

Maria Kristine Arnesen

**Kardiopulmonal status før og etter operasjon for
lungekreft og effekt av trening**

Masteroppgave i idrettsvitenskap

Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2012

Sammendrag

Bakgrunn: Vi kjenner fortsatt lite til kardiorespiratorisk form hos lungekreftpasienter og effekt av trening etter operasjon. Det er rapportert reduksjon i lungefunksjon og aerob kapasitet tre til seks måneder etter operasjon for lungekreft. Vi vet derimot lite om pasienters lungefunksjon (FEV_1 og DL_{CO}) og maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) så tidlig som fire til seks uker etter operasjon for lungekreft. Per i dag er det ingen randomisert kontrollerte studier som har rapportert effekt av trening på VO_{2max} og DL_{CO} etter lungekreftsoperasjon. Hensikten med denne studien er å undersøke kardiopulmonal status hos pasienter som skal gjennomgå operasjon for lungekreft, samt studere endringen i lungefunksjonen og maksimalt oksygenopptak, og om fysisk trening har effekt på DL_{CO} og VO_{2max} .

Metode: Femtifire (26 menn) nydiagnostiserte ikke-småcellet lungekreftpasienter i alderen 35-80 år ble inkludert i studien. Lungefunksjon og VO_{2max} ble målt før og 4-6 uker og 6 måneder etter operasjon. Etter operasjon ble forsøkspersonene randomisert til enten intervensjon eller kontrollgruppe. Intervensjonsgruppen trente tre ganger i uken i 20 uker. Det ble benyttet student's t-test for parrede og for uavhengige grupper, Pearsons korrelasjonsberegning samt Bland-Altman plott i de statistiske analysene.

Resultat: Før operasjon var FEV_1 , DL_{CO} og VO_{2max} lavere enn forventet. Rett etter operasjon ble FEV_1 , DL_{CO} og VO_{2max} redusert med henholdsvis 17 %, 19 % og 18 % ved lobektomi, 38 %, 41 % og 29 % ved pulmektomi. Seks måneder etter operasjon var FEV_1 og DL_{CO} redusert med henholdsvis 6 % og 12 % ved lobektomi, 38 % og 28 % ved pulmektomi. Intervensjonsgruppen hadde signifikant økning i VO_{2max} (15 %) og var tilnærmet lik VO_{2max} før operasjon. Kontrollgruppen hadde en økning i VO_{2max} (12 %), men var fremdeles signifikant lavere (17 %) enn preoperativ VO_{2max} .

Konklusjon: Den kardiopulmonale statusen til pasienter som skal gjennomgå operasjon for lungekreft er lavere enn forventet. Lungefunksjonen og aerob kapasitet reduseres rett etter pulmektomi og lobektomi. Seks måneder etter lobektomi var lungefunksjonen tilsvarende verdiene før operasjon, men ikke ved pulmektomi. Trening medførte signifikant økning i VO_{2max} , men hadde ingen effekt på DL_{CO} .

Forord

Arbeidet rundt masteroppgaven har vært utfordrende, interessant og lærerikt. Jeg føler meg privilegert som får ta del i en større studie. I forbindelse med det vil jeg takke min biveileder Elisabeth Edvardsen, som er prosjektleder og fikk overtalt meg til å ta en mastergrad. Uten deg hadde jeg aldri fått tatt del i en så spennende og givende studie. Takk for alle tilbakemeldinger og veiledende ord.

Jeg vil takke min hovedveileder Trine Stensrud for tilbakemelding og rettleiding på alle utkastene jeg har sendt til deg. Du har alltid vært tålmodig, positiv og fått meg til å jobbe hardt.

Jeg vil også takke Marte, Silje og Kine for morsomme og utfordrende timer med testing og plotting av data på Ullevål.

Videre vil jeg spesielt takke deltakerne som jeg har trent i studien. Dere har vært utrolig greie, og stått på uansett hvor hardt jeg har presset dere. Takk for at jeg fikk lov til å være med på en del av rehabiliteringen etter operasjonen!

Til slutt vil jeg takke min kjære Endre for oppmuntrende ord og støtte når det har vært tungt. Du og det lille nurket i magen er fantastiske!

Maria Kristine Arnesen

Oslo, 30.05.2012

Innhold

1. Introduksjon	8
1.1 Problemområde.....	9
1.1.1 Problemstillinger	11
2. Teori	12
2.1 Lungenes oppbygning og funksjon.....	12
2.1.1 Fordeling av lungevolum.....	13
2.1.2 Perfusjon.....	14
2.1.3 Minutt- og alveolær ventilasjon.....	16
2.2 Måling av lungefunksjon.....	17
2.2.1 Flow-volum kurve	17
2.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon.....	18
2.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	19
2.3 Cardiopulmonal exercise testing	24
2.3.1 Maksimalt oksygenopptak.....	25
2.4 Lungekreft.....	29
2.4.1 Småcellet lungekreft	29
2.4.2 Ikke-småcellet lungekreft	29
2.4.2.1 Adenokarsinom.....	30
2.4.2.2 Plateepitelkarsinom.....	30
2.4.2.3 Storcellet karsinom	30
2.4.3 Symptomer.....	30
2.4.4 Risikofaktorer	31
2.5 Behandling og prognose	32
2.5.1 Utredning og pre operativ vurdering	33
2.5.2 Lungefunksjon (FEV ₁ og FVC) pre- og postoperativt.....	35
2.5.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid pre- og postoperativt.....	35
2.5.4 Arbeidskapasitet pre- og postoperativt	36
2.5.5 Effekt av trening/fysisk aktivitet på arbeidskapasitet (VO _{2max}).....	37
2.5.6 Lungefunksjonens påvirkning på arbeidskapasiteten	39
3. Metode.....	40
3.1 Design.....	40
3.2 Utvalg	41
3.3 Testprosedyrer og målemetoder	43
3.3.1 Antropometriske målinger	43
3.3.2 Lungefunksjonsmålinger DL _{CO} og VO _{2max}	44
3.3.2.1 Prosedyre for lungefunksjonsmåling	44
3.3.2.2 Prosedyre for måling av diffusjonskapasitet for karbonmonoksid.....	45
3.3.2.3 Estimert postoperativ verdi	46
3.3.3 Prosedyre for kardiopulmonal belastningstest.....	46

3.4	Intervensjon.....	47
3.4.1	Kontrollgruppen.....	48
3.5	Statistikk.....	48
4.	Resultater.....	49
4.1	Utvalg.....	49
4.2	Lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak før kirurgi.....	50
4.3	Endring av lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak	50
4.4	Effekt av trening på diffusjonskapasitet og maksimalt oksygenopptak	57
5.	Diskusjon	61
5.1	Hovedfunn	61
5.2	Metodikk.....	61
5.2.1	Representativitet	61
5.2.2	Design.....	62
5.2.3	Forsøksprosedyre.....	63
5.2.4	Utstyr og analysemetode.....	64
5.3	Diskusjon av resultatene	65
5.3.1	Lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak før kirurgi.....	65
5.3.2	Endring av lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak	67
5.3.2.1	Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet.....	67
5.3.2.1.1	Tidligere studier	67
5.3.2.2	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid	71
5.3.2.2.1	Tidligere studier	71
5.3.2.3	Maksimalt oksygenopptak	72
5.3.2.3.1	Tidligere studier	72
5.3.3	Estimert postoperativ lungefunksjon versus observert postoperativ lungefunksjon	74
5.3.4	Subjektiv begrensning ved arbeidsbelastningstest.....	75
5.3.5	Effekt av trening på diffusjonskapasitet og maksimalt oksygenopptak.....	75
5.3.5.1	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid	75
5.3.5.1.1	Tidligere studier	76
5.3.5.2	Maksimalt oksygenopptak	76
5.3.5.2.1	Tidligere studier	77
5.3.6	Praktisk betydning	78
5.4	Videre forskning	79
6.	Konklusjon.....	80
	Referanser.....	81
	Tabelloversikt	99
	Figuroversikt.....	100

Forkortelser	101
Vedlegg	103

1. Introduksjon

Lungekreft var på 1800-tallet en sjelden sykdom, men er i dag den kreftformen som tar flest liv på verdensbasis (Giæver, 2008; Cancer Registry of Norway, 2011). Lungekreft den tredje hyppigste krefttypen hos kvinner og den nest hyppigste hos menn, hvor kun 10 % lever mer enn fem år etter diagnosedato (Cancer Registry of Norway, 2011). I Norge ble det i 2009 registrert 2648 nye tilfeller av lungekreft (Cancer Registry of Norway, 2011). Kirurgi er den eneste helbredende behandlingsformen, men det er kun 19 prosent som får tilbud om operasjon i Norge i dag (Strand, Bartnes, & Rostad, 2012). Dette på grunn av sen diagnostisering og for langt kommen sykdom (Strand et al., 2012). Det antas at langvarig sigarettøyking er hovedårsaken til lungekreft i 80-90 % av alle tilfellene (Rostad, Naalsund, Norstein, Jacobsen, & Aalokken, 2002). Disse pasientene har derfor høy forekomst av tilleggs sykdommer, slik som hjerte-karsykdom, KOLS og emfysem, med redusert lungefunksjon og fysisk form som resultat (Rostad et al., 2002; Adcock, Caramori, & Barnes, 2011). Derfor er det viktig at pasienten gjennomgår en grundig preoperativ vurdering (med måling av lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak (VO_{2max})) for å undersøke om pasienten vil tåle inngrepet. Omfanget av lungevevet som blir fjernet er avgjørende for grad av reduksjon i lungefunksjon og tilhørende arbeidskapasitet (Bobbio et al., 2005).

Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) og VO_{2max} blir benyttet som to uavhengige prediktorer for morbiditet og mortalitet ved lungereseksjon, hvor VO_{2max} er foreslått som den beste prediktor for vurdering av overlevelse etter reseksjon (Oga, Nishimura, Tsukino, Sato, & Hajiro, 2003; Ferguson et al., 1988; Brunelli et al., 2006). Tidligere var forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet (FEV_1) den mest benyttede variabelen ved preoperativ vurdering, men det viste seg at den ofte ble underestimert, spesielt ved pasienter med moderat til alvorlig KOLS (Brunelli et al., 2009). I dag benyttes FEV_1 og DL_{CO} ved preoperativ vurdering, men også VO_{2max} hvis FEV_1 eller DL_{CO} er <80% av forventet (Brunelli et al., 2009). Det er imidlertid rapportert at for pasienter med kronisk lungesykdommer er VO_{2max} den beste prediktoren for morbiditet og mortalitet, uavhengig av lungefunksjon (Oga et al., 2003; Benzo, Kelley, Recchi, Hofman, & Sciruba, 2007). Lungenes reaksjon under arbeidsbelastning (økt ventilasjon, oksygenopptak (VO_2), karbodioksidforbruk og blodstrømning) er tilsvarende lik lungenes reaksjon etter lungereseksjon, noe som kan gjengi et bilde av om pasienten vil tåle en operasjon (Brunelli et al., 2009). Ettersom

VO_{2max} er en mer valid vurdering av funksjonell kapasitet etter operasjon, samt underestimerer i mindre grad funksjonelt tap enn lungefunksjonsvariablene FEV₁ og DL_{CO}, er det i dag anbefalt å vektlegge VO_{2max} ved preoperativ vurdering (Brunelli et al., 2009).

1.1 Problemområde

Flere studier har kartlagt kardiopulmonal status hos lungekreftpasienter samt endring i lungefunksjon og aerob kapasitet etter lungekreftoperasjon, men resultatene er varierende. Dette kan skyldes ulik størrelse på utvalget, ulik grad av KOLS og/eller forskjellig tidspunkt for måling etter operasjon. Til tross for at antall kvinnelige lungekreftpasienter er økende, omhandler de fleste studiene frem til nå hovedsakelig menn (Cancer Registry of Norway, 2011). I de tidligere studiene er det kun 10 – 28 % av utvalget som er kvinner, noe som ikke er representativt med tanke på andel kvinner som diagnostiseres med lungekreft. Førtitre prosent av de som fikk lungekreft i 2009, var kvinner (Cancer Registry of Norway, 2011).

Flere studier har rapportert at lungekreftpasienter har gjennomsnittlig lavere lungefunksjon og aerob kapasitet sammenlignet med normalverdier (Bobbio et al., 2005; Larsen, Svendsen, Milman, Brenoe, & Petersen, 1997; Nezu, Kushibe, Tojo, Takahama, & Kitamura, 1998; Pelletier, Lapointe, & LeBlanc, 1990; Brunelli et al., 2007; Bolliger et al., 1996), mens andre studier har rapportert lungefunksjon med normalverdier (Kushibe et al., 2008a & 2008b). Det er således variasjon i utvalget, noe som kan tilsies at lungefunksjon og aerob kapasitet ikke alltid påvirkes av kreft, men hvor kanskje emfysem/KOLS har større betydning. Videre har alle tidligere studier målt VO_{2max} ved belastning på ergometersykkel noe som kan resultere 5-10 % lavere VO_{2max} sammenlignet med belastning på tredemølle (Wasserman, Hansen, Sue, Stringer, & Whipp, 2005). Det er således mangel på kunnskap vedrørende VO_{2max} på tredemølle hos lungekreftpasienter før og etter operasjon.

Flere studier rapporterer en reduksjon i lungefunksjon og VO_{2max} tre til seks måneder etter kirurgi, hvor man har sett at lungefunksjonen reverseres til preoperative verdier ved lobektomi ca seks måneder etter operasjon (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996;

Bobbio et al., 2005; Larsen et al., 1997; Kushibe et al., 2008b). Vi vet derimot lite om hvordan lungefunksjon og VO_{2max} er rett etter operasjon, som gjerne betraktes som den mest kritiske fasen til pasientene (Varela et al., 2006). Det er rapportert stor variasjon i endring i VO_{2max} tre og seks måneder etter operasjon. En studie har vist økning på en prosent, mens en annen har rapportert en reduksjon i VO_{2max} på 28 % (Bobbio et al., 2005; Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996; Larsen et al., 1997; Kushibe et al., 2008b; Kushibe et al., 2008a). I retningslinjene hevdes det at hvis FEV_1 eller DL_{CO} er <80 % av forventet bør VO_{2max} måles, eventuelt estimeres ved trappetest (Brunelli et al., 2009). De preoperative verdiene brukes til å estimere hva pasienten sitter igjen med etter operasjon, ved å korrigere for antall segmenter som blir fjernet. I retningslinjene hevdes det at preoperativ $VO_{2max} < 10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ eller <35 % av forventet kan medføre stor risiko ved reseksjon av lunge, mens pasienter med en $VO_{2max} > 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ og >35 % av forventet kan fjerne en hel lunge (pulmektomi) (Brunelli et al., 2009).

Fysisk aktivitet under behandling og rehabilitering av kreftsykdom ser ut til å være verdifull både med tanke på livskvalitet og kardiorespiratorisk form (World Cancer Research Found American Institute of Cancer Research, 2007; Doyle et al., 2006; Thorsen et al., 2005; De Backer, Schep, Backx, Vreugdenhil, & Kuipers, 2009). Friske mennesker kan forbedre oksygenopptaket sitt gjennom aerob utholdenhetstrening. Ved lungereseksjon blir derimot deler av organet, som overfører oksygen fra atmosfæren til organismen fjernet, og en vet i dag lite om hvordan VO_{2max} og DL_{CO} vil respondere ved systematisk trening. Det er kun funnet en studie som har studert effekt av VO_{2max} hvor deltakerne gjennomførte utholdenhetstrening i 14 uker (Jones et al., 2008). Studien fant en økning i VO_{2max} på $1,1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Jones et al., 2008). Studien manglet derimot en kontrollgruppe, noe som må sies å være en svakhet i studien. Når det gjelder DL_{CO} konkluderte Degre et al (1974) at trening ikke hadde effekt på DL_{CO} hos kronisk lungesyke pasienter. Dette til tross for at man kunne tenke seg at kapillærtettheten rundt lungene vil øke ved trening hos relativt utrente personer, og dermed bedre diffusjonskapasiteten. Det er derimot ikke funnet noen randomiserte kontrollerte studier som har undersøkt treningseffekt på VO_{2max} og DL_{CO} .

Det er således mangelfull viten omkring lungefunksjon og kardiorespiratorisk form hos lungekreftpasienter før og rett etter operasjon. Videre har man svært liten kunnskap om effekt av trening på VO_{2max} og DL_{CO} hos nyopererte lungekreftpasienter. Resultatet fra

den foreliggende studien kan dermed være med å belyse hvordan lungekreft påvirker lungefunksjonen samt hvordan lungefunksjon og VO_{2max} endrer seg rett etter operasjon for lungekreft. Studien kan også belyse om fysisk trening har effekt på DL_{CO} og VO_{2max} . Man har på bakgrunn av denne informasjonen kommet frem til følgende problemstilling:

1.1.1 Problemstillinger

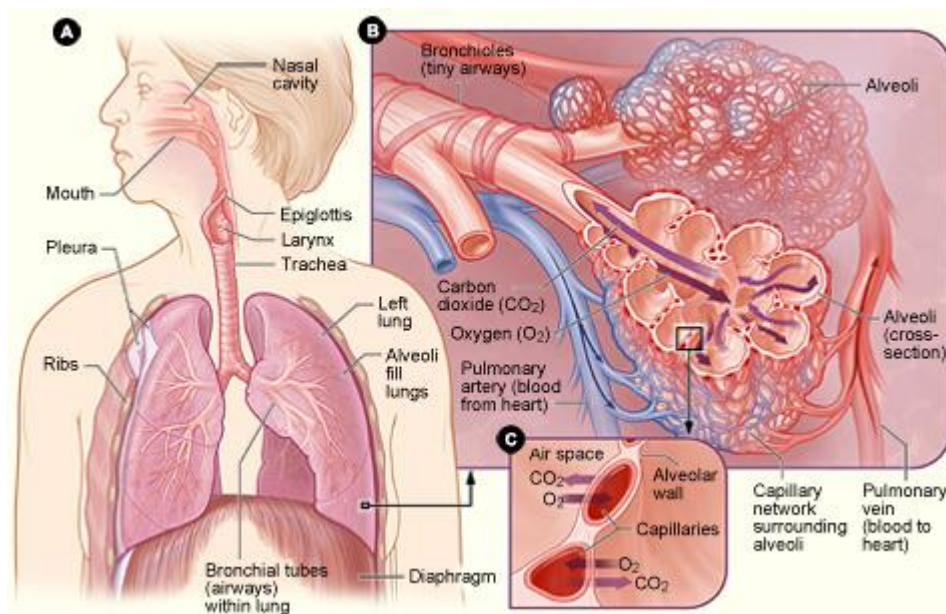
- 1) Hvordan er kardiopulmonal status (lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak) hos pasienter som skal opereres for lungekreft?
- 2) Hvordan endres lungefunksjonen (FEV_1 og DL_{CO}) og maksimalt oksygenopptak seg etter operasjon for lungekreft?
- 3) Har fysisk trening effekt på diffusjonskapasitet (DL_{CO}) og maksimalt oksygenopptak hos pasienter som er operert for lungekreft?

2. Teori

2.1 *Lungenes oppbygning og funksjon*

Lungene som ligger inne i brysthulen og er beskyttet av ribbeina, brystbeinet og columna. Den høyre lungen består av tre lungelapper og den venstre består av to lungelapper. Lungelappene er igjen delt inn i segmenter, hvor det er 19 totalt, ni og ti segmenter på henholdsvis venstre og høyre lunge (Sand, Haug, Sjaastad, & Toverud, 2001). Den venstre lungen er litt mindre enn den høyre på grunn av hjertet og leveren som tar mer plass på den venstre siden. Selve lungen er bygd opp av elastisk bindevev og har en svampaktig konsistens slik at den kan utvide seg når vi puster inn og trekke seg sammen når vi puster ut. Lungene er satt sammen ved hjelp av hovedbronkus (en til venstre lunge og en til høyre lunge). Hovedbronkiene forgrener seg inni lungene til bronkioler, som ikke inneholder brusk, og som ender i alveoler, blæreformete utposninger (figur 2.1). I lungenes kapillærer befinner det seg et samlet blodvolum på 100 ml som skal fordeles på 300-600 millioner alveoler på en samlet overflate på ca 80 m² (McArdle, Katch, & Katch, 2010). Lungene er ofte lys rosa i ung alder, men mørknes etter hvert på grunn av støvpartikler som innåndes og blir tatt opp av makrofager som ligger i lungevevet (Cotes, Chinn, & Miller, 2006). Størrelsen på lungene varierer fra individ til individ avhengig av kroppsstørrelsen.

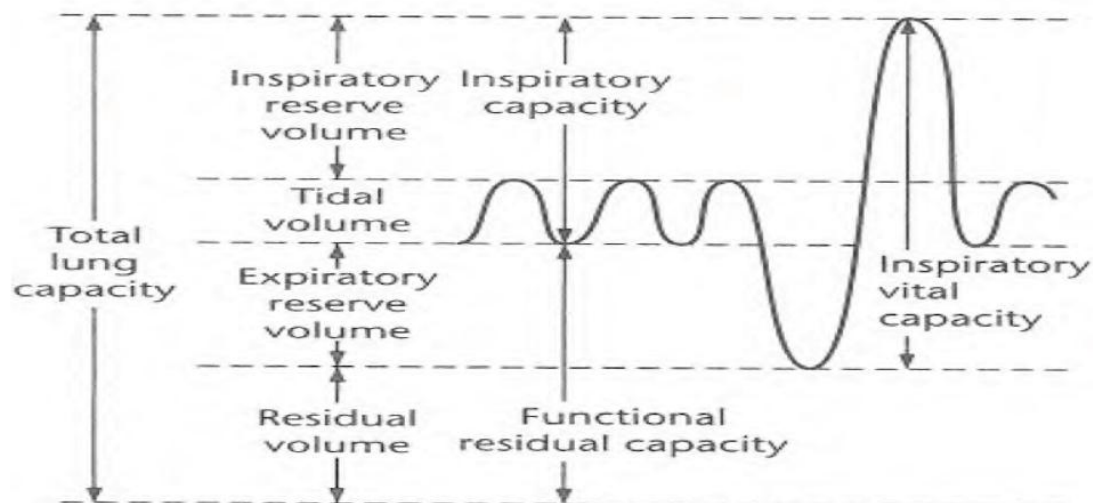
Energiomsetning i kroppens celler krever stadig tilførsel av oksygen (O₂) (Cotes et al., 2006). Lungenes oppgave er å frakte O₂ gjennom inspiratorisk luft til hemoglobinet i blodet samt kvitte seg med karbondioksid (CO₂) som er avfallsstoff i energifrigjøringen. Gassutvekslingen foregår gjennom alveoleveggene til alveolekapillærene ved diffusjon på grunn av trykkforskjellene. Ved høy arbeidsbelastning hos godt utholdenhetstrente utøvere kan diffusjonskapasiteten øke over 25 ganger av hvileverdiene. I hvile diffunderer ca 250 ml O₂ fra alveoleluften til blodet hvor ca 200 ml CO₂ går motsatt vei (McArdle et al., 2010). Gassutvekslingsarealet påvirker blant annet hvor mye O₂ man har mulighet til å ta opp. Personer med lungekreft kan ha nedsatt gassutvekslingsareal grunnet svulster eller emfysem, noe som kan redusere gassutvekslingen og der igjennom påvirke oksygenopptaket (VO₂).



Figur 2.1: Oversikt over lungenes plassering og struktur (A), samt forstørret visning av bronkiolene, alveolene og kapillærene (B). Gassutvekslingen mellom kapillærene og alveolene (C), karbondioksid (CO₂) ut og oksygen (O₂) inn i kapillærene (National Heart Lung and Blood Institute, 2011).

2.1.1 Fordeling av lungevolum

Lungevolumet varierer ut i fra kjønn, alder, kroppsstørrelse og kroppssammensetning (McArdle et al., 2010). De forskjellige lungevolumene vil derfor ikke endres seg ved trening. Figur 2.2 viser fordelingen av de forskjellige lungevolumene. Tidevolumet (V_t) er den luftmengden som inspireres eller ekspireres under en normal ventilasjonssyklus i hvile og varierer fra 0,4 til 1,0 liter luft per pust (McArdle et al., 2010). Ved maksimal inspirasjon etter en normal ventilasjonssyklus, vil en klare å trekke inn ytterligere 2,5 – 3,5 liter luft, dette kalles inspiratorisk reservevolum (IRV) (Cotes et al., 2006). En fullstendig ekspirasjon etter normal kalles ekspiratorisk reservevolum (ERV). Residualvolume (RV) er den mengden luft som er igjen i lungene etter maksimal ekspirasjon (Cotes et al., 2006). Vitalkapasiteten (VC) er den mengden luft en frivillig puster i ett pust fra full innspirasjon til maksimal ekspirasjon, og kalles også forsert vitalkapasitet (FVC) ved forsert ekspirasjon (Miller et al., 2005). Forsert vitalkapasitet inkluderer V_t, IRV og ERV. Den totale lungekapasiteten (TLC) er summen av RV, ERV, V_t og IRV (Cotes et al., 2006).



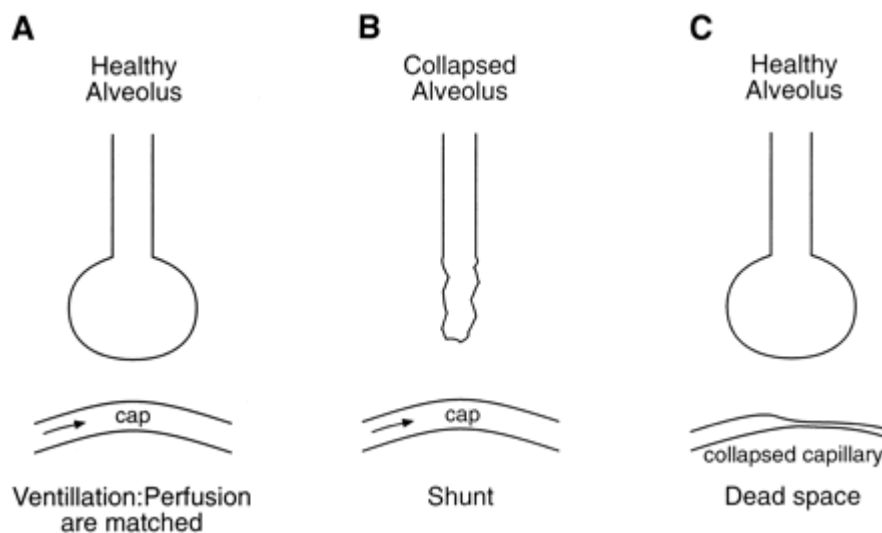
Figur 2.2: Fordeling av lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), Inspiratorisk reservevolum (IRV), tidevolum (V_t), ekspiratorisk reservevolum (ERV), residual volum (RV), inspiratorisk kapasitet (IC), funksjonell residualkapasitet (FRC) og inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) (Cotes et al., 2006).

2.1.2 Perfusjon

Gassutvekslingen i lungene påvirkes av samspeilet mellom perfusjon (blodgjennomstrømning) og ventilasjon. Mens blodtilførselen skjer som en jevn strøm (ca fem liter i minuttet – avhengig av kroppsstørrelse), får lungene tilført ny luft 12-20 ganger i minuttet (McArdle et al., 2010). Hos en voksen person i sittende stilling er blodvolumet i lungekapillærene mellom 50-100 ml (Cotes et al., 2006). Ved arbeidsbelastning vil blodvolumet i lungekapillærene øke for å dekke den metabolske etterspørselen. Etersom lungekapillærene flates ut ved TLC, har blodvolumet i lungekapillærene et inverst forhold til lungevolumet (Cotes et al., 2006). Blodtrykket i lungekretsløpet er også lavere (25/10 mmHg) enn trykket i arteriene i det store kretsløpet (120/80 mmHg) (Cotes et al., 2006).

Blod som kommer i kontakt med «ikke ventilerte alveoler» mister muligheten til å ta opp O_2 og avgi CO_2 , noe som kalles shunt (se figur 2.3) (Cotes et al., 2006). Dette vil si at begrensningen ligger på den pulmonale siden ettersom alveolen ikke er fylt tilstrekkelig opp med ny luft. Blod som ikke kommer i kontakt med godt ventilerte alveoler, kalles dødrom og begrensningen vil da ligge på den kardiale siden (Cotes et al., 2006). Men kun deler av lungene ventileres i hvile ettersom det ikke ekspireres like mye CO_2 som ved aktivitet (Åstrand, Rodahl, Dahl, & Strømme, 2003). Blodtilførselen

i lungekapillærene blir påvirket av kroppsholdningen og øker ved arbeidsbelastning. Dette for å kunne forsyne muskulaturen med nok O_2 til å kunne gjennomføre belastningen. Blodtilførselen er lavest i hvile og rett etter belastning (Åstrand et al., 2003; Lee & Dubois, 1955; Cross, Gong, Jr., Kurpershoek, Gillespie, & Hyde, 1973).



Figur 2.3: Frisk alveole med normal ventilasjon-perfusjon (V/Q)(A), ødelagt alveole med shunt (B) og en frisk alveole, men med dårlig kapillær og dødrom (C) (Bigeleisen, 2001).

Redusert arteriell oksygenmetning i hvile og/eller under aktivitet hos lungesyke skyldes oftes ventilasjons/perfusjons mismatch (V/Q mismatch), dårlig samsvar mellom perfusjon og ventilasjon (Wasserman et al., 2005; Panos & Eschenbacher, 2009). Hypoksi kan oppstå ved økt perfusjon til lungene og uten proporsjonelt økning i ventilasjon som i tillegg vil øke alveolært-arterielt differanse i PO_2 (Sue, Oren, Hansen, & Wasserman, 1987). Pasienter som har kronisk lungesykdommer kan ha forhøyet ventilasjonsekivalens for karbondioksidavgivelse (VE/VCO_2) ved ventilatorisk terskel (VT) hvor dødromsventilasjonen kan føre til V/Q mismatch både ved aktivitet og i hvile (Wasserman, 1997). VE/VCO_2 vil angi hvor mange liter en må ventilere for å kvitte seg med en liter CO_2 , og vil alltid være lavest ved ventilatorisk terskel (VT) ettersom VE/VCO_2 vil øke når belastningen fortsetter over VT (Wasserman et al., 2005). VT er knekkpunktet hvor minuttventilasjonen øker eksponentielt i forhold til VO_2 (Balady et al., 2010).

Årsaken til V/Q mismatch kan enten være venstre ventrikkel svikt eller pulmonal vaskulær sykdom (Wasserman et al., 2005). Økning i arbeidsbelastning øker V/Q heterogeniteten, som igjen påvirker effektiviteten i gassutvekslingen (Hopkins et al., 1998; Hopkins, McKenzie, Schoene, Glenny, & Robertson, 1994)

Ved arbeidsbelastning blir distribusjonen av pulmonal perfusjon og ventilasjon endret (Mohsenifar, Ross, Waxman, Goldbach, & Koerner, 1985; Burnham et al., 2009).

Mohsenifar et al (1985) rapporterte signifikant økning av perfusjonen i venstre lunge under belastning, hvor øvre del hadde størst økning. Midtre lungedel hadde høyest ventilasjon både i hvile og under belastning (Mohsenifar et al., 1985). Etter kirurgi vil en anta at blodomløpet i det lille kretsløpet omdistribueres, men vil trolig ta noe tid.

Lungekapillærenes blodstrømning halveres ved blokkering av en lunge ved lungereseksjon (Ito et al., 2005). Ettersom V/Q mismatch kan indikere unormal pulmonal sirkulasjon, vil en anta at forholdet mellom perfusjon og ventilasjon vil matche bedre etter lungereseksjon. Dette er fordi lungevevet, som kan ha unormal sirkulasjon og som skyldes V/Q mismatch, blir fjernet.

2.1.3 Minutt- og alveolær ventilasjon

Minuttventilasjon ($V_E =$ pustefrekvens \times tidevolum) angir mengde luft som ventileres per minutt (Cotes et al., 2006). En økning i pustefrekvens og/eller tidevolum vil gi en økt minuttventilasjon. En gjennomsnittlig person har en minuttventilasjon på 6 liter i hvile og ved aktivitet kan dette øke 17-20 ganger mer, altså til opp mot 200 liter ved et intensivt fysisk utholdende arbeid (McArdle et al., 2010).

Alveolær ventilasjon ($V_A = V_E \div$ anatomisk dødsvolum) vil si den luften som deltar i gassutvekslingen (Cotes et al., 2006). Det anatomiske dødsvolumet er luften som ikke når alveolene og som blir værende i de øvre luftveiene samt trachea hvor det er dårlig perfusjon. Dødsvolumet varierer fra 150 til 200 ml hos friske personer som er ca 30 % av V_t (McArdle et al., 2010). Ved lungesykdom kan dette dødsvolumet øke betraktelig og føre til redusert gassutveksling (Wasserman et al., 2005).

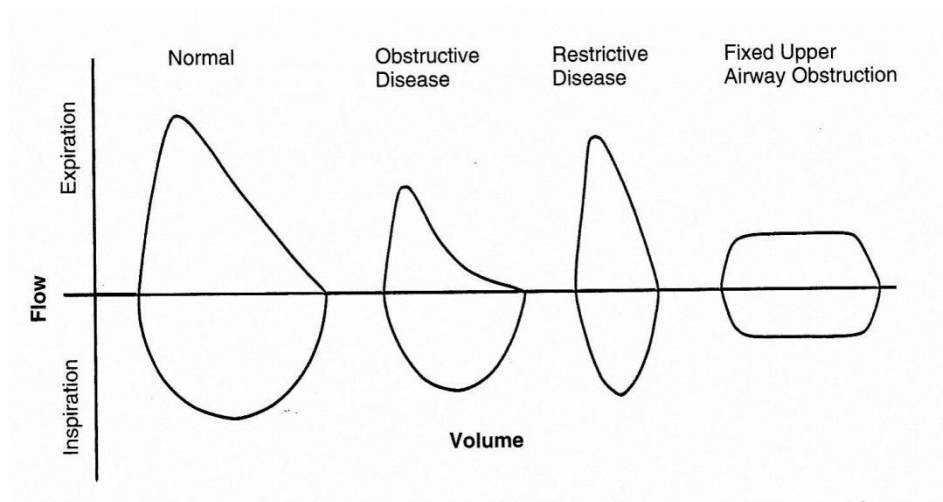
2.2 Måling av lungefunksjon

Det finnes flere ulike metoder for å måle de ulike egenskaper i lungene. I denne oppgaven er det benyttet måling av maksimal ekspiratorisk spirometri, maksimal voluntær ventilasjon (MVV) og DL_{CO} . Prosent av forventet blir brukt ettersom det korrigerer for alder, kjønn og høyde.

2.2.1 Flow-volum kurve

Lungenes belgfunksjon kan måles ved utførelse av maksimal ekspiratorisk spirometri hvor en kartlegger luftstrømhastighet og volum, en såkalt flow-volum kurve. Formen på flow-volum kurven er relatert til ulike tilstander i lungene (se figur 4.2) hvor en kvalitativt kan vurdere pasientens sykdomstilstand ut i fra kurvens form. De viktigste variablene ved spirometri er FEV_1 og forsert vitalkapasitet (FVC) (Larsen, 2011; Miller et al., 2005). Begge variablene uttrykkes i liter. Ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), som flere lungekreftpasienter har, blir FEV_1 (% forventet) brukt til å gradere alvorlighetsgraden hvor mild er >70 %, moderat 60-69 %, moderat-alvorlig 50-59 %, alvorlig 35-49 % og veldig alvorlig er <35 % (Pellegrino et al., 2005).

Spirometri er den mest benyttede, men den minst viktigste undersøkelsen hos lungekreftpasienter med henhold til operabilitet. Man har tidligere antatt at FEV_1 blant annet kan si noe om sannsynligheten for å tåle en lungereseksjon. Før lungereseksjon blir pasientens prosent av forventet verdi beregnet ut i fra de pre operative verdiene, slik at en vet hva pasienten sitter igjen med etter operasjon. Spirometri er blitt relatert til komplikasjoner etter operasjon, hvor en studie viste at pasienter med komplikasjoner etter operasjon har lavere verdier av FEV_1 % av forventet, FVC % av forventet og DL_{CO} % av forventet (Wang, Abboud, Evans, Finley, & Graham, 2000). Det var imidlertid ingen forskjell i FEV_1 (% av forventet) mellom de pasientene med og uten komplikasjoner (Wang et al., 2000). Spirometri kan måle effektgraden av sykdom på pulmonal funksjon, prognose, pre-operativ risiko og evaluere virkning av en eventuell behandling (Miller et al., 2005).



Figur 2.4: Sammenligning av de ulike flow-volum kurvene hvor kurvens fasong gir en kvalitativ vurdering av lungefunksjonen. Volum er angitt på x-aksen og flow (hastighet) er angitt på y-aksen (Ali, Summer, & Levitzky, 2005).

2.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon

MVV er et mål på ventilatorisk kapasitet og er den maksimale mengden luft en frivillig kan puste ved forsert ventilasjon i løpet av ett minutt (Larsen, 2011). Personen puster fort og dypt maksimalt i 10-12 sekunder (Miller et al., 2005). Yngre kvinner og menn har en MVV på rundt 80-120 l/min og 140-200 l/min (Larsen, 2011; McArdle et al., 2010). Ut i fra MVV kan pustereserven beregnes på følgende måte (Cooper & Storer, 2001):

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

Hvis pustereserven er normal (20-40 %) antar man at det ikke er belgfunksjonen som begrenser deres fysiske kapasitet (Larsen, 2011). Lav pustereserve (<15 %) indikerer at det trolig er ventilasjonen som er den begrensende faktoren for fysisk arbeid, noe som ofte er vanlig hos pasienter med lungesykdom (Larsen, 2011). Utholdenhetsrente idrettsutøvere kan også ha lav pustereserve ettersom de benytter hele sin ventilatoriske kapasitet under maksimalt utholdenhetsarbeid for å prestere best mulig (Åstrand et al., 2003).

2.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid brukes til å estimere O₂-transport fra alveolene til blodet i ett gitt tidsrom og i tillegg til å estimere det pulmonalkapillære gassutvekslingsarealet (Ferguson et al., 1988). DL_{CO} kan variere ut i fra blant annet alder, kjønn, etnisitet, høyde, trening, kroppstilling, hemoglobin (Hb) og lungevolum (Macintyre et al., 2005). Alvorlighetsgrad av redusert DL_{CO} (% forventet) er gjerne delt inn i mild (>60 %), moderat (40-60 %) og alvorlig (<40 %) (Pellegrino et al., 2005). Redusert DL_{CO} hos lungekreftpasienter skyldes oftest dårlig diffusjon grunnet redusert pulmonalvaskulær gassutvekslingsareal som kan komme av emfysem (Panos & Eschenbacher, 2009; Neder, Andreoni, Peres, & Nery, 1999). I motsetning til pasienter med normal DL_{CO}, kan O₂ metningen synke ved anstrengelse hos pasienter med moderat redusert DL_{CO} (Panos & Eschenbacher, 2009).

Tabell 2.1: Fysiologiske og patologiske endringer som kan påvirke diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) (Macintyre et al., 2005).

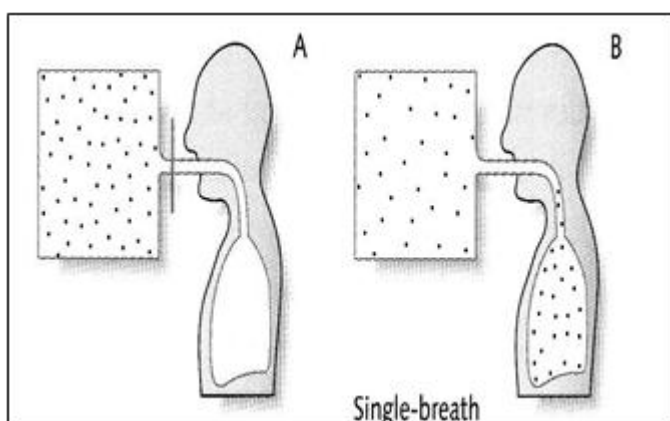
Sykdommer og tilstander som reduserer DL _{CO}	Sykdommer og tilstander som øker DL _{CO}
Redusert anstrengelse eller svak i de respiratoriske musklene	Polycytemi (stor økning av røde blodceller)
Thorax misdannelser som hindrer full inspirasjon	Venstre-til-høyre shunt
Anemi	Pulmonal blødning
Pulmonal emboli	Astma
Endring i hemoglobin (Hb)	Endring i hemoglobin (Hb)
Valsalva manøver	Muller manøver
Lungereseksjon	Trening
Emfysem	Ryggliggende stilling
Interstitiell lungesykdom (f.eks; sarkoidose)	Overvekt
Pulmonal ødem	
Pulmonal vaskulitt	
Pulmonal hypertensjon	

Diffusjonen som foregår fra lungene til de alveolære kapillærene er avhengig av de strukturelle og de funksjonelle egenskapene (Macintyre et al., 2005). De strukturelle funksjonene er blant annet lungegass volum, avstanden for diffusjonen i gassfasen, tykkelsen på membranveggen til de alveolære kapillærene, blodvolumet i kapillærene og eventuelle effekter av tette luftveier (Macintyre et al., 2005). De funksjonelle

funksjonene er blant annet de absolutte verdiene av ventilasjon og perfusjon og samsvar mellom distribusjon av disse i forhold til hverandre, sammensetningen av den alveolære gassen, diffusjonskarakteristikkene og ledningsevnen til membranen, konsentrasjon og bindingsevnen til Hb i de alveolære kapillærene og reaksjonsraten for karbonmonoksid (CO) til Hb (Macintyre et al., 2005).

Flere fysiologiske forandringer kan påvirke både membranens ledningsevne og bindingen mellom CO og Hb (Macintyre et al., 2005). Når lungene fylles opp med luft synker membranens ledningsevne, mens bindingen mellom CO og Hb er stadig skiftende på grunn av forandringene som kan oppstå i de alveolære kapillærene (strekker og flater seg ut) (Macintyre et al., 2005). Hovedeffekten av disse endringene ser ut til at DL_{CO} øker når lungene blåses opp og fylles opp med luft (Macintyre et al., 2005). Trening kan rekruttere og dilatere kapillærene rundt alveolene og derfor øke volumet av Hb i kapillærene som igjen øker DL_{CO} (Johnson, Spicer, Bishop, & Forster, 1960). Normalverdiene for DL_{CO} er rundt $8,37 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$ ($25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$) (West, 2008).

Ved DL_{CO} kan en også kalkulere effektivt alveolært volum (VA) gjennom graden av fortynningen av markørgassen (metan/helium). Alveolært volum representerer et estimat av lungegassvolum hvor CO fordeles og overføres over kapillærmembranen til alveolene (Forster, 1957).



Figur 2.5: Måling av diffusjonskapasiteten og statisk lungevolum med “single-breath” fortynningsmetoden hvor helium eller metan brukes som kontrollgass, og karbonmonoksid som diffusjonsgass (Hentet fra Giæver (2008)).

For å måle DL_{CO} blir det som oftest brukt en metode som kalles “single-breath” (Macintyre et al., 2005). Gassblandingen som benyttes for bestemmelse av DL_{CO} er

CO, og metan eller helium benyttes som kontrollgass for bestemmelse av det alveolære volumet (Macintyre et al., 2005). Metan eller helium diffunderer ikke over i blodet, men blir fortynnet og blander seg med det resterende volumet i lungene (residualvolumet) (Cotes et al., 2006). CO diffunderer derimot raskt over til kapillærene i alveolene og binder seg til Hb (Cotes et al., 2006). Prosessen for opptaket av CO består hovedsakelig av membranens ledningsevne ved diffusjon og bindingen av CO og Hb (figur 2.5) (Macintyre et al., 2005). Nærmere forklaring av utførelse kan leses i metodekapittelet.

Justering for Hb er en viktig faktor for overføring av CO hvor Hb-konsentrasjonen ([Hb]) kan føre til en vesentlig forandring av DL_{CO} (Marrades et al., 1997). Derfor må resultatet fra en DL_{CO} måling relateres til pasientens hemoglobinprosent. Man har ikke sett noen kjønnsforskjeller på DL_{CO} sin relasjon/sammenheng til [Hb] (Marrades et al., 1997). Men formelen for justert DL_{CO} for [Hb] er allikevel forskjellig fra kvinner og menn ettersom menn har høyere normalverdi for Hb (Marrades et al., 1997);

$$DL_{COadj} \text{ (menn)} = DL_{CO} \text{observert} + 1,40(14,6 - [Hb])$$

$$DL_{COadj} \text{ (kvinner)} = DL_{CO} \text{observert} + 1,40(13,4 - [Hb])$$

Det var først i slutten av 1980 tallet at DL_{CO} ble viste å være en sterk uavhengig variabel for operativ dødelighet og lungekomplikasjoner etter lungereseksjon (Ferguson et al., 1988). Dette gjelder både for personer med KOLS og de uten KOLS som har normal spirometri (Ferguson & Vigneswaran, 2008). Lungereseksjon vil redusere lungevolumet og føre til redusert gassutvekslingsoverflate som igjen kan medføre reduserer DL_{CO} . Redusert DL_{CO} blir sett på som en uavhengig risikofaktor for pulmonale komplikasjoner etter lungereseksjon (Barrera et al., 2005).

Studier viser høy positiv lineær korrelasjon mellom DL_{CO} og VO_{2max} (Neder et al., 1999; Rampulla, Marconi, Beulcke, & Amaducci, 1976). Høy pulmonal diffusjon i hvile er assosiert med høyere VO_{2peak} hos veltrente personer (Zavorsky et al., 2010). Hypoksi reduserer diffusjon av O_2 i lungene som igjen reduserer VO_{2max} (Calbet & Lundby, 2009). Dette kan bety at KOLS pasienter som har hypoksi og lav DL_{CO} vil også mest sannsynlig ha redusert aerob kapasitet.

En studie rapporterte at unormal gassutveksling forekom ved lav DL_{CO} (70 % av forventet), men det kunne ikke predikere hvilken type eller gradsnivå av unormal gassutveksling ved arbeidsbelastning (Sue et al., 1987). Nittiseks menn hadde unormal gassutveksling ved arbeidsbelastning, men kun 14 menn hadde DL_{CO} under 70 % av forventet (Sue et al., 1987).

Tabell 2.2: Oversikt over studier som viser endring i lungefunksjon fra før til etter operasjon hos lungekreftpasienter.

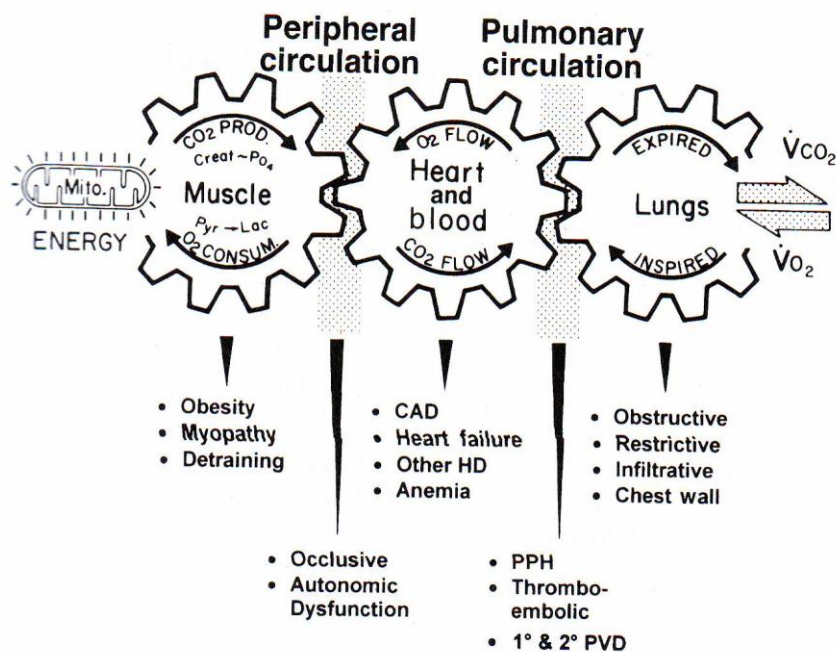
Forfatter	Design	Kirurgi (antall)	Alder (år)	Kjønn (n ♂-♀)	Målinger	Reduksjon FEV ₁ (%)	Reduksjon DL _{CO} (%)
Pelletier et al 1990	US	Lobektomi (27) Pulmektomi (20)	39-75	49 ♂ 7 ♀	Postoperativt mean 73 dager lob og 62 dager pulm.	L: 17 % P: 31 %	Ikke målt
Bolliger et al 1996	US	Lobektomi (50) Pulmektomi (18)	30-78	49 ♂ 19 ♀	3 og 6 mnd postoperativt	L: 3 mnd: 11 % 6 mnd: 9 % P: 3 mnd: 34 % 6 mnd: 34 %	L: 3 mnd: 9 % 6 mnd: 4 % P: 3 mnd: 32 % 6 mnd: 28 %
Larsen et al 1997	Prospektiv studie	Lobektomi (34) Pulmektomi (16) Bilobektomi (7)	38-79	41 ♂ 16 ♀	6 mnd postoperativt	Lob: 8 % Pulm: 23 %	Ikke målt
Nezu et al 1998	US	Lobektomi (62) Pulmektomi (20)	Mean 64 Mean 62	70 ♂ 12 ♀	3 og 6 mnd postoperativt	L: 3 mnd: US 6 mnd: 11 % P: 3 mnd: US 6 mnd: 36 %	Ikke målt
Bobbio et al 2005	Prospektiv studie	Lobektomi (11)	Mean 65	9 ♂ 2 ♀	3 mnd postoperativt	0 %	20 %
Brunelli et al 2007	Prospektiv studie	Lobektomi (180) Pulmektomi (20)	Mean 67	US	Utskrivning (8 dager), 1 måned og 3 måneder postoperativt	L: utskrivning: 29 % 1 mnd: 21 % 3 mnd: 16 % P: utskrivning: 37 % 1 mnd: 35 % 3 mnd: 34 %	L: utskrivning: 29 % 1 mnd: 19 % 3 mnd: 12 % P: utskrivning: 39 % 1 mnd: 25 % 3 mnd: 20 %
Kushibe et al 2008 a	Retrospektiv studie	Lobektomi (106)	RUL: Mean 62 LUL: Mean 63 RLL: Mean 64 LLL: Mean 66	89 ♂ 17 ♀	6-12 mnd postoperativt	RUL: 9 % LUL: 11 % RLL: 15 % LLL: 15 %	Ikke målt
Kushibe et al 2008 b	Retrospektiv studie	Lobektomi (100)	N: Mean 63 M: Mean 68 S: Mean 70	85 ♂ 15 ♀	6-12 mnd postoperativt	N: 15 % M: 12 % S: + 5 %	Ikke målt

RUL= right upper lobectomy, LUL= left upper lobectomy, RLL=right lower lobectomy og LLL=left lower lobectomy. N= non-COPD, M=mild-COPD, S=moderat-servere COPD. US= Uspesifisert.

2.3 Cardiopulmonal exercise testing

«Cardiopulmonal exercise testing» (CPET) gir informasjon om det kardiovaskulære og det ventilatoriske systemets respons fra hvile til høy arbeidsbelastning gjennom måling av gassutvekslingen i luftveiene (Wasserman et al., 2005). Dette kombineres med måling av elektrokardiografi (EKG), blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning. Arbeidskapasitet er ikke kun avhengig av lungefunksjonen, men også hemodynamisk prestasjon, hjerterefunksjon og perifer oksygenutnyttelse i vev (Win et al., 2005). Ved CPET gis det mulighet for å skille mellom sykdomstilstand og normal tilstand. En kan gradere organsystemets funksjon og vurderer effekten av en eventuell behandling på et skadet organsystem. Ved ikke-småcellet lungekreft hvor pasienter skal fjerne en del eller en hel lunge, vil en da beregne om vedkommende vil tåle å gjennomgå en lungereseksjon, blant annet ved bestemmelse av pasientens maksimale oksygenopptak.

Det benyttes flere ulike belastningsprotokoller under CPET, men det anbefales å bruke RAMP med en varighet på 8-12 minutter med økende belastning (Wasserman, 1997). Valget av ramp-protokoll er viktig for pasientens sikkerhet og velvære, og for å oppnå mest mulig valide data som kan gjenspeile hensikten med målingen. Ved kortere eller lengre varighet av målingene kan VO_{2max} underestimeres (Cooper & Storer, 2001). Dette er fordi vedkommende kan ha hatt for lav eller for høy belastning og derfor ikke utnyttet maksimalt av det potensielle arbeidet vedkommende kan utføre.



Figur 2.6: Lokalisering av «forstyrrelser» i det kardiopulmonale systemet grunnet ulike sykdomsstadier (Wasserman et al., 2005).

For å diagnostisere ulike sykdommer i de kardiologiske- og ventilatoriske systemene er CPET den minst kostbare undersøkelsen. Denne formen for belastningsundersøkelser blir hovedsakelig gjennomført på helseinstitusjoner og sykehus i forbindelse med diagnostisering, behandling og risikovurdering av pasienter.

2.3.1 Maksimalt oksygenopptak

Maksimalt oksygenopptak avhenger av kjønn, alder, treningsstatus, kroppssammensetning, vekt og gener, og regnes som hovedvariabelen under CPET (McArdle et al., 2010). VO_{2max} blir definert ved Ficks ligning hvor $VO_{2max} = MV (a-vO_2)$ (Wasserman et al., 2005). Minuttvolum (MV) er den mengde blod som passerer ett organ fra hjertet i løpet av ett minutt, mens $a-vO_2$ er differansen mellom oksygeninnhold i arterielt og venøst blod (Wasserman et al., 2005). Direkte måling av VO_{2max} blir sett på som gullstandard for bestemmelse av aerob kapasitet (Safrit, Glaucia, Hooper, Patterson, & Ehlert, 1988; American College of Sports Medicine, 2010b). En måleusikkerhet og presisjon har vist seg å være på $\pm 3\%$ avhengig av type utstyr, analysemetoder, kalibreringsrutinger, biologisk variasjon, kvalifikasjon og erfaring hos testpersonell (Safrit et al., 1988). Måling av VO_{2max} foregår hovedsakelig

på tredemølle eller ergometersykkel, med bruk av store muskelgrupper under dynamisk arbeid for å stresse det kardiorespiratoriske gasstransportsystemet mest mulig (Wasserman, 1997). Gange og løping på tredemølle krever dynamiske og store muskelgrupper som generelt gir høyere VO_{2max} og er den mest vanlige formen for daglig aktivitet (American College of Sports Medicine, 2010b; Wasserman, 1997). Ved belastning på ergometersykkel får en utrent person ca 10 % lavere VO_{2max} sammenlignet med belastning på tredemølle (Wasserman, 1997). Fordelen med sykkel er at arbeidet kan måles i watt, det er lettere å måle blodtrykk og EKG, og er ofte lettere tilgjengelig (Wasserman, 1997; Duncan, Howley, & Johnson, 1997). Belastning på tredemølle gir ofte mindre lokal tretthet i arbeidende muskulatur og det benyttes et naturlig bevegelsesmønster (Wasserman et al., 2005).

Hovedsakelig er VO_{2max} relatert til idrettsutøveres og mosjonisters ytelse og prestasjon i utholdenhetsidretter spesielt, men ved testing av pasienter er derimot VO_{2max} relatert til grad av livskvalitet og funksjonell kapasitet (Cooper & Storer, 2001). Nylig ble det gjennomført en kartleggingsundersøkelse av fysisk form blant voksne og eldre i Norge, på oppdrag fra Helsedirektoratet, hvor VO_{2max} ble målt hos kvinner og menn i alderen 20-85 år (tabell 2.3) (Edvardsen et al., 2011). I denne studien hadde kvinnene 15-30 % lavere VO_{2max} verdier enn menn (Edvardsen et al., 2011). Dette kan ha sammenheng med ulik kroppssammensetning og [Hb], hvor menn har lavere fettprosent, større muskelmasse og at høyere testosteronnivå som muligens gir 10-14 % høyere [Hb] (Pate & Kriska, 1984)

Tabell 2.3: Forventet maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) hos norske kvinner og menn fordelt på ulike alderstrinn (Edvardsen et al., 2011). Verdiene er representert som gjennomsnitt \pm SD.

	Alder (år)					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-85
Antall	75	136	177	167	140	64
VO_{2max} (L·min ⁻¹) kvinner	2,66 (0,47)	2,54 (0,41)	2,33 (0,42)	2,14 (0,41)	1,94 (0,39)	1,54 (0,27)
VO_{2max} (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹) kvinner	40,3 (7,14)	37,6 (7,47)	33,0 (6,40)	30,4 (5,13)	28,7 (6,57)	23,5 (4,11)
VO_{2max} (L·min ⁻¹) menn	3,91 (0,67)	3,84 (0,55)	3,56 (0,66)	3,14 (0,49)	2,74 (0,48)	2,45 (0,34)
VO_{2max} (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹) menn	48,6 (9,58)	46,2 (8,50)	42,7 (9,30)	26,8 (9,30)	32,4 (6,37)	30,1 (4,80)

Tabellen viser at VO_{2max} reduseres med en prosent hvert år etter fylt 25 år for både kvinner og menn. . En 55-åring har da ca 27 % lavere verdier enn en 20-åring (Helsedirektoratet, 2011).

Den mest effektive faktoren for å øke fysisk form (VO_{2max}) er fysisk aktivitet (Lee et al., 2011). En reduksjon i VO_{2max} kan midlertidig være forårsaket av sykdom som påvirker ett eller flere organer som er viktige ved transport av O_2 og CO_2 mellom atmosfæren og muskelcellen (Wasserman et al., 2005). Således har en reduksjon i VO_{2max} er vist å være en uavhengig risikofaktor for kardiopulmonal sykdom og økt mortalitet (Blair et al., 1989). Når det gjelder pasienter med lungekreft er de postoperative komplikasjonene hovedsakelig relatert til redusert prosent av forventet VO_{2max} ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) (Win et al., 2005; Bolliger et al., 1994; Bolliger et al., 1995). Hos pasienter med kronisk lungesykdom og ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) har VO_{2max} derfor vist seg å være den beste uavhengige prediktoren for mortalitet (Oga et al., 2003; Jones et al., 2010; Loewen et al., 2007). Tidligere har en antatt at begrensninger i lungefunksjonen (FEV_1) var den beste prediktoren for mortalitet hos pasienter med lungesykdommer. I studien til Wang et al (2000) hadde lungekreftpasienter med komplikasjoner lavere VO_{2max} . Maksimalt oksygenopptak ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) var signifikant forskjellig hos pasienter med og uten komplikasjoner (Wang et al., 2000). Flere studier har rapportert reduksjon i VO_{2max} hos pasienter som har gjennomført lobektomi og pulmektomi (tabell 2.4).

Tabell 2.4: Oversikt over måling av maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) på opererte lungekreftpasienter.

Forfatter	Design	Kirurgi (antall)	Alder (n=år)	Kjønn (n ♂-♀)	Målinger	Reduksjon i VO_{2max}
Bolliger et al 1996	US	Lobektomi (50) Pulmektomi (18)	30-78	49 ♂ 19 ♀	3 og 6 mnd postoperativt -CPET, sykkel	L: 3 mnd: 9 % 6 mnd: + 1 % P: 3 mnd: 25 % 6 mnd: 20 %
Larsen et al 1997	Prospektiv studie	Lobektomi (34) Pulmektomi (16) Bilobektomi (7)	38-79	41 ♂ 16 ♀	6 mnd postoperativt -CPET, sykkel	L: 13 % P: 16 %
Nezu et al 1998	US	Lobektomi (62) Pulmektomi (20)	L: Mean 64 P: Mean 62	70 ♂ 12 ♀	3 og 6 mnd postoperativt -CPET, sykkel	L: 3 mnd: US 6 mnd: 13 % P: 3 mnd: US 6 mnd: 28 %
Bobbio et al 2005	Prospektiv studie	Lobektomi (11)	Mean 65	9 ♂ 2 ♀	3 mnd postoperativt -CPET, sykkel	21 %
Kushibe et al 2008 a	Retrospektiv studie	Lobektomi (106)	RUL: Mean 62 LUL: Mean 63 RLL: Mean 64 LLL: Mean 66	89 ♂ 17 ♀	6-12 mnd postoperativt -CPET, sykkel	RUL: 10 % LUL: 18 % RLL: 9 % LLL: 11 %
Kushibe et al 2008 b	Retrospektiv studie	Lobektomi (100)	N: Mean 63 M: Mean 68 S: Mean 70	85 ♂ 15 ♀	6-12 mnd postoperativt -CPET, sykkel	N: 9 % M: 12 % S: 10 %

RUL=right upper lobectomy, LUL=left upper lobectomy, RLL=right lower lobectomy og LLL=left lower lobectomy. US= Uspecificert

2.4 Lungekreft

Lungekreft er maligne svulster som oppstår i en eller begge lungene ved ukontrollert cellevekst (Giæver, 2008). Lungekreft er blant de tre vanligste krefttypen hos både kvinner og menn, og er også den krefttypen som tar flest liv hos begge kjønn i Norge (28,8 % menn og 18,2 % kvinner) (Cancer Registry of Norway, 2011). I 2007 døde 2100 personer av lungekreft (Cancer Registry of Norway, 2011). Det er to hovedtyper lungekreft som står for 95 % av tilfellene; småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (Giæver, 2008). Denne inndelingen er basert på kreftcellens type og de resterende 5 % faller ikke inn under noen av de to kategoriene.

Forekomsten av lungekreft blant kvinner og menn ser ut til å forandre seg. Lungekreft hos menn er redusert de siste fem årene, men det har vært en jevn økning hos kvinnene (Cancer Registry of Norway, 2011; Sagerup, Smastuen, Johannesen, Helland, & Brustugun, 2011). Sterkest økning for risiko for lungekreft finner vi hos kvinner (Cancer Registry of Norway, 2011).

Ni av ti pasienter som får lungekreft dør innen fem år. Sannsynligheten for at en lungekreftpasient overlever (hvis en ser bort fra andre dødsårsaker) har i midlertidig økt fra 13 til 15 % hos kvinner og 9 til 12 % hos menn (Cancer Registry of Norway, 2011).

2.4.1 Småcellet lungekreft

Småcellet lungekreft er den mest aggressive typen av lungekreft og er sjeldent operabel. Den deler seg raskt og sprer seg ofte tidlig til andre organer og er den celletypen med dårligs prognose (Sider, 1990). Småcellet lungekreft utgjør ca 15 % av all type lungekreft (Tsim, O'Dowd, Milroy, & Davidson, 2010). Pasienter med denne typen lungekreft er ikke inkludert i denne studien, og vil derfor ikke bli mer omtalt.

2.4.2 Ikke-småcellet lungekreft

Ikke-småcellet lungekreft er den typen som er operabel og som hovedsakelig deles inn i tre undergrupper; adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom (Giæver, 2008; Brennan, Hainaut, & Boffetta, 2011).

2.4.2.1 Adenokarsinom

I adenokarsinom er 75 % lokalisert perifert i lungen, men kan også oppstå sentralt, og er den vanligste typen lungekreft hos ikke-røykere (Giæver, 2008; Sider, 1990; Spiro, Gould, & Colice, 2007). Det utgjør ca 30-35 % av all lungekreft (Bremnes & Aasebø, 2009). Adenokarsinom er snart den hyppigste krefttypen og blir mer vanlig å se blant røykere på grunn av filtersigaretterne (Bremnes & Aasebø, 2009). Filtersigaretter består av en annen kjemisk sammensetning og røykes på en annen måte enn sigaretter med høyere tjære- og nikotininnhold (Bremnes & Aasebø, 2009). De krever ofte dypere inhalasjon, for å gi ønsket nikotineffekt, og partiklene trekkes lenger inn i de perifere luftveiene (Bremnes & Aasebø, 2009).

2.4.2.2 Plateepitelkarsinom

Plateepitelkarsinom er den vanligste formen for lungekreft hos røykere og utgjør omtrent 30 % av all lungekreft (Kabat, 1996; Spiro et al., 2007). Plateepitelkarsinom oppstår oftest sentralt i relasjon med store bronkiegrener inntil hilum og mediastinum, men kan noen ganger oppstå i parenkymet (cellevevet) i lungene hvor de kan danne hulrom (kavitere) (Sider, 1990; Bremnes & Aasebø, 2009). Plateepitelkarsinom har best overlevelsesstatistikk på grunn av sin plassering i brystet (Sider, 1990).

2.4.2.3 Storcellet karsinom

Storcellet karsinom utgjør 10- 20 % av all lungekreft (Spiro et al., 2007). Det er en hurtigvoksende lungekreftsform som utvikles i nærheten av overflaten til lungene (Spiro et al., 2007). Storcellet karsinom ligner på adenokarsinom ettersom det er en perifer masse, men er ofte større (Sider, 1990). Sytti prosent av tilfellene er perifer storcellet karsinom (Sider, 1990).

2.4.3 Symptomer

Lungekreft kan være vanskelig å oppdage fordi symptomene er utvikles langsomt og utydelige. Svulsten kan vokse forholdsvis lenge og spre seg utenfor lungene før en vil utvikle symptomer (Spiro et al., 2007). Det er ulike symptomer på lungekreft og de blir vanligvis delt inn i fire hovedgrupper; symptomer fra respirasjonsorganene, uspesifikke/paramaligne symptomer, tilfeldig funn/ingen respiratoriske symptomer og symptomer på metastaser i andre organer (Giæver, 2008). Symptomer fra respirasjonsorganene kan være; smerter, residiverende pneumoni, tung pust, hoste,

hemoptyse, fremmedlyder og forverring eller endring av eksisterende symptomer som hoste, tung pust etc (Giæver, 2008; Spiro et al., 2007). Feber, sykdomsfølelse, influensalignende symptomer, vekttap, nedsatt matlyst, nattesvette, muskel-leddsmerter, polyneuropati og endokrin dysfunksjon er uspesifikke symptomer som kan oppstå ved lungekreft (Giæver, 2008). Hoste blir sett på det vanligste symptomet og det kan derfor være vanskelig å oppdage lungekreft hos personer med KOLS, ettersom de har flere av de overnevnte symptomene til vanlig (Spiro et al., 2007).

2.4.4 Risikofaktorer

Tobakksrøyking er den største risikofaktoren for lungekreft og er årsaken til 90 % av tilfellene av lungekreft (Sui et al., 2010; Sethi, 1997). Blant røykere er KOLS den største risikofaktoren for lungekreft (Adcock et al., 2011) Flere av pasientene med lungekreft har utviklet KOLS og emfysem på grunn av langvarig røykingen (Bobbio et al., 2005). En som har røykt i mange år har 10-30 ganger høyere risiko for lungekreft enn en som aldri har røykt (Samet, 1991). Risikoen øker med antall sigaretter og varighet (Frost, Darnton, & Harding, 2011). Risikoen for lungekreft reduseres ved røykeslutt da utviklingen av kreftcellene begrenses (Samet, 1991). Passiv røyking har også blitt sett på som en risikofaktor for lungekreft (Vineis et al., 2005; Boffetta et al., 1998). Omtrent 20 % av personer som røyker utvikler lungekreft (Sethi, 1997). Ti prosent av all lungekreft oppstår hos aldri-røykere, noe som er mer vanlig hos kvinner enn menn (Egleston, Meireles, Flieder, & Clapper, 2009; Brennan et al., 2011) Dette kan ha en sammenheng med størrelsen på lungene (Brennan et al., 2011). Røyking er derfor ikke den eneste risikofaktoren, men blir ansett som den man har mest innflytelse på. Det er rapportert en foreliggende genetisk disposisjon hos de som utvikler lungekreft (Haugen, 1998). Noen har gener som er kodet med mer effektive reparasjonsprosesser av deoksyribonukleinsyre (DNA), som blant annet kan være en av grunnene til at ikke alle røykere utvikler lungekreft (Brennan et al., 2011; Adcock et al., 2011). En annen studie har rapportert at evnen til å reparere DNA-skader var redusert i aldri-røykende lungekreftpasienter i forhold til friske aldri-røykende (Gorlova et al., 2008).

Eksponering for radon, asbest og miljøforurensing over lengre tid har vist seg å være en risikofaktor for lungekreft, men hvordan dette skjer er fortsatt uklart (Sethi, 1997; Giæver, 2008; Pershagen et al., 1994). Radon er en fargeløs og luktfri edelgass som er til stede i grunnvann, jord og stein (Giæver, 2008). Denne gassen kan sige inn gjennom

sprekker og hull i kjellere med dårlig ventilasjon kan det oppstå en opphopning. I de senere årene er det forventet at miljøforurensing vil være en større årsak til lungekreft enn røyking (Sethi, 1997). Etiologien på lungekreft hos ikke-røykere er fortsatt noe uklart (Yano, Haro, Shikada, Maruyama, & Maehara, 2011).

Siden flere ikke-røykere dør av lungekreft og mange røykere aldri utvikler lungekreft, vil det være sannsynlig at andre faktorer spille en rolle, som for eksempel fysisk aktivitet som vi vet har en gunstig effekt på andre krefttyper (Sui et al., 2010).

Resultater fra studier har ikke vært samstemte, flere korhorte studier har vist et invert forhold mellom fysisk aktivitet og risikoen for lungekreft, mens andre ikke har vist noen sammenheng. Fysisk aktivitet blir assosiert med lavere risiko for lungekreft hos menn, men ikke hos kvinner (Lee, Sesso, & Paffenbarger, Jr., 1999; Thune & Lund, 1997).

Blant kvinner som røyker eller har røykt vil fysisk aktivitet kunne redusere risikoen for lungekreft (Sinner, Folsom, Harnack, Eberly, & Schmitz, 2006). En mulig forklaring på dette er at respirasjon kan føre til potensielle karsinogene partiklene reduseres ved at partikkelavsetningen i lungene blir redusert ved bedret lungekapasitet (Thune & Smeland, 2000). En meta-analyse av Tardon og medarbeidere viste redusert risiko for lungekreft blant fysisk aktive menn og kvinner (Tardon et al., 2005). Økning i fysisk aktivitet blant 501.149 kvinner og menn var assosiert med 22 % redusert risiko for lungekarsinoma etter kontroll for røyking (Leitzmann et al., 2009).

Menn med moderat til høy kardiorespiratorisk form hadde 52 % og 57 % lavere risiko for lungekreft etter justering for blant annet røyking, fysisk inaktivitet etc (Sui et al., 2010). Hos tidligere røykere og nåværende røykere var den aldersjusterte dødsraten invert relatert til kardiorespiratorisk form, men dette gjaldt ikke for ikke-røykere (Sui et al., 2010). De med lav kardiorespiratorisk form og som var tidligere røykere hadde høyest relativ risiko, nesten 20 ganger høyere risiko for å dø sammenlignet med de som aldri hadde røykt og som hadde høy kardiorespiratorisk form (Sui et al., 2010)

2.5 Behandling og prognose

Den eneste helbredende behandlingsformen for lungekreft er kirurgi, hvor en fjerner en hel lunge (pulmektomi) eller bare den kreftrammede lungelappen (lobektomi). I Norge

benyttes to ulike operasjonsmetoder; video-assistert thorakotomi (VATS) og åpen thorakotomi. I noen tilfeller blir det også benyttet kjemoterapi i etterkant av operasjonen. Den ventilatoriske kapasiteten og gassutvekslingsoverflaten blir endret grunnet reseksjonen. Hvor stor reduksjonen i lungefunksjonen og arbeidskapasiteten blir, kan være avhengig av hvor mye lungevev som blir fjernet (Bobbio et al., 2005; Brunelli et al., 2005).

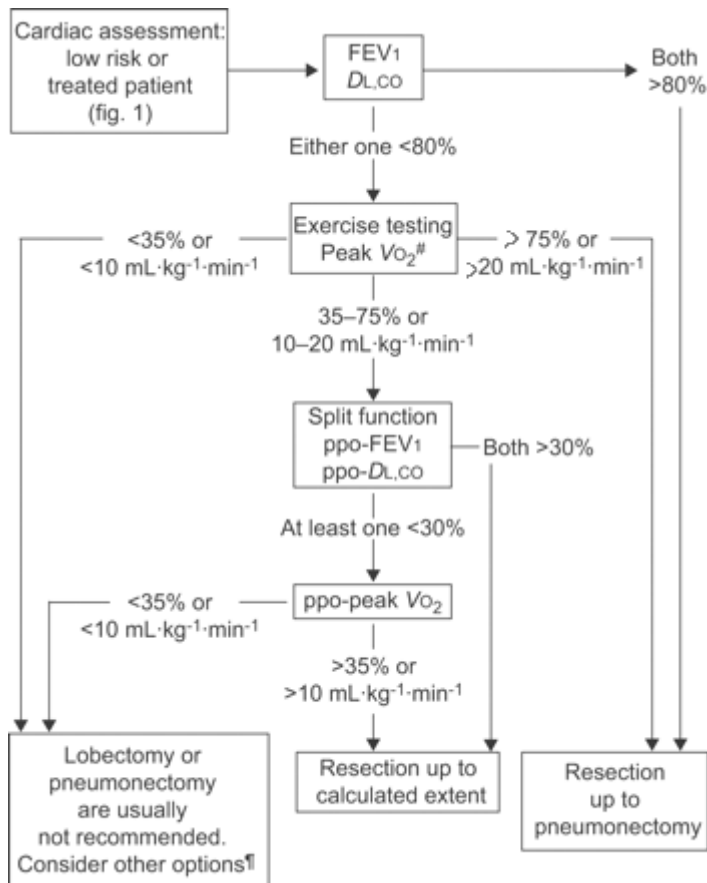
I Norge blir kun 19 % av alle lungekreftpasienter operert hvert år, enten på grunn av teknisk inoperabilitet, for langkommet sykdomsforløp, høy alder, spredning og/eller redusert allmenntilstand (Strand et al., 2012). En stadieinndeling som er basert på TNM-klassifisering er ofte tatt i bruk ved lungekreft, hvor T står for primær tumor, N for lymfeknutemetastaser og M for fjernmetastaser (Tsim et al., 2010). Denne inndeling bør foregå så korrekt som mulig med tanke på valg av behandling og om pasienten er operabel (Rostad et al., 2002).

Prognosen for overlevelse etter fem år med en lungekreftsdiagnose er lav (10 %), men overlevelsesprognosen bedres jo tidligere i sykdomsstadiet en blir operert (Rostad et al., 2005). Studier rapporterer bedre femårsoverlevelse hos kvinner enn hos menn (Hjelde et al., 2010; Sagerup et al., 2011). Komplikasjons- og mortalitetsraten etter operasjon er generelt høy, spesielt hos pasienter med dårlig og lav arbeidskapasitet før operasjon (Bobbio et al., 2009; Strand, Rostad, Damhuis, & Norstein, 2007).

2.5.1 Utredning og pre operativ vurdering

Ved utredning av lungekreft bør det foregå en kontrastforsterket computertomografi (CT) scanning fra nakken til nedenfor binyrene (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 1997). Den type scanning gir viktig anatomisk informasjon om blant annet tumorens størrelse, lokalisasjon og relasjon til eventuelt andre strukturer, men den gir begrenset informasjon om mindre svulster, metastatisk forløp og om tumoren er ondartet (malign) eller godartet (benign) (Tsim et al., 2010). Det blir derfor ofte tatt i bruk positronemisjonomografi-computertomografi (PET/CT) hvor fluorodeoxyglukose (FDG) injiseres (Tsim et al., 2010). Dette tas fort opp av kreftsvulstene, og en kan dermed få en mer detaljert fordeling av FDG og sykdomsstadiet (Tsim et al., 2010).

I følge retningslinjene for seleksjon av lungekreftpasienter, bør pasienter gjennomgå pre operativ vurdering ved nedsatt lungefunksjon og/eller redusert arbeidskapasitet (BTS guidelines, 2001). En beregner da postoperativ lungefunksjon (FEV_1 og DL_{CO}) og målt VO_{2max} for å redusere risikoen for komplikasjoner. Grenseverdiene for reseksjon av lunge har endret seg for blant annet FEV_1 , DL_{CO} og VO_{2max} , de er i dag på henholdsvis $>30\%$ av forventet, $>30\%$ av forventet og $>10\text{ ml/kg/min}$ (Brunelli et al., 2009). Bedre kirurgisk teknikk og pre operativ administrasjon er begrunnelsen for at cut-off verdiene er blitt redusert (Brunelli et al., 2009). Tidligere var disse verdiene på $>40\%$, $>40\%$ og $>15\text{ ml/kg/min}$ (BTS guidelines, 2001). Har pasienten verdier under disse kravene, oppfattes pasienten som høyrisiko og tilbud om operasjon vil ikke bli gitt.



Figur 2.7: Skjema for vurdering av type lungereseksjon pasienten vil kunne tåle å gjennomføre. Forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund (FEV_1), diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}), høyest målt oksygenopptak (VO_{2peak}) og forventet postoperative verdier (ppo) for FEV_1 og DL_{CO} (Brunelli et al., 2009).

2.5.2 Lungefunksjon (FEV₁ og FVC) pre- og postoperativt

Studier har vist varierende grad av endring i FVC og FEV₁ måneder etter operasjon. Noen studier viser en trend på at tre måneder etter lobektomi blir FEV₁ og FVC signifikant redusert for deretter få en signifikant økning seks måneder etter operasjonen (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996). Pasientene som gjennomførte pulmektomi fikk en reduksjon av FEV₁ og FVC etter tre måneder, men ingen økning etter seks måneder (Nezu et al., 1998). I studien til Bolliger et al (1996) var det en signifikant reduksjon av FEV₁ og FVC tre måneder etter pulmektomi, men ingen økning fra tre til seks måneder (Bolliger et al., 1996). I en annen studie ble FEV₁ ble redusert med 8 % ved lobektomi og 23 % ved pulmektomi seks måneder etter operasjon (Larsen et al., 1997). Ved pulmektomi og lobektomi ble FEV₁ (% forventet) redusert henholdsvis fra 79 % til 53 % og fra 89 % til 74 % etter lungereseksjon (Pelletier et al., 1990). Pulmektomi gav opp til 75 % reduksjon av pre operative verdier på lungevolum, men denne reduksjonen var delvis kompensert med bedre oksygenopptak som var omtrent på 85 % av pre operative verdier (Larsen et al., 1997). Wang, Abboud og Wang (2006) fant signifikant reduksjon i forventet FEV₁ (12 %) og FVC (13 %) ett år etter operasjon. Reseksjon av nedre lunge på både høyre og venstre side har vist seg å gi størst reduksjon i FEV₁ og FVC (Kushibe et al., 2008a).

Pasienter med KOLS har signifikant mindre reduksjon av FEV₁ etter lobektomi enn pasienter uten KOLS (Brunelli et al., 2007; Larsen et al., 1997). Bobbio og medarbeidere fant uendret FEV₁ tre måneder etter operasjon hos KOLS pasienter (Bobbio et al., 2005). Resultatet fra studien av Brunelli et al (2005) viste at pasienter som hadde en pre operativ FEV₁ verdi på <70 % av forventet, hadde postoperativt lavere prosentvis tap av FEV₁ i forhold til de pasientene som hadde FEV₁ og/eller DL_{CO} ≥70 % pre operativt.

2.5.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid pre- og postoperativt

Studier har rapportert at DL_{CO} er den viktigste predikatoren for postoperative mortalitet, men også en uavhengig prediktor for postoperative komplikasjoner og morbiditet (Ferguson et al., 1988; Ferguson & Vigneswaran, 2008; Brunelli et al., 2006). Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid predikerer også livskvalitet etter operasjon (Handy, Jr. et al., 2002). Studier viser et fall i postoperativ DL_{CO} etter

lungekreftsoperasjon (Bobbio et al., 2005; Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996). Ved pulmektomi har en ikke forbedring av DL_{CO} etter seks måneder, noe som lobektomiopererte pasienter har (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996).

Måling av DL_{CO} ca 10 dager etter operasjon viste en reduksjon på 27 % ved lobektomi og 34,5 % ved pulmektomi (Brunelli et al., 2005). Tre måneder etter operasjon var forventet DL_{CO} redusert fra 65 % til 53 % (Bobbio et al., 2005). Wang et al (2006) fant reduksjon av forventet DL_{CO} fra 103 % til 81 % ett år etter operasjon, hvor de som gjennomførte lobektomi hadde en reduksjon på 20 % og pulmektomi 39 %.

Pasienter som gjennomgikk lobektomi hadde mindre reduksjon av DL_{CO} i prosent, sammenlignet med de som gjennomførte pulmektomi (Brunelli et al., 2005). Pre operativ DL_{CO} -verdi på <70 % av forventet, hadde post operativt lavere prosentvis tap av DL_{CO} i forhold til pasienter som hadde $DL_{CO} \geq 70$ % pre operativt (Brunelli et al., 2005). Blant de som hadde en pre operativ $DL_{CO} < 70$ % hadde 15,2 % av dem forbedret verdien rett etter utført lobektomi (Brunelli et al., 2005).

En måned etter lobektomi og pulmektomi var DL_{CO} på 81,5 % og 75 % av de pre operative verdiene (Brunelli et al., 2007). Etter tre måneder hadde DL_{CO} økt til 88,5 % ved lobektomi og 89 % ved pulmektomi (Brunelli et al., 2007). Pasientene med KOLS hadde bedret sin DL_{CO} med 34 % (Brunelli et al., 2007).

2.5.4 Arbeidskapasitet pre- og postoperativt

Maksimalt oksygenopptak er en uavhengig variabel for mortalitet for lungereseksjon ved ikke-småcellet lungekreft (Jones et al., 2010). Studier viser en postoperativ reduksjon av VO_{2max} etter lungekreftsoperasjon (Bobbio et al., 2005; Bolliger et al., 1996; Nezu et al., 1998). Allerede i 1965 ble det rapportert 30-70 % lavere VO_{2max} hos åtte lungekreftpasienter etter pulmektomi, sammenlignet med aldersmatchede normative data (DeGraff, Taylor, Ord, Chuang, & Johnson, 1965). Reseksjon av øvre del av venstre lunge er assosiert med størst reduksjon av VO_{2max} (Kushibe et al., 2008a). Pasienter som gjennomgikk en pulmektomi hadde ikke en forbedring av VO_{2max} etter 6 måneder, noe som pasientene med lobektomi hadde (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996). Tre måneder etter operasjon var VO_{2max} signifikant redusert (21 %) fra 17,8 ml/kg/min til 14,1 ml/kg/min (Bobbio et al., 2005). Bolliger og medarbeidere

konkluderer med at arbeidskapasiteten var uendret etter lobektomi, men 20 % redusert etter pulmektomi, mest sannsynlig på grunn av redusert areal for gassutveksling (Bolliger et al., 1996). Mange lungekreftpasienter har KOLS. Det er allikevel gjennomført få studier på sammenhengen mellom redusert lungefunksjon og postoperativ VO_{2max} hos KOLS-pasienter. Pasienter med lavest FEV_1 prosent av forventet fikk lavere reduksjon i FEV_1 og VO_{2max} etter lobektomi (Kushibe et al., 2008b). Noen pasienter med moderat til alvorlig grad av KOLS fikk en bedring i lungefunksjonen etter operasjon, men reduksjonen i arbeidskapasiteten var lik hos pasienter med og uten KOLS (Kushibe et al., 2008b).

I studien til Larsen og medarbeider så de en signifikant redusert VO_{2max} (13 %) seks måneder etter gjennomgått lobektomi (Larsen et al., 1997). Pasienter som hadde gjennomgått pulmektomi fikk en reduksjon av VO_{2max} på 16 % (Larsen et al., 1997). I studien til Wang og medarbeidere ble den aerobe kapasiteten (VO_{2max}) redusert fra 18,5 ml/kg/min til 16,3 ml/kg/min, hvor pulmektomi og lobektomi reduserte henholdsvis med 20 % og 12 % (Wang, Abboud, & Wang, 2006).

Flere av studiene har tatt i bruk seks minutters gangtest og ikke målt VO_{2max} . I en randomisert kontrollert studie så de en signifikant forverring av seks minutters gangtest fra pre- til postoperativ (Arbane, Tropman, Jackson, & Garrod, 2011). Men verdiene bedret seg til samme nivå som pre operativt 12 uker etter operasjon i både kontroll- og intervensjonsgruppen (Arbane et al., 2011).

Årsaken til tilbakegang i VO_{2max} etter operasjon er fortsatt uklar. En vet ikke om det skyldes redusert ventilatorisk kapasitet eller dårlig kondisjon på grunn av lang tids sykeleie etter operasjon.

2.5.5 Effekt av trening/fysisk aktivitet på arbeidskapasitet (VO_{2max})

Så langt er det ikke gjennomført randomisert kontrollerte studier som har sett på effekten av postoperativ trening/fysisk aktivitet på VO_{2max} . Men studier viser generelt en bedring av arbeidskapasitet hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft ved både pre- og postoperativ trening (Granger, McDonald, Berney, Chao, & Denehy, 2011).

Aerobisk trening tre ganger/uken i 14 uker viste en generell økning på $1,1 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ hos lungekreftpasienter, hvor $\text{VO}_{2\text{peak}}$ økte signifikant med $1,7 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ hos pasienter som ikke fikk kjemoterapi (Jones et al., 2008).

Arbane og medarbeidere så ingen effekt på seks minutters gangtest etter 12 uker med hjemmetrening (Arbane et al., 2011). Men styrketrening tre ganger per uke i 10 uker ga en signifikant effekt på seks minutters gangtest (Peddle-McIntyre, Bell, Fenton, McCargar, & Courneya, 2011). Cesario et al (2007) rapporterte en signifikant bedring av arbeidskapasitet ved fem dager per uke i en måned med lungerehabiliteringsprogram hos intervensjonsgruppen, men ikke i kontrollgruppen.

Lungekreftpasienter (småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft), hvor noen var inoperable og andre var operert, fikk en signifikant bedring i fysisk form etter gjennomført KOLS rehabiliteringsprogram, to ganger per uke i syv uker (Andersen, Vinther, Poulsen, & Mellemegaard, 2011). Pasienter med KOLS har ofte lav arbeidskapasiteten fordi de har problemer med å puste tilstrekkelig ved fysiske anstrengelser, noe som igjen vil føre til tap av muskelmasse. Flere lungekreftpasienter har KOLS, og studier viser at fysisk aktivitet ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) gir positiv effekt på arbeidskapasitet, muskelstyrke og livskvalitet (Ries et al., 2007). Resultatet fra en studie indikerer at fysisk trening av pasienter med alvorlig emfysem, kan forbedre yteevnen og mengden til fysisk arbeid (Pierce, Taylor, Archer, & Miller, 1964). Dette indikerer at pasienter med KOLS, kanskje også lungekreftpasienter, drar nytte av regelmessig fysisk trening.

Wang et al (2006) rapporterte reduksjon i pustereserve ved arbeidsbelastning etter pulmektomi- og lobektomioperasjon. Dette kan indikere at den ventilatoriske kapasiteten kan begrense arbeidskapasiteten. I tillegg viste resultatene fra Wang et al (2006) reduksjon i oksygenpuls under arbeidsbelastning etter pulmektomioperasjon, noe som også kan indikere at sirkulasjonskapasiteten kan være begrensede på arbeidskapasiteten.

2.5.6 Lungefunksjonens påvirkning på arbeidskapasiteten

Studier viser at lav DL_{CO} og FEV_1 kan predikere O_2 desaturasjon under belastning hos pasienter med obstruktiv (KOLS) og restriktiv lungesykdom, spesielt da hos de litt eldre (Owens, Rogers, Pennock, & Levin, 1984; Hadeli, Siegel, Sherrill, Beck, & Enright, 2001; Kaminsky, Whitman, & Callas, 2007; Ries, Farrow, & Clausen, 1988). Studier rapporterer at en normal DL_{CO} er bedre for å ekskludere O_2 desaturasjon, enn at redusert DL_{CO} er til å predikere desaturasjon ved arbeidsbelastning (Kaminsky et al., 2007; Owens et al., 1984; Kelley, Panettieri, Jr., & Krupinski, 1986). Ved en cut-off på 55 % av forventet vil DL_{CO} predikerer bedre O_2 desaturasjon enn DL_{CO}/VA (Kaminsky et al., 2007). Desaturasjonen oppstod hos 19 av 28 KOLS pasienter som hadde en DL_{CO} verdi på ≥ 55 % av forventet, men ikke hos de pasientene som hadde høyere (Owens et al., 1984). Dette bekreftes også i en annen studie hvor lav DL_{CO} (> 50 % av forventet) var sterkt assosiert med O_2 desaturasjon ved arbeidsbelastning på tredemølle hos en ulike pasientgrupper (Kelley et al., 1986). Ries et al (1988) konkluderer allikevel med at lungefunksjonsmålinger ikke kan predikere O_2 desaturasjon hos KOLS pasienter ettersom det er stor variabilitet i referanseverdiene for DL_{CO} og at det dermed må brukes med forsiktighet.

DeGraff et al (1965) rapporterte at VO_{2max} ikke ble begrenset av DL_{CO} eller ventilasjon (V_E). I likhet med KOLS-pasienter antar man at dårlig kardiovaskulær O_2 tilførsel og oksidativ kapasitet, samt ugunstig muskelfiberdistribusjon og svakhet er de faktorene som hovedsakelig reduserer kardiorespiratorisk form hos lungekreftpasienter (Jones, 2011).

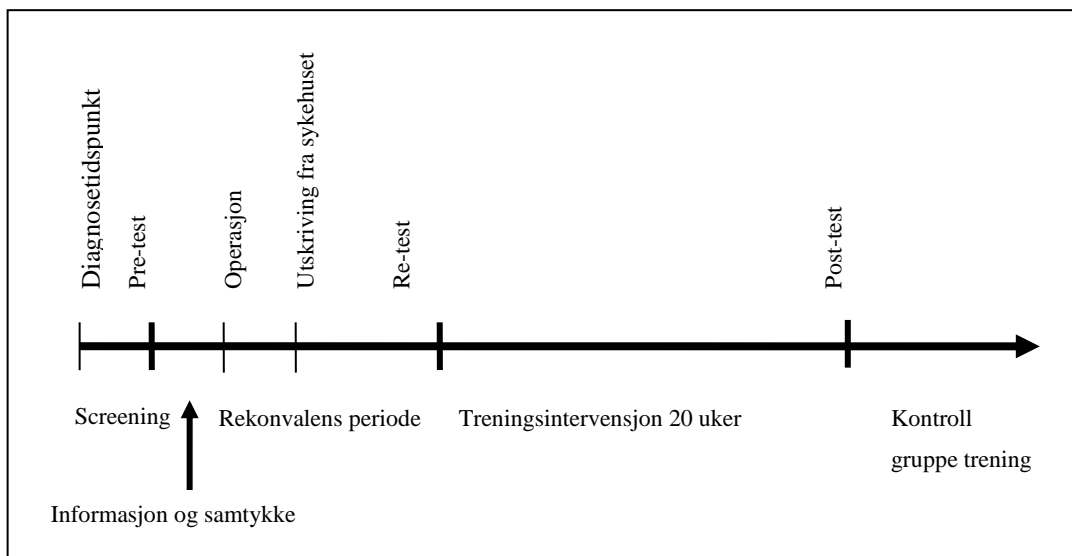
3. Metode

Denne masteroppgaven er en del av et doktorgradsprosjekt, FALC (Fitness, Activity and Lung Cancer study), som ledes av Phd student Elisabeth Edvardsen.

Doktorgradsprosjektet, som er et samarbeid mellom Oslo Universitetssykehus (OUS) og Norges idrettshøgskole (NIH), undersøker kardiopulmonale endringer hos opererte lungekreftpasienter og effekten av trening. Selv om ikke alle lungekreftpasientene oppnår kriteriene for VO_{2max} , kommer jeg til å bruke VO_{2max} for å forhindre for mye rot i oppgaven.

3.1 Design

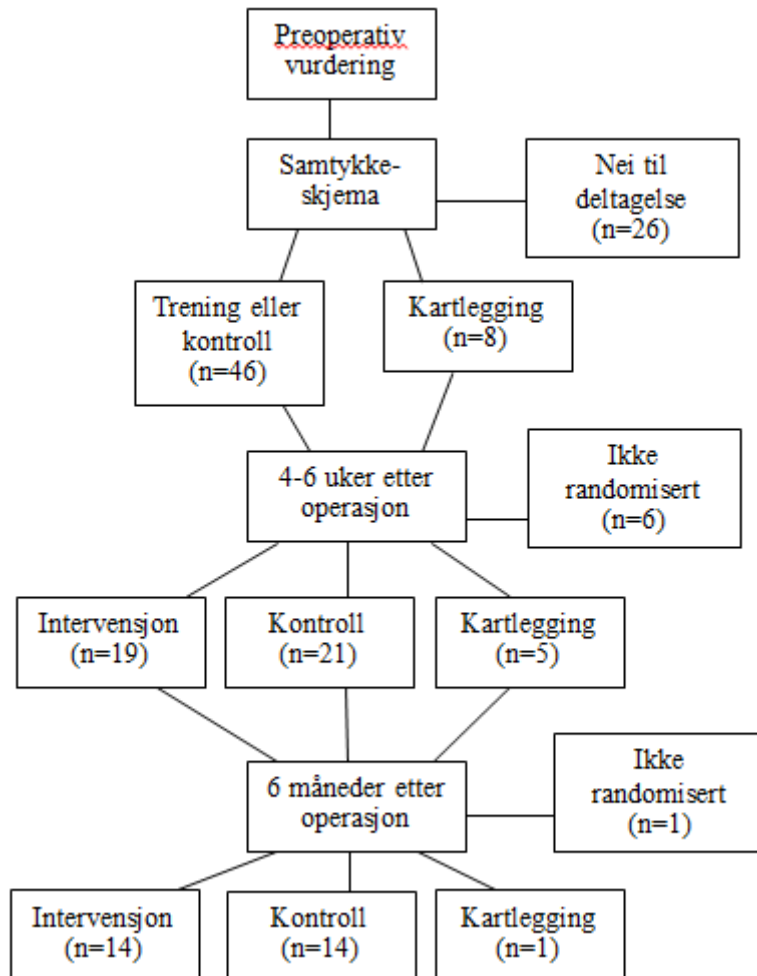
Studien er todelt studie, hvor den ene delen er en prospektiv studie som ser på endring i lungefunksjon samt VO_{2max} fra før til etter operasjon. Den andre delen er en randomisert kontrollert intervensjonsstudie som skal se på effekten av fysisk trening på DL_{CO} og VO_{2max} . Pasientene i intervensjonsgruppen trente i 20 uker og pasientene i kontrollgruppen gjennomgikk det rehabiliteringsopplegget som ble anbefalt av lege. Lungefunksjonene og VO_{2max} ble målt tre ganger i løpet av perioden, før operasjon, fire til seks uker etter operasjon og ca seks måneder etter operasjon. Alle testene ble gjennomført med samme prosedyre hver gang. Etter test 2, etter operasjon, ble pasientene randomisert til enten intervensjonsgruppen (trening) eller kontrollgruppen. De ble stratifisert etter KOLS og kjemoterapi/strålebehandling. Pasientene i treningsgruppen ble fulgt opp av personlig trener og trente i 20 uker før siste test ble gjennomført seks måneder etter operasjon. Kontrollgruppen ble tilbudt trening etter de 20 ukene var ferdig. Prosjektleder var blindet etter randomisering.



Figur 3.1: Tidslinje for prosjektet fra påvist lungekreft til intervensjon slutt.

3.2 Utvalg

Alle nydiagnostiserte lungekreftpasienter (kvinner og menn) bosatt i Oslo og Akershus fylke og som tilhører Bærum sykehus, Oslo Universitetssykehus (OUS) eller Akershus Universitetssykehus (AHUS) ble invitert til å delta i studien. Alle som ble inkludert i studien fra november 2010 til å ha fullført besøk nummer to ut mars 2012 ble tatt med i denne masteroppgaven. I den foreliggende studien ble 80 personer med lungekreft screenet, 54 personer ble inkludert, hvor 30 av dem fullførte siste måling seks måneder etter operasjon (figur 3.2). Tjueseks personer takket nei eller var ikke egnet til deltakelse grunnet flere årsaker. Herav kan nevnes; svært kort tid fra diagnosetidspunkt til operasjonsdag, depresjon og psykiske problemer, rusproblemer, snakket ikke norsk, vond rygg, ble behandlet for andre krefttyper, problemer med mobilitet (satt i rullestol). Seks personer ble ikke randomisert første måling etter operasjon, fire døde på grunn av postoperative komplikasjoner, en fikk blodpropp og en ble påkjørt av bil. En person ble ekskludert fra intervensjonsgruppen under analysene grunnet mistanke om hjertesykdom, og ønsket derfor ikke å trene.



Figur 3.2: Flytskjema over deltagelse i studien.

Alle deltakerne ble skriftlig og muntlig informert om prosjektets prosedyrer og hensikt. Deltakerne ble informert om at de når som helst kunne trekke seg uten å oppgi grunn og uten at det ville påvirke eller medføre negative konsekvenser for pågående eller videre pågående behandling på sykehuset. Alle undersøkelsene ble gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen. Deltakerne måtte signere et samtykkeskjema (vedlegg 2 og 3) før inklusjon i prosjektet. Testresultatene ble registrert i et dataregister uten personidentifisering. Dataene er behandlet konfidensielt og det var kun prosjektledelsen som hadde mulighet til å identifisere den enkelte deltakeren. Alle innsamlede data ble oppbevart i et låst skap. FALC-studien er godkjent av Etisk komité og Personvernombudet (vedlegg 1).

Tabell 3.1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Signert samtykkeskjema	Postoperativ komplikasjoner som umuliggjør deltagelse i en treningsgruppe
Pasinter som er bosatt i Oslo og Akershus og som opereres ved OUS og AHUS	Mentalt inkompetanse eller fysisk handikap som vanskeliggjør gange på tredemølle og andre generelle fysiske øvelser
$VO_{2max} \geq 10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Pasienter hvis pågående behandling av cellegift eller stråling utgjør risiko med tanke på trening.
Operabel ikke-småcellet lungekreft	≥ 80 år
Være i stand til å lese og forstå norsk	Oppmøte på ≤ 70 % av treningene

VO_{2max}, maksimalt oksygenopptak

3.3 Testprosedyrer og målemetoder

Alle målingene ble utført på Lungefysiologisk laboratorium, lungeavdelingen ved OUS, Ullevål. Undersøkelsene før operasjon, fire til seks uker etter operasjon og seks måneder etter operasjon ble gjennomført under samme atmosfæriske og klimatiske betingelser. Temperaturen lå mellom 18-25°C og den relative luftfuktigheten var på 30-60 %. Deltakerne måtte ikke være forkjølet eller ha feber etc. på testdagen og benytte behagelige klær og sko. Alle undersøkelsene ble gjennomført av erfarne testledere og det samme utstyret ble brukt ved hver test.

Før deltakeren gjennomførte testen på tredemøllen fikk han/hun en tilvenningsperiode for å sikre at vedkommende ble kjent med utstyret og brukte riktig gangteknikk. Hastigheten ble tilpasset slik at testleder hadde et utgangspunkt til den kommende testen. Testlederen instruerte og viste riktig gangteknikk før deltakeren prøvde selv. Deltakerne fikk ikke lov til å marsjere eller lene seg for mye på rammen rundt møllen, men prøve å gå med mest mulig naturlig ganglag. Det var tillatt å holde med en hånd hvis nødvendig.

3.3.1 Antropometriske målinger

Før hver test ble hver deltaker målt og veid. Kroppshøyden ble målt uten sko, rett i kroppen, blikket rettet fremover, beina samlet, hælene og hodet inn til veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland). Høyden ble avrundet til nærmeste centimeter. Kroppsvekten ble målt uten sko og med lett bekledding (kun bukse og t-skjorte) på en

kalibrert vekt (Lindells, Sverige). Vekten ble avrundet til nærmeste 0,1 kg. Vekt ble trukket ifra ut i fra en skjønnsmessig vurdering av hvor stor bekledning deltakeren hadde (0,3 kg for bukse og t-skjorte).

3.3.2 Lungefunksjonsmålinger DL_{CO} og VO_{2max}

Etter måling av kroppshøyde og kroppsvekt, ble måling av lungefunksjon samt DL_{CO} utført før den kardiopulmonale belastningstesten på tredemøllen startet (måling VO_{2max}).

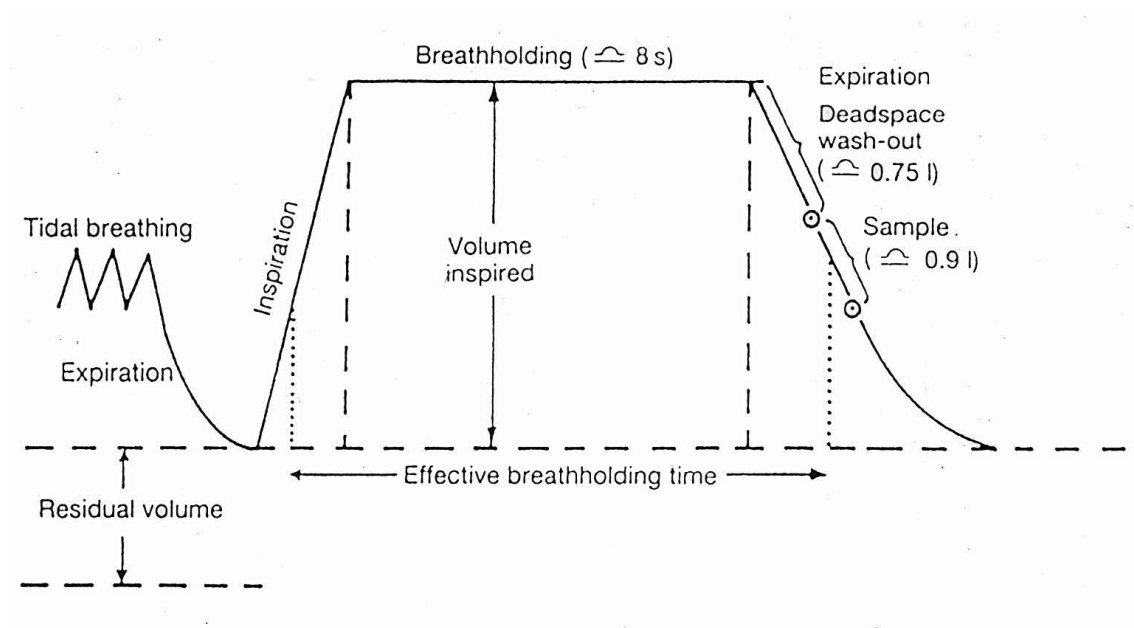
Utstyret som ble benyttet for VO_{2max}, DL_{CO} og lungefunksjonsmåling var V_{max} Sensor Medics Encor 229 (California, USA) for måling av gassutveksling og ventilasjon under belastningen. Utstyret ble volumkalibrert ved hver oppstart av programmet med en kalibreringspumpe med kjent volum (3 l). En gasskalibrering ble utført før hver belastningstest med en kjent prosentmengde av O₂ og CO₂ som analysator justerer seg etter. Tredemøllen var av typen Woodway GmbH, D-79576 (Wheil am Rhein, Tyskland).

3.3.2.1 Prosedyre for lungefunksjonsmåling

Lungefunksjon ble målt ved maksimal forsert ekspiratorisk flow volum kurver ved V_{max} Sensor Medics Encor 229 (California, USA) etter retningslinjer fra European Respiratory Society Update og referanseverdier fra Miller et al (2005). Testlederen gjennomgikk fremgangsmåten hvor målingene ble utført ved at forsøkspersonen satt på en stol med strak rygg og begge bena i gulvet. Deltakeren hadde neseclipe på og pustet først rolig inn og ut noen ganger i munnstykket, før en maksimal inspirasjon til TLC. Deretter ekspirerte deltakeren så fort, hardt og lenge ut som mulig til RV i minimum seks sekunder. Deltakeren skulle deretter inhalere etter signal fra testleder for å avslutte testen. Dette ble gjentatt til pasienten hadde minst to målinger av FEV₁ som var innenfor 5 % og ved tilfredsstillende teknikk. "Flow-volum" kurven skulle også ha en spiss topp. Den målingen med høyest FEV₁ og FVC ble brukt som tellende resultat. Resultatet ble vurdert ut i fra de forventede verdiene og fasongen på flow-volum kurven for hver enkelt deltaker.

3.3.2.2 Prosedyre for måling av diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

Ved måling av DL_{CO} ble det benyttet "single-breath" metoden etter gjeldende retningslinjer (Macintyre et al., 2005). Før hver måling ble utstyret for DL_{CO} kalibrert med hensyn til karbonmonoksid (CO, 0,3 %) og metan (CH₄, 0,3 %). Målingene ble gjentatt med fire minutters pause fra forrige måling, dette på grunn av at deltakeren måtte kvitte seg med den inhalerte gassen før neste forsøk slik at det ikke kunne påvirke resultatet på retesten. Deltakeren satt rett i ryggen på en stol med begge beina i bakken, munnen var plassert godt over munnstykket som var koblet til utstyret og vedkommende hadde på neseclupe. Deltakeren pustet først normalt i noen sekunder før vedkommende inhalerte godt inn, for deretter å ekshalere rolig men bestemt ut til residualvolumet (RV, ikke forsert) før det ble gjennomført en inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) manøver med inhalasjon av gassblandingen. IVC manøverens varighet bør være < 2.5 sekunder og maksimalt 4 sekunder (Macintyre et al., 2005). Den inspiratoriske vitalkapasiteten måtte også være ≥ 90 % av FVC for at undersøkelsen ble godkjent (Macintyre et al., 2005). Etter inhalasjon av gassblandingen, holdt vedkommende pusten i 8-10 sekunder, slik at gassblanding kom godt ned i lungene, før deltakeren pustet rolig, men bestemt ut for analyse av ekspirasjonsluften. Diffusjonskapasiteten ble beregnet ut i fra kjent gassinnhold i inspirasjonsluften og målt gassinnhold i ekspirasjonsluften (Macintyre et al., 2005). Dødvolumet, den delen av gassblandingen som ikke kom ned i alveolene, ble utelatt fra analysen og tilsvarer ca 0,75 L av den første luften som pustes ut (Macintyre et al., 2005). Hver deltaker måtte gjennomføre to godkjente målinger med korrekt utførelse og mindre enn 10 % avvik mellom målingene. Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid var justert for hemoglobin ved alle målingene



Figur 3.3: Gjennomførelse av diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid ved "single-breath"-metoden (Cotes, 1965).

3.3.2.3 Estimert postoperativ verdi

Estimert postoperativ verdi for FEV₁, DL_{CO} og VO_{2max} ble kalkulert før operasjon ut i fra følgende formel av BTS retningslinjer (BTS guidelines, 2001):

$$\text{Estimert postoperativt} = \frac{\text{Preoperativ verdi} \times (19 \text{ segmenter} - \text{antall segmenter fjernet})}{19}$$

3.3.3 Prosedyre for kardiopulmonal belastningstest

Elektrokardiografielektroder (EKG) ble montert etter gjeldene retningslinjer (American College of Sports Medicine, 2010a) (se beskrivelse lengre nede) før belastningstesten slik at en hadde kontroll over hjertets aktivitet ved belastning. I dette prosjektet ble det benyttet "pust i pust" som analyserer ekspirasjonsluften og inspirasjonsluften kontinuerlig. Deltakerne benyttet en maske over munn og nese som var koblet til utstyret. En Cardiosoft 12 avleds EKG var koblet til deltakeren under hele belastningen. En lege var alltid til stede for å følge med på eventuelle ST-forandringer og arytmier. Det ble benyttet en progressiv gå-protokoll, BALKE-protokollen, til utmattelse hvor hastigheten ble tilpasset hver enkelt pasients funksjonsnivå. Deltakerne startet på enten 1,8 km/t, 2,8 km/t, 3,8 km/t eller 4,8 km/t avhengig av forventet fysisk form. De første

minuttene startet rolig, før helningsvinkelen økte med 2 % hvert minutt til utmattelse (Balke & Ware, 1959). Når helningsvinkelen nådde 20 %, økte hastigheten videre med 0,5 km/t hvert minutt. Borg skala ble benyttet under belastning for en gradering av deltakerens subjektive utmattelse. Ett minutt etter endt belastning ble det tatt en kapillærprøve av finger for direkte analyse av blodlaktat og Hb (Radiometer ABL 700, København, Danmark).

3.4 Intervensjon

Intervensjonen (treningen) startet så fort som mulig etter randomiseringen (4-6 uker etter operasjon) i nærheten av pasientens hjemsted eller på Norges idrettshøgskole (NIH). Treningen varte i 20 uker, hvor deltakerne ble tilbudt tre timer i uken, til sammen 60 reelle treningstimer. En dag i uken (en time) fikk deltakerne tilbud om å trene med personlig trener, en dag med fysioterapeut og en dag med gruppetrening sammen med andre likesinnede. Deltakerne ble også oppmuntret til å være fysisk aktive utenom de faste treningstimerne. Det ble benyttet godt kvalifiserte instruktører og trenere uteksaminert fra NIH på masternivå. Fysioterapeuten ble forskrevet av lege ved sykehuset og fulgte pasienten gjennom hele treningsperioden. Alle trenere fikk utdelt praktiske retningslinjer for treningen med tanke på innhold og mål. Gruppetreningstimerne ble etablert fortløpende og ble holdt på NIH. Instruktørene førte opp fravær.

Treningen med personlig trener fokuserte på utholdenhet og funksjonell styrketrening (hypertrofitrening), tilpasset hver enkelt pasients fysiske form, funksjon og rekonvalesens etter operasjon. Det ble fokusert på å ha progresjon utover i treningsperioden. Målet med utholdenhetstreningen var å stimulere til økt kapillarisering rundt muskelcellene som medfører bedre gassutveksling og dermed mulighet for å forbedre den aerobe kapasiteten (VO_{2max}). Styrketreningens mål var å bedre pasientens daglige funksjon gjennom å øke den maksimale muskelstyrken. Styrketreningen ble gjennomført med tre ganger 8-12 repetisjoner, altså få repetisjoner med stor belastning med fokus på store muskelgrupper; bein, rygg, skuldre og armer. Øvelsene ble tilpasset individuelt.

3.4.1 Kontrollgruppen

Pasientene i kontrollgruppen fulgte de vanlige retningslinjene og prosedyrene ved utskriving av sykehuset. Det vil si at de ikke fikk noen konkrete anbefalinger med tanke på fysisk aktivitet og trening. De fikk tilbud om jevnlig møter hvor ulike temaer blir tatt opp med tanke på sykdom, sykdomsforløp og smerte. Tema som gjaldt fysisk aktivitet ble utelatt. Etter den siste testen (post-testen, 6 måneder etter operasjon) fikk pasientene i kontrollgruppen tilbud om trening.

3.5 Statistikk

Demografiske data blir presentert med gjennomsnitt og standardavvik ($SD \pm$). Student's t-test ble benyttet for å se på endringer fra test en til test to, fra test to til test tre og fra test en til test tre. T-test for uavhengig grupper ble brukt for å se på forskjeller mellom de ulike gruppene (lobektomi og pulmektomi, intervensjon- og kontrollgruppe og KOLS og ikke-KOLS). Pearsons r ble benyttet på korrelasjon mellom forventet postoperativ verdi og estimert postoperativ verdi. Toleransegrensen (limits of agreement) for FEV_1 , DL_{CO} og VO_{2max} ble beregnet i henhold til Bland og Altman (Bland & Altman, 1986). Statistisk analyse ble utført på SPSS (Statistical Package and Social Sciences) versjon 18.0.3, MedCalc versjon 12.2.1.0 samt Microsoft Excel 2010 versjon 14.0.6112.5006.

Styrkeberegning er gjort på bakgrunn av den randomisert kontrollert hovedstudien (FALC), og med en styrke på 80 % ble det beregnet at 21 pasienter må fullføre intervensjonsperioden med økning i VO_{2max} på $4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Det er ikke gjort egne styrkeberegninger på kartleggingsdelen.

4. Resultater

Resultatet i den foreliggende studien vil bli presentert i tabeller og figurer oppgitt som gjennomsnitt og standardavvik (SD). Første delen av kapittelet vil ta for seg kartleggingsdelen av studien. Forsøkspersonenes kardiopulmonale status før operasjon vil bli presentert, i tillegg til lungefunksjon og VO_{2max} fra før til etter operasjon. Overenstemmelse mellom estimert og observert postoperativ verdi vil bli gitt. Siste del av kapittelet vil ta for seg effekten av utholdenhet og funksjonell styrketrening på DL_{CO} og VO_{2max} .

4.1 Utvalg

Tabell 4.1 viser demografisk karakteristika av forsøkspersonene i den foreliggende studien, hvor av 52 % bestod av kvinner. Alderen varierte mellom 35 og 80 år, med en noe høyere gjennomsnittsalder blant menn. Seks kvinner og fire menn hadde aldri røykt, mens 81 % av forsøkspersonene var tidligere røykere. Trettini prosent hadde KOLS ut i fra definisjonen til Pauwels, Buist, Calverley, Jenkins & Hurd (2001).

Tabell 4.1: Pasientkarakteristikker presentert som gjennomsnitt \pm SD

Karakteristikker	Kvinner	Menn	Totalt
Antall	28	26	54
Alder (år)	64,9 \pm 10,1	67,5 \pm 7,2	66,2 \pm 8,9
Høyde (cm)	165,1 \pm 5,9	177,9 \pm 6,7	171,3 \pm 9,0
Vekt (kg)	67,7 \pm 12,5	78,8 \pm 16,9	73,0 \pm 15,7
KMI (kg/m ²)	24,9 \pm 4,7	24,7 \pm 4,3	24,8 \pm 4,5
Tidligere røyker (ja/nei)	22/6	22/4	44/10
KOLS (ja/nei)	8/20	13/13	21/33
Wedge/Lobektomi/Pulmektomi	2/26/0	1/17/8	3/43/8

KOLS er definert som $FEV_1/FVC < 70\%$ og $FEV_1 < 80\%$ av predikert volum (Pauwels, Buist, Calverley, Jenkins, & Hurd, 2001).

4.2 Lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak før kirurgi

Gjennomsnittlig lungefunksjon før operasjon var, med unntak av FVC, mellom syv til 19 % lavere enn forventet verdi, men allikevel innenfor normalområdet (>80 % forventet) (tabell 4.3 og 4.4).

Det var store individuelle forskjeller i FEV₁, som varierte fra 29 % til 170 % av forventet, men det var ingen signifikante forskjeller mellom pasienter som fikk utført lobektomi og pulmektomi. DL_{CO} hadde stor spredning hos forsøkspersonene og varierte fra 38 % til 149 % av forventet. Lobektomi- og pulmektomiopererte hadde ingen signifikant forskjell i DL_{CO}. VO_{2max} (ml·kg⁻¹·min⁻¹ og L·min⁻¹) var signifikant lavere, henholdsvis 16 % (p<0,001) og 22 % (p<0,001) sammenlignet med normalbefolkningen. VO_{2max} (ml·kg⁻¹·min⁻¹) varierte fra 45 til 123 % av forventet. Det var ingen signifikant forskjell mellom lobektomi- og pulmektomiopererte i VO_{2max}.

4.3 Endring av lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak

Tabell 4.3 og 4.3 viser totaloversikt over endring i lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak ved henholdsvis lobektomi og pulmektomi.

Det var signifikant reduksjon i FEV₁ fra før til etter operasjon ved lobektomi (p<0,001) og pulmektomi (p=0,004). FEV₁ hos pulmektomiopererte ble redusert med 38 %, noe som var signifikant mer i forhold til lobektomiopererte (17 %) (p=0,004). Det var signifikant mindre reduksjon i FEV₁ postoperativt ved KOLS (10 %) enn de uten KOLS (23 %) (p=0,005).

Reduksjon i DL_{CO} fra før til etter lobektomi- og pulmektomikirurgi var signifikant (p<0,001 og p=0,002). Det var signifikant forskjell i reduksjon mellom lobektomi- og pulmektomipasientene, hvor pulmektomiopererte hadde en reduksjon på 41 % mot 19 % hos lobektomiopererte (p<0,001). Pasienter uten KOLS hadde lavere reduksjon postoperativt i DL_{CO} enn de med KOLS (7 % versus 23 %).

Lobektomi- og pulmektomikirurgi medførte signifikant reduksjon av $VO_{2\max}$ ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) med henholdsvis 18 % ($p<0,001$) og 29 % ($p=0,022$). Det var ingen signifikant forskjell i $VO_{2\max}$ mellom pulmektomi- og lobektomipasientene.

Tabell 4.2: Kartlegging over endring i lungefunksjonen og maksimalt oksygenopptak fra før til etter operasjon ved lobektomi (n=43).

	Pre-operativt	Prosent av forventet	4-6 uker post-operativt	Prosent av forventet	% endring
FVC (L)	3,77±0,95	116,51±21,30	3,01±0,76	93,74±22,07	-19,29**
FEV ₁ (L)	2,35±0,87	88,26±25,48	1,95±0,63	74,05±18,20	-16,57**
DL _{CO} (mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹)	6,84±2,15	82,60±22,79	5,61±1,88	67,79±19,97	-18,74**
VA (L)	5,40±1,22	91,44±15,39	4,49±1,11	76,85±17,24	-15,83**
DL _{CO} /VA	1,26±0,28	90,07±19,21	1,25±0,29	88,64±20,10	-3,25*
MVV (L·min ⁻¹)	93,02±35,81	89,83±30,24	84,05±26,87	81,15±22,86	-9,31**
VO _{2max} (L·min ⁻¹)	1,74±0,46	79,75±20,08	1,38±0,41	63,94±16,10	-20,32**
VO _{2max} (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	24,57±5,77	85,53±17,70	20,09±5,83	69,93±16,71	-18,28**

FVC, forsert vital kapasitet; FEV₁, forsert ekspiratorisk volum i løpet av første sekund; DL_{CO}, diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid; VA, alveolært volum; DL_{CO}/VA, diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid i relasjon til alveolært volum; MVV, maksimal volumter ventilasjon *. P<0,05, **. P<0,01

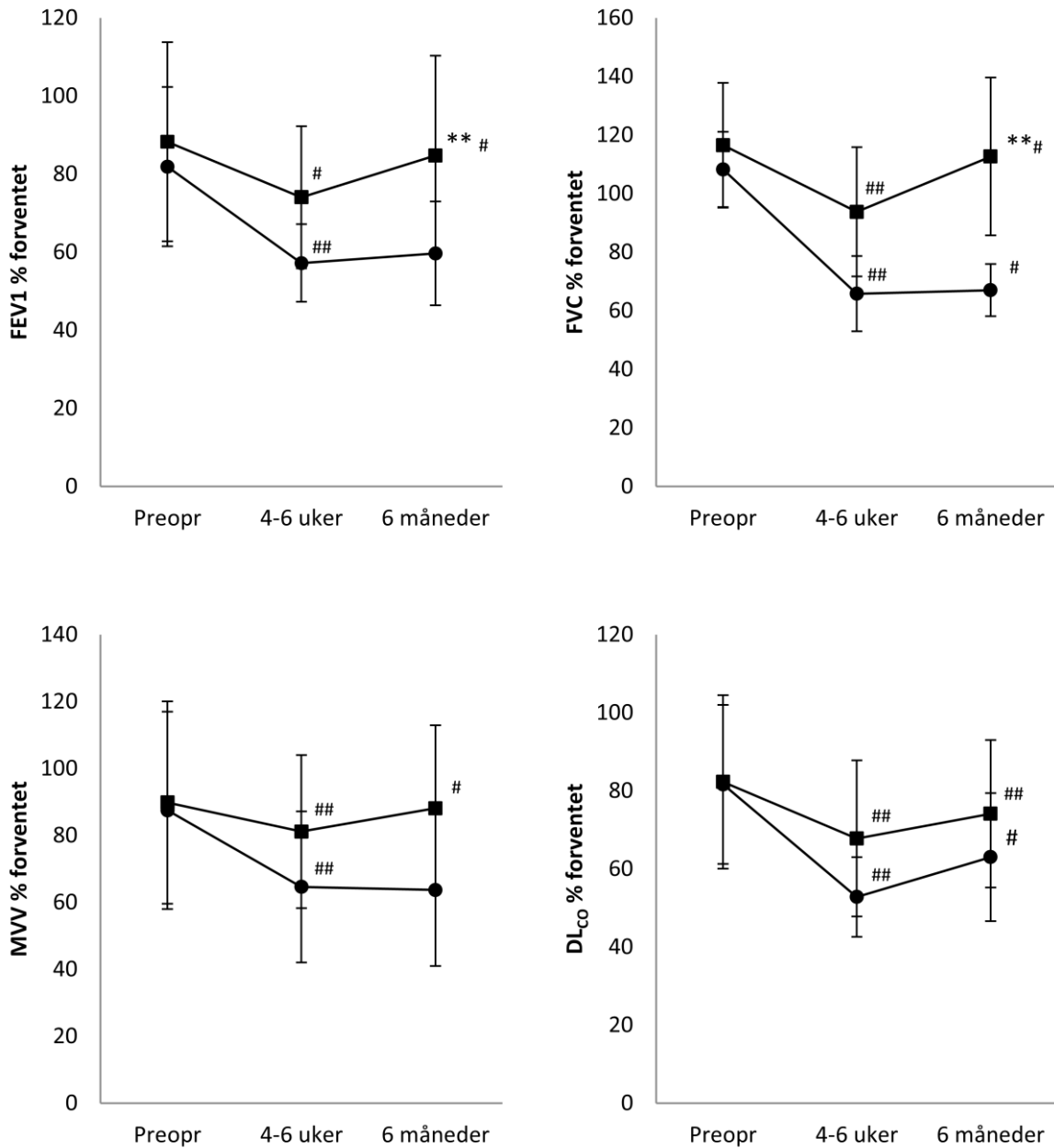
Tabell 4.3: Kartlegging over endring i lungefunksjonen og maksimalt oksygenopptak fra før til etter operasjon ved pulmektomi (n=8).

	Pre-operativt	Prosent av forventet	4-6 uker post-operativt	Prosent av forventet	% endring
FVC (L)	4,36±0,71	108,25±12,02	2,53±0,38	65,80±12,83	-40,78**
FEV ₁ (L)	2,59±0,64	81,88±20,41	1,74±0,21	57,20±9,94	-38,18**
DL _{CO} (mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹)	7,51±2,05	81,63±20,35	4,76±1,14	52,80±10,18	-41,42**
VA (L)	5,99±1,01	87,88±11,36	3,78±0,70	57,00±0,89	-36,51**
DL _{CO} /VA	1,27±0,33	93,38±22,84	1,28±0,27	93,40±16,99	-6,57
MVV (L·min ⁻¹)	109,00±24,08	87,50±29,49	76,20±13,22	64,60±22,57	-35,13**
VO _{2max} (L·min ⁻¹)	2,03±0,61	69,26±15,99	1,58±0,73	49,83±19,66	-32,23*
VO _{2max} (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	25,36±3,38	77,17±9,19	18,06±6,28	54,94±17,55	-29,41*

FVC, forsert vital kapasitet; FEV₁, forsert ekspiratorisk volum i løpet av første sekund; DL_{CO}, diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid; VA, alveolært volum; DL_{CO}/VA, diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid i relasjon til alveolært volum; MVV, maksimal volumter ventilasjon. *. P<0,05, **. P<0,01.

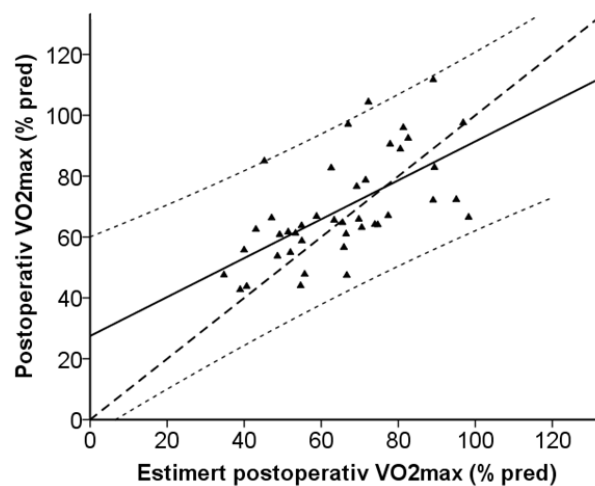
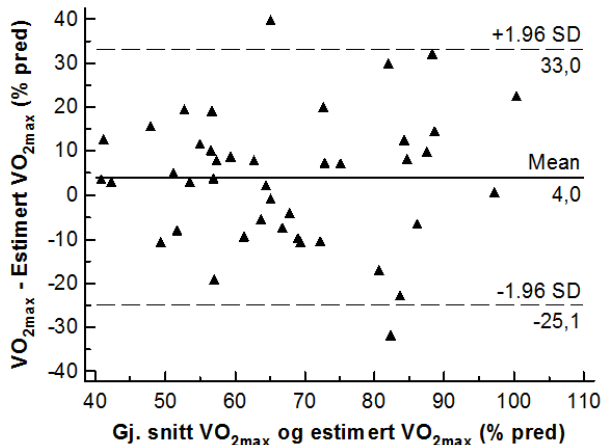
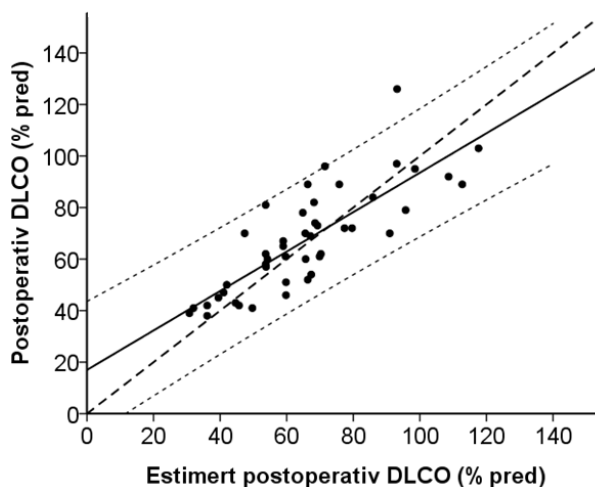
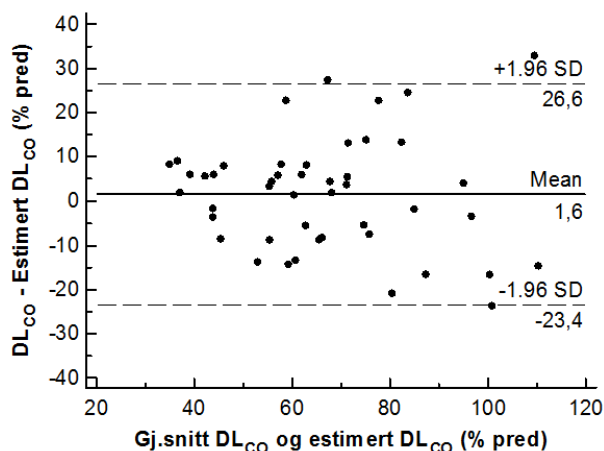
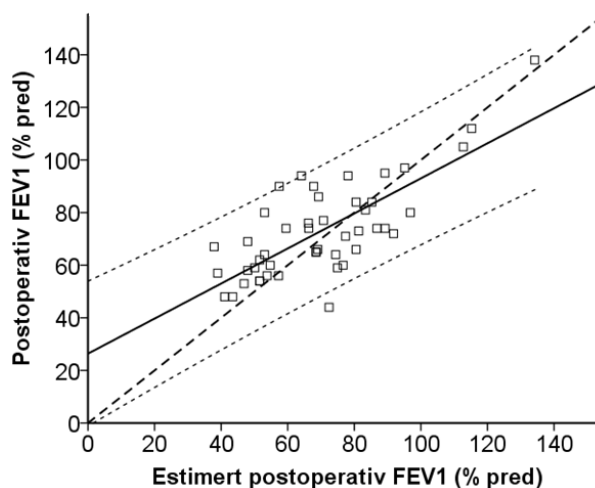
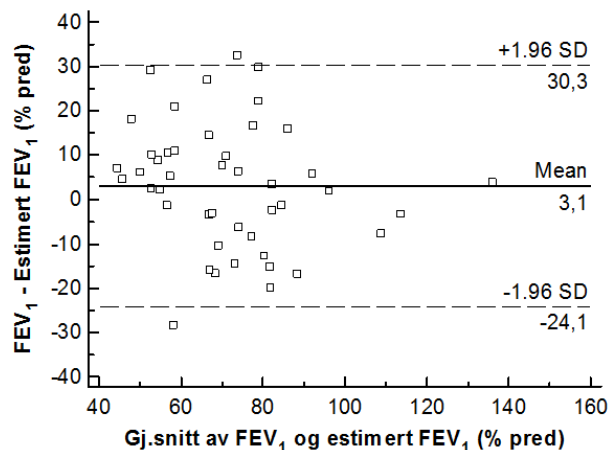
Figur 4.1 viser endringen i lungefunksjonen ved lobektomi- og pulmektomikirurgi fra før operasjon til rett etter og seks måneder etter operasjon. Seks måneder etter lobektomi økte FEV₁ signifikant med 10 % fra rett etter operasjon ($p < 0,001$). Men FEV₁ var fortsatt seks prosent enn før operasjon ($p = 0,010$). Pulmektomipasientene hadde en økning i FEV₁ på åtte prosent fra etter operasjon til seks måneder etter operasjon ($p = 0,346$). Sammenlignet med før operasjon var FEV₁ fortsatt redusert med 35 % ($p = 0,067$).

DL_{CO} økte med seks prosent hos lobektomiopererte fra rett etter operasjon til seks måneder etter ($p = 0,321$), men var fortsatt signifikant redusert med 12 % sammenlignet med DL_{CO} før operasjon ($p < 0,001$). Pulmektomiopererte økte DL_{CO} med 22 % fra etter operasjon til seks måneder etter operasjon ($p = 0,129$). DL_{CO} seks måneder etter operasjon var 28 % lavere sammenlignet med før operasjon ($p = 0,009$).



Figur 4.1: Endring av lungefunksjon (FEV₁, FVC, MVV og DL_{co}) før operasjon, fire til seks uker etter og seks måneder etter lobektomi (■) og pulmektomi (●). *p<0,05 og **p<0,01 sammenlignet med forrige test, #p<0,05 og ##p<0,01 sammenlignet med pre operative verdier.

Figur 4.3 og 4.4 viser samsvar og overenstemmelsen mellom estimert og observert postoperativ FEV₁, DL_{CO} og VO_{2max}. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom postoperative verdier og estimerte postoperative verdier (korrigert for antall segmenter fjernet) for FEV₁ (p=0,136), DL_{CO} (p=0,403) og VO_{2max} (p=0,091). FEV₁, DL_{CO} og VO_{2max} korrelerte signifikant mellom observerte og estimerte postoperative verdier (FEV₁ r=0,76, DL_{CO} r=0,81 og VO_{2max} r=0,63). Figur 4.3 viser god overenstemmelse mellom målingene, men spredningen er stor (FEV₁ range -28 – 32 % pred, DL_{CO} range -24 – 33 % pred og VO_{2max} -32 – 40 % pred). FEV₁ er underestimert og overestimert med ≥ 0,25 liter hos henholdsvis 26 % og 20 % av forsøkspersonene. DL_{CO} er underestimert og overestimert med ≥ 0,50 mmol·min⁻¹·kPa⁻¹ hos henholdsvis 30 % og 18 % av forsøkspersonene. VO_{2max} er underestimert med ≥ 2 ml·kg⁻¹·min⁻¹ hos 43 % av forsøkspersonene og overestimert med ≥ 2 ml·kg⁻¹·min⁻¹ hos 24 % av forsøkspersonene.



Figur 4.3: Bland-Altman plot (95 % toleransegrense) for forsert ekspiratorisk volum første sekund av utpust (FEV_1) (\square), diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) (\bullet) og maksimalt oksygenopptak målt i $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ (VO_{2max}) (\blacktriangle) i prosent av forventet sammenlignet med målt postoperativ verdier og estimert postoperativ verdier. SD, standard avvik.

Figur 4.4: Sammenligning av observert og estimert postoperativ forsert ekspiratorisk volum første sekund av utpust (FEV_1) (\square), diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) (\bullet) og maksimalt oksygenopptak målt i $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ (VO_{2max}) (\blacktriangle) i prosent av forventet 4-6 uker etter lungereseksjon. Identitetslinje; striplet tykk linje, lineær linje; tykk linje, 95 % konfidensintervall; småstriplet linje.

4.4 Effekt av trening på diffusjonskapasitet og maksimalt oksygenopptak

Tabell 4.6 viser endring i VO_{2max} , VE og DL_{CO} hos intervensjon- og kontrollgruppen fra før til etter operasjon samt seks måneder etter operasjon.

Intervensjonsgruppen hadde en signifikant økning i VO_{2max} på $3,51 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p=0,003$) og i VE på $11,46 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p=0,015$) fra før til etter trening, i motsetning til kontrollgruppen. Trening viste ingen effekt på DL_{CO} , intervensjonsgruppen og kontrollgruppen fikk en økning i DL_{CO} på henholdsvis 9 % og 6 %. Kontrollgruppen økte DL_{CO} med $0,56 \text{ mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kPa}^{-1}$ fra rett etter operasjon til seks måneder etter ($p=0,195$), mens intervensjonsgruppen økte med $0,44 \text{ mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kPa}^{-1}$ ($p=0,468$).

Åtte av 13 deltakere (62 %) i intervensjonsgruppen hadde gjennomsnittlig høyere VO_{2max} ($2,51 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) etter trening sammenlignet med preoperative verdier. Disse åtte forsøkspersonene hadde en gjennomsnittlig økning på $4,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ fra før til etter trening. I kontrollgruppen var det derimot ingen som hadde økt VO_{2max} ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) i forhold til de preoperative verdiene. To personer i intervensjonsgruppen hadde ingen økning i VO_{2max} ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) etter trening sammenlignet med preoperative verdier. I kontrollgruppen hadde sju av 13 (54 %) økt VO_{2max} med gjennomsnittlig $3,67 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ fra rett etter operasjon til seks måneder etter operasjon. Tre av de seks personene har trent på egenhånd minst to ganger i uken under kyndig veiledning. Disse hadde også den største økning i kontrollgruppen.

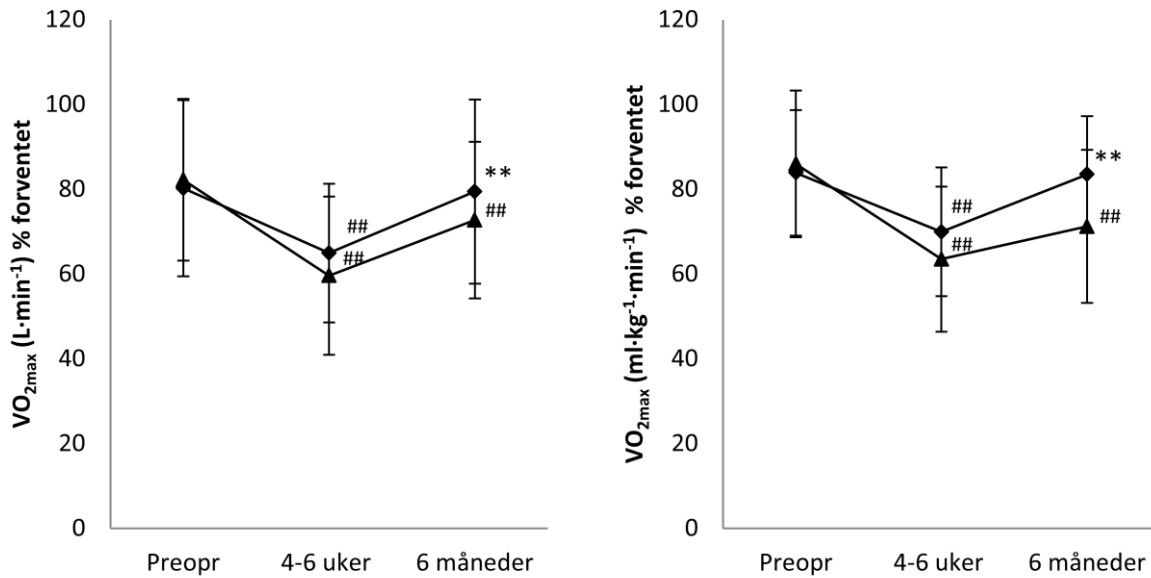
Det var ingen signifikant forskjell mellom intervensjon- og kontrollgruppen på VE, VO_{2max} eller DL_{CO} før, rett etter og seks måneder etter operasjon.

Tabell 4.4: Endringer i de fysiologiske målevariablene i kontroll- og intervensjonsgruppen fra før operasjon, 4-6 uker etter operasjon og 6 måneder etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt \pm SD.

	Pre-operativt	4-6 uker post-operativt	6 måneder post-operativt	% endring periode 1	% endring periode 2	% endring periode 3
V_{O_2max} (L·min ⁻¹)						
Intervensjon	1,71 \pm 0,44	1,39 \pm 0,38	1,71 \pm 0,49	-17,74**	16,91**	0,56
Kontroll	1,94 \pm 0,54	1,40 \pm 0,51	1,66 \pm 0,55	-25,07**	9,39	-16,69**
V_{O_2max} (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)						
Intervensjon	24,08 \pm 5,20	20,13 \pm 5,30	23,64 \pm 3,79	-15,78**	14,89**	1,23
Kontroll	25,67 \pm 5,47	18,96 \pm 6,18	21,308 \pm 6,13	-27,06**	11,77	-16,98**
V_E (L·min ⁻¹)						
Intervensjon	56,59 \pm 16,45	46,09 \pm 11,38	57,55 \pm 18,45	-15,37**	18,17*	5,77
Kontroll	65,27 \pm 16,90	48,39 \pm 16,33	58,83 \pm 19,01	-26,07**	19,13	-8,55
DL_{CO} (mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹)						
Intervensjon	6,97 \pm 2,03	5,76 \pm 2,16	6,19 \pm 1,75	-18,26**	9,07	-12,14*
Kontroll	7,61 \pm 2,31	5,58 \pm 1,57	6,14 \pm 1,80	-24,76**	6,35	-19,08**

V_{O_2max} : maksimalt oksygenopptak; V_E : ventilasjon; DL_{CO} : diffusjonskapasiteten for karbomonoksid. Periode 1, før operasjon til 4-6 uker etter operasjon; periode 2, 4-6 uker etter operasjon til 6 måneder etter operasjon; periode 3, før operasjon til 6 måneder etter operasjon. *: $P < 0,05$, **: $P < 0,01$.

Selv om kontrollgruppen hadde $1,59 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ høyere $\text{VO}_{2\text{max}}$ enn intervensjonsgruppen før operasjon, hadde kontrollgruppen størst reduksjon ($6,71 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) rett etter operasjon.



Figur 4.2: Endring av $\text{VO}_{2\text{max}}$ i prosent av forventet verdi ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ og $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) preoperativt, 4-6 uker postoperativt og 6 måneder postoperativt i kontrollgruppen (▲) og intervensjonsgruppen (◆). * $p < 0,05$ og ** $p < 0,01$ sammenlignet med forrige test, # $p < 0,05$ og ### $p < 0,01$ sammenlignet med preoperative verdier.

Dyspnoe var den vanligste subjektive årsaken til avbrytelsesgrunn ved alle belastningstestene både hos de pasientene som fikk utførte lobektomi og pulmektomi (tabell 4.5).

Tabell 4.5: Avbrytelsesårsaker under belastningstest preoperativt, 4-6 uker postoperativt og 6 måneder postoperativt fordelt på antall personer med prosent i parentes.

	Gruppe	Preopr (n=47)	4-6 uker (n=41)	6 måneder (n=27)
Dyspnoe	L	12 (31)	21 (58)	14 (58)
	P	5 (63)	3 (60)	2 (67)
Muskulær tretthet	L	9 (23)	4 (11)	3 (7)
	P	1 (13)	1 (20)	-
Generell utmattelse	L	11 (28)	6 (17)	3 (7)
	P	1 (13)	1 (20)	1 (33)
Legen avbryter	L	1 (2)	-	1 (2)
	P	-	-	-
Annet	L	3 (7)	1 (2)	-
	P	-	-	-
Ikke oppgitt	L	3 (8)	4 (9)	3 (7)
	P	1 (13)	-	-

L, lobektomi og P, pulmektomi.

5. Diskusjon

Hensikten med den foreliggende studien var å kartlegge den kardiopulmonale statusen (lungefunksjon og VO_{2max}) til lungekreftpasienter før lungereseksjon, samt se på endring av lungefunksjon fra før til etter operasjon og seks måneder etter operasjon. VO_{2max} ble ekskludert seks måneder etter operasjon i kartleggingsdelen I tillegg undersøke om fysisk trening kan bedre VO_{2max} og DL_{CO} hos nyopererte lungekreftpasienter.

5.1 Hovedfunn

Den foreliggende studien viser at lungekreftpasienter har gjennomsnittlig lavere verdier (16- 19 %) i lungefunksjon (FEV_1 og DL_{CO}) og VO_{2max} før operasjon sammenlignet med friske personer. Lungefunksjonen er redusert mer rett etter operasjon sammenlignet med seks måneder etter operasjon. Pulmektomiopererte har størst reduksjon. I motsetning til hos lobektomiopererte, er det liten eller ingen økning i FEV_1 og DL_{CO} seks måneder etter operasjon.

Det var ingen forskjeller i VO_{2max} mellom intervensjon- og kontrollgruppen ved noen av målingene. Begge gruppene hadde reduksjon i VO_{2max} rett etter lungereseksjon.

Intervensjonsgruppen hadde, i motsetning til kontrollgruppen, en signifikant økning av VO_{2max} seks måneder etter operasjon sammenlignet med verdiene rett etter operasjon.

Intervensjonsgruppen hadde ingen endring i VO_{2max} fra før operasjon til seks måneder etter operasjon. Kontrollgruppen hadde fortsatt signifikant reduksjon i VO_{2max} seks måneder etter kirurgi.

5.2 Metodikk

5.2.1 Representativitet

Utvalget i denne studien, med henholdsvis 54 pasienter fra før til etter operasjon, er relativt likt sammenlignet med tidligere lignende studier. I RCT delen er resultater fra 27 personer inkludert (14 i kontrollgruppen og 13 i intervensjonsgruppen), et forholdsvis lite antall i forhold til styrkeberegningen (se statistikk i metodekapittel) som medfører at resultatene

ikke kan generaliseres. Alle under 80 år ble forespurt om å delta i studien og de inkluderte hadde en aldersspredning på 35-80 år med en gjennomsnittsalder på 66 ± 9 år.

Aldersmessig stemmer godt overens med tilsvarende studier (Pelletier et al., 1990; Bolliger et al., 1996; Larsen et al., 1997; Jones et al., 2008) og ut i fra kreftregisterets tall fra 2005 til 2009 var det flest tilfeller av lungekreft i alderen fra 60 til 79 år (Cancer Registry of Norway, 2011). Dette viser at studien er representativ i henhold til alder. I 2009 ble det rapportert at 1129 (43 %) av alle lungekrefttilfellene er kvinner (Cancer Registry of Norway, 2011). I motsetning til tidligere studier er kvinner godt representert i den foreliggende studien med 52 %, noe som tilsvarer bort imot det antallet kvinner som blir operert i Norge i 2009 (46 %) (Solberg, 2010).

5.2.2 Design

Denne studien er todelt, hvor den ene delen er en prospektiv studie og den andre en randomisert kontrollert studie (RCT). Flere tidligere prospektive studier har sett på endring i lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak, men ikke så tidlig som fra fire til seks uker etter operasjon. Det er heller ingen andre studier som per dags dato har gjennomført en RCT ved å se på effekten av trening hos nyopererte lungekreftpasienter. For å kunne se på årsak-virkning er RCT regnet for å være gullstandarden, hvor forsøkspersonene randomiseres til enten kontrollgruppen eller intervensjonsgruppen (Thomas, Nelson, & Silverman, 2005).

Testpersonellet var ikke blindet og vet derfor hvem som har vært i intervensjonsgruppen. Dette kan ha føre til at det ufrivillig gis mer motivasjon til å presse forsøkspersonene i intervensjonsgruppen ytterligere under CPET. Prosjektleder i hovedprosjektet var derimot blindet på siste måling seks måneder etter operasjon, og hadde ingen påvirkning på testsituasjonen etter randomisering.

En intervensjonsperiode på 20 uker er lengre enn flere av intervensjonsperiodene i tidligere studier, som har hatt en varighet på mellom åtte til 12 uker (Spruit, Janssen, Willemsen, Hochstenbag, & Wouters, 2006; Arbane et al., 2011; Jones et al., 2008; Cesario et al., 2007). Hvor kun Jones et al (2008) benyttet direkte måling av VO_{2max} , som kun er estimert i de andre nevnte studiene. Erfaringsmessig trenger disse pasientene en rolig progresjon i startfasen av treningen, og trening over lengre tid vil muligens gi bedre effekt. I motsetning til friske utrente som vil få den største fremgangen i aerob kapasitet de første to til tre

ukene (Åstrand et al., 2003). Ved å teste alle forsøkspersonene seks måneder etter kirurgi kan en lettere sammenligne de foreliggende resultatene med tidligere studier som også har testet på samme tidspunkt etter operasjon, men da uten intervensjon (Nezu et al., 1998; Larsen et al., 1997; Bolliger et al., 1996).

I denne studien var flere treningsinstruktører involvert (personlig trener og fysioterapeuter), noe som kan ha medført at forsøkspersonen ble utfordret forskjellig med tanke på intensitet og progresjon. Derimot er det heller ikke mulig at en person i samfunnet trener alle som er nyoperert for lungekreft, og studien gjenspeiler således hvordan det i praksis vil fungere. Treningstimene hadde samme hovedmål for utholdenhet og funksjonell styrketrening. I tillegg til at forsøkspersonene hadde en time med personlig trening, deltok de også i gruppetimer og hadde hver sin fysioterapeut. Det er vanskelig å si noe om hvor mye pasientene presset seg under disse timene, men de ble oppfordret til å presse seg selv. Fysioterapeuten fikk retningslinjer på hva timen skulle inneholde i tillegg til at det ble benyttet pulsklokke og BORG- skala for kontroll av intensitet.

Før deltakelse i prosjektet fikk forsøkspersonene informasjon om studiens hensikt, som blant annet var å studere effekt av trening etter operasjon. De pasientene som trakk kontrollgruppe kan da ha blitt påvirket slik at de selv begynte å trene på eget initiativ. . Tre pasienter begynte å trene på egenhånd under veiledning hos fysioterapeut eller på treningsstudio. Dette kan være med på å påvirke resultatet.

Intervensjonsgruppen trente tre ganger i uken slik at de fikk en dag restitusjon mellom treningsøktene i tillegg til helgen. I motsetning til Jones et al (2008) som gjennomførte alle treningstimene på sykkel, har den foreliggende studien inkludert funksjonell styrketrening i tillegg til utholdenhetstrening på tredemølle. Dette kan ha gitt bedre treningseffekt på grunn av mer variasjon. I tillegg antar man at økt styrke i beinmuskulaturen vil kunne forbedre prestasjon på tredemøllen hos personer som ikke har trent regelmessig og dermed kanskje forbedre VO_{2max} .

5.2.3 Forsøksprosedyre

I denne studien er det blitt benyttet flere forskjellige testledere og leger, noe som kan ha medført en innvirkning på testresultatet. Testlederne kan for eksempel ha brukt noe forskjellig pedagogisk tilnærming. Det mest gunstige hadde vært om én testleder

gjennomførte alle undersøkelsene og hvor den samme legen alltid hadde vært til stede. Fordi prosjektet strakk seg over en lengre tidsperiode, samt at ulike leger var på jobb til forskjellig tid, var det vanskelig å ta i bruk de samme personene under alle undersøkelsene. Testlederne gjennomgikk samme prosedyre for både utførelse av lungefunksjon (spirometri og DL_{CO}) og arbeidsbelastningstest etter gjeldende retningslinjer for å få mest mulig lik gjennomføring av undersøkelsene (Miller et al., 2005; Macintyre et al., 2005; Balke & Ware, 1959).

Ettersom de fleste av pasientene var uerfarne på tredemølle, kan det ha oppstått en viss tilvennings- og læringsfase under perioden ved arbeidsbelastningen. For å forhindre dette ble det gjennomført en tilvenning på tredemøllen for å sikre riktig gangteknikk. I tillegg var ikke gangdistanse et hovedmål i studien, slik at en eventuell forbedring i gangteknikk vil ikke kunne ha påvirket resultatet.

5.2.4 Utstyr og analysemetode

I denne studien ble belastningstesten utført på tredemølle. Tredemølle er som kjent en langt mer funksjonell arbeidsform enn sykkel og VO_{2max} er som kjent minst 5-10 % høyere enn ved belastning på ergometersykkel (Wasserman et al., 2005). I flere tidligere kartleggingsstudier har man likevel benyttet ergometersykkel (Bobbio et al., 2005; Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996; Kushibe et al., 2008a; Larsen et al., 1997; Jones et al., 2008). Dette kan gjøre det vanskeligere å sammenligne resultatet fra de tidligere studiene med den foreliggende studien. Ettersom gange er den mest naturlige arbeidsformen, og det i dag ikke foreligger data ved bruk av tredemølle hos denne pasientgruppen, var det behov for økt kunnskap om denne arbeidsformen.

Tidspunktet for første postmåling var fire til seks uker etter operasjon. Dette fordi en mener at det er viktig å starte opp en eventuell opptrening så raskt som mulig. I tillegg er den postoperative risikoen størst rett etter operasjon. En kartlegging av lungefunksjon og VO_{2max} vil derfor kunne være gunstig for videre anbefalinger. Det er ikke blitt funnet andre studier som har gjennomført belastningstest så tidlig som fem uker etter operasjon, noe som sannsynligvis er nyttig får å sette inn eventuelle tiltak så tidlig som mulig. Tidspunktet for posttesten i tidligere studier har vært varierende. I Kushibe et al (2008b) sin studie ble posttesten gjennomført 6-12 måneder etter operasjon, mens i studien til Bolliger et al (1996) og Nezu et al (1998) var posttesten tre og seks måneder etter operasjon. Bolliger et

al (1996) begrunnet tidspunktet for posttesten med at pasienter ofte opplever brystmerter to til tre måneder etter lungereseksjon, og noe som vil kunne ha en negativ innvirkning på utførelsen av spirometrimålingen. Larsen et al (1997) begrunnet sitt valg med å undersøke pasientene seks måneder etter operasjon, med at smerte og kollapset lunge (atelektase) etter operasjonene kunne hatt innflytelse på prestasjonen og resultatet. Erfaring fra denne studien viser derimot at pasientene ikke har problemer eller føler smerte når de gjennomfører lungefunksjonsmåling og belastningstest fore til seks uker etter operasjon.

Siste postmåling var seks måneder etter operasjon, hvorav 20 uker var intervensjonsperioden. Dette er seks uker mer enn intervensjonstiden i studien til Jones et al (2008). Første undersøkelse i studien til Jones et al (2008) var ≥ 30 dager etter operasjon og de har dermed ikke målinger før operasjon som de kan sammenligne resultatet med.

5.3 Diskusjon av resultatene

Etter søk i pubmed er det per dags dato funnet ni tidligere studier som har undersøkt endring av lungefunksjon fra før til etter operasjon (tabell 2.2), samt seks studier som har rapportert endring av VO_{2max} etter operasjon (tabell 2.3). Kun en studie av Jones et al (2008) har undersøkt effekt av trening ved direkte måling av VO_{2max} hos opererte lungekreftpasienter, men da uten kontrollgruppe. Tre studier har rapportert effekt av diverse rehabiliteringsprogram på seks minutters gangtest hos opererte lungekreftpasienter (Cesario et al., 2007; Spruit et al., 2006; Arbane et al., 2011).

5.3.1 Lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak før kirurgi

Pasientene i den foreliggende studien hadde lavere FEV_1 enn forventet, noe som samsvarer med tidligere studier. Tabell 2.2 viser hvor mange som har kartlagt FEV_1 før operasjon. Syv studier har rapportert en gjennomsnittlig lavere FEV_1 enn forventet før operasjon (Pelletier et al., 1990; Bolliger et al., 1996; Larsen et al., 1997; Brunelli et al., 2007; Nezu et al., 1998; Kushibe et al., 2008b; Bobbio et al., 2005). Pasientene i studien fra Pelletier et al (1990) hadde mindre variasjon i FEV_1 (41 % til 127 % av forventet) før operasjon enn pasientene i den foreliggende studien. Kushibe et al (2008a & 2008b) rapporterte en FEV_1 tilnærmet normalverdi og FEV_1 % forventet var høyere enn hos pasientene i den

foreliggende studien, dog ikke hos pasientene med moderat til alvorlig grad av KOLS. Dette samsvarer med Bobbio et al (2005) som ikke uventet hadde lavere FEV₁ % forventet (53%) sammenlignet med resultatet i den foreliggende studien, ettersom kun KOLS-pasienter ble inkludert.

DL_{CO} var gjennomsnittlig lavere enn normalverdi i den foreliggende studien. Man har kun funnet to studier som har rapportert DL_{CO} før operasjon for lungekreft (Brunelli et al., 2007; Bolliger et al., 1996). Begge studiene rapporterte lavere gjennomsnittlig DL_{CO} enn normalverdien. Pulmektomi hadde lavere verdi enn lobektomi i studien til Brunelli et al (2007), men ikke i studien til Bolliger (1996) hvor lobektomi og pulmektomi hadde tilnærmet lik DL_{CO} før operasjon. Dette samsvarer ikke med foreliggende studie, hvor lobektomi har noe høyere gjennomsnittlig DL_{CO} enn pulmektomi. Dette kan skyldes ulik størrelse på utvalget, samt et forskjellig antall pasienter som har gjennomført pulmektomi.

Tabell 2.4 viser hvor mange som har kartlagt VO_{2max} før operasjon for lungekreft. VO_{2max} i prosent av forventet var lavere i foreliggende studie sammenlignet med normalbefolkningen i Norge. Dette kan forklares med at flere av pasientene hadde KOLS og emfysem, noe som begrenser det kardiovaskulær, respiratorisk og/eller perifere (muskel-skjelett) systemet (ATS/ACCP, 2003). Kushibe et al (2008a) hevder at endringen i arbeidskapasiteten etter lobektomi ser ut til å ha en sammenheng med ventilatorisk kapasitet. Tabell 2.4 viser en oversikt over studiene som har kartlagt VO_{2max} hos lungekreftpasienter før operasjon. Fem studier viser lavere VO_{2max} (ml·kg⁻¹·min⁻¹) sammenlignet med foreliggende studie (Bolliger et al., 1996; Nezu et al., 1998; Bobbio et al., 2005; Kushibe et al., 2008a; Kushibe et al., 2008b). Deltakerne i den foreliggende studien hadde en gjennomsnittlig VO_{2max} på 24,6 ml·kg⁻¹·min⁻¹, mens deltakerne i de overnevnte studiene oppnådde en gjennomsnittlig VO_{2max} fra 16,5 til 20,1 ml·kg⁻¹·min⁻¹.

Larsen et al (1997) har kun rapportert VO_{2max} i prosent av forventet og ettersom studien har brukt annet referansematerialet er det vanskelig å sammenligne resultatene med hverandre. I studien til Larsen et al (1997) ble det rapportert VO_{2max} på 80 % forventet hos pulmektomiopererte og 88 % forventet hos lobektomiopererte, noe som samsvarer godt med resultatene i den foreliggende studie.

5.3.2 Endring av lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak

Endring i lungefunksjon (FEV_1 og DL_{CO}) ble undersøkt rett etter operasjon og seks måneder etter operasjon. Ettersom flere av deltakerne gjennomgikk en treningsintervensjonsperiode rett etter operasjon, som kan ha påvirket VO_{2max} , blir kun endring i VO_{2max} rett etter operasjon undersøkt i denne delen av oppgaven.

5.3.2.1 Forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet

I den foreliggende studien var FEV_1 signifikant redusert rett etter lobektomi- og pulmektomikirurgi med henholdsvis 17 % og 38 %. Seks måneder etter lobektomi økte FEV_1 med 10 %, men var fortsatt redusert med 6 % sammenlignet med FEV_1 før operasjon. FEV_1 økte med 8 % seks måneder etter pulmektomioperasjon, men var fortsatt redusert med 38 % sammenlignet med FEV_1 før operasjon. Forsøkspersonene med KOLS (uavhengig av type operasjon) hadde lavest reduksjon (9 %) i FEV_1 rett etter operasjon sammenlignet med de uten KOLS (23 %). KOLS pasienter som gjennomførte lobektomi reduserte FEV_1 med 6 % rett etter operasjon, men hadde økt gjennomsnittlig FEV_1 til 4 % over de pre operative verdiene seks måneder etter kirurgi. Forsøkspersonene uten KOLS fikk en reduksjon i på 22 % etter lobektomi og FEV_1 var fortsatt redusert (7 %) seks måneder etter operasjon sammenlignet med gjennomsnittlig verdi før operasjon. Kushibe et al (2008b) begrunner dette med at KOLS pasienter har større sannsynlighet for emfysem og har oftere lavere FEV_1 % forventet før operasjon. I den foreliggende studien økte seks forsøkspersoner FEV_1 fra før til etter operasjon, hvor en person økte med 21 %. Totalt ni personer hadde økt FEV_1 seks måneder etter operasjon, hvor en av dem økte FEV_1 med 29 %. Larsen et al (1997) hevder dette kan ha sammenheng med at svulsten er årsaken til redusert lungefunksjon før operasjon, samt mulig endring i røykevaner. Antall segmenter som var fjernet var ikke avgjørende for reduksjon av FEV_1 i den foreliggende studien. En deltaker som hadde fjernet tre segmenter fikk en reduksjon på 49 % sammenlignet med en som hadde fjernet 10 segmenter som reduserte FEV_1 med 48 %.

5.3.2.1.1 Tidligere studier

Det ble funnet åtte tidligere studier som har undersøkt endring i FEV_1 etter operasjon av lungekreft (tabell 2.2). Studiene har undersøkt endring i FEV_1 på forskjellige tidspunkter etter operasjon. To studier har undersøkt endring tre og seks måneder etter operasjon (Bolliger et al., 1996; Nezu et al., 1998). Kun en studie har rapportert endring i FEV_1

tidligere og på samme tidspunkt (henholdsvis åtte dager (utskrivning) og 1 måned etter operasjon) sammenlignet med den foreliggende studien (Brunelli et al., 2007).

Brunelli et al (2007) rapporterte signifikant reduksjon i FEV₁ hos pasientene ved utskrivning, en og tre måneder etter lobektomi- og pulmektomioperasjon. FEV₁ var mest redusert ved utskrivning og økte gradvis frem til siste undersøkelse etter operasjon (tre måneder). Pulmektomiopererte hadde størst fall ved alle målingene etter operasjon, og disse pasientene økte minst i tiden etter operasjon. Studien samsvarer delvis med den foreliggende studien en måned etter operasjon. Pasientene i studien til Brunelli et al (2007) har noe større reduksjon i FEV₁ etter lobektomi en måned etter operasjon sammenlignet med pasientene i den foreliggende studie. Dette kan skyldes ulikt antall forsøkspersoner i studien samt skjevfordeling hvor pulmektomigruppen var vesentlig mindre enn lobektomigruppen (20 versus 180). Studiene er vanskelig å sammenligne med hensyn til de andre målingene grunnet forskjellig tidspunkt ved utførelse.

I studien til Pelletier et al (1990) ble det rapportert en signifikant reduksjon i FEV₁ etter lobektomi og pulmektomi, hvor pulmektomi medførte størst reduksjon (31 % versus 17 %). Dette samsvarer godt med reduksjonen rett etter operasjonen i den foreliggende studien, men ikke like bra seks måneder etter operasjon hvor lobektomi hadde en lavere reduksjon (6 %). I studien til Pelletier et al (1990) var det stor spredning i tidspunktet for undersøkelsen etter operasjon, ved lobektomi 29-200 dager og ved pulmektomi 26-141 dager, noe som betegnes som en svakhet i studien og kan være årsaken til at studiene ikke samsvarer. Utvalget i studien til Pelletier et al (1990) var større, spesielt i ved pulmektomigruppen (n=20), men aldersspredningen til i var noe mindre sammenlignet med den foreliggende studien (39-75 år versus 38-80 år).

To studier har rapportert signifikant reduksjon i FEV₁ tre og seks måneder etter lobektomi (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996). I motsetning til Bolliger et al (1996) rapporterte Nezu et al (1998) signifikant reduksjon i FEV₁ seks måneder etter lobektomi. I begge studiene økte FEV₁ signifikant fra tre til seks måneder etter lobektomi, men ikke ved pulmektomi hvor FEV₁ forble uendret. Gjennomsnittlig FEV₁ var fortsatt redusert med henholdsvis 9 % og 34 % seks måneder etter lobektomi og pulmektomi sammenlignet med verdiene før operasjon (Bolliger et al., 1996). I studien til Nezu et al (1998) var FEV₁ redusert med 11 % og 36 % seks måneder etter lobektomi og pulmektomi.

Pulmektomigruppen hadde gjennomsnittlig lavere FEV₁ etter operasjon sammenlignet med lobektomigruppen (Bolliger et al., 1996). Studien til Bolliger et al (1996) viser noe høyere reduksjon i FEV₁ ved lobektomi og noe lavere reduksjon ved pulmektomi sammenlignet med den foreliggende studien. Grunnen til dette kan være at Bolliger et al (1996) har større utvalg i tillegg til at studiene har ulikt tidspunkt for første måling etter operasjon. Studien til Nezu et al (1998) samsvarer relativt godt med den foreliggende studien, men studien til Nezu et al (1998) har litt større reduksjon av FEV₁ etter lobektomi og litt lavere reduksjon av FEV₁ ved pulmektomi. Mest sannsynlig skyldes også dette ulik størrelse på utvalget, hvor Nezu et al (1998) har langt flere pasienter som har utført lobektomi og pulmektomi enn i den foreliggende studien. Kun tre forsøkspersoner i pulmektomigruppen har gjennomført spirometri seks måneder etter operasjon i den foreliggende studien.

Seks måneder etter operasjon rapporterte Larsen et al (1997) en signifikant reduksjon i FEV₁ hos pulmektomiopererte (23 %), men ikke hos lobektomiopererte som hadde en reduksjon på 8 %. Dette samsvarer godt med den foreliggende studien ved lobektomi, men ikke like godt ved pulmektomi seks måneder etter kirurgi. Studien til Larsen et al (1997) hadde mindre reduksjon i FEV₁ etter pulmektomi sammenlignet med foreliggende studie. Dette kan skyldes at færre pasienter har gjennomført pulmektomi i den foreliggende studien, sammenlignet med Larsen et al (1997). Hvor mye funksjonelt lungevev som er fjernet kan variere fra pasient til pasient i studiene.

Tre studier har rapportert endring i FEV₁ etter lungereseksjon hos pasienter med KOLS (Bobbio et al., 2005; Kushibe et al., 2008b; Brunelli et al., 2007). Bobbio et al (2005) rapporterte ingen reduksjon i FEV₁ tre måneder etter lobektomi. Denne studien samsvarer ikke med den foreliggende studie, noe som kan skyldes et lite utvalg i studien til Bobbio et al (2005) samt stor spredning i alvorlighetsgrad av KOLS. Ulik tidspunkt for postmåling kan også ha betydning for resultatet. FEV₁ før operasjon var i studien til Bobbio et al (2005) lavere enn i den foreliggende studien (53 % forventet versus 64 % forventet).

Kushibe et al (2008b) har i sin studie gradert KOLS i mild og moderat-alvorlig, samt inkludert pasienter uten KOLS. Kushibe et al (2008b) rapporterte at pasientene uten KOLS hadde størst reduksjon (15 %) tett etterfulgt av de med mild KOLS (12 %). Dette i motsetning til de med alvorlig grad av KOLS som økte FEV₁ med fem prosent seks til 12 måneder etter lobektomi. Dette samsvarer delvis med resultatene rett etter operasjon i den

foreliggende studien, hvor det blir delt opp i to grupper; enten KOLS eller ikke KOLS. De med KOLS hadde lavere reduksjon (6 %) enn de uten KOLS (22 %) fire til seks uker etter lobektomi. Resultatene seks måneder etter operasjon i foreliggende studien samsvarer ikke med studien til Kushibe et al (2008b) hvor FEV₁ økte med 4 % hos pasientene med KOLS, og forble redusert hos forsøkspersonene uten KOLS (11 %) sammenlignet med de preoperative verdiene. Korst et al (1998) hevder at pasienter med KOLS som har lav preoperativ FEV₁ (% forventet) vil ha mer emfysem, og lobektomi vil medføre større reduksjon av volum som resulterer i mindre reduksjon i FEV₁. At studiene ikke samsvarer helt kan skyldes ulik grad av KOLS (lav preoperativ FEV₁) samt ulikt tidspunkt for postmåling. Studien til Kushibe et al (2008b) har i tillegg ulikt antall deltakere i hver gruppe, hvor det kun er 14 personer med alvorlig KOLS og 70 personer i gruppen uten KOLS.

Pasientene med KOLS hadde lavere prosentvis reduksjon i FEV₁ ved alle målingene etter operasjon sammenlignet med de uten KOLS (Brunelli et al., 2007). FEV₁ var redusert med 10 % ved KOLS og 22 % hos de uten KOLS en måned etter operasjon (Brunelli et al., 2007). Pasientene med KOLS i deres studie hadde større reduksjon i FEV₁ en måned etter operasjon sammenlignet med foreliggende studie. Dette kan skyldes ulikt antall forsøkspersoner i studien, ulik grad av KOLS og/eller forskjellig tidspunkt for måling etter operasjon.

Kushibe et al (2008a) så på endring av FEV₁ fra før til 6-12 måneder etter operasjon i forhold til hvilke type lobektomi som ble utført. Høyre og venstre nedre lobektomi fikk størst reduksjon (15 % og 15 %) i forhold til høyre og venstre øvre lobektomi (9 % og 11 %). Studien samsvarer ikke med foreliggende studie, hvor lobektomi av venstre overlapp har størst reduksjon av FEV₁, etterfulgt av lobektomi av høyre underlapp. Det er vanskelig å sammenligne denne studien med foreliggende studie ettersom det er dårlig beskrevet hvor mange segmenter som ble fjernet ved lobektomi av venstre overlapp, og det foreligger forskjellig tidspunkt for måling etter operasjon og utvalgsstørrelse.

5.3.2.2 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

I den foreliggende studien var DL_{CO} signifikant redusert etter lobektomi (19 %) og pulmektomi (41 %). Seks måneder etter lobektomi og pulmektomi hadde DL_{CO} økt med henholdsvis seks prosent og 22 % fra rett etter operasjon. DL_{CO} var i midlertidig fortsatt signifikant redusert sammenlignet med de gjennomsnittlige verdiene før operasjon (lobektomi 12 %, pulmektomi 28 %). Pasienter med og uten KOLS hadde signifikant reduksjon i DL_{CO} på henholdsvis 23 % og 20 % etter operasjon. Seks måneder etter lungereseksjon var det kun de uten KOLS som hadde signifikant reduksjon på 16 %. Forsøkspersonene med KOLS hadde en reduksjon på 9 %. Forsøkspersoner med og uten hadde en signifikant reduksjon på 20 % og 18 % etter lobektomi. Seks måneder postoperativt var reduksjonen redusert, men kun signifikant hos lobektomiopererte pasienter uten KOLS.

5.3.2.2.1 Tidligere studier

Etter søk i pubmed per dags dato er det kun funnet tre studier som har sett på endring av DL_{CO} etter lungekreftoperasjon (Bolliger et al., 1996; Bobbio et al., 2005; Brunelli et al., 2007).

Bolliger et al (1996) rapporterte signifikant reduksjon av DL_{CO} tre måneder etter lobektomi (9 %) og pulmektomi (32 %). Seks måneder etter pulmektomi var DL_{CO} signifikant redusert med 28 %, lobektomi hadde en ikke signifikant reduksjon på 4 % (Bolliger et al., 1996). Lobektomipasientene hadde signifikant høyere verdier sammenlignet med pulmektomipasientene tre måneder postoperativt (Bolliger et al., 1996). Studien samsvarer godt med den foreliggende studien ved pulmektomi, men ikke ved lobektomi. Studien til Bolliger et al (1996) har lavere reduksjon seks måneder postoperativt ved lobektomi enn den foreliggende studien. Dette kan muligens skyldes forskjellig størrelse på utvalget samt reseksjon av antall segmenter som kan ha påvirket fallet i DL_{CO} .

To studier har studert effekten av lungereseksjon på DL_{CO} hos pasienter med KOLS (Bobbio et al., 2005; Brunelli et al., 2007). Bobbio et al (2005) rapporterte en ikke signifikant reduksjon i DL_{CO} på 20 % fra før til tre måneder etter lobektomi. Denne studien samsvarer ikke med foreliggende studie som hadde signifikant reduksjon av DL_{CO} hos KOLS pasienter fire til seks uker etter lobektomi. Dette kan skyldes at Bobbio et al (2005) har et lite utvalg av pasienter med KOLS av ulik grad, samt tidspunktet for postmålingen.

Brunelli et al (2007) rapporterte en signifikant reduksjon av DL_{CO} ved utskriving, en og tre måneder postoperativt ved lobektomi og pulmektomi. En større andel av pasienter med KOLS hadde bedret DL_{CO} tre måneder postoperativt (men ikke ved utskriving og en måned etter kirurgi) sammenlignet med de uten KOLS (Brunelli et al., 2007). Tre måneder etter lobektomi og pulmektomi var DL_{CO} redusert med henholdsvis 11 % og 20 % fra de gjennomsnittlige DL_{CO} verdiene før operasjon (Brunelli et al., 2007). Studien samsvarer kun delvis med den foreliggende studien, hvor pulmektomi medførte en større reduksjon av DL_{CO} en måned etter operasjon enn ved lobektomi. Brunelli et al (2007) har, som tidligere nevnt, et større utvalg enn den foreliggende studien. Studiene har også forskjellig tidspunkt for postmålingene, noe som kan ha medført at studiene ikke samsvarer så godt.

5.3.2.3 Maksimalt oksygenopptak

I den foreliggende studien hadde forsøkspersonene en reduksjon i VO_{2max} ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) på 18 % etter lobektomi og 29 % etter pulmektomi. Det var ingen forskjell i reduksjonen i VO_{2max} hos pasienter med og uten KOLS (20 % versus 19 %).

5.3.2.3.1 Tidligere studier

Det er blitt funnet seks tidligere studier som har undersøkt endring i direkte målt VO_{2max} fra før til etter operasjon for lungekreft (tabell 2.4). I motsetning til den foreliggende studien har alle de tidligere studiene gjennomført CPET på ergometersykkel. To studier har gjennomført CPET pre-, tre og seks måneder postoperativt (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996). Det ble rapportert en signifikant reduksjon tre måneder etter lobektomi og pulmektomi i begge disse studiene. Seks måneder etter operasjon rapporterte Bolliger et al (1996) en signifikant økning på 1 % i VO_{2max} ved lobektomi sammenlignet med VO_{2max} før operasjon, men ikke ved pulmektomi (20 % reduksjon). Nezu et al (1998) rapporterte tilsvarende (13 % reduksjon ved lobektomi og 28 % ved pulmektomi), men VO_{2max} var fortsatt signifikant lavere enn verdiene for både pulmektomi- og lobektomigruppen før operasjon. Studiene samsvarer delvis med den foreliggende studien ettersom pulmektomi medfører større reduksjon enn lobektomi. Nezu et al (1998) og Bolliger et al (1996) har et større utvalg, i tillegg til at den første postmålingen deres er på et senere tidspunkt enn den foreliggende studien.

Larsen et al (1997) rapporterte signifikant reduksjon i VO_{2max} seks måneder etter operasjon, 13 % etter lobektomi og 16 % etter pulmektomi. Denne studien samsvarer med

den foreliggende studien ved pulmektomi, men ikke med lobektomi, hvor den foreliggende studien har større reduksjon i VO_{2max} . Larsen et al (1997) hevder at økt oksygenopptak i musklene i løpet av de seks månedene kan være årsaken til at pulmektomipasientene ikke fikk signifikant reduksjon i VO_{2max} , samt at det begrensende lungevevet er fjernet og muligens medført endring i ventilasjon/perfusjon. Forskjellen mellom studiene kan trolig forklares ved forskjell i tidspunkt for postmåling og ulikt antall forsøkspersoner.

To studier har rapportert endring i VO_{2max} hos pasienter med KOLS som har gjennomført lobektomi (Kushibe et al., 2008b; Bobbio et al., 2005). Tre måneder postoperativt var VO_{2max} redusert med 21 % (Bobbio et al., 2005). Studien har noe høyere reduksjon enn den foreliggende studien, noe som kan skyldes forskjellig måletidspunkt, ulik grad av KOLS og/eller forskjellig størrelse på utvalget. Kushibe et al (2008b) inkluderte også de uten KOLS i sin studie samt graderte KOLS i mild og moderat-alvorlig, i motsetning til Bobbio et al (2005) som kun inkluderte KOLS pasienter. Pasienter med mild KOLS hadde størst reduksjon i VO_{2max} (12 %) sammenlignet med de uten KOLS (9 %) og de med moderat-alvorlig KOLS (10 %) (Kushibe et al., 2008b). Årsaken til at de med moderat-alvorlig KOLS hadde lavere reduksjon enn de med mild KOLS er ifølge Kushibe et al (2008b) ikke avklart. Resultatene samsvarer ikke med resultatene fra den foreliggende studien hvor de uten KOLS hadde høyest reduksjon i VO_{2max} . Dette kan skyldes at Kushibe et al (2008b) gjennomførte postmålingen seks til 12 måneder etter operasjon. Antall pasienter uten KOLS var også langt større enn de med mild og moderat-alvorlig KOLS (70 versus 16 og 14).

En studie har rapportert endring av VO_{2max} ved lobektomi ut i fra antall fjernet lungelapper (Kushibe et al., 2008a). Lobektomi av venstre overlapp resulterte i størst reduksjon (18 %) i VO_{2max} etterfulgt av lobektomi av venstre underlapp (11 %). Dette samsvarer med foreliggende studie hvor lobektomi av venstre overlapp medførte størst reduksjon (24 %). Men i den foreliggende studien var det lobektomi av høyre overlapp som resulterte i nest størst reduksjon (17 %). At den foreliggende studien har generelt større reduksjon i VO_{2max} har mest sannsynlig sammenheng med forskjellig tidspunkt for postmåling samt ulikt størrelse på utvalg. Noe vanskelig å sammenligne studiene grunnet dårlig beskrivelse av hvor mange segmenter som ble fjernet ved venstre overlapp.

5.3.3 Estimert postoperativ lungefunksjon versus observert postoperativ lungefunksjon

Det er ikke funnet tidligere studier som har brukt Bland-Altman plot for å se på overenstemmelsen mellom estimert og observert postoperativ FEV₁, DL_{CO} og VO_{2max}. Den foreliggende studien viser sterkest korrelasjon ved DL_{CO} etterfulgt av FEV₁ og VO_{2max}. Bland-Altman plot viser relativt stor spredning, men god overenstemmelse. VO_{2max} ble underestimert ved over 40 % av forsøkspersonene, hvor ca 20 % ble overestimert. Det var bedre korrelasjon mellom estimert og observert FEV₁ ved lobektomi enn pulmektomi ($r=0,87$ versus $r=0,63$). Det var bedre korrelasjon ved pulmektomi enn lobektomi ved DL_{CO} ($r=0,99$ versus $r=0,68$) og ved VO_{2max} ($r=0,91$ versus $r=0,71$). Ved pulmektomi var det ingen av variablene som var overestimert, alle var mer eller mindre underestimert.

Bland & Altman (1986) hevder at korrelasjon er misledende for å sammenligne to forskjellige målemetoder (her; kalkulert lungefunksjon versus direkte målt lungefunksjon) ettersom «r» måler styrken og ikke overenstemmelsen mellom to variabler.

Flere studier har rapportert god korrelasjon mellom forventet og observert postoperativ lungefunksjon (Pierce, Copland, Sharpe, & Barter, 1994; Zeiher, Gross, Kern, Lanza, & Peterson, 1995; Brunelli, Refai, Salati, Xiume, & Sabbatini, 2007; Bolliger, Wyser, Roser, Soler, & Perruchoud, 1995; Juhl & Frost, 1975). Juhl & Frost (1975) rapporterte god korrelasjon mellom estimert (kalkulert ut i fra antall fjernet segmenter) og observert postoperativ FEV₁ (2-3 måneder postoperativt) ($r=0,82$). Studien har bedre korrelasjon en foreliggende studie, noe som kan skyldes et mindre antall forsøkspersoner i den foreliggende studien samt forskjellig tidspunkt for postmåling. Zeiher et al (1995) rapporterte bedre korrelasjon i FEV₁ ved lobektomi ($r=0,867$) enn ved pulmektomi ($r=0,677$) (Zeiher et al., 1995). Estimert FEV₁ underestimerer observert postoperativ FEV₁ i høyere grad ved pulmektomi enn lobektomi (Zeiher et al., 1995). Studien samsvarer med foreliggende studie. Men kun fem pulmektomipasienter har gjennomført postmålingen i den foreliggende studien, mot 19 i studien til Zeiher et al (1995). Tidspunktet for postmålingen var forskjellig, hvor pasientene i studien til Zeiher et al (1995) utførte postmålingen i gjennomsnitt 8,5 måneder etter lobektomi og 7 måneder etter pulmektomi.

Bolliger et al (1996) og Larsen et al (1997) hevder at estimert permanent funksjonelt tap er overestimert for pulmektomi og lobektomi ved lungefunksjonsmåling alene. Ut i fra antall

segmenter som er fjernet var fallet i FEV₁ mindre enn forventet, noe Larsen et al (1997) forklarer med at svulsten allerede preoperativt mest sannsynlig forårsaker redusert lungefunksjon. DeGraff et al (1965) hevder i sin studie at forholdet mellom redusert VO_{2max} ikke stod i forhold til hvor stor andel av lungen som ble fjernet. Dette bekreftes også av Nezu et al (1998) som trekker frem i sin diskusjon at en tidligere studie har rapportert at postoperativ reduksjon i VO_{2max} etter lobektomi ikke er relatert til antall segmenter som er fjernet.

5.3.4 Subjektiv begrensning ved arbeidsbelastningstest

Dyspnoe var den mest uttalte avbrytelsesårsaken ved alle arbeidsbelastningstestene hos lobektomi- og pulmektomiopererte i den foreliggende studien. Det er rapporter muskulær tretthet i beina som den begrensende faktoren for arbeidsbelastningstesten preoperativt ved lobektomi og pulmektomi (Nezu et al., 1998; Bolliger et al., 1996). Tre og seks måneder postoperativt var dette uendret ved lobektomi, mens ved pulmektomi var dypnoe den mest rapporterte begrensende faktoren (Bolliger et al., 1996; Nezu et al., 1998). Jones et al (2008) rapporterte muskulær tretthet i bein som begrensende faktor før og etter treningsintervensjonen utført etter kirurgi. Pelletier et al (1990) rapporterte at en kombinasjon av dyspnoe og muskulær tretthet i beina var den mest uttalte begrensningen under belastning både ved lobektomi og pulmektomi. I en annen studie med KOLS pasienter var respiratoriske symptomer rapportert som den begrensende faktoren (Bobbio et al., 2005). Den foreliggende studien samsvarer med Bobbio et al (2005), men ikke de andre studiene. De tidligere studiene har gjennomført CPET på ergometersykel fremfor tredemølle, noe som kan medføre større lokal muskulær tretthet (Wasserman et al., 2005). Bruk av tredemølle gir høyere ventilasjon noe som kan være årsaken til at dyspnoe rapporteres som avbrytelsesgrunn i den foreliggende studien (Åstrand et al., 2003). I tillegg har de tidligere studiene ulik størrelse på utvalget og forskjellig tidspunkt for målingene.

5.3.5 Effekt av trening på diffusjonskapasitet og maksimalt oksygenopptak

5.3.5.1 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid

I den foreliggende studien har trening liten eller ingen effekt på DL_{CO}. DL_{CO} økte med 9 % i intervensjonsgruppen, mens kontrollgruppen økte med 6 %. Seks måneder etter operasjon var DL_{CO} signifikant redusert med 12 % og 19 % i henholdsvis intervensjon- og

kontrollgruppen, sammenlignet med den gjennomsnittlige verdien før operasjon. At det ikke ble funnet noen effekt i den foreliggende studien kan skyldes at DL_{CO} ikke er trenbar i tillegg til for lite utvalg.

5.3.5.1.1 Tidligere studier

Søk i pubmed har ikke funnet noen studier som har sett på effekt av trening på DL_{CO} hos nyopererte lungekreftpasienter. Det er derimot funnet en studie som har rapportert effekt på DL_{CO} hos pasienter med KOLS (Degre et al., 1974). Elleve menn trente 25 minutter på sykkel tre dager i uken i seks uker og fem pasienter var i kontrollgruppen (Degre et al., 1974). DL_{CO} før trening var på 56 % av forventet og økte til 57 % av forventet etter fullført intervensjonsperiode. Studien samsvarer med foreliggende studie hvor trening ikke viste effekt på DL_{CO} . Den foreliggende studien hadde høyere DL_{CO} prosent av forventet (70 % i intervensjon og 66 % i kontroll) sammenlignet med studien til Degre et al (1974). I tillegg var ikke studien til Degre et al (1974) på nyopererte lungekreftpasienter, noe som gjør det vanskelig å sammenligne studiene opp mot hverandre.

5.3.5.2 Maksimalt oksygenopptak

I den foreliggende studien hadde intervensjonsgruppen, i motsetning til kontrollgruppen, signifikant økning på 15 % av VO_{2max} . Det var ingen signifikant forskjell i VO_{2max} mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Men vi så en tendens til at kontrollgruppen hadde en høyere VE og VO_{2max} ($L \cdot min^{-1}$) ved baseline. Seks måneder etter kirurgi hadde kontrollgruppen en signifikant reduksjon på 17 % i VO_{2max} ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) sammenlignet med VO_{2max} før operasjon. Intervensjonsgruppen hadde derimot en liten økning (1 %) seks måneder etter operasjon, hvorav 20 uker bestod av trening. Resultatet fra den foreliggende studien tyder på at utholdenhet og funksjonell styrketrening i 20 uker kan forbedre aerob kapasitet hos nyopererte lungekreftpasienter. Utvalget i den foreliggende studien var lite (type to feil) og et større utvalg kunne kanskje vist signifikant forskjell mellom gruppene og ikke bare innad i gruppene. Flere personer i kontrollgruppen hadde trent på egenhånd, hvor tre av personene rapporterte blant annet trening med kyndig veiledning minst to ganger i uken. Disse tre personene hadde også størst økning i VO_{2max} i kontrollgruppen seks måneder etter kirurgi, sammenlignet med perioden rett etter operasjon. To personer i kontrollgruppen har utført pulmektomi og gjennomført siste postmåling, mot en i intervensjonsgruppen.

5.3.5.2.1 Tidligere studier

Det er kun funnet en tidligere studie som har sett på effekt av trening på VO_{2max} hos nyopererte lungekreftpasienter (Jones et al., 2008). Tre studier har sett på effekt av diverse rehabiliteringsopplegg på seks minutters gangtest (Spruit et al., 2006; Cesario et al., 2007; Arbane et al., 2011)

I studien til Jones et al (2008) var intervensjonstiden 14 uker hvor 19 pasienter hadde tre aerobiske sykkeløkter i uken. Den første uken var øktene på 15-20 minutter og økte gradvis til 30-45 minutter med en intensitet på 60 -70 %. Dette resulterte i en ikke-signifikant økning på $1,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ på VO_{2peak} og en økning på $1,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ når pasienter med kjemoterapi ble ekskludert (Jones et al., 2008). Denne studien samsvarer med den foreliggende studien ettersom deltakerne økte VO_{2max} etter trening.

Intervensjonsgruppen i den foreliggende studien hadde en gjennomsnittlig økning i VO_{2max} på $3,51 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, hvor kontrollgruppen økte med $2,34 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Jones et al (2008) hadde ingen kontrollgruppe i sin studie, arbeidsbelastningstesten ble utført på ergometersykel fremfor tredemølle samt kortere intervensjonsperiode. Jones et al (2008) hevder at styrketrening og utholdenhetstrening ser ut til å være den mest optimale kombinasjonen for å forbedre VO_2 hos lungekreftpasienter.

Spruit et al (2006) rapporterte signifikant bedring i seks minutters gangtest og belastning på sykkel etter åtte uker rehabiliteringsprogram med utholdenhet og styrketrening. Spruit et al (2006) hadde ingen kontrollgruppe, VO_{2max} ble estimert, intervensjonsperioden var kort i tillegg til at det var få pasienter inkludert i studien.

Cesario et al (2007) rapporterte signifikant bedring i seks minutters gangtest etter en måneds pulmonal rehabiliteringsprogram rett etter operasjon for lungekreft (Cesario et al., 2007). Pasientene gjennomførte det pulmonale rehabiliteringsprogrammet fem dager i uken rett etter operasjon til maksimalt 20 økter. Det var signifikant forskjell mellom kontroll- og intervensjonsgruppen før og etter operasjon (Cesario et al., 2007). Pasientene i intervensjonsgruppen hadde lavere verdier enn de i kontrollgruppen, noe som kan ha en sammenheng med stor forskjell på antallet i gruppene (25 versus 186). Cesario et al (2007) forklarer ikke hvilke type reseksjon som er blitt utført. Ettersom intervensjonsgruppen (som var valgfri) hadde lavere verdier preoperativt, kan rehabiliteringsprogrammet fungert

bedre da de muligens kan ha hatt et større forbedringspotensial enn de i kontrollgruppen som hadde langt bedre verdier.

En randomisert kontrollert studie rapporterte ingen effekt på seks minutters gangtest etter 12 uker med hjemmetrening (Arbane et al., 2011). Forsøkspersonene i intervensjonsgruppen gjennomgikk mobilitetstrening to ganger daglig fra første til femte dag etter kirurgi. Ved hjemreise fikk de ett styrketreningsprogram som skulle gjennomføres hjemme i tillegg til at de ble oppfordret til å gå turer (Arbane et al., 2011). Studien har relativt dårlig kontroll på treningsintensiteten og om vedkommende gjennomfører treningsprogrammet.

Ettersom metoden i de overnevnte studiene (Spruit et al., 2006; Arbane et al., 2011; Cesario et al., 2007) er annerledes sammenlignet med den foreliggende studien, er det vanskelig å sammenligne studiene.

5.3.6 Praktisk betydning

Resultatene fra den foreliggende studien tyder på at lungefunksjonen etter lobektomi bedres fra fire til seks uker etter operasjon frem til seks måneder etter operasjon. Dette indikerer at lobektomi ikke nødvendigvis har innvirkning på lungefunksjonen i det lange løp. Pulmektomi viser derimot ingen eller liten bedring i lungefunksjon seks måneder etter operasjon. Dette kommer sannsynlig av en større mengde friskt lungevev blir fjernet grunnet svulstens plassering som medfører at hele lungen må fjernes.

Estimering av postoperativ FEV₁, DL_{CO} og VO_{2max} ved å korrigere for antall segmenter som blir fjernet korrelerer godt med observert postoperativ verdi. Det er allikvel enkelte avvik. Zeiher et al (1995) konkluderer i sin studie at det bør tas i bruk CPET ved marginale pasienter, for å vurdere hvor mange segmenter som kan fjernes uten for stor risiko. I den foreliggende studien blir VO_{2max} underestimert i større grad enn overestimert. Dette kan få konsekvenser ved for eksempel å bli feilaktig ekskludert fra kirurgi, spesielt ved pulmektomi hvor pulmektomiingrep blir underestimert i større grad enn ved lobektomiingrep.

Resultatet fra studien viser at utholdenhet og funksjonell styrketrening har effekt på VO_{2max}, men ikke på DL_{CO} hos nyopererte lungekreftpasienter. Resultatene indikerer at

fysisk aktivitet bør implementeres i rehabiliteringen av nyopererte lungekreftpasienter. En økning i VO_{2max} kan ha en meningsfull effekt både psykisk og fysisk hos personer med dårlig almenntilstand, også da med tanke på høy morbiditet etter operasjon.

5.4 Videre forskning

Denne studien er, som tidligere nevnt, en del av FALC-studien som fortsatt pågår og hvor stadig nye pasienter inkluderes. Siden kun fire pasienter i intervensjonsgruppen gjennomgikk kjemoterapi kan det være interessant å undersøke om det kan ha betydning for endring i aerob kapasitet. Er det forskjell i livskvalitet, allmenn helsetilstand og smerte i operasjonssår hos intervensjon- og kontrollgruppen? Et enda større utvalg vil styrke resultatene ytterligere, samt få bedre kunnskap om årsaksforhold til redusert funksjonsnivå etter operasjon. Da vil det også være lettere å gi bedre veiledning til best mulig rehabilitering.

6. Konklusjon

Den foreliggende studien viser at lungekreftpasienter har lavere FEV₁, DL_{CO} og VO_{2max} sammenlignet med friske personer. Lungefunksjon (FEV₁ og DL_{CO}) var signifikant redusert etter pulmektomi og lobektomi. Seks måneder etter lobektomi var lungefunksjonen tilsvarende lungefunksjonen før operasjon, i motsetning til pulmektomi hvor pasientene ikke hadde bedring i lungefunksjon seks måneder etter operasjon.

Trening hadde ingen effekt på DL_{CO} hos nyopererte lungekreftpasienter. Det var ingen signifikante forskjeller i VO_{2max} og VE mellom intervensjon- og kontrollgruppen. I motsetning til kontrollgruppen, hadde intervensjonsgruppen en signifikant økning i VO_{2max} seks måneder etter kirurgi, noe som kan tyde på at utholdenhetstrening og funksjonell styrketrening kan bedre den aerobe kapasiteten hos nyopererte lungekreftpasienter.

Referanser

- Adcock, I. M., Caramori, G., & Barnes, P. J. (2011). Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*, *81*, 265-284.
- American College of Sports Medicine (2010a). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. (vols. 8th ed.) Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins.
- American College of Sports Medicine (2010b). *ACSM's health-related physical fitness assessment manual*. (vols. 3rd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society (1997). Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, *156*, 320-332.
- Andersen, A. H., Vinther, A., Poulsen, L. L., & Møller, A. (2011). Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta Oncologica*, *50*, 307-313.
- Arbane, G., Tropman, D., Jackson, D., & Garrod, R. (2011). Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial. *Lung Cancer*, *71*, 229-234.
- Åstrand, P. O., Rodahl, K., Dahl, H., & Strømme, S. (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.
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F. et al. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *122*, 191-225.
- Balke, B. & Ware, R. W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U.S.Armed.Forces.Med.J.*, *10*, 675-688.
- Barrera, R., Shi, W., Amar, D., Thaler, H. T., Gabovich, N., Bains, M. S. et al. (2005). Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*, *127*, 1977-1983.
- Benzo, R., Kelley, G. A., Recchi, L., Hofman, A., & Sciruba, F. (2007). Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respiratory Medicine*, *101*, 1790-1797.
- Bigeleisen, P. E. (2001). Models of venous admixture. *Adv.Physiol Educ.*, *25*, 159-166.
- 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*, *262*, 2395-2401.

- 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. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *28*, 754-758.
- Bobbio, A., Chetta, A., Internullo, E., Ampollini, L., Carbognani, P., Bettati, S. et al. (2009). Exercise capacity assessment in patients undergoing lung resection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *35*, 419-422.
- Boffetta, P., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Darby, S. C. et al. (1998). Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute*, *90*, 1440-1450.
- Bolliger, C. T., Jordan, P., Soler, M., Stulz, P., Gradel, E., Skarvan, K. et al. (1995). Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, *151*, 1472-1480.
- 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.
- Bolliger, C. T., Soler, M., Stulz, P., Gradel, E., Muller-Brand, J., Elsasser, S. et al. (1994). Evaluation of high-risk lung resection candidates: pulmonary haemodynamics versus exercise testing. A series of five patients. *Respiration*, *61*, 181-186.
- Bolliger, C. T., Wyser, C., Roser, H., Soler, M., & Perruchoud, A. P. (1995). Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest*, *108*, 341-348.
- Bremnes, R. M. & Aasebø, U. (2009). Svulster i luftveiene. In R.Kåresen & E. Wist (Eds.), *Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell* (3 ed., pp. 211-229). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Brennan, P., Hainaut, P., & Boffetta, P. (2011). Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol.*, *12*, 399-408.
- Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C. T., Rocco, G., Sculier, J. P., Varela, G. et al. (2009). 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., Salati, M., Xiume, F., & Sabbatini, A. (2007). Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Annals of Thoracic Surgery*, *83*, 1134-1139.
- 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. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *29*, 567-570.

- Brunelli, A., Sabbatini, A., Xiume', F., Al, R. M., Borri, A., Salati, M. et al. (2005). A model to predict the decline of the forced expiratory volume in one second and the carbon monoxide lung diffusion capacity early after major lung resection. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.*, 4, 61-65.
- Brunelli, A., Xiume, F., Refai, M., Salati, M., Marasco, R., Sciarra, V. et al. (2007). Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest*, 131, 141-147.
- BTS guidelines (2001). BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 56, 89-108.
- Burnham, K. J., Arai, T. J., Dubowitz, D. J., Henderson, A. C., Holverda, S., Buxton, R. B. et al. (2009). Pulmonary perfusion heterogeneity is increased by sustained, heavy exercise in humans. *J.Appl.Physiol*, 107, 1559-1568.
- Calbet, J. A. & Lundby, C. (2009). Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude. *High Alt.Med.Biol.*, 10, 123-134.
- Cancer Registry of Norway (2011). *Cancer in Norway 2009. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Norge; Oslo.
- Cesario, A., Ferri, L., Galetta, D., Pasqua, F., Bonassi, S., Clini, E. et al. (2007). Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 57, 175-180.
- Cooper, C. B. & Storer, T. W. (2001). *Exercise testing and interpretation: a practical approach*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cotes, J. E. (1965). *Lung function: assessment and application in medicine*. Philadelphia: Davis.
- Cotes, J. E., Chinn, D. J., & Miller, M. R. (2006). *Lung function: physiology, measurement and application in medicine*. (vols. 6th ed.) Malden: Blackwell.
- Cross, C. E., Gong, H., Jr., Kurpershoek, C. J., Gillespie, J. R., & Hyde, R. W. (1973). Alterations in distribution of blood flow to the lung's diffusion surfaces during exercise. *J.Clin.Invest*, 52, 414-421.
- De Backer, I. C., Schep, G., Backx, F. J., Vreugdenhil, G., & Kuipers, H. (2009). Resistance training in cancer survivors: a systematic review. *International Journal of Sports Medicine*, 30, 703-712.
- DeGraff, A. C. J., Taylor, H. F., Ord, J. W., Chuang, T. H., & Johnson, R. L. J. (1965). Exercise limitation following extensive pulmonary resection. *J.Clin.Invest*, 44, 1514-1522.
- Degre, S., Sergysels, R., Messin, R., Vandermoten, P., Salhadin, P., Denolin, H. et al. (1974). Hemodynamic responses to physical training in patients with chronic lung disease. *American Review of Respiratory Disease*, 110, 395-402.

- Doyle, C., Kushi, L. H., Byers, T., Courneya, K. S., Demark-Wahnefried, W., Grant, B. et al. (2006). Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J.Clin.*, *56*, 323-353.
- Duncan, G. E., Howley, E. T., & Johnson, B. N. (1997). Applicability of VO₂max criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *29*, 273-278.
- Edvardsen, E., Hansen, B. H., Dyrstad, S. M., Weydal, A., Støa, E., Sætereie, V. et al. (2011). Reference values for cardiorespiratory fitness in a 20 - 85 year old population. The American College of Sports Medicine .
- Ref Type: Abstract
- Egleston, B. L., Meireles, S. I., Flieder, D. B., & Clapper, M. L. (2009). Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Seminars in Oncology*, *36*, 506-515.
- Ferguson, M. K., Little, L., Rizzo, L., Popovich, K. J., Glonek, G. F., Leff, A. et al. (1988). Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *96*, 894-900.
- Ferguson, M. K. & Vigneswaran, W. T. (2008). Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Annals of Thoracic Surgery*, *85*, 1158-1164.
- Forster, R. E. (1957). Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol Rev.*, *37*, 391-452.
- Frost, G., Darnton, A., & Harding, A. H. (2011). The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *Annals of Occupational Hygiene*, *55*, 239-247.
- Gjæver, P. (2008). *Lungesykdommer*. (vols. 2. utg.) Oslo: Universitetsforl.
- Gorlova, O. Y., Weng, S. F., Zhang, Y., Amos, C. I., Spitz, M. R., & Wei, Q. (2008). DNA repair capacity and lung cancer risk in never smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, *17*, 1322-1328.
- Granger, C. L., McDonald, C. F., Berney, S., Chao, C., & Denehy, L. (2011). Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*, *72*, 139-153.
- Hadeli, K. O., Siegel, E. M., Sherrill, D. L., Beck, K. C., & Enright, P. L. (2001). Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest*, *120*, 88-92.
- Handy, J. R., Jr., Asaph, J. W., Skokan, L., Reed, C. E., Koh, S., Brooks, G. et al. (2002). What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest*, *122*, 21-30.
- Haugen, A. (1998). [Lung cancer]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, *118*, 2362-2365.

- Helsedirektoratet (2011). *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge. Resultater fra en kartlegging i 2009-2010*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Hjelde, H., Sundstrom, S., Odegard, A., Hatlinghus, S., Abusland, A. B., & Haaverstad, R. (2010). [Recurrence and survival after surgical treatment of lung cancer]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, *130*, 25-28.
- Hopkins, S. R., Gavin, T. P., Siafakas, N. M., Haseler, L. J., Olfert, I. M., Wagner, H. et al. (1998). Effect of prolonged, heavy exercise on pulmonary gas exchange in athletes. *J.Appl.Physiol*, *85*, 1523-1532.
- Hopkins, S. R., McKenzie, D. C., Schoene, R. B., Glenney, R. W., & Robertson, H. T. (1994). Pulmonary gas exchange during exercise in athletes. I. Ventilation-perfusion mismatch and diffusion limitation. *J.Appl.Physiol*, *77*, 912-917.
- Ito, S., Sasano, H., Sobue, K., Azami, T., Tsuda, T., & Katsuya, H. (2005). The changes in pulmonary capillary blood flow and anatomical dead space during pulmonary resection under one-lung ventilation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *19*, 215-217.
- Johnson, R. L. J., Spicer, W. S., Bishop, J. M., & Forster, R. E. (1960). Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *J.Appl.Physiol*, *15*, 893-902.
- Jones, L. W. (2011). Physical activity and lung cancer survivorship. *Recent Results in Cancer Research*, *186*, 255-274.
- Jones, L. W., Eves, N. D., Peterson, B. L., Garst, J., Crawford, J., West, M. J. et al. (2008). Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study. *Cancer*, *113*, 3430-3439.
- 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*, *116*, 4825-4832.
- Juhl, B. & Frost, N. (1975). A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl*, *57*, 39-45.
- Kabat, G. C. (1996). Aspects of the epidemiology of lung cancer in smokers and nonsmokers in the United States. *Lung Cancer*, *15*, 1-20.
- Kaminsky, D. A., Whitman, T., & Callas, P. W. (2007). DLCO versus DLCO/VA as predictors of pulmonary gas exchange. *Respiratory Medicine*, *101*, 989-994.
- Kelley, M. A., Panettieri, R. A., Jr., & Krupinski, A. V. (1986). Resting single-breath diffusing capacity as a screening test for exercise-induced hypoxemia. *American Journal of Medicine*, *80*, 807-812.

- Korst, R. J., Ginsberg, R. J., Ailawadi, M., Bains, M. S., Downey, R. J., Jr., Rusch, V. W. et al. (1998). Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Annals of Thoracic Surgery*, 66, 898-902.
- Kushibe, K., Kawaguchi, T., Kimura, M., Takahama, M., Tojo, T., & Taniguchi, S. (2008a). 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.
- Kushibe, K., Kawaguchi, T., Kimura, M., Takahama, M., Tojo, T., & Taniguchi, S. (2008b). Exercise capacity after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 7, 398-401.
- Larsen, K. O. (2011). Belastningsundersøkelse for vurdering av kardiopulmonal funksjon. *Hjerteforum*, 24, 17-25.
- 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.
- Lee, D. C., Sui, X., Ortega, F. B., Kim, Y. S., Church, T. S., Winett, R. A. et al. (2011). Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *British Journal of Sports Medicine*, 45, 504-510.
- Lee, G. D. & Dubois, A. B. (1955). Pulmonary capillary blood flow in man. *J. Clin. Invest*, 34, 1380-1390.
- Lee, I. M., Sesso, H. D., & Paffenbarger, R. S., Jr. (1999). Physical activity and risk of lung cancer. *International Journal of Epidemiology*, 28, 620-625.
- Leitzmann, M. F., Koebnick, C., Abnet, C. C., Freedman, N. D., Park, Y., Hollenbeck, A. et al. (2009). Prospective study of physical activity and lung cancer by histologic type in current, former, and never smokers. *American Journal of Epidemiology*, 169, 542-553.
- Loewen, G. M., Watson, D., Kohman, L., Herndon, J. E., Shennib, H., Kernstine, K. et al. (2007). Preoperative exercise Vo₂ measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J. Thorac. Oncol.*, 2, 619-625.
- 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.
- Marrades, R. M., Diaz, O., Roca, J., Campistol, J. M., Torregrosa, J. V., Barbera, J. A. et al. (1997). Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 155, 236-241.
- McArdle, W. D., Katch, V. L., & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. (vols. 7th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- 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.
- Mohsenifar, Z., Ross, M. D., Waxman, A., Goldbach, P., & Koerner, S. K. (1985). Changes in distribution of lung perfusion and ventilation at rest and during maximal exercise. *Chest*, 87, 359-362.
- National Heart Lung and Blood Institute (28-11-2011). The Respiratory System. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hlw/system.html>
- Neder, J. A., Andreoni, S., Peres, C., & Nery, L. E. (1999). Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32, 729-737.
- 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.
- Oga, T., Nishimura, K., Tsukino, M., Sato, S., & Hajiro, T. (2003). Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 167, 544-549.
- Owens, G. R., Rogers, R. M., Pennock, B. E., & Levin, D. (1984). The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 310, 1218-1221.
- Panos, R. J. & Eschenbacher, W. (2009). Exertional desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.*, 6, 478-487.
- Pate, R. R. & Kriska, A. (1984). Physiological basis of the sex difference in cardiorespiratory endurance. *Sports Medicine*, 1, 87-98.
- Pauwels, R. A., Buist, A. S., Calverley, P. M., Jenkins, C. R., & Hurd, S. S. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 163, 1256-1276.
- Peddle-McIntyre, C. J., Bell, G., Fenton, D., McCargar, L., & Courneya, K. S. (2011). Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors. *Lung Cancer*.
- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R. et al. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26, 948-968.
- Pelletier, C., Lapointe, L., & LeBlanc, P. (1990). Effects of lung resection on pulmonary function and exercise capacity. *Thorax*, 45, 497-502.
- Pershagen, G., Akerblom, G., Axelson, O., Clavensjo, B., Damber, L., Desai, G. et al. (1994). Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *New England Journal of Medicine*, 330, 159-164.

- Pierce, A. K., Taylor, H. F., Archer, R. K., & Miller, W. F. (1964). Responses to exercise training in patients with emphysema. *Archives of Internal Medicine*, *113*, 28-36.
- Pierce, R. J., Copland, J. M., Sharpe, K., & Barter, C. E. (1994). Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, *150*, 947-955.
- Rampulla, C., Marconi, C., Beulcke, G., & Amaducci, S. (1976). Correlations between lung-transfer factor, ventilation, and cardiac output during exercise. *Respiration*, *33*, 405-415.
- Ries, A. L., Bauldoff, G. S., Carlin, B. W., Casaburi, R., Emery, C. F., Mahler, D. A. et al. (2007). Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *131*, 4S-42S.
- Ries, A. L., Farrow, J. T., & Clausen, J. L. (1988). Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, *93*, 454-459.
- Rostad, H., Naalsund, A., Norstein, J., Jacobsen, R., & Aalokken, T. M. (2002). [Is the treatment of lung cancer in Norway adequate?]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, *122*, 2258-2262.
- Rostad, H., Naalsund, A., Strand, T. E., Jacobsen, R., Talleraas, O., & Norstein, J. (2005). Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *27*, 325-328.
- Safrit, M. J., Glaucia, C. M., Hooper, L. M., Patterson, P., & Ehlert, S. A. (1988). The validity generalization of distance run tests. *Canadian Journal of Sport Sciences*, *13*, 188-196.
- Sagerup, C. M., Smastuen, M., Johannesen, T. B., Helland, A., & Brustugun, O. T. (2011). Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. *Thorax*, *66*, 301-307.
- Samet, J. M. (1991). Health benefits of smoking cessation. *Clinics in Chest Medicine*, *12*, 669-679.
- Sand, O., Haug, E., Sjaastad, Ø. V., & Toverud, K. C. (2001). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Sethi, T. (1997). Science, medicine, and the future. Lung cancer. *BMJ*, *314*, 652-655.
- Sider, L. (1990). Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. *Radiologic Clinics of North America*, *28*, 583-597.
- Sinner, P., Folsom, A. R., Harnack, L., Eberly, L. E., & Schmitz, K. H. (2006). The association of physical activity with lung cancer incidence in a cohort of older women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, *15*, 2359-2363.

- Solberg, S. (2010). Norsk Thoraxkirurgisk Forenings Thoraxregister. www.legeforeningen.no/thorax
- Spiro, S. G., Gould, M. K., & Colice, G. L. (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, *132*, 149S-160S.
- Spruit, M. A., Janssen, P. P., Willemsen, S. C., Hochstenbag, M. M., & Wouters, E. F. (2006). Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer*, *52*, 257-260.
- Strand, T. E., Bartnes, K., & Rostad, H. (2012). National trends in lung cancer surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.
- 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.
- Sue, D. Y., Oren, A., Hansen, J. E., & Wasserman, K. (1987). Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *New England Journal of Medicine*, *316*, 1301-1306.
- Sui, X., Lee, D. C., Matthews, C. E., Adams, S. A., Hebert, J. R., Church, T. S. et al. (2010). Influence of cardiorespiratory fitness on lung cancer mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *42*, 872-878.
- Tardon, A., Lee, W. J., Delgado-Rodriguez, M., Dosemeci, M., Albanes, D., Hoover, R. et al. (2005). Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes and Control*, *16*, 389-397.
- Thomas, J. R., Nelson, J. K., & Silverman, S. J. (2005). *Research methods in physical activity*. (5th ed. ed.) Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Thorsen, L., Skovlund, E., Stromme, S. B., Hornslien, K., Dahl, A. A., & Fossa, S. D. (2005). Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *23*, 2378-2388.
- Thune, I. & Lund, E. (1997). The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women. *International Journal of Cancer*, *70*, 57-62.
- Thune, I. & Smeland, S. (2000). [Can physical activity prevent cancer?]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, *120*, 3296-3301.
- Tsim, S., O'Dowd, C. A., Milroy, R., & Davidson, S. (2010). Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respiratory Medicine*, *104*, 1767-1774.

- Varela, G., Brunelli, A., Rocco, G., Marasco, R., Jimenez, M. F., Sciarra, V. et al. (2006). Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 30, 644-648.
- Vineis, P., Airoldi, L., Veglia, F., Olgiati, L., Pastorelli, R., Autrup, H. et al. (2005). Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ*, 330, 277.
- Wang, J. S., Abboud, R. T., Evans, K. G., Finley, R. J., & Graham, B. L. (2000). Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 162, 1435-1444.
- Wang, J. S., Abboud, R. T., & Wang, L. M. (2006). Effect of lung resection on exercise capacity and on carbon monoxide diffusing capacity during exercise. *Chest*, 129, 863-872.
- Wasserman, K. (1997). Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest*, 112, 1091-1101.
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp, B. J. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. (vols. 4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- West, J. B. (2008). *Respiratory physiology: the essentials*. (vols. 8th ed.) Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- 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.
- World Cancer Research Found American Institute of Cancer Research (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer. A global perspective*. Washington D.C.: American Institute for Cancer Research.
- Yano, T., Haro, A., Shikada, Y., Maruyama, R., & Maehara, Y. (2011). Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int.J.Clin.Oncol.*, 16, 287-293.
- Zavorsky, G. S., Wilson, B., Harris, J. K., Kim, D. J., Carli, F., & Mayo, N. E. (2010). Pulmonary diffusion and aerobic capacity: is there a relation? Does obesity matter? *Acta Physiol (Oxf)*, 198, 499-507.
- Zeiber, B. G., Gross, T. J., Kern, J. A., Lanza, L. A., & Peterson, M. W. (1995). Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest*, 108, 68-72.

Tabelloversikt

Tabell 2.1: Fysiologiske og patologiske endringer som kan påvirke diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) (Macintyre et al., 2005).	19
Tabell 2.2: Oversikt over studier som viser endring i lungefunksjon fra før til etter operasjon hos lungekreftpasienter.....	23
Tabell 2.3: Forventet maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) hos norske kvinner og menn fordelt på ulike alderstrinn (Edvardsen et al., 2011). Verdiene er representert som gjennomsnitt \pm SD.	26
Tabell 2.4: Oversikt over måling av maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) på opererte lungekreftpasienter.	28
Tabell 3.1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier	43
Tabell 4.1: Pasientkarakteristikk presentert som gjennomsnitt \pm SD.....	49
Tabell 4.2: Kartlegging over endring i lungefunksjonen og maksimalt oksygenopptak fra før til etter operasjon ved lobektomi ($n=43$).	52
Tabell 4.3: Kartlegging over endring i lungefunksjonen og maksimalt oksygenopptak fra før til etter operasjon ved pulmektomi ($n=8$).	52
Tabell 4.4: Endringer i de fysiologiske målevariablene i kontroll- og intervensjonsgruppen fra før operasjon, 4-6 uker etter operasjon og 6 måneder etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt \pm SD.	58
Tabell 4.5: Avbrytelsesårsaker under belastningstest preoperativt, 4-6 uker postoperativt og 6 måneder postoperativt fordelt på antall personer med prosent i parentes.	60

Figuroversikt

Figur 2.1: Oversikt over lungenes plassering og struktur (A), samt forstørret visning av bronkiolene, alveolene og kapillærene (B). Gassutvekslingen mellom kapillærene og alveolene (C), karbondioksid (CO ₂) ut og oksygen (O ₂) inn i kapillærene (National Heart Lung and Blood Institute, 2011).....	13
Figur 2.2: Fordeling av lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), Inspiratorisk reservevolum (IRV), tidevolum (V _t), ekspiratorisk reservevolum (ERV), residual volum (RV), inspiratorisk kapasitet (IC), funksjonell residualkapasitet (FRC) og inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) (Cotes et al., 2006).....	14
Figur 2.3: Frisk alveole med normal ventilasjon-perfusjon (V/Q)(A), ødelagt alveole med shunt (B) og en frisk alveole, men med dårlig kapillær og dødrom (C) (Bigeleisen, 2001).....	15
Figur 2.4: Sammenligning av de ulike flow-volum kurvene hvor kurvens fasong gir en kvalitativ vurdering av lungefunksjonen. Volum er angitt på x-aksen og flow (hastighet) er angitt på y-aksen (Ali, Summer, & Levitzky, 2005).....	18
Figur 2.5: Måling av diffusjonskapasiteten og statisk lungevolum med "single-breath" fortynningsmetoden hvor helium eller metan brukes som kontrollgass, og karbonmonoksid som diffusjonsgass (Hentet fra Giæver (2008)).....	20
Figur 2.6: Lokalisering av «forstyrrelser» i det kardiopulmonale systemet grunnet ulike sykdomsstadier (Wasserman et al., 2005).	25
Figur 2.7: Skjema for vurdering av type lungereseksjon pasienten vil kunne tåle å gjennomføre. Forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund (FEV ₁), diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL _{CO}), høyest målt oksygenopptak (VO ₂ peak) og forventet postoperative verdier (ppo) for FEV ₁ og DL _{CO} (Brunelli et al., 2009).	34
Figur 3.1: Tidslinje for prosjektet fra påvist lungekreft til intervensjon slutt.	41
Figur 3.2: Flytskjema over deltakelse i studien.	42
Figur 3.3: Gjennomførelse av diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid ved "single-breath"- metoden (Cotes, 1965).	46
Figur 4.1: Endring av lungefunksjon (FEV ₁ , FVC, MVV og DL _{CO}) før operasjon, fire til seks uker etter og seks måneder etter lobektomi (■) og pulmektomi (●). *p<0,05 og **p<0,01 sammenlignet med forrige test, #p<0,05 og ##p<0,01 sammenlignet med pre operative verdier.....	54
Figur 4.2: Endring av VO _{2max} i prosent av forventet verdi (L·min ⁻¹ og ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹) preoperativt, 4-6 uker postoperativt og 6 måneder postoperativt i kontrollgruppen (▲) og intervensjonsgruppen (◆). *p<0,05 og **p<0,01 sammenlignet med forrige test, #p<0,05 og ##p<0,01 sammenlignet med preoperative verdier.	59

Forkortelser

a-vO ₂	Differansen på alveolært og venøst blod
BMI	Kroppsmasse relativ til kroppshøyde (kg/m ²)
BT	Blodtrykk (mmHg)
CO	Karbonmonoksid
CO ₂	Karbondioksid
CPET	cardio-pulmonary exercise testing
DL _{CO}	Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹)
DNA	Deoksyribonukleinsyre
EKG	Elektrokardiografi
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekund av utpust (L)
FVC	Forsert vitalkapasitet (L)
Hb	Hemoglobin
[Hb]	Hemoglobinkonsentrasjon
HF	Hjertefrekvens (s·min ⁻¹)
HF _{max}	Maksimal hjertefrekvens (s·min ⁻¹)
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
[La ⁻¹]	Laktatkonsentrasjon (mmol·L ⁻¹)

Forkortelser

$L \cdot \text{min}^{-1}$	Liter per minutt
$\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Milliliter per kilo kroppsvekt per minutt
$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}$	Milliliter per min per millimeter kvikksølv
mmHg	Millimeter kvikksølv
RER	Respiratorisk utvekslingsratio (CO_2/VO_2)
RV	Residualvolum, mengde luft i lungene etter max ekspirasjon
SD	Standardavvik
VA	Alvolært volum
VATS	Video-assistert thorakotomi
VE/VCO_2	Ventilasjonsekvivalent for karbondioksidavgivelse
VO_2	Oksygenopptak
$\text{VO}_{2\text{max}}$	Maksimalt oksygenopptak ($L \cdot \text{min}^{-1}$ eller $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
$\text{VO}_{2\text{peak}}$	Høyest målt oksygenopptak ($L \cdot \text{min}^{-1}$ eller $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
VT	Ventilatorisk terskel

Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning Etisk komité

Vedlegg 2: Informasjonsskriv med samtykkeskjema for trening og kontroll

Vedlegg 3: Informasjonsskriv med samtykkeskjema for kartlegging

Vedlegg 4: Testprotokoll på tredemølle (Modifisert Balke protokoll)



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Stipendiat Elisabeth Edvardsen
Norges idrettshøgskole
Pb 4014 Ullevål stadion
0806 Oslo

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

Telefon: 22 84 46 66

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

E-post: 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 fordelene med å få ny kunnskap om rehabilitering av denne pasientgruppen.

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

Vedtak:

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

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

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

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/referansenummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)
Professor
Leder

Jørgen Hardang
Komitésekretær

Kopi: o.h.skjonsberg@medisin.uio.no, godkjenning@rikshospitalet.no



Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

Kardiorespiratorisk form og effekt av rehabilitering etter operasjon for lungekreft

Bakgrunn og hensikt

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

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

Hva innebærer studien?

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

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

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



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

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

Mulige fordeler og ulemper

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

Hva skjer med informasjonen om deg

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

Frivillig deltakelse

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

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



Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

Signert av prosjektdeltaker

Dato

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

Prosjektleder

Dato



Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

Kardiorespiratorisk form før og etter operasjon for lungekreft

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie som har til hensikt å undersøke forandring i lungefunksjon, fysisk form og aktivitetsnivå etter operasjon for lungekreft.

Du er nå under vurdering eller vurdert til operasjon for lungekreft, planlagt gjennomført en av de nærmeste dagene. Operasjonen vil medføre endring i lungefunksjonen din, samt evnen til å mette blodet med oksygen. Dette kan påvirke pusten og kondisjonen etter operasjonen. Man har imidlertid liten kunnskap om sammenhengen mellom mengde lungevev som må fjernes og tap av lungefunksjon. I tillegg vet vi lite om hvordan en slik operasjon påvirker den fysiske formen.

Derfor ønsker vi å invitere deg til deltakelse i et forskningsprosjekt som går ut på å studere endringer i lungefunksjon og kondisjon etter operasjon, samt kartlegge aktivitetsnivå etter operasjon. Det er Oslo Universitetssykehus som er ansvarlig for studien. Den gjennomføres i samarbeid med Norges idrettshøgskole.

Hva innebærer studien?

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

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

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

Mulige fordeler og ulemper

Fordelen ved deltakelse i studien er at helsetilstanden din vil bli grundig fulgt opp fra før til 6 mnd etter operasjon. Du vil få god innsikt i egen helsesituasjon gjennom behandlingen. Hvis man i løpet av studien skulle avdekke uforutsette medisinske funn, vil legen din bli informert umiddelbart, og adekvat behandling vil straks bli igangsatt. Erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre i samme situasjon.

Hva skjer med informasjonen om deg

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

Frivillig deltakelse

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

Studien ledes av Elisabeth Edvardsen i samarbeid med professor Ole Henning Skjønberg og Seksjonsoverlege Fredrik Borchsenius på Lungemedisinsk avdeling.

Dersom du har spørsmål til studien eller senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte prosjektleder Elisabeth Edvardsen på tlf 452 66 452 eller 922 09 595.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

Signert av prosjektdeltaker

Dato

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

Prosjektleder

Dato

Modifisert Balke-protokoll til belastningstest på tredemølle

Trinn	Antall minutter	Stignings-grad (%)	Hastighet (km·t ⁻¹)			
Tilvenning	2-7	0	Gradvis opp til startbelastning			
1	1	4	4,8	3,8	2,8	1,8
2	1	6	4,8	3,8	2,8	1,8
3	1	8	4,8	3,8	2,8	1,8
4	1	10	4,8	3,8	2,8	1,8
5	1	12	4,8	3,8	2,8	1,8
6	1	14	4,8	3,8	2,8	1,8
7	1	16	4,8	3,8	2,8	1,8
8	1	18	4,8	3,8	2,8	1,8
9	1	20	4,8	3,8	2,8	1,8
10	1	20	5,3	4,3	3,3	2,3
11	1	20	5,8	5,3	3,8	2,8
12	1	20	6,3	5,8	4,3	3,3
13	1	20	6,8	6,3	4,8	3,8
14	1	20	7,3	6,8	5,3	
15	1	20	7,8			
16	1	20	8,3			

