

**Silje Rustad**

# Aerob kapasitet, lungefunksjon og aktivitetsnivå hos lungekreftpasienter operert ved video-assistert torakoskopi vs torakotomi kirurgi

En prospektiv studie

**Masteroppgave i idrettsvitenskap**

Seksjon for idrettsmedisinske fag

Norges idrettshøgskole, 2012



## Sammendrag

### Bakgrunn:

Video-assistert toraskopisk kirurgi (VATS) har økt i popularitet de siste årene ved utførelse av lobektomi reseksjon hos pasienter med lungekreft. Pasienter som har gjennomgått VATS har vist å ha mindre smerter, kortere sykehusopphold, mindre blodtap og bedre postoperativ lungefunksjon enn pasienter som har gjennomgått torakotomi. Forut for denne studien er det ikke funnet noen undersøkelser som har sammenlignet endring i maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) mellom disse to kirurgimetodene. Dette til tross for at  $VO_{2max}$  har vist seg å være den viktigste faktor for prediksjon av mortalitet og ko-morbiditet hos denne pasientgruppen. Videre er kunnskap om pasientens aktivitetsnivå etter operasjon fraværende. Hensikten med den foreliggende studien var derfor å sammenligne endring i lungefunksjon ( $FEV_1$ ,  $DLco$ ), og  $VO_{2max}$  samt kartlegge pasientens fysiske aktivitetsnivå hos nyopererte lungekreftpasienter som har gjennomgått VATS og torakotomi.

### Metode:

37 pasienter (menn = 13) med ikke-småcellet lungekreft gjennomgikk lobektomi med VATS (n=10) eller torakotomi. Lungefunksjon og  $VO_{2max}$  ble målt før og fire til seks uker etter operasjon. Kartlegging av aktivitetsnivå ble utført fem til syv uker etter operasjon ved bruk av avansert akselerometer i syv påfølgende dager. Mann-Whitney analyse ble benyttet for å undersøke forskjeller i lungefunksjon og  $VO_{2max}$  mellom VATS og torakotomi. Statistisk signifikant ble satt til  $p \leq 0.05$ .

### Resultater:

Etter operasjon hadde VATS-gruppen en signifikant lavere reduksjon i forsert vitalkapasitet, ventilatorisk kapasitet og  $VO_{2max}$  på henholdsvis 11 % ( $p=0.04$ ), 16 % ( $p=0.006$ ) og 15 % ( $p=0.008$ ). Videre var det grensesignifikant lavere reduksjon i  $FEV_1$  på 14 % ( $p=0.055$ ), men ingen forskjell i diffusjonskapasitet mellom gruppene, (VATS 27 % vs torakotomi 26 %). VATS pasientene hadde 13 % høyere aktivitetsnivå målt som skritt per dag og tilsvarende høyere intensitet uttrykt som tellinger per minutt, dog

ikke signifikant ( $p = 0.448$ ). Det var imidlertid store individuelle forskjeller i aktivitetsnivået uavhengig av gruppe.

**Konklusjon:**

Pasienter som gjennomgikk VATS synes å bevare lungefunksjonen mht belgfunksjonen og det maksimale oksygenopptaket langt bedre enn pasienter som gjennomgikk torakotomi. Pasienter kvalifisert for VATS kan synes å stille med et bedre utgangspunkt under den preoperative vurderingen. Antallet er imidlertid for lavt til å trekke sikre konklusjoner, og bør således tolkes med varsomhet.

---

## Abstract

### Background:

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is gaining popularity as a technique for performing lobectomy in lung cancer. Those patients undergoing VATS have shown to have lesser pain, shorter hospital stay, lesser blood loss and better pulmonary function postoperatively than those patients that have undergone thoracotomy. We have not been able to find any study that has compared these surgery methods in relation to changes in oxygen uptake and physical activity level in patients undergoing lung cancer surgery. The aim of the study was therefore to compare pulmonary function, cardiorespiratory fitness ( $VO_{2max}$ ) and physical activity level between VATS and thoracotomy among lung cancer patients.

### Subjects and Methods:

37 patients (male =13) with non-small lung cancer underwent either VATS (n=10) or open thoracotomy. Pulmonary function and  $VO_{2max}$  was measured before and four to six weeks after surgery. In addition, physical activity was measured about six weeks after surgery with Actigraf for seven consecutive days. Mann-Whitney U test was used to examine differences in lung function and  $VO_{2max}$  between VATS and thoracotomy. P values of  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

### Results:

Postoperative had VATS patients significantly lower reduction in forced vital capacity, ventilator capacity and  $VO_{2max}$ , respectively 11 % (p=0.04), 16 % (p=0.006) and 15 % (p=0.008). Moreover, the reduction value in  $FEV_1$  was on the significance limit (14%, p=0.055). There was no difference in change in diffusion capacity between the groups (27% VATS vs thoracotomy 26 %). VATS patients showed 13 % higher activity levels measured as steps per day and correspondingly higher intensity expressed as counts per minute, although not significant (p=0.448). However, there were large individual differences in activity level in both groups.

**Conclusion:**

Patients undergoing VATS appear to preserve lung function and the maximum oxygen uptake better than patients undergoing thoracotomy. Patients' eligible for VATS seems to qualify better during the preoperative assessment. The number is however, too small to draw firm conclusions, and should therefore be interpreted with caution.

## Forord

Endelig har masteroppgaven kommet til siste side som for øvrig nesten er den første siden i oppgaven☺. Disse årene har vært utrolig inspirerende, lærerrike og ikke minst gøy. Og det er flere som fortjener en takk:

Den som absolutt fortjener en takk er veileder Elisabeth Edvardsen. Du har vært der fra dag en og støttet opp i nedturen og oppturen underveis i oppgaven. Dette hadde ikke gått uten deg. Jeg er glad for at jeg fikk ta del av denne studien og har fått lov til å gjøre så mye som jeg har gjort. Tror neppe jeg har lært så mye i løpet av mitt liv som jeg har lært i løpet av disse årene.

Takk til biveileder Henrik Aamodt for konstruktive tilbakemeldinger og ikke minst den faglige kirurgiske kompetanse.

En takk til hyggelig og flinke medstudenter på SIM 3☺.

Takk til Helge Moe ved Magic Art for illustrasjons bilder av operasjonsmetodene.

Og en takk til alle andre som har stilt opp for meg under denne perioden.

Silje Rustad

Oslo, 2012

## Forkortelser

Forkortelse	Beskrivelse	Måleenhet
BR	Pustereserve	%
DL <sub>co</sub>	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid	mmol·min <sup>-1</sup> ·kPa <sup>-1</sup>
EKG	Elektrokardiogram	
FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund	Liter
FVC	Forsert vitalkapasitet	Liter
Hb	Hemoglobin	mmol·L <sup>-1</sup>
HF	Hjertefrekvens	Slag ·min <sup>-1</sup>
[La <sup>-</sup> ] <sub>b</sub>	Blodlaktatkonsentrasjon	mmol·L <sup>-1</sup>
MVV	Maksimal voluntær ventilasjon	L·min <sup>-1</sup>
SpO <sub>2</sub>	Oksygenmetning i blodet	%
VE <sub>max</sub>	Maksimal ventilasjon	L·min <sup>-1</sup>
VO <sub>2</sub>	Oksygenopptak	ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> eller L·min <sup>-1</sup>



## Definisjoner og begrepsavklaringer

<b>Begrep</b>	<b>Forklaring</b>
Finochietto	Redskap som benyttes for å holde thoraxhulen åpen ved blant annet lungereseksjon
Fysisk form	Et sett av egenskaper som en person har eller tilegner seg som kan relateres til evnen å utføre fysisk aktivitet
Innsidens	Hvor mange ”nye” tilfeller av en sykdom som oppstår i en populasjon innenfor en bestemt tidsperiode
Kardiorespiratorisk form	Helserelatert komponent av fysisk form som relateres til sirkulasjon og respirasjonssystemets evne til å forsyne organismen med oksygen under fysisk aktivitet
Lobektomi	Kirurgisk fjerning av en lapp fra ett organ, for eksempel fra en lunge
Morbiditet	Sykelighet
Perioperativ	Dødsfall fra operasjonsdag til og med dag 30 etter operasjon
Postoperativ	Som finner sted etter operasjon
Preoperativ	Som finner sted før operasjon
TMN klassifisering	System som beskriver utbredelse av kreftsykdom ved diagnosepunktet og klassifiseres etter regler satt av den internasjonale kreftorganisasjonen (UICC)
Torakotomi	Operasjonsmetode ved lungereseksjon der kirurgen har

direkte innsyn i thorax. Det blir benyttet finochietto  
ribbenssperre for god tilgang inn i thorax

Video- assistert  
torakoskopisk kirurgi  
(VATS)

Definert i den foreliggende studien som 100 % monitor  
basert uten bruk av finochietto

---

## Innholdsfortegnelse

Sammendrag .....	1
Abstract.....	3
Forord .....	5
Forkortelser.....	6
Definisjoner og begrepsavklaringer.....	7
Tabelloversikt .....	12
Figuroversikt.....	13
1.0 Innledning .....	15
1.1 Problemstilling .....	16
2.0 Teori .....	17
2.1 Lungenes oppbygning og funksjon.....	17
2.1.1 Fordeling av de ulike lungevolumene.....	19
2.2 Lungefunksjon .....	20
2.2.1 Flow-volume/Spirometri .....	20
2.2.2 Ventilatorisk kapasitet.....	21
2.2.3 Diffusjonskapasitet.....	21
2.3 Cardiopulmonal exercise testing.....	24
2.3.1 Maksimalt oksygenopptak.....	24
2.3.1 Sammenheng mellom maksimalt oksygenopptak og helse.....	26
2.3.2 Fysisk aktivitet .....	26
2.4.1 Måling av fysisk aktivitet.....	27
2.5 Kreft .....	28
2.6 Lungekreft.....	29
2.6.1 Histologi.....	30
2.6.2 Risiko for utvikling av lungekreft .....	30
2.6.3 Ikke-småcellet lungekreft.....	30
2.7 Kirurgi.....	32
2.7.1 Torakotomi .....	33
2.7.2 Video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS) .....	34

---

2.8 Torakotomi vs VATS .....	37
2.8.1 Postoperative komplikasjoner, smerter og mortalitet.....	37
2.8.2 Prognose .....	38
2.8.3 Lungefunksjon hos lungekreftpasienter preoperativ og postoperativ .....	39
2.8.4 Endring i funksjonsnivå etter operasjon .....	41
2.8.5 Aktivitetsnivå ved VATS vs åpen postoperativt .....	42
2.9 Preoperativ vurdering .....	42
3.0 Metode .....	45
3.1 Etikk.....	46
3.2 Utvalg og rekruttering.....	46
3.3 Forsøksprosedyre .....	46
3.3.1 Antropometriske målinger.....	47
3.3.2 Måling av lungefunksjon.....	47
3.3.3 Belastning på tredemølle .....	49
3.4 Actigraph .....	50
3.5 Statistikk .....	50
4.0 Resultater .....	51
4.1 Lungefunksjon før operasjon .....	52
4.2 Maksimalt oksygenopptak før operasjon .....	52
4.3 Endring av lungefunksjon etter operasjon .....	52
4.4 Endring i Diffusjonskapasitet .....	54
4.5 Endring i maksimalt oksygenopptak etter operasjon .....	54
4.6 Overensstemmelse mellom estimert og observert verdi .....	57
4.7 Avbrytelsesårsaker etter belastningsundersøkelsen.....	60
4.8 Aktivitetsnivå.....	60
4.8.1 Antall skritt per dag .....	60
4.8.2 Antall tellinger per minutt .....	61
5.0 Diskusjon .....	63
5.1 Hovedfunn .....	63
5.2 Metodiske betraktninger .....	63
5.2.1 Utvalg.....	63
5.2.2 Design og forsøksprosedyre .....	64

---

5.2.3 Utstyr og analysemetoder.....	65
5.3 Diskusjon av resultater.....	66
5.3.1 Lungefunksjon før operasjon .....	67
5.3.2 Endring i lungefunksjon mellom operasjonsteknikkene .....	68
5.3.2.3 Maksimal voluntær ventilasjon .....	71
5.3.3 Endring i maksimalt oksygenopptak .....	72
5.3.4 Forskjell i aktivitetsnivå mellom VATS og torakotomi.....	75
5.4 Praktisk konsekvens.....	76
6.0 Konklusjon .....	77
Referanseliste.....	78
Vedlegg 1 .....	91

---

## Tabelloversikt

<b>Tabell 1.</b>	Tilstander hvor DLco er redusert eller forhøyet.....	20
<b>Tabell 2.</b>	Gjennomsnittlig VO <sub>2max</sub> hos norske kvinner og menn.....	22
<b>Tabell 3.</b>	Studier som har sammenlignet lungefunksjon fra før til etter operasjon...41	
<b>Tabell 4.</b>	Inklusjons og eksklusjonskriterier.....	47
<b>Tabell 5.</b>	Bakgrunnskarakteristikk av pasientene... ..	53
<b>Tabell 6.</b>	Endring av lungefunksjon og VO <sub>2max</sub> fra før til etter.....	60
<b>Tabell 7.</b>	Avbrytelsesgrunn under belastningsundersøkelsen.....	64

## Figuroversikt

<b>Figur 1.</b>	Anatomisk fremstilling av respirasjonssystemet.....	18
<b>Figur 2.</b>	Lungene med trakea, bronkier og lungelappene.....	19
<b>Figur 3.</b>	Fordeling av lungevolumene og kapasitetene.....	20
<b>Figur 4.</b>	Flow-volume kurver som viser ulike tilstander.....	21
<b>Figur 5.</b>	Diffusjon av O <sub>2</sub> og CO <sub>2</sub> mellom alveole og kapillær.....	23
<b>Figur 6.</b>	Samspill mellom hjerte, lunger og pulmonal sirkulasjon.....	25
<b>Figur 7.</b>	Fysisk aktivitetsnivå hos norske kvinner og menn.....	29
<b>Figur 8.</b>	Lunge med lungekreft i høyre overlapp.....	34
<b>Figur 9.</b>	Lunge hvor høyre overlapp er fjernet.....	34
<b>Figur 10.</b>	Illustrasjons bilde av torakotomi.....	36
<b>Figur 11.</b>	Jacobaeus og en assistent.....	37
<b>Figur 12.</b>	Utstyret Jacobaeus benyttet ved operasjon på pasienter.....	37
<b>Figur 13.</b>	Illustrasjonsbilde av video-assistert torakoskopi.....	38
<b>Figur 14.</b>	Flytskjema for vurdering av kardiopulmonal reserve.....	47
<b>Figur 15.</b>	Tidslinje over studiens løp.....	49
<b>Figur 16.</b>	Måling av flow-volume.....	51
<b>Figur 17.</b>	Måling av MVV.....	52
<b>Figur 18.</b>	Prosedyre diffusjonskapasitet.....	50
<b>Figur 19.</b>	Belastning på tredemølle.....	54
<b>Figur 20.</b>	Plassering av Actigraf.....	54
<b>Figur 21.</b>	Endring av FEV <sub>1</sub> fra før til etter operasjon.....	59
<b>Figur 22.</b>	Endring av DLco fra før til etter operasjon.....	62
<b>Figur 23.</b>	Endring av VO <sub>2max</sub> fra før til etter operasjon.....	62
<b>Figur 24.</b>	Blant-altman plot med 95 % toleransegrense for FEV <sub>1</sub> , Dlco og VO <sub>2max</sub> ved torakotomi.....	65
<b>Figur 25.</b>	Sammenheng mellom estimert og målt FEV <sub>1</sub> , Dlco og VO <sub>2max</sub> ved torakotomi.....	65

---

<b>Figur 26.</b>	Blant-altman plot med 95 % toleransegrense for FEV1, Dlco og VO <sub>2max</sub> ved VATS.....	67
<b>Figur 27.</b>	Sammenheng mellom estimert og målt FEV1,Dlco og VO <sub>2max</sub> ved torakotomi.....	67
<b>Figur 28.</b>	Aktivitetsnivå i skritt per dag mellom VATS og torakotomi.....	63
<b>Figur 29.</b>	Aktivitetsnivå angitt som tellinger per min.....	63
<b>Figur 30.</b>	Gjennomsnittlig tid brukt på inaktiv, lett og moderat aktivitet.....	64



## 1.0 Innledning

På verdensbasis får mer en 1.6 millioner påvist lungekreft hvert år. Lungekreft er således den kreftformen som tar flest liv med en relativ femårsoverlevelse på kun 15 og 12 prosent for henholdsvis kvinner og menn (Cancer in Norway, 2009). Til sammenligning er femårsoverlevelse ved prostata og brystkreft på henholdsvis 87 og 88 prosent. Kirurgi er den eneste behandlingsformen som er helbredende ved at man fjerner den affiserte delen av lungene. Tradisjonelt sett blir dette utført ved åpen kirurgi, såkalt torakotomi. Et slikt inngrep etterlater ett operasjonsnitt på mellom 20-30 centimeter og affekterer både ribbe, nervevev og muskulatur i nærliggende område. Operasjonen kan også utføres torakoskopisk med såkalt video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS). Valg av operasjonsmetode er hovedsakelig avhengig av tumorens størrelse, hvor komplisert den ligger i forhold til andre livsviktige organer (Pass, 2000) og baserer seg på TNM (Tumor Noduli Metastasis) klassifiseringssystem (Edge, 2010).

Sammenlignet med torakotomi har VATS vist flere fordeler. Her kan nevnes redusert postoperative smerter (Inada et al., 2000; Muraoka et al., 2006; Walker, Carnochan, & Pugh, 1993), kortere drenstid (Villamizar et al., 2009; Whitson et al., 2007; Muraoka et al., 2006; Scott et al., 2010), færre liggedøgn på sykehus (Handy et al., 2010; Flores et al., 2009; Tomaszek et al., 2009; Cattaneo et al., 2008; Ohbuchi, Morikawa, Takeuchi, & Kato, 1998) samt færre postoperative komplikasjoner (Kirby, Mack, Landreneau, & Rice, 1995; Flores et al., 2009; Cattaneo et al., 2008). VATS synes også å bevare lungefunksjon bedre etter operasjon sammenlignet med torakotomi (Nakata et al., 2000; Tajiri, Maehara, Nakayama, & Sakamoto, ; Nagahiro et al., 2001; Koizumi et al., 2002; Nomori, Ohtsuka, Horio, Naruke, & Suemasu, 2003).

Uavhengig av operasjonsmetode, vil fjerning av lungevev redusere pasientens gassutvekslingsoverflate, og dermed påvirke lungenes evne til å ta opp oksygen. Maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ), som er et mål på et individs aerobe kapasitet, vil dermed reduseres, noe som vil kunne ha betydning for pasientens livskvalitet og mortalitetsrate.  $VO_{2max}$  har tidlig vist seg å være den beste prediktor for tidlig død og sykdom uansett årsak (Sandvik et al., 1993; Blair et al., 1989), noe som også synes

gjeldende i forhold til morbiditet og mortalitet hos pasienter operert for lungekreft (Jones et al., 2010). Man har imidlertid ikke funnet noen undersøkelser som har studert endring av  $VO_{2max}$  fra før til etter operasjon i forhold til VATS og torakotomi. Ei heller har man kartlagt disse pasienters daglige aktivitetsnivå etter operasjon. Opprettholdelse av et akseptabelt fysisk aktivitetsnivå vil for denne pasientgruppen være viktig for å unngå et for stort fall i  $VO_{2max}$  og derigjennom økt mortalitetsrisiko. Spesielt vil dette være gjeldende for pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og emfysem, hvor arbeidskapasiteten allerede er redusert (Wasserman, 2005). Hvis VATS øker mulighet for å opprettholde et akseptabelt aktivitetsnivå postoperativt, pga kortere liggetid, mindre postoperative smerter, og mindre fall i lungefunksjon, vil dette trolig være faktorer som bedrer pasientens evne til å opprettholde et normalt aktivitetsnivå og dermed bevare  $VO_{2max}$ . En bedre bevart  $VO_{2max}$  etter operasjon kan således føre til at flere pasienter bør aksepteres for VATS, da  $VO_{2max}$  regnes for den viktigste målevariabel under den preoperative vurderingen (Brunelli et al., 2009b). Den forliggende undersøkelsen vil således studere endring av lungefunksjon og  $VO_{2max}$  hos pasienter gjennomgått VATS eller torakotomi, samt sammenligne aktivitetsnivået mellom operasjonsmetodene etter operasjon.

## 1.1 Problemstilling

Følgende problemstillinger vil bli belyst:

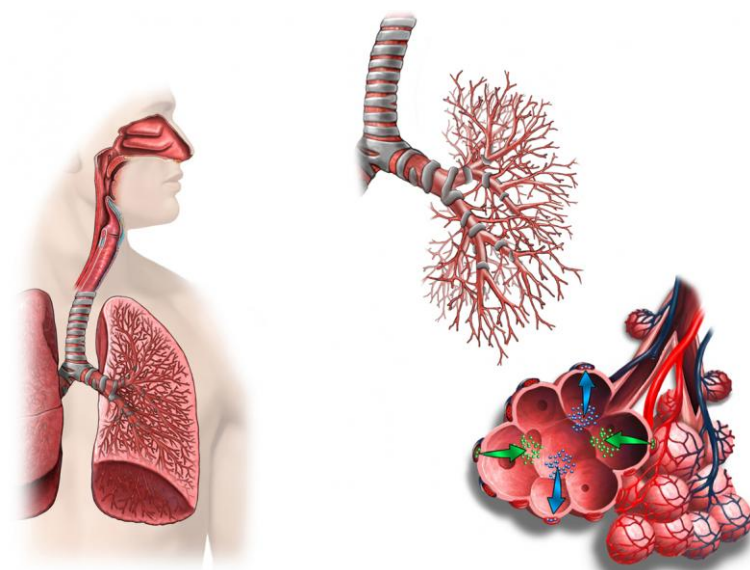
1. Hvordan endres lungefunksjonen målt som forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund og diffusjonskapasiteten hos pasienter som har gjennomgått VATS sammenlignet med tradisjonell torakotomi?
2. Hvordan endres  $VO_{2max}$  hos pasienter som har gjennomgått VATS sammenlignet med tradisjonell torakotomi?
3. Er det forskjell i aktivitetsnivået hos de som har gjennomgått VATS sammenlignet med torakotomi?

## 2.0 Teori

Dette kapitlet har til hensikt å gi en kort beskrivelse av respirasjonssystemets oppbygning og funksjon samt gi en kort innføring i «cardiopulmonal exercise testing» (CPET) med bestemmelse av maksimalt oksygenopptak. Videre gis en generell innføring i forekomst og risikofaktorer for utvikling av lungekreft med en kort beskrivelse av de ulike lungekrefttypene. Deretter gis oversikt over de preoperative retningslinjer som benyttes i dag (ERS/ESTS guidelines). Til slutt beskrives de ulike operasjonsteknikkene inkludert en oversikt over de ulike studier som har sammenlignet fordeler og ulemper med de to aktuelle operasjonsteknikkene.

### 2.1 Lungenes oppbygning og funksjon

Det respiratoriske systemet er tredelt: Luftveiene, lungevevet og brystkassens belgfunksjon (Giæver, 2008). De øvre luftveiene består av nesehule, munnhule og svelg. De nedre luftveiene består av strupehodet, trakea, bronkier og bronkioler. Fra trakea deler luftrøret seg til to hovedbronkier, en til hver lunge, hvor disse igjen deler seg videre til lappebronkier og videre i bronkioler som til slutt ender opp i små klaser som kalles alveoler – der gassutvekslingen finner sted (Schwartzstein & Parker, 2006). Alveoler og kapillærer ligger side om side (se figur 1) slik at oksygen og karbondioksid lett kan diffundere over den tynne alveole membranen.



**Figur 1.** Anatomisk fremstilling av respirasjonssystemet (Hentet fra nucleus, mai 2012)

Vi har to lunger som ligger i hver sin thoraxhalvdel. Høyre lunge har tre lungelapper (over-, under- og midtlapp) og venstre lunge har to lungelapper (figur 2). Lungene deles videre inn i segmenter hvor høyre overlapp består av tre segmenter, midtlappen av to og underlappen av fem segmenter. Venstre lunge har tre segmenter i overlappen, to i midtlappen og fire i underlappen. Høyre og venstre lunge utgjør således totalt 19 segmenter. Kunnskap om lungelapper og segmentinndeling er avgjørende for beregning av postoperativt lungefunksjon og  $VO_{2max}$  ved vurdering av operabilitet og funksjon hos pasienter under den preoperative vurderingen.



**Figur 2.** Lungene med trakea, bronkier og lungelappene (Hentet fra nucleus, mai 2012)

Lungenes hovedoppgave er å tilføre oksygen til kroppens celler samt luften ut karbondioksid. Denne prosessen foregår i fire faser:

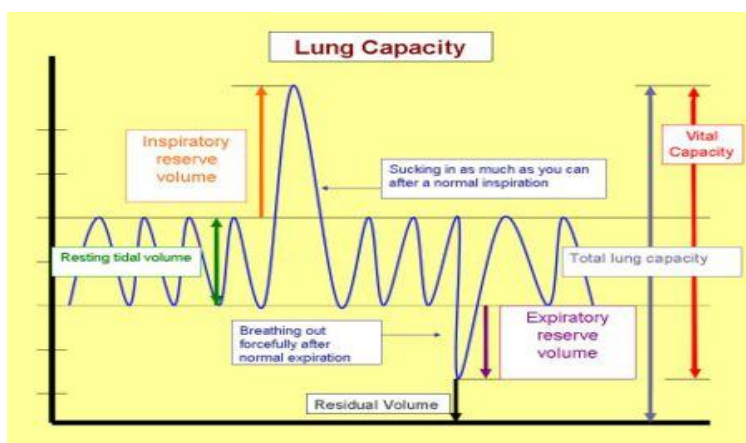
1. Ventilasjon der luften forflytter seg mellom atmosfæren og lungealveolene
2. Ventilasjonsfordelingen hvor luften har kommet ned i luftveiene. Her fordeler luften seg utover de ulike lungeavsnittene
3. Diffusjon av oksygen og karbondioksid mellom alveolene og blodet
4. Perfusjon, blodgjennomstrømning i lungene

(Giæver, 2008)

Disse fire fasene vil bli påvirket av en lungereseksjon, og vil dermed kunne redusere pasientens evne til å ta opp og forbruke oksygen.

### 2.1.1 Fordeling av de ulike lungevolumene

Den totale lunge kapasiteten (TLC) er det maksimale volumet av luft som befinner seg i lungene etter en fullstendig inspirasjon (Cotes, Chinn, & Miller, 2006). Den luften som derimot går inn og ut av lungene ved hvert normale åndedrag kalles for tidevolumet ( $V_t$ ). I hvile er  $V_t$  hos en voksen person på rundt 500 ml, og øker under fysiske anstrengelser når krav til oksygentilførsel stiger. Residualvolumet er den luften som er igjen i lungene etter en maksimal ekspirasjon og er med på å sikre en konstant gassutveksling samt forebygge at lungene ikke klapper sammen. Residualvolumet er på rundt 1000-1200 ml (Cotes et al., 2006). Differansen mellom den totale lungekapasitet og residualvolumet kalles for vitalkapasiteten (VC) eller forsert vitalkapasitet (FVC) hvis manøveren gjøres kraftfullt. Figur 3 viser en mer fullstendig oversikt over de ulike lungevolumene.



**Figur 3:** Viser fordeling av de ulike lungevolumene og kapasitetene.

Størrelsen på de ulike lungevolumene bestemmes hovedsakelig av størrelsen på brystkassen og kan ikke påvirkes ved trening (Åstrand & Rodahl, 2003). Økende alder kan endre de ulike lungevolumene ved at lungenes tilbakefjæringstrykk reduseres (Hedenstierna, Hedenström, & Bäcklund, 2000). Ulike lungesykdommer vil også påvirke de ulike lungevolumene avhengig av alvorlighetsgrad og tilstand (Giæver, 2008).

## 2.2 Lungefunksjon

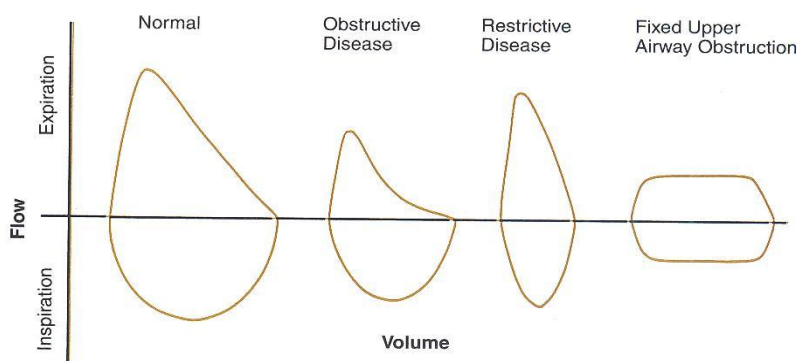
Lungenes funksjon kan enkelt måles, både med tanke på belgfunksjonen i form av spirometri og bestemmelse av ventilatorisk kapasitet, gassutveksling ved måling av diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLco) samt lungevolum (Cotes et al., 2006).

### 2.2.1 Flow-volume/Spirometri

Spirometri regnes som en av de viktigste lungefunksjons-prosedyrene hvor man måler hvordan en person ekshalerer mengde luft som en funksjon av tid i form av luftstrømhastighet (flow) og mengde (volum) (Miller et al., 2005). Derav navnet flow-volume kurve.

Den viktigste målevariabelen ved spirometri er forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet (FEV<sub>1</sub>) (Cotes et al., 2006; Miller et al., 2005). FEV<sub>1</sub> har vist seg å være meget reproducerbar under forutsetning av at pasienten opprettholder samme lungefunksjon (Giæver, 2008).

Ved å studere fasongen på flow-volume kurven kan man vurdere om en pasient har en obstruktiv eller restriktiv ventilasjonsinnskrenkning (Fig 4). En pasient med en typisk obstruktiv ventilasjonsinnskrenkning vil ha en flow-volume kurve med form som en hengekøye. En pasient med restriktiv ventilasjonsinnskrenkning vil derimot ha redusert TLC, og kurven vil således være bratt og rettlinjjet. Ved å gjenta spirometri over tid vil man kunne slå fast alvorlighetsgraden av sykdommen og gi en evaluering på effekt av behandling (Miller et al., 2005; Wanger et al., 2005).



**Figur 4:** Figuren viser flere flow-volume kurver med ulike tilstander hvor X-aksen angir volumet og Y-aksen angir luftstrømhastigheten (flow). Ved å lese kurvens fasong kan man vurdere pasientens lungefunksjon (Hentet fra Pulmonary pathophysiology, 2005)

### 2.2.2 Ventilatorisk kapasitet

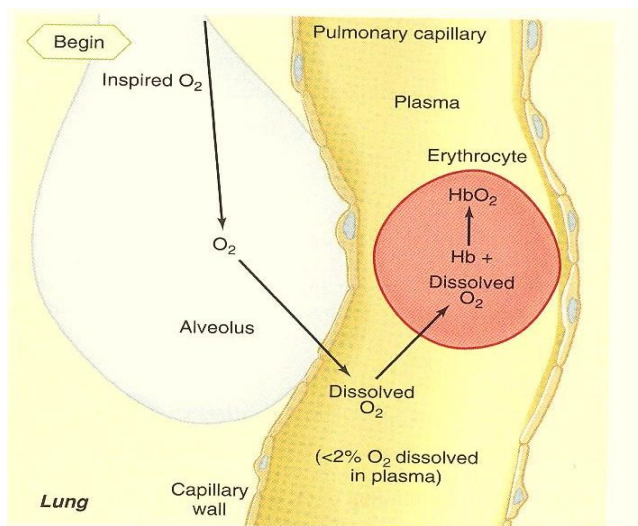
Maksimal voluntær ventilasjon (MVV) defineres som den maksimale mengden luft en person kan ventilere inn og ut over en angitt tidsperiode (normalt 10 -12 sekunder) og er således et mål på den ventilatoriske kapasiteten. Den ventilatoriske kapasiteten er bestemt av pasientens lungefunksjon og styrken på respirasjonsmusklene (Cotes et al., 2006). Denne målevariabelen blir benyttet for å kunne beregne pasientens pustereserve for derigjennom å kunne vurdere om lungenes belgfunksjon er den begrensende faktoren under arbeid. En frisk person vil normalt oppnå en maksimal ventilasjon ( $V_{E_{max}}$ ) på ca 60-80 % av sin ventilatoriske kapasitet (Wasserman, 2005). Pustereserven er tilsvarende mellom 20-40 % under maksimal anstrengelse. Pasienter med nedsatt belgfunksjon vil nå sin ventilatoriske grense tidligere enn hos en frisk person, og pustereserven er således redusert (Wasserman, 2005). Pustereserven beregnes ut i fra følgende formel:

$$\text{Pustereserve} = \frac{MVV - VE_{max}}{MVV} \times 100$$

Man vil anta at en lungereseksjon vil kunne påvirke pasientens ventilatoriske kapasitet, og dermed redusere pustereserven. Dette har imidlertid ikke blitt undersøkt tidligere i særlig grad hos denne pasientgruppen.

### 2.2.3 Diffusjonskapasitet

For at oksygen skal kunne overføres fra alveolene og over til de røde blodcellene, må den diffundere over alveolær-kapillær membranen (Se figur 5). Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLco) er en metode for å beregne denne oksygentransporten i et gitt tidsrom. Den oppgis i  $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$  (Europa) eller  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$  (USA). På grunn av sin høye affinitet til hemoglobin benyttes gassen karbonmonoksid (CO) ved måling av DLco (Lyager, /20).



**Figur 5.** Viser diffusjon av  $O_2$  og  $CO_2$  mellom alveole og kapillær (Widmaier, Raff, Strang, & Vander, 2008).

DLco påvirkes av flere faktorer som bestemmes av både strukturelle og funksjonelle egenskaper. De strukturelle egenskapene er:

- ✓ Arealet for gassutvekslingen mellom alveoler og kapillærer
- ✓ Hvor tykk veggen (membranen) er mellom alveol og erytrocytt
- ✓ Veilengden for diffusjonen i gassfasen
- ✓ Blodvolumet i kapillærene ved de ventilerte alveolene

De funksjonelle egenskapene er:

- ✓ Absolutt verdi av ventilasjon og perfusjon
- ✓ Samsvar av denne fordelingen i forhold til hverandre
- ✓ Sammensetningen av den alveolære gassen
- ✓ Tilgjengelig mengde hemoglobin (Hb)
- ✓ Ledningsegenskapene til membranen

(MacIntyre et al., 2005)

Også andre faktorer er med på å bestemme DLco. Ved økende alder avtar DLco lineært (Stam, Hrachovina, Stijnen, & Versprille, 1994). Kvinner har lavere verdier enn menn og forklares med forskjell i kroppsstørrelse og hemoglobinkonsentrasjonen i blodet (Neas & Schwartz, 1996). Under fysisk aktivitet kan DLco dobles som et resultat av økning i hjertets maksimale minuttvolum (kortere transittid i kapillærene og



aktivisering av flere kapillærer) (Hsia, 2002). Ved ulike sykdommer og tilstander kan DLco bli redusert eller forhøyet (tabell 1).

**Tabell 1:** Viser ulike sykdommer og tilstander som kan virke inn på diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLco) (MacIntyre et al., 2005; Cotes et al., 2006)

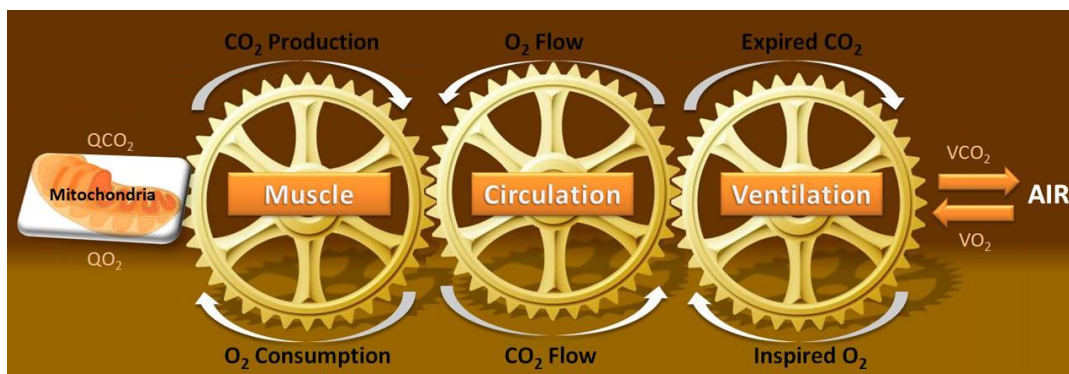
Tilstander som kan gi redusert DLco	Tilstander som kan gi forhøyet DLco
Anemi	Astma
Emfysem	Blødning i lungene
Interstitiell lungesykdom	Fysisk aktivitet
Lungereseksjon	Liggende stilling
Lungeemboli	Muller manøver
Lungefibrose	Overvekt
Lungeødem*	Polycytemi***
Lungevasculitis**	Venstre-til-høyre shunt
Pulmonal hypertensjon	
Valsalva manøver	

\* Vann i lungene    \*\* betente blodårene i lungene    \*\*\* økt antall rødeblodceller

Mange lungekreftpasienter har redusert DLco på grunn av varierende grad av emfysem som resultat av langvarig sigarett-eksponering (Neas & Schwartz, 1996). Det er derfor vanlig å gradere alvorlighetsgrad av redusert diffusjonskapasitet i mild (> 60 % pred), moderat (40-60 % pred) og alvorlig grad (< 40 % pred). DLco har vist å være en viktigere prediktor for postoperative komplikasjoner enn FEV<sub>1</sub> selv hos pasienter med en normal spirometri (Brunelli et al., 2006; Ferguson & Vigneswaran, 2008; Liptay et al., 2009).

## 2.3 Cardiopulmonal exercise testing

Cardiopulmonal exercise testing (CPET) er en undersøkelse der man studerer både den ventilatoriske og kardiologiske responsen fra hvile til maksimal anstrengelse. CPET benyttes hovedsakelig ved sykehus og helseinstitusjoner i forbindelse med diagnostikk, rehabilitering og risikovurdering av pasienter. Under CPET måles derfor gassutveksling i lungene, hjertets funksjon ved EKG registrering, oksygenmetning i blodet, blodtrykksresponsen samt bestemmelse av pasientens maksimale oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) (Cooper & Storer, 2001). Som vist i figur 5 krever en høy  $VO_{2max}$  samspill mellom hjerte, lunger, perifer og pulmonal sirkulasjon for å møte den økte åndedrettssystemets cellulære krav til arbeid (Wasserman, 2005). Under CPET måles derfor gassutveksling i lungene, hjertets funksjon ved EKG registrering, oksygenmetning i blodet samt blodtrykksresponsen. CPET benyttes hovedsakelig ved sykehus og helseinstitusjoner i forbindelse med diagnostikk, rehabilitering og risikovurdering av pasienter.



Figur 6: Samspill mellom hjerte, lunger, perifer og pulmonal sirkulasjon (Hentet fra google.com)

### 2.3.1 Maksimalt oksygenopptak

Maksimalt oksygenopptak regnes for den viktigste målevariabelen under CPET (Weisman, 2001; Jones, Eves, Haykowsky, Joy, & Douglas, 2008). Dette fordi det er en følsom variabel som kan gjenspeile begrensninger i enhver komponent som er involvert under en belastningsrespons, slik som hjerte, lunge, vaskulær og perifere muskler (Wasserman, 2005) (se figur 6).  $VO_{2max}$  kan defineres som;

*”den maksimale mengden oksygen kroppen kan ta opp, transportere og forbruke under muskelarbeid hvor store muskelgrupper er involvert”* (McConnell, 1988)

$VO_{2max}$  sier således noe om en persons evne til å utføre et aerobt arbeid og angis oftest i liter per minutt ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) eller relatert til individets kroppsvekt uttrykt som milliliter per kilogram per minutt ( $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) (Åstrand & Rodahl, 2003).  $VO_{2max}$  kan uttrykkes ved hjelp av Fick's ligning, der  $VO_{2max}$  er produktet av hjertets minuttvolum og forskjell i oksygeninnholdet mellom arterielt og venøst blod (a-v  $O_2$  differansen) (Kenney, Costill, & Wilmore, /20). Enhver forandring i trinnene i oksygen leveranse kan medføre endringer i kroppens evne til å levere og bruke  $O_2$  (Jones et al., 2008). Lungekreftpasienter med nedsatt hjerte og/eller lungefunksjon pga langvarig sigarettøyking og inaktivitet vil både kunne ha redusert minuttvolum pga dårlig pumpefunksjon og redusert oksygeninnhold i arterielt blod (Brunelli et al., 2009a). Alle komponenter i Fick's ligning vil således være påvirket med redusert  $VO_{2max}$  som resultat.

Hos friske individer er  $VO_{2max}$  bl.a. bestemt av treningsstatus, alder, kjønn, kroppssammensetning og genetik (McArdle, Katch, & Katch, 2001). Kvinner har generelt lavere  $VO_{2max}$  enn menn. Dette kan forklares med at kvinner har mindre muskelmasse, mindre hjerte, høyere fettprosent, lavere blodvolum og ca 10 % lavere hemoglobinkonsentrasjon enn menn (Pate & Kriska, 1984).

$VO_{2max}$  reduseres med alderen fra midten av 20-årene med ca 8 % per tiår (Helsedirektoratet, 2010). Dette kan forklares ut i fra fall i maksimal hjertefrekvens som igjen påvirker hjertets maksimale minuttvolum. Endring i livsstil og kroppssammensetning er også med på å redusere  $VO_{2max}$  (Åstrand & Rodahl, 2003). Det gjennomsnittlige maksimale oksygen opptak i Norge for kvinner og menn i alderen 20 – 85 år er presentert i tabell 2.

**Tabell 2.** Viser gjennomsnittlig maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) hos norske kvinner og menn i forhold til alder (hentet fra (Edvardsen et al., 2011))

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

Man oppnår mellom 8-15 % høyere  $VO_{2max}$ -verdier på tredemølle sammenlignet med ergometersykkel da større muskelmasse er involvert (Wasserman, 2005). Allikevel har de fleste studier som har kartlagt  $VO_{2max}$  som del av den preoperative vurderingen benyttet ergometersykkel (Nezu, Kushibe, Tojo, Takahama, & Kitamura, 1998; Kushibe et al., 2008; Larsen, Svendsen, Milman, Brenoe, & Petersen, 1997; Pelletier, Lapointe, & LeBlanc, 1990; Bobbio et al., 2005).

### 2.3.1 Sammenheng mellom maksimalt oksygenopptak og helse

$VO_{2max}$  har vist å være en meget god variabel for å predikere god helse (Ekelund et al., 1988; Mora et al., 2003). En høyere  $VO_{2max}$  reduserer bl.a. risikoen for kardiovaskulær sykdom og tidlig død uansett årsak (Blair et al., 1989). Tilsvarende er redusert  $VO_{2max}$  assosiert med to til tre ganger høyere risiko for å dø tidlig (Laukkanen et al., 2001). Når det gjelder pasienter med lungekreft har man sett at de har en betydelig lavere  $VO_{2max}$  (36 %) enn det som er gjennomsnittet for friske stillesittende personer (Jones et al., 2010). Sammenlignet med lungekreft pasientene som har lavest  $VO_{2max}$  har imidlertid de med høyest  $VO_{2max}$  signifikant mindre risiko for postoperative komplikasjoner og mortalitet (Win et al., 2005; Brutsche et al., 2000; Jones et al., 2010; Brunelli et al., 2009a; Loewen et al., 2007).

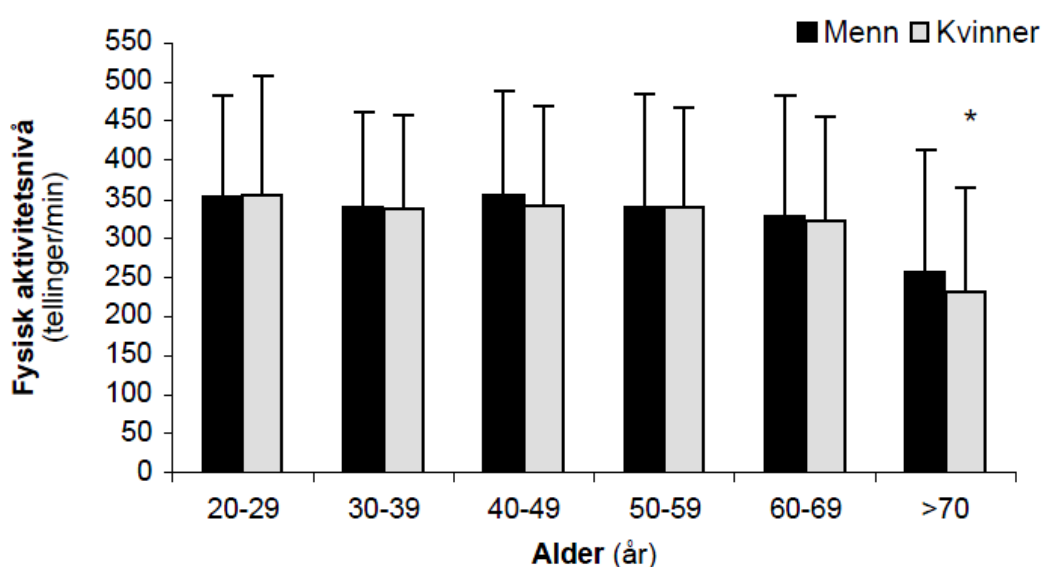
### 2.3.2 Fysisk aktivitet

Det har vært kjent i mange hundre år at fysisk aktivitet har en positiv effekt på helse og velvære. Med fysisk aktivitet menes her:

*”Enhver kroppslig bevegelse produsert ved muskelkontraksjon som vesentlig øker energiforbruket utover hvilenivå”*  
(Caspersen, Powell, & Christenson, 1985)

Fysisk aktivitetsnivå kan være med på å øke eller opprettholde  $VO_{2max}$  og videre kan et høyere aktivitetsnivå synes å redusere forekomst av hjerte-kar sykdom (MORRIS, HEADY, RAFFLE, ROBERTS, & PARKS, 1953). Det er bl.a. vist signifikant høyere  $VO_{2max}$  hos individer som er minimum 30 minutter fysisk aktive hver dag sammenlignet med de som er aktive mindre enn 30 minutter hver dag (Helsedirektoratet, 2009).

Ved fysisk inaktivitet slik som langvarig sengeleie reduseres derimot  $VO_{2max}$  med hele 15 – 25 %, mens langvarig fysisk aktivitet vil kunne øke  $VO_{2max}$  tilsvarende (Widmaier et al., 2008). Videre er det vist at tre uker med sengeleie kan redusere den fysiologiske alderen med opptil 30 år (Saltin et al., 1968). Når det gjelder aktivitetsnivå blant voksne og eldre i Norge er det kun 20 % som oppnår Helsedirektoratets anbefalinger om minimum 30 minutter med moderat intensitet hver dag (Helsedirektoratet, 2009). Figur syv viser gjennomsnittlig aktivitetsnivå i blant norske kvinner og menn.



Figur 7. Gjennomsnittlig fysisk aktivitetsnivå hos norske kvinner og menn i forhold til alder (Helsedirektoratet, 2009)

#### 2.4.1 Måling av fysisk aktivitet

Kunnskap om omfang av fysisk aktivitet har tradisjonelt blitt samlet inn via spørreskjemaer (Jørgensen et al., 2009; Sallis & Saelens, 2000). Spørreskjema er nyttige for å beskrive type aktivitet man holder på med, men er ikke nøyaktige nok til å beskrive frekvens, intensitet, varighet eller endringer (Sallis & Saelens, 2000). Dette kan forklares med at ord og begreper oppfattes forskjellig fra person til person. For å analysere forandringer i fysisk aktivitet over tid i en gruppe, vil objektive målinger være den beste metoden (Helsedirektoratet, 2009).

Det finnes en rekke ulike objektive målevariabler. Den nyeste objektive variabelen som er best egnet for bruk i store befolkningsgrupper er bruk av et

akselerometer (Jørgensen et al., 2009). Den måler vertikal bevegelse og alle bevegelser som er utenfor normal menneskelig bevegelse filtrerer akselerometeret bort. Med en innbygd klokke i akselerometeret er det mulig å angi fysisk aktivitet i forhold til varighet, frekvens, intensitet og døgnrytme (Welk, 2002). Rådata fra aktivitetsmåleren kalles for tellinger og oppgis i tellinger per minutt. Dette gir uttrykk for gjennomsnittlig aktivitetsnivå og deles inn i kategoriene inaktiv, lett, moderat og hard intensitet. Inaktiv tid er tellinger per minutt under 100, mens tellinger mellom 100 til 2020 uttrykker lett aktivitet og tellinger over 2020 tellinger per minutt moderat aktivitet. Moderat aktivitet menes med intensitet som gir økt hjertefrekvens som for eksempel rask gange. Tellinger på 5999 per minutt angir hard intensitet (Hagstromer, Oja, & Sjoström, 2007; Troiano et al., 2008).

Validiteten på de ulike typene av akselerometre har vist seg å være god under laboratoriesituasjon, bortsett fra at de kan underestimere høye løpshastigheter (Welk, 2002). Imidlertid vil denne feilkilden ved bruk av akselerometer hos lungekreftpasienter ikke være særlig stor, da de fleste av disse pasientene ikke har fysisk forutsetninger for høye løpshastigheter grunnet tilleggs sykdommer. Videre vil denne typen objektive målemetode minske sannsynligheten for feiltolkninger og systematiske feil fordi man ikke er avhengig av egenvurdering og hukommelsen til deltakeren (Jørgensen et al., 2009).

## 2.5 Kreft

Ordet kreft er en fellesbetegnelse på over 100 forskjellige krefttyper. For 2000 år siden brukte Hippokrates det greske ordet *karkinos*, som betyr å krabbe som en beskrivelse av kreftsykdom. Dette fordi man da mente at kreften spredte seg krypende og festet seg til ulike steder på kroppen. Det latinske ordet for krabbe er *cancer*.

Kreft er en stor heterogen sykdomsklasse bl.a. forårsaket av en ubalanse mellom cellevekst og celledød med destruksjon av nærliggende vev. En celle blir til en kreftcelle dersom det oppstår flere mutasjoner i gener som regulerer celledivisjon og celle overlevelse. En malign svulst starter med en enkel celle. Denne cellen kopierer etterhvert seg selv og det dannes en knute, herav svulst (Ringborg, Dalianis, & Henriksson, 2008). Etter hvert som svulsten utvikler seg dannes det blodkar slik at

svulsten får næring til å utvikle seg videre. Hvis svulsten får anledning til å vokse kan den spre fragmenter\* enten ved hematogen spredning via blodbanen, eller lymfogen spredning via lymfekar og lymfeknuter (eller begge samtidig) eller andre steder i kroppen hvor det dannes sekundære svulster, såkalt metastaser (Knowles & Selby, 2005).

En av de første registrerte nedtegningene om kreft ble gjort 3000 år f.kr på en papyrus med beskrivelse av brystkreft og ble funnet av Edwin Smith. Rundt år 400 f.kr skrev den greske legen Hippokrates om kreft på ulike deler av kroppen, men det var ikke før på 1900- tallet at man fikk en bedre forståelse av denne sykdommen (Price, Sikora, & Illidge, 2008).

Den globale antall tilfeller av kreft er stigende og det er estimert 27 millioner krefttilfeller i 2030 (Boyle & Levin, 2008), hvorav en av tre opplever å få diagnosen kreft. Økningen i blant annet Norge og Sverige har vært på over 80 % (Cancer in Norway, 2009; Sosialstyrelsen, 2006) En av årsakene til dette kan tilskrives at befolkningen øker og at vi lever lengre enn før (Boyle & Levin, 2008; Price et al., 2008). Også andre årsaker som tobakksbruk, kosthold og infeksjoner er av betydning (Price et al., 2008). I Norge ble det i 2009 registrert 27 520 nye krefttilfeller. De vanligste kreftformene er bryst-, prostata-, lungekreft og tykk- og endretarmskreft og utgjør om lag halvparten av kreft tilfellene (Cancer in Norway, 2009).

## **2.6 Lungekreft**

Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv, med en relativ overlevelse på 12 og 15 % for henholdsvis menn og kvinner (Cancer in Norway, 2009). Det ble registrert 1519 og 1129 nye tilfeller i 2009 hos henholdsvis menn og kvinner. Forekomsten øker, spesielt blant kvinner og i enkelte utviklingsland (Ferlay et al., 2010)

Lungekreft har en dårlig langtidsoverlevelse med en prosentvis overlevelse for kvinner på 15 % og menn 12 %. Dette forklares ved at kreften oppdages for sent (Cancer in Norway, 2009). De pasienter som lever lengst har vist seg å holde en stabil vekt, være i ung alder og ha gjennomgått operasjon (Skaug, Eide, & Gulsvik, 2011).

---

\*Avbrutt del av svulsten

### 2.6.1 Histologi

Nitti fem prosent av lungekrefttilfellene klassifiseres som ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC) og småcellet lungekarsinom (SCLC). De resterende 5 % omfatter mer sjeldne typer av lungesvulster og lungemetastaser\* (Giæver, 2008; Albert, Spiro, & Jett, 2004). Hvilken krefttype som oppstår er basert på svulstcellens morfologiske karakteristikker, og bestemmes ved en vanlig histologisk undersøkelse i mikroskop. Resultatene fra denne undersøkelsen omfatter kun pasienter med ikke småcellet lungekarsinom gjennomgått kirurgi. Dette fordi kreftceller av denne typen vokser langsommere enn småcellet lungekreft.

### 2.6.2 Risiko for utvikling av lungekreft

Nitti prosent av de som utvikler lungekreft er røykere eller tidligere røykere (Albert et al., 2004). Risikoen for å utvikle lungekreft øker med antall sigaretter man røyker og hvor mange år man har røkt (Sandström & Eklund, 2009). En person som røyker 20 sigaretter hver dag har vist å ha femten ganger høyere risiko for å utvikle lungekreft sammenlignet med en som ikke røyker (Albert et al., 2004; Sandström & Eklund, 2009). For de som blir utsatt for passiv røyking øker risikoen for lungekreft med opptil to ganger og anses som årsak til 25 % av all lungekreft hos ikke-røykere (Albert et al., 2004). Inhalering av andre karsinogener\*\* slik som asbest og radon gir også økt risiko, spesielt hvis dette kombineres med sigarettøyking (Alberg, Ford, & Samet, 2007). Andre kjemiske stoffer som kan forårsake utvikling av lungekreft er arsenikk, nikkel, krom og luftforurensning fra motoriserte kjøretøy (Pass, 2000).

### 2.6.3 Ikke-småcellet lungekreft

Over 70 prosent av de som blir diagnostisert med lungekreft tilskrives ikke småcellet lungekreft (Albert et al., 2004). Ikke småcellet lungekreft deles inn i flere undergrupper med et ganske likt utviklingsmønster, og er en langsom voksende krefttype (Pass, 2000). Adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom er undergrupper av ikke småcellet lungekreft (NSCLC).

---

\*dattersvulst fra en kreftsvulst    \*\*kreftfremkallendestoffer



### **2.6.3.1 Adenokarsinom**

Adenokarsinom utgjør ca. 50 % av tilfellene av ikke småcellet lungekreft (Partridge, 2006) og har ofte metastasert seg før den oppdages. Den er som oftest lokalisert perifert i lungene med utspring fra kjertelcellene i bronkiene. Adenokarsinom er den vanligste typen hos ikke-røykere som får påvist lungekreft (Albert et al., 2004). Man har de siste år sett en økning av denne krefttypen og årsaken kan mulig tilskrives overgangen til lavere tjære-filter sigaretter (Janssen-Heijnen & Coebergh, 2003).

### **2.6.3.2 Plateepitelkarsinom**

Plateepitelkarsinom er den nest vanligste lungekrefttypen og utgjør ca 30 % av alle tilfellene. Den oppstår i epitelet ved hovedbronkiene og symptomene viser seg oftest ved obstruksjon av luftveiene eller hemoptyse\*. Røyking er høyt korrelert til plateepitelkarsinom da røyking irriterer luftveien slik at det dannes flere lag med plateepitel for å beskytte underliggende vev (Albert et al., 2004; Giæver, 2008). Det er vanlig med lokal spredning slik som glandelmetastaser eller primærsvulst som vokser inn i nabostrukturer mens svulster som oppstår andre steder i kroppen, fjernmetastaser, er sjeldnere (Partridge, 2006).

### **2.6.3.3 Storcellet karsinom**

Storcellet karsinome svulster oppstår som regel perifert og nekrose\*\* er ofte fremtredende (Albert et al., 2004). Denne krefttypen metastaserer tidlig, noe som gir dårlig prognose Dette fordi denne typen ikke er like godt differensiert som plateepitelkarsinom og adenokarsinom (Albert et al., 2004). Rundt 10 % av alle lungekrefttilfellene kan tilskrives storcellet karsinom (Giæver, 2008).

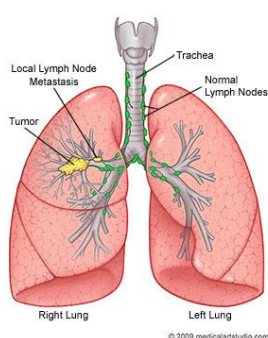
---

\*blodig oppspytt

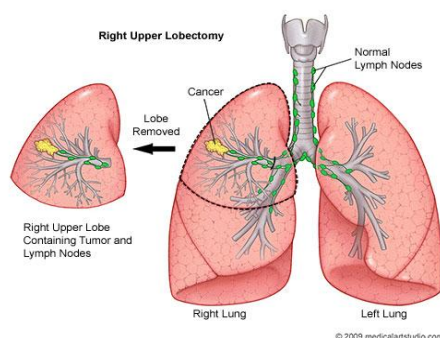
\*\*lokal celle- vevsdød

## 2.7 Kirurgi

Ved ikke-småcellet lungekreft er kirurgi den eneste behandlingsformen som er potensielt helbredende. Man kan fjerne hele lungen (pneumonektomi), den delen av lungen som er affisert eller en del av en lungelapp (kilereseksjon eller segmentreseksjon). Se figur 8 og 9. Pneumonektomi utføres hovedsakelig dersom svulsten er stor, ligger sentralt i lungen, eller hvis det er flere svulster i samme lunge (Ringborg et al., 2008).



**Figur 8:** Lunge med lungekreft i høyre overlapp



**Figur 9:** Lunge hvor høyrelunges overlapp fjernet (Hentet fra Stanford school of medicine, 2012)

De siste årene har den kirurgiske behandlingen forbedret seg betraktelig. (Strand, Rostad, Damhuis, & Norstein, 2007). Det fordi man har fått bedre utstyr og dermed mindre invasive prosedyrer. I tillegg har TNM klassifiseringen blitt oppdatert flere ganger de siste 20 årene noe som har gjort at den preoperative utredningen er mer presis med bedre seleksjon av operable pasienter.

I Norge foregår lungekreftkirurgi kun ved Universitetssykehusene, hvorav det i 2010 ble gjennomført 490 lungekreftoperasjoner. Av disse gjennomgikk 344 pasienter lobektomi (Solberg, 2012).

De fleste reseksjoner ved utføres via tradisjonell torakotomi, mens VATS operasjon utgjør kun ca. 3,6 %. I dag utfører St. Olavs hospital, Haukeland, Oslo Universitetssykehus (Rikshospitalet og Ullevål sykehus) og Akershus Universitetssykehus (Ahus) lungekreftkirurgi med begge operasjonsteknikkene (personlig meddelelse).

## **2.7.1 Torakotomi**

### **2.7.1.1 Historie**

Reseksjon av lungevev ved lungekreft med ble første gang gjennomført av Graham og Singer i 1933 (Horn & Johnson, 2008). Da fjernet man hele lungen (pulmonektomi) selv om det bare var en liten del av lungen som var affisert. For å bevare mest mulig funksjonsdyktig lungevev, ble lobektomi utført første gang i 1912 av briten Morrison (Brunn, 1929). Lobektomi er i dag den mest benyttede metoden for reseksjon ved lungekreft (Shields, 2005).

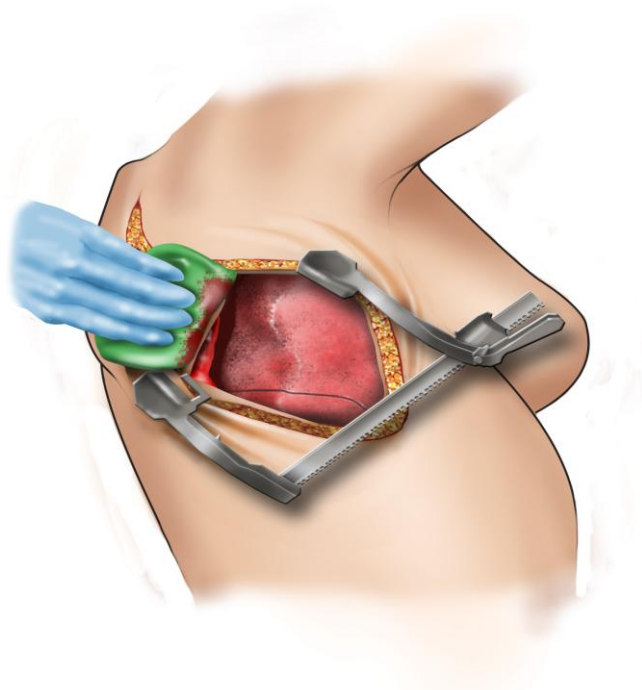
### **2.7.1.2 Prosedyre ved tradisjonell torakotomi**

Tradisjonell torakotomi gir en direkte tilgang til hele hemithorax\*, inkludert alle lungelappene. Det gir og en mulighet til å palpere\*\* gjennom hele lungen. De fleste lungeoperasjonene utføres via ett snitt mellom fjerde og femte interkostalrom. Pasienten ligger i sideleie med affisert side opp. Man starter insisjonen ved fremre axillærlinje, går to fingerbredder under spissen av skulderbladet og svinger cranialt medialt for skulderbladet. M. Trapezius, m. Latissimus blir delt mens m. Serratus anterior kan ofte skånes.

Intercostalmuskulaturen deles langs øvre kant av costa for å unngå skade av intercostalkar og nerver. Ribbena tvinges fra hverandre med en ribbespreder (finochietto). Man har dermed god tilgang til hele hemithorax og mediastinum (figur 10).

---

\*anatomisk betegnelse på høyre eller venstre halvdel av thorax \*\*kjenne med fingrene



**Figur 10:** Bildet viser hvor snittet gjøres ved torakotomi (Illustrert av Magic Art.no, 2012)

Kirurgen vurderer hvor veldefinerte lungelappspaltene er og hvordan de kan deles. Den affiserte lappen samt lymfeknuter fra både N1 og N2 stasjoner blir fjernet for å kunne gi riktig patologisk TNM stadium. TNM stadium dikterer hvorvidt pasienten skal ha onkologisk tilleggsbehandling eller ikke postoperativt.

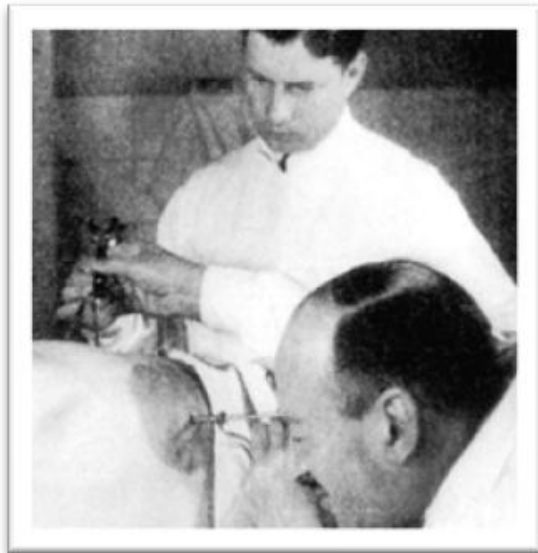
Før torakotomien lukkes, legges det inn to dren, ett apikalt og ett basalt. Disse fjernes når det ikke er luftlekkasje (Hjortdal & Kildeberg Paulsen, 2008).

## **2.7.2 Video-assistert torakoskopisk kirurgi (VATS)**

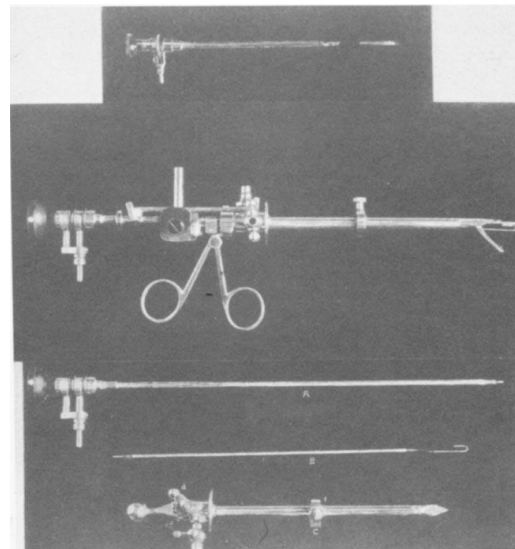
### **2.7.2.1 Historisk bakgrunn**

Den første torakoskopiske prosedyren ble utført av den svenske professoren Hans Christian Jacobaeus (1879-1937) i 1910. Operasjonen var basert på et dyreeksperiment på en hund utført av den tyske legen Georg Kelling (1866-1945) fra Dresden i det samme år (Hatzinger et al., 2006). På bakgrunn av dette mener enkelte at det var Georg Kelling som burde hatt æren for denne operasjonsteknikken og ikke Jacobaeus. Jacobaeus brukte skopiet til diagnostikk og adherenseløsning. Totalt

gjennomførte Jacobaeus 17 torakoskopiske operasjoner ved udefinerte bukplager og funksjonssvikt samme år (Hatzinger et al., 2006). I tillegg ble torakoskopet benyttet på pasienter med tuberkulose. Innføring av en mer effektiv behandling mot tuberkulose gjorde at torakoskopien nesten ble glemt. Først på begynnelsen av 1990- tallet, hvor det ble en utvikling i teknologien, ble det en stor interesse for mindre invasive operasjonsprosedyrer og torakoskopet ble igjen benyttet ved kirurgi (Solli & Spaggiari, ). Første VATS lobektomi ble gjort i Italia (Roviaro et al., 1992a). I dag gjøres VATS på pasienter med lungekreft med gode resultater. VATS lobektomi reseksjoner har fra 2004 til 2006 økt fra 22 til 32 prosent (Boffa et al., 2008).



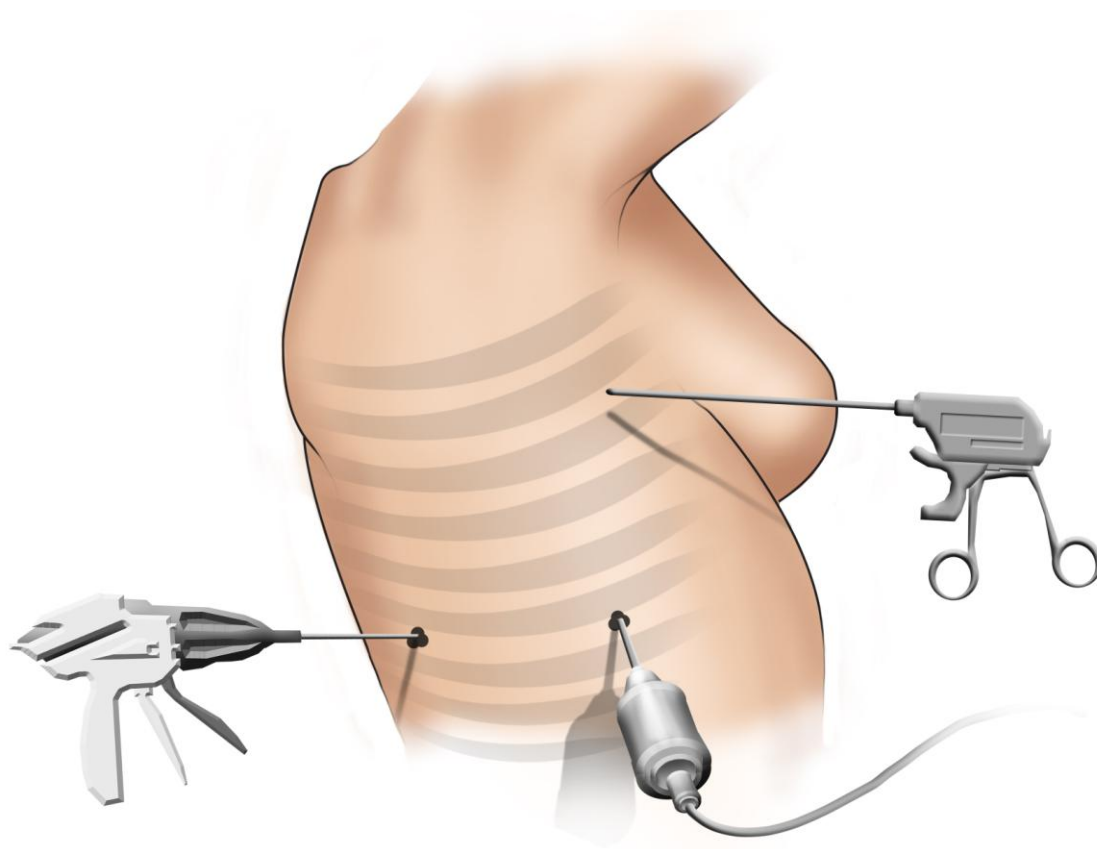
**Figur 11:** Viser Jacobaeus og en assistent som utfører thorascopi på en pasient (Hentet fra *The History of Thoracoscopic Surgery*, 1993).



**Figur 12:** Viser utstyret Jacobaeus brukte (Hentet fra *The history of thoracoscopic surgery*, 1993).

### 2.7.2.2 Prosedyre for video-assistert torakoskopi (VATS)

Video-assistert toraskopisk kirurgi er en operasjonsmetode som er 100 % monitorbasert, dvs. at alle synsinntrykk til operasjonsteamet kommer via et torakoskop (kamera) som føres inn i pasientens pleurahule via en to centimeter lang insisjon. Valg av instrument er avgjørende for en vellykket gjennomføring (Zhu, Fu, & Chen, 2011; Hjortdal & Kildeberg Paulsen, 2008).



**Figur 13:** Viser hvor snittene ligger ved VATS kirurgi (Illustrert av Magic Art.no, 2012)

Plassering av scoopet er ett spørsmål om lokalisasjon av tumor, samt hva kirurgen foretrekker. Ullevål benytter tre porter som er 100 % monitorbasert (Hansen, Petersen, & Christensen, 2011). Hvor mange porter man benytter er varierende. Blant annet benytter Haukeland sykehus seg av fire porter. Videre fins det flere andre ulike oppsett av VATS som blir benyttet i andre land som bruk av finochietto, direkte innsyn i thorax, og variasjon i antall porter fra en til fem (McKenna, Jr., Houck, & Fuller, 2006; Okada et al., 2005; Onaitis et al., 2006; Walker et al., 2003).

Ved tre ports blir det lagd ett snitt på 4-5 cm anterior og er plassert mellom brystet og nedre del av scapula i fjerde interkostalrom. Under prosedyren brukes denne porten til et eller flere toraskopiske instrumenter. De to andre portene på ca. 1-1,5 cm blir lagt lenger ned, ett anterior på nivå med hilus og ett posterior. Se figur 13.

Disseksjonen starter ventralt og går dorsalt. For alle toraskopiske lobektomier starter hilus disseksjonen med mobilisering av lungevenene. Ved avslutningen av prosedyren blir en beskyttende bag (endobag) brukt for å fjerne svulsten fra kroppen for

å hindre implantasjonsmetastaser\*<sup>1</sup>. Det blir også, som ved torakotomi, gjennomført mediastinal lymfeknute disseksjon, enten før reseksjonen eller ved avslutningen (Zhu et al., 2011).

Når operasjonen er utført plasseres, det som regel kun ett dren. Riktig plassering av drenet gjøres med toraskopet før prosedyren avsluttes ved at de andre portene lukkes (Shields, 2005). Drenet fjernes når eksudasjon er på et akseptabelt nivå og det ikke lenger er noen luftlekkasje (Hjortdal & Kildeberg Paulsen, 2008).

Inklusjonskriterier ved VATS: T1 og T2 tumores, ikke positive mediastinale glandler (EBUS/Mediastinoskopi/PET-CT), Endobronkial sykdom (Zhu et al., 2011).

## 2.8 Torakotomi vs VATS

Det er blitt gjort en rekke studier som har sammenlignet VATS med tradisjonell torakotomi med varierende grad av funn, men ingen prospektivt randomiserte studier. De fleste har rapportert at VATS er en like sikker operasjonsteknikk ved reseksjon av lungekreft som torakotomi er (Onaitis et al., 2006). I tillegg har man sett bedre resultater etter operasjon sammenlignet med torakotomi (Kawachi et al., 2009; Sawada S FAU - Komori et al., ; Cattaneo et al., 2008; Villamizar et al., 2009).

### 2.8.1 Postoperative komplikasjoner, smerter og mortalitet

Av postoperative komplikasjoner etter kirurgi har man sett at det foreligger lavere risiko for uønskede følgetilstander med VATS enn torakotomi, slik som bronkoplevral fistel, empyem\*<sup>2</sup>, forlenget luftlekkasje, hjertearytmi, chylothoraks, atelektase\*<sup>3</sup>, pneumoni og rekurrensskade (Kawachi et al., 2009). I en studie av Cho og medarbeidere (2011) som undersøkte 56 pasienter, hadde pasienter med VATS signifikant kortere drenstid (5.4 dager mot 9.1 dager), og kortere sykehusopphold (7.1 dager mot 12.0 dager) enn pasienter med torakotomi.

---

\*<sup>1</sup>svulster som oppstår ved at kreftceller sprer seg via for eksempel operasjon eller biopsi

\*<sup>2</sup>pussamling i brysthulen \*<sup>3</sup>sammenfalt lungevev

Torakotomi ble utført ved delvis delte ribbein, mens VATS ble gjennomført med kun tre porter. Det var derimot ingen forskjell i operasjonstid mellom VATS og torakotomi (Cho, Do, & Lee, 2011). I en retrospektiv studie av eldre pasienter med lungekreft var det signifikant lavere komplikasjonsrate ( $p=0.04$ ) ved VATS sammenlignet med torakotomi, på henholdsvis 28 % mot 45 % (Cattaneo et al., 2008).

Ohbuchi og medarbeidere (1998) fant derimot ingen forskjell når det gjaldt drenstid mellom VATS og torakotomi (5.0 vs 8.0), mens det var signifikant forskjell i sykehusopphold på henholdsvis 15.4 og 24.0 dager ( $p<0.001$ ) (Ohbuchi et al., 1998). Det er kun funnet en randomisert kontrollert studie hvor pasientene tilfeldig ble trukket til enten VATS eller torakotomi (Kirby et al., 1995). Resultatene fra denne studien viste heller ingen signifikant reduksjon vedr. drenstid mellom VATS og torakotomi. Det kan imidlertid nevnes at metoden til Kirby og medarbeidere er gammel.

Når det gjelder postoperative smerter er torakotomi kjent for å være meget smertefull. Hovedårsaken til de postoperative smertene relateres til selve oppsperringen av operasjonssnittet. Det forekommer også at ribbefraksjon ender med fraktur og skade av ligamenter. Man har imidlertid sett at VATS gir mindre postoperative smerter, noe som trolig kan forklares ved at denne operasjonsteknikken er mindre traumatiserende enn torakotomi (Nomori, Horio, Naruke, & Suemasu, 2001).

VATS operasjon har også vist lavere sykehuskostnader enn torakotomi. Dette kan mulig forklares med at de som gjennomgikk VATS hadde korte liggetid (VATS 7.1 vs torakotomi 12.0 dager) samt lavere forekomst av postoperative komplikasjoner (Cho et al., 2011).

### **2.8.2 Prognose**

Studier har vist at VATS reseksjon med lymfeknute disseksjon oppnår 5 års overlevelse tilsvarende de som gjennomgår tradisjonell torakotomi (Thomas et al., 2002). Sakuraba og medarbeidere (2007) viste i sin studie på 140 pasienter at VATS hadde en femårs overlevelse på 82 % mot torakotomi 72 % (Sakuraba et al., 2007). Basert på en prospektiv studie av Sawada og medarbeidere (2007) var femårs overlevelser ved VATS på 95 % og 82 % etter torakotomi, og prognosen etter VATS var signifikant bedre enn torakotomi ( $p\leq 0,002$ ) (Sawada S FAU - Komori et al., ).



Pasienter som har gjennomgått VATS har gjennomsnittlig lavere TMN stadium i forhold til torakotomi pasienter (Rueth & Andrade, 2010; Park, Detterbeck, Boffa, & Kim, 2012).

### **2.8.3 Lungefunksjon hos lungekreftpasienter preoperativ og postoperativ**

Tabell tre gir en oversikt over studier som har sammenlignet lungefunksjon mellom VATS og torakotomi. Man ser gjennomgående bedre postoperative lungefunksjonsverdier for VATS (Koizumi et al., 2003b; Kaseda, Aoki, Hangai, & Shimizu, 2000; Furrer et al., 1997; Nakata et al., 2000; Nagahiro et al., 2001; Tajiri et al., ; Endoh et al., 2010; Koizumi et al., 2002).

Kaseda og medarbeidere (2000) viste at VATS hadde en reduksjon i FEV<sub>1</sub> på 15 %, mot torakotomi 29 % postoperativ målt tre måneder etter operasjon (Kaseda et al., 2000). Av de 204 som gjennomgikk VATS var det kun 42 stykker som rapporterte dyspnoe som gjennomførte lungefunksjonstest postoperativ (Kaseda et al., 2000).

Koizumi og medarbeidere (2002) målte lungefunksjonen 2 måneder postoperativ og viste signifikant forskjell i FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet på henholdsvis 67 vs 87 prosent ( $p \leq 0.001$ ). Tilsvarende var vitalkapasiteten, 66 vs 79 prosent ( $p \leq 0.001$ ) mellom torakotomi og VATS. Det bør bemerkes at VATS gruppen hadde noe høyere preoperative verdier enn gruppen med åpen torakotomi, men hadde til gjengjeld flere tilleggssykdommer (Koizumi et al., 2002).

Tilsvarende fant samme forskningsgruppe signifikant forskjell i den ventilatoriske kapasiteten, 68 vs 82 prosent ( $p \leq 0.003$ ) mellom torakotomi og VATS (Koizumi et al., 2002).

**Tabell 3: Oversikt over studier som har sammenlignet lungefunksjon fra før til etter operasjon ved VATS og torakotomi. Kun relevant informasjon fra studiene er inkludert i tabellen.**

Forfattere	Operasjonsteknikk	Antall	Postop måling	FEV <sub>1</sub> (L/%)		FVC (L)		MVV (L/min)	
				Pre	% endring	Pre	% endring	Pre	% endring
Endoh et al. 2010	Torakotomi VATS	55 70	7 d 7 d	1.80±0.55	- 15	2.45±0.64	- 14	-	-
				1.80±0.53	- 7*	2.42±0.73	- 6.5*	-	-
Handy et al. 2010	Torakotomi VATS	192 49	6 m 6 m	76	-8.7	86	IR	-	-
				88	-14	97	IR	-	-
Koizumi et al. 2003	Torakotomi VATS	16 9	5.5 m 4.9 m	55±14	- 20	87±13	- 33	55±15	- 20
				54±19	+ 15*	81±18	- 5*	54±24	+ 11*
Nomori et al. 2003	Torakotomi VATS	28 28	4 u 4 u	99±10	IR	105±13	- 42	-	-
				96±20	IR	101±19	- 24*	-	-
Koizumi et al. 2002	Torakotomi VATS	35 52	2.3 m 2.3 m	90.9±26.1	- 27	95.9±18.5	- 32	90.1±27.6	- 24
				99.2±19.1	- 20*	99.6±17.0	- 20*	93.8±23.6	- 12*
Nomori et al. 2001	Torakotomi VATS	33 33	14 d 14 d	2.2±0.6	IR	99±14	- 29	-	-
				2.3±0.6	IR	102±18	- 32	-	-
Nagahiro et al 2001	Torakotomi VATS	9 13	14 d 14 d	2.45±0.73	- 19	3.13±0.92	- 23.5	-	-
				2.12±0.39	- 4.6	2.69±0.60	- 2.7	-	-
Kaseda et al. 2000	Torakotomi VATS	77 44	3 m 3 m	2.251±671	- 30	3.153±863	- 34	-	-
				2.185±680	- 17*	3.005±808	- 16*	-	-
Nakata et al. 2000	Torakotomi VATS	11 10	14 d 14 d	79.3±6.7	- 11	116±18.2	- 10	-	-
				80.5±10.4	- 1*	92.9±12.1	- 3.7*	-	-

\*Signifikant. d=dager, m=måned, u=uker. IR=ikke rapportert

#### **2.8.4 Endring i funksjonsnivå etter operasjon**

Belastningstester utgjør viktig informasjon om pasientens fysiske form. Den mest presise målevariablen på dette er som nevnt  $VO_{2max}$ . Studier har vist varierende grad av reduksjon i  $VO_{2max}$  etter lungereseksjon (Nezu et al., 1998; Pelletier et al., 1990; Kushibe et al., 2008; Bolliger et al., 1996; Larsen et al., 1997; Bobbio et al., 2005). Det er derimot ikke funnet noen studier som har studert endring i  $VO_{2max}$  mellom VATS og torakotomi, kun i forhold til seks minutters gangtest (Handy et al., 2010; Shigemura et al., 2006; Nomori et al., 2003).

Nomori og medarbeidere (2003) sammenlignet tre ulike åpne operasjonsmetoder (anterior limited torakotomi (ALT), anterioraxillary torakotomi (AAT), tradisjonell torakotomi (TT)) med VATS. Tradisjonell torakotomi ga signifikant svekkelse i seks minutters gangtest sammenlignet med VATS ( $p < 0.001$ ). Gangtesten ble gjennomført av fysioterapeuter etter en standardisert protokoll (Butland, Pang, Gross, Woodcock, & Geddes, 1982). Forfatterne konkluderte med at tradisjonell torakotomi ikke bør anbefales som operasjonsmetode ved behandling av ikke små-cellet lungekreft grunnet stor fysisk svekkelse postoperativ i motsetning til VATS (Nomori et al., 2003).

I en prospektiv observasjonell studie av Handy og medarbeidere (2010) ble torakotomi gruppen, sammenlignet med VATS (tre porter tilganger og et fem-syv centimeter nytte torakotomi). I motsetning til Nomori og medarbeidere (2003) var det ingen signifikant svekkelse ( $p = 0.14$ ) mellom operasjonsgruppene ved seks minutters gangtest (Handy et al., 2010). En av årsakene det kan være at Nomori og medarbeidere (2003) målte seks minutters gangtest bare en uke etter operasjonen (Nomori et al., 2003).

### **2.8.5 Aktivitetsnivå ved VATS vs åpen postoperativt**

Etter grundig søk i PubMed og Ovid medline er det kun funnet en studie som har kartlagt pasientens aktivitetsnivå etter operasjon. Shigemura og medarbeidere (2006) studerte langtids utfall ved ikke-småcellet lungekreft ved operasjonsprosedyrene VATS og torakotomi hos 111 pasienter. Pasientene hadde alle en tumor på to cm i diameter eller mindre. Aktivitetsmåleren ble benyttet for å studere forskjell i restitusjonstid mellom de ulike operasjonsmetodene. Aktivitetsmåleren ble benyttet fram til sjetten postoperative dager og den var plassert nederst på benet rundt ankelen. De postoperative verdiene ble sammenlignet med verdiene fra de preoperative målingene som ble registrert fra 24 timer før operasjon. Resultatene viste høyere aktivitetsnivå ved VATS sammenlignet med torakotomi ( $p < 0.05$ ) (Shigemura et al., 2006).

## **2.9 Preoperativ vurdering**

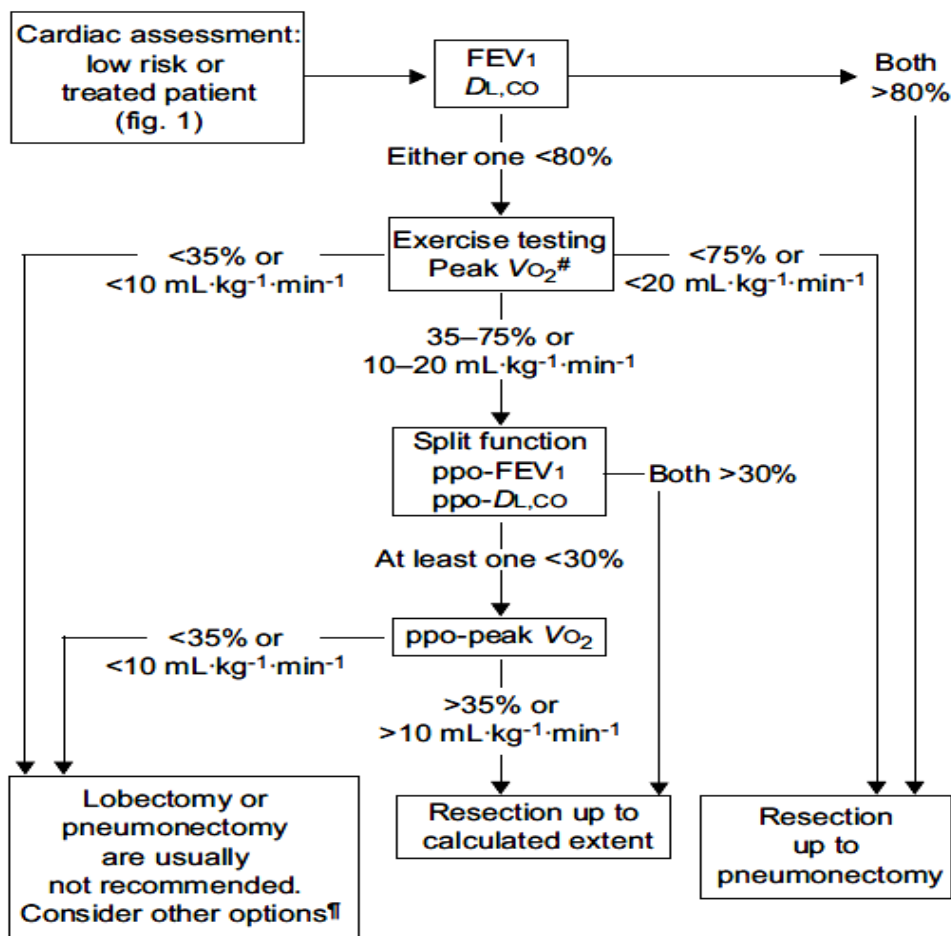
Ett kirurgisk inngrep i brysthulen hvor man i tillegg fjerner lungevev utgjør ett stort inngrep i det respiratoriske systemet (Pass, 2000). Operasjonen er i seg selv forbundet med stor risiko (Strand et al., 2007) og pasientens evne til gassutveksling vil i tillegg bli redusert, avhengig av hvor mye lungevev som fjernes (Brunelli et al., 2009b). Det er derfor viktig at pasienten gjennomgår en grundig utredning for å vurdere om pasienten tåler et slikt inngrep. Spesielt hvis pasienten i utgangspunktet allerede har nedsatt lungefunksjon og/eller arbeidskapasitet, slik de fleste KOLS- og emfysempasienter har (Bjorgen et al., 2009). Samtidig har flere ført en inaktiv livsstil pga problemer med å puste under anstrengelser. Hensikten med en preoperativ vurdering av pasientens lungefunksjon er og predikere sannsynligheten for alvorlig postoperativ respirasjonssvikt. Det er blitt utformet retningslinjer av European Respiratory Society (ERS)/European Society of Thoracic Surgery (ESTS) (figur 11) og British Thoracic Society (BTS) i forhold til risikovurdering under og etter operasjon (Brunelli et al., 2009b; BTS guidelines, 2001).

ERS/ESTS foreslo i 2009 at postoperativ verdi for  $FEV_1$  og  $DL_{CO}$  burde senkes til 30 % av forventet verdi og at en postoperativ  $FEV_1$  og  $DL_{CO} < 30$  % utgjør en høy risiko for komplikasjoner. Denne endringen ble gjort fordi diagnostikk og

kirurgiteknikk har bedret seg betraktelig de senere årene (Brunelli et al., 2009b), samt at man så en svært lav dødelighet ved bruk av BTS retningslinjer.

Tidligere ble FEV<sub>1</sub> hovedsakelig ansett som den viktigste variabel for predikering av komplikasjoner. Derimot har det vist seg at FEV<sub>1</sub> ikke bør brukes alene på pasienter som evalueres for lungereseksjon. Dette fordi FEV<sub>1</sub> har lett for å underestimere den tidlig postoperative fasen og synes ikke å være en reliabel prediktor for postoperative komplikasjoner hos KOLS pasienter (Brunelli et al., 2009b). I dag inngår både FEV<sub>1</sub>, DLco og VO<sub>2max</sub> i den preoperative vurderingen hvor VO<sub>2max</sub> anses som den viktigste variabelen mht mortalitet. Dette fordi et redusert maksimalt oksygenopptak har vist seg overlegen mht å predikere komplikasjoner og mortalitet hos denne pasientgruppen (Win et al., 2005; Loewen et al., 2007; Wyser et al., 1999; Brunelli et al., 2009a).

Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLco) inngår også i den preoperative undersøkelsen, uavhengig om spirometri er normal eller unormal. En beregnet postoperative DLco verdi på < 30 % predikert utgjør en høy risiko for komplikasjoner.



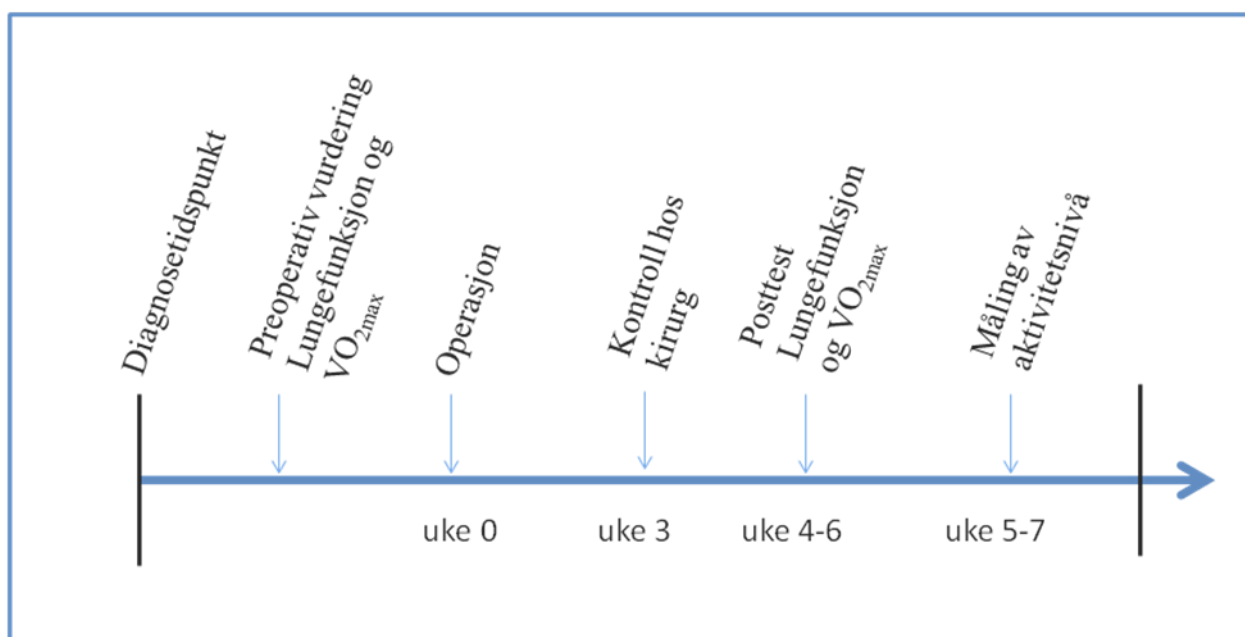
**Figur 14.** Flytskjema for vurdering av kardiopulmonal reserve før en eventuell lungereseksjon på lungekreftpasienter. FEV<sub>1</sub>: forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund; DLco: diffusjonskapasitet for karbonmonoksid; VO<sub>2</sub>: Oksygenopptak; ppo: predikert post-operativ (Hentet fra ERS/ESTS guidelines, 2009).

Ved en preoperativ vurdering vil alvorlighetsgraden av kreftsykdommen også ha betydning for om pasienten er operabel eller ei, samt bestemme hvor mye lungevev som skal fjernes. TNM klassifiseringssystemet er et system som gjør det mulig å beskrive sykdommens anatomiske utbredelse ved diagnosepunktet og derfra finne best mulig behandlingsmetode. T'en står for primær tumor og klassifiseres ut ifra hvor stor tumoren er samt om den har gått inn i nærliggende vev. N står for regional lymfe knuter (lymph nodes) M i TNM klassifiseringen står for fjernmetastaser (Edge, 2010).

Man benytter i dag de samme retningslinjene for preoperativ vurdering uavhengig av hvilke operasjonsmetode som benyttes.

### 3.0 Metode

Denne studien er en del av et pågående doktorgradsprosjekt, FALC (Fitness, Activity and Lung Cancer study), der man undersøker endringer i kardiorespiratorisk form og effekt av trening hos opererte lungekreftpasienter. FALC er et samarbeidsprosjekt mellom Oslo Universitetssykehus (OUS) og Norges idrettshøgskole (NIH). Resultatene i den foreliggende delstudie omhandler til sammen 37 av pasientene som er blitt inkludert i FALC studien. Studien er en prospektiv studie hvor hensikten var å undersøke forskjell i operasjonsmetode hos nyopererte lungekreftpasienter mht lungefunksjon og  $VO_{2max}$ , samt studere forskjell i aktivitetsnivå etter operasjon. Datainnsamlingen ble foretatt før og ca. fire til seks uker etter operasjon avhengig av pasientens rekovalens etter operasjon (figur 15). Undersøkelsene før og etter operasjon ble gjennomført på Ullevål sykehus og operasjonene ble gjennomført både ved Ullevål sykehus og Akershus Universitetssykehus. Datainnsamlingen foregikk fra november 2010 til august 2012.



**Figur 15.** Viser tidslinje fra diagnose tidspunktet til fullført måling av aktivitetsnivå.

### 3.1 Etikk

Studien ble gjennomført i henhold til Helsinki-deklarasjonens bestemmelser. Alle pasientene fikk utdelt informasjonsskriv samt brosjyre om studiens formål og gjennomførelse. Pasienten fikk informasjon om at studien var frivillig og at man kunne trekke seg fra studien på hvilket som helst tidspunkt uten å måtte oppgi noen grunn, og at det ikke fikk ville få negative konsekvenser for pasientens behandling. Data som ble samlet inn ble behandlet konfidensielt og kun prosjektledelsen hadde mulighet til å identifisere pasienten. Studien er godkjent av etisk komité (vedlegg 1) og datatilsynet.

### 3.2 Utvalg og rekruttering

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i den foreliggende studien er presentert i tabell 4.

**Tabell 4:** Inklusjons- og eksklusjonskriter i forliggende studie

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <math>\leq 80</math> år</li> <li>✓ Kun operert under eller overlappslobektomi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fysisk handikap eller mental tilstand som gjør det vanskelig å gjennomføre undersøkelsen</li> <li>✓ Flere enn en tumor i den affiserte lungelappen.</li> </ul>

### 3.3 Forsøksprosedyre

Pasientene ble undersøkt på Lungefysiologisk laboratorium FØR operasjon og fire til seks uke etter operasjon. Actigraf for måling av aktivitetsnivå ble utført ca seks uker etter operasjon. Se figur 15. Pasientene fikk på forhånd informasjon om å ha på seg bevegelige klær og egnede sko. Ustyret som ble benyttet under undersøkelsene var identisk hver gang og alle målinger ble utført av de samme testlederne. Testene ble utført under like klimatiske og atmosfæriske betingelser og kalibreringsrutiner for ergospirometriutstyret ble fulgt etter utstyrets spesifisering.



### **3.3.1 Antropometriske målinger**

Pasientens høyde ble målt med en høydemeter (Medizintechnik, KaWe, Tyskland) uten skotøy til nærmeste hele centimeter ved at pasienten sto inntil veggen med hele baksiden av kroppen og blikket rettet fremover. Kroppsvekten ble målt uten sko og lett avkledd og avrundet til nærmeste 0,1 kg (Lindells, Sverige). Det ble skjønsmessig trukket fra 0,3-0,5 kg for klær.

### **3.3.2 Måling av lungefunksjon**

Alle pasienter fikk bronkodilaterende medikasjon 30 minutter før måling av lungefunksjon (Figur 16), bestående av Atrovent (25 mg) og Ventoline (5 mg). Dette for å optimalisere pasientens funksjon.

#### **3.3.2.1 Flow-volume**

Flow-volume målinger ble gjennomført sittende etter standardiserte retningslinjer (Laszlo, 1993). Overkroppen var lett framoverlent med munnstykke i munnen og neseclippe på nesa for å sikre at pasienten pustet via munnstykket. På signal fra testlederen fikk pasienten beskjed om inhalere maksimalt til total lungekapasitet (TLC) for deretter kraftfullt å tømme seg helt for luft. Dette ble gjennomført til man fikk minimum to godkjente reproduserbare målinger. Den beste målingen av FEV<sub>1</sub> og FVC ble benyttet.

#### **3.3.2.2 Måling av ventilatorisk kapasitet**

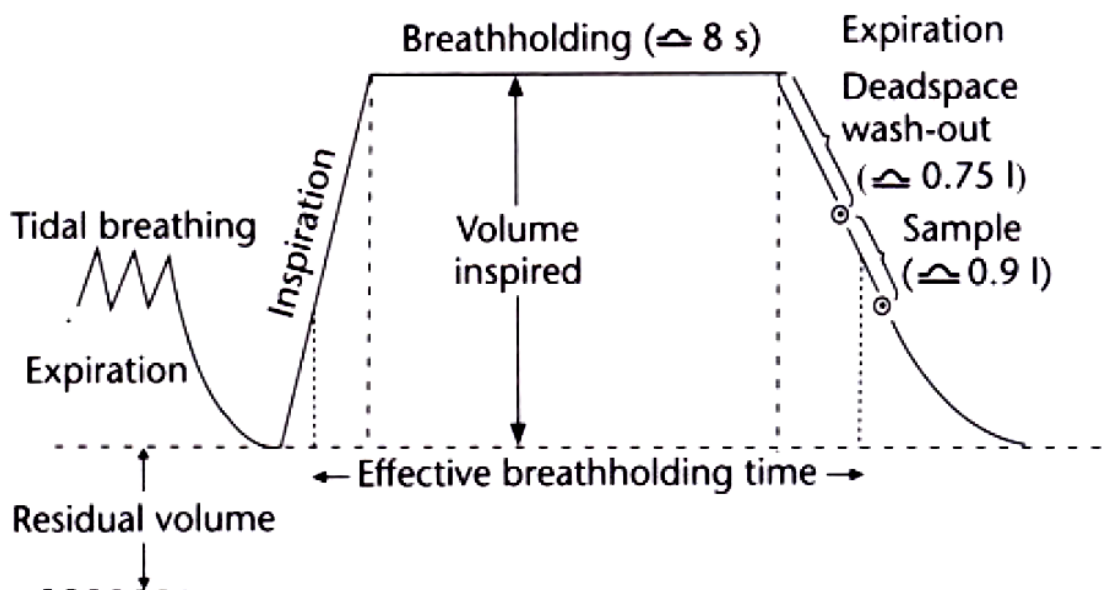
Måling av pasientens ventilatoriske kapasitet ble utført ved hjelp av MVV-manøver i stående stilling etter standardiserte retningslinjer (Figur 17) (Miller et al., 2005). Etter noen normale pust startet pasienten å puste så raskt og dypt som mulig i 12 sekunder. Verdien ble så ekstrapolert til å gjelde for ett minutt ved å multiplisere med fem. Pasienten ble motivert til å holde en pustefrekvens på mellom 75- 150/min. Det ble gjennomført minst to tilfredsstillende målinger hvor den beste ble registrert.



Figur 17. Måling av ventilatorisk kapasitet

### 3.3.2.3 Måling av diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Måling av diffusjonskapasitet (DLco) ble utført etter gjeldende retningslinjer (MacIntyre et al., 2005). Testen ble gjennomført to ganger med minimum fire minutters mellomrom. Dette for å sikre at målingene ikke påvirket hverandre. Etter en fullstendig ekshalasjon til RV fikk pasienten beskjed om å inhalere raskt og kraftig opp til TLC for deretter å holde pusten i åtte sekunder. Dette for å sikre at den aktuelle gassblanding skulle få litt tid til å blande seg i lungene og CO diffundere over i blodet. Deretter pustet man rolig men bestemt ut for oppsamling og analyse av ekspirasjonsluften (Se figur 18). Målingen ble godkjent når den inspiratoriske vitalkapasiteten var  $\geq 90\%$  av pasientens FVC.



Figur 18. Viser prosedyren for diffusjonskapasiteten (DLco) (Cotes et al., 2006).

### 3.3.3 Belastning på tredemølle

Måling av gassutveksling for bestemmelse av  $VO_{2max}$  foregikk ved gange på tredemølle etter en modifisert BALKE protokoll (se figur 19). Hastigheten var individuelt tilpasset hver enkelt pasient, men hvor helningsvinkelen økte to prosent hvert minutt opp til 20 %. Hvis pasienten var i stand til å fortsette økte hastigheten deretter med 0,5 % km/t. Belastningen ble avsluttet når pasienten ikke orket mer til tross for energisk oppmuntring fra testleder. Under selve belastningstesten ble et 12-avleds EKG målt kontinuerlig (Marquette, Texas, USA). Dette for å avdekke iskemi eller arytmi samt i forhold til pasientens sikkerhet under belastningstesten. Blodtrykket ble målt før, under og etter med en elektronisk blodtrykkmåler (SunTech Tango+, SunTech Medical Instruments, Inc. Morrisville, US). Oksygenmetningen ( $SpO_2$ ) ble kontinuerlig registrert ved med en fingerprobe for vurdering av hypoksemi (Nonin Medical Inc, Plymouth, USA).

BORG skala (Borg, 1970) ble registrert gjennom hele belastningsundersøkelsen og ved slutt. I tillegg ble det tatt en kapillærprøve ca ett minutt etter slutt for bestemmelse av blodlaktat og hemoglobinkonsentrasjon (ABL,700,Radiometer LTD,København, Danmark).



**Figur 19.** Belastning på tredemølle under CPET

### 3.4 Actigraph

Pasientens daglige aktivitetsnivå ble kartlagt med Actigraph – akselerometer (MTI, Manufacturing Technology INC., Florida, USA) i syv påfølgende dager og påmontert ved 2. besøket etter operasjon. Akselerometeret var festet over høyre hofte (se figur 20) Akselerometeret måler antall tellinger  $\cdot \text{min}^{-1}$  og antallet steg pr dag.



**Figur 20.** Angir riktig plassering av akselerometeret (Hentet fra (Helsedirektoratet, 2009))

### 3.5 Statistikk

Resultatene er presentert som gjennomsnitt og standard avvik (SD). Verktøy for statistiske analyser ble gjort med Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versjon 18, Microsoft Excel 2007 og MedCalc versjon 12.2.1.0.

Forskjell i endring mellom operasjonsmetodene er gjennomført med Mann Whitney U test. Pearsons r ble benyttet på korrelasjon mellom forventet postoperativ verdi og estimert postoperativ verdi. Toleransegrensen (Limits of Agreement) for  $\text{FEV}_1$ ,  $\text{DL}_{\text{CO}}$  og  $\text{VO}_{2\text{max}}$  ble beregnet i henhold til Bland og Altman (Bland & Altman, 1986). Signifikansnivå ble satt til  $p \leq 0,05$ .

## 4.0 Resultater

Tretti-sju av pasientene i den foreliggende studien gjennomgikk over- eller underlapps lobektomi, enten med VATS (n=10) eller torakotomi (n=27). Gjennomsnittlig antall segmenter som ble fjernet ved VATS var 4,4 segmenter og torakotomi 3,8 segmenter. Tabell 5 gir en karakteristikk over de inkluderte pasientene. Aldersspredningen for de som gjennomgikk VATS var fra 44- til 80 år og torakotomi fra 35- til 77 år. Det var flest kvinner i begge grupper (65 %).

**Tabell 5:** Bakgrunns karakteristikk av pasientene. Verdiene er oppgitt som gjennomsnitt  $\pm$  SD

	VATS (n=10)	Torakotomi (n=27)	
Menn/Kvinner	4/6	9/18	
Alder (år)	66.8 $\pm$ 10.9	64.6 $\pm$ 9.1	
Høyde (cm)	170.8 $\pm$ 11.3	169.8 $\pm$ 8.3	
Vekt (kg)	72.6 $\pm$ 12.5	74.3 $\pm$ 15.3	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8 $\pm$ 3.5	25.7 $\pm$ 4.7	
Tumor størrelse (mm)	27.8 $\pm$ 11.9	24.8 $\pm$ 14.1	
KOLS	3	8	
<u>Histologi</u>			
Adenokarsinom	8	13	
Plateepitelkarsinom	2	7	
Storcellet karsinom		1	
Bronkoalveolær karsinom		1	
Differensiert karsinom		1	
Karsinom		4	
<u>TNM stadium</u>			
Stadium I a/b	9	20	
Stadium II a/b	1	5	
Stadium III a		2	
<u>Operasjonsside</u>			
Høyre	Over	1	14
	Under	3	2
Venstre	Over	2	7
	Under	4	4
Liggetid (dager)	8.7 $\pm$ 3.9	11 $\pm$ 5.3	

Det var ingen signifikant forskjell i tumor størrelse mellom operasjonsgruppene ( $p=0.342$ ). Det var størst forekomst av adenokarsinom i begge gruppene (80 % VATS vs 48 % torakotomi). Ut ifra definisjonen til Buist et al (2001) hadde 30 % av VATS pasientene og 30 % av torakotomi pasientene KOLS. Av hele utvalget var det bare 13 % som aldri hadde røkt tidligere. VATS gruppen hadde gjennomsnittlig kortere liggetid enn torakotomi gruppen, men ikke signifikant ( $p=0.185$ ).

#### **4.1 Lungefunksjon før operasjon**

Tabell 6 viser lungefunksjon og  $VO_{2max}$  målt før og fire til seks uker etter operasjon for begge grupper. Gjennomsnittlig  $FEV_1$ , FVC, DLco og MVV og DLco for alle pasientene var henholdsvis 93 %, 96 %, 82 % og 96 % av forventet. Det var imidlertid store individuelle forskjeller i  $FEV_1$  og DLco, som varierte fra 57 % til 170 % og fra 38 % til 149 % for henholdsvis  $FEV_1$  og DLco. Det var ingen signifikant forskjell mellom  $FEV_1$  og FVC før operasjon mellom operasjonsmetodene ( $p=0.932$  og  $p=0.923$ ). MVV og DLco var 11 % og 7.7 % høyere hos torakotomi gruppen, men heller ikke signifikant ( $p=0.548$  og  $p=0.494$ ) (tabell 6).

#### **4.2 Maksimalt oksygenopptak før operasjon**

$VO_{2max}$  relatert til kroppsvekt ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) var i gjennomsnitt lavere enn forventet verdi for normalbefolkningen i begge gruppene, på henholdsvis 18 % i VATS vs 17 % i torakotomi. Det var ingen signifikante forskjeller mellom VATS og torakotomi ( $p=0.898$ ). Det var imidlertid stor variasjon i  $VO_{2max}$  i begge grupper fra 13.6 – 37.5 ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) i VATS gruppen og fra 15.6 – 37.6 ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) i torakotomi gruppen. Dette tilsvarer fra 59 - 110 og fra 47 - 117 % av forventet verdi (tabell 6).

#### **4.3 Endring av lungefunksjon etter operasjon**

Figur 19 og 20 viser endring i lungefunksjon fra før til etter operasjon ved henholdsvis VATS og torakotomi. VATS pasientene hadde en gjennomsnittlig reduksjon i  $FEV_1$  på 6.3

$\pm 20.8$  %. Den prosentvise endringen varierte fra  $-34$  % til  $+22$  %, hvor fire hadde en bedring i  $FEV_1$  etter operasjon.

Torakotomi pasientene hadde en gjennomsnittlig reduksjon på  $20.4 \pm 14.8$  % ( $p=0.055$ ). Den prosentvise endringen varierte fra  $-49$  % til  $+21$  %. Tre av disse hadde en bedring i  $FEV_1$  fra før til etter operasjon. Det var ingen signifikant forskjell i endring mellom VATS og torakotomi gruppen ( $p=0.06$ ).

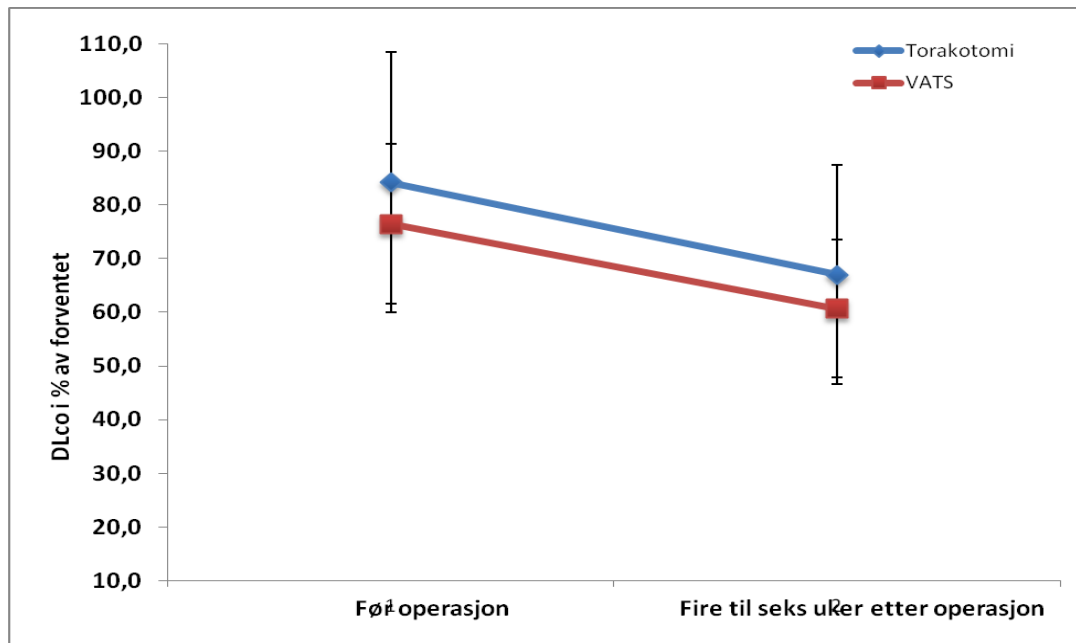


**Figur 21.** Viser endring i forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet ( $FEV_1$ ) i prosent av forventet fra før til etter operasjon hos pasienter utført VATS og torakotomi.

Det var en gjennomsnittlig endring i FVC og MVV mellom VATS og torakotomi på henholdsvis  $-10.4 \pm 14.5$  % vs  $-21.8 \pm 13.2$  % og  $+8.9 \pm 33$  % vs  $-15.3 \pm 27.1$  % ( $p=0.04$  og  $p=0.006$ ). Det var stor variasjon i reduksjon i FVC hos VATS og torakotomi ( $-35$ - $13$  % vs  $-42$ - $13$  %). Det var ved VATS og torakotomi henholdsvis to og tre pasienter som hadde en økning i FVC fra før til etter operasjon.

#### 4.4 Endring i Diffusjonskapasitet

Figur 20 viser diffusjonskapasiteten før og etter operasjon for begge grupper. Det var en reduksjon i DLco hos VATS og torakotomi gruppen på henholdsvis  $27 \pm 18.5$  % og  $26 \pm 17.9$  %, dog ikke signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0.864$ ). Reduksjonen varierte fra -53 % til +29 % for begge grupper.



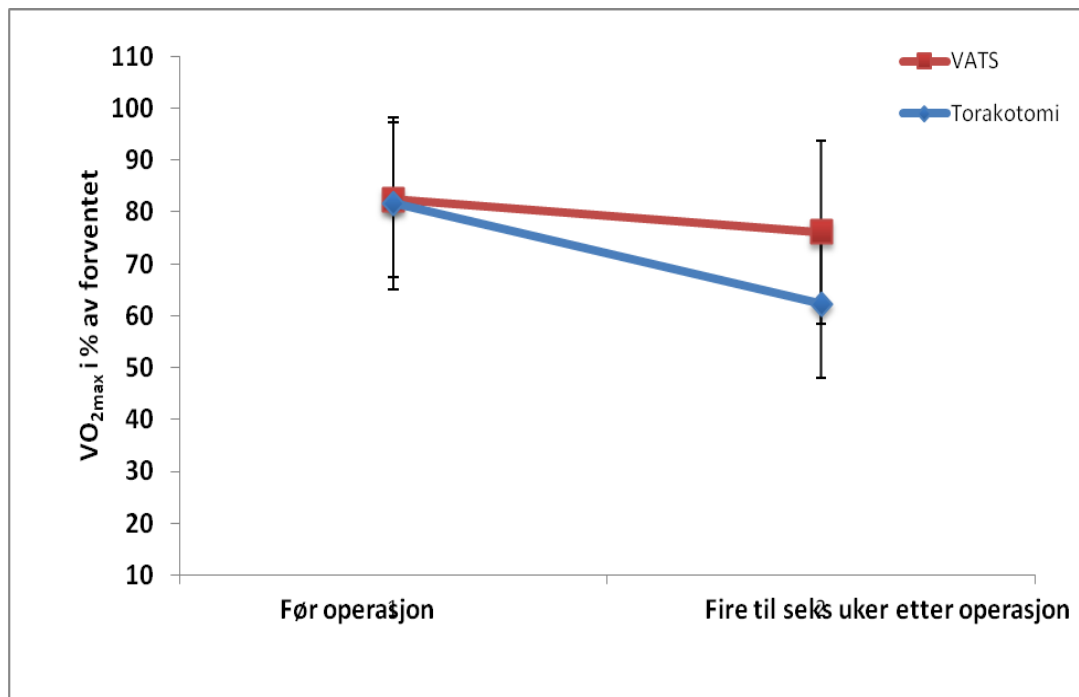
**Figur 22.** Viser endring i diffusjonskapasitet ( $DL_{CO}$ ) i prosent av forventet fra før til etter operasjon hos pasienter utført VATS og torakotomi.

#### 4.5 Endring i maksimalt oksygenopptak etter operasjon

Figur 18 viser den gjennomsnittlige endring i  $VO_{2max}$  mellom operasjonsmetodene fra før til etter operasjon. VATS gruppen reduserte  $8 \pm 11.1$  % av sin opprinnelige kapasitet og torakotomi gruppen reduserte  $22 \pm 16.3$  %, som utgjør en forskjell på 14.5 % til fordel for VATS ( $p=0.008$ ).

$VO_{2max}$  relatert til kroppsvekt varierte fra 12.3 til  $37.7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  hos VATS pasientene og fra 12.4 -  $34.9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  hos torakotomi pasientene. I prosent av forventet verdi lå VATS pasientene fra 54 til 111 % og torakotomi pasientene fra 33 til 94 % av forventet.





**Figur 23.** Viser endring i maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2max}$ ) i prosent av forventet fra før til etter operasjon hos pasienter utført VATS og torakotomi.

**Tabell 6:** Endring i lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak mellom VATS og torakotomi fra før og fire til seks uker etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt og  $\pm$ SD.

Operasjonsteknikk		Før operasjon	% av forventet	Etter operasjon	% av forventet	% endring
FEV <sub>1</sub> (L)	VATS	2.5 $\pm$ 1.0	91.2 $\pm$ 19.1	2.2 $\pm$ 0.6	82.2 $\pm$ 9.2	-6.33
	Torakotomi	2.5 $\pm$ 0.9	94.2 $\pm$ 26.6	1.9 $\pm$ 0.6	72.6 $\pm$ 19.7	-20.5
FVC (L)	VATS	3.9 $\pm$ 1.1	118.4 $\pm$ 19.8	3.4 $\pm$ 0.8	106 $\pm$ 23.9	-10.4
	Torakotomi	3.8 $\pm$ 1.0	117.3 $\pm$ 21.5	2.9 $\pm$ 0.7	91.9 $\pm$ 20.1	-21.3
MVV (L·min <sup>-1</sup> )	VATS	92.8 $\pm$ 41.3	88.1 $\pm$ 31.0	91.2 $\pm$ 33.6	86.2 $\pm$ 23.8	2.9
	Torakotomi	102.5 $\pm$ 38.1	99.0 $\pm$ 30.6	82.6 $\pm$ 28.2	82.1 $\pm$ 23.9	-18.8
DLco (mmol·min <sup>-1</sup> ·kPa <sup>-1</sup> )	VATS	6.4 $\pm$ 2.0	76.5 $\pm$ 14.9	5.1 $\pm$ 1.7	60.7 $\pm$ 12.8	-26.8
	Torakotomi	7.0 $\pm$ 2.4	84.2 $\pm$ 24.3	5.6 $\pm$ 2.0	67.0 $\pm$ 20.4	-25.8
VO <sub>2</sub> max (L·min <sup>-1</sup> )	VATS	1.8 $\pm$ 0.6	79.9 $\pm$ 18.9	1.6 $\pm$ 0.6	71.4 $\pm$ 20	-10.7
	Torakotomi	1.8 $\pm$ 0.5	82.5 $\pm$ 18.6	1.3 $\pm$ 0.3	61.8 $\pm$ 13.9	-23.9
VO <sub>2</sub> max (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	VATS	24.0 $\pm$ 7.0	82.3 $\pm$ 15.0	22.3 $\pm$ 7.5	76.1 $\pm$ 17.6	-7.7
	Torakotomi	24.4 $\pm$ 5.3	83.0 $\pm$ 17.6	18.5 $\pm$ 4.9	63.5 $\pm$ 15.2	-22.2

#### **4.6 Overensstemmelse mellom estimert og observert verdi**

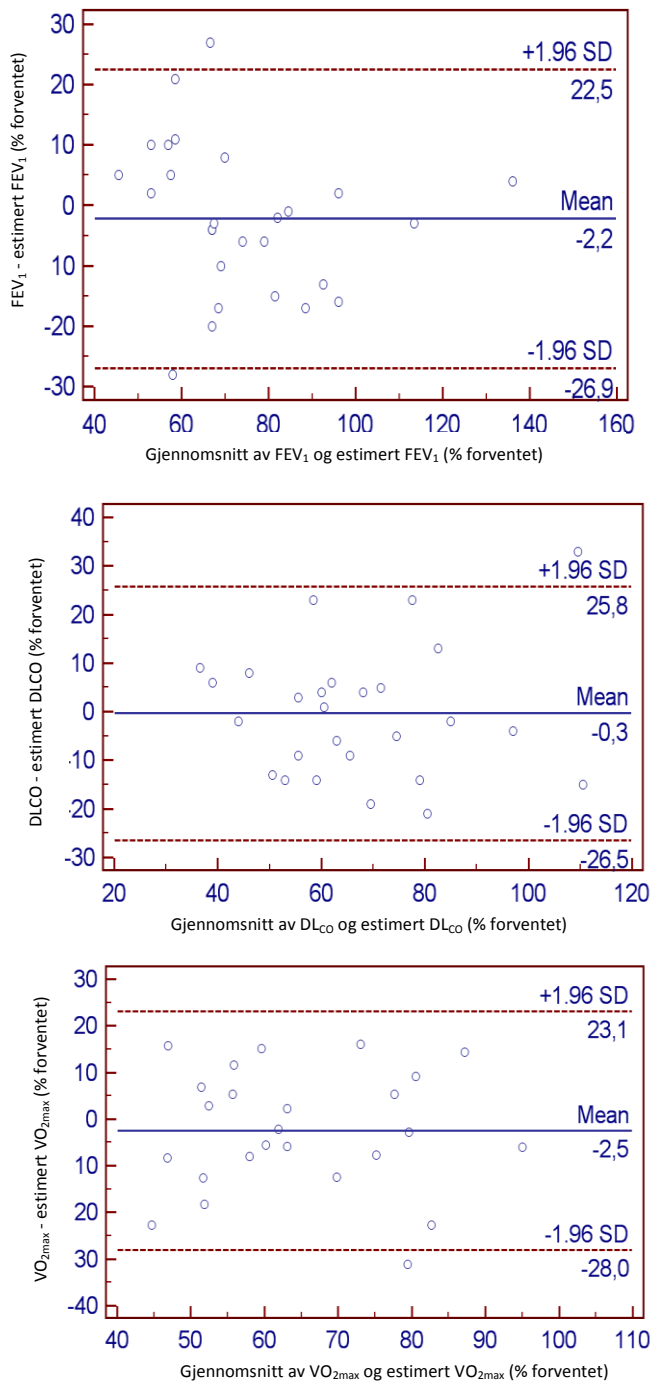
Figur 24- 27 presenterer en visuell fremstilling av målt og estimert FEV<sub>1</sub>, DLco og VO<sub>2max</sub> for VATS og torakotomi med Blant Altman plott og scatter plott. For hele utvalget var gjennomsnittlig forskjell mellom estimert vs målt FEV<sub>1</sub> etter operasjon på 6 % ( $\pm 24.1$ ), DLco 3 % ( $\pm 21.1$ ) og VO<sub>2max</sub> 4 % ( $\pm 21.6$ ). Ingen av forskjellene var statistisk signifikant.

FEV<sub>1</sub> estimert ut ifra antall segmenter fjernet var ved VATS 70.1 $\pm$ 14.7 % og torakotomi 75.5 $\pm$ 22.3 %. I forhold til forskjellen mellom estimert og målt FEV<sub>1</sub> var VATS gruppen 22  $\pm$  27.9 % høyere enn den estimerte verdien mens det var ingen forskjell mellom estimer og målt FEV<sub>1</sub> i torakotomi gruppen (-0.13  $\pm$  19.8 %).

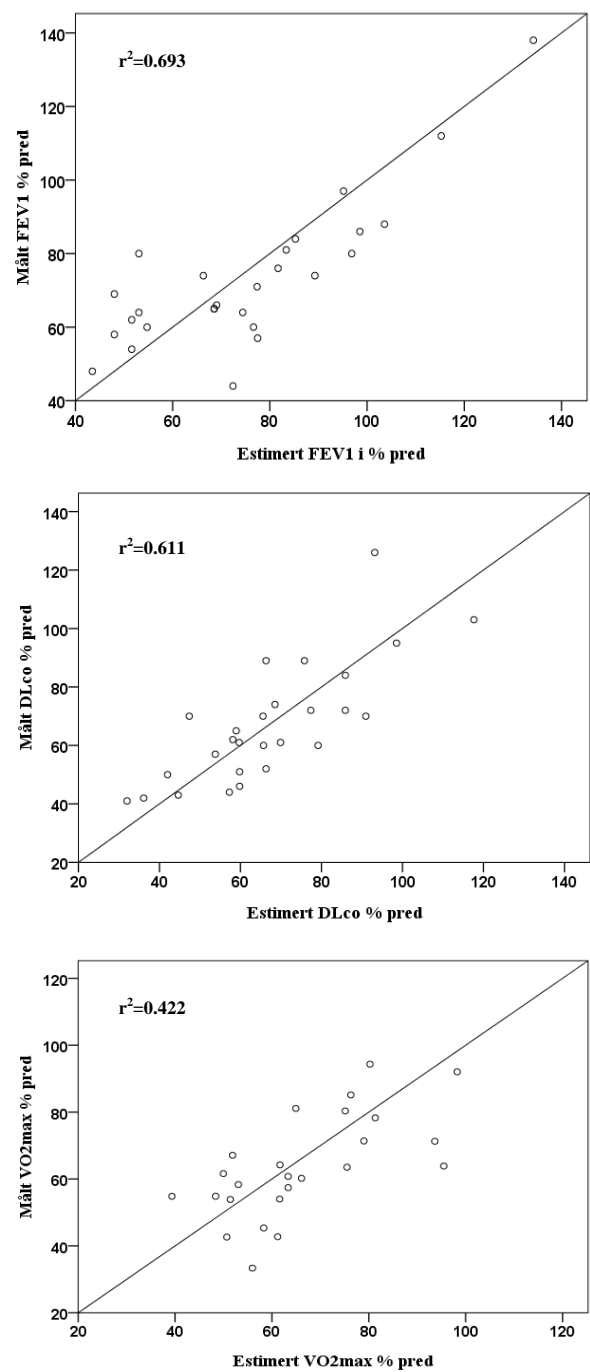
DLco estimert ut ifra antall segmenter fjernet var ved VATS 58.8 $\pm$ 11.5 % og torakotomi 67.3 $\pm$  19.8 %. Begge grupper var lett over den estimerte verdien, på henholdsvis 6.0 % ( $\pm 24.9$ ) og 1.5 % ( $\pm 19.9$ ).

Estimerte VO<sub>2max</sub> relatert til kroppsvekt ut ifra antall segmenter fjernet var ved VATS 63.5  $\pm$ 13.4 % og torakotomi 66.2 $\pm$ 15.7 %. VO<sub>2max</sub> var hos VATS 21  $\pm$ 15.9 % over estimert verdi og torakotomi - 2 $\pm$  20.4 % under estimert verdi.

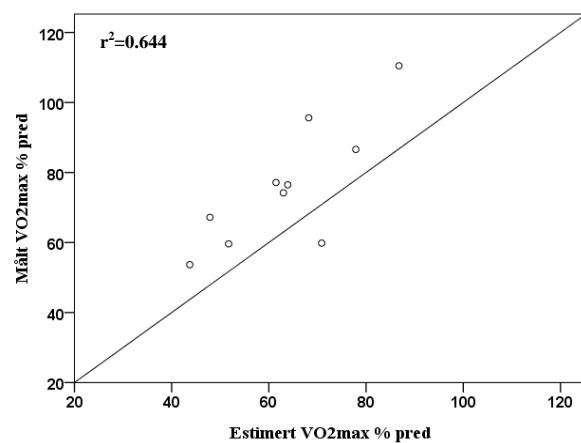
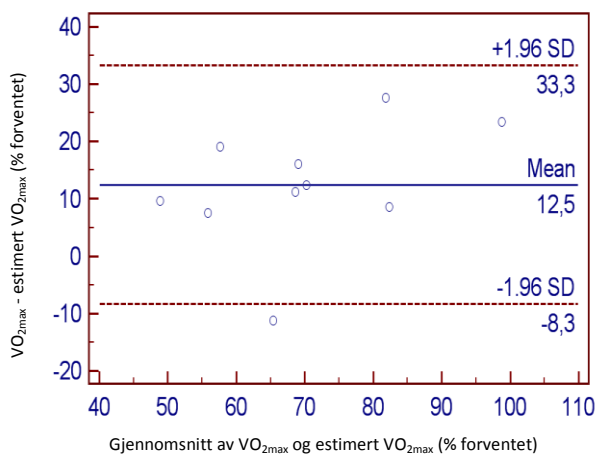
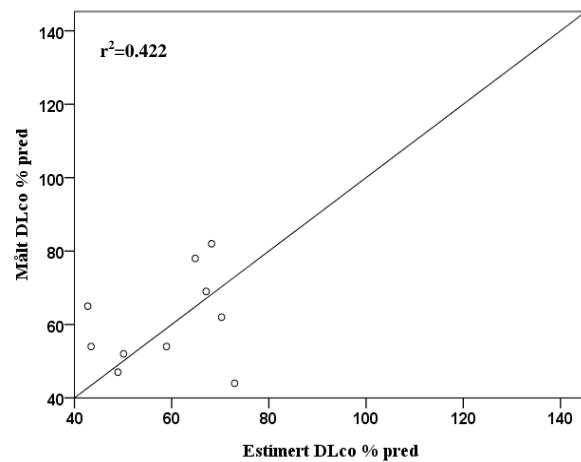
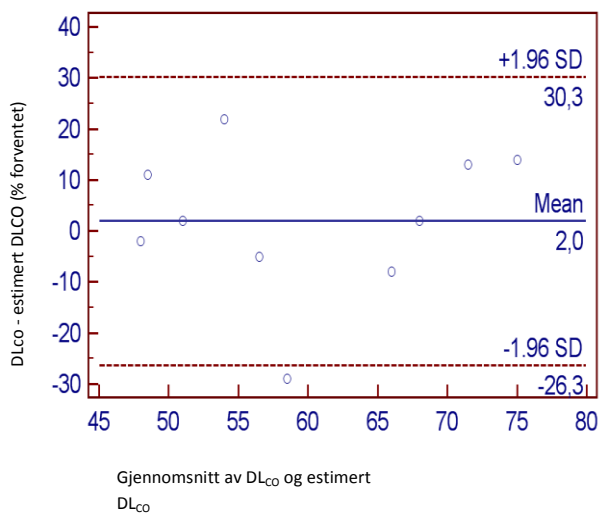
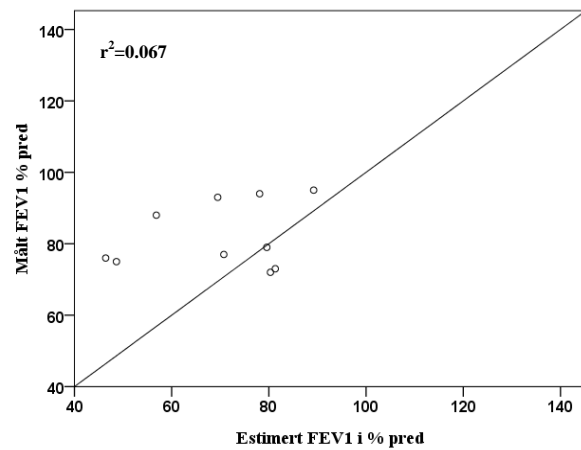
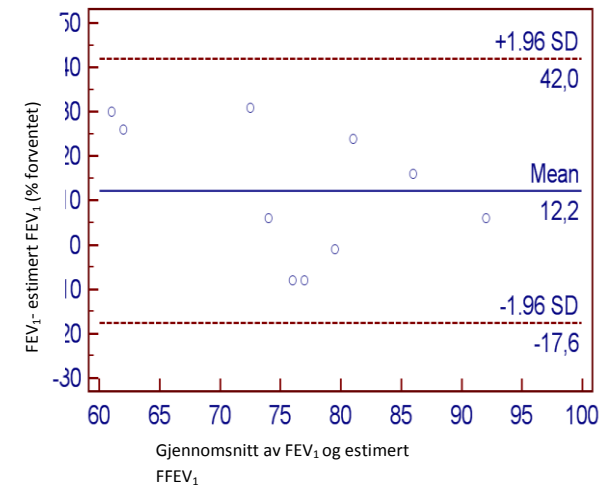
Ved torakotomi korrelerte FEV<sub>1</sub>, DLco og VO<sub>2max</sub> statistisk signifikant mellom observert og estimerte postoperative verdier (FEV<sub>1</sub> r=0,826, DLco r=0,782 og VO<sub>2max</sub> r=0,650). Ved VATS var sammenhengen(r) mellom estimert og observert FEV<sub>1</sub>, DLco og VO<sub>2max</sub> henholdsvis r=0,258, DLco r=0,299, r=0.802. Hvorav kun VO<sub>2max</sub> var statistisk signifikant.



**Figur 24.** Bland-Altman plot med 95 % toleransegrense for forsert ekspiratorisk volum av det første sekundet (FEV<sub>1</sub>), diffusjonskapasitet (DL<sub>CO</sub>) og maksimalt oksygenopptak (ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> (VO<sub>2max</sub>) i prosent av forventet ved torakotomi. SD = standard avvik



**Figur 25.** Sammenheng mellom estimert og målt forsert ekspiratorisk volum av det første sekundet (FEV<sub>1</sub>), diffusjonskapasitet (DL<sub>CO</sub>) og maksimalt oksygenopptak (ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> (VO<sub>2max</sub>) i prosent av forventet ved torakotomi.. SD = standard avvik



**Figur 26.** Bland-Altman plot med 95 % toleransegrense for forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet ( $FEV_1$ ), diffusjonskapasitet ( $DL_{CO}$ ) og maksimalt oksygenopptak ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$  ( $VO_{2max}$ ) i prosent av forventet ved VATS. SD = standard avvik

**Figur 27.** Sammenheng mellom estimert og målt forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet ( $FEV_1$ ), diffusjonskapasitet ( $DL_{CO}$ ) og maksimalt oksygenopptak ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$  ( $VO_{2max}$ ) i prosent av forventet ved VATS. SD = standard avvik

## 4.7 Avbrytelsesårsaker etter belastningsundersøkelsen

Før operasjon var dyspnoe den vanligste hovedårsaken til avbrytelse hos VATS pasientene, mens generell årsak (kombinasjon av dyspnoe og muskulær tretthet) ble noe hyppigere rapportert i torakotomi gruppen.

**Tabell 7.** Avbrytelsesgrunn oppgitt i % under belastningsundersøkelsen før operasjon og fire- seks uker etter operasjon ved VATS og torakotomi.

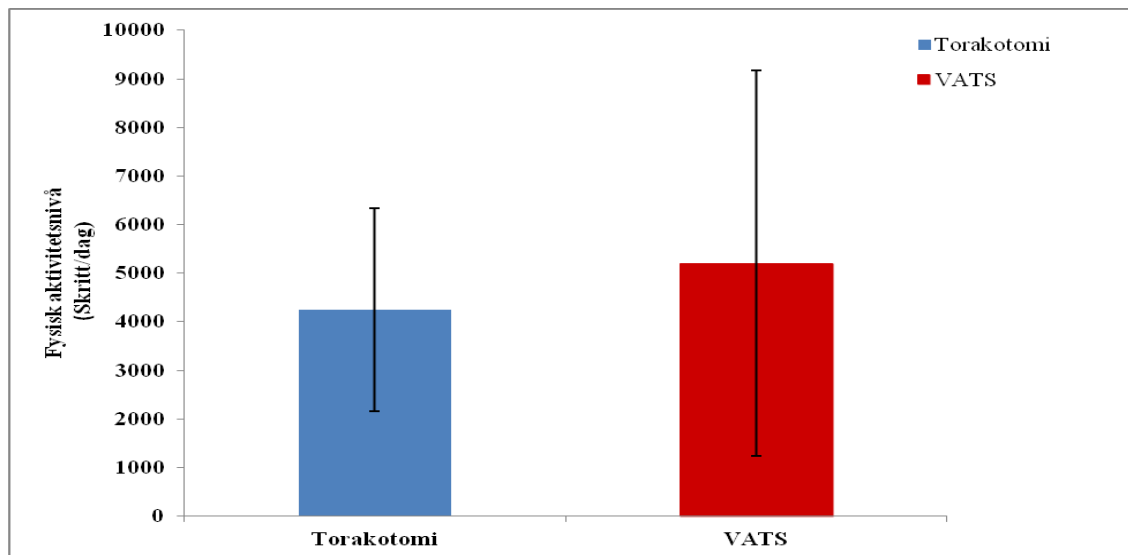
		Avbrytelses årsak				
		Generell	Dyspnoe	Muskulær tretthet	Annet	Ikke oppgitt
VATS	Før	10	60	10	10	10
	Etter	20	50	30		
Torakotomi	Før	34,6	29,9	26,9	7,7	3,8
	Etter	15,4	57,7	11,5	3,8	11,5

## 4.8 Aktivitetsnivå

Pasientene gikk med aktivitetsmåleren i gjennomsnitt 6.8 og 6.7 dager hos henholdsvis VATS og torakotomi gruppen ( $p=0.870$ ).

### 4.8.1 Antall skritt per dag

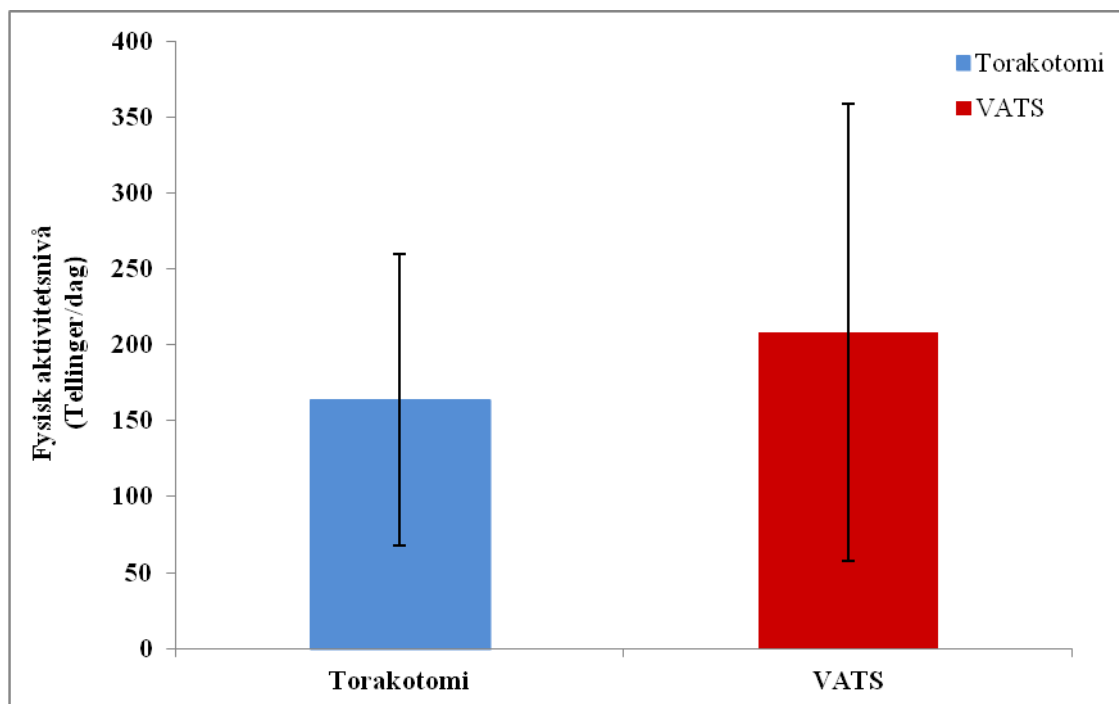
Figur 28 viser gjennomsnittlig aktivitetsnivå presentert som antall skritt per dag. Pasientene gjennomgått VATS hadde i gjennomsnitt 954 flere skritt per dag enn pasienter gjennomgått torakotomi, dog ikke signifikant ( $p=0.646$ ). Det var imidlertid store individuelle forskjeller i aktivitetsnivå, fra 1020 skritt til 13.964 skritt fordelt på begge grupper. Sju pasienter hadde et aktivitetsnivå under 2000 skritt pr dag og sju pasienter hadde et aktivitetsnivå over 5000 skritt pr dag. Kun en pasient hadde ett aktivitetsnivå over 10.000 skritt per dag. Gjennomsnittlig forventet verdi i antall skritt per dag ved VATS var  $7202 \pm 859$  skritt og torakotomi  $7395 \pm 882$  skritt per dag. VATS gruppen ligger gjennomsnittlig 28 % under forventet antall skritt per dag, mens torakotomi gruppen ligger hele 43 % under forventet antall skritt per dag.



**Figur 28.** Aktivitetsnivå angitt i skritt per dag ved VATS og torakotomi. Verdiene er presentert som gjennomsnitt  $\pm$  SD

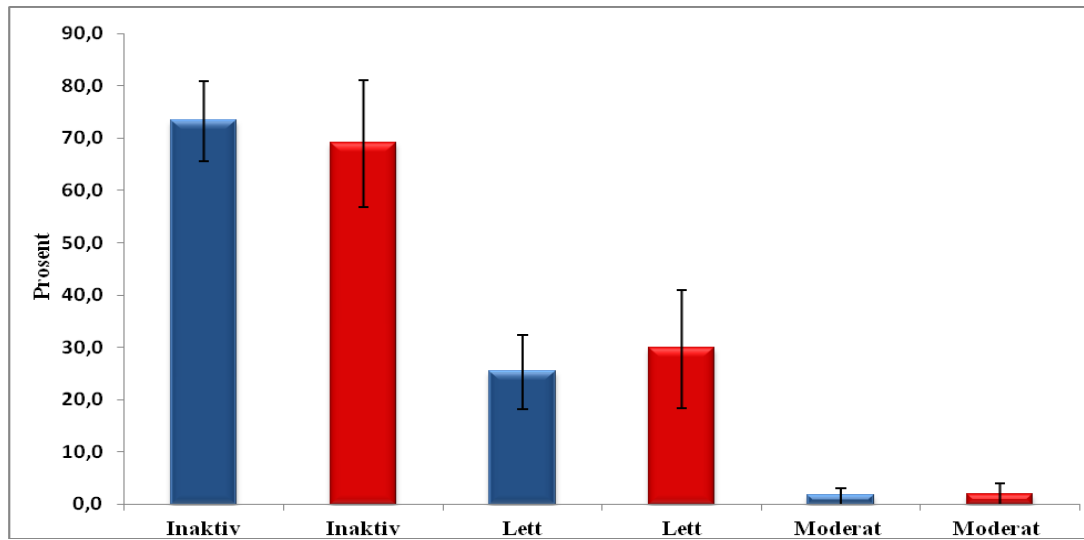
#### 4.8.2 Antall tellinger per minutt

Gjennomsnittlig forventet antall tellinger per minutt var ved VATS gruppen  $311.4 \pm 24.2$  tellinger per minutt (65 % av forventet) og torakotomi  $316.7 \pm 27.8$  tellinger per minutt (52 % av forventet) ( $p=0.448$ ).



**Figur 29.** Aktivitetsnivå angitt som tellinger per minutt ved VATS og torakotomi. Verdiene er presentert som gjennomsnitt  $\pm$  SD

Figur 30 gir en oversikt i prosent over hvor mye deltakerne brukte i tid på inaktivitet, lett aktivitet og moderat aktivitet. VATS har brukt  $73.2 \pm 7.7$  % av tiden på inaktiv tid,  $25.3 \pm 7.1$  % av tiden på lett aktivitet. Moderat aktivitet, som gir økt hjerte frekvens, har VATS gruppen brukt  $1.7 \pm 2.2$  % av tiden og torakotomi  $1.5 \pm 1.6$  % av tiden.



**Figur 30.** Gjennomsnittlig tid pr dag brukt på inaktivitet, lett aktivitet og moderat aktivitet ved torakotomi (blå) og VATS (rød) oppgitt i prosent  $\pm$  SD.



## 5.0 Diskusjon

Hensikten med den foreliggende studien var å undersøke endring i lungefunksjon og  $VO_{2max}$  mellom operasjonsmetodene video- assistert thorakoskopi og torakotomi målt før operasjon og fire til seks uker etter operasjon. Videre å undersøke om det var forskjell i aktivitetsnivå etter operasjon mellom pasientgruppene.

### 5.1 Hovedfunn

Den foreliggende studien viser at lungekreftpasienter operert med VATS hadde mindre endring i  $FEV_1$  (-6 % vs -21 %), FVC (-10 % vs 21 %) og ventilatorisk kapasitet (3 % vs -19 %) sammenlignet med de som ble operert ved torakotomi. Det var derimot omtrent lik reduksjon i DLco på henholdsvis -27 % og -26 %. Når det gjelder arbeidskapasiteten hadde VATS gruppen 15 % mindre reduksjon i  $VO_{2max}$  sammenlignet med torakotomi gruppen ( $p=0.008$ ). Aktivitetsnivået relatert til antall skritt per dag etter operasjon var 13 % høyere hos pasienter gjennomgått VATS, men ikke signifikant ( $p=0.646$ ). Det var ingen forskjell i intensitet vedrørende aktivitetsnivå mellom gruppene ( $p=0.448$ ). For øvrig hadde VATS pasientene i gjennomsnitt to dager kortere sykehusopphold enn torakotomi pasientene, men ikke signifikant ( $p=0.185$ ).

### 5.2 Metodiske betraktninger

#### 5.2.1 Utvalg

Antall inkluderte pasienter ( $n=37$ ), hvorav kun 10 i VATS- gruppen er få, og resultatene bør derfor tolkes med varsomhet. Forøvrig representerer prosentvis fordeling mellom antall VATS- og torakotomi pasienter virkeligheten da det i Norge fremdeles gjennomføres et fåtall VATS operasjoner sammenlignet med torakotomi. Valg av operasjonsmetode ble gjort av kirurgene, og ikke alle pasienter er kandidater for VATS lobektomi av kirurgiske årsaker. Videre har VATS pasientene generelt et lavere TNM stadium, noe som også kan virke inn på resultatene.

Det var noe flere kvinner i den foreliggende studien (65 %). Dette er derimot ikke helt representativt da det i dag fremdeles er flest menn som rammes av lungekreft (57 %) (Cancer in Norway, 2009). Imidlertid er andelen kvinner som får lungekreft økende (Cancer in Norway, 2009), og det har frem til nå vært et gjennomgående lavere antall kvinnelige pasienter inkludert i tidligere studier (Koizumi et al., 2003b; Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Kaseda et al., 2000; Endoh et al., 2010), slik at kjennskap til kvinnes endring i lungefunksjon er langt lavere enn hos menn.

Gjennomsnittlig alder for VATS og torakotomi var på henholdsvis 67 og 65 år. Gjennomsnittlig alder i andre studier har variert fra 58 til 74 år (Handy et al., 2010; Koizumi et al., 2002; Koizumi et al., 2003b; Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Nagahiro et al., 2001; Kaseda et al., 2000; Nakata et al., 2000; Endoh et al., 2010). Det forekommer flest tilfeller av lungekreft i aldersgruppen 50-69. Dette gjelder både kvinner og menn (Cancer in Norway, 2009). Pasientenes alder i den foreliggende studien synes således å være representativt.

### **5.2.2 Design og forsøksprosedyre**

Studien er en prospektiv kohorte studie hvor pasientene ble undersøkt mht lungefunksjon og  $VO_{2max}$  før operasjon og fire til seks uker etter operasjon. Det ideelle studiedesign ville imidlertid vært en randomisert kontrollert studie hvor pasienten vilkårlig ble trukket til enten VATS eller torakotomi. Dette har tidligere blitt gjennomført i studien til Kirby og medarbeidere (Kirby et al., 1995), men ville i dag ikke vært etisk forsvarlig å gjennomføre her i Norge.

Tidsaspektet fra operasjon til re-test var satt til mellom fire til seks uker (Fig 15). Dette fordi det etter disse ukene vil være mulig for de fleste pasienter å starte opp med en eventuell opptrening etter operasjon (Hough, 2001). I tillegg vil majoriteten av pasientene være restituert til å utføre forserte lungefunksjonsmålinger samt fullføre belastning på tredemølle til utmattelse. De fleste tilsvarende prospektive studier som har undersøkt endring i lungefunksjon fra før til etter operasjon har imidlertid benyttet et langt større tidsvindu (fra syv dager – 12 mnd etter) (Kaseda et al., 2000; Endoh et al., 2010; Handy et al., 2010; Koizumi et al., 2003b; Koizumi et al., 2002; Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003;

Nagahiro et al., 2001; Nakata et al., 2000). Bolliger og medarbeidere (1996) begrunner dette med at pasienter opplever operasjonsrelaterte smerter gjerne i to til tre måneder etter operasjon og vil således ikke være i stand til å utføre tilfredsstillende teknisk gode målinger med maksimal innsats på et tidligere tidspunkt (Bolliger et al., 1996). Pasientene i foreliggende studie hadde imidlertid ingen problemer med å utføre prosedyrene presentert her uavhengig av om de generelt hadde mye smerter etter operasjon eller ei.

Fire studier har målt spirometri så tidlig som en og to uker etter operasjon, men da mens pasienten fremdeles var under smertelindring (epidural)(Endoh et al., 2010; Nomori et al., 2001; Nagahiro et al., 2001; Nakata et al., 2000). Det er imidlertid ikke funnet studier som har kartlagt  $VO_{2max}$  så nær etter operasjon som i foreliggende undersøkelse. Erfaring fra foreliggende undersøkelse viser at samtlige pasienter har taklet undersøkelsesprosedyrene meget godt på dette tidspunktet uten særlige smerteinnvirkning. Dette gjelder både lungefunksjonsmålingene så vel som belastning på tredemølle til utmattelse.

Den fysiologiske testlederen har en viktig oppgave i forhold til gjennomføring og tolkning av de ulike prosedyrene i studien. Den pedagogiske tilnærmingen til pasienten er spesielt viktig for at pasienten skal kunne yte maksimalt og således oppnå valide målinger. Det ble i foreliggende studie benyttet flere testledere fordi studien strakk seg over en lang periode. Dette kan ha vært en ulempe i forhold til pedagogiske og tekniske gjennomføringer. Alle testlederne var imidlertid håndplukket og godt kvalifisert med eksamen innen testmetodikk og tolkning av CPET. I tillegg ble hver prosedyre (lungefunksjon og arbeidsbelastning) standardisert og utført etter gjeldende internasjonale retningslinjer for å få så lik gjennomføring som mulig mellom hver pasient (Miller et al., 2005; MacIntyre et al., 2005; Laszlo, 1993).

### **5.2.3 Utstyr og analysemetoder**

Måling av lungefunksjon og  $VO_{2max}$  ble utført med anerkjent testutstyr som har vist god reproducerbarhet med bruk av avanserte analysemetoder. Ustyret ble kalibrert daglig før hver undersøkelse med hensyn til volum og gassutveksling for å sikre god målenøyaktighet. Målingene var ikke mulig å gjennomføre hvis ikke kalibreringen var godkjent. Testutstyret har for øvrig vist å ha en feilprosent på  $\pm 3\%$  (ATS & ACCP, 2003).

Bestemmelse av maksimalt oksygenopptak ble utført ved at pasienten gikk på tredemølle etter en progressiv gå-protokoll i motbakke til utmattelse. De fleste pasienter var relativt inaktive og ikke vant til fysiske anstrengelser i tillegg til dårlig erfaring med tredemølle. En mulig tilvenningseffekt kan derfor ha oppstått i løpet av studieperioden. For å motvirke dette gjennomgikk alle pasienter en grundig tilvenning på tredemøllen før undersøkelsen startet for å sikre en så god gangteknikk som mulig. For øvrig var ikke gangdistanse et mål i studien.

ActiGraph- akselerometer ble benyttet for måling av pasientens aktivitetsnivå etter operasjon. Akselerometeret registrer ikke aktivitet uten akselerasjon som ved svømming, roing, sykling og gange i motbakker. Videre kan ikke akselerometeret registrere aktiviteter som vektløfting, bæring eller belastning på kroppen noe som vil kunne underestimere aktivitetsnivået (Jørgensen et al., 2009). Da flere av pasientene var inaktive samt at de hadde gjennomgått et stort kirurgisk inngrep bare seks uker tidligere vil man tro at dette ikke vil ha de store innvirkninger på resultatet. Akselerometer har også vist å underestimere energikostnad ved hastighet over 9 km/t grunnet forskjell i biomekanikk mellom løp og gang (Brage, Wedderkopp, Franks, Andersen, & Froberg, 2003). Trolig vil ikke dette påvirke resultatene her da de fleste pasienter ikke har fysiologisk egenskap til å løpe.

### **5.3 Diskusjon av resultater**

Etter grundig søk i litteraturen er det funnet ni studier som har studert endring i lungefunksjon mellom VATS og torakotomi og som således kan sammenlignes med den foreliggende studien (Koizumi et al., 2003a; Koizumi et al., 2002; Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Nagahiro et al., 2001; Kaseda et al., 2000; Nakata et al., 2000; Handy et al., 2010; Endoh et al., 2010). Tre av disse studiene har også målt fysisk form, men da ved bruk av en langt enklere indirekte metode; seks minutters gangtest (Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Handy et al., 2010). Videre er det funnet kun en studie som har registrert aktivitetsnivå hos VATS og torakotomi (Shigemura et al., 2006).

### **5.3.1 Lungefunksjon før operasjon**

Lungefunksjonen målt som FEV<sub>1</sub> før operasjonen var i gjennomsnitt 91 og 94 % av forventet for henholdsvis VATS- og torakotomi gruppen. FVC var godt over forventet verdi (VATS 118 % vs torakotomi 117 %). Seks av studiene har rapportert FVC i prosent av forventet og verdiene varierte fra 81-102 % ved VATS og fra 86-116 % ved torakotomi (Koizumi et al., 2003b; Koizumi et al., 2002; Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Nakata et al., 2000; Handy et al., 2010). Dette er en del lavere enn i den foreliggende studien. En av årsakene til dette er trolig at den forventet FVC- verdien er underestimert i normalmaterialet (Edvardsen, Hansen, Dyrstad, Holme, & Anderssen, 2012). 904 norske voksne og eldre friske personer målte bl.a. nylig lungefunksjon i KAN<sub>1</sub> studien (Edvardsen et al., 2012). Den gjennomsnittlige FVC for den norske befolkningen var også her tilsvarende opp mot 120 % av forventet, noe som kan forklare den høye FVC- verdien uttrykt som prosent av forventet i utvalget.

Tretti prosent av hele utvalget hadde KOLS, noe som kan synes noe lavt med tanke på at 87 % av pasientene var nåværende eller tidligere røykere. Av andre studier er det funnet en studie som har inkludert kun KOLS pasienter med FEV<sub>1</sub> verdier < 60 % av forventet (Koizumi et al., 2003b) hvor FEV<sub>1</sub> og FVC var på henholdsvis 54-55 og 81-87 % av forventet. Resultatene fra foreliggende undersøkelse kan således ikke direkte sammenlignes med denne studien.

Diffusjonskapasiteten var i gjennomsnitt 18 % lavere enn forventet sammenlignet med normalbefolkningen, og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0.494$ ). Man har kun funnet to studier som har studert DLco operasjon (Brunelli et al., 2006; Bolliger et al., 1996), men ingen av disse har sammenlignet endring i DLco mellom ulike operasjonsmetoder.

Ventilatorisk kapasitet målt som MVV var i gjennomsnitt 8 % lavere enn forventet ved VATS gruppen sammenlignet med normalbefolkningen, mens torakotomi gruppen 2 % høyere sammenlignet med normalbefolkningen. Det var ingen signifikant forskjell mellom operasjonsmetodene før operasjon ( $p=0.548$ ) (tabell 6). Det er kun funnet to studier som har sammenlignet ventilatorisk kapasitet mellom operasjonsmetodene (Koizumi et al., 2002; Koizumi et al., 2003b). I den ene studien til Koizumi og medarbeidere (2002) var MVV før operasjon 10 % lavere ved VATS sammenlignet med forventet verdi og 6 % lavere ved torakotomi gruppen sammenlignet med forventet verdi (Koizumi et al., 2002). En annen

studie av Koizumi et al (2003) var MVV hos henholdsvis VATS og torakotomi 46 % og 45 % lavere enn forventet verdi (Koizumi et al., 2003b). Det kan nevnes at alle de inkluderte var KOLS pasienter.

### **5.3.2 Endring i lungefunksjon mellom operasjonsteknikkene**

Resultatene i den foreliggende studien viser mindre reduksjon i FEV<sub>1</sub> hos VATS gruppen (-6 %) sammenlignet med torakotomi gruppen (-21 %), dog ikke signifikant (p=0.06). Tilsvarende hadde FVC også mindre reduksjon ved VATS (-10 %) enn torakotomi (-21 %) (p=0.04). Derimot av det ingen forskjell i endring i DLco fra før til etter operasjon mellom operasjonsmetodene (-26.8 vs -25.8). Overraskende var det ingen pasienter som rapporterte smerter eller ubehag etter operasjon som hindret dem i å utføre noen av undersøkelsene. Dette til tross for at enkelte av prosedyrene krevde kraftfull og rask innsats med aktiv bruk av respirasjonsmusklene.

#### **5.3.2.1 Måling av Flow volum**

Forsert ekspiratorisk volum etter ett minutt (FEV<sub>1</sub>) regnes tradisjonelt som den viktigste målevariabelen ved måling av spirometri. Dette gjelder både i forhold til diagnostisering og beregning av alvorlighetsgraden av en evt. lungesykdom (Giæver, 2008). FEV<sub>1</sub> relatert til preoperativ beregning av lungekreftpasienter er imidlertid av mindre betydning enn tidligere antatt (ERS/ESTS 2009). I foreliggende studie fant man en grense-signifikant forskjell på hele 15 % til fordel fra VATS vs torakotomi (p=0.06). Dette er i tråd med tidligere studier som har sett på forskjell mellom operasjonsmetodene (Kaseda et al., 2000; Endoh et al., 2010).

##### **5.3.2.1.1 Tidligere studier**

I en studie av Nagahiro og medarbeidere (2001) var reduksjonen i FEV<sub>1</sub> ved VATS på 5 % mot torakotomi på 19 %. Lungefunksjon ble her utført kun 14 dager etter operasjon for begge grupper. Man begrunnet årsaken til redusert lungefunksjon med en svekkelse i respirasjonsmusklene og ikke på grunn av smerter (Nagahiro et al., 2001). Funnene i denne studien samsvarer godt med den foreliggende studien. Endoh og medarbeidere (2010) fant også signifikant forskjell mellom operasjonsteknikkene hos 70 VATS pasienter og 55

torakotomi pasienter. Lungefunksjonsmålingene ble gjort så tidlig som sju dager etter operasjon. Fall i FEV<sub>1</sub> ved VATS var på -7 % og torakotomi på -15 %.

To studier har viste større reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-15 % og -20 %) ved VATS sammenlignet med den foreliggende studien (-6 %) (Kaseda et al., 2000; Koizumi et al., 2002). Tilsvarende var også reduksjonen i FEV<sub>1</sub> større i torakotomi (-30 % og -27 %) enn i den foreliggende studien (-21 %). En forklaring til denne forskjellen kan være at disse undersøkelsene er forholdsvis gamle. VATS metoden ble, som tidligere beskrevet først introdusert på begynnelsen av 1990-tallet (Roviaro et al., 1992b). I tillegg hadde trolig kirurgen dårligere erfaring med metoden, og var mindre spesialisert enn hva tilfellet er i dag. Nå er man i langt større grad bevisst på at de ulike teknikkene utføres av spesialisert personell med kun en til to kirurger, i motsetning til tidligere. En annen årsak kan også være at testleder som utførte pusteprovne var med engstelig etter operasjon og av den grunn ikke turte å presse pasientene nok.

Det er publisert tre studier i samme tidsrom som viser mindre reduksjon i FEV<sub>1</sub> sammenlignet med den foreliggende studien (Nagahiro et al., 2001; Nakata et al., 2000; Endoh et al., 2010). Nakata og medarbeidere (2000) målte lungefunksjonen hos 21 pasienter hvorav 10 hadde gjennomgått VATS. FEV<sub>1</sub> viste en reduksjon i VATS gruppen på bare 1 % mot torakotomi 11 % (p=0.11) til tross for at det i gjennomsnitt var fjernet 4,3 segmenter VATS gruppen og 4,5 segmenter i torakotomi gruppen. Videre var sykehusopphold åtte dager lenger ved torakotomi (15 dager) enn ved VATS (syv dager). Nakata og medarbeidere begrunner årsaken til den lille forskjellen med at torakotomi pasientene fikk kontinuerlig epidural under måletidspunktet og var således ikke smertepåvirket under pusteproven (Nakata et al., 2000). Det bør nevnes at målingene ble utført kun 14 dager etter operasjon. En annen forklaring til den lille forskjellen mellom operasjonsmetodene kan være at det ble brukt en liten ribbespreder ved VATS noe som kan gi større smerter.

I en annen studie av Nagahiro og medarbeidere (2001) var reduksjonen i FEV<sub>1</sub> ved VATS på fem % mot torakotomi på 19 %. Lungefunksjon ble også her utført kun 14 dager etter operasjon for begge grupper. Man begrunnet årsaken til redusert lungefunksjon med en svekkelse i respirasjonsmuskulene og ikke på grunn av smerter (Nagahiro et al., 2001). Funnene i denne studien samsvarer godt med den foreliggende studien.

Koizumi og medarbeidere (2003) viste derimot en bedring i FEV<sub>1</sub> etter operasjon ved VATS på +15 % mot torakotomi som hadde en reduksjon på -20 %. Dette kan mulig forklares

med at alle pasientene i tillegg hadde KOLS hvor pasientene således fikk en volumreduserende effekt med bedring i FEV<sub>1</sub> som resultat (Giæver, 2008). I foreliggende studie var det syv pasienter som fikk en bedring i lungefunksjon etter operasjon.

Det er kun funnet en studie hvor VATS har vist dårligere utfall i FEV<sub>1</sub> sammenlignet med torakotomi. I en studie av 192 pasienter ble det funnet større reduksjon i FEV<sub>1</sub> hos VATS (14 %) pasienter sammenlignet med torakotomi pasienter (9 %), men ikke signifikant (p= 0.13) (Handy et al., 2010). Forfatterne har ingen spesiell begrunnelse på hvorfor VATS gruppen viste større reduksjon i FEV<sub>1</sub> sammenlignet med torakotomi gruppen. Imidlertid kan det nevnes at torakotomi pasientene hadde lavere preoperative verdier (FEV<sub>1</sub> VATS 88 % vs torakotomi 76 % p=0.00). Det kan muligens være at flere i torakotomi gruppen hadde KOLS, men dette er ikke beskrevet.

### **5.3.2.2 Måling av forsert vitalkapasitet**

Det var en signifikant forskjell mellom VATS gruppen og torakotomi gruppen i FVC etter operasjon med en gjennomsnittlig endring på henholdsvis  $-10.4 \pm 14.5$  % og  $-21.8 \pm 13.3$  %. Funnene i den foreliggende studien samsvarer delvis med andre studier (Endoh et al., 2010; Kaseda et al., 2000).

#### **5.3.2.2.1 Tidligere studier**

Det er funnet åtte studier som har rapportert endring i FVC fra før til etter operasjon (Nomori et al., 2003; Nagahiro et al., 2001; Kaseda et al., 2000; Nakata et al., 2000; Nomori et al., 2001; Koizumi et al., 2003b; Koizumi et al., 2002; Handy et al., 2010; Endoh et al., 2010).

Kaseda og medarbeidere (2000) undersøkte lungefunksjon før og etter operasjon ved VATS og torakotomi hos 121 pasienter. VATS pasientene hadde mindre reduksjon i FVC sammenlignet med torakotomi (-15 % vs -23 %). Funnene i studien til Kaseda og medarbeidere (2010) samsvarte delvis med foreliggende studie. FVC hadde noe mindre reduksjon i den foreliggende studien, og kan mulig forklares med at VATS operasjonene i studien ble gjennomført fra 1992 til 2000.

Det var imidlertid tre studier som hadde en større reduksjon FVC enn foreliggende studie og reduksjonen var ved VATS og torakotomi på henholdsvis -20 til 32 % vs -29 til 42



% (Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Koizumi et al., 2002). Nomori og medarbeider (2001) gjennomførte lungefunksjonsmålinger 14 dager etter operasjon og dette kan mulig forklare den store reduksjon både hos VATS og torakotomi gruppen i forhold til den foreliggende studien (Nomori et al., 2001). I en annen studie fra samme forfatter var derimot lungefunksjonsmålingene utført fire uker etter operasjon (Nomori et al., 2003). Dette er i samme tidsrom som foreliggende studie. Forfatterne begrunner den store reduksjonen med at torakotomi deler av store muskelgrupper samt en stor åpning av thorax svekker lungefunksjonen lenger etter operasjon sammenlignet med mindre invasive prosedyrer.

### **5.3.2.3 Maksimal voluntær ventilasjon**

Maksimal voluntær ventilasjon er et mål på pasientens ventilatoriske kapasitet, som igjen bestemmes av pasientens lungefunksjon ( $FEV_1$  og FVC) og styrken på respirasjonsmuskulaturen (Cotes et al., 2006). Videre er en god ventilatorisk kapasitet avgjørende for arbeidskapasiteten da vi vet at en liter opptatt oksygen krever minimum en minuttventilasjon på ca 25 liter pr minutt (Wasserman, 2005). Av den grunn vil endring i MVV fra før til etter operasjon være et godt mål på pasientens funksjonalitet mht belgfunksjonen, da den både er avhengig av lungenes volum og hastighet samt styrken på respirasjonsmuskulaturen.

Resultatene i foreliggende studie mht den ventilatoriske kapasiteten viste en signifikant forskjell i endring mellom VATS og torakotomi pasientene ( $p=0.006$ ). VATS pasienten hadde faktisk en økning i MVV på 3 % mot torakotomi pasientene som hadde reduksjon på -19 %. Dette indikerer at torakotomi pasientene således har dårligere forutsetninger for å holde en høy ventilasjon under fysiske anstrengelser, noe som muligens kan påvirke arbeidskapasiteten.

#### **5.3.2.3.1 Tidligere studier**

Det er bare to studier som har målt den ventilatoriske kapasiteten (Koizumi et al., 2002; Koizumi et al., 2003b). Koizumi og medarbeidere (2002) som sammenlignet lungefunksjonen hos 87 pasienter mellom VATS og torakotomi fant at VATS pasientene hadde mindre svekkelse i MVV enn torakotomi pasientene (-12 % vs -24 %). Dette er i samsvar med foreliggende funn. I en annen studie fra samme forskergruppe fant man derimot en økning i MVV hos VATS pasienter sammenlignet med torakotomi (Koizumi et al., 2003b).

Hva kan så forklaringen til denne forskjellen mellom operasjonsmetodene være når man i begge tilfeller har fjernet samme mengde lungevev? Thorax kirurgi affekterer respirasjonsmusklene, hvor dysfunksjon av respirasjonsmusklene på grunn av kirurgi kan lede til reduksjon i lungefunksjon (Siafakas, Mitrouska, Bouros, & Georgopoulos, 1999). Som kjent etterlater et torakotomi inngrep langt større skade sammenlignet med VATS, både i forhold til respirasjonsmuskulatur og fraktur/skade på ribbene. Smertepåvirkning er her trolig en viktig faktor, til tross for at pasientene i foreliggende undersøkelse ikke hadde noen problemer med å utføre forserte lungefunksjonsmålinger. Ved frakturer kan pasienter i torakotomi gruppen allikevel ubevisst ha vegret seg for å inhalere dypt nok, og dermed av den grunn få generelt lavere verdier postoperativt sammenlignet med VATS pasientene. En dyp inhalasjon vil som kjent ekspandere thorax i større grad.

#### **5.3.2.4 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid**

Pasientens diffusjonskapasitet angir evne for gassutveksling for oksygen i lungene, og måler således en helt annet egenskap av lungefunksjonen enn flow-volume og MVV (Cotes et al., 2006). Foreliggende undersøkelse fant ingen forskjell i endring av DLco mellom operasjonsmetodene.

Med tanke på at alle pasientene uavhengig av operasjonsmetode har fjernet lik mengde lungevev i begge grupper, synes resultatet som forventet. Gassutvekslingsoverflaten er tilsvarende redusert, noe som gjenspeiler lik endring i DLco mellom gruppene. Videre vil en DLco manøver ikke være like påvirket av smerte, da dette er en submaksimal øvelse hvor man skal hovedsakelig skal holde pusten over en gitt tidsperiode. Etter grundig søk i PubMed er det ikke funnet noen studie som har sett på endring i DLco mellom VATS og torakotomi.

#### **5.3.3 Endring i maksimalt oksygenopptak**

Maksimalt oksygenopptak gjenspeiler bl.a. begrensninger i en hver komponent som er involvert under en belastningsrespons, slik som hjerte, lunge, vaskulær og perifer muskulatur. Enhver forandring i trinnene i oksygen leveranse kan medføre endringer i kroppens evne til å levere og bruke O<sub>2</sub> (Jones et al., 2008).

Resultatet fra den foreliggende studien viser at VATS hadde 15 % mindre reduksjon i VO<sub>2max</sub> sammenlignet med torakotomi (p=0.008). Det vil altså si at de pasienter som har

gjennomgått VATS har bevart  $VO_{2max}$  bedre enn pasientene i torakotomi-gruppen. Hva kan så være årsaken til denne betydelige forskjellen? Det er fra tidligere kjent at inaktivitet påvirker et individs  $VO_{2max}$  i stor grad. Dallas-studien viste bl.a. at tre uker med sengeleie reduserer den fysiologiske alderen med hele 30 år i form av tapt maksimalt oksygenopptak (Saltin et al., 1968). Tilsvarende har man sett at friske eldre taper hele 30 % muskelmasse og aerob kapasitet med 12 % (Kortebein, Ferrando, Lombeida, Wolfe, & Evans, 2007). Det er også et velkjent fenomen at muskelmassen skrumper kun få dager etter bruk av gips på en arm eller fot. Inaktivitet pga postoperativt sengeleie kan således være en viktig forklaring til hvorfor torakotomi pasientene mister mer av sin arbeidskapasitet etter operasjon. Torakotomi pasienter har ofte lengre drenstid enn VATS pasienter og dette vil begrense aktivitetsnivået de første dagene etter operasjonen. Videre vil også smerter kunne ha en innvirkning på det generelle aktivitetsnivået. Har man sterke smerter etter operasjonen vil pasienten følgelig forsøke å bevege seg minst mulig, både når han/hun ligger i sengen, så vel som ved oppegående aktiviteter. I tillegg kan man anta at aktivitetsnivået er langsommere enn uten smerter, noe som igjen stimulerer muskelcellene i mindre grad. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell når det gjaldt liggetid på sykehuset etter operasjonen (VATS 4- 14 vs torakotomi 4 – 25 dager). I tillegg til tap av muskelmasse vil redusert fysisks aktivitet medføre av en reduksjon av hjertets slagvolum og således et redusert minuttvolum. Dette kan også være en forklaring på at torakotomi gruppen har lavere  $VO_{2max}$  enn VATS gruppen.

Det var ingen signifikant forskjell i pustereserven etter operasjon slik at man således ikke kan forklare årsaken med en redusert belgfunksjon. Imidlertid bevarte VATS pasientene den ventilatoriske kapasiteten i langt større grad, noe som også bedrer forutsetningen for oksygentilgjengelighet.

### **5.3.3.1 Tidligere studier**

Etter grundig søk i litteraturen er det ikke funnet andre studier som har studert endring i maksimalt oksygenopptak mellom metodene VATS og torakotomi. Dette til tross for at  $VO_{2max}$  anses som gullstandard i forhold til måling av kardiorespiratorisk form. I tillegg foreligger det overbevisende dokumentasjon på at  $VO_{2max}$  er den viktigste prediktoren for mortalitet og morbiditet generelt (Blair et al., 1989; Laukkanen et al., 2001) og hos lungekreftpasienter spesielt (Brunelli et al., 2009a; Jones et al., 2010; Loewen et al., 2007).

Når det gjelder endring i funksjonsnivå har man imidlertid funnet tre studier som har sett på endring i gangfunksjon vist ved seks minutters gangtest (Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003; Handy et al., 2010).

To av disse studiene registrerte gangavstand en og to uker etter operasjon på henholdsvis 56 og 66 pasienter (Nomori et al., 2001; Nomori et al., 2003). I studien til Nomori et al (2001) opprettholdt VATS pasientene sin fysiske form bedre enn torakotomi på henholdsvis 92 % vs 84 % av den preoperative verdien, men ikke signifikant ( $p=0.06$ ) (Nomori et al., 2001).

I en tilsvarende studie fra samme forskningsgruppe utført to år senere var gangavstanden i VATS-gruppen lavere ( $p<0.001$ ) enn torakotomi-gruppen målt en uke etter operasjon, på henholdsvis 93 % og 65 % av de preoperative verdiene (Nomori et al., 2003). Til tross for at Nomori et al (2003) målte kun en uke etter operasjon, sammenfaller deres funn med den foreliggende studien at VATS bevarer den fysiske formen bedre enn torakotomi.

I en annen studie av Handy og medarbeidere (2010) undersøkte om det var noen forskjell i seks minutters gangtest seks måneder etter operasjon hos 241 (20 % VATS) opererte lungekreftpasienter. Reduksjonen i seks minutters gangtest var minst i VATS-gruppen (-14 vs -109), men ikke signifikant ( $p=0.14$ ). Det kan være flere årsaker til at Handy og medarbeideres funn ikke samsvarer med den foreliggende studien. Herav kan nevnes at tidsvinduet fra operasjon til undersøkelsestidspunktet var langt større enn i foreliggende undersøkelse. Videre hadde enkelte av pasientene (10 % av VATS og 21 % av torakotomi) gjennomgått behandling med kjemoterapi og stråling før operasjon, hvorav flest i torakotomi gruppen.

Kan man så sammenligne seks minutters gangtest, en indirekte metode for og predikere fysisk form, med en direkte måling av organismens oksygenopptak? Kanskje ikke helt uten videre, men avlagt distanse under en gangtest hvor en pasient går fram og tilbake så fort som mulig har vist seg å korrelere forholdsvis godt med  $VO_{2max}$  på tredemølle for de svakeste pasientene. Andre mener derimot at en gangtest ikke kan predikere et kirurgisk utfall like godt som måling av  $VO_{2max}$  (Cahalin, Mathier, Semigran, Dec, & DiSalvo, 1996).

Det fins imidlertid en rekke studier som har undersøkt  $VO_{2max}$  hos lungekreftpasienter før og etter operasjon (Bolliger et al., 1996; Nezu et al., 1998; Bobbio et al., 2005; Pelletier et

al., 1990; Kushibe et al., 2008; Larsen et al., 1997), men man har ikke tatt hensyn til operasjonsmetode.

### **5.3.4 Forskjell i aktivitetsnivå mellom VATS og torakotomi**

VATS gruppen gikk gjennomsnittlig 7202 skritt per dag og torakotomi 4250 skritt per dag. Forskjellen mellom aktivitetsnivå og operasjonsmetode i den foreliggende studien viste at VATS pasienter gikk gjennomsnittlig 954 flere skritt per dag enn torakotomi pasientene, men dette var ikke signifikant ( $p=0.646$ ).

En mulig årsak til dette kan være at VATS pasientene var mer aktive rett etter operasjonen. Det kan og være at torakotomi gruppen lå lenger etter operasjon og dermed en reduksjon i aktivitetsnivå.

#### **5.3.4.1 Tidligere studier**

Det er kun funnet en studie som har undersøkt aktivitetsnivå hos lungekreftpasienter ved torakotomi og VATS med aktivitetsmåler. Shigemura og medarbeidere (2006) kartla aktivitetsnivå fra 24 timer før operasjon og opp til seks dager etter operasjon på 50 og 55 pasienter hos henholdsvis VATS og torakotomi. Det var en signifikant forskjell i aktivitetsnivå mellom operasjonsmetodene ved postoperativ dag 2,3,4 og 5, hvor VATS pasientene var mest aktive. Den sjettede dagen etter operasjon var det derimot ingen forskjell i aktivitetsnivå mellom gruppene (Shigemura et al., 2006).

I den foreliggende studien ble aktivitetsnivå registrert ca. 6 uker postoperativ. Shigemura og medarbeidere (2006) målte aktivitetsnivå fram til de ble skrevet ut av sykehuset og vil da trolig ikke kunne relateres til pasientenes daglige aktivitetsnivå utenfor sykehuset. Allikevel indikerer dette at pasientene som har gjennomgått VATS kommer seg raskere og holder ett høyere aktivitetsnivå de første postoperative dagene sammenlignet med pasienter gjennomgått torakotomi. Et større antall inkluderte VATS pasienter ville kanskje gitt en signifikant forskjell, da man ut i fra smertepåvirkning og mindre fall i lungefunksjon hos VATS pasientene skulle anta at de var i stand til å holde et høyere aktivitetsnivå sammenlignet med torakotomi. Ti pasienter er således et altfor lite antall til å kunne vise forskjell mellom gruppene.

#### **5.4 Praktisk konsekvens**

Resultatene fra foreliggende undersøkelse kan tyde på at VATS pasientene taper mindre lungefunksjon mht belgfunksjon og arbeidskapasitet sammenlignet med pasienter operert med torakoskopi. Hvis så er tilfelle, bør man vurdere å tas hensyn til dette under den preoperative vurderingen. Hos pasienter med KOLS og emfysem, som i utgangspunktet har en betydelig redusert lungefunksjon og arbeidskapasitet, vil denne forskjellen i postoperativ endring spesielt være viktig med tanke på å bli akseptert for operasjon. Operasjon av lungekreftpasienter er jo, som kjent, den eneste helbredende behandling. Videre kan det tenkes at pasienter utført VATS raskere har forutsetning for å komme i gang med rehabilitering. I dag er det i Norge generelt en grense på seks uker, hvor pasientene frem til da får råd om å holde seg mest mulig i ro av fysioterapeutene, med de helsemessige konsekvenser dette medfører.

## 6.0 Konklusjon

Den foreliggende studien viser at VATS pasienter bevarer lungefunksjon og funksjonsnivå bedre enn pasienter gjennomgått torakotomi, hvilket er i tråd med tidligere studier. Det var imidlertid ingen forskjell i endring i gassutveksling målt som DLco og i aktivitetsnivå mellom operasjonsgruppene.

I tillegg til flere studier generelt med hensyn til  $VO_{2max}$  og aktivitetsnivå burde fremtidige undersøkelser fokusere på å etablere nye «cut off» verdier for VATS, slik at flere pasienter kan aksepteres for operasjon.

---

## Referanseliste

Alberg, A. J., Ford, J. G., & Samet, J. M. (2007). Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132, 29S-55S.

Albert, R. K., Spiro, S., & Jett, J. R. (2004). *Clinical respiratory medicine*. (vols. 2nd ed.) Philadelphia, Penn.: Mosby.

Åstrand, P. O. & Rodahl, K. (2003). *Textbook of work physiology: physiological bases of exercise*. (vols. 4th ed.) Champaign, Ill.: Human Kinetics.

ATS & ACCP (2003). ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am.J.Respir.Crit Care Med*, 167, 211-277.

Bjorgen, S., Helgerud, J., Husby, V., Steinshamn, S., Richadson, R. R., & Hoff, J. (2009). Aerobic high intensity one-legged interval cycling improves peak oxygen uptake in chronic obstructive pulmonary disease patients; no additional effect from hyperoxia. *Thieme eJournals*.

Blair, S. N., Kohl, H. W., III, Paffenbarger, 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. *JAMA*.

Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-310.

Bobbio, A., Chetta, A., Carbognani, P., Internullo, E., Verduri, A., Sansebastiano, G. et al. (2005). Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*, 28, 754-758.

Boffa, D. J., Allen, M. S., Grab, J. D., Gaissert, H. A., Harpole, D. H., & Wright, C. D. (2008). Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.



Bolliger, C. T., Jordan, P., Soler, M., Stulz, P., Tamm, M., Wyser, C. et al. (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*.

Boyle, P. & Levin, B. (2008). *World cancer report, 2008*. Lyon: IARC Press.

Brage, S., Wedderkopp, N., Franks, P. W., Andersen, L. B., & Froberg, K. (2003). Reexamination of validity and reliability of the CSA monitor in walking and running. *Med Sci Sports Exerc.*, 35, 1447-1454.

Brunelli, A., Belardinelli, R., Refai, M., Salati, M., Socci, L., Pompili, C. et al. (2009a). Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest*, 135, 1260-1267.

Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C. T., Rocco, G., Sculier, J. P., Varela, G. et al. (2009b). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal*, 34, 17-41.

Brunelli, A., Refai, M. A., Salati, M., Sabbatini, A., Morgan-Hughes, N. J., & Rocco, G. (2006). Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*, 29, 567-570.

Brunn, H. (1929). Surgical principles underlying one-stage Lobectomy. *Archives of Surgery*, 18.

Brutsche, M. H., Spiliopoulos, A., Bolliger, C. T., Licker, M., Frey, J. G., & Tschopp, J. M. (2000). Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur.Respir.J.*, 15, 828-832.

BTS guidelines (2001). BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 56, 89-108.

---

Butland, R. J., Pang, J., Gross, E. R., Woodcock, A. A., & Geddes, D. M. (1982). Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*.

Cahalin, L. P., Mathier, M. A., Semigran, M. J., Dec, G. W., & DiSalvo, T. G. (1996). The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest, 110*, 325-332.

Cancer in Norway (2009). *Cancer in Norway 2009. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*.

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*.

Cattaneo, S. M., Park, B. J., Wilton, A. S., Seshan, V. E., Bains, M. S., Downey, R. J. et al. (2008). Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Annals of Thoracic Surgery*.

Cho, S., Do, Y. W., & Lee, E. B. (2011). Comparison of costs for video-assisted thoracic surgery lobectomy and open lobectomy for non-small cell lung cancer. *Surgical Endoscopy*.

Cooper, C. B. & Storer, T. W. (2001). *Exercise testing and interpretation: a practical approach*. Cambridge: Cambridge University Press.

Cotes, J. E., Chinn, D. J., & Miller, M. R. (2006). *Lung function: physiology, measurement and application in medicine*. (vols. 6th ed.) Malden: Blackwell.

Edge, S. B. (2010). *AJCC cancer staging manual*. (vols. 7th ed.) New York: Springer.

Edvardsen, E., Hansen, B. H., Dyrstad, S. M., Holme, I. M., & Anderssen, S. A. (2012). Reference values for Cardiorespiratory Response and Fitness on the treadmill in a 20-85 year old population.

Ref Type: Unpublished Work

Edvardsen, E., Hansen, B. H., Dyrstad, S. M., Weydal, A., Støa, E., Sætereie, A. et al. (2011). Reference values for cardiorespiratory fitness in a 20 - 85 year old population. The American College of Sports Medicine .

Ref Type: Abstract

Ekelund, L. G., Haskell, W. L., Johnson, J. L., Whaley, F. S., Criqui, M. H., & Sheps, D. S. (1988). Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N.Eng.J.Med.*

Endoh, H., Tanaka, S., Yajima, T., Ito, T., Tajima, K., Mogi, A. et al. (2010). Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*, 37, 1209-1214.

Ferguson, M. K. & Vigneswaran, W. T. (2008). Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann.Thorac Surg*, 85, 1158-1164.

Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127, 2893-2917.

Flores, R. M., Park, B. J., Dycoco, J., Aronova, A., Hirth, Y., Rizk, N. P. et al. (2009). Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138, 11-18.

Furrer, M., Rechsteiner, R., Eigenmann, V., Signer, C., Althaus, U., & Ris, H. B. (1997). Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 12, 82-87.

Giæver, P. (2008). *Lungesykdommer*. (vols. 2. utg.) Oslo: Universitetsforl.

Hagstromer, M., Oja, P., & Sjostrom, M. (2007). Physical activity and inactivity in an adult population assessed by accelerometry. *Med Sci Sports Exerc.*, 39, 1502-1508.

Handy, J. R. Jr., Asaph, J. W., Douville, E. C., Ott, G. Y., Grunkemeier, G. L., & Wu, Y. (2010). Does video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer provide improved

functional outcomes compared with open lobectomy? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 37, 451-455.

Hansen, H. J., Petersen, R. H., & Christensen, M. (2011). Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy using a standardized anterior approach. *Surg Endosc.*, 25, 1263-1269.

Hatzinger, M., Kwon, S. T., Langbein, S., Kamp, S., Hacker, A., & Alken, P. (2006). Hans Christian Jacobaeus: Inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *Journal of Endourology*, 20, 848-850.

Hedenstierna, G., Hedenström, H., & Bäcklund, L. (2000). *Lungfysiologi och diagnostik vid lungsjukdom*. Lund: Studentlitteratur.

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

Hjortdal, V. E. & Kildeberg Paulsen, P. (2008). *Thoraxkirurgi*. (vols. 2. udg.) København: FADL.

Horn, L. & Johnson, D. H. (2008). Evarts A. Graham and the first pneumonectomy for lung cancer. *J.Clin Oncol*, 26, 3268-3275.

Hough, A. (2001). Physiotherapy for people undergoing surgery, lung surgery. In *Physiotherapy in respiratory care, an evidence-based approach to respiratory and cardiac management* (Third Edition ed., pp. 264). Nelson Thornes Ltd.

Hsia, C. C. (2002). Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. *Chest*, 122, 1774-1783.

Inada, K., Shirakusa, T., Yoshinaga, Y., Yoneda, S., Shiraishi, T., Okabayashi, K. et al. (2000). The role of video-assisted thoracic surgery for the treatment of lung cancer: lung lobectomy by thoracoscopy versus the standard thoracotomy approach. *International Surgery*, 85, 6-12.

Janssen-Heijnen, M. L. & Coebergh, J. W. (2003). The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*, 41, 245-258.

---

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

Jones, L. W., Watson, D., Herndon, J. E., Eves, N. D., Haithcock, B. E., Loewen, G. et al. (2010). Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, *166*, 4825-4832.

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

Kaseda, S., Aoki, T., Hangai, N., & Shimizu, K. (2000). Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery*, *70*, 1644-1646.

Kawachi, R., Tsukada, H., Nakazato, Y., Takei, H., Koshi-ishi, Y., & Goya, T. (2009). Morbidity in video-assisted thoracoscopic lobectomy for clinical stage I non-small cell lung cancer: is VATS lobectomy really safe? *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, *57*, 156-159.

Kenney, W. L., Costill, D. L., & Wilmore, J. H. (/20). *Physiology of sport and exercise*. (vols. 5th ed.) Champaign, Ill.: Human Kinetics.

Kirby, T. J., Mack, M. J., Landreneau, R. J., & Rice, T. W. (1995). Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *109*, 997-1001.

Knowles, M. A. & Selby, P. (2005). *Introduction to the cellular and molecular biology of cancer*. (vols. 4th ed) Oxford: Oxford University Press.

Koizumi, K., Haraguchi, S., Hirata, T., Hirai, K., Mikami, I., Fukushima, M. et al. (2002). Video-assisted lobectomy in elderly lung cancer patients. *Jpn.J.Thorac Cardiovasc.Surg*, *50*, 15-22.

Koizumi, K., Haraguchi, S., Hirata, T., Hirai, K., Mikami, I., Fukushima, M. et al. (2003a). Lobectomy by video-assisted thoracic surgery for lung cancer patients aged 80 years or more. *Ann.Thorac Cardiovasc.Surg*, *9*, 14-21.

Koizumi, K., Haraguchi, S., Hirata, T., Hirai, K., Mikami, I., Fukushima, M. et al. (2003b). Video-assisted lobectomy for a lung cancer patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn.J.Thorac Cardiovasc.Surg*, 51, 569-576.

Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R., & Evans, W. J. (2007). Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*, 297, 1772-1774.

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? *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.*, 7, 1011-1014.

Larsen, K. R., Svendsen, U. G., Milman, N., Brenoe, J., & Petersen, B. N. (1997). Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*, 64, 960-964.

Laszlo, G. (1993). European standards for lung function testing: 1993 update. *Thorax*, 48, 873-876.

Laukkanen, J. A., Lakka, T. A., Rauramaa, R., Kuhanen, R., Venalainen, J. M., Salonen, R. et al. (2001). Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med*.

Liptay, M. J., Basu, S., Hoaglin, M. C., Freedman, N., Faber, L. P., Warren, W. H. et al. (2009). Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J.Surg Oncol*, 100, 703-707.

Loewen, G. M., Watson, D., Kohman, L., Herndon, J. E., Shennib, H., Kernstine, K. et al. (2007). Preoperative exercise Vo<sub>2</sub> measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J.Thorac Oncol*, 2, 619-625.

Lyager, S. (/20). *Respirationsfysiologi*. København: FADL's Forlag.

MacIntyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P., Brusasco, V. et al. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*, 26, 720-735.

---

McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2001). *Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance*. (vols. 5th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

McConnell, T. R. (1988). Practical considerations in the testing of VO<sub>2</sub>max in runners. *Sports Medicine*.

McKenna, R. J., Jr., Houck, W., & Fuller, C. B. (2006). Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Annals of Thoracic Surgery*, 81, 421-425.

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A. et al. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26, 319-338.

Mora, S., Redberg, R. F., Cui, Y., Whiteman, M. K., Flaws, J. A., Sharrett, A. R. et al. (2003). Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*.

MORRIS, J. N., HEADY, J. A., RAFFLE, P. A., ROBERTS, C. G., & PARKS, J. W. (1953). Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*, 265, 1111-1120.

Muraoka, M., Oka, T., Akamine, S., Tagawa, T., Nakamura, A., Hashizume, S. et al. (2006). Video-assisted thoracic surgery lobectomy reduces the morbidity after surgery for stage I non-small cell lung cancer. *Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 54, 49-55.

Nagahiro, I., Andou, A., Aoe, M., Sano, Y., Date, H., & Shimizu, N. (2001). Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Annals of Thoracic Surgery*, 72, 362-365.

Nakata, M., Saeki, H., Yokoyama, N., Kurita, A., Takiyama, W., & Takashima, S. (2000). Pulmonary function after lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery*, 70, 938-941.

Neas, L. M. & Schwartz, J. (1996). The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. *Am.J.Respir.Crit Care Med*, 153, 656-664.

---

Nezu, K., Kushibe, K., Tojo, T., Takahama, M., & Kitamura, S. (1998). Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest*, *113*, 1511-1516.

Nomori, H., Horio, H., Naruke, T., & Suemasu, K. (2001). What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Annals of Thoracic Surgery*, *72*, 879-884.

Nomori, H., Ohtsuka, T., Horio, H., Naruke, T., & Suemasu, K. (2003). Difference in the impairment of vital capacity and 6-minute walking after a lobectomy performed by thoracoscopic surgery, an anterior limited thoracotomy, an anteroaxillary thoracotomy, and a posterolateral thoracotomy. *Surg Today*, *33*, 7-12.

Ohbuchi, T., Morikawa, T., Takeuchi, E., & Kato, H. (1998). Lobectomy: video-assisted thoracic surgery versus posterolateral thoracotomy. *Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *46*, 519-522.

Okada, M., Sakamoto, T., Yuki, T., Mimura, T., Miyoshi, K., & Tsubota, N. (2005). Hybrid surgical approach of video-assisted minithoracotomy for lung cancer: significance of direct visualization on quality of surgery. *Chest*, *128*, 2696-2701.

Onaitis, M. W., Petersen, R. P., Balderson, S. S., Toloza, E., Burfeind, W. R., Harpole, D. H., Jr. et al. (2006). Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients. *Ann.Surg*, *244*, 420-425.

Park, H. S., Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., & Kim, A. W. (2012). Impact of hospital volume of thoracoscopic lobectomy on primary lung cancer outcomes. *Ann.Thorac Surg*, *93*, 372-379.

Partridge, M. R. (2006). *Understanding respiratory medicine: a problem-oriented approach*. London: Manson.

Pass, H. I. (2000). *Lung cancer: principles and practice*. (vols. 2nd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Pate, R. R. & Kriska, A. (1984). Physiological basis of the sex difference in cardiorespiratory endurance. *Sports Med*, *1*, 87-98.



- 
- Pelletier, C., Lapointe, L., & LeBlanc, P. (1990). Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax*, 45, 497-502.
- Price, P., Sikora, K., & Illidge, T. (2008). *Treatment of cancer*. (vols. 5th ed.) London: Hodder Arnold.
- Ringborg, U., Dalianis, T., & Henriksson, R. (2008). *Onkologi*. (vols. 2. uppl.) Stockholm: Liber.
- Roviaro, G., Rebuffat, C., Varoli, F., Vergani, C., Mariani, C., & Maciocco, M. (1992a). Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc.Endosc.*, 2, 244-247.
- Roviaro, G., Rebuffat, C., Varoli, F., Vergani, C., Mariani, C., & Maciocco, M. (1992b). Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc.Endosc.*, 2, 244-247.
- Rueth, N. M. & Andrade, R. S. (2010). Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? *Annals of Thoracic Surgery*, 89, S2107-S2111.
- Sakuraba, M., Miyamoto, H., Oh, S., Shiomi, K., Sonobe, S., Takahashi, N. et al. (2007). Video-assisted thoracoscopic lobectomy vs. conventional lobectomy via open thoracotomy in patients with clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.*, 6, 614-617.
- Sallis, J. F. & Saelens, B. E. (2000). Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71, S1-14.
- Saltin, B., Blomqvist, G., Mitchell, J. H., Johnson, R. L., Wildenthal, K., & Chapman, C. B. (1968). Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*.
- Sandström, T. & Eklund, A. (2009). *Lungmedicin*. Lund: Studentlitteratur.
- 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. *N.Eng.J.Med*, 328, 533-7.

Sawada S FAU - Komori, Komori E FAU - Yamashita, Yamashita, M. F., Nakata, M. F., Nishimura, R. F., Teramoto, N. F. et al. Comparison in prognosis after VATS lobectomy and open lobectomy for stage I lung cancer: retrospective analysis focused on a histological subgroup.

Schwartzstein, R. M. & Parker, M. J. (2006). *Respiratory physiology: a clinical approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Scott, W. J., Allen, M. S., Darling, G., Meyers, B., Decker, P. A., Putnam, J. B. et al. (2010). Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139, 976-981.

Shields, T. W. (2005). *General thoracic surgery*. (vols. 6th ed) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Shigemura, N., Akashi, A., Funaki, S., Nakagiri, T., Inoue, M., Sawabata, N. et al. (2006). Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 132, 507-512.

Siafakas, N. M., Mitrouska, I., Bouros, D., & Georgopoulos, D. (1999). Surgery and the respiratory muscles. *Thorax*, 54, 458-465.

Skaug, K., Eide, G. E., & Gulsvik, A. (2011). Predictors of long-term survival of lung cancer patients in a Norwegian community. *Clin Respir.J.*, 5, 50-58.

Socialstyrelsen (2006). *Cancerförekomst i Sverige 2006: Officiell statistik för Sverige*.

Solberg, S. (2012). Thoracic surgery in Norway 2010. Thoraxkirurgiskregisteret 2010 [On-line]. Available: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-thoraxkirurgisk-forening/thoraxkirurgiregisteret/>

Solli, P. F. & Spaggiari, L. Indications and developments of video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer.

Stam, H., Hrachovina, V., Stijnen, T., & Versprille, A. (1994). Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J.Appl.Physiol*, 76, 2356-2363.

---

Strand, T. E., Rostad, H., Damhuis, R. A., & Norstein, J. (2007). Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax*, *62*, 991-997.

Tajiri, M. F., Maehara, T. F., Nakayama, H. F., & Sakamoto, K. Decreased invasiveness via two methods of thoracoscopic lobectomy for lung cancer, compared with open thoracotomy.

Thomas, P., Doddoli, C., Yena, S., Thirion, X., Sebag, F., Fuentes, P. et al. (2002). VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *21*, 1094-1099.

Tomaszek, S. C., Cassivi, S. D., Shen, K. R., Allen, M. S., Nichols, F. C., III, Deschamps, C. et al. (2009). Clinical outcomes of video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Mayo Clinic Proceedings*, *84*, 509-513.

Troiano, R. P., Berrigan, D., Dodd, K. W., Masse, L. C., Tilert, T., & McDowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.*, *40*, 181-188.

Villamizar, N. R., Darrabie, M. D., Burfeind, W. R., Petersen, R. P., Onaitis, M. W., Toloza, E. et al. (2009). Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, *138*, 419-425.

Walker, W. S., Carnochan, F. M., & Pugh, G. C. (1993). Thoracoscopic pulmonary lobectomy. Early operative experience and preliminary clinical results. *J.Thorac Cardiovasc.Surg*, *106*, 1111-1117.

Walker, W. S., Codispoti, M., Soon, S. Y., Stamenkovic, S., Carnochan, F., & Pugh, G. (2003). Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur.J.Cardiothorac.Surg*, *23*, 397-402.

Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F. et al. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur.Respir.J.*, *26*, 511-522.

---

Wasserman, K. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. (vols. 4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Weisman, I. M. (2001). Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. *Semin.Thorac Cardiovasc.Surg*, 13, 116-125.

Welk, G. J. (2002). *Physical activity assessments for health-related research*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.

Whitson, B. A., Andrade, R. S., Boettcher, A., Bardales, R., Kratzke, R. A., Dahlberg, P. S. et al. (2007). Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 83, 1965-1970.

Widmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T., & Vander, A. J. (2008). *Vander's Human physiology: the mechanisms of body function*. (vols. 11th ed.) Boston: McGraw-Hill.

Win, T., Jackson, A., Sharples, L., Groves, A. M., Wells, F. C., Ritchie, A. J. et al. (2005). Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest*, 127, 1159-1165.

Wyser, C., Stulz, P., Soler, M., Tamm, M., Muller-Brand, J., Habicht, J. et al. (1999). Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am.J.Respir.Crit Care Med*, 159, 1450-1456.

Zhu, M., Fu, X. N., & Chen, X. (2011). Lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for early stage of non-small cell lung cancer. *Front Med.*, 5, 53-60.

## Vedlegg 1



### 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-Ost A (REK Sør-Ost A)  
Postboks 1130 Blindern  
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 84 46 66

**Dato:** 17.09.2010  
**Deres ref.:**  
**Vår ref.:** 2010/2008a

E-post: [jorgen.hardang@medisin.uio.no](mailto:jorgen.hardang@medisin.uio.no)  
Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

#### 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 "Lungekreftstudien".

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 fordelen 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