

Hedda Thormodsen

Langtidseffekten av lungekirurgi og en 20 ukers treningsintervensjon på lungefunksjon og livskvalitet

En longitudinell oppfølgingsstudie av langtidsoverlevende lungekreftpasienter, FALC2

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2017

Abstract

Background: The number of lung cancer incidents is increasing, where 80-90% is due to cigarette smoking. Surgery is the best option for curing the patient, but may severely reduce the patient's pulmonary function and quality of life (QOL). The knowledge about long-term development of pulmonary function and QOL is however absent in this patient population. The aim of this study was to look at the long-term effect of surgery regarding pulmonary function and QOL. In addition we investigated the long-term effect of a training intervention, on pulmonary function and QOL.

Method: Thirty-four (19 woman) 5-year non-small lung cancer survivors were included in a long-term follow-up after participation in a randomized controlled exercise training study. As previously performed, spirometry (FEV_1) and diffusion capacity of carbone monoxide (DL_{CO}) were measured. Questionnaires regarding physical and mental QOL (SF-36) and anxiety and depression (HADS) were completed.

Results: Surgery led to a reduction in FEV_1 and DL_{CO} of 13% ($p=0,01$ and 19% ($p=0,01$) 4-6 weeks after surgery. After five years the pulmonary function were increased; FEV_1 and DL_{CO} only 9% ($p=0,01$) and 5% ($p=0,34$) lower than preoperative-values. No significant difference was found between the training-and the controlgroup at five-year follow-up (FEV_1 , $p=0,95$ and DL_{CO} , $p=0,66$). After surgery the physical component summery score (PCS) and the mental component summery score (MCS) did not change ($p=0,11$ and $p=0,99$). After five years, the PCS is lower than preoperative levels while the MCS is higher, but not significant ($p=0,26$ and $p=0,18$). The patients have a low degree of anxiety and depression before surgery, and throughout the five-year follow-up. No significant difference was found between the training-and control-group after five years in PCS ($p=0,25$) or MCS ($p=0,71$). A moderate correlation between DL_{CO} and MCS were found at the five-year follow-up ($r=0,45$).

Conclusion: Long-term lung-cancer survivors increase their pulmonary function gradually over time, however not back to preoperative values. The QOL does not change significantly throughout the follow-up. The training intervention did not have significant impact on pulmonary function or QOL in the long run. A moderate correlation between higher DL_{CO} and better MCS was found. More long-term follow-ups with a higher number of patients are needed to investigate these findings.

Sammendrag

Bakgrunn: Antallet lungekreftpasienter er økende, hvor 80-90% av tilfellene skyldes sigarettøyking. Kirurgi er den beste behandlingen for overlevelse, men kan medføre alvorlig reduksjon i både lungefunksjon og livskvalitet. Lungekreftpasienter er den pasientgruppen som rapporterer dårligst livskvalitet blant kreftpasienter. Det er begrenset med informasjon om utvikling av lungefunksjon og livskvalitet over lengre tid for langtids overlevende. Hensikten med studien var å undersøke langtidseffekten av kirurgi samt langtidseffekten av en høyintensiv-treningsintervensjon på lungefunksjon og livskvalitet.

Metode: Trettifire (19 kvinner) lungekreftpasienter ($5 \pm 0,9$ år) deltok i en langtidsoppfølging av en randomisert kontrollert treningsstudie. Spirometri (FEV_1) og diffusjonskapasitet (DL_{CO}) ble målt. I tillegg fylte pasientene ut spørreskjema om fysisk og mental livskvalitet (SF-36) og angst og depresjon (HADS).

Resultat: Effekten av kirurgi førte til en reduksjon i FEV_1 og DL_{CO} på 13% ($p=0,01$) og 19% ($p=0,01$) 4-6 uker etter kirurgi. Etter fem år har lungefunksjonen gradvis økt hvor verdiene nå er 9% ($p=0,01$) og 5% ($p=0,34$) lavere enn preoperative verdier. Det var ingen signifikant forskjell mellom trening- og kontrollgruppen ved fem års oppfølgingen i FEV_1 ($p=0,95$) eller DL_{CO} ($p=0,66$). Etter kirurgi var det ingen signifikante endringer i den fysiske eller mentale funksjonen ($p=0,11$ og $p=0,99$). Fem år etter har den fysiske og mentale funksjonen gradvis økt, men ingen signifikante forandringer har forekommet ($p=0,26$ og $p=0,18$). Pasientene har lav grad av angst og depresjon. Det var ingen signifikante forskjeller mellom trening- og kontrollgruppen i fysisk ($p=0,25$) eller mental ($p=0,71$) funksjon fem år etter kirurgi. En moderat korrelasjon ble funnet mellom DL_{CO} og mental funksjon ($r=0,45$).

Konklusjon: Langtidsoverlevende lungekreftpasienter har en gradvis økning i lungefunksjon, men verdiene når ikke tilbake til preoperative verdier. Det er ingen signifikant forskjell i livskvalitet ilt fem år. Treningsintervensjonen har ikke hatt noe signifikant påvirkning på verken livskvalitet eller lungefunksjon fem år etter kirurgi. Det ble funnet en moderat korrelasjon mellom høyere DL_{CO} og bedre mental funksjon. Flere langtidsoppfølginger med ett høyere antall pasienter trengs, for å kunne underbygge funnene gjort i den foreliggende studien.

Forord

Da var jeg kommet så langt, at min berømte takketale skal skrives. ”Jeg skal aldri ta master” sa jeg da jeg var ferdig med bacheloren, og nå har jeg fullført! For et år dette har vært, jeg er så uendelig glad for alt jeg har fått oppleve og lært, og alle menneskene jeg har fått lov å møte. Dere har gjort at denne prosessen ble fantastisk!

Jeg vil gjerne starte å takke min hovedveileder, Elisabeth Edvardsen. For en dame du er! Tusen takk for all kunnskap, erfaringer og opplevelser du har gitt meg. Tusen takk for at du har utfordret meg, jeg kunne virkelig ikke bedt om en bedre veileder!

Min biveileder, Sigmund Anderssen, takk for at du alltid kommer med gode råd, et smil på lur og en vinkende hånd. Jeg setter stor pris på det!

En stor takk til pasientene som har vært med i prosjektet! Dere er noen tøffinger, som jeg beundrer. Dere fortjener en klapp på skulderen!

En stor takk til medstudenter på Idrettshøgskolen, som jeg har delt mange gode minner med. Dere vet alle hvem dere er, og dere er rå! En ekstra stor takk til Mari Offenbergh, min ”partner in crime”, som har deltatt i de fleste av mine opp og nedturer. Vi har hatt det tøft sammen, men det skal sies at vi har ledd en hel del også! Tusen takk, solstråle!

Familien min, både store og små, hva skulle jeg gjort uten dere? Tusen takk for at dere alltid kommer med gode råd, gir uendelig gode klemmer og for at dere alltid har troen på at ting ordner seg! Jeg setter uendelig stor pris på dere, og jeg elsker å komme hjem på Sotra til dere<3

En stor takk går til mine fine Celina, Ida, Tuva og Oda. Tusen takk for at dere har dratt meg ut av masterboblen innimellom, og fått meg til å le slik som bare vi kan <3

Tilslutt, Daniel min kjære! Hva skulle jeg har gjort uten deg? Tusen takk for at du alltid får meg til å le, når jeg egentlig bare vil grine. Du er en stor motivator og jeg setter uendelig pris på all støtte du har gitt meg. Du har en helt spesiell plass i hjertet mitt <3

Til minne om ”Texasen” <3

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Sammendrag	4
Innholdsfortegnelse	6
Figuroversikt	9
Tabelloversikt.....	10
Begrepsavklaring	11
1. Introduksjon.....	12
2. Teori.....	14
2.1 Lungenes oppbygning og funksjon	14
2.1.1 Anatomi.....	14
2.1.2 De ulike lungevolumene	15
2.2 Lungefunksjon.....	16
2.2.1 Spirometri	16
2.2.2 Diffusjonskapasiteten av oksygen over alveolemembranen	18
2.3 Kreft	19
2.3.1 Ikke-småcellet lungekreft	19
2.3.2 Risikofaktorer for utvikling av lungekreft	21
2.3.3 Symptomer på lungekreft	21
2.3.4 Stadielinndeling	22
2.3.5 Behandling	22
2.3.5.1 Kirurgi.....	22
2.3.5.2 Stråle- og cellegiftbehandling	23
2.3.6 Preoperativ vurdering	23
2.4 Livskvalitet.....	25
2.4.1 Livskvalitet på langsikt	26
2.4.2 Lungefunksjon og livskvalitet.....	29
2.4.3 Fysisk form og livskvalitet	29
3. Metode	31
3.1 Design og utvalg	31

3.2	Testprosedyrer og målemetoder	32
3.2.1	Antropometriske målinger	32
3.2.2	Forberedelse til test	32
3.2.3	Lungefunksjonsmålinger	33
3.2.3.1	Spirometri	33
3.2.3.2	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid i lungene	34
3.2.4	Belastning på tredemølle	35
3.3	Intervensjonen	35
3.4	Spørreskjema	36
3.4.1	Short Form 36 (SF-36)	36
3.4.2	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	37
3.5	Statistikk	37
3.6	Etiske betraktninger	37
4.	Resultater	39
4.1	Utvalg	39
4.2	Effekt av kirurgi på lungefunksjon	41
4.3	Effekt av kirurgi på livskvalitet	43
4.3.1	Short Form 36	43
4.3.2	Hospital Anxiety and Depression Scale	44
4.4	Effekt av trening på lungefunksjon	45
4.5	Effekt av trening på livskvalitet	47
4.5.1	Fysisk og mental funksjon fra SF-36	47
4.5.2	Angst og depresjon fra HADS	47
4.6	Sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet	49
5.	Diskusjon	50
5.1	Hovedfunn	50
5.2	Diskusjon av metode	50
5.2.1	Representativitet	50
5.2.2	Design	51
5.2.3	Forsøksprosedyre	51
5.2.4	Målemetoder	52
5.2.4.1	Spørreskjema	52
5.3	Diskusjon av resultater	52
5.3.1	Lungefunksjon	52

5.3.2	Effekt av kirurgi på FEV ₁	53
5.3.2.1	Internasjonale studier	54
5.3.3	Effekt av kirurgi på DL _{CO}	54
5.3.3.1	Internasjonale studier	55
5.3.4	Effekt av trening på lungekapasiteten	56
5.3.4.1	Tidligere studier	57
5.3.5	Livskvalitet	58
5.3.5.1	Effekt av kirurgi på fysisk livskvalitet (SF-36)	58
5.3.5.2	Effekt av kirurgi på mental funksjon (SF-36)	59
5.3.5.3	Internasjonale studier om livskvalitet og kirurgi	60
5.3.5.4	Andre kreftpasienter	60
5.3.6	Effekt av trening på livskvalitet.....	61
5.3.6.1	Trening og fysisk livskvalitet.....	61
5.3.6.2	Trening og mental livskvalitet	62
5.3.6.3	Tidligere studier	62
5.3.7	Tiltak.....	64
5.4	Sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet.....	64
5.5	Videre forskning.....	65
6.	Konklusjon	66
	Referanser:	67
	Vedlegg.....	81

Figuroversikt

Figur 1: Fordeling av lungevolum.	15
Figur 2: ”Flow-volume” kurver for ulike tilstander.	17
Figur 3: Lungenes plassering, struktur og egenskaper	18
Figur 4: Flow-chart for vurdering om pasient er egnet for lunge reseksjon.....	24
Figur 5: Tidslinje for studieforløpet.	32
Figur 6: Prosedyren for spirometri.	34
Figur 7: Prosedyre for diffusjonskapasitet.	35
Figur 8: Flytskjema over deltakelse i hele studieforløpet.	40
Figur 9: Prosent endring i lungefunksjon ved ulike måletidspunkt.....	42
Figur 10: Gjennomsnittlig poengsum i SF-36.	43
Figur 11: Prosent endring av lungefunksjon mellom trening-og kontrollgruppen.....	46
Figur 12: Gjennomsnittlig poengsum i SF-36 hos trening-og kontrollgruppen.....	47
Figur 13: Sammenheng mellom lungefunksjon (FEV_1 og DL_{CO}) og livskvalitet (SF-36) hos pasientene fem år etter operasjon.....	49

Tabelloversikt

Tabell 1: Oversikt over studier som har undersøkt livskvalitet hos opererte lungekreftpasienter.	28
Tabell 2: Pasientkarakteristikker før kirurgi for alle pasienter, før kirurgi for de avdøde, før kirurgi for langtidsoverlevende pasienter og fem år etter kirurgi for langtidsoverlevende pasienter.....	41
Tabell 3: Prosent av forventet verdier i lungefunksjon (FEV ₁ , FVC og DL _{CO}).....	42
Tabell 4: Poengsum og kategori av angst og depresjon ved de ulike måletidspunktene fra HADS.....	44
Tabell 5: Lungefunksjon presentert som prosent av forventet og differanse mellom trening og kontrollgruppen fra før intervensjon til fem år etter operasjon.....	45
Tabell 6: Poengsum og grad av angst og depresjon fra HADS hos pasientene i trening og kontrollgruppen før intervensjon, etter intervensjon og fem år etter kirurgi.....	48

Begrepsavklaring

BMI	Body mass index
CO ₂	Karbonmonoksid
CPET	Cardio pulmonary exercise test
DL _{CO}	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid i lungene (mmol•kPa ⁻¹ •min ⁻¹)
ERS	European Society for Thoracic Surgery
FALC	Fitness, Activity and Lung Cancer study
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk ventilasjon på ett sekund (L)
FVC	Forsert ventilatorisk kapasitet (L)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hemoglobin
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
[La]	Blodlaktatkonsentrasjon
MVV	Maksimal ventilatorisk ventilasjon
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
O ₂	Oksygen
RCT	Randomisert kontrollert studie
RV	Residual volum
SF-36	Short Form 36
TLC	Total lungekapasitet
TNM- systemet	Tumor/lymfe/ metastase-systemet
VO _{2max}	Maksimalt oksygenopptak

1. Introduksjon

Hvert år rammes mer enn 1,6 millioner mennesker av lungekreft på verdensbasis, og prevalensen er økende (Granger, McDonald, Berney, Chao, & Denehy, 2011). I Norge blir det diagnostisert cirka 3000 nye tilfeller hvert år, og lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste blant kvinner (Cancer Registry of Norway, 2015). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv, hvor så mange som 85% av pasientene dør før det er gått fem år (Cancer Registry of Norway, 2015). Det skyldes hovedsakelig at kreftformen oppdages for sent slik at den har spredd seg til andre organer. I tillegg er mange av pasientene eldre med nedsatt helse, flere får tilbakefall og behandlingsformen er risikofylt (Cancer Registry of Norway, 2015; Strand, Bartnes, & Rostad, 2012). Kirurgi øker imidlertid overlevelsen betraktelig, hvor man enten fjerner hele den kreftrammede lungen eller den delen som er angrepet (Saeed & Anderson, 2011). Dette medfører i de fleste tilfeller redusert lungefunksjon, og funksjonsnedsettelse (Edvardsen, Anderssen, Borchsenius, & Skjøsberg, 2015), hvilket kan være spesielt dramatisk for de pasientene som allerede har utviklet KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) og hjerte- og karsykdom på grunn av langvarig sigarettøyking (Bobbio et al., 2005). Dårlig pust og lavt funksjonsnivå innskrenker bevegelsesfriheten og kan redusere pasientenes livskvalitet (Clark et al., 2008; Granger et al., 2011). Sammenlignet med andre kreftrammede er lungekreftpasienter den pasientgruppen som rapporterer dårligst livskvalitet, hvor nedsatt lungefunksjon og dyspne (tungpusthet) anses som de viktigste faktorene (Clark et al., 2008; Handy et al., 2002; Sarna et al., 2002).

For fem år siden gjennomførte Oslo universitetssykehus i samarbeid med Norges idrettshøgskole (NIH) en longitudinell prospektiv studie (Edvardsen et al., 2015) og en randomisert kontrollert studie (Fitness, Activity and Lung Cancer study, FALC) (Edvardsen et al., 2014). Hensikten var å undersøke effekten av kirurgi samt effekten av et 20 ukers høyintensivt treningsprogram på blant annet lungefunksjon og livskvalitet hos opererte lungekreftpasienter. I den prospektive studien fant man at de fleste pasienter opplever fall i lungefunksjon og livskvalitet som følge av kirurgi, og den synes ikke å bedres etter seks måneder (Edvardsen et al., 2015). I treningsstudien så man en signifikant bedring i diffusjonskapasiteten i lungene (DLco) i tillegg til økt livskvaliteten hos pasientene som trente (Edvardsen et al., 2014). Det er således gode

holdepunkter for at regelmessig trening vil være gunstig for kardiorespiratorisk form og livskvalitet både under og rett etter behandling hos lungekreftpasienter (Doyle et al., 2006; Edvardsen et al., 2014). Tilsvarende som i FALC-studien har andre forskergrupper undersøkt lungekreftpasienters lungefunksjon og livskvalitet fra 3-12 måneder etter kirurgi (Brunelli et al., 2007c; Kushibe et al., 2008; Win et al., 2007). Kunnskapen er derimot begrenset i forhold til hvordan disse komponentene vedvarer over lengre tid.

På bakgrunn av dette ønsker jeg å undersøke langtidseffektene etter kirurgi og etter høyintensiv kondisjon- og styrketrening på lungefunksjon og livskvalitet blant lungekreftpasienter. Følgende problemstilling er formulert:

- 1) Hva er langtidseffekten av lungekreftkirurgi på lungefunksjonen (FEV_1 og DL_{CO}) og livskvaliteten fem år etter kirurgi hos tidligere lungekreftpasienter?
- 2) Hva er langtidseffekten av et 20 ukers treningsprogram på lungefunksjonen (FEV_1 og DL_{CO}) og livskvaliteten fem år etter kirurgi hos tidligere lungekreftpasienter?
- 3) Har lungekreftpasienter med normal lungefunksjon bedre livskvalitet enn pasienter med dårlig lungefunksjon fem år etter kirurgi?

2. Teori

Denne delen av oppgaven har til hensikt å gi en beskrivelse av lungenes oppbygning og funksjon. Deretter gis en innføring i lungekreft, samt forekomst og risikofaktorer for utvikling av sykdommen. Tilslutt tar jeg for meg begrepet livskvalitet, og vil gi en innføring i livskvalitet blant lungekreftpasienter generelt.

2.1 Lungenes oppbygning og funksjon

Lungenes hovedoppgave er å frakte oksygen (O_2) fra atmosfæren til blodet vårt, samt å kvitte seg med karbondioksid (CO_2) (Cotes, Chinn, & Miller, 2006; Giæver, 2008).

Dette foregår via ventilasjonen ved at O_2 diffunderer over alveolemembranen til hemoglobinmolekylene i blodet, og CO_2 fra cellerespirasjonen diffunderer til alveolene og går ut av kroppen gjennom ekspirasjonsluften (Sand, Sjaastad, Haug, & Bjålie, 2012).

2.1.1 Anatomi

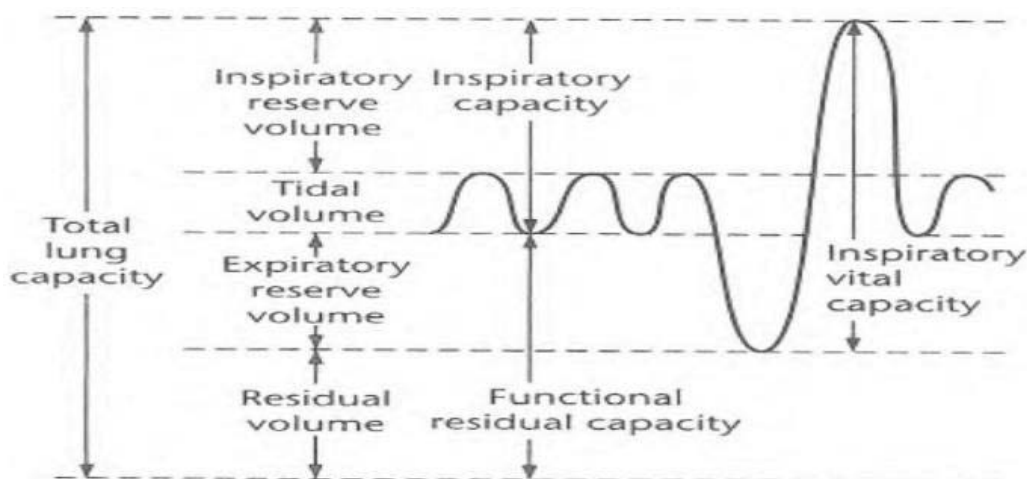
Luftrøret (trachea) og luftrørgrenene (bronkiene) utgjør forbindelsen mellom lungene og strupehodet, og to hovedbronkier utgjør vei til hver sin lunge (Budowick, Bjålie, Rolstad, & Toverud, 1992). Hovedbronkiene forgrener seg fra lungene til bronkioler, og deretter til alveoler (Budowick et al., 1992). Mennesker har to lunger som er lokalisert i brysthulen, og er omgitt av brystkassen. Organet er kledd med et tynt lag med epitelvev, lungehinnen, som er glatt (Budowick et al., 1992).

Lungene har utseende som en kjegle, og fyller ut hver side av brysthulen (Cotes et al., 2006). Den høyre lungen er størst og består av tre lapper, mens den venstre er noe mindre og består av to lapper (Cotes et al., 2006; Sand et al., 2012). Lungene består blant annet av elastisk vev som er med på å strekke lungen både under inspirasjon og ekspirasjon (Budowick et al., 1992). Hver lungelapp forsynes av en hovedgrein fra både hovedbronkus og lungearterien, og dette kalles et lungesegment (Cotes et al., 2006). Høyre lunge består av ti segmenter og venstre lunge av ni segmenter. Man kan fjerne et segment kirurgisk, uten at det går utover funksjonen i andre deler av lungen (Sand et al., 2012). Hos en ung frisk person med normal kroppsstørrelse vil lungene veie omtrent 1 kg og volumet er mellom 4 og 6 liter (Cotes et al., 2006).

2.1.2 De ulike lungevolumene

Det volumet av luft som et menneske maksimalt kan inhalere i ett pust, ble først målt av Borelli i 1679. Siden den gang er det utviklet ny informasjon og målemetoder i forhold til lungevolumet vårt (Cotes et al, 2006). Begrepet lungevolum forbindes med volumet av gass som finnes i lungene våre (Wanger et al., 2005). Etter lungekirurgi vil lungevolumet til pasienten normalt reduseres, hvis ikke tumor okkluderer den rammede lungelappen (Brunelli et al., 2009).

Hvor stort lungevolum et individ har henger sammen med kroppsstørrelsen, hvor høyden er den viktigste faktoren (Pellegrino et al., 2005). Lungevolumet er også avhengig av alder, kroppssammensetning og kjønn, hvor kvinner har et mindre volum enn menn (Cotes et al., 2006). Ved hvert åndedrag er det luft som både blir pustet inn og ut av lungene våre, og dette volumet kalles tidevolumet (figur 1). En voksen person i hvile, har et tidevolum på omtrent 500 ml (Sand et al., 2012). Ved en fullstendig ekspirasjon er det fremdeles noe luft igjen i lungene, som kalles residualvolum (RV). Hvor mye et individ kan puste ut etter en maksimal innpust, kalles vitalkapasitet og måles i liter (Cotes et al., 2006).



Figur 1: Fordeling av lungevolum. Total lungekapasitet, tidevolum, inspiratorisk reservevolum, ekspiratorisk reservevolum residual volum, inspiratorisk kapasitet, funksjonell residualkapasitet og inspiratorisk vitalkapasitet (Cotes et al., 2006).

Lungenes minuttvolum er et uttrykk for lungeventilasjonen, som beregnes ved produktet av ventilasjonsfrekvensen og tidevolumet (Sand et al., 2012). Hos en voksen frisk

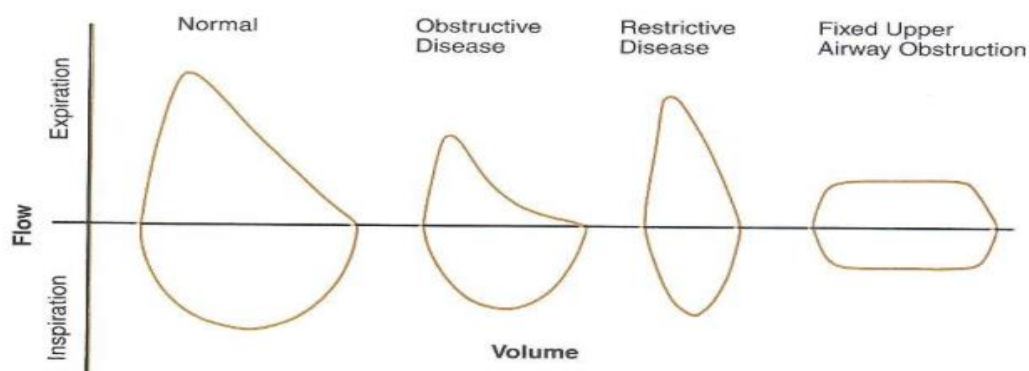
person er det normalt å ha en ventilasjonsfrekvens på omtrent 12 pust per minutt i hvile, som tilsvarer et minuttvolum på cirka 6 L ($12/\text{min} \cdot 0,5 \text{ L}$). Når man er fysisk aktiv vil både tidevolumet og ventilasjonsfrekvensen øke, og ved maksimal anstrengelse kan det respiratoriske minuttvolumet komme opp i over 250 L (Wasserman et al., 2012).

2.2 Lungefunksjon

Lungefunksjonen kan måles på ulike måter, for å få en oversikt over hvordan lungene til en person fungerer (Cotes et al., 2006). For å bestemme om lungefunksjonen er innenfor eller utenfor normalområde, sammenlignes pasientens målinger opp mot et kjent referansemateriale, hovedsakelig basert på alder, høyde, kjønn og etnisitet (McArdle, Katch, & Katch, 2010). De mest benyttede målemetodene som brukes er spirometri, maksimal voluntær ventilasjon, DLco og kroppsplythysmografi (Cotes et al., 2006).

2.2.1 Spirometri

Spirometri er en fysiologisk måling som angir hvordan man inhalerer og ekshalerer luft til en gitt tid, og gir et mål på lungenes belgfunksjon (Giæver, 2008; Miller et al., 2005). Spirometri uttrykkes visuelt ved en flow-volume kurve som man kan bruke for å se om en pasient har normal lungefunksjon, eller om det finnes begrensninger (figur 2) (Ali, Warren, & Levitzky, 2005). De viktigste variablene ved spirometri er forsert vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk ventilasjon ved første sekund (FEV_1) og forholdet dem imellom (Cotes et al., 2006; Miller et al., 2005). FVC er det maksimale volumet av luft man puster maksimalt ut etter maksimal inspirasjon (Miller et al., 2005), hvor dette utføres så forsert (kraftfullt) som mulig. FEV_1 er det forserte volumet av luft man maksimalt ekshalerer i løpet av det første sekundet, etter maksimal inspirasjon (Miller et al., 2005). FEV_1 er meget reproduserbar, så lenge prosedyren utføres med riktig teknikk. Yngre friske individer vil klare å ekshalere cirka 85% av vital kapasiteten ved det første sekundet. Derimot vil individer med obstruktive lungesykdommer ha en redusert FEV_1 ned mot 40% av deres FVC (Cotes et al., 2006). I figur 2 kan man se hvordan flow-volume kurvene ser ut hos individer med normal lungefunksjon, og pasienter med restriktive og obstruktive lungesykdommer.



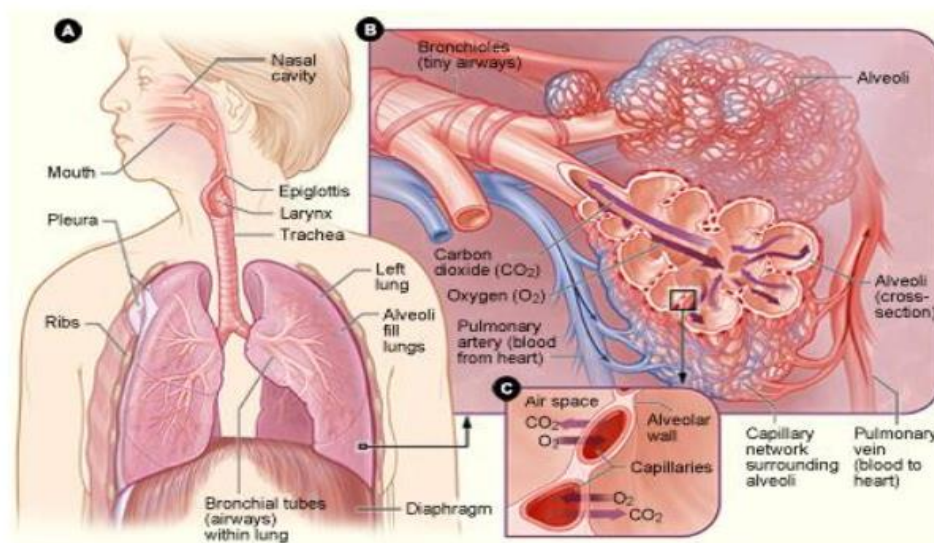
Figur 2: "Flow-volume" kurver for ulike tilstander. Kurvens fasong gir en vurdering av pasientens lungefunksjon. X-akse angir volum og y-akse angir flow (hastighet) (Ali et al., 2005).

FEV₁ verdiene kan si noe om hvor godt pasienten kan tåle kirurgi, og i hvilke tilfeller det kan forventes at FEV₁-verdiene vil være reduserte 3-6 måneder etter operasjon (Win et al., 2007). Svenske tall viser at den gjennomsnittlige predikerte FEV₁ verdien hos ikke-småcellet lungekreft pasienter var på 68%, men 21% av pasientene hadde <50% av det predikerte (Sarna et al., 2004). Norske lungekreftpasienter hadde en predikert postoperativ verdi på 70%, hvor resultatet 4-6 uker etter operasjon viste at pasientene hadde en verdi på 73% (Edvardsen et al., 2015). Verdiene kan variere i forhold til hvor stor del av lungene som er fjernet, og om pasienten har emfysem eller ikke (Nezu, Kushibe, Tojo, Takahama, & Kitamura, 1998). Pasientene som har fjernet en hel lunge (pulmektomi) har som regel en større reduksjon i verdiene over lengre tid, enn de som har fjernet en del av lungene (lobektomi) (Nezu et al., 1998). De pasientene som har KOLS som tilleggssykdom har også større risiko for respiratoriske komplikasjoner, og dette er litt av grunnen til at langtidsoverlevelsen er dårligere hos disse pasientene (Sekine, Behnia, & Fujisawa, 2002). Man har fortsatt lite kunnskap om hvordan denne utviklingen er over lengre tid, og det trengs mer informasjon angående langtidsoverlevende lungekreftpasienter.

Spirometri er regnet som gullstanderen og således "førstelinjeprosedyre" innenfor lungefunksjonsmålinger, men gir ikke informasjon om residualvolumet og total lungekapasitet (TLC) (Criée et al., 2011).

2.2.2 Diffusjonskapasiteten av oksygen over alveolemembranen

Diffusjon er en transportmekanisme som er effektiv over svært korte avstander, og hovedprinsippet er transporten gjennom vevsvæsken frem til cellene (Cotes et al., 2006). Når man inhalerer O_2 skjer det en gassutveksling i lungene ved hjelp av diffusjon mellom luften i alveolene og blodet i lungekapillærene (figur 3). Trykket i alveoleluften er høyere enn trykket i det venøse blodet som kommer til lungene. Derfor diffunderer O_2 fra alveoleluften til blodet, altså fra høyt til lavere trykk (Sand et al., 2012).



Figur 3: Lungenes plassering og struktur (A), forstørret bilde av alveolene, bronkiolene og kapillærene (B). Gassutveksling mellom kapillærene og alveolene, karbondioksid (CO_2) ut og oksygen (O_2) inn i kapillærene (C) (National Heart, Lung and Blood Institute, 2012).

Diffusjon for oksygen omfatter flere faktorer:

- 1) strømmen av O_2 fra omgivelsene til luftveiene og alveolene
- 2) diffusjon og blanding i alveolene, alveolære kanaler og luftblærer
- 3) overføring over alveolemembranen
- 4) blanding av O_2 i lungeparenkymet
- 5) diffusjon over cellemembranen i Hb
- 6) kjemisk reaksjon med Hb

(MacIntyre et al., 2005)

Fysiologiske og patologiske egenskaper som for eksempel anemi (blodmangel), astma, overvekt, treningstilstand, kroppsstilling, alder, kjønn, rase samt høyde kan påvirke denne prosessen (MacIntyre et al., 2005; McArdle et al., 2010). Har man for eksempel anemi og er fysisk inaktiv vil DL_{CO} -verdiene reduseres og ikke være optimale (MacIntyre et al., 2005). Det er viktig å korrigere for hemoglobin når man skal se på overføringen av CO, fordi dette kan påvirke DL_{CO} verdiene vesentlig (MacIntyre et al., 2005).

Mange lungekreftpasienter har emfysem og et redusert gassutvekslingsareal før kirurgi, grunnet langvarig sigarettøyking (Bobbio et al., 2005). Flere lungekreftpasienter får en ytterligere redusert DL_{CO} etter behandling (Panos & Eschenbacher, 2009). Ved lungereseksjon kan både gassutvekslingsoverflaten og lungevolumet reduseres, som kan redusere pasientens DL_{CO} -kapasitet (Barrera et al., 2005; Ferguson et al., 1988). Reduserte DL_{CO} verdier har en sterk sammenheng med komplikasjoner etter kirurgi hos lungekreftpasienter (Ferguson et al., 1988; Handy et al., 2002). Pasienter med lave verdier av DL_{CO} tilbringer lengre tid på sykehus, og har også vist å ha dårligere livskvalitet (Brunelli et al., 2009).

2.3 Kreft

I 2015 var det 32 592 nye tilfeller av kreft i Norge. Blant de hyppigste kreftformene er bryst, prostata, lunge og tarmkreft (Cancer Registry of Norway, 2015). Det har blitt hevdet at rundt 25% av all kreft oppstår i en verden uten ytre påvirkninger, som vil si at 75% av alle krefttilfeller oppstår grunnet ytre faktorer. Disse ytre faktorene er for eksempel røyking, kosthold, yrke, infeksjoner og stråling. Øverst på risikolisten er røyking og kosthold, som viser seg å være knyttet til hele to tredjedeler av alle kreftdødsfall i den vestlige verden (Kåresen & Wist, 2012). I slutten av 2014 var flere enn 252 000 nordmenn i live etter minst en tidligere kreftdiagnose. I løpet av 2014 var det 10 971 dødsfall i Norge grunnet kreft, hvor lungekreft anses som den kreftformen som tar flest liv (Cancer Registry of Norway, 2015).

2.3.1 Ikke-småcellet lungekreft

Tidlig på 1920-tallet utgjorde lungekreft en prosent av all kreftsykdom i USA, mens lungekreft i dag er den vanligste årsaken til død (Kåresen & Wist, 2012). Mer enn 1,6 millioner mennesker blir diagnostisert med lungekreft hvert år, og det er estimert at

totalt antall lungekreftpasienter vil være rundt 2,2 millioner i 2020 (Granger et al., 2011). I Norge er lungekreft den tredje hyppigste kreftformen, hvor det i 2014 ble diagnostisert 3019 tilfeller (Cancer Registry of Norway, 2015; Kåresen & Wist, 2012). Forekomsten av lungekreft blant menn har nå stabilisert seg, men hos kvinner er det fremdeles økt forekomst (Schulte et al., 2010). Lungekreft er en sykdom som primært oppstår hos eldre pasienter, hvor man finner at mer enn 50% er eldre enn 65 år og 30% er over 70 år (Burfeind et al., 2008; Schulte et al., 2010). Prevalensen for lungekreft øker ettersom alderen øker (Brunelli, Kim, Berger, & Addrizzo-Harris, 2013).

Tall fra 2015 viser at fem års relativ overlevelse hos kvinner er på kun 21% og menn på kun 14% (Cancer Registry of Norway, 2015). Prognosen for overlevelse vil bedres jo tidligere sykdommen oppdages (Rostad et al., 2005). Kvinner har en bedre overlevelsesrate enn menn etter fem år, og det kan forklares ved at menn ofte har hyppigere kardiovaskulære tilleggssykdommer sammenlignet med kvinner (Rostad et al., 2005). Overlevelsesraten vil fortsette å øke ettersom vi får bedre screeningutstyr, man oppdager kreften tidligere og kan derav få en bedre prognose (Granger et al., 2011). I dag er det gjort store fremskritt innenfor kirurgisk behandling, og den peri- og postoperative omsorgen er bedret (Saeed & Anderson, 2011).

Lungekreft blir delt inn i to hovedgrupper, småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (Saeed & Anderson, 2011). NSCLC utgjør ca 80% av alle lungekrefttilfeller, og dette er den vanligste typen av lungekreft (Kåresen & Wist, 2012; Saeed & Anderson, 2011). Det er molekylære forskjeller på de to hovedgruppene av lungekreft, hvor det er forskjeller i både prognoser og behandling (Roth, Cox, & Hong, 2008). NSCLC deles hovedsakelig inn i adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom (Saeed & Anderson, 2011). De ulike typene er navngitte ut fra hvilke celletype som er rammet (Saeed & Anderson, 2011).

Adenokarsinom er en av de hyppigste lungekrefttypene, og utgjør 45% av tilfellene (Saeed & Anderson, 2011). Denne type lungekreft er den typen som ofte oppstår hos ikke-røykere, og lokaliserer seg ofte perifert i lungene (Giæver, 2008; Spiro, Gould, & Colice, 2007).

Plateepitelkarsinom oppstår ved langvarig irritasjon i luftveiene, for eksempel på bakgrunn av langvarig røyking. Denne typen utgjør cirka 30% av all lungekreft, hvor lokal spredning ofte forekommer (Saeed & Anderson, 2011).

Storcellet karsinom starter i luftveisepitelet, og er ofte store perifere tumorer. Denne type lungekreft utgjør cirka 10-20% av alle lungekrefttilfeller, og prognosen er som regel dårlig ettersom spredning ofte forekommer (Saeed & Anderson, 2011; Spiro et al., 2007).

2.3.2 Risikofaktorer for utvikling av lungekreft

En klar epidemiologisk sammenheng mellom lungekreft og røyking ble funnet på 1950 tallet (Doll & Hill, 1950), og i dag skyldes cirka 85% av tilfellene bruk av tobakk (Saeed & Anderson, 2011). Dette fordi sigaretter inneholder mer enn 80 kreftfremkallende kasinogener (Roth et al., 2008). I dag finner man at 9-12% av den norske befolkningen røyker daglig eller av og til (Statistisk Sentralbyrå, 2016). Faktorer som hvor mye man inhalerer, debutalder, innhold av tjære samt nikotin og bruk av filter vil ha innvirkning risikoen (Giæver, 2008). Fremdeles er det et høyt antall som utvikler lungekreft og som fremdeles har risikoen med seg (Sui et al., 2010). Mange pasienter som har lungekreft har gjennom langvarig røyking utviklet andre lungesykdommer som KOLS og emfysem (Bobbio et al., 2005). Når man slutter å røyke vil man redusere risikoen, selv om den ikke forsvinner helt (Sui et al., 2010).

Asbest og radon er også kjente risikofaktorer for utvikling av lungekreft (Saeed & Anderson, 2011). I tillegg vil faktorer som arvelighet, forurensing og passiv røyking være faktorer som kan påvirke utviklingen av lungekreft (Molina, Yang, Cassivi, Schild, & Adjei, 2008). Rundt 10% av alle lungekreftpasienter er ikke- røykere, noe som kan indikere at arvelighet er av betydning for utviklingen av lungekreft (Adcock, Caramori, & Barnes, 2011). Det er også påvist en sammenheng mellom utvikling av lungekreft og inaktivitet, høyt alkoholinntak, usunne matvaner og stress (Brizio, Laura, Hallal, & Rodrigues Domingues, 2016).

2.3.3 Symptomer på lungekreft

Det er få maligne svulster som gir svært synlige symptomer tidlig i sykdomsforløpet, og lungekreft oppdages ofte tilfeldig i forbindelse med andre undersøkelser (Kåresen & Wist, 2012). Man kan oppdage lungekreft gjennom symptomer fra respirasjonsorganene, gjennom uspesifikke symptomer eller gjennom symptomer på metastaser i andre organ (Giæver, 2008). Symptomer fra respirasjonsorganene innebærer hoste, fremmedlyder, tung pust, blodig oppspytt, smerte og dyspnoe. Dyspne

er en subjektiv opplevelse av tungpusthet og karakteriseres ved at man opplever pustingene som vanskelig og ukomfortabel, og er et vanlig symptom hos lungekreftpasienter (Smith et al., 2001). Symptomer på lungekreft oppstår på bakgrunn av svulstens lokalisasjon, og dette vil ha betydning for hvor tidlig symptomene fremtrer (Kåresen & Wist, 2012).

2.3.4 Stadieinndeling

Kreft kan deles inn i ulike stadier avhengig av svulstens størrelse, og om det er spredning til andre organer (Tsim, O'Dowd, Milroy, & Davidson, 2010). Det er viktig at stadiet blir kartlagt så tidlig som mulig, for å kunne si noe om prognose og hvilke behandling pasienten skal tilbys (Saeed & Anderson, 2011). Tumor/node/metastase-systemet (TNM) benyttes for stadieinndeling, for å angi hvor langt i kreftprosessen pasienten er kommet (Tsim et al., 2010).

Tumor (T) tar for seg hvor stor svulsten er, og innenfor T finnes det syv stadier.

Node (N) sier noe forekomst av kreft i lymfene og om det er spredning i lymfesystemet, og innenfor N finnes det fem stadier.

Metastasis (M) sier noe om det forekommer metastaser (spredning), og innenfor M finnes det tre stadier (Saeed & Anderson, 2011).

Prosedyrer som brukes for å diagnostisere og bestemme stadiet av lungekreft er blant annet røntgen, CT-scan, PET-scan og biopsi (Saeed & Anderson, 2011).

2.3.5 Behandling

2.3.5.1 Kirurgi

Kirurgi er den beste behandlingsformen for å kunne kurere sykdommen. Enten fjerner pasientene det området som er kreftrammet (lobektomi) eller så fjerner man en hel lunge (pulmektomi) avhengig av tumors lokalisasjon og størrelse (Saeed & Anderson, 2011). De pasientene som gjennomgår pulmektomi vil som regel ha en lavere FEV₁ verdi enn de pasientene som gjennomgår lobektomi (Edwardsen et al., 2015).

Komplikasjoner og dødelighet etter lungekreftkirurgi er relativt høy, og er svært avhengig av pasientens helse samt hvor omfattende kirurgien er (Edwardsen et al., 2015). I dag får omtrent 19% av alle nyoppdagete lungekrefttilfeller tilbud om operasjon, avhengig av pasientens prognose, alder og om pasienten kan tåle kirurgi (Strand et al., 2012). Tilleggsykdommer som KOLS, emfysem og hjerte- og

karsykdommer grunnet langvarig sigarettøyking, kan være med på å komplisere valg av behandling (Strand et al., 2012). Enkelte av disse pasientene kan ikke opereres grunnet for dårlig kardiopulmonal reserve (Sekine et al., 2002).

Ved kirurgi ønsker man å gjøre inngrepet så lokalt som mulig, for å spare lungevev (Saeed & Anderson, 2011). Type og omfanget av kirurgi vil kunne påvirke symptombyrden pasientene opplever etter kirurgi, og dermed påvirke livskvaliteten (Yang et al., 2012). Man finner større symptombyrder hos de pasientene som har gjennomgått pulmektomi sammenlignet med dem som har gjennomgått lobektomi (Yang et al., 2012). I tillegg vil fare for komplikasjoner og død øke om man har tilleggssykdommer gjerne i kombinasjon med økende alder (Giæver, 2008; Tammemagi, Neslund-Dudas, Simoff, & Kvale, 2004).

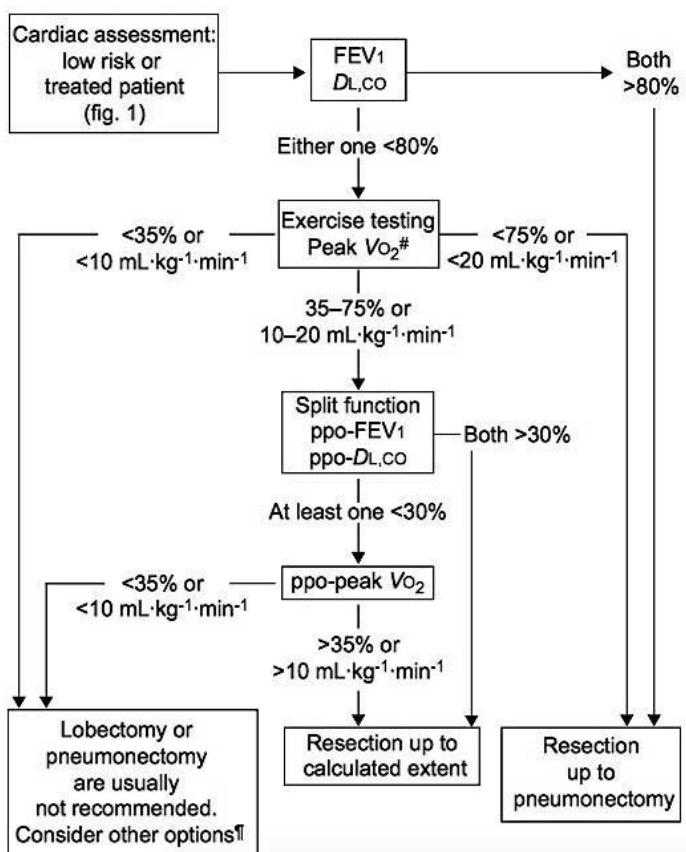
2.3.5.2 Stråle- og cellegiftbehandling

Stort sett gjennomgår de pasientene som befinner seg i stadiet I eller II kun kirurgi, mens pasienter i stadiet III får også tilbud om adjuvant behandling (tilleggsbehandling) (Saeed & Anderson, 2011). Dersom sykdommen er mer avansert inngår kombinasjoner av kirurgi, strålebehandling og cellegift (Kåresen & Wist, 2012). Rundt 65 % av de som opereres vil få tilbakefall i form av fjernmetastaser, og adjuvant cellegiftbehandling tilbys derfor til alle pasienter med sykdom i stadium II og IIIA med god almenntilstand og alder under 70 år (Kåresen & Wist, 2012; Molina et al., 2008). Radikalopererte NSCLC pasienter i stadium II og IIIA har en økt overlevelse dersom de får tilleggsbehandling i form av cellegift av typen Cisplatin og Vinorelbin (Kåresen & Wist, 2012). Det er vist at det er økt sjans for overlevelse om man blir behandlet med stråling eller cellegift sammenlignet med plasebo (Molina et al., 2008). Kjente bivirkninger av cellegift er imidlertid anemi, som kan medføre fall i O₂-transporten fra lungene til musklene (Edwardsen et al., 2014), og dermed øke fare for utvikling av fatigue.

2.3.6 Preoperativ vurdering

For å kunne bestemme hvilken behandling som skal gis til de ulike lungekreftpasientene, må man gjennomføre en grundig preoperativ vurdering hvor man både tar utgangspunkt i lungefunksjon (FEV₁ og DL_{CO}) og fysisk form (Brunelli et al., 2013). FEV₁, DL_{CO} og kardiorespiratorisk form er viktige bærebjelker for pasientens seleksjon til kirurgi

(Brunelli, Refai, Salati, Xiumé, & Sabbatini, 2007a), og er gode prediktorer for postoperative komplikasjoner og mortalitet (Edvardsen et al., 2015). Det gjennomføres i dag en kardiopulmonal belastningsundersøkelse (CPET) for kartlegging av fysisk form i tillegg til undersøkelse av FEV₁ og DL_{CO}, for å best mulig kunne estimere pasientens postoperative lungefunksjon og fysiske form (Edvardsen et al., 2015). Ved Oslo universitetssykehus benyttes ERS/ESTS retningslinjer for operabilitet (se figur 4).



Figur 4: Flow- chart for vurdering av om lungekreftpasient er egnet for lunge reseksjon basert på lungefunksjon og maksimalt oksygenopptak. Hentet fra (Brunelli et al., 2009).

Dårlig lungefunksjon før kirurgi er bekymringsfullt i forhold til at det øker fare for lungekomplikasjoner etter kirurgi, som er den vanligste årsaken til mortalitet og morbiditet (Varela et al., 2006). I tillegg vil komplikasjonene kunne føre til nedsatt funksjonsevne, og sekundært føre til dårligere livskvalitet (Saeed & Anderson, 2011). En predikert post-operativ lungefunksjon som er lavere enn 30% av forventet verdi, har en høyere risiko for komplikasjoner i ettertid av operasjon (Dancer & Thickett, 2012). Det er forventet at FEV₁-verdiene vil være redusert etter kirurgi, men at verdiene vil øke etter noen dager (Varela et al., 2006).

Grunnet bedre kunnskap rundt pre-operativ vurdering samt bedret kirurgisk teknikk, er cut-off verdiene for operasjon redusert. Dette betyr at flere vil kunne opereres i dag enn for bare noen år siden. I dag finner man at reseksjon av lunge kan utføres om FEV₁ er >30% av forventet, DL_{CO} er >30% av forventet og VO_{2max} på >10 ml/kg/min (Brunelli et al., 2009). Hvor mye lungevev som fjernes, vil være med å påvirke hvor redusert arbeidskapasiteten samt lungefunksjonen vil bli (Bobbio et al., 2005).

Hvordan FEV₁ og DL_{CO}-verdiene til lungekreftpasienter er rett etter kirurgi finnes det en del informasjon om (Brunelli et al., 2007a; Brunelli et al., 2007b). Derimot har man ikke nok kunnskap for å kunne si hvordan verdiene endres over lengre tid. Det trengs flere undersøkelser rundt langtidseffektene av kirurgi på lungefunksjonen, samt hva kirurgien har å si for livskvaliteten til pasientene.

2.4 Livskvalitet

Færre enn 20% av pasientene som blir diagnostisert med lungekreft lever fem år etter diagnosetidspunkt (Cancer Registry of Norway, 2015; Molina et al., 2008). Pasienter som overlever lungekreft er den pasientgruppen som rapporterer dårligst livskvalitet, sammenlignet med andre kreftoverlevende (Clark et al., 2008; Granger et al., 2011). Dette kan forklares ved at lungekreftpasienter i gjennomsnitt ikke lever like lenge som andre jevnaldrende kreftpasienter (Clark et al., 2008; Schulte et al., 2010). Disse pasientene vil ofte oppleve en sterk skam og skyldfølelse, fordi det kan tenkes at sykdommen er selvforskyldt, i og med at 85 % av tilfellene skyldes røyking (Saeed & Anderson, 2011; Sui et al., 2010). Symptomer og plager vil også kunne være en årsak som korrelerer med nedsatt livskvalitet, fysisk funksjon og evne til å delta i daglige aktiviteter (Granger et al., 2011; Sarna et al., 2004).

Kurativ behandling av lungekreftpasienter er krevende ettersom de fleste får varig nedsatt generell funksjon etter kirurgi (Burfeind et al., 2008). Nedsatt funksjon er assosiert med en redusert livskvalitet, hvor mange opplever å ikke mestre dagligdagse gjøremål som tidligere har vært lett å klare (Granger et al., 2011). Kreftpasienter rapporterer at livskvalitet er vel så viktig som langsiktig overlevelse (Yang et al., 2012). I tillegg vil tilbakefall av sykdommen kunne være med å påvirke livskvaliteten til disse pasientene (Sartipy, 2010). Lungekreftpasienter rapporterer at familie, sosialt liv,

sosioøkonomisk status og fritid er viktig for å opprettholde en god livskvalitet på tross av sykdommen (Montazeri, Gillis, & McEwen, 1998).

Man vet lite om sammenhengen mellom funksjonsevne og livskvalitet hos lungekreftpasienter, og det trengs mer kunnskap omkring funksjonsevne og livskvalitet hos opererte pasienter (Handy et al., 2002). Det man derimot vet er at lungekreftpasienter opplever symptombyrder, tilleggssykdommer og bekymringer i større grad enn andre kreftpasienter. En redusert livskvalitet før kirurgi viser i noen tilfeller å predikere tidligere død hos pasientene (Schwartz et al., 2016). Disse pasientene er ofte redde for at operasjonen skal føre til fysiske og psykiske byrder, og de er mer redd for dette enn risikoen for morbiditet samt mortalitet (Brunelli et al., 2007b). Ut fra om pasienten har gjennomgått lobektomi eller pulmektomi vil pasientene ha variasjon i symptomer, hvor pasientene som gjennomgår pulmektomi opplever større utfordringer enn de som gjennomgår lobektomi (Balduyck, Hendriks, Lauwers, & Van Schil, 2007; Yang et al., 2012). Pasientene rapporterer at de opplever fatigue, smerte, hoste og dyspne som de hyppigste symptomene. Dette medfører at pasientene ikke orker å være fysisk aktive, og fremtidig forskning bør derfor fokusere på å gjøre symptombyrden så lav som mulig (Sarna et al., 2004). De eldste pasientene har ofte dårligere funksjon og livskvalitet enn de yngre, og de oppnår som regel ikke fullstendig bedring av livskvalitet verken psykisk eller fysisk (Schulte et al., 2010).

Det er ikke uvanlig at lungekreftpasienter opplever depresjoner, selv etter vellykkede operasjoner. For disse pasientene er det svært viktig med sosial støtte fra de som er rundt dem (Uchitomi et al., 2000). Selv om det finnes mye forskning på hvordan pasientene har det etter operasjon (Brunelli et al., 2007b; Schwartz et al., 2016), kreves mer forskning på ulike problemstillinger rundt post-kirurgisk kvalitet hos pasientene (Schwartz et al., 2016). Blant annet trengs det mer informasjon om hvordan man kan redusere symptombyrden etter kirurgi hos lungekreftpasientene, slik at livskvaliteten ikke reduseres ytterligere (Handy et al., 2002).

2.4.1 Livskvalitet på langsikt

Det er begrenset kunnskap om livskvalitet over lengre tid etter kirurgi (Kenny et al., 2008) (tabell 1). Den kunnskapen som eksisterer sier at de fleste pasientene rapporterer redusert livskvalitet etter operasjon. Derimot kan man se at livskvaliteten bedres hos de

pasientene som ikke opplever tilbakefall av sykdommen, selv om halvparten av pasientene fremdeles opplever begrensninger og symptomer (Kenny et al., 2008). Langtidsoverlevende lungekreftpasienter kan oppleve respirasjonssymptomer knyttet til operasjonen, hvor det hyppigst rapporterte symptomet er dyspne (Sarna et al., 2004). Finske langtidsoverlevende pasienter opplevde redusert livskvalitet grunnet redusert mobilitet og dårligere pust (Rauma, Sintonen, Räsänen, Salo, & Ilonen, 2015). Dyspne kan bidra til at pasientene opplever en dårligere mental og sosial selvfølelse, som videre medfører nedsatt livskvalitet (Brocki et al., 2014). Andre symptomer som slimdannelse, hoste og hvesing er med å redusere livskvaliteten (Sarna et al., 2004). De fleste lungekreftpasientene opplever at deres funksjonelle helse blir svekket, og et signifikant antall (12%) dør innen seks måneder etter operasjon (Handy et al., 2002).

Tabell 1: Oversikt over studier som har undersøkt livskvalitet hos opererte lungekreftpasienter.

Forfatter	Design	Antall	Oppfølging (etter kirurgi)	Måling av livskvalitet	Resultat
Handy et al 2002	Prospektivt oppfølgingsstudie	103	6 mnd	SF 36	NSCLC har dårligere livskvalitet hele 6 mnd etter kirurgi
Sarna et al 2004	Tverrsnitts-studie	142	5 år	SF 36	Majoriteten opplever symptomer, som fører til redusert livskvalitet.
Brunelli et al 2007b	Prospektiv oppfølgingsstudie	156	1 og 3 mnd	SF 36	NSCLC har dårligere livskvalitet enn generell befolkning.
Clark et al 2008	Kohort studie	272	5 år	LASA	De som var jevnt fysisk aktiv, hadde bedre livskvalitet
Schulte et al 2010	Prospektivt oppfølgingsstudie	131	3, 6, 12, 24 mnd	EORTC-QLQ C30	Etter 24 mnd har NSCLC nedsatt livskvalitet. De eldste hadde dårligere.
Nes et al 2012	Prospektivt oppfølgingsstudie	1937	Ved diagnose tidspunkt og 4,2 år	LASA	Pasienter som har endret aktivitetsnivået sitt, har en bedre livskvalitet.
Edwardsen et al 2014	Randomisert kontrollert studie	Alle ny-diagnostiserte NSCLC fra 2010-2012	Før kirurgi, 4-6 uker, 6 måneder	SF 36	De som trente hadde bedre livskvalitet enn de som ikke trente.
Schwartz et al 2016	Kohort studie (I-ELCAP)	107	12 mnd	SF 12	Den fysiske funksjonen var signifikant dårligere 12 mnd etter operasjon, og mental funksjon forble den samme.

2.4.2 Lungefunksjon og livskvalitet

Lungekreftpasienter som gjennomgår kirurgi kan oppleve nedgang i fysisk, sosial og mental status etter operasjon. Grunnen til nedgangen kan relateres til redusert DL_{CO}-verdier, hvor lav DL_{CO} kan medføre redusert livskvalitet både før og etter kirurgi (Handy et al., 2002). Sarna og medarbeidere undersøkte lungefunksjonen til 142 NSCLC-overlevende etter fem år, og fant at 50% av pasientene rapporterte en betydelig redusert lungefunksjon. De samme pasientene rapporterte også at de hadde redusert livskvalitet (Sarna et al., 2002). Brunelli og medarbeidere undersøkte også korrelasjonen mellom lungefunksjon og livskvalitet, de fant ingen sammenheng (Brunelli et al., 2007b). Lungekreftpasienter er ofte sykere enn den friske befolkningen, hovedsakelig på grunn av dårligere funksjonell status (Handy et al., 2002). I tillegg til redusert DL_{CO} vil mange lungekreftpasienter rapportere at dyspne samt postoperative smerter har mye å si for livskvaliteten (Brunelli et al., 2009). Det er tidligere vist at DL_{CO}- verdiene kan bedres ved hjelp av trening, hvor prinsippet er at trening kan rekruttere og utvide kapillærene rundt alveolene. Dette kan gjøre at kapillærene får større volum av Hb, som da kan føre til økt DL_{CO} (Johnson, Spicer, Bishop, & Forster, 1960).

I dag finnes det gode holdepunkter for at langtidsoverlevende lungekreftpasienter er en variert gruppe hvor det er store forskjeller i nivå av livskvalitet. Majoriteten av pasientene opplever at beskjeden om at de har fått lungekreft, kan føre til positive forandringer i forhold til helsen deres (Sarna et al., 2002). Derimot ser man at de langtidsoverlevende som opplever mye bekymring og uro rundt sykdommen, har en redusert livskvalitet (Sarna et al., 2002). Det trengs mer forskning angående livskvalitetsaspektet, hvor man trenger mer informasjon om hva man kan gjøre for de pasientene som opplever store utfordringer knyttet til dette (Burfeind et al., 2008).

2.4.3 Fysisk form og livskvalitet

I dag har vi god kunnskap om at en god fysisk form samt fysisk aktivitet kan være med å påvirke en rekke biologiske prosesser i forhold til utvikling av kreft (Thune, 2009). Med fysisk form menes ”*et sett av egenskaper som man har eller erverver seg og som er relatert til evnen til å utføre fysisk aktivitet*” (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985, p. 128). En viktig faktor for å ha en god fysisk og psykisk helse er blant annet fysisk aktivitet, hvor regelmessig aktivitet kan påvirke risikoen for utvikling av kreft

(Thune, 2009). I forhold til lungekreft finnes det god informasjon om at disse pasientene har en redusert kardiorespiratorisk form, ettersom de ofte har ulike tilleggssykdommer og en stillesittende livsstil (Edvardsen et al., 2014). Kardiorespiratorisk form er individets evne til å utføre sammenhengende trening ved moderat til høy intensitet over lengre tid (Pate, Oria, & Pillsbury, 2013). En måte å måle hvor mye O₂ et individ klarer å ta opp under arbeid er å gjennomføre en CPET (cardiopulmonary exercise test). Dette er en anerkjent undersøkelse som måler de fysiologiske funksjonene i kroppen under fysisk arbeid (Guenette, Chin, Cory, Webb, & O'Donnell, 2013). Blant annet måles det maksimale O₂-opptaket (VO_{2maks}), som er gullstandarden for bestemmelse av aerob kapasitet (McArdle et al., 2010).

Redusert aerob kapasitet og VO_{2maks} kan være faktorer som vil påvirke mortalitetsraten samt livskvaliteten til pasientene (Sandvik et al., 1993). Treningsprogram utarbeidet for lungekreftpasienter kan være med å forbedre enkelte domener i forhold til livskvalitet og symptomer (Granger et al., 2011). Det finnes forskning som underbygger at kreftpasienter som trener er bedre rustet under og etter behandling (Andersen, Vinther, Poulsen, & Mellemegaard, 2011). I tillegg vil man kunne redusere bivirkningene ved både stråle- og cellegift behandling ved hjelp av trening (Andersen et al., 2011). Utholdenhetstrening er vist å være trygt og gjennomførbart hos disse pasientene, og kunne gi forbedringer i livskvaliteten til pasientgruppen (Jones et al., 2008). FALC-hovedstudien viste blant annet at opererte pasienter som var i treningsgruppen rapporterte bedre livskvalitet, sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen (Edvardsen et al., 2014). En annen studie viste derimot at det ikke var noe signifikant forskjell mellom gruppene (Arbane, Tropman, Jackson, & Garrod, 2011). Trening er assosiert med en forbedring av kardiorespiratorisk form, samt forbedret fysisk og psykisk helse blant lungekreftpasienter (Brocki et al., 2014).

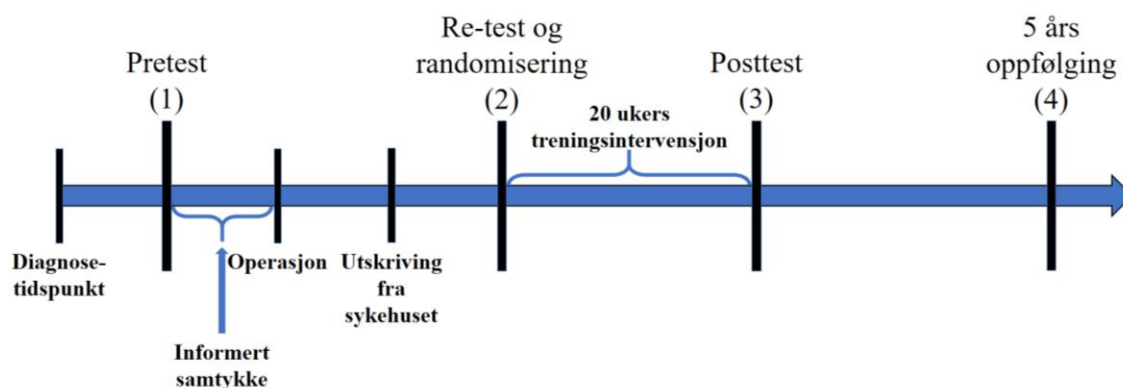
Det finnes mange studier som viser at fysisk aktivitet og en god kardiorespiratorisk fysisk form er positivt assosiert med en god livskvalitet hos lungekreftpasienter etter operasjon (Edvardsen et al., 2014; Jones et al., 2008; Pletnikoff et al., 2016; Zhong et al., 2016). Veiledet trening kan forbedre livskvaliteten på kortsikt (Brocki et al., 2014), men effekten på langsikt er derimot noe begrenset. Det finnes forskning som tar dette opp (Clark et al., 2008), men det trengs mer informasjon rundt effekten av trening på langsikt.

3. Metode

Denne masteroppgaven er en del av oppfølgingsprosjektet til FALC-hovedstudien (Edvardsen et al., 2014). Prosjektet er et samarbeid mellom Oslo Universitetssykehus (Ous) og Norges idrettshøyskole (NIH) hvor hensikten i den foreliggende studien var å undersøke langtidseffektene av kirurgi samt treningsintervensjonen som ble gjennomført i hovedstudien. Undersøkelsene og målingene i langtidsoppfølgingen ble gjennomført på Lungefysiologisk laboratorium, Lungeavdelingen Ullevål sykehus, og innhenting av data ble gjort fra juni 2016 til og med mars 2017. Pasientenes lungefunksjon, VO_{2maks} samt andre fysiske tester ble målt før kirurgi, fire til seks uker etter kirurgi, cirka seks måneder etter kirurgi. Fem år etter kirurgi er pasientene kalt inn igjen for nye målinger.

3.1 Design og utvalg

For fem år siden ble alle ny-diagnostiserte lungekreftpasienter som var bosatt i Oslo og Akershus fylke som tilhørte Ous eller Akershus Universitetssykehus, invitert til å delta i FALC-studien (vedlegg 1). Pasientene var blant annet med på en randomisert, kontrollert studie som bestod av en 20 ukers høyintensiv treningsintervensjon. Fem år etter kirurgi ble de gjenlevende pasientene invitert tilbake til Ullevål sykehus for å gjøre de samme målingene de gjorde for fem år siden. Inklusjonen pågikk fra 2010 til og med september 2012, se figur fem for studieforløp. Via journalsystemet ved OUS ble de gjenlevende pasientene invitert via telefon og brev til å delta i oppfølgingsstudien. Alle deltakerne signerte skriftlig samtykke før datainnsamlingen startet (vedlegg 2) og oppfølgingsstudien var godkjent av REK (vedlegg 3). Av de 79 pasientene som deltok før operasjon, var det 34 pasienter som ønsket å komme tilbake for nye målinger fem år etter kirurgi. Trettito pasienter har totalt avgått med døden i løpet av de fem årene, og tretten pasienter ønsket ikke å delta videre i studien.



Figur 5: Tidslinje for FALC fra pasientene fikk diagnosen til fem år etter operasjon.

3.2 Testprosedyrer og målemetoder

Målingene som ble gjort i dette prosjektet ble utført på samme sted og under de samme klimatiske og atmosfæriske betingelsene som for fem år siden, hvor luftfuktigheten var mellom 30-60 % og temperaturen var mellom 18-25 grader. Deltakerne skulle være friske på testdagen, og undersøkelsene ble gjennomført av erfarne testledere.

Tilsvarende utstyr og prosedyrer ble brukt, som for fem år siden.

3.2.1 Antropometriske målinger

Før test ble alle pasienter veid og målt i lett bekledding (t- skjorte og bukse) og uten sko på en kalibrert vekt (Lindells, Sverige). Det ble trukket fra vekt ut fra skjønnsmessig vurdering (1,5-2 kg) i forhold til hvor mye pasienten hadde på seg. Vekten ble rundet av til nærmeste 0,1 kg. Høyden ble målt uten sko, bena samlet, rett i kroppen, blikket fremover samt hælene og hodet inntil veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland).

Høyden ble rundet av til nærmeste centimeter.

3.2.2 Forberedelse til test

For optimalisering av lungefunksjonen ble alle pasientene premedisinert med Atrovent (25 mg) og Ventolin (5 mg) 30 min før måling av lungefunksjon. Dette ble gjort via et forstøverapparat (Phillips Respironics, Porta-neb, Tyskland) i 5-7 minutter.

Hver dag ved oppstart av programmet ble testutstyret volumkalibrert, ved hjelp av en kalibreringspumpe med et volum på 3 L. Dette ble gjort for å sikre at målingene ble så

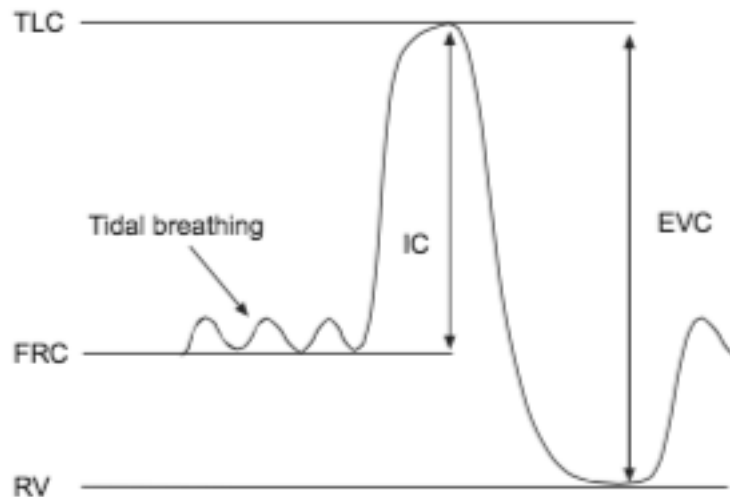
nøyaktige som mulig. Før belastningstesten ble det utført gasskalibrering med en prosentmengde med hensyn til O₂ og CO₂.

3.2.3 Lungefunksjonsmålinger

Følgende lungefunksjonsmålinger ble utført 30 minutter etter premedikasjon (Ventolin og Atrovent); spirometri med flow-volum og DL_{CO}. Utstyret man benyttet seg av for lungefunksjonsmåling var Sensor Medics Encor 229 (California, USA) med retningslinjer fra European Respiratory Society Update og referanseverdier fra Miller og medarbeidere (2005). Pasientene blåste i et bakteriefilter, og hadde neseklype på for å unngå lekkasje fra nese.

3.2.3.1 Spirometri

Spirometri/flow-volum ble utført sittende og med neseklype, hvor pasienten først satt og pustet rolig inn og ut. Ved beskjed fra testleder utførte pasienten en maksimal inhalasjon, for deretter å ekshalere maksimalt ut i minimum 6 sekunder til opphørt luftstrøm. Pasienten inhalerte deretter etter signal fra testleder, hvor testen så var avsluttet. Figur 6 viser hvordan prosedyren utføres. Prosedyren ble gjentatt helt til pasienten hadde to reproduserbare målinger, som vil si mindre enn 5% mellom og med tilfredsstillende teknikk. Målingen som hadde høyest verdi i forhold til FVC og FEV₁ ble benytte (Miller et al., 2005). Spirometri er en sikker og valid metode for å kartlegge et individs lungefunksjon, men kan ikke direkte lede klinikerer til hvilke diagnose en pasient står ovenfor (Miller et al., 2005).



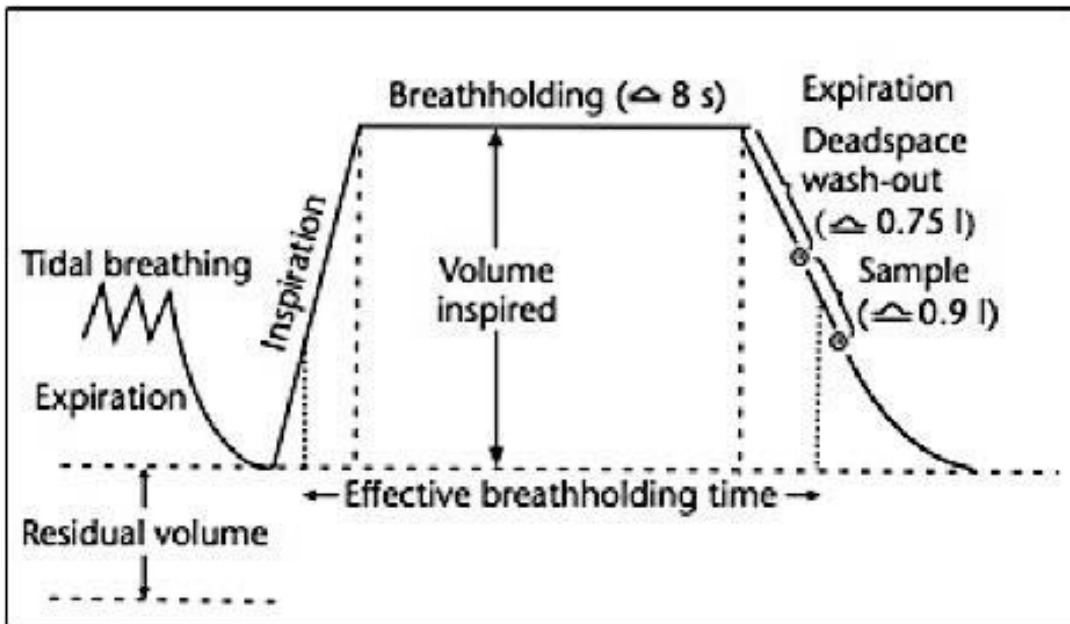
Figur 6: Prosedyren for gjennomføring av spirometri (Miller et al., 2005).

3.2.3.2 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid i lungene

Ved måling av diffusjonskapasitet benyttes målemetoden ”single-breath”.

Diffusjonskapasiteten av karbonmonoksid i lungene (DL_{CO}) er en undersøkelse som måler lungenes diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (CO), hvor intensjonen er å se hvor mye gass som diffunderer fra lungene til blodet gjennom alveolemembranen.

Pasientene inhalerte en kontroll gass bestående av 0,3% karbonmonoksid (CO) og 0,3% metan (CH_4) (MacIntyre et al., 2005). CO diffunderer imidlertid raskt over alveolemembranen og binder seg deretter til hemoglobinet (Hb), mens CH_4 ikke diffunderer over i blodet, men fortynnes i residualvolumet slik at det alveolære volumet kan beregnes (Cotes et al., 2006). Figur 7 viser hvordan prosedyren skal gjennomføres. Pasienten puster ut og inn gjennom munnstykke, med neseklype på. Etter en fullstendig ekspirasjon skal pasienten trekke inn gassblandingen (2,5 sekunder), for så å holde pusten i 8-10 sekunder. Pasienten ekspirerer deretter rolig, men bestemt ut. Resultatet baseres på mengde diffusjonsgass som analyseres i ekspirasjonsluften, og deretter beregnes diffusjonskapasiteten. Det utføres to forsøk hvor det tillates en variasjon på opp til 4% på forsøkene (MacIntyre et al., 2005).



Figur 7: Illustrasjon av hvordan DLCO-målingen skal utføres (Cotes et al., 2006).

3.2.4 Belastning på tredemølle

Etterfulgt av måling av lungefunksjon, ble det gjennomført en kardiopulmonal belastningstest (CPET) på tredemølle av typen Woodway GmbH, D-79576 (Wheil am Rhein, Tyskland) for bestemmelse av VO_{2maks} . Belastningsprotokollen var en modifisert Balke-protokoll (Balke & Ware, 1959), med konstant hastighet og en progressiv økende helningsvinkel hvert minutt (2%). Arbeidsbelastningen startet rolig hvor helningsvinkelen øker gradvis til subjektiv utmattelse målt ved Borg skala (6-20) (Borg & Noble, 1974).

3.3 Intervensjonen

Pasientene ble i hovedstudien til FALC randomisert til en treningsgruppe og en kontrollgruppe. Treningen (intervensjonen) startet rett etter randomiseringen var gjennomført, hvor pasientene trente i nærheten av hjemstedet sitt eller ved Norges idrettshøgskole. Pasientene fikk tilbud om trening tre timer i uken, i en varighet på 20 uker. I tillegg hadde de mulighet en gang i uken å trene med personlig trener, en dag med gruppetrening med andre likesinnede og en dag med fysioterapeut. Treningsprogrammet bestod av oppvarming, intervalltrening (80-95% av maksimal hjertefrekvens) og progressiv helkropp-styrketrening (6-12 repetisjoner).

Hensikten med utholdenhetstreningen var å øke kapillariseringen rundt muskelcellene, som kunne medføre bedre gassutveksling, og derav øke den aerobe kapasiteten (VO_{2max}). Målet med styrketreningen var å forbedre den daglige funksjonen, ved å øke den maksimale muskelstyrken. Øvelsene ble individuelt tilpasset pasientene.

3.4 Spørreskjema

Pasientene besvarte samme spørreskjema som for fem år siden som kartla livskvalitet samt angst og depresjon ved hjelp av Short Form 36 (Ware, Snow, Kosinski, & Gandek, 1993) og Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983). Disse typene ble benyttet, fordi de er mest brukt for å kartlegge livskvalitet i andre studier også.

3.4.1 Short Form 36 (SF-36)

SF-36 er et spørreskjema som består av 36 spørsmål som omhandler pasientenes psykiske og fysiske oppfattelse av egen helse (Loge & Kaasa, 1998) (vedlegg 4). Spørreskjemaet tar for seg åtte emner hvor fire av dem utgjør en fysisk funksjon: fysisk rolle, kroppslig smerte, fysisk funksjon og generell helse. De andre fire emnene utgjør pasientens mentale funksjon: Sosial fungering, mental helse, vitalitet og psykisk rolle (Loge & Kaasa, 1998). For å kalkulere pasientenes score går besvarelsen gjennom tre steg. 1) Den originale besvarelsen blir først omkodet til en skala fra 0-100 (lavest nivå av funksjon-høyeste nivå av funksjon). 2) Gjennomsnittsverdier for hvert enkelt emne blir kalkulert, som da genererer et tall mellom 0-100. 3) Deretter utvikles z-score og normbasert score (gjennomsnitt 50, standardavvik 10) for hvert emne som tilslutt summeres opp og utgjør fysisk og mental helse-score, i henhold til SF-36 manualen (Ware, Snow, Kosinski & Gandek, 1993). For å tolke disse scorene, må man vite hvordan den generelle befolkningsnormen er, som vil si at om pasienten får en score under/over 50, vil pasientene være under/over gjennomsnittet i normalbefolkningen. Pasientene som hadde manglende verdier på mer enn halvparten av et emne, ble ekskludert fra analysene (Loge & Kaasa, 1998). SF-36 er testet for reliabilitet og validitet (Brazier et al., 1992). Spørreskjemaet er vist å være sensitiv i forhold til forandringer på 1, 6 og 12 måneder etter operasjon hos lungekreftpasienter (Brunelli et al., 2007b).

3.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

HADS er et kartleggingsskjema som er utviklet for å finne mulige depresjon- og angsttilfeller (vedlegg 5). Spørreskjemaet består av 14 spørsmål og ved fullført utfylling beregnes det ut en poengsum. Om man scorer mellom 0-7 har man ingen grad av angst eller depresjon, mellom 8-10 blir det identifisert som en mild form for angst eller depresjon, hvor pasientene er på grensen til å ha tilfelle av angst og depresjon. En poengsum mellom 11-15 er moderat og pasienten har tilfelle av angst eller depresjon, og en poengsum på 16 eller høyere har man en alvorlig form (Crawford, Henry, Crombie, & Taylor, 2001; Zigmond & Snaith, 1983). Noen pasienter lider av både angst og depresjon, og derfor legger man sammen poengsummen til en totalpoengsum. Har man en score på 15 eller høyere, bør pasient få oppfølging og behandling (Herrmann, 1997; Zigmond & Snaith, 1983). HADS er funnet å være et valid og reliabelt instrument (Zigmond & Snaith, 1983).

3.5 Statistikk

De statistiske analysene i oppgaven ble gjort i programmet SPSS versjon 21 (SPSS, Chicago, IL, USA), og tabeller og figurer ble laget i Microsoft Excel for Mac 2011 versjon 14.4.0. Demografiske data ble presentert med gjennomsnitt og standardavvik (SD). Student's parret t-test ble brukt for å se på forskjeller mellom de ulike måletidspunktene ved både lungefunksjon og SF-36. T-test for uavhengige grupper ble brukt for å se på forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen, i forhold til lungefunksjon og SF-36. Resultatene fra HADS var ikke normalfordelte, og ble derfor presentert som median og range, hvor Wilcoxon ble brukt for å se på forskjeller mellom de ulike måletidspunktene, og Man Whitney U test ble brukt for å se på forskjeller mellom gruppene. Pearson's korrelasjonstest ble gjort for å se sammenhengen mellom livskvalitet og lungefunksjon. Følgende gradering ble brukt: lav; 0,1-0,3, moderat; 0,3-0,7, høy; >0,7). Det ble gjort intention to treat og per protokolanalyser for å se på resultatene til pasientene som var randomisert samt resultatene til de pasientene som hadde oppgitt at de faktisk hadde trent og ikke trent.

3.6 Etiske betraktninger

Pasientene som ble med i studien fikk skriftlig og muntlig informasjon om prosjektets hensikt og prosedyrene. Pasientene ble informert om at de kunne trekke seg når som

helst, og at de slapp å oppgi grunn for å trekke seg. Undersøkelsene som ble gjennomført var i henhold til Helsinkideklarasjonen, og pasientene måtte signere et samtykkeskjema før man kunne gå i gang med oppfølgingsundersøkelsene. Resultatene som ble innhentet ble registrert på data, og dataen ble behandlet konfidensielt og oppbevart i et låst skap. FALC-studien er godkjent av Regional Etisk komité sørøst.

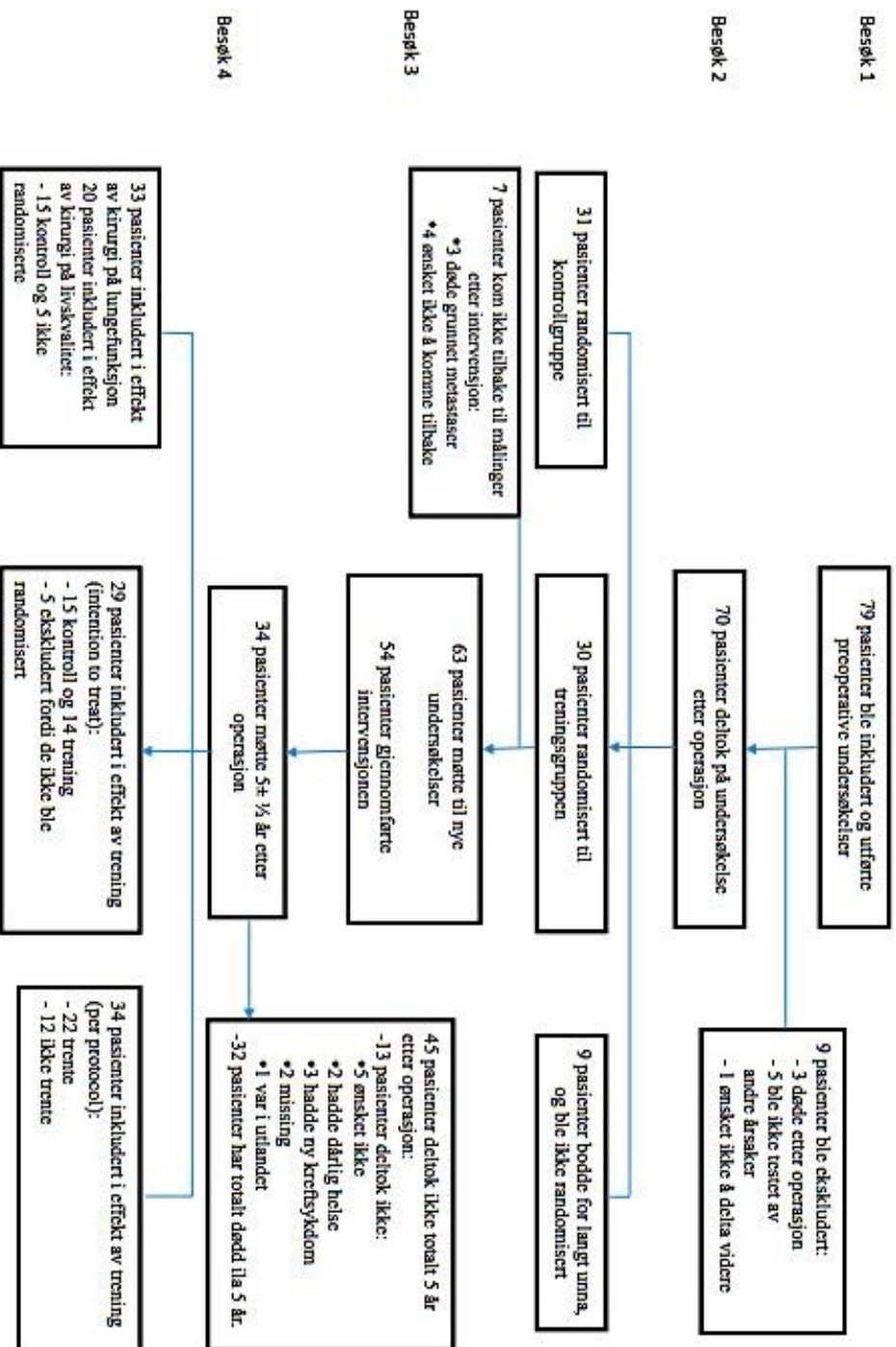
4. Resultater

Første delen av dette kapittelet presenterer karakteristikker for alle pasienter som deltok i FALC oppfølgingsstudien. Deretter presenteres effekt av kirurgi og effekt av trening på lungefunksjon og livskvalitet, og avslutningsvis angis sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet.

4.1 Utvalg

Trettito av totalt 79 pasienter har avgått med døden i løpet av oppfølgingsperioden. Tre pasienter døde på grunn av komplikasjoner under kirurgi, og tre pasienter døde under intervensjonsperioden grunnet metastaser. Tjueseks av de avdøde gikk bort etter at intervensjonsperioden var avsluttet (figur 8). Pasientene som har avgått med døden hadde fjernet flere segmenter ($6 \pm 2,5$ vs $3,9 \pm 1,7$, $p < 0,01$), hadde en signifikant lavere i fysisk livskvalitet (40 ± 8 vs 52 ± 8 , $p < 0,01$) og var mer deprimert (7, 0-15 vs 3, 0-12, $p < 0,01$) før kirurgi enn hva pasientene som fremdeles lever var.

Flytskjema



Figur 8: Flytskjema over deltakelse i hele studieforløpet.

De demografiske karakteristikkene av pasientene i FALC oppfølgingsstudien er presentert i tabell 2. Gjennomsnittlig tid fra pasientene var inne til første undersøkelse før kirurgi til fem år etter operasjon er $5,0 \pm 0,9$ år. Pasientene har i gjennomsnitt en lavere $VO_{2\max}$ i prosent av forventet enn hva de hadde før operasjon ($82 \pm 19\%$ vs $71 \pm 23\%$, $p=0,01$). Tjuetre pasienter rapporterte at de hadde en eller flere tilleggssykdommer som KOLS (n=10), hjerte-og karsykdom (n=6) og diabetes (n=2).

Tabell 2: Pasientkarakteristikkene før kirurgi for alle pasienter, før kirurgi for de avdøde, før kirurgi for langtidsoverlevende pasienter og fem år etter kirurgi for langtidsoverlevende pasienter, presentert som gjennomsnitt \pm SD.

Karakteristikk	Før kirurgi (Alle pasientene)	Før kirurgi (De avdøde)	Før kirurgi (Langtids- overlevende)	Fem år etter kirurgi (Langtids- overlevende)
Antall (Kvinner)	79 (39)	32 (14)	34 (19)	34 (19)
Alder (år)	$66,5 \pm 8,7$	$67,9 \pm 9,1$	$65,2 \pm 9,2$	$70,2 \pm 9,1$
Vekt (kg)	$73,2 \pm 16,4$	$69,6 \pm 17,9$	$75,3 \pm 15,9$	$76,9 \pm 17,5$
Høyde (cm)	$171,1 \pm 9,1$	$171,2 \pm 9,6$	$170,9 \pm 8,4$	$170,1 \pm 8,6$
BMI (kg/m ²)	$25,0 \pm 4,8$	$23,6 \pm 5,0$	$25,7 \pm 4,8$	$26,5 \pm 5,5$
KOLS (Ja/nei)	29/49	14/18	9/24	10/23
Lobektomi/Pulmektomi	66/13	21/11	33/1	33/1
Antall segmenter fjernet	$4,9 \pm 2,3$	$6 \pm 2,5$	$3,9 \pm 1,7$	
$VO_{2\max}$ (% av forventet)	$80 \pm 17\%$	$80 \pm 16\%$	$82 \pm 19\%$	$71 \pm 23\%$

KOLS er definert som $FEV_1/FVC < 70\%$ og $FEV_1 < 80\%$ av predikert volum (Pauwels, Buist, Calverley, Jenkins, & Hurd, 2012).

4.2 Effekt av kirurgi på lungefunksjon

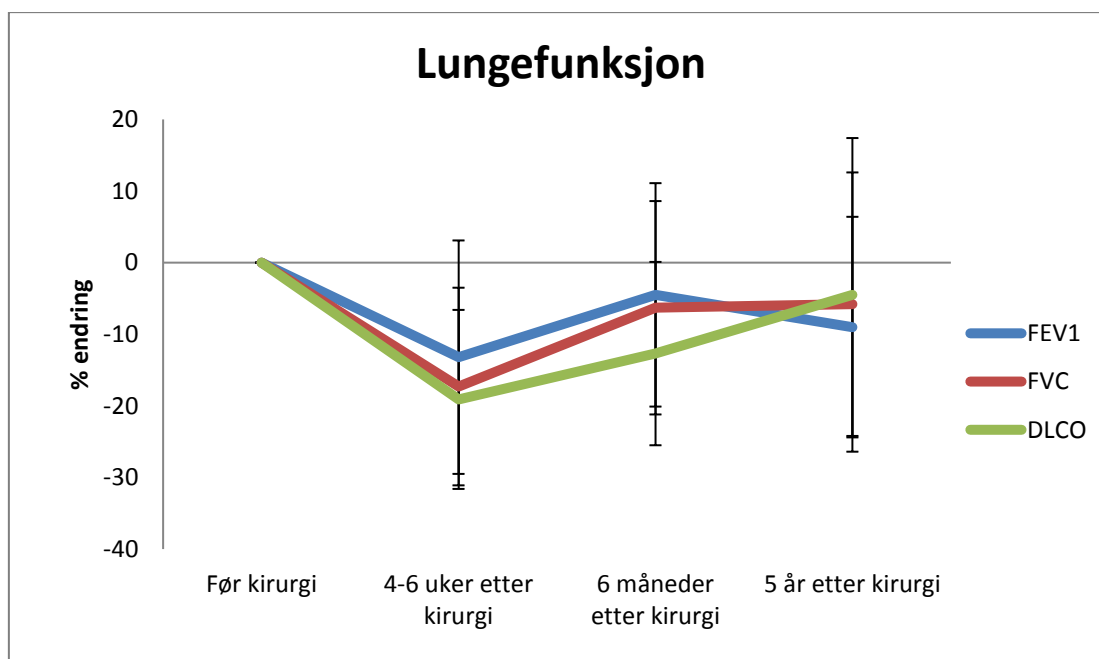
FEV_1 , FVC og DL_{CO} var signifikant redusert fra før kirurgi til samtlige målinger, bortsett fra fem år etter kirurgi, da FVC ($p=0,07$) og DL_{CO} ($p=0,34$) ikke lenger var signifikant redusert (tabell 3). FEV_1 , FVC og DL_{CO} ble i gjennomsnitt redusert med henholdsvis $13 \pm 16\%$ ($p=0,001$), $17 \pm 14\%$ ($p=0,001$) og $19 \pm 12,5\%$ ($p=0,001$) målt 4-6 uker etter kirurgi (figur 7). Det var imidlertid 7 pasienter som fikk en økning i FEV_1 ($11 \pm 8\%$, $p=0,01$), og 2 pasienter som fikk en økning DL_{CO} -verdiene ($10 \pm 3\%$, $p=0,24$) fra før til rett etter kirurgi. Fra før kirurgi og frem til seks måneder etter kirurgi var

FEV₁, FVC og DL_{CO} i gjennomsnitt fremdeles redusert med henholdsvis 5 ± 16% (p=0,01), 6 ± 15% (p=0,01) og 13 ± 13% (p=0,000).

Tabell 3: Prosent av forventet verdier i forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund (FEV₁), forsert vitalkapasitet (FVC) og diffusjon i lungene for karbonmonoksid (DL_{CO}) før kirurgi, 4-6 uker etter kirurgi, seks måneder etter kirurgi og fem år etter kirurgi, presentert som gjennomsnitt ± SD

n = 33	Før kirurgi (baseline)	4-6 uker etter kirurgi	6 måneder etter kirurgi	5 år etter kirurgi
FEV ₁ (L)	2,5 ± 0,9	2,1 ± 0,6	2,3 ± 0,7	2,1 ± 0,7
FEV ₁ (% av forventet)	89 ± 24	76 ± 18	84 ± 21	81 ± 23
FVC (L)	3,8 ± 1,0	3,1 ± 0,8	3,5 ± 0,8	3,3 ± 0,8
FVC (% av forventet)	112 ± 20	93 ± 19	105 ± 22	106 ± 26 (0,07)*
DL _{CO} (mmol•min ⁻¹ •kPa ⁻¹)	7,1 ± 2,3	5,7 ± 1,8	6,0 ± 1,8	5,9 ± 2,0
DL _{CO} (% av forventet)	84 ± 24	68 ± 18	72 ± 18	81 ± 32 (p=0,34)*

* Ikke signifikant forskjell fra baseline.



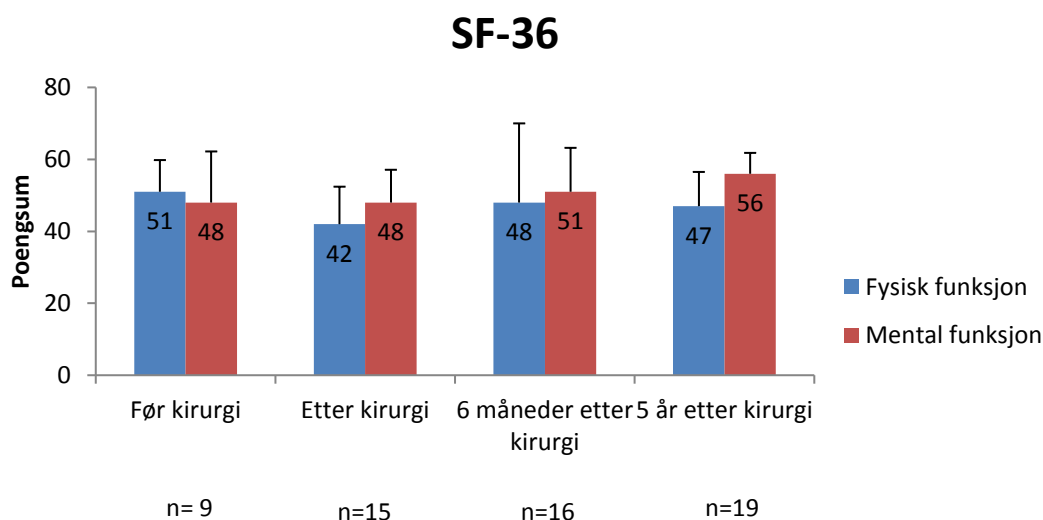
Figur 9: Prosent endring i forsert ekspiratorisk volum etter ett sek (FEV₁), forsert vitalkapasitet (FVC) og diffusjon i lungene for karbonmonoksid (DL_{CO}) før kirurgi, fire til seks uker etter kirurgi, seks måneder etter kirurgi og fem år etter kirurgi (n=33, angitt som gjennomsnitt ± SD).

4.3 Effekt av kirurgi på livskvalitet

De følgende resultatene omhandler pasienter fra kontrollgruppen (n=15) og de pasienter som ikke ble randomisert (n=5). Dette fordi trening kan være en konfunderende faktor på livskvalitet etter kirurgi.

4.3.1 Short Form 36

Av pasientene inkludert i denne delen av oppgaven var det svært få pasienter som hadde en poengsum i fysisk og mental funksjon, som kunne sammenlignes fra et måletidspunkt til ett annet. Det var ingen signifikant forskjell i fysisk funksjon (n=8; $53 \pm 8,1$ vs $44 \pm 11,6$, $p=0,11$) eller i mental funksjon (n=9; $50 \pm 12,0$ vs $50 \pm 7,2$, $p=0,99$) fra før til etter kirurgi. Videre var det ingen signifikant forskjell i poengsum i fysisk funksjon (n=9; $51 \pm 8,8$ vs $46 \pm 10,4$, $p=0,07$) eller i mental funksjon (n=9; $48 \pm 14,1$ vs $50 \pm 12,2$, $p=0,59$) fra før kirurgi til seks måneder etter kirurgi. Tilsvarende var det ingen signifikant forskjell i fysisk funksjon (n=9; $51 \pm 8,8$ vs $47 \pm 11,3$, $p=0,26$) eller i mental funksjon (n=9; $47 \pm 14,1$ vs $53 \pm 7,1$, $p=0,18$) fra før kirurgi til fem år etter kirurgi. Figur 10 viser gjennomsnittsverdiene til alle pasientene som besvarte spørreskjema ved de ulike måletidspunktene (figur 10).



Figur 10: Viser gjennomsnittlig poengsum \pm SD i fysisk og mental funksjon (SF-36) før kirurgi, fire til seks uker etter kirurgi, seks måneder etter kirurgi og fem år etter kirurgi for alle som besvarte SF-36. Høyere poengsum indikerer bedre fysisk og mental funksjon (poengsum 0-100).

4.3.2 Hospital Anxiety and Depression Scale

Før operasjon var det 2 pasienter (10%) som hadde tilfelle av angst, og 1 pasient (5%) som hadde depresjon. Fire til seks uker etter kirurgi var det 3 pasienter som hadde angst (15%) og 1 pasient som hadde depresjon (5%), hvor det var 1 pasient som hadde angst 6 måneder etter kirurgi. Fem år etter kirurgi var det ingen tilfeller av angst eller depresjon. Det var ingen signifikant forskjell fra før til etter kirurgi i angst (4, 0-11 vs 2, 0-13, $p=0,39$), men det var en signifikant forskjell fra før kirurgi til seks måneder etter kirurgi (4, 0-11 vs 2, 0-13, $p=0,03$) og fra før kirurgi til fem år etter kirurgi (4, 0-11 vs 3, 0-10, $p=0,02$). Det var ingen signifikant forskjell i depresjon poengsummen til pasientene fra før til etter kirurgi (2, 1-12 vs 3, 0-12, $p=0,93$), fra før til seks måneder etter kirurgi (2, 1-12 vs 2,5, 0-9, $p=0,86$) eller fra før til fem år etter operasjon (2, 1-12 vs 3, 0-10, $p=0,56$).

Tabell 4: Poengsum og kategori av angst og depresjon ved de ulike måletidspunktene fra HADS, presentert som median og range.

Poeng sum	Angst (n=20)				Depresjon (n=20)			
	Før kirurgi n (%)	4-6 uker etter kirurgi n (%)	6 måneder etter kirurgi n (%)	5 år etter kirurgi n (%)	Før kirurgi n (%)	4-6 uker etter kirurgi n (%)	6 måneder etter kirurgi n (%)	5 år etter kirurgi n (%)
Normal (0-7)	7 (35)	14 (70)	13 (65)	18 (90)	10 (50)	13 (65)	14 (70)	18 (90)
Grense- verdi (8-10)	3 (15)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Tilfelle (11-21)	2 (10)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Manglende	8 (40)	3 (15)	4 (20)	1 (5)	9 (45)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Median og range	4 (0-11)	2 (0-13)	2 (0-12)	3 (0-10)	2 (1-12)	3 (0-12)	2,5 (0-9)	3 (0-10)
p-verdi		$p=0,39$	$p= 0,03^*$	$p= 0,02^*$		$p=0,93$	$p=0,86$	$p=0,56$

- Lavere poengsum indikerer lavere grad av angst og depresjon (poengsum 0-21)
- p- verdi er regnet fra før operasjon (baseline) til de andre måletidspunktene for de pasientene som hadde verdier som kunne sammenlignes

* Signifikant forskjell fra baseline (før kirurgi) til de andre måletidspunktene

4.4 Effekt av trening på lungefunksjon

Differansen i endring mellom trening og kontrollgruppen indikerer at trening ikke har effekt på FEV₁, FVC eller DL_{CO} fra før intervensjon til fem år etter kirurgi (se tabell 4). Det var ingen signifikant forskjell i endringen mellom trening-og kontrollgruppen fra før intervensjon til etter intervensjon i FEV₁ (13,8 ± 5 vs 9,3 ± 2,2, p=0,39), FVC (13,9 ± 3,9 vs 14,8 ± 1,9, p=0,83) eller DL_{CO} (12,9 ± 4,4 vs 4,1 ± 3,7, p=0,14) (figur 11). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom trening og kontrollgruppen fra før intervensjon til fem år etter kirurgi i FEV₁ (9,7 ± 6,1 vs 9,2 ± 3,6, p=0,95), FVC (13,5 ± 5,1 vs 18,3 ± 3,5, p=0,44) eller DL_{CO} (13,9 ± 7,6 vs 18,6 ± 7,3, p=0,66).

Per protokoll-analyse viste tilsvarende ingen signifikant forskjell mellom pasientene som rapporterte at de trente og ikke trente etter intervensjon i FEV₁, FVC eller DL_{CO}. Det var heller ingen signifikant forskjell mellom pasientene som rapporterte at de trente og ikke trente det siste året, fem år etter operasjon.

Tabell 5: Prosent av forventet, samt differanse mellom trening og kontrollgruppen fra før intervensjon til fem år etter operasjon for forsert ekspiratorisk ventilasjon ved første sekund (FEV₁), forsert vitalkapasitet (FVC) og diffusjon i lungene for karbonmonoksid (DL_{CO}), presentert som gjennomsnitt og SD.

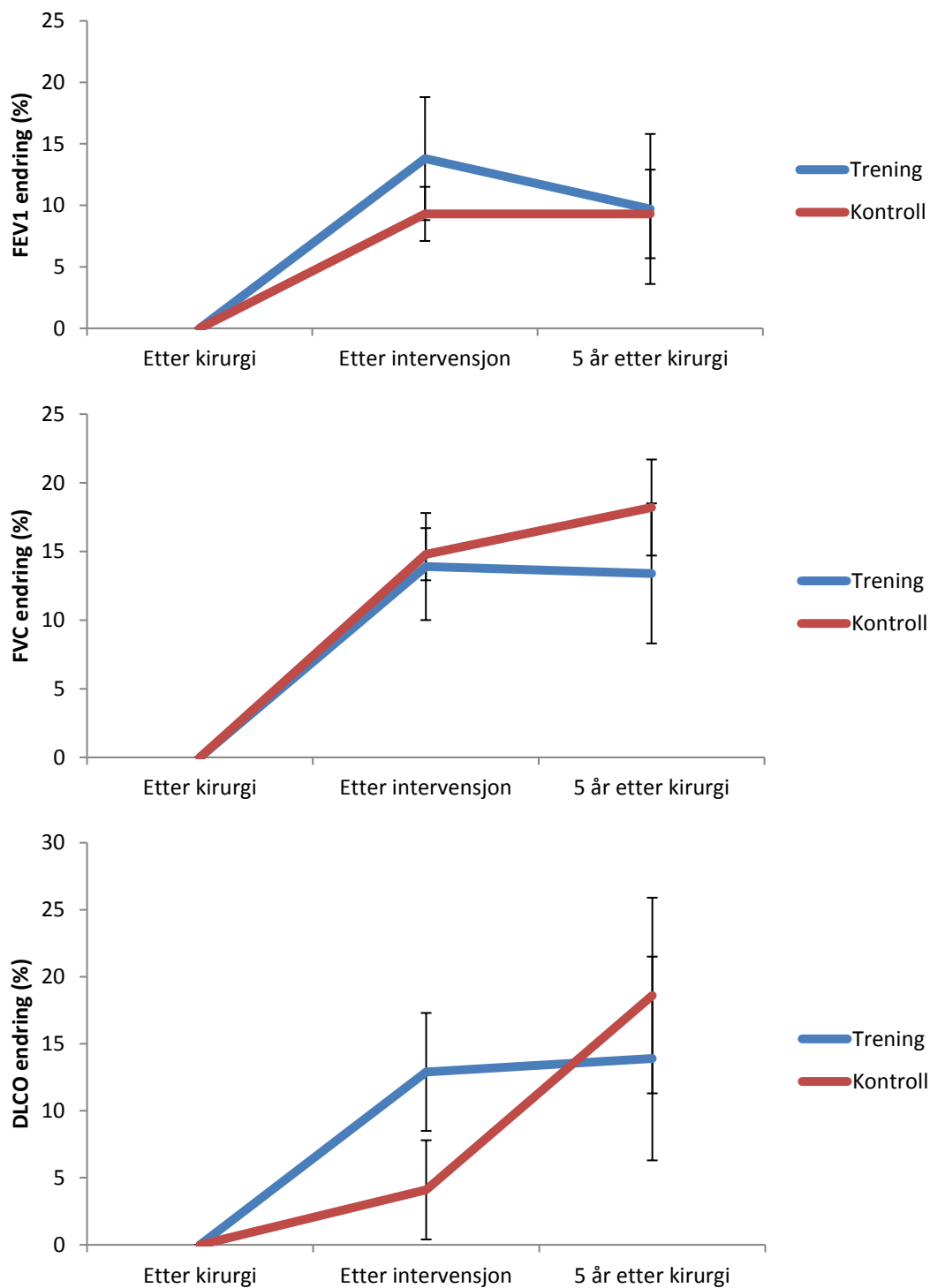
	Før intervensjon		Fem år etter kirurgi		Differanse mellom gruppene	
	Trening	Kontroll	Trening	Kontroll	Differanse (95% KI)	p-verdi
FEV₁ (% av forventet)	69 ± 12,7	81 ± 12,2	75 ± 15,3	89 ± 27,1**	-2,5 (-11,9-6,9)	0,588
FVC (% av forventet)	87 ± 15,6	95 ± 22,4	98 ± 18,5	113 ± 13,0***	-7,7 (-18,7-3,3)	0,164
DL_{CO} (% av forventet)	70 ± 17,9	68 ± 16,3	77 ± 15,7	81 ± 33,4	-6,7 (-22,4-8,9)	0,386

➤ KI= konfidens intervall

➤ Prosent av forventet er hentet fra (MacIntyre et al., 2005; Miller et al., 2005)

* p-verdi regnet fra før intervensjon til fem år etter kirurgi **p-verdi<0,01 ***p-verdi<0,05

Lungefunksjon



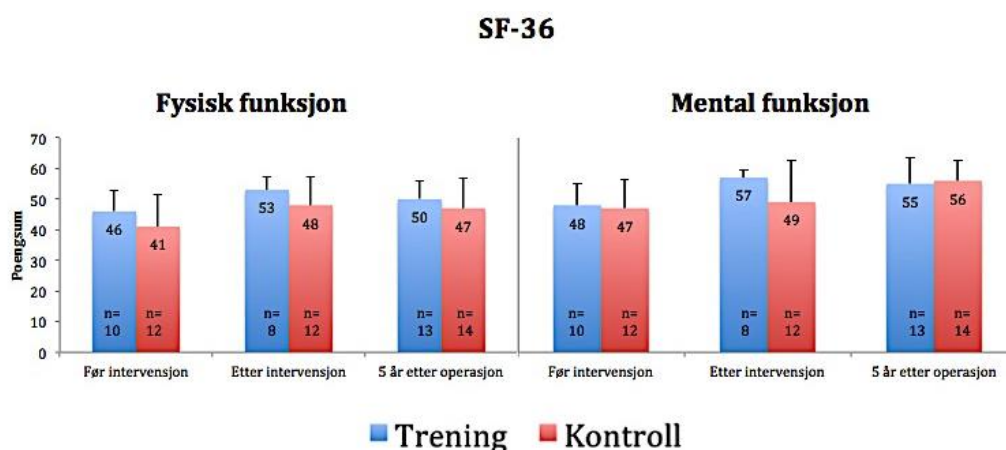
Figur 11: Prosent endring av forsert ekspiratorisk volum ved første sekund (FEV_1), forsert vital kapasitet (FVC) og diffusjon i lungen for karbonmonoksid (DL_{CO}) med SEM (standard error of the mean) fra baseline (etter kirurgi) til etter intervensjon og til fem år etter kirurgi hos trening- og kontrollgruppen ($n=14$ og $n=15$).

4.5 Effekt av trening på livskvalitet

4.5.1 Fysisk og mental funksjon fra SF-36

Det var ingen signifikant forskjell i fysisk funksjon mellom trening- og kontrollgruppen før intervensjon ($p=0,18$), rett etter intervensjon ($p=0,09$) eller fem år etter kirurgi ($p=0,25$) (figur 12). Tilsvarende var det ingen signifikant forskjell mellom trening-og kontrollgruppen i mental funksjon før intervensjon ($p=0,73$), etter intervensjon ($p=0,09$) eller fem år etter kirurgi ($p=0,71$).

Det var ingen signifikant forskjell mellom pasientene som rapporterte at de hadde trent og ikke trent i fysisk funksjon før intervensjon ($44 \pm 9,3$ vs $43 \pm 9,5$, $p=0,83$), etter intervensjon ($52 \pm 7,7$ vs $46 \pm 7,9$, $p=0,08$) eller fem år etter kirurgi (50 ± 7 vs $45 \pm 9,5$, $p=0,09$). Det var heller ingen signifikant forskjell mellom gruppene i mental funksjon før intervensjon ($49 \pm 8,9$ vs $47 \pm 10,7$, $p=0,46$), etter intervensjon ($56 \pm 9,9$ vs $48 \pm 10,7$, $p=0,08$) eller fem år etter kirurgi ($56 \pm 7,5$ vs $54 \pm 5,9$, $p=0,39$).



Figur 12: Total poengsum for trening- og kontrollgruppe før intervensjon (baseline), etter intervensjon og fem år etter kirurgi, presentert som gjennomsnitt og SD. Høyere poengsum indikerer bedre livskvalitet (0-100). n= antall pasienter som besvarte spørreskjema på hvert måletidspunkt.

4.5.2 Angst og depresjon fra HADS

Det var ingen forskjell i forekomst av angst ($p=0,85$) eller depresjon ($p=0,81$) mellom trening-og kontrollgruppen før intervensjon. Ingen av pasientene i treningsgruppen hadde angst, og bare en pasient i treningsgruppen hadde depresjon før intervensjon. Det vil si at det ikke er mulig å påvise en positiv effekt av trening på angst og depresjon

etter intervensjonsperioden, og derav ikke fem år etter kirurgi heller. Det var riktignok 3 pasienter i kontrollgruppen som hadde angst før intervensjon, hvor det etter intervensjon bare var 1 pasient som hadde angst. Fem år etter operasjon var det tilnærmet ingen grad av angst eller depresjon blant trening-og kontrollgruppen.

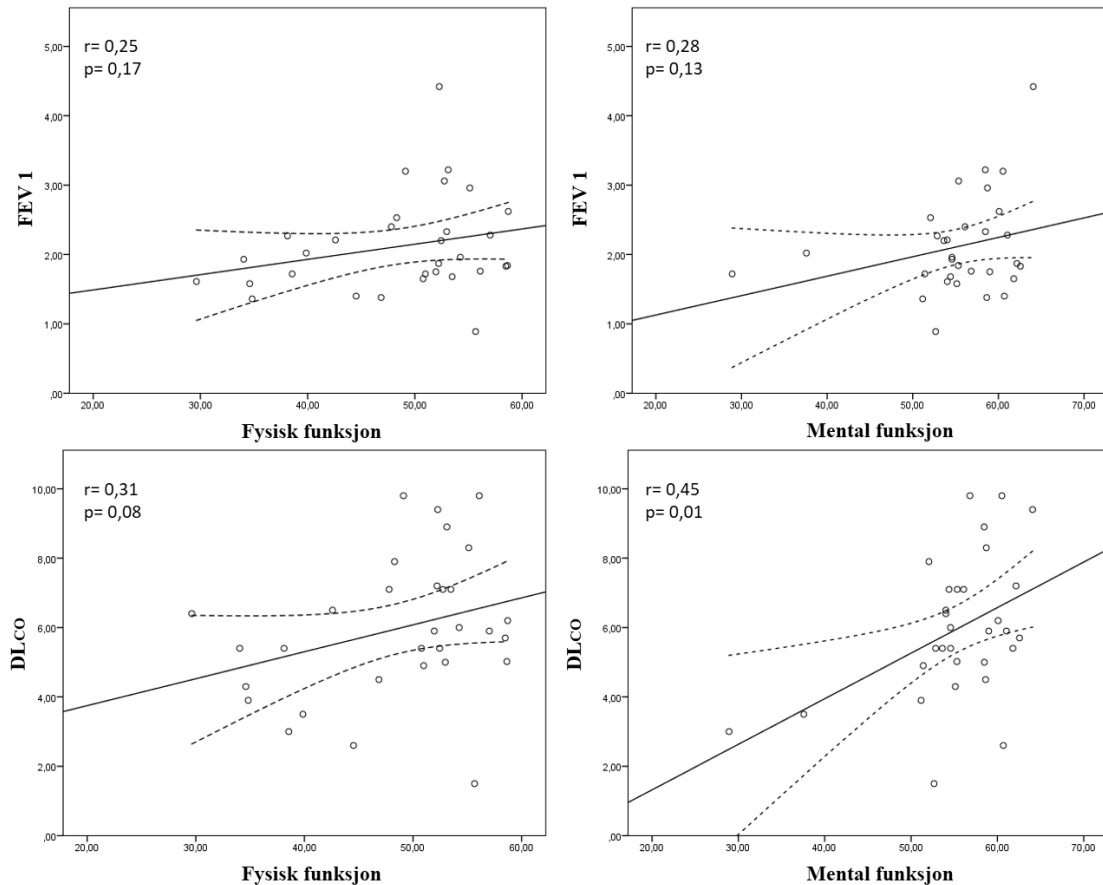
Tabell 6: Viser poengsum og grad av angst og depresjon fra HADS hos pasientene i trening (T) og kontrollgruppen (K) før intervensjon, etter intervensjon og fem år etter kirurgi, oppgitt som median og range.

Poengsum	Angst (n=14)						Depresjon (15)					
	Før intervensjon		Etter intervensjon		5 år etter kirurgi		Før intervensjon		Etter intervensjon		5 år etter kirurgi	
	T	K	T	K	T	K	T	K	T	K	T	K
Normal (0-7)	9 (64,3)	11 (73,3)	9 (64,3)	9 (60)	13 (92,9)	13 (86,7)	11 (78,6)	10 (66,7)	9 (64,3)	11 (73,3)	13 (92,9)	14 (93,3)
Grenseverd i (8-10)	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)	1 (7,1)	1 (6,7)	0 (0)	3 (20)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)
Tilfelle (11-21)	0 (0)	3 (20)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)
Manglende	3 (21,4)	1 (6,7)	5 (35,7)	3 (20)	0 (0)	1 (6,7)	3 (21,4)	1 (6,7)	5 (35,7)	3 (20)	0 (0)	1 (6,7)
Median og range	3 (0-9)	2,5 (0-13)	3 (0-7)	3 (0-12)	3 (0-9)	2 (0-10)	3 (0-6)	3 (0-12)	2 (0-5)	3 (0-9)	3 (0-14)	3 (0-7)
p-verdi	p=0,85		p=0,80		p=0,70		p=0,81		p=0,25		p=0,95	

- Lavere poengsum indikerer lavere grad av angst og depresjon (poengsum 0-21)
- p-verdi er regnet mellom gruppene fra før intervensjon (baseline) til de andre måletidspunktene, for de pasientene som besvarte spørreskjema før intervensjon og de respektive.

4.6 Sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet

Pearson korrelasjonsanalyse viste at det var lav sammenheng mellom FEV₁ og fysisk funksjon ($r=0,25$, $p=0,17$), og mellom FEV₁ og mental funksjon ($r=0,28$, $p=0,13$). Det var en moderat sammenheng mellom DL_{CO} og fysisk funksjon ($r=0,33$, $p=0,08$), og tilsvarende var det mellom DL_{CO} og mental funksjon også ($r=0,45$, $p=0,01$).



Figur 13: Viser sammenhengen mellom lungefunksjon (FEV₁ og DL_{CO}) og livskvalitet (SF36) hos pasientene fem år etter operasjon.

5. Diskusjon

Hensikten med denne studien var å se hvordan lungefunksjon og livskvalitet til tidligere opererte lungekreftpasienter utviklet seg over 5 år, samt å undersøke langtidseffekter etter et 20 ukers høyintensivt treningsprogram gjennomført kort tid etter kirurgi. I tillegg ville man undersøke sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet i forhold til om de pasientene med en bedre lungefunksjon også hadde bedre livskvalitet.

5.1 Hovedfunn

Vi fant at lungefunksjonen (FEV_1 og DL_{CO}) fem år etter lungekreftkirurgi fremdeles er redusert sammenlignet med verdiene før kirurgi, men at DL_{CO} - verdiene er tilnærmet lik de preoperative. Det var for øvrig ingen signifikante forskjeller i bedring av lungefunksjon mellom trening- og kontrollgruppen, eller mellom de pasientene som rapporterte at de trente og ikke trente ved noen av måletidspunktene.

Pasientenes livskvalitet mht den fysiske funksjonen reduseres etter kirurgi, og bedres i liten grad i løpet av de neste fem årene. Man ser tendenser til at den mentale funksjonen bedres etter seks måneder etter kirurgi, og bedres fem år etter kirurgi, dog ikke signifikant. Pasientene opplever i hovedsak lav grad av angst og depresjon fem år etter kirurgi. Det var ingen signifikante forskjeller i livskvalitet mellom treningsgruppen og kontrollgruppen, eller mellom pasientene som rapporterte trening og ikke trening ved noen av måletidspunktene.

Det var en moderat korrelasjon mellom høyere DL_{CO} -verdier og bedre mental livskvalitet.

5.2 *Diskusjon av metode*

5.2.1 Representativitet

Generelt er langtidsoverlevelsen blant lungekreftpasienter lav, hvor så mye som 85% av pasientene dør innen fem år (Cancer Registry of Norway, 2015; Rostad et al., 2005; Sarna et al., 2002). Antall norske pasienter som lever fem år etter lungekreftkirurgi som deltok i studien er 47 av 79 pasienter (59%), som også tidligere er rapportert av annen forskning (Cancer Registry of Norway, 2015). Det var 13 av de 47 overlevende

pasientene som ikke deltok av ulike årsaker, bl. a ny tilkommet kreftsykdom, at de var bortreist, redusert helse eller at de ikke ønsket å delta. Pasientene som deltok i FALC-studien er nå blitt 5 år eldre, hvor gjennomsnittsalderen på undersøkelsespunktet var 70 år.

Fjorten pasienter i treningsgruppen og 15 pasienter i kontrollgruppen, deltok i oppfølgingsstudien. Antallet er dessverre lavt i forhold til å kunne generalisere resultatene for denne pasientgruppen, men man kan se tendenser til hvordan utviklingen er.

5.2.2 Design

Denne studien er en longitudinell oppfølgingsstudie av en randomisert kontrollert treningsstudie (RCT), som ble gjennomført for fem år siden. RCT blir brukt for å kunne se på årsak-virkning og er regnet som gullstandarden innenfor forskning, hvor forsøkspersoner deles inn i en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe (Laake, Olsen, & Benestad, 2008). Intervensjonsperioden var på 20 uker, som er lengre enn det intervensjonsperiodene i andre studier har vært (Arbane et al., 2011; Cesario et al., 2007; Jones et al., 2008; Spruit, Janssen, Willemsen, Hochstenbag, & Wouters, 2006). I oppfølgingsstudien har pasientene blitt studert med repeterte målinger, og man har mulighet til å studere sammenhengen mellom årsaksfaktorer og responsvariabelen samt følge pasientenes utvikling over tid. En utfordring ovenfor dette studiedesignet er at det strekkes over lang tid, hvor flere av pasientene er eldre, noe som kan føre til frafall av forsøkspersoner. Størrelsen på frafallet kan bidra til å true validiteten av konklusjonene (Laake et al., 2008).

5.2.3 Forsøksprosedyre

Måling av lungefunksjon ble utført etter grundig opplæring, og etter gjeldende internasjonale retningslinjer, for å sikre så reliable og nøyaktige målinger som mulig (MacIntyre et al., 2005; Miller et al., 2005). I tillegg var dette prosedyrer som fra tidligere er godt kjent for pasientene. I løpet av studiens forløp har det vært ulikt testpersonell som har utført lungefunksjonsmålingene, og da spesielt ved de tre første måletidspunktene. Ved femårs oppfølgingen var det hovedsakelig to testpersoner som utførte lungefunksjonsmålingene. Dette bidro til at instruksjoner gitt til pasientene ble

så like som mulig, i tillegg til at pasientene hadde få personer å forholde seg til. Dette kan ha bidratt til en trykghetsfølelse blant pasientene.

5.2.4 Målemetoder

5.2.4.1 Spørreskjema

Man har benyttet seg av spørreskjemaene SF-36 og HADS. SF-36 er et valid og reliabelt verktøy for kartlegging av livskvalitet, og er ett av de mest kjente og benyttede spørreskjemaene innenfor livskvalitet på ulike pasientgrupper (Brazier et al., 1992). Dette er positivt ettersom man da i større grad kan sammenligne resultatene opp mot hverandre. En ulempe ved bruk av SF-36, og spørreskjema generelt, er at man kan oppleve manglende data. Dette kan bidra til mindre data, som kan påvirke resultatene.

HADS er et valid og reliabelt spørreskjema for kartlegging av angst og depresjon (Zigmond & Snaith, 1983). Spørreskjemaet er et effektivt verktøy (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002), som er sensitivt for forandringer hos pasienter med ulike sykdommer (Herrmann, 1997). HADS fungerer godt hos somatiske, psykiatriske, primære pasienter og generelt i befolkningen når man undersøker vurderingen av alvorlighetsgrad og tilfelle av angst og depresjonslidelser (Bjelland et al., 2002).

5.3 Diskusjon av resultater

5.3.1 Lungefunksjon

Majoriteten av pasientene i den foreliggende studien opplevde en reduksjon i lungefunksjon (FEV_1 og DL_{CO}) som følge av kirurgi. Selv om verdiene fortsatt var redusert både seks måneder og fem år etter kirurgi, hadde de i gjennomsnitt en tendens til bedring seg siden rett etter kirurgi. De fleste studiene som har undersøkt endring i lungefunksjon har sett på lungefunksjonen rett etter kirurgi (Brunelli et al., 2007a; Brunelli et al., 2007c; Nezu et al., 1998; Varela et al., 2006), seks måneder etter kirurgi (Larsen, Svendsen, Milman, Brenøe, & Petersen, 1997; Win et al., 2007) eller opp til 12 måneder etter kirurgi (Kushibe et al., 2008). Man har ikke funnet noen studier som har undersøkt lungefunksjonen fra før til mer enn 12 måneder etter kirurgi.

5.3.2 Effekt av kirurgi på FEV₁

Før operasjon hadde pasientene i gjennomsnitt en noe redusert FEV₁-verdi på 89% av forventet ut fra alder og kjønn, og samsvarer med lungekreftpasienter i tilsvarende studier fra Europa (Brunelli et al., 2007c; Win et al., 2007). Dette kan forklares ved at flere av pasientene hadde kjent KOLS, som følge av langvarig sigarettøyking (Bobbio et al., 2005). Pasientene med KOLS i den foreliggende studien hadde preoperative verdier på 64% av forventet. Som følge av kirurgi reduserte majoriteten av pasientene FEV₁ i gjennomsnitt med 20% 4-6 uker etter kirurgi. Derimot hadde 8 pasienter uendrede eller økte verdier etter kirurgi. Denne økningen er velkjent og kan hovedsakelig forklares med volumreducerende effekt av lungevevet grunnet reseksjon (Kushibe et al., 2008; Larsen et al., 1997). Korrigert for alder fant man at FEV₁ økte gradvis frem til fem år etter kirurgi, men ikke tilbake til utgangspunktet.

Det er velkjent at økende alder kan påvirke lungefunksjonen, spesielt etter fylte 70 år (Knudson, Lebowitz, Holberg, & Burrows, 1983; Lalley, 2013). Pasientene i den foreliggende studien har blitt fem år eldre og 68% av pasientene har fylt 70 år. Ved å uttrykke endring som prosent av forventet har man imidlertid forsøkt å ta høyde for den aldersrelaterte endringen.

Etter kirurgi hadde majoriteten av pasientene en gradvis bedring i FEV₁ frem til fem år etter kirurgi, dog ikke signifikant. Imidlertid var det 26% av pasientene som viste en klar reduksjon i FEV₁- verdiene, også korrigert for alder. Av disse var det flere av pasientene som hadde KOLS, hvor sykdommen bidrar til nedbryting av lungefunksjon, også selv om man har sluttet å røyke (Bobbio et al., 2005). De pasientene som hadde KOLS hadde imidlertid en gjennomsnittlig lavere reduksjon i FEV₁ ved alle måletidspunktene enn hva pasientene uten KOLS hadde. Dette henger trolig sammen med den volumreducerende effekt nevnt ovenfor, som øker den elastiske tilbakefjæringen i lungene. Den resterende del av lungen vil fordele seg utover, som medfører at lungevevet blir fastere og klapper mindre sammen (Giæver, 2008). Den samme tendensen fant man i Kushibe og medarbeideres studie, hvor de pasientene uten KOLS hadde størst reduksjon (Kushibe et al., 2008).

Det var bare en pasient i FALC studien som fremdeles røykte fem år etter kirurgi. Av pasientene som aldri har røykt var det kun en pasient som hadde tilleggssykdommer,

mens hos de pasientene som tidligere hadde røykt var det tjueto pasienter som hadde en eller flere tilleggssykdommer. Grunnet langvarig sigaretrøyking er det kjent at pasienter kan utvikle tilleggssykdommer som hjerte-og karsykdommer i tillegg til KOLS og emfysem (Bobbio et al., 2005). Det er dokumentert at FEV₁ også kan påvirkes av disse tilleggssykdommene som hjerte-og karsykdommer (Griffith et al., 2001).

5.3.2.1 Internasjonale studier

Brunelli og medarbeidere fant en signifikant reduksjon i FEV₁ hos lungekreftpasienter ved utskrivning fra sykehuset (64% av forventet), etter en måned (71% av forventet) og etter tre måneder etter kirurgi (76% av forventet) (Brunelli et al., 2007c). Dette sammenfaller med funnene i denne studien hvor pasientene reduserte verdiene til 76% av forventet 4-6 uker etter kirurgi. Win og medarbeidere fant at pasientene som gjennomgikk lobektomi hadde reduserte FEV₁- verdier seks måneder etter operasjon (67% av forventet) (Win et al., 2007). Pasientene i den foreliggende studien hadde reduserte verdier 6 måneder etter kirurgi, men hadde likevel høyere verdier enn hva pasientene i Win og medarbeidere sin studie hadde (84% av forventet). De to studiene og den foreliggende studien hadde forskjellig måletidspunkt og ulikt antall pasienter som deltok, som kan medvirke noe til ulike resultater.

Ut ifra søk i litteraturen er det per i dag ikke funnet noen studier som har hatt en oppfølging mht lungefunksjon fem år etter kirurgi. Man ser at tidligere studier har samme tendens som hva man fant i den foreliggende studien, hvor verdiene reduseres etter operasjon for deretter å øke gradvis frem til seks måneder. Den foreliggende studien viser at kirurgi medfører reduserte FEV₁-verdier så langt som fem år etter kirurgi.

5.3.3 Effekt av kirurgi på DL_{CO}

Måling av de gjenlevende pasientenes diffusjonskapasitet var gjennomsnittlig på 84% av forventet før kirurgi. Denne ble redusert med 19% som tilsvarte 68% av forventet 4-6 uker etter kirurgi. Kirurgien medfører redusert gassutvekslingsareal og følgelig lavere DL_{CO}-verdier (Barrera et al., 2005). Etter seks måneder så man en tendens til bedring av DL_{CO} hos de fleste pasientene hvor verdiene steg til 76% av forventet, dog ikke

signifikante. Tar man hensyn til at pasientene er blitt fem år eldre, er DL_{CO}- verdiene tilnærmet tilbake til de preoperative verdiene fem år etter kirurgi (81% av forventet).

Majoriteten av pasientene hadde en reduksjon i DL_{CO}-verdiene etter operasjon, men to pasienter opplevde en økning i DL_{CO}-verdien. Økningen kan forklares ved volumreducerende effekt, hvor også FVC øker. Man får en bedre fordeling av ”utlufting” av det gjenværende lungevevet, hvor pasientene evner å inhalerer mer testgass for DL_{CO} med påfølgende økning. Selv om de fleste pasientene hadde en økning i DL_{CO} fra etter kirurgi og fem år frem, var det 29% av pasientene som hadde en reduksjon i DL_{CO}. Av disse var det 9 stykker som hadde tilleggssykdommer, hvor fire hadde KOLS. Flere pasienter med røykeindusert KOLS utvikler også emfysem hvor alveolene ”smelter sammen” slik at gassutvekslingsarealet reduseres og man får følgelig reduserte DL_{CO}- verdier (Kushibe et al., 2008).

5.3.3.1 Internasjonale studier

Tidligere studier har rapportert preoperative DL_{CO}-verdier som varierer fra 69-85% av forventet (Brunelli et al., 2007c; Liptay et al., 2009; Wang, Olak, & Ferguson, 1999), hvor man i den foreliggende studien fant at pasientene hadde en gjennomsnittlig preoperativ verdi på 84% av forventet.

Brunelli og medarbeidere fant at pasientene i deres studie hadde en signifikant reduksjon av DL_{CO} ved utskrivning, en og tre måneder etter kirurgi. Dette støtter funnene i den foreliggende studien hvor pasientene hadde reduserte verdier 4-6 uker etter kirurgi, samt seks måneder etter kirurgi. Slik som i den foreliggende studien, hadde en større andel pasienter med KOLS bedret verdiene tre måneder etter kirurgi, når man sammenlignet med de pasientene uten KOLS (Brunelli et al., 2007c). Det er riktignok ulikheter i studiene, hvor studien til Brunelli og medarbeidere har en mye kortere oppfølging og vesentlig flere pasienter enn hva man har i den foreliggende studien.

Salati og medarbeidere undersøkte forskjellen i lungefunksjon mellom eldre (>70 år) og yngre (<70 år) pasienter som gjennomgikk lungereseksjon. De fant at de yngre pasientene hadde noe høyere preoperative verdier av DL_{CO} (83% av forventet) i forhold til de eldre (79% av forventet) (Salati, Brunelli, Xiumè, Refai, & Sabbatini, 2009). Dette

sammenfaller med resultatene fra den foreliggende undersøkelsen, og kan forklares ved mer fremtredende KOLS sykdom blant de eldre pasientene (Lundbäck et al., 2003).

Lave verdier av DL_{CO} er vist å kunne predikere komplikasjoner og mortalitet under og etter kirurgi, hvor langtidsoverlevelsen hos pasienter med lave verdier er redusert sett i forhold til pasienter med normale verdier (Wang et al., 1999). Høyere verdier av DL_{CO} er vist å være en prognostisk faktor for langtidsoverlevelse etter lungekreftkirurgi (Liptay et al., 2009). Dette stemmer overens med våre funn hvor pasientene som har avgått med døden i løpet av studien, hadde tendenser til lavere DL_{CO}- verdier enn de pasientene som har overlevd, dog var det ikke signifikante forskjeller.

Ut fra søk i databasen er det per i dag ikke funnet noen studier som undersøker endring av DL_{CO} over lengre tid, som begrenser muligheten til å sammenligne resultatene man fant i den foreliggende studien med annen litteratur.

5.3.4 Effekt av trening på lungekapasiteten

Trening viste å ha liten effekt på FEV₁ og DL_{CO} i den foreliggende studien. FEV₁ økte med 14% i intervensjonsgruppen, mens kontrollgruppen økte med 9% fra før til etter intervensjon. Fra før intervensjon til fem år etter kirurgi hadde treningsgruppen en bedring på 10%. Kontrollgruppen hadde ingen bedring fra etter intervensjon og frem til fem år. DL_{CO} økte med 14% hos treningsgruppen, og med 4% hos kontrollgruppen fra før til etter intervensjon. Fem år etter operasjon var verdien tilnærmet lik hos treningsgruppen, mens kontrollgruppen hadde hatt en signifikant økning fra før intervensjon. Det var riktignok ingen signifikant forskjell mellom treningsgruppen og kontrollgruppen i FEV₁ eller DL_{CO}-verdiene fra før intervensjon til etter intervensjon, eller fra før intervensjon til fem år etter kirurgi. Det var heller ingen signifikante forskjeller mellom de pasientene som rapporterte at de hadde trent og ikke trent, ved de ulike måletidspunktene. I og med at antall pasienter er lavt kan det diskuteres om en mulig type to feil har oppstått, da en av de viktigste årsakene til at en slik type feil oppstår er et lavt antall forsøkspersoner (Laake et al., 2008). Det er mulig at et høyere antall pasienter kunne ha ført til andre resultater.

I treningsgruppen var det 5 pasienter som hadde KOLS, og av de pasientene som rapporterte at de trente fem år etter operasjon var det 27% (6 stykker) som hadde KOLS.

Fysisk aktivitet kan ha en positiv effekt på muskelstyrke, arbeidskapasitet og livskvalitet. I tillegg til dette kan fysisk aktivitet og trening bidra til færre sykehusinnleggelses, og bedre toleranse for anstrengelse (Ries et al., 2007). Dette gjelder ikke for bare KOLS pasienter, men også de pasientene som har andre kroniske lungesykdommer som fører til nedsatt lungefunksjon.

Etter intervensjon var det 19 pasienter som oppga at de trente regelmessig og 14 som oppga at de ikke trente. Av pasientene som oppga at de trente var det 13 fra treningsgruppen, 4 fra kontrollgruppen og 2 som ikke ble randomisert. Fem år etter operasjon har antallet som oppgir at de trener regelmessig økt til 21, hvor 10 av disse hørte til treningsgruppen, 9 tilhørte kontrollgruppen og 3 som ikke ble randomisert. Dette viser at en del av pasientene som tilhørte kontrollgruppen er blitt mer aktive med årene.

5.3.4.1 Tidligere studier

I hovedstudien til FALC fant man en signifikant forskjell mellom treningsgruppen og kontrollgruppen etter intervensjon i DL_{CO} -verdiene, hvor treningsgruppen hadde en større økning enn hva kontrollgruppen hadde (Edvardsen et al., 2014). I den foreliggende studien så man at treningsgruppen hadde en større økning etter intervensjon enn hva kontrollgruppen hadde, men forskjellen var ikke signifikant. Det var heller ikke en signifikant forskjell mellom pasientene som rapporterte at de hadde trent og ikke trent. Funnene kan skyldes at man i den foreliggende studien hadde langt færre pasienter enn hva man hadde i hovedstudien, som da kan ha påvirket resultatene og medvirket til en mulig type 2 feil. Den vanligste årsaken til at type 2 feil oppstår er at antallet eller observasjonene er for få til å kunne støtte de statistiske beregningene (Laake et al., 2008). Det ble ikke funnet noe effekt av trening på FEV_1 i Edvardsen og medarbeideres studie hvor man så at både trening- og kontrollgruppen hadde en økning (Edvardsen et al., 2014). De samme observasjonene fant man i den foreliggende studien hvor man så at begge gruppene hadde en økning i FEV_1 fra før til etter intervensjon, men at det ikke var noe signifikante forskjeller mellom gruppene.

En studie ønsket å se på effekten av trening på DL_{CO} - verdiene hos pasienter med KOLS, og viste at trening ikke hadde noe effekt på DL_{CO} hos KOLS- pasientene (Degre et al., 1974). Selv om dette samsvarte med resultatene våre, ser man at det var store

ulikheter mellom de to studiene. Det var blant annet en forskjell i treningsform, lengde på treningsintervensjonen, størrelsen på utvalget samt at utvalget ikke var nyopererte lungekreftpasienter. Dette begrenser muligheten til å kunne sammenligne studiene. Hovedstudien viste derimot en signifikant effekt på DL_{CO}- verdiene, hvor det i den studien ble gjennomført et høyintensivt treningsprogram (Edvardsen et al., 2014). Ser man disse studiene opp mot hverandre, kan det diskuteres om intensitet samt type av trening er avgjørende for bedring av DL_{CO}.

5.3.5 Livskvalitet

5.3.5.1 Effekt av kirurgi på fysisk livskvalitet (SF-36)

Pasientene rapporterte en gjennomsnittlig livskvalitet vedrørende fysisk funksjon rett over 50 før kirurgi, som indikerer at de hadde en fysisk funksjon på lik linje med normalbefolkningen. Pasientenes fysiske funksjon viste deretter tendenser til reduksjon 4-6 uker etter kirurgi. Seks måneder etter kirurgi var den fysiske funksjonen økt, dog ikke signifikant. Fem år etter kirurgi er den fysiske funksjonen fremdeles noe redusert fra hva den var før kirurgi men likevel høyere enn hva den var rett etter kirurgi, dog ikke signifikant. Pasientene som rapporterte at de hadde en eller flere tilleggssykdommer, hadde en signifikant lavere fysisk livskvalitet enn de pasientene som ikke hadde tilleggssykdommer fem år etter kirurgi. Dette kan indikere at sykdom kan påvirke pasienters fysisk funksjon, hvor sykdommen blant annet kan begrense pasientenes evne til å bevege seg (Clark et al., 2008; Granger et al., 2011; Rauma et al., 2015).

Det var ingen signifikant forskjell mellom pasientene over og under 70 år i fysisk funksjon, hvor Salati og medarbeidere poengterte at det kan virke som at de eldre pasientene er mer bevisst på deres fysiske funksjon. Dette kan medføre at disse pasientene er mer forberedt på at sykdom kan forekomme og hvordan de skal takle eventuell sykdom som oppstår (Salati et al., 2009).

Årsak til at den fysiske funksjonen kan redusere kan være grunnet behandlingen, hvor kreftpasienter generelt må gjennom funksjonsnedsettende behandling. Det er velkjent at behandlingen til lungekreftpasienter kan gi redusert funksjon over lengre tid, hvor omfang av kirurgien kan være en medvirkende faktor (Schwartz et al., 2016; Yang et al., 2012). Imidlertid fant Edvardsen og medarbeidere i FALC hovedstudien at det ikke

var noen sammenheng mellom antall segmenter fjernet og endring i lungefunksjon eller fysisk funksjon, men hvor tap av fysisk form i hovedsak var relatert til inaktivitet i den postoperative fasen (Edwardsen et al., 2015). Det vil derfor være viktig for pasienten å starte opptrening så raskt som mulig etter kirurgi, for å unngå minst mulig tap av funksjon.

5.3.5.2 Effekt av kirurgi på mental funksjon (SF-36)

Den mentale funksjonen holdt seg stabil fra før til etter kirurgi, og videre etter seks måneder hadde den bedret seg, dog ikke signifikant. Selv om majoriteten av pasientene var generelt lite engstelig og deprimert før kirurgi, kan enkelte likevel ha følt seg mer engstelig fordi pasientene da akkurat hadde fått beskjed om en dødelig diagnose, hvis utfallet er ukjent. Når operasjon er gjennomført og vellykket, kan det tenkes at pasientene falt til ro og engstet seg mindre. Dette kan ha vært medvirkende til at den mentale livskvaliteten bedret seg gjennom studien, selv om det ikke var noe signifikant bedring. Fem år etter kirurgi så man tendenser til at den mentale livskvaliteten var bedre enn hva den hadde vært på noen av de andre måletidspunktene, dog ikke signifikant. Det er hevdet at pasienter som har familie, gode relasjoner og sosial deltakelse har en god livskvalitet selv om de har dårlig helse eller høy alder. Livskvaliteten kan være god hos de pasientene som finner glede og verdi i andre dimensjoner i livet (Layte, Sexton, & Savva, 2013). I tillegg er lungekreft en av krefttypene med lavest overlevelsesprosent (Cancer Registry of Norway, 2015), hvor beskjed om diagnose kan føre til frykt for død og derav lavere livskvalitet ved diagnosetidspunkt. Ettersom tiden går og pasientene blir kreftfri, kan dette være en stor lette for pasientene (Sartipy, 2010).

I løpet av studien er det pasienter som ikke har besvart spørreskjemaene, hvor en teori kan være at nettopp disse pasientene var de pasientene som opplevde dårligst livskvalitet, og dermed ikke orket å besvare spørreskjemaet. Denne teorien støttes av andre med tilsvarende utfordring (Rauma et al., 2015; Salati et al., 2009). Det var et lite antall pasienter som rapporterte noen grad av angst (n=6) eller depresjon (n=2) totalt ved de ulike måletidspunktene. Dette gjør at det er vanskelig å trekke slutninger om hva en potensiell årsak til enkelttilfeller skyldes.

5.3.5.3 Internasjonale studier om livskvalitet og kirurgi

Sarna og medarbeidere fant at svenske langtidsoverlevende lungekreftpasienter rapporterte en fysisk funksjon på 42 og en mental funksjon på 52 fem år etter kirurgi ved hjelp av SF-36 (Sarna et al., 2002). Pasientene i vår studie hadde en høyere fysisk funksjon fem år etter kirurgi sammenlignet med Sarna og medarbeideres pasienter, men den mentale funksjonen var tilnærmet lik de svenske pasientene. Studien til Sarna og medarbeidere hadde et høyere antall pasienter, enn hva vår studie hadde. Dette skyldes at Sarna og medarbeidere gjennomførte en tverrsnittstudie, hvor den foreliggende studien var en oppfølgingsstudie. I FALC studien har man hatt frafall av pasienter underveis, som fører til færre pasienter etter en så lang tidsperiode. I motsetning til vår studie kan ikke Sarna og medarbeidere si noe om hvordan pasientenes livskvalitet har utviklet seg, men bare hvordan den var akkurat ved det aktuelle måletidspunktet.

Schwartz og medarbeidere (2016) undersøkte livskvaliteten til lungekreftpasienter ved hjelp av SF-12, som er en mindre utgave av SF-36. Før operasjon hadde pasientene en poengsum i fysisk funksjon på 49 og mental funksjon på 52, som reduserte til 47 i fysisk funksjon og økte til 54 i mental funksjon ett år etter kirurgi (Schwartz et al., 2016). Livskvaliteten var tilnærmet lik pasientenes preoperative verdier i den foreliggende studien, men grunnet ulikt oppfølgingstidspunkt begrenses sammenligningsgrunnlaget.

Finske lungekreftpasienter hadde en redusert livskvalitet målt med et annet type spørreskjema (EORTC QL-C30), hvor pasientene hadde en permanent reduksjon i fysisk funksjon cira fem år etter kirurgi (Rauma et al., 2015). Disse pasientene hadde også lavere verdier enn den generelle finske befolkningen. Det er utfordringer ved å skulle sammenligne disse studiene da spørreskjemaene er sammensatt på ulike måter, men man ser en tendens til hvordan disse pasientene har det. I likhet så man tendenser til at begge pasientgruppene hadde en redusert fysisk funksjon, samt tendenser til en bedre mental funksjon fem år etter kirurgi.

5.3.5.4 Andre kreftpasienter

I den foreliggende studien fant man at pasientene hadde en fysisk og mental funksjon på 47 og 56 fem år etter operasjon. Sammenlignet med langtidsoverlevende brystkreftpasienter ser man at lungekreftpasientene har en lavere fysisk funksjon, men

en noe høyere mental livskvalitet (fysisk; 50 og mental; 51) (Ganz et al., 2002). Den samme tendensen er fremtredende når man sammenligner våre pasienter med langtidsoverlevende livmorhalskreft pasienter, som rapporterte fysisk funksjon på 48 og mental funksjon på 53 (Wenzel et al., 2005). Disse sammenligningene av ulike kreftformer tyder på at det ikke er store forskjeller i livskvalitet generelt, men at lungekreftpasienter ser ut til å ha en noe høyere gjennomsnittlig mental funksjon og noe lavere fysisk funksjon sett i forhold til andre kreft pasienter. Når det er sagt så er de to studiene noe ulik i design og metode, ettersom de gjennomførte en måling 5-10 år etter diagnostiseringstidspunkt. I tillegg hadde begge de to andre studiene kvinnelige pasienter, som hadde en gjennomsnittlig lavere alder enn pasientene i den foreliggende studien.

5.3.6 Effekt av trening på livskvalitet

Selv om det ikke var noen signifikante endringer for gruppene så man at etter intervensjonen og frem til fem år etter kirurgi hadde både trening-og kontrollgruppen tendenser til en bedre livskvalitet sammenlignet med før intervensjon. I tillegg rapporterte begge gruppene også lav grad av angst og depresjon. Det var ingen signifikante forskjeller mellom pasientene som rapporterte at de hadde trent og ikke trent på de ulike måletidspunktene.

5.3.6.1 Trening og fysisk livskvalitet

Det var ingen signifikante forskjeller mellom trening-og kontrollgruppen i den fysiske livskvaliteten ved noen av måletidspunktene. Man så at treningsgruppen hadde en høyere fysisk livskvalitet etter intervensjon, dog ikke signifikant. Det var ytterpunkter i både trening-og kontrollgruppen, hvor man så at begge gruppene hadde pasienter som hadde poengsum under 50 i fysisk funksjon. I treningsgruppen var det 46% av pasientene som hadde en fysisk funksjon under 50, hvor den laveste målte verdien var 38. I kontrollgruppen var det 43% som hadde en fysisk funksjon under 50, hvor den laveste poengsummen var 28.

Tilsvarende var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene i den kardiorespiratoriske formen (VO_{2maks}) fem år etter kirurgi (ikke rapporterte data). Den fysiske livskvaliteten kan påvirkes av dette, da man kan oppleve begrensninger i forhold til å bevege seg (Clark et al., 2008). De pasientene som rapporterte at de hadde trent det

siste året hadde forøvrig en signifikant høyere kardiorespiratorisk form enn de som ikke hadde trent. Pasientene som rapporterte trening hadde også en tendens til høyere fysisk livskvalitet enn de som ikke hadde trent fem år etter operasjon, dog ikke signifikant. Dette kan underbygge at det å være fysisk aktiv, kan påvirke den fysiske livskvaliteten.

5.3.6.2 Trening og mental livskvalitet

Det var ingen signifikant forskjell mellom trening og kontrollgruppen ved noen av måletidspunktene på mental funksjon. Pasientene hadde i utgangspunktet lav grad av angst og depresjon før kirurgi, hvor man ser at dette har vedvart gjennom resten av studien. Man kan av den grunn ikke se på effekten av trening på disse komponentene, når den ikke kan motvirke noe pasientene ikke har. Fysisk aktivitet og trening kan imidlertid motvirke både angst og depresjon (Salmon, 2001), med den virkningen at trening kan ha en antidepressiv effekt og man takler stress bedre (Conn, 2010). Lungekreftpasienter opplever ofte angst grunnet frykt for død, hvor dette vil påvirke livskvaliteten (Arrieta et al., 2013). Pasientene har nå levd fem år siden diagnosetidspunkt, og jo lengre tid som går jo mindre er sjansen for tilbakefall som kan være en stor lette for pasientene (Cancer Registry of Norway, 2015; Sartipy, 2010). Fysisk aktivitet kan være med å redusere symptomer som pasienter opplever, spesielt hos de pasientene som opplever panikk og depressive lidelser (Herring, O'connor, & Dishman, 2010).

Det var en person i treningsgruppen og en person i kontrollgruppen som hadde en mental funksjon under 50. Når man så på pasientene som rapporterte at de hadde trent og ikke trent fem år etter operasjon, oppga riktignok hele 65% at de var fysisk aktive, hvor bare 29% av dem hadde en poengsum under 50 i fysisk funksjon. Av pasientene som ikke var aktive hadde 73% av pasientene en poengsum under 50 i fysisk funksjon. Det ikke var noen signifikante forskjeller mellom gruppene, men man ser en tendens til at de pasientene som var fysisk aktive hadde en bedre fysisk funksjon.

5.3.6.3 Tidligere studier

Det finnes studier som viser effekt (Edwardsen et al., 2014; Jones et al., 2008), og studier som ikke viser noe effekt (Arbane et al., 2011; Peddle-McIntyre, Bell, Fenton, McCargar, & Courneya, 2012; Temel et al., 2009) av trening på blant annet livskvalitet

hos lungekreftpasienter. Det er ulikheter mellom disse studiene i hvordan intervensjonene er gjennomført og hvor mange pasienter som deltok. Felles for disse studiene er at de stort sett har sett på effekten av trening rett etter intervensjon. Det er per i dag ingen studier som har undersøkt livskvaliteten så lenge etter intervensjon hos lungekreftpasienter.

I hovedstudien til FALC hadde treningsgruppen en signifikant høyere fysisk og mental funksjon etter intervensjon enn hva kontrollgruppen hadde. I den foreliggende studien var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene i fysisk eller mental funksjon verken etter intervensjon eller fem år etter kirurgi. Ulikheten i funnene mellom hovedstudien og den foreliggende studien kan skyldes at antallet i gruppene var langt færre enn hva det var i hovedstudien (14 og 15 vs 30 og 31), hvor dette kan ha påvirket resultatene. Som tidligere nevnt er et lavt antall pasienter en av årsakene til at en type 2 feil kan oppstå (Laake et al., 2008), noe som trolig er tilfelle i den foreliggende studien. Resultatene tyder på at en 20 ukers treningsintervensjon ikke hadde noe langtidseffekt på livskvalitet hos lungekreftpasienter fem år etter operasjon, men grunnet få forsøkspersoner må funnene tolkes med varsomhet.

Hovedstudien til FALC viste, som tidligere nevnt, at det var en signifikant forskjell i kardiorespiratorisk form mellom trening- og kontrollgruppen, hvor de også fant en signifikant forbedring i livskvaliteten. I den foreliggende studien så man at pasientene hadde en redusert kardiorespiratorisk form fem år etter kirurgi, sammenlignet med preoperative verdier. Dette sammen med en redusert lungefunksjon, kan trolig være faktorer som bidrar til tendenser til lavere fysisk livskvalitet.

Clark og medarbeidere og Nes og medarbeidere fant at langtidsoverlevende lungekreftpasienter som rapporterte at de var fysisk aktive, hadde en bedre livskvalitet enn de som rapporterte at de var inaktive (Clark et al., 2008; Nes et al., 2012). Selv om ikke intervensjonen i FALC hadde noe effekt fem år etter operasjon, ser man at pasientene som rapporterte at de trente regelmessig fem år etter operasjon, viste en tendens til høyere livskvalitet sammenlignet med de pasientene som ikke trente. Sykdommen kan ha ført til bestemmelser om endringer i livet, som blant annet å bli mer fysisk aktiv samt røykeslutt.

5.3.7 Tiltak

Langtidsoverlevende kreftpasienter opplever generelt en redusert fysisk funksjon, mye grunnet symptombyrden etter behandling samt forekomst av tilleggssykdommer (Granger et al., 2011). Man vet at 80-90% av tilfellene av lungekreft skyldes sigarettøyking (Saeed & Anderson, 2011), og i 2014 utgjorde helsekostnadene for lungekreft 1,3 millioner kroner (Kreft i Norge, 2016). Det kan tenkes at mange av tilfellene kunne vært unngått om sigarettøykingen var redusert, og mer frontede tiltak for røykeslutt er derfor nødvendig. Pasientene i den foreliggende studien har fremdeles tendenser til en redusert fysisk funksjon etter fem år. Lungekreftpasienter trenger således i større grad oppfølging og støtte etter behandling, og da gjerne i form av rehabiliteringstiltak som kan bidra til å minske helseplager relatert til sykdommen. I dag finnes det ulike rehabiliteringstiltak i form av ”Frisklivsentraler” og ”Pusterom”, for pasienter som trenger veiledning i hvordan håndtere deres helsesituasjon. Dette er tiltak som kan gjøre positive endringer for pasientens helse på sikt. Det viktigste tiltaket ville imidlertid være å inkludere individuelt tilpasset opptrening som en del av pasientenes behandling. Dette er tiltak som på sikt kan føre til positive endringer for pasientenes helse.

5.4 Sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet

Når vi så på sammenhengen mellom lungefunksjon og livskvalitet, viste den foreliggende studie at det ikke var noe sammenheng mellom FEV₁- verdiene og verken mental eller fysisk funksjon. Det var en lav sammenheng mellom DL_{CO}- verdiene og den fysiske funksjonen. Derimot fant man at DL_{CO}-verdiene korrelerte sterkere med den mentale funksjonen til pasientene ($r=0,45$). Det kan virke som at pasienter som har høyere verdier av DL_{CO} predikerer høyere livskvalitet, og da spesielt i forhold til mental funksjon. Dette er i tråd med Handy med medarbeidere (2002) som rapporterte at pasienter som opplevde DL_{CO}- verdier lavere enn 45 % av forventet, opplevde en signifikant lavere livskvalitet både før og etter kirurgi, målt ved SF-36. Lave preoperative DL_{CO}- verdier var den eneste prediktoren for lav livskvalitet (Handy et al., 2002). De pasientene som hadde DL_{CO}-verdier høyere enn 75 % av forventet, hadde en bedre livskvalitet enn de som hadde lavere verdier (Handy et al., 2002). I motsetning til disse funnene rapporterte Brunelli og medarbeidere at den mentale og fysiske

livskvaliteten korrelerte dårlig med FEV₁ og DL_{CO}, og at lungefunksjonsverdier ikke kan predikere livskvaliteten til lungekreftpasienter (Brunelli et al., 2007b).

Ut fra funnene i vårt studie finnes det en moderat korrelasjon mellom DL_{CO}- verdiene og spesielt mental funksjon. Man ser tendenser til at pasientene rapporterer en bedre mental funksjon fem år etter operasjon, hvor man også så at 65% av pasientene økte DL_{CO}- verdiene sine fra 4-6 uker etter kirurgi til fem år etter kirurgi. Studien vår har ett redusert antall pasienter, da 43% har avgått med døden. Det ville derfor vært gunstig å kunne måle dette i ett større utvalg, for å se om sammenhengen hadde blitt sterkere.

5.5 Videre forskning

Per i dag finnes det få oppfølgingsstudier som har sett på lungefunksjon og livskvaliteten over lengre tid. De studiene som finnes på lungefunksjon over lengre tid har stort sett studert den opp til 12 måneder, og det er derfor av stor betydning å se utviklingen hos lungekreftpasienter over lengre tid. Det er også begrenset informasjon om hvordan livskvaliteten til langtidsoverlevende lungekreftpasienter utvikler seg, og man trenger mer informasjon om dette for å vite hvordan pasientene klarer seg over lengre tid. Ved å ha mer informasjon om dette kan man tilrettelegge og være forberedt på hvilke utfordringer denne pasientgruppen kan treffe på.

Tidligere forskning viser at trening og rehabilitering kan påvirke livskvaliteten blant lungekreftpasienter, men oppfølging over tid er fraværende i disse studiene. I tillegg bør det utføres flere randomiserte kontrollerte studier for å se på hvordan man kan oppnå best mulig gjennomførbarhet, effektivitet og aksept av treningen hos pasientene.

6. Konklusjon

Langtidseffekten av lungekirurgi hos lungekreftpasienter viser å gi en noe redusert lungefunksjon (FEV_1) fem år etter kirurgi, hvor DL_{CO} ikke lenger er signifikant lavere enn preoperative verdier. Det er en moderat korrelasjon mellom høyere DL_{CO} -verdier og bedre mental livskvalitet. Fem år etter kirurgi ser man tendenser til en noe redusert fysiske funksjon, og tendenser til en noe bedret mental funksjon, dog ikke signifikant.

Treningsintervensjonen hadde ingen langtidseffekt på FEV_1 eller DL_{CO} hos de langtidsoverlevende lungekreftpasientene, hvor det ikke var noen signifikante forskjeller mellom trening-og kontrollgruppen fem år etter kirurgi. Det var heller ingen signifikante forskjeller mellom trening-og kontrollgruppen i livskvalitet fem år etter kirurgi, hvor begge gruppene opplever lav grad av angst og depresjon. Grunnet lavt antall pasienter må man tolke resultatene med forsiktighet, og det vil derfor være gunstig med flere lignende studier som har et større antall pasienter inkludert.

Referanser:

- Adcock, I. M., Caramori, G., & Barnes, P. J. (2011). Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration, 81*(4), 265-284.
- Ali, J., Warren, S., & Levitzky, M. (2005). *Pulmonary pathophysiology* (2 ed.). USA: McGraw-Hill.
- Andersen, A. H., Vinther, A., Poulsen, L.-L., & Mellempgaard, A. (2011). Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta oncologica, 50*(2), 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*(2), 229-234.
- Arrieta, Ó., Angulo, L. P., Núñez-Valencia, C., Dorantes-Gallareta, Y., Macedo, E. O., Martínez-López, D., . . . Oñate-Ocaña, L. F. (2013). Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Annals of surgical oncology, 20*(6), 1941-1948.
- Balduyck, B., Hendriks, J., Lauwers, P., & Van Schil, P. (2007). Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. *Lung Cancer, 56*(3), 423-431.
- Balke, B., & Ware, R. W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *United States Armed Forces Medical Journal, 10*(6), 675-688.

- Barrera, R., Shi, W., Amar, D., Thaler, H. T., Gabovich, N., Bains, M. S., & White, D. A. (2005). Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *CHEST Journal*, *127*(6), 1977-1983.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, *52*(2), 69-77.
- Bobbio, A., Chetta, A., Carbognani, P., Internullo, E., Verduri, A., Sansebastiano, G., . . . Olivieri, D. (2005). Changes in pulmonary function test and cardio-pulmonary exercise capacity in COPD patients after lobar pulmonary resection. *European journal of cardio-thoracic surgery*, *28*(5), 754-758.
- Borg, G. A., & Noble, B. J. (1974). Perceived exertion. *Exercise and sport sciences reviews*, *2*(1), 131-154.
- Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N., O'cathain, A., Thomas, K., Usherwood, T., & Westlake, L. (1992). Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*, *305*(6846), 160-164.
- Brizio, R., Laura, M., Hallal, P. C., & Rodrigues Domingues, M. (2016). Physical Activity and Lung Cancer: A Case-Control Study in Brazil. *Journal of physical activity & health*, *13*(3).
- Brocki, B. C., Andreasen, J., Nielsen, L. R., Nekrasas, V., Gorst-Rasmussen, A., & Westerdahl, E. (2014). Short and long-term effects of supervised versus unsupervised exercise training on health-related quality of life and functional outcomes following lung cancer surgery—A randomized controlled trial. *Lung Cancer*, *83*(1), 102-108.
- Brunelli, A., Charloux, A., Bolliger, C. T., Rocco, G., Sculier, J.-P., Varela, G., . . . Huber, R. M. (2009). ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical

therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European respiratory journal*, 34(1), 17-41.

Brunelli, A., Kim, A. W., Berger, K. I., & Addrizzo-Harris, D. J. (2013). Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 143(5_suppl), e166S-e190S.

Brunelli, A., Refai, M., Salati, M., Xiumé, F., & Sabbatini, A. (2007a). Predicted versus observed FEV 1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83(3), 1134-1139.

Brunelli, A., Socci, L., Refai, M., Salati, M., Xiumé, F., & Sabbatini, A. (2007b). Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: a prospective follow-up analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 84(2), 410-416.

Brunelli, A., Xiumé, F., Refai, M., Salati, M., Marasco, R., Sciarra, V., & Sabbatini, A. (2007c). Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *CHEST Journal*, 131(1), 141-147.

Budowick, M., Bjålie, J., Rolstad, B., & Toverud, K. (1992). *Anatomisk Atlas*. Oslo: Universitetsforlaget.

Burfeind, W. R., Tong, B. C., O'Branski, E., Herndon, J. E., Toloza, E. M., D'Amico, T. A., . . . Harpole, D. H. (2008). Quality of life outcomes are equivalent after lobectomy in the elderly. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 136(3), 597-604.

Cancer Registry of Norway. (2015). *Cancer in Norway 2014. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Retrieved from Norge; Oslo:

- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*, 126-131.
- Cesario, A., Ferri, L., Galetta, D., Pasqua, F., Bonassi, S., Clini, E., . . . Zarzana, A. (2007). Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 57(2), 175-180.
- Clark, M. M., Novotny, P. J., Patten, C. A., Rausch, S. M., Garces, Y. I., Jatoi, A., . . . Yang, P. (2008). Motivational readiness for physical activity and quality of life in long-term lung cancer survivors. *Lung cancer*, 61(1), 117-122.
- Conn, V. S. (2010). Anxiety outcomes after physical activity interventions: meta-analysis findings. *Nursing research*, 59(3), 224.
- Cotes, J. E., Chinn, D. J., & Miller, M. R. (2006). *Lung function: physiology, measurement and application in medicine* (6 ed.). Malden: Blackwell.
- Crawford, J., Henry, J., Crombie, C., & Taylor, E. (2001). Normative data for the HADS from a large non- clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 40(4), 429-434.
- Criée, C., Sorichter, S., Smith, H., Kardos, P., Merget, R., Heise, D., . . . Marek, W. (2011). Body plethysmography—its principles and clinical use. *Respiratory medicine*, 105(7), 959-971.
- Dancer, R., & Thickett, D. (2012). Pulmonary function tests. *Medicine*, 40(4), 186-189.
- Degre, S., Sergysels, R., Messin, R., Vandermoten, P., Salhadin, P., Denolin, H., & De Coster, A. (1974). Hemodynamic Responses to Physical Training in Patients with Chronic Lung Disease 1–3. *American Review of Respiratory Disease*, 110(4), 395-402.

- Doll, R., & Hill, A. B. (1950). Smoking and carcinoma of the lung. *British medical journal*, 2(4682), 739.
- Doyle, C., Kushi, L. H., Byers, T., Courneya, K. S., Demark-Wahnefried, W., Grant, B., . . . Gansler, T. (2006). Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: a cancer journal for clinicians*, 56(6), 323-353.
- Edvardsen, E., Anderssen, S. A., Borchsenius, F., & Skjønsberg, O. H. (2015). Reduction in cardiorespiratory fitness after lung resection is not related to the number of lung segments removed. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 1(1), e000032.
- Edvardsen, E., Skjønsberg, O., Holme, I., Nordsletten, L., Borchsenius, F., & Anderssen, S. (2014). High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax*, thoraxjnl-2014-205944.
- Ferguson, M., Little, L., Rizzo, L., Popovich, K., Glonek, G., Leff, A., . . . Little, A. (1988). Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 96(6), 894-900.
- Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2002). Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *Journal of the national cancer institute*, 94(1), 39-49.
- Giæver, P. (2008). *Lungesykdommer* (2 ed.). Oslo: Universitetsforlaget.
- 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(2), 139-153.

- Griffith, K. A., Sherrill, D. L., Siegel, E. M., Manolio, T. A., Bonekat, H. W., & Enright, P. L. (2001). Predictors of loss of lung function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(1), 61-68.
- Guenette, J. A., Chin, R. C., Cory, J. M., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2013). Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulmonary medicine*, 2013.
- Handy, J. R., Asaph, J. W., Skokan, L., Reed, C. E., Koh, S., Brooks, G., . . . Silvestri, G. A. (2002). What happens to patients undergoing lung cancer surgery?: Outcomes and quality of life before and after surgery. *CHEST Journal*, 122(1), 21-30.
- Herring, M. P., O'connor, P. J., & Dishman, R. K. (2010). The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 170(4), 321-331.
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research*, 42(1), 17-41.
- Johnson, R., Spicer, W., Bishop, J., & Forster, R. E. (1960). Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 15(5), 893-902.
- Jones, L. W., Eves, N. D., Peterson, B. L., Garst, J., Crawford, J., West, M. J., . . . Douglas, P. S. (2008). Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer*, 113(12), 3430-3439.
- Kenny, P. M., King, M. T., Viney, R. C., Boyer, M. J., Pollicino, C. A., McLean, J. M., . . . McCaughan, B. C. (2008). Quality of life and survival in the 2 years after

surgery for non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(2), 233-241.

Knudson, R. J., Lebowitz, M. D., Holberg, C. J., & Burrows, B. (1983). Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging 1–3. *American Review of Respiratory Disease*, 127(6), 725-734.

Kreft i Norge:-kostnader for pasientene, helsetjenesten og samfunnet. En undersøkelse basert på data fra norske helseregistre. (2016). Retrieved from Oslo:

Kushibe, K., Kawaguchi, T., Kimura, M., Takahama, M., Tojo, T., & Taniguchi, S. (2008). Exercise capacity after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 7(3), 398-401.

Kåresen, R., & Wist, E. (2012). *Kreftsykdommer- en basisbok for helsepersonell* (4 ed.): Gyldendal Norsk Forlag.

Lalley, P. M. (2013). The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. *Respiratory physiology & neurobiology*, 187(3), 199-210.

Larsen, K. R., Svendsen, U. G., Milman, N., Brenøe, J., & Petersen, B. N. (1997). Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*, 64(4), 960-964.

Layte, R., Sexton, E., & Savva, G. (2013). Quality of life in older age: evidence from an Irish cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(s2), S299-S305.

Liptay, M. J., Basu, S., Hoaglin, M. C., Freedman, N., Faber, L. P., Warren, W. H., . . . Kim, A. W. (2009). Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an

independent prognostic factor for long- term survival after curative lung resection for cancer. *Journal of surgical oncology*, 100(8), 703-707.

Loge, H. J., & Kaasa, S. (1998). Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. *Scandinavian journal of social medicine*, 26(4), 250-258.

Lundbäck, B., Gulsvik, A., Albers, M., Bakke, P., Rönmark, E., Van den Boom, G., . . . van Weel, C. (2003). Epidemiological aspects and early detection of chronic obstructive airway diseases in the elderly. *European respiratory journal*, 21(40 suppl), 3s-9s.

Laake, P., Olsen, B., & Benestad, H. (2008). *Forskning i medisin og biofag* (2 ed.). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.

MacIntyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P. M., Brusasco, V., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European respiratory journal*, 26(4), 720-735. doi:10.1183/09031936.05.00034905

McArdle, W., Katch, F., & Katch, V. (2010). *Exercise Physiology. Nutrition, energy, and human performance* (7 ed.). London.

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Gustafsson, P. (2005). Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*, 26(2), 319-338.

Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A. (2008). *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.

- Montazeri, A., Gillis, C. R., & McEwen, J. (1998). Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. *CHEST Journal*, *113*(2), 467-481.
- National Heart, Lung and Blood Institute. (2012). Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hlw/system>
- Nes, L. S., Liu, H., Patten, C. A., Rausch, S. M., Sloan, J. A., Garces, Y. I., . . . Clark, M. M. (2012). Physical activity level and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung cancer*, *77*(3), 611-616.
- Nezu, K., Kushibe, K., Tojo, T., Takahama, M., & Kitamura, S. (1998). Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *CHEST Journal*, *113*(6), 1511-1516.
- Panos, R. J., & Eschenbacher, W. (2009). Exertional desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *6*(6), 478-487.
- Pate, R., Oria, M., & Pillsbury, L. (2013). *Fitness measures and health outcomes in youth*: National Academies Press.
- Pauwels, R. A., Buist, A. S., Calverley, P. M., Jenkins, C. R., & Hurd, S. S. (2012). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
- Peddle-McIntyre, C. J., Bell, G., Fenton, D., McCargar, L., & Courneya, K. S. (2012). Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors. *Lung Cancer*, *75*(1), 126-132.

- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R., Burgos, F., Casaburi, R. e. a., . . .
Hankinson, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European respiratory journal*, 26(5), 948-968.
- Pletnikoff, P. P., Tuomainen, T.-P., Laukkanen, J. A., Kauhanen, J., Rauramaa, R.,
Ronkainen, K., & Kurl, S. (2016). Cardiorespiratory fitness and lung cancer risk:
A prospective population-based cohort study. *Journal of Science and Medicine
in Sport*, 19(2), 98-102.
- Rauma, V., Sintonen, H., Räsänen, J. V., Salo, J. A., & Ilonen, I. K. (2015). Long-term
lung cancer survivors have permanently decreased quality of life after surgery.
Clinical lung cancer, 16(1), 40-45.
- Ries, A. L., Bauldoff, G. S., Carlin, B. W., Casaburi, R., Emery, C. F., Mahler, D. A., . .
. Herrerias, C. (2007). Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR
evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 131(5_suppl), 4S-
42S.
- 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(2), 325-328.
- Roth, J., Cox, J., & Hong, W. (2008). *Lung cancer* (3 ed.). USA: Blackwell Publishing.
- Saeed, I., & Anderson, J. (2011). Cancer of the lung: staging, radiology, surgery.
Surgery (Oxford), 29(5), 221-226.
- Salati, M., Brunelli, A., Xiumè, F., Refai, M., & Sabbatini, A. (2009). Quality of life in
the elderly after major lung resection for lung cancer. *Interactive cardiovascular
and thoracic surgery*, 8(1), 79-83.

- Salmon, P. (2001). Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical psychology review, 21*(1), 33-61.
- Sand, O., Sjaastad, Ø., Haug, E., & Bjålie, J. (2012). *Menneskekroppen- fysiologi og anatomi* (2 ed.). Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Sandvik, L., Erikssen, J., Thaulow, E., Erikssen, G., Mundal, R., & Rodahl, K. (1993). Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *New England Journal of Medicine, 328*(8), 533-537.
- Sarna, L., Evangelista, L., Tashkin, D., Padilla, G., Holmes, C., Brecht, M. L., & Grannis, F. (2004). Impact of respiratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *CHEST Journal, 125*(2), 439-445.
- Sarna, L., Padilla, G., Holmes, C., Tashkin, D., Brecht, M. L., & Evangelista, L. (2002). Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology, 20*(13), 2920-2929.
- Sartipy, U. (2010). Influence of gender on quality of life after lung surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery, 37*(4), 802-806.
- Schulte, T., Schniewind, B., Walter, J., Dohrmann, P., Küchler, T., & Kurdow, R. (2010). Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung cancer, 68*(1), 115-120.
- Schwartz, R., Yip, R., Olkin, I., Sikavi, D., Taioli, E., & Henschke, C. (2016). Impact of surgery for stage IA non-small-cell lung cancer on patient quality of life. *The Journal of community and supportive oncology, 14*(1), 37-44.

- Sekine, Y., Behnia, M., & Fujisawa, T. (2002). Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer*, 37(1), 95-101.
- Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., Furstenberg, C. T., Mitchell, T. A., Meyer, L., . . . Hammond, S. (2001). Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management*, 21(4), 323-329.
- 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. *CHEST Journal*, 132(3_suppl), 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(2), 257-260.
- Statistisk Sentralbyrå. (2016). Røykevaner.
doi:<https://www.ssb.no/helse/statistikker/royk/aar>
- Strand, T. E., Bartnes, K., & Rostad, H. (2012). National trends in lung cancer surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 42(2), 355-358.
- Sui, X., Lee, D.-c., Matthews, C. E., Adams, S. A., Hébert, J. R., Church, T. S., . . . Blair, S. N. (2010). The influence of cardiorespiratory fitness on lung cancer mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(5), 872.
- Tammemagi, C. M., Neslund-Dudas, C., Simoff, M., & Kvale, P. (2004). In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *Journal of clinical epidemiology*, 57(6), 597-609.

- Temel, J. S., Greer, J. A., Goldberg, S., Vogel, P. D., Sullivan, M., Pirl, W. F., . . .
Smith, M. R. (2009). A structured exercise program for patients with advanced
non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(5), 595-601.
- Thune, I. (2009). Kreft. In R. Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken-fysisk aktivitet i
forebygging og behandling* (pp. 359-373). Oslo: Helsedirektoratet.
- Tsim, S., O'Dowd, C., Milroy, R., & Davidson, S. (2010). Staging of non-small cell
lung cancer (NSCLC): a review. *Respiratory medicine*, 104(12), 1767-1774.
- Uchitomi, Y., Mikami, I., Kugaya, A., Akizuki, N., Nagai, K., Nishiwaki, Y., . . .
Okamura, H. (2000). Depression after successful treatment for nonsmall cell
lung carcinoma. *Cancer*, 89(5), 1172-1179.
- Varela, G., Brunelli, A., Rocco, G., Marasco, R., Jiménez, M. F., Sciarra, V., . . .
Gatani, T. (2006). Predicted versus observed FEV1 in the immediate
postoperative period after pulmonary lobectomy. *European journal of cardio-
thoracic surgery*, 30(4), 644-648.
- Wang, J., Olak, J., & Ferguson, M. K. (1999). Diffusing capacity predicts operative
mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *The Journal
of thoracic and cardiovascular surgery*, 117(3), 581-587.
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F., . . .
Viegi, G. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes.
European respiratory journal, 26(3), 511-522.
doi:10.1183/09031936.05.00035005
- Ware, J., Snow, K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey. Manual
and Interpretation Guide*. Boston, Massachusetts: The Health Institute, New
England Medical Center.

- Wasserman, K., Hansen, J., Sue, D., Stringer, W., Sietsema, K., Sun, X., & Whipp, B. (2012). *Principles of Exercise Testing and Interpretation- Including Pathophysiology and Clinical Applications* (Vol. 5). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Wenzel, L., DeAlba, I., Habbal, R., Kluhsman, B. C., Fairclough, D., Krebs, L. U., . . . Aziz, N. (2005). Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecologic oncology*, *97*(2), 310-317.
- Win, T., Groves, A. M., Ritchie, A. J., Wells, F. C., Cafferty, F., & Laroche, C. M. (2007). The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients. *Respiratory care*, *52*(6), 720-726.
- Yang, P., Cheville, A. L., Wampfler, J. A., Garces, Y. I., Jatoi, A., Clark, M. M., . . . Aubry, M.-C. (2012). Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. *Journal of Thoracic Oncology*, *7*(1), 64-70.
- Zhong, S., Ma, T., Chen, L., Chen, W., Lv, M., Zhang, X., & Zhao, J. (2016). Physical activity and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *26*(3), 173-181.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, *67*(6), 361-370.

Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra Etisk Komité fra intervensjonsstudien	82
Vedlegg 2: Informasjonsskriv med samtykkeskjema.....	84
Vedlegg 3: Godkjenning fra Etisk Komité fra oppfølgingsstudien	87
Vedlegg 4: Short Form 36 (SF-36)	89
Vedlegg 5: Hospital Anxiety and depression scale (HADS)	92

Vedlegg 1: Godkjenning fra Etisk Komité fra intervensjonsstudien



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 Helsedirektoratets 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/referansennummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)
Professor
Leder

Jørgen Hardang
Komitésekretær

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

Vedlegg 2: Informasjonsskriv med samtykkeskjema



Forespørsel om deltakelse i oppfølgingsprosjektet

Lungefunksjon, fysisk form og langtidseffekter etter operasjon for lungekreft

Bakgrunn og hensikt

For ca fem år siden deltok du i en forskningsstudie ved Oslo universitetssykehus, FALC studien, hvor vi undersøkte endring i lungefunksjon og fysisk form etter operasjon for lungekreft. I tillegg vurderte vi effekten av et kondisjon- og styrketreningsprogram. Studien viste at majoriteten av lungekreftpasientene får en sikker reduksjon i fysisk form etter operasjon, men dette kan ikke relateres til hvor mye av lungene som ble operert bort. Videre fant vi at de som trente systematisk etter operasjon fikk en klar bedring i kondisjon, muskelstyrke, lungefunksjon, livskvalitet og helse sammenlignet med de som ikke trente, og effekten var større enn hva man tidligere har sett hos andre pasientgrupper med hjerte- lunge- og kreftsykdom. Hvordan det går med lungefunksjonen og den fysiske formen på lang sikt er imidlertid ukjent, og dette er tidligere ikke undersøkt.

Dette er derfor et spørsmål til deg om å delta i oppfølgingsstudien til FALC, hvor hensikten er å undersøke langtidseffekter på lungefunksjon og fysisk form etter operasjon for lungekreft, samt kartlegge forekomst av tilleggssykdommer, grad av tilbakefall av evt kreftsykdom og overlevelse. Vi ønsker også å undersøke ditt trenings- og fysiske aktivitetsnivå per i dag, og livskvalitet og psykisk helse.

Det er Oslo Universitetssykehus som fremdeles er ansvarlig for studien, og gjennomføres i samarbeid med Norges idrettshøgskole.

Hva innebærer oppfølgingsstudien?

Studien innebærer at du må møte til en helseundersøkelse ved Lungemedisinsk avdeling på Ullevål sykehus innen 4½ til 5½ år etter operasjonen. Undersøkelsen er godt kjent av deg fra tidligere og består av lungefunksjonsmålinger samt gange på tredemølle fra lett til tung belastning. Dette for å studere funksjonsnivå i dag sammenlignet med tidligere. Vi vil 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 vi også måle kroppssammensetning for vurdering av størrelsen på

muskelmassen. Målingen foregår liggende ved at en maskin skanner kroppen i ca fem minutter. Hensikten er å se hvordan muskelmassen har endret seg ca fem år etter operasjon. Denne undersøkelse har du også gjennomført tidligere.

Videre vil vi registrere dagligdags aktivitetsnivå over en uke. Dette vil foregå tilsvarende som sist, 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 som du eventuelt har i dag, samt svare på spørsmål om livskvalitet og helse.

Dersom man avdekker uforutsette medisinske funn eller tegn til sykdom, vil legen din bli informert om dette, og du vil bli utredet videre dersom behov.

Mulige fordeler og ulemper

Fordelen ved deltakelse i studien er at helsetilstanden din vil bli grundig fulgt opp ca fem år etter operasjon, hvor du vil få god innsikt i egen helsesituasjon og fysiske form etter behandlingen.

Hva skjer med informasjonen om deg

Alle målinger og informasjonen som registreres om deg bearbeides ved Oslo Universitetssykehus og ved Norges idrettshøgskole, og skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. I tillegg vil relevante opplysninger fra din pasientjournal bli innhentet i studien, tilsvarende som sist. Opplysninger vi registrerer vil være din tidligere diagnose, lungefunksjonsstatus og data vedrørende fysisk form, og vi vil sammenligne nåværende resultater med resultater fra tidligere. I tillegg vil vi registrere eventuelle komplikasjoner under og etter operasjon koblet opp mot funksjonell status fra tidligere og i dag. Opplysninger om deg kan senere bli koblet med Dødsårsaksregisteret og Kreftregisteret.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner 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 oppfølgingsstudien, 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 2027.

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 nedenfor. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din eventuelle fremtidige behandling.

Studien ledes av Elisabeth Edvardsen i samarbeid med professor Ole Henning Skjønberg og Seksjonsoverlege Fredrik Borchsenius på Lungemedisinsk avdeling, Ullevål sykehus. Studien er et samarbeidsprosjekt med Norges idrettshøgskole ved professor Sigmund A. Anderssen. Dersom du har spørsmål til studien kan du kontakte prosjektleder Elisabeth Edvardsen på tlf 922 09 595.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i oppfølgingsstudien

Signert av prosjektdeltaker

Dato

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

Prosjektleder

Dato

Vedlegg 3: Godkjenning fra Etisk Komité fra oppfølgingsstudien



Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Anette Solli Karlsen	Telefon: 22845522	Vår dato: 16.03.2016	Vår referanse: 2010/2008/REK sør-øst A
			Deres dato: 10.03.2016	Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Elisabeth Edvardsen
Oslo universitetssykehus

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

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus
Prosjektleder: Elisabeth Edvardsen

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 10.03.2016 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av leder for REK sør-øst på fullmakt, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Vurdering

REK har vurdert følgende endringer i prosjektet:

- Gjennomføring av en oppfølgingsundersøkelse 5 år etter avsluttet treningsintervensjon, etter innhenting av nytt samtykke. oppfølgingsundersøkelsen innebærer ny klinisk undersøkelse og vurdering av fysisk aktivitetsnivå, kartlegging av fysisk aktivitetsnivå over tid, kartlegging av treningsvaner og -barrierer, undersøkelse av livskvalitet samt innhenting av opplysninger om sykdom og eventuell død fra anamnese og journal.
- Informasjonsskriv for oppfølgingsundersøkelsen.

Komiteens leder har vurdert søknaden og har ingen innvendinger til de endringer som er beskrevet.

Det gjøres oppmerksom på at sluttdatoen for prosjektet passerte 30.06.2012.

Etter helseforskningsloven skal ikke opplysninger oppbevares lengre enn det som er nødvendig for å gjennomføre prosjektet, jf. helseforskningslovens § 38. Med bakgrunn i dette anbefaler REK at opplysninger skal oppbevares i inntil 5 år etter prosjektslutt av kontrollhensyn.

Prosjektperioden omfatter, i tillegg til praktisk gjennomføring av studien, også forskning og publisering av de opplysninger som er innhentet. Det er en vanlig misforståelse at sammenstilling av data og publisering skal skje etter prosjektperiodens utløp og ikke innenfor perioden. Etter prosjektslutt skal altså dataene oppbevares, men ikke forskes på.

Oppbevaring av opplysninger er per idag innenfor de fem år REK anbefaler av kontrollhensyn. Av den grunn kan prosjektet forlenges tilsvarende det endringsmeldingen omfatter, til 31.12.2020. Dersom det er ønskelig å oppbevare dataene av andre grunner enn rene kontrollhensyn utover sluttdatoen, må det derfor sendes inn skjema for prosjektendring for å forlenge denne.

Vedtak

Komiteen godkjenner med hjemmel i helseforskningsloven § 11 annet ledd at prosjektet videreføres i samsvar med det som fremgår av søknaden om prosjektendring og i samsvar med de bestemmelser som

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

følger av helseforskningsloven med forskrifter.

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

Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Opplysningene skal oppbevares aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato. Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren».

Prosjektet skal sende sluttmelding til REK, se helseforskningsloven § 12, senest 6 måneder etter at prosjektet er avsluttet.

Klageadgang

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. helseforskningsloven § 10 tredje ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst A. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jf. forvaltningsloven § 29.

Med vennlig hilsen

Knut Engedal
Professor dr. med.
Leder

Anette Solli Karlsen
Komitesekretær

Kopi til: o.h.skjonsberg@medisin.uio.no; oushfdlgodkjenning@ous-hf.no

Vedlegg 4: Short Form 36 (SF-36)

SF-36 SPØRRESKJEMA OM HELSE

INSTRUKSJON: Dette spørreskjemaet spør om hvordan du ser på din egen helse. Disse opplysningene vil hjelpe oss til å få vite hvordan du har det og hvordan du er i stand til å utføre dine daglige gjøremål.

Hvert spørsmål skal besvares ved å krysse av det alternativet som passer best for deg. Hvis du er usikker på hva du skal svare, vennligst svar så godt du kan.

1	Stort sett, vil du si helsen din er:	(Kryss av ett alternativ) 1 <input type="checkbox"/> Utmerket 2 <input type="checkbox"/> Meget god 3 <input type="checkbox"/> God 4 <input type="checkbox"/> Ganske god 5 <input type="checkbox"/> Dårlig																																												
2	<u>Sammenlignet med for ett år siden</u> , hvordan vil du si helsen din stort sett er nå?	(Kryss av ett alternativ) 1 <input type="checkbox"/> Mye bedre nå enn for ett år siden 2 <input type="checkbox"/> Litt bedre nå enn for ett år siden 3 <input type="checkbox"/> Omtrent den samme som for ett år siden 4 <input type="checkbox"/> Litt dårligere nå enn for ett år siden 5 <input type="checkbox"/> Mye dårligere nå enn for ett år siden																																												
3	De neste spørsmålene handler om aktiviteter som du kanskje utfører i løpet av en vanlig dag. <u>Er helsen din slik at den begrenser deg</u> i utførelsen av disse aktivitetene <u>nå</u> ? Hvis ja, hvor mye?	(Kryss av ett alternativ på hver linje) <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Ja, begrenser meg mye</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Ja, begrenser meg litt</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå tur eller drive med hagearbeid</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>c. Løfte eller bære en handlekurv</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>d. Gå opp trappen flere etasjer</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>e. Gå opp trappen en etasje</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>f. Bøye deg eller sitte på huk</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>g. Gå mer enn to kilometer</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>h. Gå noen hundre meter</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>i. Gå hundre meter</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>j. Vaske deg eller kle på deg</td> <td style="text-align: center;">1 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">2 <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">3 <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Ja, begrenser meg mye	Ja, begrenser meg litt	Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt	a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå tur eller drive med hagearbeid	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	c. Løfte eller bære en handlekurv	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	d. Gå opp trappen flere etasjer	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	e. Gå opp trappen en etasje	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	f. Bøye deg eller sitte på huk	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	g. Gå mer enn to kilometer	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	h. Gå noen hundre meter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	i. Gå hundre meter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	j. Vaske deg eller kle på deg	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	Ja, begrenser meg mye	Ja, begrenser meg litt	Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt																																											
a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, støvsuge, gå tur eller drive med hagearbeid	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
c. Løfte eller bære en handlekurv	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
d. Gå opp trappen flere etasjer	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
e. Gå opp trappen en etasje	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
f. Bøye deg eller sitte på huk	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
g. Gå mer enn to kilometer	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
h. Gå noen hundre meter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
i. Gå hundre meter	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											
j. Vaske deg eller kle på deg	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>																																											

4 I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av din fysiske helse?

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

- | | JA | NEI |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| c. Har du vært hindret i visse typer arbeid eller andre aktiviteter | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| d. Har du hatt vanskeligheter med å utføre arbeidet ditt eller andre aktiviteter (f.eks. fordi det krevde ekstra anstrengelser) | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |

5 I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av følelsesmessige problemer (f.eks. fordi du har følt deg depriment eller engstelig)?

(Kryss av ett alternativ på hver linje)

- | | JA | NEI |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Har du redusert tiden du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| b. Har du utrettet mindre enn du hadde ønsket | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |
| c. Har ikke arbeidet eller utført andre aktiviteter like nøye som vanlig | 1 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> |

6 I løpet av de siste 4 ukene, i hvilken grad har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer hatt innvirkning på din vanlige sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger?

(Kryss av ett alternativ)

- 1 Ikke i det hele tatt
2 Litt
3 En del
4 Mye
5 Svært mye

7 Hvor sterke kroppslige smerter har du hatt i løpet av de siste 4 ukene?

(Kryss av ett alternativ)

- 1 Ingen
2 Meget svake
3 Svake
4 Moderate
5 Sterke
6 Meget sterke

8 I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye har smerter påvirket ditt vanlige arbeid (gjelder både arbeid utenfor hjemmet og husarbeid)?

(Kryss av ett alternativ)

- 1 Ikke i det hele tatt
2 Litt
3 En del
4 Mye
5 Svært mye

- 9 De neste spørsmålene handler om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det de siste 4 ukene. For hvert spørsmål, vennligst velg det svaralternativet som best beskriver hvordan du har hatt det. Hvor ofte i løpet av de siste 4 ukene har du:

	(Kryss av ett alternativ på hver linje)					
	Hele tiden	Nesten hele tiden	Mye av tiden	En del av tiden	Litt av tiden	Ikke i det hele tatt
a. Følt deg full av tiltakslyst?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
b. Følt deg veldig nervøs?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
c. Vært så langt nede at ingenting har kunnet muntre deg opp?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
d. Følt deg rolig og harmonisk?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
e. Hatt mye overskudd?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
f. Følt deg nedfor og trist?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
g. Følt deg sliten?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
h. Følt deg glad?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>
i. Følt deg trett?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

- 10 I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye av tiden har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer påvirket din sosiale omgang (som det å besøke venner, slektninger osv.)?
- (Kryss av ett alternativ)
- 1 Hele tiden
 2 Nesten hele tiden
 3 En del av tiden
 4 Litt av tiden
 5 Ikke i det hele tatt

- 11 Hvor RIKTIG eller GAL er hver av de følgende påstander for deg?

	(Kryss av ett alternativ på hver linje)				
Påstander om din helse	Helt riktig	Delvis riktig	Vet ikke	Delvis gal	Helt gal
a. Det virker som om jeg blir lettere syk enn andre	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
b. Jeg er like frisk som de fleste jeg kjenner	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
c. Jeg forventer at helsen min vil bli dårligere	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
d. Helsen min er utmerket	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Vedlegg 5: Hospital Anxiety and depression scale (HADS)

HAD

Rettledning

Her kommer noen spørsmål om hvorledes du føler deg. For hvert spørsmål setter du kryss for ett av de fire svarene som best beskriver dine følelser **den siste uken**.

Ikke tenk for lenge på svaret – de spontane svarene er best.

1. Jeg føler meg nervøs og urolig

- 3 –Mesteparten av tiden
- 2 –Mye av tiden
- 1 –Fra tid til annen
- 0 –Ikke i det hele tatt

5. Jeg har hodet fullt av bekymringer

- 3 –Veldig ofte
- 2 –Ganske ofte
- 1 –Av og til
- 0 –En gang i blant

2. Jeg gleder meg fortsatt over tingene slik jeg pleide før

- 0 –Avgjort like mye
- 1 –Ikke fullt så mye
- 2 –Bare lite grann
- 3 –Ikke i det hele tatt

6. Jeg er i godt humør

- 3 –Aldri
- 2 –Noen ganger
- 1 –Ganske ofte
- 0 –For det meste

3. Jeg har en urofølelse som om noe forferdelig vil skje

- 3 –Ja, og noe svært ille
- 2 –Ja, ikke så veldig ille
- 1 –Litt, bekymrer meg lite
- 0 –Ikke i det hele tatt

7. Jeg kan sitte i fred og ro og kjenne meg avslappet

- 0 –Ja, helt klart
- 1 –Vanligvis
- 2 –Ikke så ofte
- 3 –Ikke i det hele tatt

4. Jeg kan le og se det morsomme i situasjoner

- 0 –Like mye nå som før
- 1 –Ikke like mye nå som før
- 2 –Avgjort ikke som før
- 3 –Ikke i det hele tatt

8. Jeg føler meg som om alt går langsommere

- 3 –Nesten hele tiden
- 2 –Svært ofte
- 1 –Fra tid til annen
- 0 –Ikke i det hele tatt

9. Jeg føler meg urolig som om jeg har sommerfugler i magen

- 0 –Ikke i det hele tatt
- 1 –Fra tid til annen
- 2 –Ganske ofte
- 3 –Svært ofte

12. Jeg ser med glede frem til hendelser og ting

- 0 –Like mye som før
- 1 –Heller mindre enn før
- 2 –Avgjort mindre enn før
- 3 –Nesten ikke i det hele tatt

10. Jeg bryr meg ikke lenger om hvordan jeg ser ut

- 3 –Ja, jeg har sluttet å bry meg
- 2 –Ikke som jeg burde
- 1 –Kan hende ikke nok
- 0 –Bryr meg som før

13. Jeg kan plutselig få en følelse av panikk

- 3 –Uten tvil svært ofte
- 2 –Ganske ofte
- 1 –Ikke så veldig ofte
- 0 –Ikke i det hele tatt

11. Jeg er rastløs som om jeg stadig må være aktiv

- 3 –Uten tvil svært mye
- 2 –Ganske mye
- 1 –Ikke så veldig mye
- 0 –Ikke i det hele tatt

14. Jeg kan glede meg over gode bøker, radio og TV

- 0 –Ofte
- 1 –Fra tid til annen
- 2 –Ikke så ofte
- 3 –Svært sjelden

