etter operasjon og forskjell mellom predikert og målt verdi. Verdiene er presentert som  $\pm SD$ .

$DL_{CO}$ ( $ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$ )				
N	% av forventet før operasjon	Predikert postoperativ verdi (%)	% av forventet etter operasjon	Forskjell mellom predikert og målt (%)
1	49	41	36	-12
2	106	89	95	6
3	90	76	52	-32
4	85	67	69	3
5	92	78	89	12
6	105	77	75	-3
7	60	47	66	29
8	49	31	Morte	Morte
9	80	59	67	12
10	106	56	56	0
11	73	62	Morte	Morte
12	89	75	62	-17
13	84	71	61	-14
Gj.snitt	82.2	63.8	66.2	-1.5
SD	19.7	16.6	16.4	16.8

Tabell 7 viser at gjennomsnittlig predikert  $VO_{2max}$  korrigert for antall segmenter fjernet var 5% høyere enn den reelle målte verdi. Imidlertid var det store individuelle forskjeller blant pasientene hvor  $DL_{CO}$  var overestimert hos syv av 11 pasienter (range -26-26%).

**Tabell 7.** Maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) i % av forventet før operasjon, predikert postoperativ verdi, % avforventet etter operasjon og forskjell mellom predikert og målt verdi. Verdiene er presentert som  $\pm$ SD.

$VO_{2max}$ ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ )				
N	% av forventet før operasjon	Predikert postoperativ verdi (%)	% av forventet etter operasjon	Forskjell mellom predikert og målt (%)
1	62	52	57	9
2	111	94	71	-24
3	84	71	61	-24
4	107	107	106	-1
5	73	62	63	2
6	56	41	46	11
7	63	50	48	-4
8	80	59	Morte	Morte
9	96	71	67	-6
10	64	34	46	26
11	62	52	Morte	Morte
12	88	74	60	-19
13	73	62	46	-26
Gj.snitt	81.3	63.8	61.0	-5.1
SD	16.4	20.2	17.4	16.8

Hvilke faktor som var ledende årsak til utmattelse både før og etter operasjon, er vist i Tabell 8. Før operasjon dominerte generell utmattelse og dyspné som begrensende faktor under belastning. Derimot etter operasjon var det i hovedsak dyspné som var ledende årsak til begrensnig.

**Tabell 8.** Avbrytelsesårsak under belastning preoperativt og ca fem uker etter operasjon. Verdiene er presentert som prosent av deltakere som rapporterte en faktor.

Avbrytelsesårsak	Preoperativt (%)	Postoperativt (%)
Generell utmattelse	50	20
Dyspné	42	70
Muskulær tretthet	8	0
Annet	0	10

### 4.3 Aktivitetsnivå

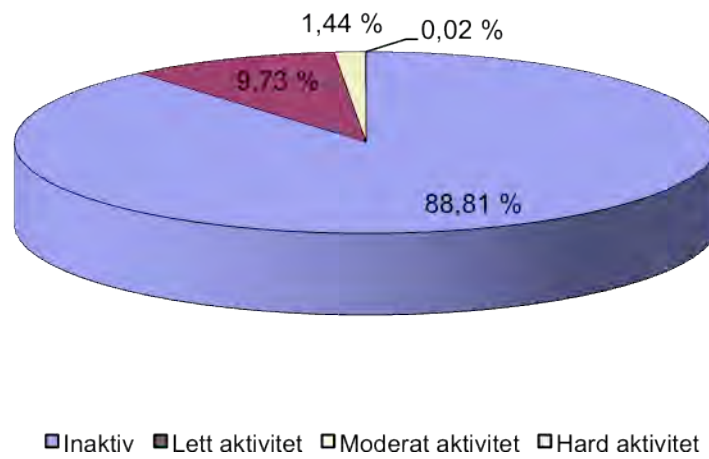
Tabell 10 viser aktivitetsnivået registrert med aktivitetsmåler i syv dager. Ti av deltakerne oppfylte kriteriene for registrering 10 timer pr. dag i minst fire dager. Det var store individuelle forskjeller i aktivitetsnivået blant deltakerne. Gjennomsnittlige antall skritt pr. dag og tellinger pr. minutt var 13% og 49% lavere sammenlignet med den norske befolkning. Tre av pasientene hadde tilsvarende verdier i skritt pr. dag sammenlignet med normalbefolkningen, mens samtlige pasienter hadde lavere verdier målt i tellinger pr. minutt (range 33-159% og 18-69%).

**Tabell 10.** Aktivitetsnivå ved skritt pr. dag og tellinger pr. minutt, uttrykt i målt verdi samt prosent av forventet verdi, justert for alder og kjønn. Gjennomsnittsverdi er presentert som  $\pm$ SD

N	Kjønn (M/K)	Skritt pr. dag		Tellinger pr. min	
		Målt	% av forventet	Målt	% av forventet
1	K	3338	50.8	135	58.2
2	K	7064	107.6	218	67.5
3	K	5506	65.2	195	57.3
4	K	6596	78.2	236	68.8
5	K	2819	33.4	177	54.8
6	K	10425	158.8	196	60.7
7	M	6187	91.7	98	38.3
8	M	7506	91.7	128	36.0
9	M	10034	148.7	148	50.0
10	M	3266	48.4	58	17.6
Gj.verdi	M/K	6274	87.5	159	51.0*
SD	M/K	2663	41.7	56	16

\*:  $p < 0.005$ , målt sammenlignet med prosent av forventet.

Figur 13 viser en oversikt over hvor stor prosentandel deltakerne brukte på inaktivitet, lett aktivitet, moderat, samt hard aktivitet. Figuren viser at størstedelen av dagen var deltakerne inaktive, og bare en ytterst liten prosentandel ble brukt til de resterende aktivitetsmodusene.



**Figur 13.** Gjennomsnittlig tid per dag i prosent brukt på inaktivitet, lett aktivitet, moderat aktivitet og hard aktivitet.

## 5.0 Diskusjon

Hensikten med foreliggende studie var å se på fysisk form hos pasienter som skulle opereres for lungekreft, samt studere endring i lungefunksjon og  $VO_{2max}$  fra før til etter operasjon. I tillegg ble aktivitetsnivået hos pasientene kartlagt ca fem uker etter operasjon. Resultatene fra studien viste at samtlige gjennomsnittlige mål på lungefunksjon, med unntak av FVC før operasjon, var lavere enn normalverdier. Preoperativt var  $VO_{2max}$  gjennomsnittlig 19% lavere hos lungekreftpasientene sammenlignet med den norske befolkning. Videre var også  $FEV_1$ ,  $DL_{CO}$  og  $VO_{2max}$  redusert etter operasjon med henholdsvis 21%, 19% og 22%. Med unntak av to pasienter, hadde samtlige lavere  $FEV_1$ ,  $DL_{CO}$  og  $VO_{2max}$  etter operasjon. Samtlige pasienter hadde i tillegg reduksjon i prosent av forventet  $FEV_1$ ,  $DL_{CO}$  og  $VO_{2max}$  målt etter operasjon sammenlignet med før, med unntak av to deltakere som hadde en svak økning i henholdsvis  $FEV_1$  og  $DL_{CO}$ . Aktivitetsnivået hos lungekreftpasientene var 13% lavere målt i skritt pr. dag og 49% lavere målt i tellinger pr. min sammenlignet med den norske befolkning.

### 5.1 Metodiske betraktninger

#### 5.1.1 Utvalg

Antall pasienter inkludert i studien, med henholdsvis 13 forsøkspersoner, var relativt lite. På bakgrunn av dette må videre tolkning av dataene gjøres med aktsomhet. Imidlertid med tanke på en litt treg start på rekrutteringsfasen grunnet få aktuelle nydiagnostiserte pasienter over et begrenset tidsperspektiv, var det ikke mulig å inkludere flere. I denne perioden bør det imidlertid nevnes at av de pasienter som ble invitert til deltakelse, var det kun én pasient som takket nei grunnet vond rygg.

#### 5.1.2 Forsøksprosedyre

Et klart flertall av pasientene inkludert i denne studien var mer eller mindre meget sedate personer og ikke tidligere vant til fysisk aktivitet i stor grad. Det kan ha oppstått en viss tilvennings- og læringseffekt i løpet av perioden når det gjaldt belastning på tredemølle. Imidlertid gjennomførte samtlige deltakere en tilvenning på tredemøllen for å sikre riktig teknikk og for å bli kjent med utstyret. Pasientene måtte også utføre to til tre godkjente lungefunksjonsmålinger (avhengig av hvilke måling som ble gjort) der



den beste testen ble registrert som tellende. På bakgrunn av dette var eventuell tilvennings- og læringseffekt sannsynligvis ytterst liten.

Testlederen som foretar undersøkelsene i en testsituasjon hvor pasienten trolig er i en sjokktilstand på grunn av sin nydiagnostiserte diagnose, har en særdeles viktig oppgave. Dette gjelder både ved pedagogisk tilnærming og tolkning av teknikk og utførelse. Det hadde derfor vært mest gunstig at alle målingene hadde vært utført av én og samme testleder som påvirket deltakerne under de ulike undersøkelsene. Imidlertid ble det benyttet tre ulike testledere som kan ha hatt innvirkning på resultatet, både når det gjaldt teknikk og motivasjon.

Det ble benyttet en modifisert BALKE-protokoll med gående hastighet og progressiv økende helningsvinkel (2%) hvert minutt til utmattelse. Grunnen til dette var at den originale BALKE-protokollen sannsynligvis ville vært for anstrengende for pasientgruppen, da det ville ha krevd et oksygenopptak på over  $20 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  etter bare fem minutter med belastning. Denne verdien ville for mange representert maksimalt oksygenopptak, og fem minutter er ikke optimal varighet for protokoll ved kliniske belastningsmålinger (Cooper & Storer, 2001). Valg av hastighet og helningsvinkel var her basert på pasientens treningstilstand, bakgrunn og kliniske tilstand slik at testen varte i ca 8-12 min. Dette medførte at samtlige belastningsundersøkelser i denne studien ble gjennomført innenfor de optimale rammene for riktig protokoll.

### **5.1.3 Utstyr og analysemetode**

#### Akselerometere

Vedrørende akselerometre ble det brukt både ACTigraph-akselerometer GT1M og GTRX+ i denne studien. Slike målinger har vist seg å underestimere energikostnad på grunn av manglende registrering av visse aktiviteter uten akselerasjon, samt isometrisk muskelkontraksjon ved muskulært arbeid mot en ytre kraft. Dette kan være aktiviteter som roing, sykling, klatring og styrketrening (Jørgensen et al., 2009). Til tross for at halvparten av deltakerne brukte akselerometeret GTRX+ som faktisk tålte vann, hadde ingen av dem lov til å svømme grunnet at drens-såret ikke var helet. Dersom deltakerne hadde notert hva slags aktivitet de hadde bedrevet i denne perioden, kunne man hatt bedre kontroll på effekten av eventuell underestimering av registrering. Med tanke på at

flesteparten av deltakerne i denne studien var sedate og ikke hadde for vane å utføre noen av de ovenfornevnte aktivitetene, kan man anta at denne underestimeringen sannsynligvis ikke påvirket registreringen av aktivitet i særlig stor grad.

Aktivitetsmåleren har også en tendens til å underestimere aktivitet som overstiger 9 km/t (Brage et al., 2003). Det er tvilsomt at også dette hadde stor innvirkning på registreringen, da resultatene viste at deltakerne kun brukte 1.44% av dagen til moderat aktivitet og 0.02% til hard aktivitet. Målingsnøyaktigheten kan også bli påvirket av kroppsstørrelse da en høy fettprosent hos overvektige kan gi en mindre gunstig helning i akselerometeret. Dette kan skyldes biomekaniske endringer i ganglaget (Corder et al., 2007). Dette kan ha underestimert aktivitetsnivået til de fire pasientene som var overvektige i studien og det er uklart hvilke betydning denne potensielle feilkilden har hatt på resultatene.

Det ble brukt både Actigraph-akselerometre GT1M og GT3X+ i denne studien. Bakgrunnen for dette var at i begynnelsen av studien var det bare GT1M som var tilgjengelig pga økonomiske og tidsmessige årsaker. Deretter ble det kjøpt inn og tatt i bruk den nyere versjonen, henholdsvis GT3X+. Da det per dags dato ikke foreligger publiserte studier som direkte har sammenlignet de to typene akselerometre, kan det ikke med sikkerhet slås fast om det foreligger store variasjoner mellom dem.

#### Tidspunkt for post-test

Det ble valgt å re-teste deltakerne så tidlig som fem uker etter operasjon for lungekreft. Grunnen til dette er at denne perioden muligens er den viktigste perioden å starte opptrening for pasienten og dermed meget interessant for kartlegging av både lungefunksjon,  $VO_{2max}$  og aktivitetsnivå. På denne måten kan man få frem den kardiorespiratoriske formen deres før eventuelle endringer oppstår grunnet påvirkning av tid og naturlig bedring. Tidspunktet for re-test i andre tilsvarende studier var relativt forskjellige fra studie til studie (Bolliger et al., 1996 & Kushibe et al., 2008), men hovedsakelig ikke mindre enn tre måneder etter operasjon. Det er imidlertid ikke funnet noen studier som har målt arbeidskapasitet og lungefunksjon så tidlig som fem uker etter operasjon, noe som gjør direkte sammenligning med andre studier noe vanskelig. Blant annet begrunner Bolliger et al (1996) re-testing tre måneder postoperativt med at det er vanlig at pasienter opplever brystmerter ved normal aktivitet de to til tre første månedene etter operasjon. Dermed kan utførelsen av forserte respiratoriske bevegelser,

som for eksempel en "flow-volume" kurve eller maksimal belastningstest bli påvirket av helningsprosessen i thoraxveggen (Bolliger et al., 1996). Larsen et al (1997) valgte å ikke undersøke pasientene igjen før det var gått seks måneder etter operasjon. Dette var for å minske påvirkningen smerte og eventuelt pneumothorax<sup>5</sup> kunne ha på prestasjon etter inngrepet, og dermed oppnå full kompensasjon i lungene etter reseksjon (Larsen et al., 1997). Erfaringer fra denne studien viste imidlertid at pasientene ikke hadde noen problemer med å gjennomføre noen av målingene, og det var heller ingen som rapporterte om smerter under de ulike øvelsene. Dette indikerer at man trolig kan begynne post-test tidligere for å kunne gi veiledning med hensyn til opptrening.

---

<sup>5</sup> Pneumothorax; kollapset lunge.

## 5.2 Diskusjon av resultat

Søk i litteraturen viser at det foreligger syv studier som har undersøkt lungefunksjon og arbeidskapasitet ( $VO_{2max}$ ) hos lungekreftpasienter før og etter operasjon som kan sammenlignes med denne studien (Bobbio et al., 2005, Pelletier et al., 1990, Nezu et al., 1998, Kushibe et al., 2008 & 2008, Bolliger et al., 1996, & Larsen et al., 1997). Samtlige studier inkluderte både menn og kvinner, og antall forsøkspersoner i studiene varierte fra 11 til 162 personer. Det er kun tre av disse studiene som har inkludert pasienter som har fått utført pulmektomi (Nezu et al., 1998, Larsen et al., 1997 & Bolliger et al., 1996). Videre er det bare én studie som har beregnet pustereserve ved måling av maksimal voluntær ventilasjon før og etter kirurgi (Nezu et al., 1998). To av studiene har sett på redusert lungefunksjon og postoperativ  $VO_{2max}$  hos KOLS pasienter (Bobbio et al., 2005 & Kushibe et al., 2008). Det er ingen studier som har sammenlignet arbeidskapasitet hos lungekreftpasienter mot normalbefolkning eller kartlagt aktivitetsnivået til disse pasientene etter operasjon i forhold til normalbefolkning.

### 5.2.1 Lungefunksjon før operasjon

Hvilke lungefunksjonsvariabler som er inkludert varierer i ulik grad i de aktuelle studiene avhengig av grad av KOLS og emfysem til de inkluderte pasientene.

#### 5.2.1.1 Forsert vitalkapasitet

Det er bare fire av de syv studiene som har rapportert FVC hos lungekreftpasienter preoperativt (Kushibe et al., 2008 & 2008, Larsen et al., 1997, & Bolliger et al., 1996). Imidlertid viste samtlige studier lavere verdier for FVC sammenlignet med den foreliggende studien. Verdiene målt varierte fra gjennomsnittlig 77-103%, noe som var betydelig lavere i forhold til funn gjort i denne studien (116% av forventet). De laveste verdiene ble på den annen side funnet hos pasienter med fremtredende KOLS (Kushibe et al., 2008), og hos pasienter som skulle utføre pulmektomi hvor tumor trolig okkluderer større del av lungen og dermed påvirker FVC i større grad (Larsen et al., 1997).

#### 5.2.1.2 Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet

Samtlige syv studier har kartlagt  $FEV_1$  før operasjon (Bobbio et al., 2005, Bolliger et al., 1996, Kushibe et al., 2008 & 2008, Larsen et al., 1997, Nezu et al., 1998 & Pelletier et al., 1990). Fem studier hadde en gjennomsnittlig lavere  $FEV_1$  i forhold til normalverdi

(Bobbio et al., 2005, Kushibe et al., 2008, Larsen et al., 1997, Nezu et al., 1998 & Pelletier et al., 1990), og tre studier hadde en gjennomsnittlig høyere FEV<sub>1</sub> (Kushibe et al., 2008 & 2008 & Pelletier et al. 1990) i forhold til normalverdi i foreliggende studie (87% av forventet). De laveste verdiene forekom ikke uventet hos pasienter med KOLS (Bobbio et al., 2005 & Kushibe et al., 2008), mens de høyeste verdiene ble rapportert fra en studie hvor bare fire av 20 pasienter hadde KOLS (Kushibe et al., 2008), og én studie der ingen hadde KOLS (Kushibe et al., 2008).

### 5.2.1.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Etter søk i PubMed har man funnet 10 studier som har sett på endring i DL<sub>CO</sub> fra før til etter operasjon (Bobbio et al., 2005, Bolliger et al., 1996, Bousamra et al., 1996, Ferguson et al., 1988, Markos et al., 1989, Pierce et al., 1994, Pieretti et al., 2006, Santini et al., 2007 & Wang, 2003 & 2003). Imidlertid er det bare de to førstnevnte studiene som har inkludert både lungefunksjonsmålinger samt VO<sub>2max</sub>. I studien til Bobbio et al (2005) hadde lobektomipasientene gjennomsnittlig DL<sub>CO</sub> på 15.3 ml·min<sup>-1</sup>·mmHg<sup>-1</sup> tilsvarende 65% av forventet (Bobbio et al., 2005). I studien til Bolliger et al (1996) hadde lobektomipasientene en gjennomsnittlig DL<sub>CO</sub> på 22.3 ml·min<sup>-1</sup>·mmHg<sup>-1</sup> og pulmektomipasientene 22.8 ml·min<sup>-1</sup>·mmHg<sup>-1</sup> (Bolliger et al., 1996). Foreliggende studie hadde litt høyere målte verdier sammenlignet med Bobbio et al (2005) ( 21.5 ml·min<sup>-1</sup>·mmHg<sup>-1</sup> og i prosent av forventet verdi, 82%). Det kan skyldes at samtlige pasienter i studien til Bobbio et al (2005) hadde KOLS i varierende grad, noe som ikke var tilfellet i foreliggende studie, hvor bare fem av tretten pasienter hadde KOLS. Det er kjent at KOLS pasienter også har emfysem i større eller mindre grad, noe som vil påvirke DL<sub>CO</sub> (Giæver, 2008). Imidlertid samsvarte foreliggende studie bra med preoperativ DL<sub>CO</sub> funnet i studien til Bolliger et al (1996).

### 5.2.2 Maksimalt oksygenopptak før operasjon

På oppdrag fra Helsedirektoratet (2010) undersøkte Norges idrettshøgskole fysisk form ved blant annet måling av VO<sub>2max</sub> på et landsrepresentativt utvalg, bestående av 904 kvinner og menn i alderen 20-85 år. VO<sub>2max</sub> ble registrert ved belastning på tredemølle. Studien viste at gjennomsnittlig VO<sub>2max</sub> blant menn var 39.5 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> og 32.2 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> hos kvinner. Mellom kjønnene var det en forskjell på 20-30% i hver aldersgruppe (se Tabell 1), med unntak av aldersgruppen 60-69 år hvor forskjellen var

13% (Helsedirektoratet 2010). Resultater fra foreliggende studie viste at lungekreftpasientene hadde en gjennomsnittlig  $VO_{2max}$  på  $25.2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  før operasjon. Ser man derimot på kjønnene hver for seg var gjennomsnittlig  $VO_{2max}$  hos menn  $26.6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  og  $24.0 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  blant kvinnene. Imidlertid oppnådde pasientene 81% av forventet verdi sammenlignet med tallene hentet fra Helsedirektoratet (2010). Dette viste at det var en signifikant forskjell i  $VO_{2max}$  mellom lungekreftpasientene og normalbefolkningen allerede før operasjon for lungekreft, noe som kan forklares ut i fra flere faktorer.  $VO_{2max}$  kan være påvirket av mange faktorer som involverer kardiologiske-, respiratoriske og/eller det skjelettmuskulære systemet (Kushibe et al., 2008). Av lungekreftpasientene hadde fem av åtte personer KOLS og særdeles lav  $DL_{CO}/VA$  (emfysemkomponent) i prosent av forventet verdi hos fire av pasientene (<80 %). Dette kan blant annet inkludere dysfunksjon<sup>6</sup> i skjelettmuskulaturen, samt gi begrenset evne til aktivitet grunnet økt dyspné (Todd et al., 2008 & Wassermann et al., 2005). Det er dermed sannsynlig at dårlig pust er med på å pasifisere pasientene. På bakgrunn av at  $VO_{2max}$  er definert ut i fra Fick's ligning, vil et fall i oksygenmetning hos pasienter med KOLS og emfysem gi lavere  $VO_{2max}$  sammenlignet med friske personer. Samtlige faktorer kan ha medvirket til redusert  $VO_{2max}$  hos pasientene sammenlignet med den norske befolkning. Dette er også en årsak til redusert fysisk form.

### 5.2.3 Maksimalt oksygenopptak preoperativt i internasjonale studier

Samtlige studier som har målt  $VO_{2max}$  før operasjon, har funnet gjennomsnittlig lavere verdier sammenlignet med resultatene i foreliggende studie (Bobbio et al., 2005, Nezu et al., 1998, Kushibe et al., 2008 & 2008 & Bolliger et al., 1996). Verdiene varierte fra  $16.5\text{-}20.1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  mot en gjennomsnittlig  $VO_{2max}$  på  $25.2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  rapportert i foreliggende studie. Dette kan delvis skyldes at pasientene i tilsvarende studier var i dårligere form, samt at belastning i alle studiene var utført på ergometersykkel i stedet for på tredemølle som i denne studien. Belastning på tredemølle gir som kjent 8-10% høyere  $VO_{2max}$ -verdier sammenlignet med belastning på sykkel (Wasserman et al., 2005). To studier hadde imidlertid målt  $VO_{2max}$  i prosent av normalverdi (Larsen et al., 1997 & Pelletier et al., 1990). Verdiene var fra 77-88% av normalverdi, noe som samsvarte med verdier i foreliggende studie (81% av forventet).

<sup>6</sup> Dysfunksjon; forstyrret kroppsfunksjon

## 5.2.4 Lungefunksjon etter operasjon

### 5.2.4.1 Forsert vitalkapasitet

Det var en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig FVC fra før til etter operasjon med en endring på 21.5%. Samtlige pasienter hadde reduksjon i prosent av forventet FVC og verdiene varierte fra 23-54%. Det var ingen sammenheng mellom preoperativ FVC og størrelse på reduksjon etter operasjon. Reduksjonen i FVC var størst hos pasientene som hadde fjernet flest segmenter, og lavest hos pasienten som hadde fjernet minst.

Pasientene som fikk utført pulmektomi hadde som ventet lavest FVC i prosent av forventet normalverdi, sammenlignet med de som fikk utført lobektomi. Videre hadde pasienten med lavest preoperativ FVC minst reduksjon postoperativt, og pasientene med KOLS hadde størst reduksjon i FVC etter operasjon.

#### 5.2.4.1.1 Forsert vitalkapasitet i internasjonale studier

Bolliger et al (1996) sammenlignet effekten av lobektomi og pulmektomi på FVC, tre og seks måneder etter operasjon på 68 pasienter, hvor henholdsvis 50 hadde gjennomgått lobektomi og 18 pulmektomi. I lobektomigruppen var FVC signifikant redusert med 7% etter operasjon, men økte igjen fra tre til seks måneder etter reseksjon. Sammenlignet med preoperative målinger, var verdiene ved seks måneder signifikant lavere. Derimot i pulmektomigruppen var FVC signifikant redusert med 36% tre måneder etter operasjon, og signifikant høyere enn i lobektomigruppen. I kontrast til lobektomigruppen, viste ingen av lungefunksjonsmålingene signifikant bedring fra tre til seks måneder etter operasjon (Bolliger et al., 1996). Resultatene samsvarte delvis med de funnet i foreliggende studie, og best med verdiene fra pulmektomigruppen. Forskjellene kan skyldes variasjon i metode, sykdom hos pasienten og tidspunkt for analyse etter operasjon. Lobektomigruppen besto blant annet av vesentlig flere pasienter sammenlignet med pulmektomigruppen.

En annen studie av Larsen et al (1997) undersøkte FVC hos 57 lungekreftpasienter som hadde fått utført lobektomi (41) og pulmektomi (16), seks måneder etter operasjon. FVC var signifikant redusert med henholdsvis 9% i lobektomigruppen og 27% i pulmektomigruppen. Pasienter med lavest preoperativ FVC hadde minst reduksjon postoperativt i prosent av forventet verdi. Reduksjonen i FVC var mindre enn ventet ut i fra antall segmenter som var resekert og Larsen et al (1997) begrunnet det med at

neoplasma (svulsten) allerede før operasjon førte til en reduksjon i lungefunksjon, mulig på grunn av okklusjon (Larsen et al., 1997). Denne studien samsvarte bra med foreliggende studie selv om reduksjonen i FVC i studien til Larsen et al (1997) var litt høyere i pulmektomigruppen og en del lavere i lobektomigruppen. Dette kan muligens forklares ut i fra tidsperspektivet på valg av postoperativ test og utvalget i studien. Det var blant annet stor forskjell på antall personer inkludert i pulmektomigruppen sammenlignet med lobektomigruppen.

En annen studie av Kushibe et al (2008) undersøkte FVC etter lobektomi i forhold til resektert lungelapp seks til tolv måneder etter operasjon. Det var 31 pasienter som hadde utført høyre øvre lobektomi (RUL), 26 pasienter venstre øvre lobektomi (LUL), 24 høyre nedre lobektomi (RLL), og 25 venstre nedre lobektomi (LLL). LLL hadde høyest reduksjon i FVC på henholdsvis 17%, deretter fulgte RLL med 17%, LUL med 12% og RUL med 9% (Kushibe et al., 2008). Denne studien samsvarte ikke helt med foreliggende studie da den viste mindre reduksjoner etter operasjon, spesielt i LUL og RUL. Dette er mest sannsynlig grunnet at Kushibe et al (2008) utførte postmålingene så sent som opptil tolv måneder etter operasjon. Grunnet at studien kun så på gruppene internt og ikke generelt fra før til etter operasjon, vanskeliggjør konkrete sammenligninger med foreliggende studie.

Én studie har sett på endring i FVC hos pasienter med KOLS (Kushibe et al., 2008). Kushibe et al (2008) undersøkte effekten av lobektomi på FVC hos pasienter med og uten KOLS, seks til tolv måneder etter operasjon. Forsøkspersonene besto av 70 pasienter uten KOLS (N-gruppen), 16 pasienter med mild KOLS (M-gruppen), og 14 med moderat til kraftig grad av KOLS (S-gruppen). Med hensyn til FVC, hadde N-gruppen størst reduksjon med henholdsvis 15%, deretter fulgte M-gruppen med 11% og S-gruppen med 9% (Kushibe et al., 2008). Studien viste mindre reduksjon i FVC sammenlignet med foreliggende studie, noe som kan skyldes forskjell i metode og valg av tid på postoperative målinger. Det var blant annet store forskjeller mellom antall personer inkludert i gruppen uten KOLS sammenlignet med de to andre gruppene.

#### **5.2.4.2 Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet**

Etter operasjon hadde pasientene i foreliggende studie en gjennomsnittlig signifikant reduksjon i forhold til verdi før operasjon med en endring på 21%. Predikerte



postoperative verdier (pvo) var i gjennomsnittet kun overestimert med 3% i forhold til reell verdi. Det var imidlertid store individuelle forskjeller mellom pasientene. De underestimerte verdiene varierte fra 4-22%, mens de overestimerte verdiene varierte fra 4-25%. Totalt var seks pasienter underestimert og fem var overestimert i forhold til reell verdi. Pasientene med de laveste preoperative verdiene hadde en tendens til å være mer nøyaktig estimert, men foruten om dette var det ingen sammenheng mellom preoperativ FEV<sub>1</sub> og nøyaktigheten til predikert pov. Samtlige pasienter, med unntak av én, hadde reduksjon i FEV<sub>1</sub> fra før til etter operasjon. Verdiene varierte fra 12-37% og det var ingen sammenheng mellom lav preoperativ FEV<sub>1</sub> og størrelse på reduksjon etter operasjon. Økningen i FEV<sub>1</sub> på 8% hos en av pasientene kan ha sammenheng med kirurgisk fjerning av sykdom i luftveiene, volumreducerende effekt grunnet reseksjon, eller endring i røykevaner (Larsen et al., 1997). Reduksjonen i FEV<sub>1</sub> var størst hos pasienten som hadde fjernet flest segmenter, men for pasientene for øvrig var det ingen sammenheng. Pasientene som fikk utført pulmektomi hadde i tillegg lavest FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet sammenlignet med de som fikk utført lobektomi. Det var også en klar tendens til at pasientene med KOLS hadde mindre reduksjon i FEV<sub>1</sub> sammenlignet med pasientene uten KOLS. Dette kan skyldes at en KOLS-pasient med lavere preoperativ FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet verdi, har større sannsynlighet for emfysem i lungene sammenlignet med en pasient uten KOLS (Kushibe et al., 2008).

#### **5.2.4.2.1 Forsert ekspiratorisk volum i internasjonale studier**

Bolliger et al (1996) så på effekten av lobektomi og pulmektomi på FEV<sub>1</sub>, tre og seks måneder etter operasjon på 68 pasienter. FEV<sub>1</sub> var signifikant redusert i lobektomigruppen etter operasjon, men steg igjen fra tre til seks måneder etter reseksjon. Sammenlignet med preoperative målinger var FEV<sub>1</sub> ved seks måneder signifikant lavere med 9%. I pulmektomigruppen var FEV<sub>1</sub> signifikant redusert med 34% fra før operasjon til tre måneder etter operasjon og signifikant høyere enn i lobektomigruppen. I kontrast til lobektomigruppen, var ikke FEV<sub>1</sub> signifikant bedret fra tre til seks måneder etter operasjon. Denne studien viste at estimering av permanent tap var overestimert både for lobektomi og pulmektomi ved FEV<sub>1</sub> (Bolliger et al., 1996). Studien viste større reduksjon i FEV<sub>1</sub> i pulmektomigruppen, og lavere reduksjon i lobektomigruppen sammenlignet med foreliggende studie. Predikert pov derimot samsvarte ikke med foreliggende studie, da den fant underestimert av reduksjon, men på kun gjennomsnittlig 3%. Forskjellene kan muligens skyldes variasjon i metode,

sykdom hos pasienten og tidspunkt for analyse etter operasjon. Lobektomigruppen besto blant annet av vesentlig flere pasienter sammenlignet med pulmektomigruppen (50 versus 18 pasienter).

Larsen et al (1997) undersøkte FEV<sub>1</sub> hos 57 lobektomi- og pulmektomipasienter. FEV<sub>1</sub> var redusert med 9% etter operasjon i lobektomigruppen, men denne reduksjonen var ikke signifikant. I pulmektomigruppen var imidlertid FEV<sub>1</sub> signifikant redusert med 23%. Studien viste at reduksjonen i FEV<sub>1</sub> var mindre enn ventet ut i fra antall segmenter som var resektert. Larsen et al (1997) begrunnet det med at neoplasma<sup>6</sup> allerede før operasjon førte til en reduksjon i lungefunksjon. Enkelte pasienter økte i FEV<sub>1</sub> etter operasjon, noe som også var tilfellet hos én pasient i foreliggende studie. Disse tilfellene kan ha sammenheng med kirurgisk fjerning av sykdom i luftveiene, volumreduserende effekt grunnet reseksjon, eller endring i røykevaner (Larsen et al., 1997). Foreliggende studie samsvarte best med pulmektomigruppen, men med tanke på predikert pov, var den overestimert, dog bare med gjennomsnittlig 3% i foreliggende studie. Forskjellene i resultat kan skyldes tidsperspektivet på valg av postoperativ test og utvalget i studien. Det var blant annet stor forskjell på antall personer inkludert i pulmektomigruppen (41) sammenlignet med lobektomigruppen (16).

Pelletier et al (1990) undersøkte effekten av FEV<sub>1</sub> hos 47 pasienter med pulmektomi og lobektomi. Lobektomigruppen ble undersøkt i gjennomsnitt 73 dager postoperativt, mens pulmektomigruppen ble undersøkt i gjennomsnitt 62 dager etter operasjon. FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet verdi var redusert signifikant med 17% i lobektomigruppen, og 31% i pulmektomigruppen. Predikert pvo var underestimert i forhold til reell målt verdi (Pelletier et al., 1990). Reduksjonen i FEV<sub>1</sub> i foreliggende studie var litt høyere sammenlignet med lobektomigruppen i studien til Pelletier et al (1990), men derimot mye lavere i forhold til pulmektomigruppen. Imidlertid samsvarte studiene ikke med hensyn til predikert pov, men gjennomsnittlig var det bare en svak overestimering i foreliggende studie. En stor svakhet i studien til Pelletier et al (1990) var at den postoperative evalueringen var utført over et ganske vidt spekter av tid (26-200 dager), noe som gjør det vanskelig å direkte sammenligne studiene.

---

<sup>6</sup> Neoplasma; svulst.

Nezu et al (1998) så på FEV<sub>1</sub> hos 82 pasienter etter operasjon for lungekreft. I lobektomigruppen var FEV<sub>1</sub> signifikant redusert tre måneder etter operasjon. De økte etter mer enn seks måneder postoperativt, men nådde aldri preoperative verdier. Sammenlignet med preoperative verdier var det funksjonelle tapet i prosent etter mer enn seks måneder for lobektomigruppen og pulmektomigruppen på henholdsvis 11% og 36%. (Nezu et al., 1998). Reduksjonen i FEV<sub>1</sub> i foreliggende studie var høyere sammenlignet med lobektomigruppen i studien til Nezu et al (1998), men derimot mye lavere i forhold til pulmektomigruppen. Variasjonene kan muligens også her tilskrives valg av metode, og særlig tidspunkt for posttest. Det var samtidig stor forskjell i antall personer inkludert i pulmektomigruppen (20) sammenlignet med lobektomigruppen (62), noe som kan ha påvirket resultatet.

Når det gjelder KOLS pasienter har to studier studert endring i FEV<sub>1</sub> etter lobektomi hos disse pasientene (Bobbio et al., 2005 & Kushibe et al., 2008). Bobbio et al (2005) undersøkte 11 pasienter tre måneder etter operasjon for lungekreft, og det ble ikke funnet signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> postoperativt. Med tanke på at FEV<sub>1</sub> var uforandret etter operasjon, var det tydelig at predikert pvo var underestimert i forhold til reelle verdier. Slike modifikasjoner i lungefunksjon kan muligens tolkes som en bedring i bronkial luftveisobstruksjon relatert til lindring i pulmonal hyperinflasjon, volumreduserende effekt grunnet reseksjon og til en bedret respiratorisk muskelaktivitet i diafragma etter operasjon (Bobbio et al., 2005). Denne studien samsvarte dårlig med foreliggende studie når det gjaldt mangel på reduksjon i FEV<sub>1</sub>. Dette kan skyldes det lave antallet forsøkspersoner inkludert i studien, at samtlige hadde KOLS men i ulik grad og/eller tidspunkt for postoperativ test.

Kushibe et al (2008) undersøkte effekten av lobektomi på FEV<sub>1</sub> hos pasienter med og uten KOLS, seks til tolv måneder etter operasjon. Forsøkspersonene besto av 70 pasienter uten KOLS (N-gruppen), 16 pasienter med mild KOLS (M-gruppen), og 14 med moderat til kraftig grad av KOLS (S-gruppen). Postoperativ måling av FEV<sub>1</sub> viste at reduksjonen i N-gruppen var størst med 15%, 12% i M-gruppen, og til slutt S-gruppen med en økning på 5%. En KOLS-pasient med lavere preoperativ FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet verdi, har mer emfysem i lungene sammenlignet med en person uten KOLS. En lobektomi vil produsere større reduksjon i volum som gjør at de mister mindre FEV<sub>1</sub> (Kushibe et al., 2008). Studien viste mindre reduksjon i samtlige

målinger, med unntak av FEV<sub>1</sub> hos S-gruppen, sammenlignet med foreliggende studie. Dette kan skyldes forskjell i metode og valg av tid på postoperative målinger. Det var blant annet store forskjeller mellom antall personer inkludert i gruppen uten KOLS, sammenlignet med de to andre gruppene.

#### **5.2.4.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid**

Gjennomsnittlig DL<sub>CO</sub> etter operasjon var signifikant redusert i forhold til verdi før operasjon, med en endring på 19%. Predikert pov var i gjennomsnittet overestimert med 2% i forhold til reell verdi. Det var imidlertid også i dette tilfellet store individuelle forskjeller mellom pasientene. De underestimerte verdiene varierte fra 3-29%, de overestimerte verdiene varierte fra 3-32%, mens det hos én pasient var nøyaktig sammenfall mellom predikert pov og reelt. Totalt var seks pasienter underestimert, fem var overestimert, og én var korrekt estimert i forhold til reell verdi. Pasientene med de høyest preoperative verdiene hadde en tendens til å være mer nøyaktig estimert, men foruten om dette var det ingen sammenheng mellom preoperativ DL<sub>CO</sub> og nøyaktigheten til predikert pov. Samtlige pasienter, med unntak av én, hadde reduksjon i prosent av forventet DL<sub>CO</sub>. Det var store variasjoner i reduksjonen fra 3-47%, og det var ingen sammenheng mellom preoperativ FEV<sub>1</sub> og størrelse på reduksjon etter operasjon. Økningen i DL<sub>CO</sub> på 10% hos den ene pasienten kan også i dette tilfellet ha sammenheng med kirurgisk fjerning av sykdom i luftveiene, endring i ventilasjon/perfusjon mismatch, eller endring i røykevaner (Larsen et al., 1997). Reduksjonen i DL<sub>CO</sub> var størst hos pasienten som hadde fjernet flest segmenter, men for pasientene for øvrig var det ingen sammenheng. Det var en klar tendens til at pasientene med KOLS hadde mindre reduksjon i DL<sub>CO</sub> sammenlignet med pasientene uten KOLS. Dette kan igjen skyldes at en KOLS-pasient med preoperativ lav DL<sub>CO</sub> i forventet verdi har mer emfysem i lungene sammenlignet med pasienter uten KOLS (Kushibe et al., 2008). Selv om pasienten med størst reduksjon i DL<sub>CO</sub> hadde gjennomgått pulmektomi, var det ingen sammenheng for øvrig mellom størrelse på reduksjon og type reseksjon.

##### **5.2.4.3.1 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid i internasjonale studier**

Bolliger et al (1996) sammenlignet effekten av lobektomi og pulmektomi på DL<sub>CO</sub>, tre og seks måneder etter operasjon på 68 pasienter. I lobektomigruppen var DL<sub>CO</sub> etter seks måneder bare redusert med 4% etter operasjon. I pulmektomigruppen var imidlertid DL<sub>CO</sub> signifikant redusert fra før operasjon til tre måneder etter operasjon og

signifikant høyere enn i lobektomigruppen. I kontrast til lobektomigruppen viste ikke  $DL_{CO}$  signifikant bedring fra tre til seks måneder etter operasjon og det permanente tapet var på 28%. Studien viste at evaluering av permanent tap i  $DL_{CO}$  var overestimert, både for lobektomi og pulmektomi (Bolliger et al., 1996). Dette var ikke tilfelle i foreliggende studie som viste en liten gjennomsnittlig overestimering. Resultatene i foreliggende studie viste større reduksjon i  $DL_{CO}$  sammenlignet med lobektomigruppen, men derimot lavere reduksjon i forhold til pulmektomigruppen. Forskjellene kan muligens delvis skyldes variasjon i type reseksjon, sykdom hos pasienten og tidspunkt for analyse etter operasjon. Lobektomigruppen besto blant annet av vesentlig flere pasienter sammenlignet med pulmektomigruppen (50 versus 18 pasienter).

Studien til Bobbio et al (2005) undersøkte  $DL_{CO}$  hos 11 pasienter tre måneder etter lobektomi, og fant ingen signifikant reduksjon.. Mangelen på reduksjon i  $DL_{CO}$  viste at predikert pvo tydelig var underestimert i forhold til reelle verdier (Bobbio et al., 2005). Studien til Bobbio et al (2005) samsvarte dårlig med foreliggende studie med hensyn til manglende reduksjon i  $DL_{CO}$  etter operasjon. Imidlertid var predikert pvo overestimert i foreliggende studie hos halvparten av pasientene, men bare med gjennomsnittlig 2%. Forskjellene kan skyldes det lave antallet forsøkspersoner inkludert i studien, at samtlige hadde KOLS men i ulik grad og/eller tidspunkt for postoperativ test.

### 5.2.5 Maksimalt oksygenopptak etter operasjon

Ca fem uker etter operasjon hadde pasientene gjennomsnittlig 22% lavere  $VO_{2max}$  sammenlignet med før operasjon. Predikert pov var i gjennomsnittet underestimert med 5% i forhold til reell verdi. Også i  $VO_{2max}$  var det store individuelle forskjeller mellom pasientene. De underestimerte verdiene varierte fra 2-26% og de overestimerte verdiene varierte fra 1-26%. Totalt var syv pasienter underestimert, og fire pasienter overestimert i forhold til reell verdi. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom preoperativ  $VO_{2max}$  og nøyaktigheten til predikert pov. Samtlige pasienter hadde reduksjon i prosent av forventet  $VO_{2max}$ , men det var store variasjoner i reduksjonen fra 2-37%. Det var imidlertid ingen sammenheng mellom preoperativ  $VO_{2max}$  og størrelse på reduksjon etter operasjon. Den lille reduksjonen i  $VO_{2max}$  hos spesielt to av pasientene, kan skyldes at pasientene var mer aktive eller hadde gjennomgått et mindre krevende inngrep (VATS) med hensyn til blant annet smerter. Videre var det ingen sammenheng mellom reduksjon i  $VO_{2max}$  og antall segmenter som var fjernet. Det var heller ikke

sammenheng mellom verken postoperative verdier, eller størrelse på reduksjon i  $VO_{2max}$  relatert til KOLS-pasientene sammenlignet med pasientene uten KOLS. Selv om pasienten med lavest postoperativ verdi i prosent av forventet hadde utført pulmektomi, var det ingen forskjeller for øvrig i størrelse på reduksjon mellom lobektomipasientene og pulmektomipasientene.

#### **5.2.5.1 Maksimalt oksygenopptak i internasjonale studier**

Bolliger et al (1996) sammenlignet effekten av lobektomi og pulmektomi på  $VO_{2max}$ , tre og seks måneder etter operasjon på 68 pasienter. I lobektomigruppen var  $VO_{2max}$  redusert fra før operasjon til tre måneder etter operasjon, men økte til preoperative verdier etter seks måneder. I pulmektomigruppen var  $VO_{2max}$  signifikant redusert fra før operasjon til tre måneder etter operasjon og signifikant høyere enn i lobektomigruppen. I kontrast til lobektomigruppen, var ikke  $VO_{2max}$  signifikant bedret fra tre til seks måneder etter operasjon og det permanente tapet var på 20% etter seks måneder. Reduksjonen i  $VO_{2max}$  etter pulmektomi skyldtes mest sannsynlig redusert gassutvekslingsareal (Bolliger et al., 1996). Resultatene fra pulmektomigruppen samsvarte bra med reduksjon funnet i foreliggende studie men derimot ikke med lobektomigruppen. Forskjellene kan skyldes variasjon i metode, sykdom hos pasienten og spesielt tidspunkt for analyse etter operasjon. Lobektomigruppen besto blant annet også av vesentlig flere pasienter sammenlignet med pulmektomigruppen (50 versus 18 pasienter).

Larsen et al (1997) undersøkte  $VO_{2max}$  hos 57 lobektomi- og pulmektomipasienter seks måneder etter operasjon. I lobektomigruppen var  $VO_{2max}$  signifikant redusert med 13% og i pulmektomigruppen med 16%. Enkelte pasienter økte i  $VO_{2max}$  fra før til etter operasjon, noe som kan være grunnet et bedret oksygenopptak i musklene i løpet av en periode på seks måneder (Larsen et al., 1997). Reduksjonen i  $VO_{2max}$  var litt større i foreliggende studie sammenlignet med studien til Larsen et al (1997). Dette kan skyldes tidsperspektivet på valg av postoperativ test og utvalget i studien. Det var blant annet stor forskjell på antall personer inkludert i pulmektomigruppen (41) sammenlignet med lobektomigruppen (16).

Pelletier et al (1990) undersøkte effekten av lobektomi og pulmektomi på  $VO_{2max}$  hos 47 pasienter. Lobektomigruppen ble undersøkt i gjennomsnitt 73 dager postoperativt,

mens pulmektomigruppen ble undersøkt i gjennomsnitt 62 dager etter operasjon.  $VO_{2max}$  var signifikant redusert med henholdsvis 20% i lobektomigruppen, og 28% i pulmektomigruppen (Pelletier et al., 1990). Foreliggende studie samsvarte bra med lobektomigruppen i denne studien, mens pulmektomigruppen imidlertid hadde litt større reduksjon. Derimot var det en stor svakhet i studien med at den postoperative evalueringen var utført over et ganske vidt spekter av tid (26-200 dager). Dette vanskeliggjør direkte sammenligning av studiene.

Nezu et al (1998) så på  $VO_{2max}$  hos 82 lobektomi- og pulmektomipasienter tre måneder og mer enn seks måneder etter operasjon for lungekreft. I lobektomigruppen var  $VO_{2max}$  signifikant redusert tre måneder etter operasjon. De økte etter mer enn seks måneder postoperativt, men nådde aldri preoperative verdier. Sammenlignet med preoperative verdier var reduksjonen etter seks måneder for lobektomigruppen og pulmektomigruppen på henholdsvis 13% og 28%. Bedringen i  $VO_{2max}$  etter lobektomi kunne skyldes utvidelse i det som gjensto av lungen på den opererte siden (Nezu et al., 1998). Reduksjonen i foreliggende studie var større sammenlignet med studien til Nezu et al (1998), men derimot mindre i forhold til pulmektomigruppen. Variasjonene kan sannsynligvis tilskrives valg av metode og særlig tidspunkt for posttest. Det var også stor forskjell i antall personer inkludert i pulmektomigruppen (20) sammenlignet med lobektomigruppen (62).

To studier har sett på endring i  $VO_{2max}$  etter lobektomi hos pasienter med KOLS (Bobbio et al., 2005 & Kushibe et al., 2008). Bobbio et al (2005) undersøkte 11 lobektomipasienter tre måneder etter operasjon for lungekreft.  $VO_{2max}$  var redusert signifikant med henholdsvis 21% (Bobbio et al., 2005). Denne studien samsvarte bra med foreliggende studie når det gjaldt reduksjon i  $VO_{2max}$ . Imidlertid som i foreliggende studie var det få pasienter inkludert, noe som må ses på som en svakhet. Årsaken til at studien til Bobbio et al (2005) fant lik reduksjon som i foreliggende studie selv tre måneder etter operasjon, kan være at samtlige pasienter hadde KOLS mot bare fem pasienter i foreliggende studie.

Kushibe et al (2008) undersøkte effekt av lobektomi på  $VO_{2max}$  hos pasienter med og uten KOLS, seks til tolv måneder etter operasjon. Forsøkspersonene besto av pasienter uten KOLS (N-gruppen), pasienter med mild KOLS (M-gruppen), og pasienter med

moderat til fremtredende KOLS (S-gruppen). M-gruppen hadde størst reduksjon i  $VO_{2max}$  etter operasjon med 12%, 10% i S-gruppen og 9% i N-gruppen. Årsaken til at pasienter med moderat til kraftig KOLS og med lavere preoperativ  $FEV_1$  i prosent av forventet verdi opplevde en mindre reduksjon i  $VO_{2max}$ , er derimot ikke avklart (Kushibe et al., 2008). Studien viste mindre reduksjon i  $VO_{2max}$  sammenlignet med foreliggende studie. Dette var nok grunnet forskjell i metode og valg av tid på postoperative målinger. Det var blant annet store forskjeller mellom antall personer inkludert i gruppen uten KOLS (70) sammenlignet med de to andre gruppene (henholdsvis 16 og 14).

#### 5.2.5.2 Avbrytelsesfaktor under belastning

Etter operasjon oppga 70% av pasientene at dyspné var ledende årsak til avbrytelse under belastning. Pustereserven (BR) som var beregnet ved måling av MVV, økte hos fem av pasientene fra før til etter operasjon med 4-30%. Gjennomsnittlig var det en økning på 10%, men denne endringen var imidlertid ikke signifikant. Dette tydet på at belgfunksjonen trolig ikke var begrensende for  $VO_{2max}$  (McArdle et al., 2010).

Reduksjonen i  $VO_{2max}$  skyldes mest sannsynlig redusert gassutvekslingsareal (Bolliger et al., 1996) og/eller inaktivitet etter operasjon. Ved sistnevnte tyder dette på at pasienten bør begynne tidligere med opptrening. Det er kun én studie som har studert endring i BR fra før til etter operasjon (Nezu et al., 1998). BR var ikke endret hos lobektomipasientene men imidlertid redusert hos pulmektomipasientene (Nezu et al., 1998). Studien samsvarte bra med foreliggende studie med hensyn til lobektomipasientene og dette kan være grunnet at kun tre av pasientene i foreliggende studie hadde gjennomgått pulmektomi.

Fire av studiene inkludert i denne undersøkelsen har sett på hva som var årsak til avslutning under belastning (Bolliger et al., 1996, Bobbio et al., 2005, Pelletier et al., 1990 & Nezu et al., 1998). I studiene til både Bolliger et al (1996) og Nezu et al (1998) opplevde flertallet i lobektomigruppen at de måtte avslutte belastning grunnet muskulær tretthet. Derimot i pulmektomigruppen var ledende årsak til avslutning av test dyspné som samsvarte med foreliggende studie (Bolliger et al., 1996 & Nezu et al., 1998) Studien til Bobbio et al (2005) på KOLS-pasienter etter lobektomi viste også at hovedfaktor for avslutning av belastning var dyspné, noe som er vanlig hos KOLS-pasienter (Bobbio et al., 2005). Pelletier et al (1990) fant imidlertid at en kombinasjon



av dyspné og muskulær tretthet var hovedfaktor for begrensning under belastning for både lobektomi- og pulmektomigruppen (Pelletier et al., 1990).

### **5.2.6 Aktivitetsnivå postoperativt sammenlignet med normalbefolkning**

Lungekreftpasientene hadde i gjennomsnitt lavere verdier enn normalbefolkningen målt i prosent av forventet verdi, med henholdsvis 88% i skritt pr. dag og 51% i tellinger pr. minutt. Aktivitetsnivået var imidlertid bare signifikant lavere ved tellinger pr. minutt og ikke i steg pr. dag sammenlignet med den norske befolkning. Forskjellene mellom deltakerne i foreliggende studie var på den annen side forholdsvis store, og verdiene varierte fra henholdsvis 33-159% av forventet verdi i steg pr. dag, og med 18-69% i tellinger pr. min. Foreliggende studie viste at pasientene var inaktive 88.81% av dagen, mens friske norske er inaktive 38% av dagen. Når det kom til lett aktivitet, der de utøvde aktivitet som ikke økte hjertefrekvensen noe særlig, tilbrakte pasientene 9.73% av dagen med denne type aktivitet, sammenlignet med 19.8% hos friske norske. Imidlertid ble kun en ytterst liten del av dagen brukt på aktiviteter av moderat eller hard intensitet som økte hjertefrekvensen i betydelig grad, både hos pasientene og i normalbefolkningen. Verdiene for moderat intensitet og hard intensitet hos pasientene varierte med henholdsvis 0.5-3% og 0-0.05%. Pasientene som hadde høyest prosentandel i disse kategoriene var karakteristisk sett de med høyest  $VO_{2max}$ , uten KOLS og gjennomgått lobektomi.

De store forskjellene funnet mellom pasientene og den norske befolkning kan skyldes ulike faktorer. Først og fremst var pasientene nylig operert for lungekreft som medførte redusert lungefunksjon og  $VO_{2max}$ , noe som sannsynligvis har hatt stor påvirkning på aktivitetsnivået til pasientene. Lavere aktivitetsnivå hos lungekreftpasientene sammenlignet med den norske befolkning, kan også skyldes at fem av de 10 pasientene hadde KOLS, og dermed en begrenset evne til aktivitet grunnet blant annet dyspné eller tretthet (Todd et al., 2008 & Wasserman et al., 2005). Dette ble særdeles tydelig ved at 70% av pasientene avsluttet belastning etter operasjon grunnet dyspné (se Tabell 8). Brystsmerter etter operasjon grunnet den helende prosessen av thoraxveggen, kan også ha bidratt til ytterligere redusert aktivitetsnivå hos pasientene (Bolliger et al., 1996).

Studien til Helsedirektoratet (2009) brukte utelukkende aktivitetsmåleren ActiGraph GT1M, mens foreliggende studie også tok i bruk Actigraph GTRX+. Da det som nevnt

tidligere ikke foreligger publiserte studier som har sammenlignet de to typene akselerometre, er det umulig å vite hva slags påvirkning dette har hatt på resultatet totalt sett. Studien til Helsedirektoratet (2009) satte krav om at hver dag måtte bestå av minst åtte timer aktivitetsregistrering og totalt minst tre dager med godkjente aktivitetsregistreringer for at den skulle være gyldig og dermed inngå i analysene. Foreliggende studie hadde imidlertid krav om 10 timer registrering hver dag, samt fire dager med godkjente aktivitetsregistreringer for å bli ansett som gyldig. Det er imidlertid uklart hvor mye dette har spilt inn i den totale analysen.

### **5.3 Videre forskning**

Det pågår nå en studie (FALC) som omfatter en lengre oppfølgingsperiode, i tillegg til inklusjon av flere deltakere, som bedre kan klargjøre og bekrefte foreliggende funn i lungefunksjon, arbeidskapasitet og aktivitetsnivå etter operasjon for lungekreft. Det vil også være interessant å se på forskjeller hos pasienter med og uten KOLS og etter type operasjon som er utført. Kunnskap om disse funksjonelle endringene vil være nyttig ved preoperativ vurdering og påfølgende livskvalitet hos lungekreftpasienter, spesielt med tanke på å finne årsaksforhold til redusert funksjonsnivå etter operasjon. Man kan da lettere veilede disse pasientene med hensyn til rehabilitering.

## 6.0 Konklusjon

Den foreliggende undersøkelsen viste at lungefunksjonen til pasienter som skal opereres for ikke-småcellet lungekreft gjennomsnittlig er lavere i forhold til normalverdier, med unntak av forsert vitalkapasitet (FVC). Dette skyldes hovedsakelig ulik grad av KOLS og emfysem hos pasientene.

Det maksimale oksygenopptaket ( $VO_{2max}$ ) til pasientene før operasjon er gjennomsnittlig 19% lavere sammenlignet med den norske befolkning. Dette kan trolig forklares med inaktivitet, KOLS og emfysem i forskjellig grad hos pasientene.

$VO_{2max}$  og lungefunksjon ( $FEV_1$  og  $DL_{CO}$ ) hos lungekreftpasienter er gjennomsnittlig redusert med henholdsvis 22%, 21%, og 20% ca fem uker etter operasjon. Predikerte postoperative verdier samsvarer gjennomsnittlig med reelle verdier men med individuelle store forskjeller.

Nyopererte lungekreftpasienter er gjennomsnittlig halvparten så aktive sammenlignet med den norske befolkning for øvrig.

---

## Litteraturliste

- Ali, J., Warren, S. & Levitzky, M. (2005). *Pulmonary pathophysiology*. (2nd ed.).  
USA: McGraw-Hill
- Armstrong, P., Congleton, J., Fountain, S.W., Jagoe, T., McAuley, D.F., MacMahon,  
J. ... Muers, M.F. (2001). BTS guidelines. Guidelines on the selection of patients  
with lung cancer for surgery. *Thorax*, 56, 89-108.
- Benzo, R., Kelley, G.A., Recchi, L., Hofman, A. & Scieurba, F. (2007). Complications  
of lung resection and exercise capacity: A meta-analysis. *Respiratory Medicine*,  
101, 1790-1797.
- Balke, B & Ware, R.W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air Force  
personnel. *US Armed Forces and Medicine Journal*, 10, 675-688.
- Blair, S.N., Kohl, H.W. 3rd., Paffenberger, R.S.Jr., Clark, D.G., Cooper, K.H. &  
Gibbons, L.W. (1989). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective  
study of healthy men and women. *Journal of the American Medical Association*,  
262, 2395-2401.
- Bobbio, A., Chetta, A., Carbognani, P., Internullo, E., Verduri, A., Sansebastiano, G.  
...Olivieri, D. (2005). Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary  
exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection. *European  
Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 28, 754-758.
- Bolliger, C.T., Jordan, P., Solèr, M., Stultz, P., Tamm, M., Whyser, C.H. ... Perruchoud,  
A.P. (1996). Pulmonary function and exercise capacity after lung resection.  
*European Respiratory Journal*, 9, 415-421.
- Borg, G (1970). Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scandinavian  
Journal of Rehabilitation Medicine*. 2-3, 92-98.

- Bouchard, C., Blair, S.N. & Haskell, W. (2007). *Why Study Physical Activity and Health?* In: Bouchard, C., Blair, S.N. & Haskell, W.L. (red) *Physical Activity and Health*. Champaign, IL 3-19.
- Bousamra, M., Presberg, K.W., Chammas, J.H., Tweddell, J.S., Winton, B.L., Bielefeld, M.R. ...Wetstein, L. (1996). Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. *The Annals of Thoracic Surgery*, 62, 968-975.
- Brage, S., Wedderkopp, N., Franks, P.W., Andersen, L.B., & Froberg, K. (2003). Reexamination of validity and reability of the CSA monitor in walking and running. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 35, 1447-1454.
- Bray, F., Grimsrud, T.K., Haldorsen, T., Johannesen, T.B., Johansen, A. & Langseth, H. (2008). *Cancer in Norway 2008. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*.
- Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C.T., Rocco, G., Sculier, J-P Varela, G. ...Goldman, L. (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal*, 34, 17-41.
- Cameron, J.D., Stevenson, I., Reed, E., McGrath, B.P., Dart, A.M. & Kingwell, B.A. (2004). Accuracy of automated auscultatory blood pressure measurements during supine exercise and treadmill stress electrocardiogram testing. *Blood Pressure Monitor*, 9, 269-275.
- Caspersen, C.J., Powell, K.E. & Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100, 126-131.
- Cooper, C.B. & Storer, T.W. (2001). *Exercise testing and interpretation. A practical approach* (1st ed.). Cambridge: Cambridge University Press

- Corder, K., Brage, S. & Ekelund, U. (2007). Accelerometers and pedometers: methodology and clinical application. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 10, 597-603.
- Cotes, J.E., Chinn, D.J. & Miller, M.R. (2006). *Lung function*. (6th ed.). Massachusetts: Blackwell Publishing.
- Doll, R. (1978). Atmospheric pollution and lung cancer. *Environmental Health Perspectives*, 22, 23-31.
- Duncan, G.E., Howley, E.T. & Johnson, B.N. (1997). Applicability of VO<sub>2max</sub> criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 29, 273-278.
- Ferguson, M.K. & Vigneswaran, W.T. (2008). Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 85, 1158-1165.
- Ferguson, M.K., Little, L., Rizzo, L., Popovich, K.J., Glonek, G.F. & Leff, A. ...Little, A.G. (1988). Diffusion capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 96, 894-900.
- Freedson, P.S., Melanson, E. & Sirard, J. (1998). Calibration of the computer science and applications, Inc. Accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30, 777-781.
- Giæver, P. (2008). *Lungesykdommer* (2nd ed.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Hagstrømer, M., Oja, P. & Sjøstrøm, M. (2007). Physical activity and inactivity in an adult population assessed by accelerometry. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 1502-1508.
- Haugen, A.A. (1998). Lungekreft. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 118, 2362-

2365.

Helsedirektoratet (2009). *Fysisk aktivitet blant voksne og eldre i Norge. Resultater fra en kartlegging i 2008 og 2009*. Oslo: Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet (2010). *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge. Resultater fra en kartlegging i 2009-2010*. Oslo: Helsedirektoratet.

Howley, E.T. (2001). Type of activity: Resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33, 364-369.

Issekutz, B., Birkhead, N.C. & Rodahl, K. (1962). The use of respiratory quotients in assessment of aerobic work capacity. *Journal of Applied Physiology*, 17, 47-50.

Jones, L.W., Eves, N.D., Haykowsky, M., Joy, A.A. & Douglas, P.S. (2008). Cardiorespiratory exercise testing in clinical oncology research: systemic review and practice recommendations. *The Lancet Oncology*, 9, 757-765.

Jones, L.W., Eves, N.D., Peterson, B.L., Garst, J., Crawford, J., West, M.J. ...Douglas, P.S. (2008). Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients. A pilot study. *American Cancer Society*, 3430-3439.

Jørgensen, T., Andersen, L.B., Froberg, K., Maeder, U., Huth Smith, L.V. & Aadahl, M. (2009). Position statement: Testing physical condition in a population – how good are the methods? *European Journal of Sport Science*, 9, 257-267.

Kushibe, K., Kawaguchi, T., Kimura, M., Takahama, M., Tojo, T. & Taniguchi, S. (2008). Exercise capacity after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 7, 398-401.

Kushibe, K., Kawaguchi, T., Kimura, M., Takahama, M., Tojo, T. & Taniguchi, S.



- (2008). Changes in ventilatory capacity, exercise capacity, and pulmonary blood flow after lobectomy in patients with lung cancer- which lobectomy has the most loss in exercise capacity? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 7, 1011-1014
- Larsen, K.R., Svendsen, U.G., Milman, N., Brenoe, J. & Petersen, B.N. (1997). Cardiopulmonary function at rest during exercise after resection for bronchial carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, 64, 960-964.
- Law, M.R. (1990). Genetic predisposition to lung cancer. *British Journal of Cancer*, 61, 195-206.
- Lee, D.C., Sui, X., Ortega, F.B., Kim, Y.S., Church, T.S., Winett, R.A. ...Blair, S.N. (2009). Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *British Journal of Sports and Medicine*, 45, 504-510.
- Loewen, G.M., Watson, D., Kohman, L., Herndon, J.E. 2nd., Shennib, H., Kernstine, K. ...Green, M. (2007). Preoperative exercise VO<sub>2</sub> measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9238. *Journal of Thoracic Oncology*, 2, 619-625.
- MacIntyre, N., Crapo, R.O., Viegi, G., Johnson, D.C., van der Grinten, C.P.M., Brusasco, V. ...Wanger, J. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 26, 720-735.
- Markos, J., Mullan, B.P. & Hillman, D.R. (1989). Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *American Review of Respiratory Disorders*, 139, 902-910.
- McArdle, W.D., Katch, F.I. & Katch, V.L. (2010). *Exercise physiology: Energy, Nutrition and Human Performance* (7th ed.). Baltimore: Williams & Wilkins.

- Midthun, D.E. & Jett, J.R. (2004). *Lung Tumors*. I: Albert, R.K., Spiro, S.G. & Jett, J.R. *Clinical Respiratory Medicine* (2nd ed.). Philadelphia: Mosby.
- Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A. ...Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26, 319-338.
- MHRA Blood Gas Analyser Survey. (2004).
- National Cancer Institute. (2006).
- Nezu, K., Kushibe, K., Tojo, T., Takahama, M. & Kitamura, S. (1998). Recovery and lomotations of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest*, 113, 1511-1516.
- Nonin Medical Inc. (2005). *Pulse Oximetry 8600 Series. Proven reliability and performance*.
- Oga, T., Nishimura, K., Tsukino, M., Sato, S. & Hajiro T. (2003). Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167, 544-549.
- Partridge, M.R. (2006). *Lung cancer (and other intrathoracic malignancies)*. I: *Respiratory Medicine* (1st ed.). London: Manson Publishing.
- Pellegrino, P., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R.O., Burgos, F., Casaburi, R. ...Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26, 948-968.
- Pelletier, C., Lapointe, L. & LeBlanc, P. (1990). Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax*, 45, 497-502.
- Pereira, M.A., FitzerGerald, S.J., Gregg, E.W., Joswiak, M.L., Ryan, W.J., Suminski,

- R.R. ...Zmunda, J.M. (1997). A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29, 1-205.
- Pescatello, L.S., Thompson, P., Arena, R. & Riebe, D. (1995). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. (9th ed.). Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Pierce, R.J., Copland, J.M., Sharpe, K. & Barter, C.F. (1994). Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *American Journal of Respiratory Critical Care and Medicine*, 150, 947-955.
- Pieretti, P., Alifano, M., Rouche, N., Vincenzi, M., Forti Parri, S.N. & Zackova, M. ...Zanello, M. (2006). Predictors of an appropriate admission to an ICU after a major pulmonary resection. *Respiration*, 73, 157-165.
- Poonyagariyagorn, H. & Mazzone, P.J. (2008). Lung cancer: Preoperative pulmonary evaluation of the lung resection candidate. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 29, 271-284.
- Roison, R.R., Anzueto, A., Bourbeau, J., deGuia, T.S., Hui, D.S.C. & Jenkins, C. ...Vogelmeier, C. (2010). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.
- Rostad, H., Naalsund, A., Norstein, J., Jacobsen, R. & Aaløkken, T.M. (2002). Er behandlingen av lungekreft i Norge god nok? *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 23.
- Rostad, H., Strand, T.E., Langmark, F. & Naalsund, A. (2008). Lungekreft uten spredning- blir alle pasienter med respektabel tumor operert? *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 8, 920-923.
- Rostad, H., Naalsund, A., Strand, T.E., Jacobsen, R., Talleraas, O. & Norstein, J.

- (2005). Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 27, 325-328.
- Sand, O., Sjaastad, Ø.V. & Haug, E. (2002). *Menneskets fysiologi*. (1st ed.). Oslo: Gyldendal
- Sandvik, L., Erikssen, J., Thaulow, E., Erikssen, G., Mundal, R. & Rodahl, K. (1993). Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *The New England Journal of Medicine*, 328, 533-537.
- Santini, M., Fiorello, A., Vicidomini, G., Di Crescenzo, V.G. & Laperuta, P. (2007). Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. *The Journal of thoracic and Cardiovascular Surgery*, 55, 391-394.
- Shephard, R.J. (1984). Tests of maximum oxygen intake. A critical review. *Sports Medicine*, 1, 99-124.
- Standardized lung function testing. Official statement of the european respiratory society. (1993). *European Respiratory Journal-Supplements*, 16, 1-100.
- Statens strålevern. (2010). *Radon*.
- Strand, T. (2008). A population-based study of lung cancer in Norway: Epidemiological aspects and evaluation of surgical treatment. *Kreftregisteret*.
- Strand, T.E., Rostad, H., Damhuis, R.A.M. & Norstein, J. (2007). Risk factors for 30-day mortality after resection of lungcancer and prediction of their magnitude. *Thorax*, 62, 991-997.
- Sundstrøm, S., Bremnes, R. & Aasebø, U. (2003). *Cytostatika*. Oslo: Universitetet i Oslo. Medisinske fakultet.
- Sundstrøm, S., Wist, E., & Aasebø, U. (1999). *Cytostatica. Lungekreft*. Oslo: Institutt for Farmakoterapi

- SunTech Medical Instruments Inc. *Tango Operation Manual. Accurate, handsfree monitoring for stress and exercisetesting.*
- Surgeon General. (1996). *Physical Activity and Health. A report of the Surgeon General.* Pittsburgh: US Department of Health and Human Services.
- Taylor, H.L., Buskirk, E. & Henschel, A. (1955). Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *Journal of Applied Physiology*, 8, 73-80.
- Thomas, J.R., Nelson, J.K. & Silverman, S.J. (2005). *Research Methods in Physical Activity.* Champaign, IL. Human Kinetics, 1-455.
- Todd, D.C., McIvor, R.A., Pugsley, S.O. & Cox, G. (2008). Approach to chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Canadian Family Physician*, 54, 706-711.
- Troiano, R.P., Berrigan, D., Dodd, K.W., Masse, L.C., Tilert, T. & MacDowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40, 181-188.
- Viasys Healthcare. (2000). *Technical spesification.*
- Wagner, P.D. (2000). New ideas on limitations to  $VO_{2max}$ . *Exercise in Sports and Science Review*, 28, 10-40.
- Wang, J.S. (2003). Relationship of predicted postoperative product to postpneumonectomy cardiopulmonary complications. *Journal of the Chinese Medical Association*, 66, 643-654.
- Wang, J.S. (2003). Relationship of carbon monoxide pulmonary diffusion capacity to postoperative cardiopulmonary complications in patients undergoing pneumonectomy. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 19, 437-446.

- Wanger, J., Clausen, J.L., Coates, A., Pedersen, O.F., Brusasco, V. & Burgos, F. ...Viegi, G. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*, 26, 511-522.
- Weisman, I.M. (2001). Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2, 116-125.
- Wasserman, K., Hansen, J.E., Sue, D.Y., Stringer, W.W. & Whipp, B.J. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications*. (4th ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Welk, G.J., Schaben, J.A. & Morrow, J.R. (2004). Reliability of accelerometry-based activity monitors: A generalizability study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36, 1637-1645.
- Wilmore, J.H., Costill, D.L. & Kenney, W.L. (2008). *Physiology of sport and exercise*. (4th ed.). United States: Human Kinetics.
- World Health Organization. (2008). *International agency for research on cancer*.
- World medical association declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subjects*. (2008).
- Åstrand, P.O., Rodahl, K., Dahl, H.A. & Strømme, S.B. (2003). *Textbook of work physiology*. (4th ed.). New York: Human Kinetics.



## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

### *Kardiorespiratorisk form og effekt av rehabilitering etter operasjon for lungekreft*

#### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie som har til hensikt å undersøke forandring i lungefunksjon og fysisk kapasitet etter operasjon for lungekreft, samt studere effekt av trening og rehabilitering etter operasjon.

Du er nå under vurdering eller vurdert til operasjon for lungekreft, planlagt gjennomført en av de nærmeste dagene. Operasjonen vil medføre endring i lungefunksjonen din, samt evnen til å mette blodet med oksygen. Dette kan påvirke pusten og kondisjonen etter operasjonen. Man har imidlertid liten kunnskap om sammenhengen mellom mengde lungevev som må fjernes og tap av funksjon. Samtidig vet man at trening og rehabilitering har vist god effekt på overlevelse og økt livskvalitet, men dette er ikke studert eller forsøkt tidligere hos pasienter som er operert for lungekreft. Derfor ønsker vi å invitere deg til deltakelse i et forskningsprosjekt som går ut på å studere endringer i lungefunksjon og kondisjon etter operasjon, samt undersøke om trening og rehabilitering kan ha positiv effekt på arbeidskapasitet og livskvalitet. Det er Oslo Universitetssykehus som er ansvarlig for studien. Den gjennomføres i samarbeid med Norges idrettshøgskole.

#### **Hva innebærer studien?**

Studien innebærer at du må møte til en utvidet helseundersøkelse tre ganger i løpet av de neste seks månedene. Første undersøkelse vil bli foretatt før operasjon, den andre ca fire uker etter operasjon og den tredje etter ca 6 mnd. Helseundersøkelsen omfatter en grundig måling av lungefunksjonen samt gange på tredemølle fra lett til tung belastning for bestemmelse av arbeidskapasitet. Man vil under belastningen også måle pusteevne og studere oksygenopptaket i lungene. Det vil bli tatt en enkel blodprøve fra fingertuppen for måling av melkesyrenivå og blodprosent. I forbindelse med helseundersøkelsen vil man også måle kroppssammensetning for vurdering av størrelsen på muskelmassen. Målingen foregår liggende ved at en maskin skanner kroppen i ca fem minutter, og hensikten er å se hvordan muskelmassen endrer seg etter operasjon.

Ved 2. helseundersøkelse, ca fire uker etter operasjon, vil du bli tilfeldig trukket ut til deltakelse i enten en treningsgruppe eller en kontrollgruppe. Treningsgruppen skal trene tre ganger pr uke i ca 20 uker hvor hovedmålet er å øke kondisjon og muskelstyrke. Treningen vil foregå individuelt med personlig trener og fysioterapeut og i mindre grupper bl.a. sammen med andre opererte lungekreftpasienter. Man vil starte forsiktig og intensiteten vil være tilpasset eget funksjonsnivå basert på testresultatet etter operasjon og rekonvalesens. Deretter vil intensiteten øke både med tanke på kondisjon og muskelstyrke. Ca 6 mnd etter operasjon gjennomføres den siste helseundersøkelsen. Kontrollgruppen vil følge sykehusets vanlige rutine etter operasjon for lungekreft, og vil ikke få tilbud om trening. Kontrollgruppen deltar for øvrig i alle undersøkelser på sykehuset.

Etter operasjon vil du ved to anledninger registrere dagligdags aktivitetsnivå over en uke. Dette vil foregå ved at du bærer en aktivitetsmåler (skritteller) festet til livet og som registrerer bevegelse. Du må også fylle ut et spørreskjema vedrørende fysisk aktivitet, kosthold og røykevaner, symptomer og plager i forbindelse med sykdomsløpet, samt hvordan du har det i tiden før og etter operasjon (livskvalitet).



Relevante opplysninger fra din pasientjournal vil også bli innhentet i studien. Opplysninger som registreres om deg vil være din diagnose, operasjonsforløp, lungefunksjonsstatus og data vedrørende fysisk form. I tillegg vil man registrere eventuelle komplikasjoner og dødsårsak under og etter operasjon koblet opp mot funksjonell status. Opplysninger om deg kan senere bli koblet med Dødsårsakregisteret og Kreftregisteret.

Hvis man i løpet av studien skulle avdekke uforutsette medisinske funn, vil legen din bli informert umiddelbart, og adekvat behandling vil straks bli igangsatt.

#### **Mulige fordeler og ulemper**

Fordelen ved deltakelse i studien er at helsetilstanden din vil bli grundig fulgt opp fra før til 6 mnd etter operasjon, og du vil få god innsikt i egen helsesituasjon gjennom behandlingen uansett hvilken gruppe du trekkes til. Trekkes du til deltakelse i treningsgruppen, vil du gjennom et strukturert treningsprogram få mulighet til å bedre din fysiske form, med de gunstige innvirkninger vi mener dette kan ha på mange kroppslige funksjoner. Du vil også få tildelt en personlig treningsveileder og fysioterapeut som vil følge deg tett gjennom hele treningsperioden. Trekker du tilhørighet i kontrollgruppen vil du ikke få tilbud om ukentlige treningsøkter, men vil være del av en gruppe som møtes ca hver 6. uke for samtale, informasjon og veiledning i forhold til sykdomsforløp. Uansett gruppetilhørighet vil du ha mulighet for å treffe likesinnede pasienter i samme situasjon som deg. Erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre i samme situasjon.

#### **Hva skjer med informasjonen om deg**

Alle målinger og registreringer tatt av deg og informasjonen som registreres om deg utleveres til Oslo Universitetssykehus og skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien uansett tidspunkt, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir slettet senest i 2020.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke tilbake ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling.

Studien ledes av Elisabeth Edvardsen i samarbeid med professor Ole Henning Skjønsberg og Seksjonsoverlege Fredrik Borchsenius på Lungemedisinsk avdeling. Professor Elisabet Børsheim og Professor Sigmund A. Anderssen er samarbeidspartnere fra Norges idrettshøgskole. Dersom du har spørsmål til studien eller senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte prosjektleder Elisabeth Edvardsen på tlf 922 09 595 eller 22 11 92 80.





## Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
Signert av prosjektdeltaker

-----  
Dato

## Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
Prosjektleder

-----  
Dato



**UNIVERSITETET I OSLO**  
**DET MEDISINSKE FAKULTET**

Stipendiat Elisabeth Edvardsen  
 Norges idrettshøgskole  
 Pb 4014 Ullevål stadion  
 0806 Oslo

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig  
 forskningsetikk Sør-Øst A (REK Sør-Øst A)**  
 Postboks 1130 Blindern  
 NO-0318 Oslo

Telefon: 22 84 46 66

**Dato:** 17.09.2010

E-post: [jorgen.hardang@medisin.uio.no](mailto:jorgen.hardang@medisin.uio.no)

**Deres ref.:**

Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

**Vår ref.:** 2010/2008a

**2010/2008a Fysisk form og effekt av trening hos pasienter operert for lungekreft**

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional forskningsetisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i møtet 26. august 2010. Søknaden er vurdert i henhold til lov av 20. juni 2008 nr. 44, om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) kapittel 3, med tilhørende forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning av 1. juli 2009 nr 0955.

Prosjektleder: Stipendiat Elisabeth Edvardsen

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus

Et antall pasienter opereres årlig for lungekreft i Norge. Det er mangelfull kunnskap om hvordan operasjonen påvirker lungefunksjon og dermed generell funksjonsstatus og livskvalitet. Det er også lite kunnskap om disse pasientenes fysiske aktivitetsnivå og om effekt av tilpasset trening. I denne studien vil man studere pasientene før og etter operasjon med de best tilgjengelige metoder. En intervensjonsgruppe vil få trening mens en annen gruppe fungerer som kontroll. Nydiagnostiserte pasienter med operabel lungekreft ved Oslo universitetssykehus og Akershus universitetssykehus vil bli forespurt om å delta i prosjektet. Det er utarbeidet et informasjonsskriv med samtykkeerklæring etter vanlig standard.

Data skal innhentes i prosjektet ved undersøkelser, testing og ved bruk av spørreskjemaet "Lungekreftstuiden".

En belastning for pasientene kan ligge i å måtte gjennomgå prøve for å finne maks O2-opptak. Ellers vurderes deltakelse i prosjektet å ha få ulemper i forhold til nytten for den enkelte og for fordelene med å få ny kunnskap om rehabilitering av denne pasientgruppen.

Komiteen har vurdert prosjektet. Det kan være et problem at kontrollgruppen ikke får den intervensjonen som en mener det er sannsynlig kan ha en positiv effekt. Men i og med at det ikke finnes noen etablert kunnskap, og at formålet med prosjektet er å finne ut om det har noen effekt, må det være akseptabelt å ha en kontrollgruppe som ikke får det samme tilbudet. Det blir også greit gjort rede for fordelingen til de to gruppene i informasjonsskrivet.

Vedtak:

Komiteen godkjenner at prosjektet gjennomføres i samsvar med det som framgår av søknaden

Dersom det skal gjøres endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter

**UNIVERSITETET I OSLO**  
**Det medisinske fakultet**

**Side 2 av 2**

innenfor helse- og omsorgssektoren». Personidentifiserbare data slettes straks det ikke lenger er behov for dem og senest ved prosjektets avslutning.

Godkjenningen gjelder til 30.6.2012. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, se helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Vennligst oppgi vårt saksnummer/referansennummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)  
Professor  
Leder

Jørgen Hardang  
Komitésekretær

Kopi: [o.h.skjonsberg@medisin.uio.no](mailto:o.h.skjonsberg@medisin.uio.no), [godkjenning@rikshospitalet.no](mailto:godkjenning@rikshospitalet.no)

Testprotokoll på tredemølle ved modifisert Balke protokoll.

<b>Trinn</b>	<b>Antall minutter</b>	<b>Stigningsgrad (%)</b>	<b>Hastighet (km·t<sup>-1</sup>)</b>			
<i>Tilvenning</i>	<i>2 - 7</i>	<i>0</i>	<i>Gradvis opp til startbelastning</i>			
1	4	4	4,8	3,8	2,8	1,8
2	1	6	4,8	3,8	2,8	1,8
3	1	8	4,8	3,8	2,8	1,8
4	1	10	4,8	3,8	2,8	1,8
5	1	12	4,8	3,8	2,8	1,8
6	1	14	4,8	3,8	2,8	1,8
7	1	16	4,8	3,8	2,8	1,8
8	1	18	4,8	3,8	2,8	1,8
9	1	20	4,8	3,8	2,8	1,8
10	1	20	5,3	4,3	3,3	2,3
11	1	20	5,8	4,8	3,8	2,8
12	1	20	6,3	5,3	4,3	3,3
13	1	20	6,8	5,8	4,8	3,8
14	1	20	7,3	6,3	5,3	
15	1	20	7,8	6,8		
16	1	20	8,3			



