

**Kine Gulliksen**

# Lungefunksjon i hvile og ventilasjon under fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter før operasjon og under brystkreftbehandling.

En delstudie av pilotstudien til EBBA-II (NBCG-14 studie), Oslo universitetssykehus

**Masteroppgave i idrettsvitenskap**

Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2013



## Abstract

**Background:** A total of 37 079 persons, mainly women have been diagnosed and treated for breast cancer, and are living in Norway. Adjuvant breast cancer treatment including surgery, chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy may give acute and chronic side effects of importance for physiological function. Many breast cancer patients feel short of breath and fatigue during treatment, and lung function may be a solid indicator of physiological function. However, less is known whether adjuvant breast cancer treatment affect lung function.

**Purpose:** To evaluate pulmonary function and ventilatory equivalents changes during and after adjuvant breast cancer treatment including radiotherapy and chemotherapy.

**Patients and methods:** Newly diagnosed breast cancer patients (stage I/II), aged 35-75 years were invited to participate in the pilot study of the **E**nergy **B**alance and **B**reast **C**ancer **A**spects (EBBA-II) – study at Oslo University Hospital during 2011-2013. Lung function were assessed at rest (Forced Expiratory Volume, FEV<sub>1</sub>, Forced Vital Capacity, FVC), and during maximal treadmill test (Ventilatory equivalents VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub>), before surgery (baseline) and six months after surgery. Patients were split into four groups depending on adjuvant treatment in addition to surgery: Only surgery (n=2), Radiotherapy (n=13), ongoing chemotherapy (n=13) and completed chemotherapy (n=15).

**Results:** Among 44 breast cancer patients with a mean age of 54.3 we observed a mean BMI of 24.7 kg/m<sup>2</sup>. By comparing the lung function among participating patients before surgery to lung function 6 month after surgery, a reduction in average lung function was observed: FEV<sub>1</sub> (-4.5 %, p =0.003), FVC (-2.97 %, p= 0.062) and DL<sub>CO</sub> (-9.44 %, p =<0.001) months. However, no difference between the treatments groups were observed in FEV<sub>1</sub> or FVC, but a difference in DL<sub>CO</sub> (absolute value and percentage of predicted value) was observed when comparing patient receiving radiotherapy with those patients given chemotherapy. The ventilatory equivalents VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> assessed during activity were higher, (p=<0.01) 1.24 (4.9 %) and 1.03 (3.7 %) respectively. A higher increase was observed among those receiving chemotherapy compared to those receiving radiotherapy.

**Conclusion:** Lung function at rest was reduced and ventilatory equivalents during physical activity were elevated after all type of adjuvant breast cancer treatment, especially during and after treatment with chemotherapy. The observed reduction in lung function was small, but large variation between patients support possible clinical implications.

**Keywords:** breast cancer, surgery, chemotherapy, radiotherapy, lung function,

## Sammendrag

**Bakgrunn:** I 2010 var det hele 37 079 personer med brystkreft i Norge. Moderne brystkreftbehandling er krevende og inkluderer blant annet kirurgi, kjemoterapi, strålebehandling og hormonterapi. Brystkreftpasienter rapporterer at de har redusert fysisk funksjon, er tungpustne og trette under og etter gjennomgått behandling. Lungefunksjonen er en god indikator på fysisk funksjon, men vi mangler kunnskap om og hvordan lungefunksjonen påvirkes av moderne brystkreftbehandling.

**Hensikt:** Hensikten med studien er å undersøke om moderne brystkreftbehandling påvirker lungefunksjonen i hvile og ventilasjonsekvivalentene under aktivitet.

**Materiale og metode:** I perioden 2011 - 2013 deltok brystkreftpasienter i alderen 35-75 år (stadium I/II) ved Oslo Universitetssykehus i en pilotstudie, **Energi Balanse og Brystkreft Aspekter (EBBA-II)** studien. De nydiagnostiserte brystkreftpasientene gjennomførte lungefunksjonstester samt maksimal belastningstest på tredemølle preoperativt (baseline) og 6 måneder postoperativt, for å undersøke endring i lungefunksjonen og ventilatorisk kapasitet etter strålebehandling og/eller kjemoterapi. Pasientene ble delt i fire grupper avhengig av adjuvant brystkreftbehandling i tillegg til kirurgi: Ingen etterbehandling (n=2), strålebehandling (n=13), pågående kjemoterapi (n=13) og avsluttet kjemoterapi (n=15).

**Resultater:** Totalt gjennomførte 44 brystkreftpasienter, med gjennomsnittsalder på 54.3 år og kroppsmasseindeks (KMI) på 24.7 kg/m<sup>2</sup>, lungefunksjonstestene. Pasientene fikk en gjennomsnittlig reduksjon fra preoperativt til 6 måneder postoperativt; Forsert ekspiratorisk volum første sekundet av utpusten -FEV<sub>1</sub>, (-4.5 %, p =0.003), Forsert vital kapasitet – FVC, (-2.97 %, p= 0.062) og Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid -DL<sub>CO</sub>, (-9.44 %, p =<0.001). Det ble ikke funnet noen forskjell mellom behandlingsgruppene relatert til FEV<sub>1</sub> og FVC. Derimot observerte vi en forskjell i DL<sub>CO</sub> (absolutt verdi og prosent av forventet) når man sammenlignet brystkreftpasientene som fikk strålebehandling vs pågående kjemoterapi. Ventilasjonsekvivalentene for VO<sub>2</sub> og VCO<sub>2</sub> under aktivitet ble forhøyet (p=<0.01) med henholdsvis 1.24 (4.9 %) og 1.03 (3.7 %). Det ble funnet en signifikant forskjell mellom strålebehandling og pågående kjemoterapi, samt strålebehandling og avsluttet kjemoterapi.

**Konklusjon:** Lungefunksjonen i hvile ble redusert og ventilasjonsekvivalentene under aktivitet ble forhøyet etter all type brystkreftbehandling, men spesielt under og etter kjemoterapi. Reduksjonen var i relativt liten og klinisk betydning er usikker.

**Nøkkelord:** brystkreft, operasjon, kjemoterapi, stråling, lungefunksjon

## Forord

Da jeg ble presentert for denne oppgaven ble jeg fort veldig interessert, og med god grunn. Jeg har vært heldig som har fått jobbe tett sammen med en god forskningsgruppe og i og et større og nasjonalt forskningsprosjekt som EBBA- II studien. Erfaringene jeg har fått med meg er svært nyttige og det at jeg har vært deltakende i hele prosessen i pilotstudien både i datainnsamlingen og testingen av pasientene har gitt meg mye og mener jeg er en styrke for oppgaven. Det har gitt med viktig erfaring hva forskning innebærer, men det viktigste jeg likevel ønsker å trekke frem er den kontakten jeg har hatt med pasientene både før operasjon og gjennom behandlingsperioden. Dette har gitt meg mer innsikt og stor forståelse for pasientgruppen.

Jeg vil takke mine tre veiledere for utrolig god hjelp på alle områder. Trine Stensrud som min hovedveileder fra NIH har vært flink på den faglige delen som omhandler lungefunksjon, samt struktur og organisering av oppgaven i sin helhet. Åse K. Sagen som min biveileder i EBBA II-studien har vært nyttig i teoridelen som omhandler kreft, med god kunnskap om brystkreftpasienter generelt. Elisabeth Edvardsen, også min biveileder fra NIH, som introduserte meg for prosjektet og som har bidratt med opplæring i testfysiologi på laboratoriet.

En stor takk også til Inger Thune som leder av EBBA II-studien for at jeg fikk være med i prosjektet og benytte de dataene jeg trengte. Takk for at du har tatt deg tid til å gi gode råd, veiledning og hjelp underveis i prosessen som har vært helt uvurderlig. Takk også til alle andre i EBBA-II studien som har hjulpet meg. Jeg er veldig takknemlig som har hatt så mange faglig sterke personer rundt meg i denne prosessen.

Og helt til sist, men ikke minst en stor takk til min kjære samboer Johan som alltid er positiv, som får meg videre når jeg selv synes det stopper opp, som motiverer og bidrar til at jeg får fine opplevelser i hverdagen min.

---

Kine Gulliksen

Oslo, 28.05.2013

# Innhold

<b>1. Introduksjon .....</b>	<b>8</b>
1.1 Problemstilling .....	9
Begrepsavklaring.....	10
<b>2. Teori: Brystkreft og Lungefunksjon.....</b>	<b>11</b>
2.1 Brystkreft.....	11
2.1.1 Forekomst .....	11
2.1.2 Hva er brystkreft.....	13
2.1.3 Risikofaktorer .....	13
2.2 Behandling av brystkreft.....	16
2.2.1 Kirurgi .....	17
2.2.2 Strålebehandling .....	18
2.2.3 Strålebehandlingens bivirkninger .....	20
2.2.4 Pulmonal effekt av strålebehandling .....	21
2.2.5 Kjemoterapi .....	23
2.2.6 Kjemoterapiens bivirkninger .....	24
2.2.7 Pulmonal effekt av kjemoterapi.....	25
2.2.8 Hormonbehandling og Antistoffbehandling .....	26
2.3 Lungefunksjon .....	28
2.3.1 Lungenes fysiologi – ventilasjon.....	29
2.3.2 Gassutveksling i lungene .....	30
2.3.3 Lungevolumene .....	31
2.4 Måling av lungefunksjon og ventilasjon .....	33
2.4.1 "Flow-volum" kurve.....	33
2.4.2 Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL <sub>CO</sub> ) .....	34
2.4.3 Ventilatorisk terskel.....	35
2.4.4 Ventilasjonsekvivalentene .....	37
2.4.5 Cardiopulmonal exercise testing (CPET) .....	39
<b>3. Materiale og metode.....</b>	<b>40</b>
3.1 Studiedesign.....	40
3.2 Utvalg .....	41
3.3 Intervensjonen.....	42
3.4 Testprosedyrer og Målemetoder .....	43
3.4.1 Antropometri .....	43
3.4.2 Måling av lungefunksjon i hvile og under belastningstest.....	43
3.4.3 Cardiopulmonal Exercise test (CPET).....	45
3.4.4 Statistiske analyser.....	47
3.4.5 Etikk.....	47

<b>4.</b>	<b>Resultater.....</b>	<b>48</b>
4.1	Materiale.....	48
4.2	Lungefunksjon .....	50
4.2.1	Lungefunksjon i hvile pre- og postoperativt.....	50
4.2.2	Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ og $DL_{CO}/ADJ$ ) .....	53
4.2.3	Ventilasjonekvivalentene .....	55
<b>5.</b>	<b>Diskusjon .....</b>	<b>57</b>
5.1	Metodiske betraktninger .....	57
5.1.1	Utvalg .....	57
5.1.2	Prosedyren .....	58
5.1.3	Belastningstesten .....	58
5.1.4	Testpersonell.....	59
5.1.5	Behandling.....	59
5.1.6	Tidspunktet for testene .....	59
5.1.7	Styrker med studien .....	60
5.1.8	Svakheter med studien.....	61
5.2	Diskusjon av resultatene .....	62
5.2.1	Utvalget .....	62
5.2.2	Lungefunksjon ved baseline .....	63
5.2.3	Endring av lungefunksjon.....	63
5.2.4	Ventilasjonekvivalentene under belastningstest.....	73
<b>6.</b>	<b>Konklusjon.....</b>	<b>75</b>
	<b>Referanser.....</b>	<b>76</b>
	<b>Tabelloversikt .....</b>	<b>85</b>
	<b>Figuroversikt.....</b>	<b>86</b>
	<b>Forkortelser .....</b>	<b>88</b>
	<b>Vedlegg .....</b>	<b>90</b>

## 1. Introduksjon

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge og internasjonalt. Det har vært en dobling i antall nye tilfelle årlig de siste 50 år i Norge. Samtidig har brystkreftoverlevelsen bedret seg, og det er derfor mange flere som lever med brystkreft i dag enn tidligere. I 2010 bodde det 37 079 personer i Norge som en eller annen gang har eller hadde hatt diagnosen brystkreft (Cancer Registry of Norway, 2012). Brystkreftpasienter har ofte en lang og krevende behandlings foran seg, og kunnskap om optimal fysisk funksjon etter gjennomgått brystkreftbehandling er viktig. Moderne brystkreftbehandling består av flere ulike behandlingsmetoder som i type, innhold og mengde er avhengig av egenskaper ved både pasienten og brystkreftsvulsten (www.nbcg.no, 2012). Behandlingen starter oftest med operasjon, men hos noen pasienter er svulsten for stor (> 5 cm) og pasienten får kjemoterapi før operasjon. Etter operasjon får pasienten kjemoterapi etterfulgt av strålebehandling, alternativt kun strålebehandling. Kirurgi, stråling og kjemoterapi avsluttes oftest innen de første 8 månedene. Mange av brystkreftpasientene får dessuten antihormonell behandling i 5 år med oppstart samtidig som strålebehandling. I tillegg får noen pasienter en egen målrettet behandling i 12 måneder mot spesielle egenskaper til svulsten (Human Epidermal Growth- 2 (Her-2)).

Mange brystkreftpasienter oppgir at de under behandlingen føler seg tungpustne og orker mindre enn tidligere. Vi mangler imidlertid kunnskap om kirurgi, stråling eller kjemoterapi hver for seg eller sammen kan gi nedsatt lungefunksjon (DeVita, Rosenberg, & Hellman, 2005; Kåresen & Wist, 2009; www.nbcg.no, 2012). Flere studier har vist at det kan oppstå en potensiell lungeskade etter brystkreftbehandling (Adami, Hunter, & Trichopoulos, 2008; DeVita et al., 2005; Kåresen & Wist, 2009). Kunnskap om mekanismene bak denne potensielle lungeskaden er manglende, men lungevevet kan endre seg når det blir utsatt for stråling og/eller kjemoterapi. Det er rapportert høy forekomst av pneumonitt, alveolitt og lungefibrose hos enkelte brystkreftpasienter (Malas et al., 2004; Movsas, Raffin, Epstein, & Link, Jr., 1997; DeVita et al., 2005). Disse endringene kan oppstå i lungevevet og gi en redusert lungefunksjon og nedsatt gassutveksling (Giæver, 2008). Måling av lungefunksjon og diffusjonskapasitet kan derfor være svært nyttig i forhold til å finne ut om brystkreftpasienten har en begrensning knyttet til lungene. Lungefunksjon målt med



spirometri er svært nyttig for å oppdage, karakterisere og kvantifisere alvorlighetsgraden av opplevde lungeplager og lymgesykdommer (Wanger et al., 2005).

En redusert lungefunksjon kan være med å påvirke fysisk aktivitetsnivå, samt fysisk form og livskvaliteten hos pasientene. Flere studier har funnet en endring i lungefunksjon hos brystkreftpasienter som får behandling i form av stråling og/eller kjemoterapi. Resultatene er varierende, men noen studier viser reduksjon i lungefunksjonsvariablene; forsert ekspiratorisk volum første sekundet av utpusten ( $FEV_1$ ), forsert vital kapasitet (FVC) og diffusjonskapasiteten til karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ ) etter strålebehandling og etter kjemoterapi (Theuws et al., 1999; Malas et al., 2004; Verbanck et al., 2012; Yerushalmi et al., 2009).

Mål på ventilatorisk effektivitet kan vurderes ut fra ventilasjonsekvivalentene under aktivitet (Sun, Hansen, Garatachea, Storer, & Wasserman, 2002). Dette er ikke tidligere studert hos brystkreftpasienter som er under behandling. Ventilasjonsekvivalentene sier noe om dødromsventilasjonen og indikerer en eventuell ventilasjon-perfusjon mismatch. I tillegg er forhøyede ventilasjonsekvivalenter tegn på en reell dyspné (Wasserman, 2005). Ettersom mange pasienter føler seg mer tungpustne under og etter behandling vil dette kunne være nyttige variabler for å vurdere om pasienten har en reell dyspné og vil eventuelt kunne danne basis for konkrete medisinske tiltak.

Hensikten med studien var derfor å studere lungefunksjonen i hvile og lungeventilasjon under aktivitet med hensyn til ventilatorisk aktivitet før og under brystkreftbehandling hos brystkreftpasienter.

### **1.1 Problemstilling**

- *Vil lungefunksjonen i hvile og ventilasjonsekvivalentene for oksygen og karbonmonoksid under belastningstest endre seg fra preoperativt til 6 måneder postoperativt hos kvinner nylig diagnostisert med brystkreft som har gjennomgått behandling med stråling og/eller kjemoterapi?*

## **Begrepsavklaring**

Lungefunksjon	Mål på lungenes mekaniske egenskaper
Lungeventilasjon	Ventilatoriske egenskaper
FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten. Denne verdien angir den maksimale mengde luft man kan puste ut i løpet av det første sekundet av en forsert ekspirasjon fra total lungekapasitet til residualvolum. Oppgis i liter (L) og som forventet verdi i prosent.
FVC	Forsert vital kapasitet. Denne verdien angir den totale mengden luft som kan ekspireres dersom man starter på total lungekapasitet, altså maksimale luftmengden man kan ha i lungene, og puster så kraftig ut. Forskjellen i forhold til vitalkapasiteten er at denne gjøres forsert. Verdien oppgis i liter (L) og som forventet verdi i prosent.
DL <sub>CO</sub>	Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (CO). Den mengden CO som kan diffundere fra alveolene til kapillærene. Oppgis i mmol.min <sup>-1</sup> .kPa <sup>-1</sup> og som forventet verdi i prosent.
DL <sub>CO</sub> /Adj	Diffusjonskapasiteten for CO justert for mengde hemoglobin [HB] tilgjengelig i blodet. Oppgis i mmol.min <sup>-1</sup> .kPa <sup>-1</sup> og som forventet verdi i prosent.
VT	Ventilatorisk terskel beskriver det punktet under økende fysisk arbeid, der lungeventilasjonen (V <sub>E</sub> ) øker uforholdsmessig med oksygenforbruket samtidig som blodlaktat begynner å akkumulere.
VE/VCO <sub>2</sub>	Ventilasjonsekvivalenten for karbondioksid måler hvor mange liter man må puste for å kvitte seg med en liter karbondioksid.
VE/VO <sub>2</sub>	Ventilasjonsekvivalenten for oksygen måler hvor mange liter man må puste for å ta opp en liter oksygen.

## 2. Teori: Brystkreft og Lungefunksjon

Det er valgt å dele teorikapittelet inn i tre deler. Den første delen omhandler brystkreft med forekomst, risikofaktorer og behandling, samt hvordan behandling kan påvirke lungefunksjonen. Deretter kommer del to som omhandler lungenes struktur og funksjon, samt generell lungefysiologi. Til slutt er det sett på hvordan man kan måle lungefunksjonen og ventilatorisk effektivitet.

### 2.1 *Brystkreft*

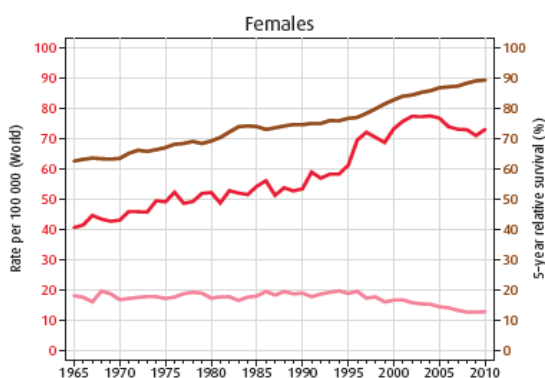
Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge og internasjonalt. I 2008 ble 1.38 millioner nye tilfeller påvist på verdensbasis (www.iarc.fr, 2013). Brystkreft er kjennetegnet ved at en ondartet svulst oppstår i brystvevet. Årsakene er mange og sammensatt, men nyere forskning kan vise til en rekke faktorer som kan øke eller redusere risikoen for å få brystkreft (Kåresen & Wist, 2009; DeVita et al., 2005; Adami et al., 2008)

#### 2.1.1 **Forekomst**

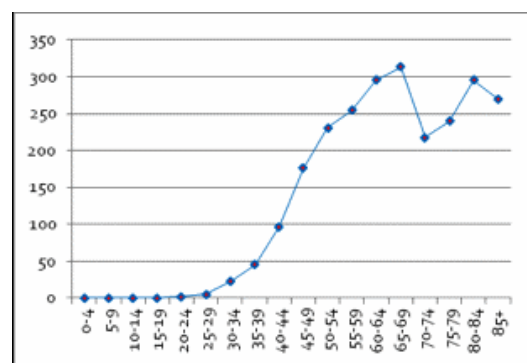
Forekomsten av brystkreft er økende i de fleste land, og det er høyest forekomst av brystkreft i den vestlige delen av verden der Europa og Nord-Amerika har høyest insidens, mens Asia derimot har lavest insidens (Adami et al., 2008; AICR, 2007; www.iarc.fr, 2013). I Norge var det 37 079 personer som levde med brystkreft i 2010, hvorav 2852 nye brystkreftpasienter ble diagnostisert det tilhørende året (Cancer Registry of Norway, 2012). I Norge så vel som i andre land har det vært en økning i nye tilfeller med brystkreft de siste 50 årene. Den aldersjusterte insidensen per 100 000 person pr år, var i perioden 1956-1960 på 37.5 og i perioden 2006-2010 på 72.7, som er en nesten dobling i antall nye tilfeller (figur 1A). Årsaker til økningen i nye tilfeller av brystkreft er sammensatt, men man mener det er en reell økning i Norge, selv om bedre diagnostikk og økt levealder har betydning. Det er flere antall nye brystkrefttilfeller i dag i aldersgruppen 50 – 60 år enn tidligere og antall nye brystkrefttilfeller justert for en eldre befolkning viser en økning. Bedre diagnostikk og mammografiscreeningen har resultert i at man påviser brystkreft tidligere. Dermed oppdages mindre brystkreftsvulster og brystkreft oppdages på et tidligere stadium, og dermed hos flere som ikke har spredning. Det såkalte mammografiprogrammet, gir alle kvinner mellom 50-69 år i Norge et tilbud om røntgenundersøkelse av brystene annet hvert år

(Helsedirektoratet, 2012). De siste fem årene har man sett en avflatning og mulig en reduksjon i antall nye tilfeller av brystkreft, der den aldersjusterte insidensen per 100 000 person per år var i 2001-2005 på 76.9 og i 2006-2010 på 72.7, dette tilsvarer en fem prosent reduksjon i nye tilfeller (Cancer Registry of Norway, 2012). Studier kan tyde på at nedgangen i 2002 og fram til i dag skyldes blant annet nedgang i bruk av hormonpreparater etter overgangsalderen (Weedon-Fekjaer, Bakken, Vatten, & Tretli, 2012). Fra 2006 til 2010 var den totale fem års overlevelsen for brystkreft 88.7 %, mens den i 1971 til 1975 var 66.5 % (Cancer Registry of Norway, 2012). Til tross for dette så er brystkreft den vanligste krefttypen blant kvinner, og den viktigste årsaken til død hos kvinner yngre enn 60 år (Cancer Registry of Norway, 2012). I figur 1A viser den nedre kurven (lilla) mortalitet ved brystkreft og den har vært avtagende helt siden 1996 (Cancer Registry of Norway, 2012).

Figur 1B viser at nye krefttilfeller varierer med alder. Det er hovedsakelig kvinner over 50 år som utvikler brystkreft, kun 5 % av nye tilfeller diagnostiseres hos kvinner under 40 år. Insidensen øker etter menopausen og fortsetter å øke med økende alder inntil 70 år, da synker den. Dette støtter hypotesen om at risikofaktorene kan være ulike for pre- og postmenopausale kvinner, og at brystkreft er en hormonrelatert kreftsykdom.



1A



1B

**Figur 1:** A: Insidens (rød strek), mortalitet (rosa strek), samt 5-års overlevelse (mørkerød strek) for kvinner med brystkreft fra 1965 og til i dag. (Cancer Registry of Norway, 2012). B: Alders-justert insidensrate av brystkreft i Norge 2005( [www.nbcbg.no](http://www.nbcbg.no),2012)

### 2.1.2 Hva er brystkreft

Brystkreft utvikles i et samspill mellom genetikk, miljø og levevaner der sammensatte biologiske mekanismer påvirker hverandre (Adami et al., 2008). Dersom en normal celle skal bli til en kreftcelle som deler seg ukontrollert og vokser inn i annet vev, må cellen frigjøre seg fra både sine egne reguleringsmekanismer og omgivelsenes påvirkning. Denne forandringen foregår gradvis over måneder eller lengre tid, opp til 15-20 år, der en normal celle utvikler seg gjennom ulike stadier før den defineres som en ondartet kreftsvulst (Adami et al., 2008). Overgangen mellom disse stadiene er glidende. Forstadieforandringene i et bryst deles inn i fire ulike grupper; epitelhyperplasi uten atypi, epitelhyperplasi med atypi, lobulært carcinoma in situ (LCIS) og ductalt carcinoma in situ (DCIS). LCIS og DCIS er de mest aggressive former av forstadieforandringene, der melkegangsystemet er fullt av unormale celler, men ingen har tatt seg gjennom membranen. I det øyeblikket gangceller har brutt seg gjennom basalmembranen og ut i det omkringliggende vevet, blir det unormale vevet definert som kreft (Adami et al., 2008; Kåresen & Wist, 2009). Den vanligste formen for ondartet kreftsvulst i brystet utvikles fra kjertel-epitelcellene og heter derfor ductalt infiltrerende carcinom og utgjør 2/3 av alle kreftsvulster i brystet. Svulsten har vokst ut av melkegangsystemet (ductus lactiferi), for så å vokse ut i det omkringliggende vev. Når den er vokst ut i det omkringliggende vevet, er svulsten definert som infiltrerende (Kåresen, Schlichting, & Wist, 1998). Kreftceller kan forflytte seg gjennom lymfeårene eller blodårene og på den måten spre seg til flere steder i kroppen, både nært og fjernt fra utgangspunktet. Slik kan kreftceller også spre seg til regionale lymfeknuter<sup>1</sup>. Når en kreftsvulst flytter seg fra sitt opprinnelige utgangspunkt til et fjerntliggende område i kroppen, for så å ”ta bolig” der og eventuelt utvikle seg videre til en sekundær svulstmasse defineres det som metastaser (Adami et al., 2008). Metastaser er fjernspredning av kreftsvulster.

### 2.1.3 Risikofaktorer

Det finnes både beskyttende faktorer og risikofaktorer for å utvikle brystkreft. Av de viktigste risikofaktorene man kjenner til i dag er kjønn (kvinne), alder og arv de mest fremtredende (Kåresen & Wist, 2009). Menn kan også få brystkreft akkurat på samme

---

<sup>1</sup> Regional lymfeknute: en lymfeknute som drenerer lymfe fra området rundt svulsten

måte som kvinner. I 2010 var det 13 menn som fikk brystkreft (Cancer Registry of Norway, 2012)

De fleste tilfeller av brystkreft oppstår spontant (ikke arvelig), men arv antas å være grunnen til 5-10 % av tilfeller med brystkreft (DeVita et al., 2005). I tillegg kommer familiær disposisjon, hvor man per i dag ikke vet nok om hva som disponerer, men brystkreft finnes da oftere i disse familiene.

Brystkreft er en hormonrelatert sykdom. Faktorer som påvirker nivåene av de kvinnelige kjønnshormonene kan virke både beskyttende og som risikofaktorer for brystkreft. Kvinner med høye nivåer av østrogen og androgener har en høyere risiko for å utvikle brystkreft. Derfor brukes antiøstrogen som både forebyggende og behandlende tiltak. Flere risikofaktorer er knyttet til eksponeringen av kvinnelige reproduksjonshormoner som høye konsentrasjoner av østrogen gjennom livet. Derfor vil sen menarche og tidlig menopause være beskyttende faktorer. Ooforektomi, kirurgisk fjerning av eggstokker, før 35-års alder, samt å få barn før 20-25 års alder er også sett på som beskyttende faktor. Mens det å få barn etter 30-35 års alder, eller ikke få barn i det hele tatt er risikofaktorer for å utvikle brystkreft (Kåresen & Wist, 2009). Bruk av p-piller og hormonterapi mot menopauseplager gir også høyere risiko for brystkreft (DeVita et al., 2005).

The International Agency for Research on Cancer (IARC) har i sine rapporter konkludert med at 25 % av alle brystkrefttilfeller i verden skyldes overvekt og en fysisk inaktiv livsstil (DeVita et al., 2005; [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr), 2013). Med overvekt menes en KMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  eller  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (fedme). Overvekt øker risikoen for postmenopausal brystkreft og en rekke studier har vist at kvinner med KMI høyere enn  $31 \text{ kg/m}^2$  hadde 2.5 ganger så høy risiko for å utvikle brystkreft som kvinner med KMI under  $22 \text{ kg/m}^2$ . (AICR, 2007; DeVita et al., 2005). Betydning av overvekt ser ut til å variere for pre- og postmenopausale kvinner, da en rekke studier har rapportert at overvekt beskytter mot premenopausal brystkreft. Dette kan ha sammenheng med at overvekt er assosiert med uregelmessig menstruasjon og lavere nivå av østrogen. En annen faktor er kroppshøyde da gjentatte studier viser at høy kroppshøyde gir økt risiko for brystkreft (Adami et al., 2008; Tretli, 1989).

Regelmessig fysisk aktivitet er en av de viktigste faktorene man selv kan påvirke for å forebygge enkelte kreftformer. Det er vist at et fysisk aktivitetsnivå på omtrent 6 METS

4 t/uke reduserer risikoen med 30-50 % (Aktivitetshåndboken, 2008). I følge World cancer research fund (WCRF) er det funnet at fysisk aktivitet muligens kan beskytte mot brystkreft hos postmenopausale kvinner, mens det for premenopausale kvinner er usikkerhet rundt dette (www.wcrf.org, 2013; WCRF, 2008). Brystkreft er en hormonrelatert sykdom og det er vist at fysisk aktivitet påvirker produksjonen, metabolismen samt utskillelse av hormonene, østrogen og progesteron. Fysisk aktivitet kan dermed redusere østrogenmengde som kvinner utsettes for gjennom livet gjennom en rekke faktorer: øker alderen for menarche, forandrer nivå av hormoner ved hver menssyklus og reduserer østrogennivåer og bindingsproteiner hos postmenopausale kvinner (Aktivitetshåndboken, 2008). Det er funnet et dose-respons forhold for risiko for brystkreft og fysisk aktivitet der økende fysisk aktivitet er vist å redusere risikoen hos postmenopausale kvinner. Hos premenopausale kvinner er dette ikke vist like tydelig. Det er også lite bevis mot varighet, frekvens og intensitet av aktiviteten (AICR, 2007)

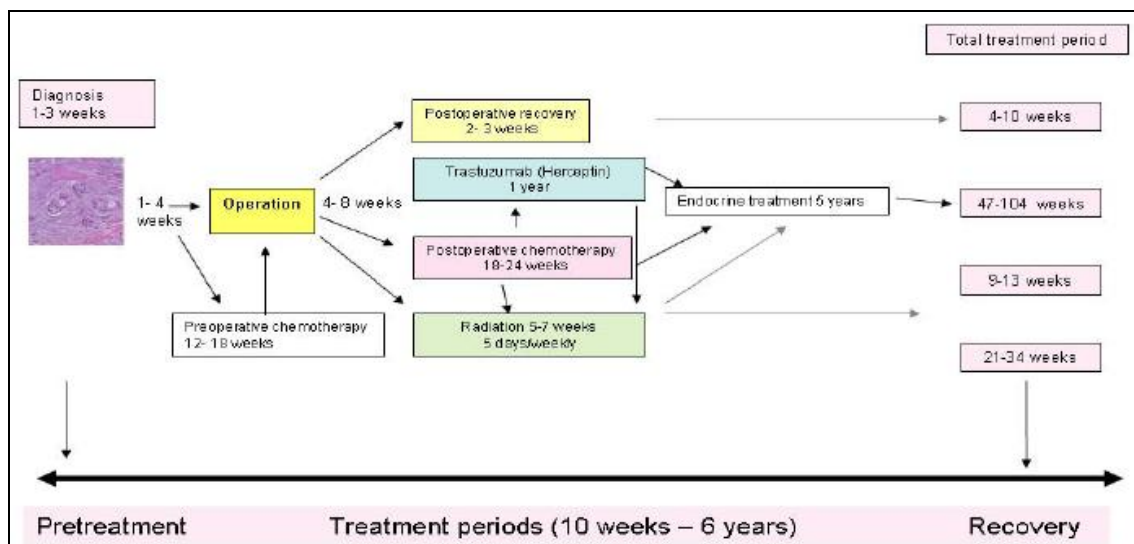
Sammenhengen mellom kosthold og utvikling av brystkreft er noe mer uklart. Det kan være en moderat beskyttende effekt ved høyt inntak av grønnsaker, mens inntak av kjøtt, fiber og frukt har vist varierende resultater (DeVita et al., 2005). Flere studier viser at alkohol virker negativt. Alkohol kan øke risikoen for å utvikle brystkreft dersom man inntar mer enn 12 g alkohol daglig, noe som tilsvarer 2 glass rødvin (AICR, 2007; Kåresen & Wist, 2009)

## 2.2 **Behandling av brystkreft**

Moderne brystkreftbehandling er mer krevende og varer lengre, opp til 5-6 år og kan derfor gi flere bivirkninger (www.nbcg.no, 2012). Brystkreftbehandlingen består av lokal behandling som innebærer kirurgi og stråling, systemisk behandling som innebærer kjemoterapi og hormonterapi, samt antistoff behandling. Kreftbehandling i form av kjemoterapi og stråling dreper kreftceller. I tillegg kan det oppstå skader på friske celler, noe som kan føre til nedsatt funksjon på ellers friske organer og vev (DeVita et al., 2005). Behandlingen som gis avhenger av pasientens alder, funksjon, menopausal status, og eventuelt andre sykdommer, samt egenskaper ved svulsten som er relatert til tumor størrelse, histologisk grad, metastaser til lymfeknuter, overflate og kjerneegenskaper som lar seg påvise og delingsaktivitet (proliferasjon). For eksempel vil kvinner < 55 år, sammenlignet med kvinner > 55 år til dels få en noe annerledes behandling. Før brystkreftbehandling gis må man derfor gjennom en rekke undersøkelser for å vurdere nevnte faktorer. Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) er faglig ansvarlig for de til enhver tid gjeldende retningslinjer for behandling av brystkreft i Norge (www.nbcg.no, 2012).

For å vurdere egenskaper ved svulsten blir det blant annet benyttet en TNM-klassifisering der følgende blir vurdert: histologisk grad og type (tumor = T), lymfekjertler (noduls = N), metastaser (metastasis = M). I tillegg til TNM-klassifisering vil man undersøke overflateegenskaper og delingsaktiviteten (proliferasjon) ved svulsten. Overflateegenskaper som vurderes er om østrogenreseptor (ER) og progesteron reseptor (PgR) er positive, samt vekstfaktor (Human epidermal growth factor reseptor, Her2) status. For vurdering av proliferasjonsaktivitet blir proteinet og antigenet, Ki67 benyttet. Dette er en god markør for å oppdage delingsfraksjon hos en gruppe celler, fordi proteinet kun er tilstede hos celler i aktiv fase av cellyklusen. En høy Ki67 ekspresjon (>30 %), gir startsignal for kjemoterapi da dette er assosiert med økt risiko for tilbakefall og død hos brystkreftpasienter (www.nbcg.no, 2012).





**Figur 2:** Forløpet og tidsperspektiv i forhold til behandling av brystkreft (Kunnskapssenteret, 2009).

### 2.2.1 Kirurgi

Nesten all kvinner som får påvist brystkreft, det vil si 90 % som får diagnosen opereres uten kjemoterapi i forkant. De siste 10 % skal ha kjemoterapi fordi tumoren er > 5 cm, vanskelig å fjerne, eller at det er gjennomvekst til hud, eller fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (www.nbcg.no, 2012). Målsettingen med kirurgisk behandling er å fjerne svulsten og å oppnå lokal kontroll, slik at man kan forhindre spredning (www.nbcg.no, 2012).

Kirurgisk inngrep hos brystkreftpasienter gjøres i dag - enten som brystbevarende kirurgi eller ved mastektomi (ablatisjon), som er fjernelse av hele brystet. Frem til slutten av 1980-tallet var det mastektomi som var det ledende kirurgiske inngrepet hos brystkreftpasienter. Først mot slutten av 1980-tallet kom det mer dokumentasjon som viste til at man kunne spare brystet uten å påvirke overlevelse, dersom man da kombinerte en slik operasjon med strålebehandling hos yngre kvinner (< 50 år) (DeVita et al., 2005; Kåresen & Wist, 2009). Uten strålebehandling i kombinasjon med brystbevarende operasjon er risikoen for tilbakefall ved brystbevarende kirurgi stor, opp i 30-40 % i løpet av ti år. I 1995 var det kun 15 % på landsbasis som gjennomgikk brystbevarende kirurgi, men 13 år senere, i 2008 var det 60 % ved Oslo universitetssykehus (OUS), Ullevål som fikk tilsvarende behandling. (Kåresen & Wist, 2009). Dette viser at mye har skjedd innen brystkreftkirurgi de siste årene. Alle pasienter operert for brystbevarende kirurgi her i landet får postoperativ

strålebehandling og risikoen for tilbakefall reduseres da til 10 % (Kåresen & Wist, 2009).

Hos 50 % av brystkreftpasientene vil kirurgisk fjerning av primærtumor ikke kurere sykdommen ettersom metastaser allerede har oppstått (Adami et al., 2008). Derfor vil man gjøre et annet inngrep for å bestemme tilleggsbehandlingen. Man velger å undersøke vaktpostlymfeknuter for mulige metastaser ved vaktpostlymfeknutebiopsi (SNB) først. På bakgrunn av dette vurderes spredningen og dersom det er en eller flere metastaser til lymfeknutene vil det bli gjort et aksilletoalett, som vil si fjerning av alle lymfeknuter i armhulen. Det er egenskapene ved svulsten, som størrelse, multifokalitet, aggressivitet og overflateegenskaper som avgjør hvor omfattende det kirurgiske inngrepet blir sammen med egenskaper hos pasienten, som alder, menopause og familiær disposisjon. Dette har også betydning for hvilken behandling som gis i etterkant av kirurgi.

Komplikasjoner etter kirurgi er: Smerte, uansett operasjonsmetode, lymfødem, endret sensibilitet, redusert skulderbevegelighet og hud. Sårinfeksjon og nekrose kan også forekomme (www.nbcg.no, 2012; www.oncolex.no, 2012). Vaktpostlymfeknutebiopsi ble rutinemessig tatt i bruk i 2000, og har reduserte senbivirkninger som for eksempel lymfødem (Kåresen & Wist, 2009). Et komplett aksilletoalett, er et inngrep som oftest gir flere bivirkninger i form av lymfødem og nedsatt fysisk funksjon i skulder/arm etter brystkreftkirurgi. Uten strålebehandling men med SNB får 5-15 % lymfødem, med aksilletoalett eller strålebehandling er det opp mot 20 % som opplever dette. 70 – 80 % blir hyposensitive, mens 2/3 får nervesmerter (Kåresen & Wist, 2009). Grad av komplikasjoner avhenger av operasjonsmetode og pasientens status.

### **2.2.2 Strålebehandling**

Ved strålebehandling eller radioterapi benyttes ioniserende stråling som har til hensikt å ødelegge kreftcellene uten å skade det omkringliggende normale vevet (Schneider, Dennehy, & Carter, 2003). Strålebehandlingen gis som regel i form av høydose røntgenstråler der målet er å kurere og/eller redusere tumorvolum, eller fjerne eller begrense omfang av metastaser. Stråledosene virker på cellenes DNA (DeVita et al., 2005; Ljungman & Hassan, 2003; www.oncolex.no, 2012).

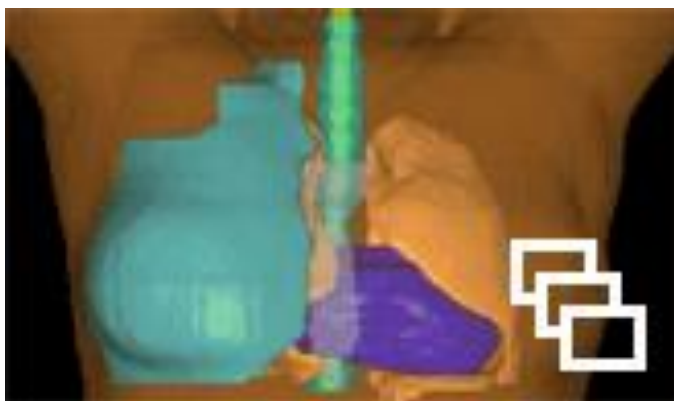
Strålebehandling fikk gradvis sin plass i behandling av kreftsvulster på begynnelsen av 1900-tallet etter at første pasient ble helbredet med strålebehandling i 1899. Allerede i

---

1913 ble Kristianias radiuminstitut etablert, mens det først i 1972 kom egen strålebehandlingssenhet ved Ullevål sykehus (Kåresen & Wist, 2009).

Etter brystbevarende kirurgi skal brystet som nevnt tidligere bestråles i etterkant (www.nbcg.no, 2012; www.oncolex.no, 2012). Postoperativ strålebehandling anbefales også dersom primærtumoren var stor (>5 cm), eller ved spredning til regionale lymfeknuter. Aktuelle områder som blir bestrålt er hele brystet etter brystbevarende kirurgi, samt brystvegg og regionale lymfeknuter etter mastektomi. Dersom pasienten har behov for strålebehandling bør dette starte innen 6-8 uker etter avsluttet kirurgi. Hensikten med postoperativ strålebehandling er å drepe mulige forstadier og maligne celler som er rester der tumoren satt og redusere risikoen for lokalt og/eller regionalt tilbakefall, og dermed øke sjansen for overlevelse (www.nbcg.no, 2012). Strålebehandling er derfor på lik linje med kjemoterapi en behandlingsmåte som brukes for å drepe kreftceller og forstadier til kreft. Friske kroppsorganer i samme område som tåler strålebehandlingen dårlig, kan få betydelige bivirkninger og senskader. I dagens moderne strålebehandling ved brystkreft prøver man hele tiden å ta hensyn til dette. Strålebehandlingen planlegges som regel ut fra flerdimensjonale røntgen bilder (CT). På denne måten skal man i størst mulig grad bestråle det planlagte område der brystkreftsvulsten og eventuelt ondartede cellene var og forsøke å unngå bestråling av friskt omkringliggende kroppsvev. Det er likevel oftest ikke mulig å unngå å bestråle noe friskt vev slik at noen sliter med stråleskader etter brystkreftbehandling i ulike organer som hud, nerver, årer, lunger og hjertet (www.nbcg.no, 2012)

Den postoperative strålebehandlingen strekker seg over en periode på 5-7 uker der det vanligvis gis en total stråledose på 50 Gy, fordelt på 25 behandlinger. Det blir gitt daglige doser på 2 Gy. Stråledosen er et uttrykk for størrelsen på energien som påvirker vevet (www.nbcg.no, 2012). Absorbert stråleenergi defineres som deponert energi per masseenheter og betegnes med Grey (Gy). 1 GY = 1 joule/kg (Kåresen & Wist, 2009). Dersom pasienten i tillegg har behov for kjemoterapi bør strålebehandlingen starte opp innen 3-4 uker etter avsluttet kjemoterapi (www.nbcg.no, 2012).



*Figur 3: Strålefelt ved bestråling av bryst høyre side (www.nbcg.no, 2012).*

### 2.2.3 Strålebehandlingens bivirkninger

Ved strålebehandling er det et definert målvolum mot bryst og eller brystvegg/armhule, som skal bestråles. Stråling har både akutte og kroniske bivirkninger. Bivirkninger av stråling avhenger av stråledosen, hvilket område på kroppen som er bestrålt, samt pasientens allmenntilstand. Blant de akutte er reprodusering og reparering av celler påvirket, mens kroniske strålebivirkninger kan gi nekrose (lokal død av vev), fibrose (unormalt fremvekst av bindevev), dannelse av sår og skade på spesifikke organer (Schneider et al., 2003). Akutte reaksjoner kan være sårhet, rødhet og ømhet i huden og en generell slapphet og kvalme kan oppstå i timene etter behandling der blodprosenten kan falle noe. Ødem og sårhet kan også oppstå i slimhinner (www.nbcg.no, 2012). Stråling kan gi senskader på vevet, for eksempel i form av at det dannes fibrotisk vev, i området som blir bestrålt (Kåresen & Wist, 2009; www.nbcg.no, 2012; www.oncolex.no, 2012). Det kan oppstå lymfødem i arm på bestrålt side, samt svekkelse av skjelettstruktur og nedsatt bevegelighet i skulderledd på siden som blir berørt. Man har også sett en økt risiko for kardiovaskulær sykdom, der bestråling mot venstre thorax ga omtrent dobbel så stor dose mot hjertet sammenlignet med høyre del av thorax. Opp til 20 år etter behandling hadde kvinner med brystkreftsvulst på venstre side en høyere ratio (1.20, <10 år etter behandling) for død av hjertesykdommer (Darby, McGale, Taylor, & Peto, 2005; Darby et al., 2013). Strålebehandling mot thorax kan resultere i pericardial sykdom, myocardial fibrose og arterosklerose i kronarteriene (Veinot & Edwards, 1996) Strålebehandling er bedret ved bedre teknisk utstyr og ny kunnskap hvor man har fokusert på å minske stråling mot hjerte. Langtidsbivirkninger av strålebehandling og risiko for hjertesykdom er fortsatt usikker, men også nyere

studier har observert langtidsbivirkninger på hjerte- karsystemet, selv om vi har moderne utstyr (Reinertsen, 2011; Darby et al., 2013)

**Fatigue** er en subjektiv opplevelse som karakteriseres av å føle seg trøtt, svak og tom for energi som ikke forsvinner med hvile og søvn (Reinertsen et al., 2010). ”Fatigue er en subjektiv ubehagelig følelse som gjør at hele kroppen kjenner seg trøtt og utmattet, samt begrenset kapasitet gjør at man føler seg forhindret i å gjøre normale arbeidsoppgaver” (Hassan, Ream og Richardson 1996). Kreftrelatert fatigue er utbredt hos brystkreftpasienter som mottar kjemoterapi og strålebehandling, og kan hindre eller begrense en persons evne til å være i fysisk aktivitet. Man kan oppleve en akutt fatigue underveis i behandling med stråling eller kjemoterapi. Noen kan oppleve en mer langvarig fatigue, såkalt kronisk fatigue, over et visst nivå med en varighet på seks måneder eller mer. Fatigue er blitt rapportert hos 20-35 % av brystkreftpasienter og kan vare opp til 10 år etter behandling av brystkreft (Bower et al., 2000). En norsk studie fant at kronisk fatigue oppstod hos 33 % av brystkreftpasienter som gjennomgikk postoperativ lokoregional strålebehandling (Reinertsen et al., 2010).

#### **2.2.4 Pulmonal effekt av strålebehandling**

Fordi brystet ligger anatomisk nær lungene, vil lungene kunne bli påvirket negativt etter strålebehandling. Pulmonale komplikasjoner etter strålebehandling ble først gang beskrevet av Groover et al. allerede i 1922 (Malas et al., 2004). I dag vet vi at strålebehandling gir hovedsakelig to typer av lungeskade, der de mest kjente tilstander er strålingsindusert pneumonitt og lungefibrose (Malas et al., 2004). Strålingsindusert pneumonitt kan oppstå i kort tid, 1-6 måneder, etter stråling, mens fibrose kan oppstå fra 6 måneder til år etter strålebehandling (Theuws et al., 1999). Det er funnet varierende forekomst av pneumonitt (1-100 %) og lungefibrose (0-57 %) hos brystkreftpasienter som mottar strålebehandling. Radiologiske endringer varierer derimot mellom 13 til 100 % (Movsas et al., 1997). Denne store variasjonen kan skyldes ulike kriterier og diagnostiske metoder. Insidens og alvorlighetsgrad på en stråleskade på lungene er relatert til størrelsen på det bestrålte område, total dose, dosefraksjon, metode som er benyttet og kvaliteten på strålebehandlingen (Abid, Malhotra, & Perry, 2001; Choi et al., 2004)

**Strålingsindusert pneumonitt** er en kronisk betennelse med arrdannelse i alveolene og deres støttestruktur. Denne arrdannelsen kan redusere gassutvekslingen mellom alveolene og kapillærene og kan forårsake hypoksemi (Giæver, 2008). Dyspné og hoste

er de vanligste symptomene og kan variere fra lett til alvorlig grad (Movsas et al., 1997). Strålingsindusert pneumonitt er rapportert å oppstå 1-3 måneder etter strålebehandling (Movsas et al., 1997). Det er funnet svært varierende grad av pneumonitt etter strålebehandling (1-34 %), og det er rapportert å oppstå sjeldnere hos brystkreftpasienter sammenlignet med pasienter med lungekreft (Carver et al., 2007). Til tross for dette er det rapportert høyere forekomst i andre studier, blant annet fant Malas et al. (2004) en forekomst på 59 % blant brystkreftpasienter i sin studie.

**Lungefibrose** i varierende grad er en av bivirkningene ved strålebehandling (www.oncolex.no, 2012). I studien til Malas et al. (2004) fant de at 36 % utviklet fibrose etter strålebehandling. Strålingsindusert lungefibrose kan oppstå som en direkte årsak til lungeskaden fra strålebehandlingen i form av arrvev i lungevevet. Ved lungefibrose er det unormal arrdannelse i lungene, og når det dannes arr i stedet for normalt lungevev vil lungene bli stivere og mindre bevegelig, samt at arealet til gassutveksling minker. Lungefibrose vil dermed kunne påvirke ventilatorisk kapasitet og gassutvekslingen med påfølgende funksjonsdyspné (Giæver, 2008). Strålingsindusert lungefibrose tar lenger tid å utvikle enn pneumonitt, da dette er mer permanente endringer i lungevevet. Det kan oppstå fra 6-24 måneder og vare opp til 2 år etter strålebehandling. Symptomer på lungefibrose kan være dyspné, hoste, tett i pusten og i brystet, tungpustet i hvile og pulmonal hypertensjon (Movsas et al., 1997).

### 2.2.5 Kjemoterapi

Kjemoterapi er en systemisk behandling som innbefatter medisinerer med ett eller flere legemidler med målsetting om å forstyrre cellenes normale funksjon og dermed ødelegge eller hemme kreftcellenes vekst (Kåresen & Wist, 2009).

Systemisk behandling med kjemoterapi har røtter langt tilbake i tid. Allerede før år 100 hadde en gresk lege ved navn Dioskorides (40-90 e.kr) satt sammen en liste over de medisinske vekster som ble brukt ved lokal behandling av ulike kreftsvulster. Den første kjente systemiske behandlingen av kreftsvulster ble beskrevet av en arabisk lege på 1000-tallet der det ble benyttet arsenikk. Risikoen for bivirkninger var svært stor og behandlingen ble derfor avsluttet. Grunnsteinen til den moderne kjemoterapien ble utviklet en del senere på 1920- og 1930-tallet ved dyreforsøk der man kunne vurdere effekten av nye substanser mot ulike svulster (Ljungman & Hassan, 2003).

Egenskaper ved brystkreftsvulstene kan variere mye fra pasient til pasient, men kan også variere i en svulst hos en pasient. Vi sier at brystkreftsvulstene er heterogene, og de er svært sammensatt. Nyttan av kjemoterapi vil kunne variere til fordel for enkelte deler av en svulst, men ikke nødvendigvis hele svulsten. Noen brystkreftsvulster er svært følsomme og reagerer raskt, andre kreftsvulster lar seg ikke ødelegge, og da vil kjemoterapien ha liten eller ingen effekt (Ljungman & Hassan, 2003). Behandling med kjemoterapi benyttes i større grad nå enn tidligere. Før behandlet man kreft ut fra hvor kreftsvulsten satt, og av de som fikk kjemoterapi var det noen som hadde effekt og andre ikke. I dag er brystkreftbehandlingen mer skreddersydd til hver enkelt pasient (Dahl, 2009; [www.nbcg.no](http://www.nbcg.no), 2012).

Kjemoterapi påvirker alle celler i kroppen, men er mest effektiv mot celler som har høy delingsaktivitet (Ljungman & Hassan, 2003). Ulempen med kjemoterapi er at vanlig friske celler også påvirkes. Det er derfor viktig å finne en balansegang mellom hvor mye friske celler tåler, og hvor mye som må til for å ødelegge kreftcellene. Kjemoterapi er beregnet til å redusere antall som dør årlig av brystkreft med 38 % for pasienter under 50 år og 20 % av pasienter mellom 50-69 år (Kåresen & Wist, 2009). Behandlingen gis hovedsakelig adjuvant, palliativt eller som kombinasjonsbehandling og kan være svært langvarig. Behandlingen gis oftest intravenøst, altså direkte i blodbanen, eventuelt oralt i form av tablettar eller lokalt plassert i kroppens hulrom (Ljungman & Hassan, 2003). Kjemoterapi som brukes relatert til brystkreftpasienter er en heterogen legemiddelgruppe med ulike fysiske og kjemiske egenskaper. Avhengig av

medikamentenes virkningsmekanismer på cellenivå deles de inn i ulike grupper. De fleste medikamentene virker direkte eller indirekte på DNA i form av å ødelegge DNA strukturen i cellene eller på selve celledelingsprosessen (Dahl, 2009). Mengden kjemoterapi doseres ut fra høyde og vekt i de ulike regimene som hver enkelt pasient får.

**FEC:** Denne kjemoterapibehandlingen består av tre ulike cellegifter, 5-Fluoro-uracil, Epirubicin og Cyclofosfamid (FEC). Det vanligste er å få FEC-60 eller FEC-100. ved FEC-60 gis det totalt 6 FEC (5-Fluoro-uracil =  $600\text{mg}/\text{m}^2$ , Epirubicin =  $60\text{ mg}/\text{m}^2$  og Cyclofosfamid  $600\text{mg}/\text{m}^2$ ) kurer intravenøst med tre ukers mellomrom, totalt 15 uker. Kvinner med HER-2 positiv sykdom vil få høyere Epirubicin-dose ( $100\text{mg}/\text{m}^2$ ), derav navnet FEC-100 (Dahl, 2009).

**Taxaner:** taxol (paclitaxel) og taxotere, er en del av standard brystkreftbehandling i tillegg til FEC hos pasienter med aggressive tumor ved for eksempel høy Ki67 (>30 %) eller grad 3 og alder under 75 år. National Cancer Institute (NCI) i USA begynte på 1960-tallet et prosjekt for å undersøke effekten av ulike vekstekstrakter på kreftceller. En vekst, *Taxus brevifolia*, viste gode effekter og ble i 1969 døpt til taxol som senere ble benyttet i behandling. Verweji rapporterte i 1994 at også *Taxus baccata* hadde effekt på tumorer. Denne substansen fikk navnet taxoter (Ljungman & Hassan, 2003). Både taxoter, taxotol og paclitaxel blir benyttet i dag.

Dersom pasienten har spredning til lymfeknutene i tillegg til å være Her2 positive vil det bli gitt 4 FEC-100 kurer etterfulgt av 12 uker behandling med taxaner, enten ved docetaxel/taxotere  $100\text{ mg}/\text{m}^2$  hver 3. uke eller paclitaxel ukentlig  $80\text{ mg}/\text{m}^2$ . Her2 positive vil også samtidig starte behandlingen med antistoffet trastuzumab (herceptin) som varer et år. Kvinner som har negative hormonreseptorer og negativ Her2, men fortsatt har spredning til lymfeknutene vil få fire kurer FEC-60 etterfulgt av taxaner i 12 uker (Dahl, 2009).

### 2.2.6 Kjemoterapiens bivirkninger

Bivirkninger etter kjemoterapi gitt ved brystkreft avhenger av type cellegift og egenskaper hos pasienten og kan derfor variere mye. Vanlige bivirkninger er kvalme, redusert allmenntilstand samme dag og dagen etter at man får kjemoterapi. Man føler seg rett og slett slapp, trøtt og sliten ofte koblet sammen med kvalme. Dette kalles også kreftrelatert fatigue. Pasienter som mottar kjemoterapi kan oppleve perioder med



trøtthet og sykdom under behandlinger som krever endring i fysisk aktivitet som å redusere intensiteten eller varigheten av en treningsøkt (American College of Sports Medicine & Kaminsky, 2006). Fatigue og kronisk tretthet, sees ofte etter behandling med taxaner, og er vanlig hos alle som mottar kjemoterapi (Bower et al., 2000)

Senere i behandlingsforløpet, omtrent 8-10 dager etter kjemoterapi ved tre ukers sykluser, kan noen pasienter få nedsatt immunforsvar. Kjemoterapi kan påvirke produksjonen av blodcellene i beinmargen og slimhinnene samt gi skader på nerver (Schneider et al., 2003). Håravfall er en bivirkning mange kvinner opplever som svært sårbart og gir mange en psykisk belastning. Grunnen til tap av hår skyldes at kjemoterapi går på hurtigvoksende celler, derfor er hårceller, bloddannende celler og celler i tarmens slimhinner spesielt utsatt (Kåresen et al., 1998). En annen kjent bivirkning er vektøkning, som skyldes endret stoffomsetning og/eller fysisk inaktivitet. Dette gjerne i kombinasjon med behov for økt matinntak på grunn av kvalmen mange opplever. Cellegift-indusert perifer polyneuropati (CIPP) er en av flere uønskede langtidseffekter som følge av kjemoterapi. Symptomer på dette er stikkende og prikkende smerter og nummenhet distalt i ekstremitetene, som håndflater og føtter. Pasienter kan oppleve dette som å gå på puter under føttene, noe som kan være ubehagelig spesielt ved fysisk aktivitet (Grisold, Cavaletti, & Windebank, 2012). Noen av bivirkningene forsvinner etter avsluttet behandling, andre kan være mer langvarige og vedvare over måneder og hos noen i år.

### **2.2.7 Pulmonal effekt av kjemoterapi**

Visse legemidler som blir benyttet i kjemoterapibehandlingen gir en økt risiko for lungeskade og det er stadig flere legemidler som oppdages å gi økt risiko for lungeskade (Ljungman & Hassan, 2003; Cotes, Chinn, & Miller, 2006). I en review-artikkel fra 1992 beskrives en del av de cellegiftene som gir en reaksjon fra lungene, men det er fortsatt en del cellegifter som ikke er undersøkt godt nok som for eksempel FEC og Taxaner som inngår i de nasjonale retningslinjene for brystkreftbehandling (Rosenow, III, Myers, Swensen, & Pisani, 1992). Det er i noen studier funnet at taxaner kan forårsake pneumonitt, men mekanismene bak dette er imidlertid ukjent. Dyspné er en av bivirkninger ved bruk av taxotere, mens paclitaxel er assosiert med pulmonal toksisitet (Alsamarai et al., 2009). Det er tidligere rapportert at av alle som mottar behandling vil omtrent 20 % utvikle en symptomatisk reaksjon fra lungene (Snyder & Hertz, 1988).

Det er og har vært vanskelig å identifisere årsak til dette. ”Alveolitt” og varierende grad av fibrose er derfor ikke uvanlig reaksjon på kjemoterapi.

**Alveolitt** kjennetegnes ved betennelse i alveoleveggen, og vil kunne påvirke gassutvekslingen i lungene. **Fibrose** er derimot forårsaket av ulike overdrevne reparasjonsprosesser i lungevevet som medfører permanente forandringer i lungevevets arkitektur. Dette vil igjen kunne ha betydning for lungefunksjon ved redusert gassutvekslingsareal (Giæver, 2008). I tillegg vil den ventilatoriske kapasiteten reduseres bl.a. på grunn av stivere lungevev (Cotes et al., 2006). Disse faktorene er i høy grad med på å redusere oksygentransport fra lunger til skjelettmuskulatur. Bleomycin, busulfan, mitomycin og carmustin, som er blitt gitt til brystkreftpasienter med metastaser er vanligste årsak til alveolitt og fibrose, men praktisk talt all kjemoterapi er beskrevet i dette (Giæver, 2008). Insidensen av pulmonal skade ved kjemoterapi varierer og er relatert til andre tilstedeværende risikofaktorer som alder, kumulativ dose, annen kjemoterapibehandling i tillegg og tidligere strålebehandling. Majoriteten av pasienter behandlet med bleomycin vil få en subklinisk<sup>2</sup> pulmonal dysfunksjon uttrykt ved redusert DL<sub>CO</sub> verdi. Denne reduserte verdien ser likevel ut til å gå tilbake til normalverdi når behandlingen avvikles (Snyder & Hertz, 1988). Disse endringene i lungevev og lungefunksjon er i størst grad sett hos pasienter som får Bleomycin. Det er også funnet av cyclophosphamide som blir brukt i FEC-behandling er blitt rapportert å gi pulmonal toksisitet og lungesykdom (Snyder & Hertz, 1988). Symptomer kan være dyspné, hoste og feber. Varierende grad av endring i lungefunksjonen kan oppstå. Til tross for at det er funnet pulmonal toksisk effekt, så er det i følge Abid et al. (2001) sjelden (<1 %) man finner en cyclophasmide-indusert pulmonal fibrose (Abid et al., 2001). Det er noe mer usikkert om man ser de samme endringene og påvirkning på lungene ved bruk av annen kjemoterapi som ved FEC-behandling og Taxaner som brukes i adjuvant setting som våre pasienter er i.

### 2.2.8 Hormonbehandling og Antistoffbehandling

Hormonbehandling utgjør i dag en viktig del av behandlingen av hormonfølsomme brystkreftsvulster (Ljungman & Hassan, 2003). Hormonbehandling gis kun til de

---

<sup>2</sup> Subklinisk: Sykdom som ikke er fullt utviklet. Gir derfor ingen eller svake sykdomstegn.

---

pasienter som har positive ER og PgR reseptorer og dette er ca 70 – 75 % av alle brystkreftpasienter. Ulike typer hormonmodulerende medikamenter blir gitt for bruk i 5 år for å forebygge at østrogen vil stimulerende mulige gjenværende tumorceller hos pasientene. Den mest vanligste hormonbehandlingen i Norge i dag er bruk av Tamoxifen (premenopausale brystkreftpasienter) og såkalte Aromatase Inhibitorer (Ai-hemmere – postmenopausale brystkreftpasienter) (www.nbcg.no, 2012). Tamoxifen hemmer opptak og virkning av østrogen i vevet. Tamoxifen i 5 år hos østrogenreseptorpositive brystkreftpasienter har vist seg å redusere tilbakefall med 30 %, død som følge av brystkreft med 30 % og all død med 22 % (Pritchard, Bergh, & Burstein, 2012). Ai-hemmere hemmer produksjonen av østrogen i perifert vev (www.nbcg.no, 2012).

Oppstart av Tamoxifen/Ai hemmere er etter kjemoterapibehandlingen og vil dermed starte samtidig med strålebehandling (Kunnskapssenteret, 2009). Vanligste bivirkninger av hormonbehandling er hetetokter, samt lett kvalme, abdominalt ubehag, vaginale symptomer, leddplager, blodpropp, påvirkning på beintetthet og kan til dels vanskeliggjøre normal seksualfunksjon på grunn av tørre slimhinner (www.nbcg.no, 2012). Bivirkninger ved hormonbehandling er oftest lettere enn ved kjemoterapi, men likevel er det flere pasienter som ikke fullfører sin behandling over 5 år på grunn av nevnte bivirkninger. Hos brystkreftpasienter der tumoren er ER og PgR negative vil man ikke ha nytte av den anti hormonelle behandlingen fordi reseptorene ikke vil respondere på den gitte behandlingen.

Antistoff behandling (Anti Her-2): Her2 status gir mulighet for bruk av anti Her-2 (Herceptin). Her2 positive pasienter vil bli behandlet med Trastuzumab (Herceptin). Trastuzumab er et antistoff som binder seg til vekstfaktorer og ødelegger cellen. Herceptin benyttes sammen med Taxaner i adjuvant setting og varer i ett år fra man starter med kjemoterapi i form av taxaner (www.nbcg.no, 2012). Herceptin gir i utgangspunktet lite bivirkninger, men dersom det blir gitt sammen med annen kjemoterapi, som paclitaxel er det funnet en høyere forekomst av ulike bivirkninger. Symptomer relatert til lungene viste høyere forekomst av hoste (41 sammenlignet med 22 %), bihulebetennelse (21 % sammenlignet med 7 %), og betennelse i nese og slimhinner (22 % sammenlignet med 5 %) (Pasqualini, 2008). Pasienter som får Herceptin måler også hjertefunksjonen før oppstart av behandling og hver 3 måned under den ett år lange behandlingstiden.

### 2.3 Lungefunksjon

For at organismen skal fungere, trenger cellene oksygen fra luften rundt oss. Oksygenet er nødvendig for å bryte ned næringsstoffene slik at de kan benyttes som energisubstrat til kroppens mange funksjoner. Respirasjonsorganene skaffer oksygen ved hjelp av luftveiene og lungenes anatomi og fysiologi. Hovedfunksjonen til lungene er å tilføre det venøse blodet i blodårene oksygen fra luften ute i omgivelsene, samt at karbondioksid skal ha muligheten til å gå motsatt vei (West, 2008). Dette foregår ved gassutveksling mellom luften i alveolene og blodet i kapillærene.



**Figur 4:** Luftveienes og lungenes anatomi, samt dets plassering i organismen.

Kroppen har to lunger som hver omgis av en "lungesekk", pleura og lungene er godt beskyttet inn i brysthulen i thorax. Luftrøret (Trachea) går fra strupehodet og deler seg inn i høyre og venstre hovedbronkus som går inn til hver sin lunge ved lungeporten. Hovedbronkiene deler seg i mindre grener inn i de ulike lungelappene. Etter hvert som forgreningene blir mindre og mister brusken kalles de bronkioler. Den høyre lungen er kortere, men bredere enn den venstre. Dette skyldes naboskap til leveren samt at hjertet tar mer plass mot den venstre lungen. Den venstre har to lungelapper, mens den høyre har tre lungelapper. Bronkiolene forgrener seg inn

i disse lappene og ytterst i forgreningene finner vi alveolene som er tilknyttet kapillærene med kun en tynn membran som gir mulighet for gassutveksling mellom blod og lunger (Dahl & Rinvik, 2010). Det finnes omtrent 500 millioner alveoler i lungene hos mennesket der hver av dem er omtrent 1/3 mm i diameter (West, 2008). Alveolene er elastiske og dekket av en tynn membran der gassutveksling mellom lungevevet og blodet kan foregå. Millioner av kapillærer med tynne vegger ligger inntil disse alveolene, og gassen kan dermed lett diffunderer gjennom denne tynne membranen.

### 2.3.1 Lungenes fysiologi – ventilasjon

Som nevnt tidligere skal respirasjonsorganene sørge for gassutvekslingen av oksygen ( $O_2$ ) fra lungene til blodet og karbondioksid ( $CO_2$ ) fra blodet og til lungene. Respirasjonen består av to faser: inspirasjon og ekspirasjon. Inspirasjonen er styrt av at diafragma kontraheres og beveger seg ned mot bukhulen. Dette vil føre til at brysthulen utvider seg noe som igjen vil gi et trykkfall som gjør at luften strømmer inn luftveiene og ned i lungene (McArdle, Katch, & Katch, 2010). Ekspirasjonen under hvile og ved lett aktivitet er hovedsakelig en passiv prosess som fører luft ut av lungene. Dette er forårsaket av to faktorer: naturlig tilbaketrekning av strukket lungevev og avslapning av inspirasjonsmuskulene (McArdle et al., 2010).

Bevegelsen av gass i luft og flytende væske følger Henry's Lov om diffusjon. Det vil si at gass diffunderer passivt fra områder med høyt trykk til område med lavere trykk. Luften man puster inn og ned gjennom bronkialtreet og ut i forgreningene ender til slutt helt nede i alveolene på grunn av ulike trykkforskjeller ( $pO_2$ ) hele veien. I følge Henry's lov vil hastigheten på gassdiffusjonen inn i væske være avhengig av to faktorer; Trykkforskjellen mellom gass utenfor væske og gass oppløst i væsken samt løseligheten til gassen i væsken.

Luften i omgivelsene består av 20.93 % oksygen, 0.03 % karbondioksid og 79.04 % nitrogen. Partialtrykket (p) for disse gassene på havnivå er på 159 mmHg, 0.2 mmHg og 600 mmHg for henholdsvis oksygen, karbondioksid og nitrogen. Når luften trekkes inn gjennom nese og munn og deretter ned i trachea blir den mettet med vanndamp. I denne prosessen synker partialtrykket for oksygen med 10 mmHg. Komposisjonen av den alveolære luften endrer seg betydelig fra den luften man trekker inn. Dette fordi luften i alveolene blir påvirket av gassutvekslingsprosessen og består dermed av 14.5 % oksygen, 5.5 % karbondioksid og 80 % nitrogen.

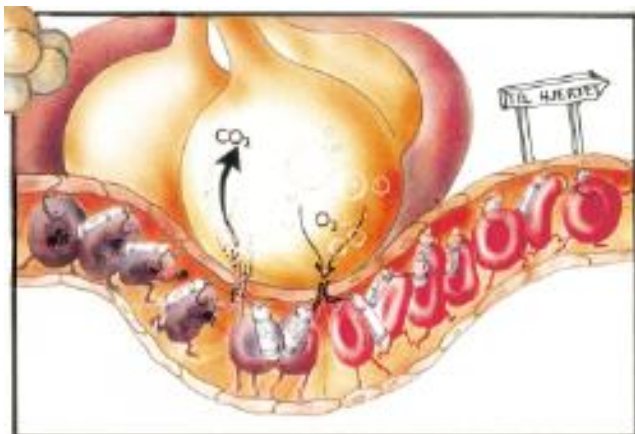
**Lungeventilasjonen** deles inn i to deler. Minuttventilasjonen sier noe om mengden luft som går gjennom luftveiene hvert minutt og den alveolære ventilasjonen sier noe om mengden luft som går gjennom alveolene og inn i kapillærene. Minuttventilasjonen ( $V_E$ ) er bestemt av pustefrekvensen og tidevolumet. Normal pustefrekvens i hvile og termonøytralt miljø vil ligge mellom 12-20 pust i minuttet. Med et normalt tidevolum på omtrent 0.5 Liter luft per pust, vil altså minuttventilasjonen ligge på ca 6 liter per minutt. En økning i frekvens og/eller dybde i pusten vil gi en økning i minuttventilasjonen, noe man ser tydelig ved intensivt fysisk arbeid.

Minuttventilasjonen er trenbar og svært godt uholdenhetstrente personer klarer å øke ventilasjonen i større grad enn inaktive (McArdle et al., 2010).

**Alveolær** ventilasjon er den luftmengden som når helt ut i alveolene og som er med på gassutvekslingen til blodet. Minuttventilasjonen vil således ikke nødvendigvis være den samme som den alveolære ventilasjonen (McArdle et al., 2010). Noe av luften vi puster inn vil ikke nå alveolene og vil heller ikke ta del i gassutvekslingen til blodet. Dette kalles anatomisk dødvolume og varierer mellom 150 og 200 mL. Den alveolære dødromsventilasjonen er den mengden luft som når alveolene, men som likevel ikke er med i gassutvekslingen på grunn av redusert perfusjon. Dødrom-tidevolum ratio ( $V_D/V_T$ ) er det fysiologiske dødrommet som består av både anatomisk dødvolume og alveolær dødromsventilasjon.

Samtidig som lungene får tilført oksygen utenfra, er det en jevn blodstrøm i kapillærene, på totalt ca. 5 liter blod i minuttet (McArdle et al., 2010). Samspillet mellom ventilasjon og perfusjon påvirkes av gassutvekslingen i lungene. Dersom det ikke er samsvar mellom ventilasjon og perfusjon kan dette føre til redusert oksygenmetning i blodet, i hvile og under aktivitet (Wasserman, 2005). Vi får dermed en ventilasjon-perfusjon mismatch. Dette kan sees ved økt dødrom ( $V_D/V_T$ ) og høye ventilasjonsekvivalent for  $O_2$  ( $VE/VO_2$ ) eller  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ) ved ventilatorisk terskel. Høy  $VE/VO_2$  er definert som  $> 25$ , mens en høy  $VE/VCO_2$  er definert som  $>35-40$ , og bør helst være  $< 32$ . Det kan være både pulmonale og kardiologiske årsaker til en funksjonsdyspné som sees ved høye ventilasjonsekvivalenter.

### 2.3.2 Gassutveksling i lungene



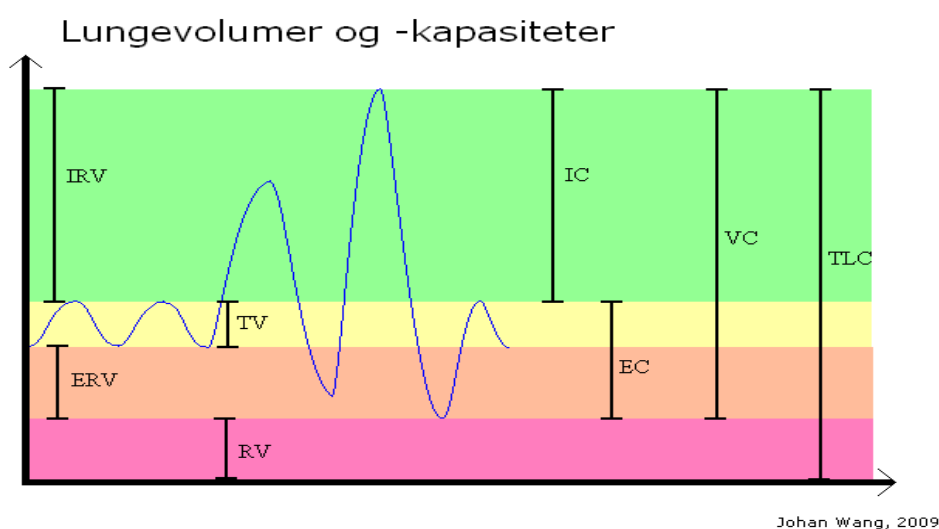
**Figur 5:** Alveoler i kontakt med kapillær, kun skilt med enn tynn membran som gjør gassutveksling mulig.

Når luften med oksygenmolekylene har nådd alveolene diffunderer oksygenet fra alveolene og inn i kapillærene, mens karbondioksid diffunderer motsatt vei, ut av kapillærene og inn i alveolene. Membranen mellom alveolene og kapillærene er ekstremt tynn og har et område på mellom 50 og 100 kvadratmeter. Dette gjør membranen godt egnet til gassutveksling (West, 2008). I hvile vil omtrent 250 ml med oksygen forlate alveolene og diffundere over til blodet hvert minutt. Motsatt vei vil omtrent 200 ml med karbondioksid diffundere (McArdle et al., 2010).

Gassutveksling skjer så raskt i friske lunger at likevekten mellom gass-blod-gass er opprettet på 0.25 sekund. To faktorer kan svekke gassutvekslingskapasiteten over membranen hos pasienter med lungesykdom: 1) et lag som gjør alveolemembranen tykkere og/eller 2) reduksjon i det alveolære overflatearealet. For personer med svekket lungefunksjon, vil det økte kravet for rask gassutveksling under fysisk aktivitet/trening, påvirkes negativt (McArdle et al., 2010).

### 2.3.3 Lungevolumene

Begrepet lungevolum vil normalt være den mengden luft i lungene som er målt på ulike måter (Wanger et al., 2005). Lungenes mekaniske egenskaper kan betraktes som statisk og dynamisk. Ved statisk betraktning observeres lungene i et øyeblikk der man holder pusten, mens ved dynamisk betraktning observeres det som skjer under en respirasjonssyklus (Giæver, 2008). Lungevolumene varierer med alder, kjønn, kroppsstørrelse og kroppssammensetning (McArdle et al., 2010).



**Figur 6:** Fordeling av de ulike lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), Vitalkapasiteten (VC), Residualvolumet (RV), Tidevolumet (Vt), Ekspiratorisk reserve volum (ERV), Inspiratorisk reserve volum (IRV) (Wang, 2009).

### **Statiske lungevolum**

Tidevolumet (TV) beskriver mengden luft som forflyttes ved inspirasjon og ekspirasjon. Normalt ligger tidevolumet i hvile mellom 0.4 - 1 liter luft per pust. Dersom en person inspirerer så dypt som mulig etter en normal inspirasjon vil man kunne puste ytterligere 2.5 – 3 liter. Dette kalles inspiratorisk reservevolum (IRV). Vi har også et ekspiratorisk reservevolum (ERV) på 1.0-1.5 liter. Forsert vitalkapasitet (FVC) består av tidevolumet, det inspiratoriske og det ekspiratoriske reservevolumet og ligger mellom 4 til 5 liter hos menn og 3 til 4 liter hos kvinner. Statiske lungevolum er ikke trenbare og er kun avhengig av tidligere nevnte faktorer som alder, kjønn, kroppsstørrelse og kroppssammensetning (McArdle et al., 2010).

### **Dynamiske Lungevolum**

Den totale lungekapasiteten (TLC) består av vitalkapasiteten og residualvolumet (RV). Etter at man har ekspirert så dypt som mulig finnes det ytterligere en mengde luft igjen i lungene, dette er det vi kaller residualvolumet og ligger mellom 0.8 liter og 1.2 liter for friske kvinner og mellom 0.9 liter og 1.4 liter hos friske menn (McArdle et al., 2010).

Den dynamiske ventilasjonen avhenger av to faktorer: maksimalt volum i lungene (forsert vitalkapasitet) og hastigheten på å flytte mengde luft (pustefrekvensen) (McArdle et al., 2010). Hastigheten på luftstrømmen avhenger av motstanden i luftveien og stivheten i lungevevet. Luftveismotstanden er igjen avhengig av radien i luftveiene og egenskapene til luftstrømmen (Giæver, 2008). Ventilasjonen er dermed for en stor del bestemt av luftveismotstand og elastisk tilbakefjæringskraft. Lungenes elastiske tilbakefjæringskraft er summen av de elastiske strukturer, som vil si det fine nettverket av interstitielle fibre som utgjør en del av lungenes reisverk, og alveolenes overflatespenning. I alveolene finnes det surfactant som er et overflateaktivt stoff som produseres av epitelceller i alveolene og som reduserer overflatespenningen betydelig (Giæver, 2008).

**Dyspné:** Med dyspné menes en ubehagelig følelse av og ikke kunne puste så mye som kroppen krever. Hjerte- og lungesykdom er hyppigste sykdomsårsak, men økt ventilasjonskrav, angst eller nedsatt oksygentransport som ved uttalt anemi kan også gi dyspné (Giæver, 2008). Dyspné oppstår hos pasienter med en patofysiologi som resulterer i en ineffektiv gassutveksling som er knyttet til en ventilasjon-perfusjon mismatch, og høy dødrømsventilasjon. Dette kan sees ved blant annet høye ventilasjonsekvivalenter (Wasserman, 2005).

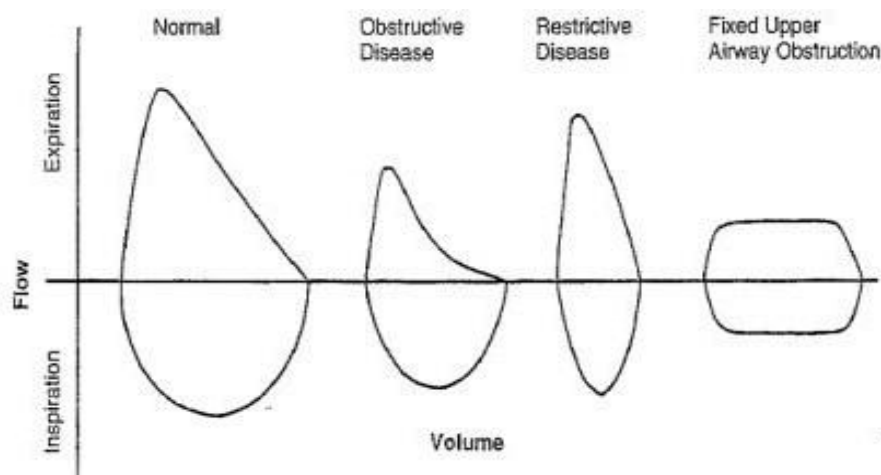


## 2.4 Måling av lungefunksjon og ventilasjon

Måling av lungefunksjon (maksimal ekspiratorisk flow-volum) gjøres ved spirometri, og de mest benyttede variablene er forsert ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet av utpusten ( $FEV_1$ ) og forsert vitalkapasitet (FVC). Det er to egenskaper som måles, mengde luft (volum) og luftens hastighet (flow) (Miller et al., 2005). Inspirerte og ekspirerte lungevolumer målt med spirometri er svært nyttig for å oppdage, karakterisere og kvantifisere alvorlighetsgraden av ulike lungesykdommer (Wanger et al., 2005).

### 2.4.1 "Flow-volum" kurve

Noen individer med alvorlig lungesykdom kan oppnå normale verdier for FVC og derfor bruker man, i kliniske sammenhenger, dynamisk mål av lungefunksjonen som for eksempel  $FEV_1$ . Denne verdien sier noe om elastisk tilbakefjæringskraft og motstanden for luftstrømmen i lungene.  $FEV_1$  er meget reproducerbar fordi den er bestemt av krefter som er uavhengige av trening/anstrengelse og er det mest benyttede mål på mekanisk lungefunksjon. Verdien sier noe om hvor åpne luftveiene er. Friske mennesker vil normalt ekspirere rundt 85 % av vitalkapasiteten på 1 sekund (Giæver, 2008). FVC er ikke like reproducerbar fordi grad av anstrengelse er med på å bestemme ekspirasjonens lengde.



**Figur 7:** Sammenligning av de ulike flow-volum kurvene hos en frisk voksen person, samt for både restriktive og obstruktive pasienter. Volum er angitt på x-aksen og flow (hastigheten) er angitt på y-aksen (Levitzky, Ali, & Summer, 2005).

Begge variablene oppgis i absolutt verdi og som prosent av forventet verdi. Variablene er avhengig av kjønn, alder, høyde og etnisitet. Denne egenskapen er ikke trenbar, men bestemt ut fra nevnte faktorer.

#### 2.4.2 Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ )

$DL_{CO}$  er et mål på den gassmengden som diffunderer fra alveolene i lungene til blodet over den alveolære membranen.  $DL_{CO}$  er dermed et mål på lungenes totale gassvekslingskapasitet som inkluderer diffusjonskapasitet og samspill mellom ventilasjon og perfusjon. I noen sammenhenger benyttes ordet Transfer Capacity for CO ( $TL_{CO}$ ) om den samme egenskapen (Giæver, 2008).  $DL_{CO}$  blir oppgitt i  $\text{mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kPa}^{-1}$  i følge European respiratory society (ERS), mens American Thoracic society (ATS) foretrekker ml. Metoden "Single breath  $DL_{CO}$ " måler både diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid samt det alveolære volumet (VA) ved hjelp av en markørgass.

$DL_{CO}$  benyttes primært ved diagnostikk og oppfølging av interstitielle lungesykdommer og emfysem.  $DL_{CO}$  kan variere ut i fra alder, kjønn, etnisitet, høyde, trening, kroppsstilling, hemoglobin (Hb) og lungevolum (MacIntyre et al., 2005). Det finnes flere faktorer som kan påvirke  $DL_{CO}$  i en eller annen retning. Sykdommer som reduserer  $DL_{CO}$  kan være svakhet i de respiratoriske musklene, thorax misdannelser som kan hindre full inspirasjon, anemi, pulmonal emboli, endring i hemoglobin, valsalva manøver<sup>3</sup>, lungereseksjon, emfysem, interstitiell lungesykdom, pulmonal ødem, pulmonal vaskulitt og pulmonal hypertensjon. Sykdommer som kan øke  $DL_{CO}$  er Polycytemin (stor økning av antall røde blodceller), venstre-til-høyere shunt, pulmonal blødning og astma. I tillegg kan muller manøver<sup>4</sup>, trening, overvekt og liggende stilling også være med på å øke  $DL_{CO}$  (Pellegrino et al., 2005). Det er ulike alvorlighetsgrader av redusert  $DL_{CO}$ , og oppgitt i prosent av forventet er det delt inn i mild (> 60), moderat (40-60 %) og alvorlig (<40 %) (Pellegrino et al., 2005). Normalverdier for  $DL_{CO}$  er rundt  $8.37 \text{ mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kPa}^{-1}$  (West, 2008).

---

<sup>3</sup> Ekspiratorisk innsats mot stengte luftveier

<sup>4</sup> Inspirert innsats mot stengte luftveier

Lungenes evne til gassutveksling mellom alveoler og kapillærer er bestemt av de strukturelle og funksjonelle egenskapene. *De strukturelle egenskapene* er gassutvekslingsarealet mellom alveoler og kapillærer, lungegassvolum, avstanden for diffusjon i gassutvekslingsfasen, tykkelsen på membranveggen til alveolene og kapillærene, eventuelt påvirkning av tette luftveier og blodvolum i kapillærene (MacIntyre et al., 2005). *De funksjonelle egenskapene* inkluderer absolutte verdier av ventilasjon og perfusjon, samsvar i distribusjonen mellom disse to, sammensetningen av alveolær gass, ledningsevnen til membranen, konsentrasjon og bindingsegenskapene til hemoglobinet (Hb) og reaksjonsraten for karbonmonoksid (CO) til Hb (MacIntyre et al., 2005). Flere fysiologiske forandringer kan påvirke både membranens ledningsevne samt bindingen mellom CO og Hb. Fordi de alveolære kapillærene kan strekke og flate seg ut vil bindingen mellom CO og Hb være stadig skiftende. Ledningsevnen til membranen synker når lungene fylles opp med luft (MacIntyre et al., 2005).

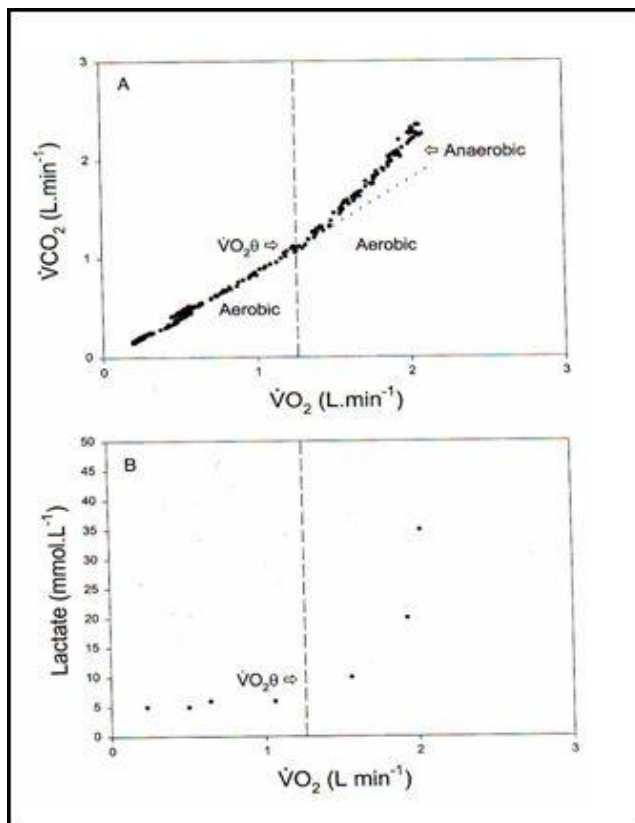
I og med at diffusjonskapasiteten er avhengig av tilgjengelig Hb i de alveolære kapillærene er justering for hemoglobinkonsentrasjonen i blodet, [Hb], en viktig faktor for  $DL_{CO}$  (Marrades et al., 1997). Resultatet av  $DL_{CO}$  måling må relateres til pasientens hemoglobinnivå. Man har ikke sett noen kjønnsforskjeller på  $DL_{CO}$  justert for Hb, men ettersom menn har høyere Hb verdier enn kvinner vil formelen for justert Hb være noe forskjellig fra menn til kvinner (Marrades et al., 1997). Normalverdier for Hb er 14.6 for menn og 13.4 for kvinner.

$$DL_{CO} \text{ adj (men)} = DL_{CO} \text{ observert} + 1.40 (14.6 - [HB])$$

$$DL_{CO} \text{ adj (women)} = DL_{CO} \text{ observert} + 1.40 (13.4 - [HB])$$

### 2.4.3 Ventilatorisk terskel

Ventilatorisk terskel beskriver det punktet under økende fysisk arbeid, der lungeventilasjonen ( $V_E$ ) øker uforholdsmessig med oksygenforbruket samtidig som blodlaktat begynner å akkumulere. På denne intensiteten av et arbeid vil ikke lungeventilasjonen ( $V_E$ ) lenger være knyttet til oksygenforbruket på cellenivå, men i større grad være avhengig av  $CO_2$  avgivelsen. Som et resultat av laktat bufferreaksjonen bikarbonat, vil det under fysisk aktivitet bli en økt  $CO_2$  avgivelse. Dette vil gi økt stimuli til respirasjonssenteret slik at lungeventilasjonen øker. Ventilatorisk terskel måles ved en progressiv økende arbeidsbelastningstest der man måler ventilasjonen og oksygenopptaket underveis til personen har nådd utmattelse (Wasserman, 2005).



**Figur 8:** Sammenheng mellom økning i melkesyre og  $CO_2$ -produksjon ved samme arbeidsbelastning ( $\dot{V}O_2$ ) (Cooper & Storer, 2001).

Ventilatorisk terskel kan bestemmes ut fra to metoder etter gjennomført belastningstest; ”V-plott” eller ”Dual Criteria”. Den ventilatoriske terskelen er oppgitt i en spesifikk  $\dot{V}O_2$  verdi, men kan også være relatert til forventet  $\dot{V}O_{2peak}$ . Gjennomsnittlig ventilatorisk terskel hos menn ligger mellom 49 % og 63 % av  $\dot{V}O_{2peak}$ . Dette samsvarer med en  $\dot{V}O_2$  verdi på 1 l/min, noe som tilsvarer moderat gangfart hos inaktive personer (Wasserman, Whipp, Koyle, & Beaver, 1973). Ventilatorisk terskel ser ut til å falle med alder, men ved ventilatorisk terskel relatert til  $\dot{V}O_{2peak}$  ser det ut til at den øker med alder, denne økningen er større hos kvinner enn hos menn (Sun et al., 2002). Ventilatorisk terskel er trenbar og man ser en høyere ventilatorisk terskel hos godt trente utøvere (Wasserman, 2005).

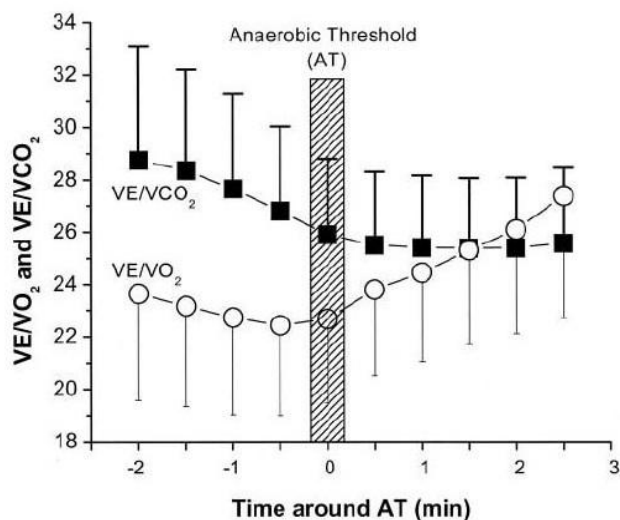
#### 2.4.4 Ventilasjonsekivalentene

Ventilatorisk effektivitet som man kan måle ved å vurdere mengde ventilasjon man behøver for å eliminere  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ), er nyttig når man skal vurdere dyspné hos pasienter med hjerte eller lungesykdom (Sun et al., 2002). Denne målingen er signifikant korrelert med aerob kapasitet, hjertefunksjon og pulmonal perfusjon (Arena, Myers, Aslam, Varughese, & Peberdy, 2003).

Ventilasjonen (VE) under aktivitet og i hvile er i hovedsak tilknyttet  $\text{CO}_2$  avgivelse ettersom ventilasjonen øker ved økt produksjon av  $\text{CO}_2$  (Wasserman, 2005). Eliminering av  $\text{CO}_2$  kan bli påvirket av flere faktorer som angst, pustemønster, metabolske krav, forholdet mellom ventilasjon og perfusjon i lungene, arterielle  $\text{PCO}_2$ , og økt mengde  $\text{H}^+$ . En opphopning av  $\text{H}^+$ , vil gjøre at pH synker, noe som gir stimulering av carotis legemet og dermed en respons på ventilatoriske kontrollmekanismer (Wasserman, 2005). Forholdet mellom VE og  $\text{CO}_2$ -avgivelse er bestemt av det arterielle  $\text{CO}_2$ -trykket og det fysiologiske dødrom-tidevolum ratio (Sun et al., 2002).

Ventilasjonsekivalenten for  $\text{O}_2$  ( $\text{VE}/\text{VO}_2$ ) måler hvor mange liter man må puste for å ta opp en liter oksygen. Den laveste verdien finner man omtrent ved ventilatorisk terskel. En høy verdi på  $\text{VE}/\text{VO}_2$  er definert som over 25 (Wasserman, 2005). Tilstander som gir høy  $\text{VE}/\text{VO}_2$  er hyperventilering, metabolsk acidose og økt dødromsventilasjon ( $\text{V}_D/\text{V}_T$ ). Det kan dermed være tegn på en ventilasjons-perfusjon mismatch dersom en har forhøyede verdier. En pasient med høy  $\text{VE}/\text{VO}_2$ , kan man si har en reell funksjonsdyspné, da han faktisk må puste mer enn normalt på samme belastning. Det kan være både pulmonale og kardiologiske årsaker til funksjonsdyspné.

Ventilasjonsekivalenten for  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ) måler hvor mange liter man må puste for å kvitte seg med en liter  $\text{CO}_2$ . Hos friske skal  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  ligge lavere enn 32, mens høye verdier beregnes som  $> 35$ -40. Høye verdier kan være tegn på en ventilasjon-perfusjon mismatch som igjen kan føre til en reell dyspné (Wasserman, 2005).



**Figur 9:** Viser ventilasjonsekvivalentene  $VE/VO_2$  og  $VE/VCO_2$  hos friske personer før og etter ventilatorisk terskel (anaerobic threshold), underveis i en incremental belastningstest (Sun et al., 2002)

I figuren over ser man hvordan ekvivalentene opptrer underveis i en incremental belastningsprotokoll hos friske individer. Begge verdiene faller gradvis fra start av test og mot ventilatorisk terskel for så at  $VE/VCO_2$  flater noe ut, mens  $VE/VO_2$  øker. Begge ventilasjonsekvivalentene kan si noe om ventilatorisk effektivitet, men  $VE/VCO_2$  er ansett å være den verdien som er best å bruke fordi den er mest reproducerbar. Det er mindre variabilitet i  $VE/VCO_2$  sammenlignet med  $VE/VO_2$  under moderat fysisk aktivitet på grunn av sensitiviteten i de ventilatoriske kontrollmekanismer knyttet til  $PaCO_2$  og arterielt pH (Sun et al., 2002). Rett etter ventilatorisk terskel vil også  $VE/VO_2$  endre seg raskt, mens  $VE/VCO_2$  vanligvis er mer stabil i noen minutter etter at ventilatorisk terskel er passert (Sun et al., 2002). Sun et al. (2002) konkluderer i sin studie med at det er like nyttig, muligens bedre å benytte laveste verdi av  $VE/VCO_2$  og  $VE/VO_2$  i stedet for å benytte samme verdier ved ventilatorisk terskel. Disse verdiene er svært like, mens ventilatorisk terskel kan hos mange pasienter være vanskelig å definere og det kan derfor være større sjanse for feilvurdering av ventilasjonsekvivalentene dersom man benytter verdier ved ventilatorisk terskel. Myers et al. (2009). De konkluderte også i sin studie at  $VE/VCO_2$  kan være like nyttig, og kanskje en bedre prediktor for å vurdere risiko enn den mer benyttede  $VO_{2peak}$ , hos pasienter med hjertesvikt (Myers et al., 2009)

### 2.4.5 Cardiopulmonal exercise testing (CPET)

”Cardiopulmonal exercise testing”, CPET, benyttes for å måle fysisk form og til å undersøke hvordan organismen fungerer under fysisk aktivitet. CPET er et unikt verktøy til å kunne vurdere begrensninger knyttet til organismen under fysisk aktivitet (American College of Sports Medicine, Thompson, Gordon, & Pescatello, 2010). CPET blir brukt for å vurdere årsak til en eventuell begrensning i fysisk aktivitet eller det kan bli benyttet for preoperativ vurdering, rehabilitering, vurdere grad av hjertefeil, vurdere prognose hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, eller vurdere effekt av behandling pasienter har vært gjennom (Wasserman, 2005). Den viktigste målevariabelen på fysisk form er maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2maks}$ ), som måles under en CPET.  $VO_{2maks}$  er definert som den ”maksimale mengde oksygen kroppen er i stand til å ta opp og forbruke under hardt arbeid” (Åstrand, 2003).

De to mest benyttede ergometre under en CPET er ergometersykkel og tredemølle der begge har sine fordeler og ulemper. Tredemølle er mest praktisk ettersom de fleste personer får til å gå og løpe. Man bruker hele kroppen og stor muskelmasse, dette gjør den mer dynamisk og funksjonell sammenlignet med sykkel. Sykling krever mer teknikk, men det er til gjengjeld lettere å måle EKG og blodtrykk ved sykling da overkroppen holdes mer i ro. Sykkelergometer er billigere i innkjøp og arbeidet kan måles i watt, noe som også er gunstig. Ulempen ved sykling er at maksimalt oksygenopptak ligger omtrent 10 % lavere enn ved løping. Dette kan skyldes lokal trøtthet i ben, som kan gi høyere blodtrykk og melkesyreproduksjon, ofte før pasienten har nådd maksimale verdier av oksygenopptak (Wasserman, 2005).

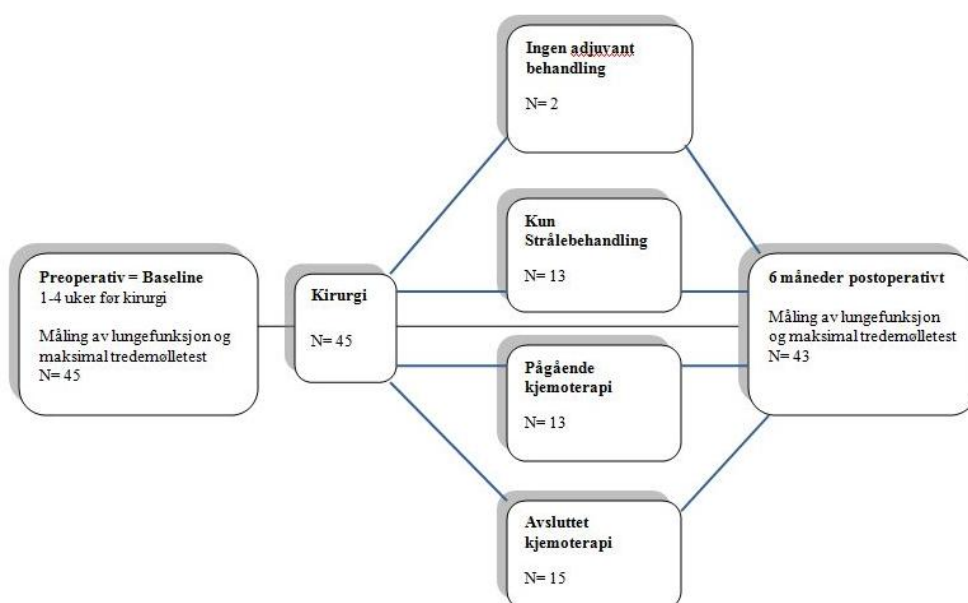
Det finnes flere ulike protokoller for testing av  $VO_{2maks}$  under en CPET. Valg av testprotokoll er viktig for å oppnå valide resultater og for pasientens sikkerhet. Protokollene varierer mellom økning i helningsgrad og/eller hastighet. I hovedsak skiller man på en stepp og en rampprotokoll. En stepp-protokoll øker steppvis ved bestemte tidspunkt. Da får man ”steady-state fase” som varierer mellom 1-5 minutter før neste økning. Ramp jevner ut denne belastning slik at man får en jevn gradvis belastningsøkning hvert sekund, i stedet for disse trappetrinnene. Varigheten er ofte rundt 8-12 minutter fra lav til maksimal belastning (Wasserman, 2005)

### 3. Materiale og metode

Denne masteroppgaven utgår fra pilotstudien til en pågående randomisert klinisk intervensjonsstudie **E**nergy **B**alance and **B**reast cancer **A**spects (EBBA) II-studien med fysisk aktivitet intervensjon. EBBA-II studien er en nasjonal brystkreftstudie (NBCG-14) og studien har til hensikt å undersøke hvilken effekt fysisk aktivitet har på metabolsk profil og brystkreftprognose. Prosjektet er tilknyttet Oslo universitetssykehus (OUS), avdeling for kreftbehandling, ledes av en egen styringsgruppe og har ulike aktive nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Studien får finansiell støtte av blant annet Norges forskningsråd, Helse-Sør-Øst, Kreftforeningen, Exstrastiftelsen, Aktiv mot kreft/Gjensidige stiftelsen.

#### 3.1 Studiedesign

Den foreliggende oppgaven er en del av EBBA-II, og er en kontrollert klinisk intervensjonsstudie. I den foreliggende oppgaven er det ikke mulig med randomisering da intervensjonen er knyttet til den behandlingen som hver enkelt pasient behøver ut fra brystkreftsvulsten og pasientens egenskaper. Intervensjonen er derfor gjennomgått adjuvant behandling etter kirurgi. Lungefunksjon og belastningstest på tredemølle ble gjennomført ved baseline 1-4 uker før operasjon og 6 måneder postoperativt.



**Figur 10:** Viser fremgangsprosessen og behandling for pasientene i den foreliggende oppgave.



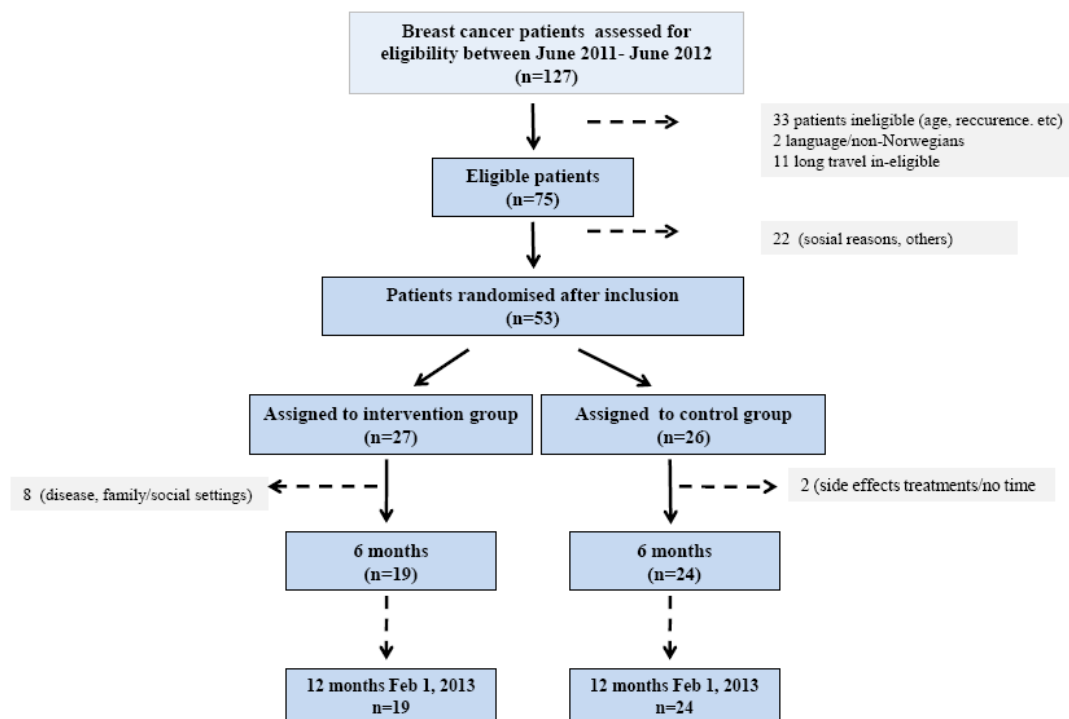
### 3.2 Utvalg

Pasienter som ble inkludert er nydiagnostiserte kvinnelige brystkreftpasienter (Stadium I/II) i alderen 35 – 75 år som ble operert ved OUS, Ullevål og som ble invitert til å være med piloten EBBA-II studien. Aktuelle pasienter ble forespurt da de ble klarert for operasjon. Alle deltakere signerte et informert samtykke før de ble inkludert i EBBA-II studien (Vedlegg nr 2). Deltakerne ble rekruttert i perioden juni 2011 til og med juni 2012.

*Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier gjeldende for EBBA-II studien er også gjeldende i denne oppgaven. EBBA-II studien sine opprinnelige inklusjons- og eksklusjonskriterier er å finne i vedlegg 3.*

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
1. Alder 35-75 år	1. Kronisk lungesyke, astma, kols og andre sykdommer med variabel lungefunksjon
2. Nylig diagnostisert brystkreft, stadiet I-II, invasiv histologisk verifisert, uten kjent fjernmetastasing	2. Verifisert hjertesykdom (tidligere hjerteinfarkt, kjent klaffefeil, nedsatt hjertefunksjon)
3. Alle etniske grupper, men deltagerne må beherske norsk språk skriftlig og muntlig	3. Vanskelig regulerbar diabetes/thyroidealidelser
4. Evne til å samarbeide i en intervensjonsstudie som krever tett oppfølging	4. Muskel-skjelett/ annen sykdom/skade som vanskeliggjør fysisk aktivitet (eks. Hjerneslag og andre sykdommer som gir alvorlig funksjonshemming)
	5. Body Mass Index (BMI) <18.5 kg/m <sup>2</sup> og > 40 kg/m <sup>2</sup>
	6. Gjennomgått kirurgisk behandling for fedme/vekttap
	7. Reisetid til behandlingssted bør ikke overstige 1.5 timer

Femti nydiagnostiserte brystkreftpasienter i alderen 35-75 år ble inkludert i perioden vår 2011 til vår 2012. Totalt var det 44 brystkreftpasienter som har gjennomført tester før operasjon, samt 41 ved 6 måneders kontroll.



*Figur 11: Flytskjema over deltakerne i pilotstudien til EBBA-II.*

### 3.3 Intervensjonen

Intervensjonen i studien er gjennomgått kirurgi, samt at det ble gitt adjuvant behandling etter de gjeldende nasjonale retningslinjene ([www.nbcbg.no](http://www.nbcbg.no), 2012) i form av enten strålebehandling, kjemoterapi, hormonbehandling, antistoffer eller en kombinasjon av flere hos noen pasienter. Kun et fåtall av pasientene (n=2) mottok ingen adjuvant behandling etter det kirurgiske inngrepet. Denne gruppen var tenkt som en kontrollgruppe, men siden den er såpass liten kan den ikke benyttes som kontrollgruppe.

Pasienter som kun fikk kirurgi etterfulgt av strålebehandling var ferdig med dette før seks måneders kontroll. Av de pasientene som fikk kjemoterapi var noen pasienter under pågående behandling, mens noen var ferdig med behandlingen ved 6 måneders kontroll. Av de pasientene som hadde avsluttet sin behandling med kjemoterapi hadde seks pasienter rukket å starte med strålebehandling. I følge Cotes et al. (2006) vil man ikke se noen fysiologiske endringer i lungene før 4-8 uker etter strålebehandlingen, så dette vil antageligvis være av liten betydning. Pasienter som fikk hormonbehandling etter kjemoterapi, samt pasienter som fikk Herceptin er det ikke gjort egne analyser på da det ville blitt for få i hver gruppe. Gruppene for analysene er dermed fordelt som under:

1. Ingen adjuvant behandling etter kirurgi
2. Strålebehandling etter kirurgi
3. Pågående kjemoterapi etter kirurgi
4. Avsluttet kjemoterapi etter kirurgi

### **3.4 Testprosedyrer og Målemetoder**

Alle målinger relatert til lungefunksjonen brukt i denne oppgaven ble gjennomført på Lungefysiologisk laboratorium ved lungeavdelingen på OUS, Ullevål. Pasientene ble testet ved baseline (preoperativt) og 6 måneder postoperativt. De pasientene som kun fikk strålebehandling og ikke hormonterapi var ferdig med behandlingen etter seks måneder. De som hadde behov for både kjemoterapi, og eventuelt strålebehandling sammen med hormonterapi og eller behandling med antistoffer var fortsatt under behandling ved seks måneders kontroll.

#### **3.4.1 Antropometri**

Høyde og vekt ble målt før lungefunksjonen. Kroppshøyden ble målt uten sko, stående med hælene og hodet inntil veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland). Høyden ble målt til nærmeste 0.5 cm. Pasientens vekt ble målt uten sko, iført lette klær som bukse og t-skjorte (Lindells, 7608201-5, Sverige). Det ble trukket fra ca 0.3 kg for klær og vekten ble målt til nærmeste 0.1 kg. Pasientene ble målt og veid ved hver testing av lungefunksjon preoperativt og postoperativt ved 6 måneder.

#### **3.4.2 Måling av lungefunksjon i hvile og under belastningstest**

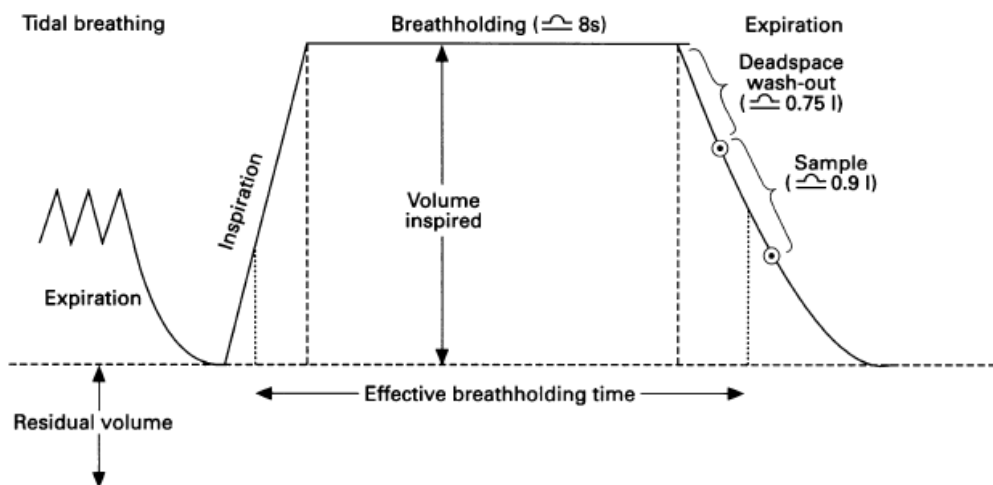
Det ble gjort to ulike lungefunksjonsmålinger i hvile: Spirometri ved maksimal ekspiratorisk flow-volum kurve med registrering av FEV<sub>1</sub> og FVC, samt "Single-breath DL<sub>CO</sub>" som måler diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL<sub>CO</sub>). Ventilasjonsekvivalenten for karbondioksid (VE/VCO<sub>2</sub>) og for oksygen (VE/VO<sub>2</sub>) ble vurdert ved ventilatorisk terskel under belastningstest på tredemølle. Utstyret som ble brukt er i tillegg til nesklype og munnstykke, var ergospirometriutstyret: V<sub>max</sub> Sensor Medics Encor 229, fra California, USA. Utstyrets nøyaktighet på målingene kan variere ±3 % for flow-volum kurven og opp mot 10 % for DL<sub>CO</sub> (Viasys Healthcare, 2000; MacIntyre et al., 2005). Utstyret for måling av lungefunksjon ble volumkalibrert en gang per dag der det ble benyttet en kalibreringspumpe med et kjent volum på 3 liter.

### **”Flow volum” kurve**

Måling av ”Flow-volum” kurve ble gjennomført minimum tre ganger der beste verdi ble benyttet. Pasienten satt på en stol, hadde neseeklype på og pustet gjennom et munnstykke som var forbundet med måleinstrumentet. Pasienten pustet rolig ut og inn to-tre ganger, for deretter å inhalere maksimalt til inspiratorisk kapasitet før hun pustet fort, hardt og lenge ut (minimum seks sekunder) til residualvolum (RV) ble nådd. Videre fikk hun beskjed om å trekke pusten dypt inn igjen. Måling av ”Flow-volum” kurve ble gjennomført tre ganger der forskjellen på målingene måtte være innenfor 5 %. Måleprosedyren ble utført i henhold til anbefalingene fra European Respiratory Society (ERS) og American Thoracic Society (ATS) (Miller et al., 2005).

### **Diffusjonskapasiteten for CO (DL<sub>CO</sub>)**

Ved ”single-breath” DL<sub>CO</sub> metoden måles diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid samt alveolært volum. Målingen ble gjort ved at pasienten trakk inn en gassblanding der markørgass i form av enten 0.3 % helium (He) eller 0.3 % metan (CH<sub>4</sub>) ble benyttet sammen med karbonmonoksid (CO), balansert i vanlig luft med oksygen (O<sub>2</sub>) og Nitrogen (N<sub>2</sub>). Metan eller Helium blir benyttet som markørgass fordi dette er gasser som ikke vil diffundere over i blodet, men blir værende i lungene og blander seg med residualvolumet. Alveolært volum (VA) beregnes dermed ved hjelp av graden av fortykning av markørgassen. Pasienten pustet rolig inn og ut med neseeklype på, før hun trakk pusten litt dypere enn normalt, men ikke maksimalt, deretter pustet hun helt ut, før hun trakk inn maksimalt (da vil man inspirere gassblandingen) for så å holde pusten i 10 sekunder, etterfulgt av rolig og bestemt utpust. Inspiratorisk vitalkapasitet måtte være over 90 % for godkjent gjennomføring. Målingen ble gjort to ganger for å sikre valide resultater. Måleprosedyren ble gjort i henhold til anbefalingene fra ERS/ATS (MacIntyre et al., 2005)



Figur 12: Gjennomføring av  $DL_{CO}$  ved Single-breath method (Cotes et al., 1996).

### Ventilasjonekvivalentene for $O_2$ ( $VE/VO_2$ ) og $CO_2$ ( $VE/VCO_2$ )

Det ble først forsøkt å finne ventilatorisk terskel hos samtlige pasienter, men dette viste seg å være vanskelig å vurdere. I en studie av Sun et al. (2002) er det svært liten forskjell på laveste  $VE/VCO_2$  og  $VE/VO_2$  målt ved terskel. Det er i denne studien valgt ut laveste verdi for  $VE/VCO_2$  og  $VE/VO_2$  hos hver enkelt pasient i stedet for å benytte seg av verdi ved ventilatorisk terskel. Laveste verdi er valgt ut fra en sampling på 1 minutt under belastningstesten og verdien er valgt etter første tilvenningsperiode på tre minutter.

### 3.4.3 Cardiopulmonal Exercise test (CPET)

Det ble gjort en CPET, en maksimal belastningstest på tredemølle (Woodway GmbH, D-79576, Weil am Rhein, Tyskland) med registrering av ulike fysiologiske variabler knyttet til hjertet og lungene ved baseline og seks måneder etter operasjon. Det ble benyttet samme utstyr som til lungefunksjonsmålingene, i tillegg ble EKG utstyr påkoblet for måling av hjerterytmen. Før belastningstesten ble huden preparert for å sikre god kontakt med elektrodene til EKG-utstyret. Huden ble skrubbet med sandpapir og det ble vasket med sprit og tørket av før 10 elektroder ble festet til huden i henhold til ACSM's standard oppsett (ACSM, 2010). Blodtrykksmansjett, samt et pulsoksimeter ble festet på pasientens høyre arm. Masken ble satt på og hvileverdier ble målt før belastningstesten på tredemøllen startet. Utstyret ble gasskalibrert før hver test for å sikre valide målinger.

### **Protokoll for kardiopulmonal belastningstest**

Protokollen som ble benyttet var en modifisert Balke-protokoll med konstant gå-hastighet og progressiv økende helningsvinkel hvert minutt. Pasienten startet med en tre minutters tilvenning med 4 % stigning og med 4.5 km/t for de < 55 år og 3.5 km/t for de > 55 år. Etter tilvenningen på tre minutter, økte hastigheten opp til henholdsvis 3.8 km/t og 4.8 km/t og helningsvinkelen til 6 %. Deretter økte helningsvinkelen med 2 % hvert minutt opp til 20 %. Dersom pasienten orket mer på 20 % helning, økte hastigheten med 0.5 km/t per minutt. Pasienten gikk/løp til hun ikke orket lenger, og var utmattet. Testleder oppmuntret til at pasienten skulle gi alt hun kunne og ikke gi seg før hun var utmattet. Dersom testleder i samarbeid med lege så unormale og kritiske verdier, ble testen avsluttet. Maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2maks}$ ) ble målt og er definert som det gjennomsnittlige høyeste oksygenopptak målt over en periode på 30 sek. Hovedkriteriet for oppnådd  $VO_{2maks}$ , er en avflating av oksygenopptaket til tross for økt belastning (Wasserman, 2005). Ved bruk av en progressiv økende belastningsprotokoll er det ikke alltid man ser en avflating i oksygenopptaket (Wasserman, 2005) og derfor blir høyeste målt  $VO_2$  benyttet som  $VO_{2maks}$  i denne foreliggende oppgaven. I tillegg ble objektive og subjektive kriterier for vurdering av utmattelse benyttet; Borg skala, maksimal hjertefrekvens ( $HF_{maks}$ ), Respirasjon utvekslingsratio (RER) og laktatnivå i blodet 1 minutt etter avsluttet test. Borg RPE (ratings of perceived exertion) skala er en tallskala fra 6 til 20 der pasienten skal gi et tall for hvor anstrengende testen er. Borg skala ble utviklet av Gunnar Borg i 1970 og er blitt en populær skala å benytte under fysisk anstrengelse (Borg, 1985). Ved avslutning av testen bør pasienten ligge på 17 eller høyere. Tallet 20 refererer til absolutt maksimal innsats, en intensitet som de fleste ikke har nådd. Hjertefrekvens bør være over 95 % av maksimal hjertefrekvens. Dette kan være vanskelig å estimere da man ikke har en god nok metode for å beregne maksimal hjertefrekvens. Man tok likevel utgangspunkt i 220-alder. Man bør ha oppnådd en RER verdi på 1.10 eller høyere, samt at laktatnivå i blodet bør være over 8 mmol/l (Åstrand & Rodahl, 2003).

### **Kontraindikasjoner for belastningstest**

Relative kontraindikasjoner kan være smerter/skader i bevegelsesapparatet som hemmer bevegelsesmønsteret, alvorlig systolisk hypertensjon og alvorlig arterioventrikulær blokk. Absolutte kontraindikasjoner er symptomgivende alvorlig aortastenose, akutt infarkt, akutte infeksjoner og ukontrollerbare arytmier. Andre forsiktighetsregler bør tas

hos pasienter med; alvorlig pulmonal stenose, pulmonal hypertensjon, marfan syndrom med aneurysme på aorta ascenden, alvorlige ventrikulære arytmier, alvorlig sykdom i koronar-karene, alvorlige metabolske sykdommer (glykogenolysis Type I og V), blødersykdom, økt fare for blodtrykksfall og besvimelse samt astmatikere i ustabil fase (Gibbons et al., 2002; Wasserman et al., 1973).

### Medisinske kriterier for å avbryte en belastningstest

Ved gjennomføring av en kardiopulmonal belastningsundersøkelse skal man være oppmerksom på de relative og absolutte medisinske kriterier som for å avbryte en test.

*Tabell 2: Viser relative og absolutte medisinske kriterier for å avbryte en belastningstest. Kriterier hentet fra guidelines, update 2002 (Gibbons et al., 2002)*

Relative kriterier	Absolutte kriterier
1. Fall i systolisk blodtrykk >10 mmHg i forhold til hvileblodtrykket ved økende belastning	1. Fall i systolisk blodtrykk >20 mmHg i forhold til hvileblodtrykket ved økende belastning
2. ST-depresjon > 2 med mer med horisontal eller nedadgående ST-segment depresjon	2. Moderat eller alvorlig angina
3. Aytmier som multifokale PVC, triple PVC, supraventrikulær takykardi og bradyarytmier	3. Økende svimmelhet eller nær synkope
4. Økende brystmerter	4. Utpreget cyanose
5. Systolisk blodtrykk >250 mmHg	5. Vedvarende ventrikulær takykardi

#### 3.4.4 Statistiske analyser

Alle dataene ble lagt inn i SPSS (PASW statistics18) der de statistiske analysene ble gjennomført. Det ble beregnet min-maks verdier, gjennomsnitt og standardavvik. Det ble benyttet parret t-test for sammenligning av pre og post-verdiene for følgende variabler FEV<sub>1</sub>, FVC og DL<sub>CO</sub>. For analyser mellom gruppene ble det benyttet uavhengig t-test. Figurene ble laget i Excell (Microsoft Office Excell 2007)

#### 3.4.5 Etikk

EBBA-II pilotstudien har godkjennelse av REK- Helse-Sør Øst (Vedlegg nr.1). Min del av studien gir ingen andre etiske dilemmaer utover det som er søkt for i EBBA-II studien.

## 4. Resultater

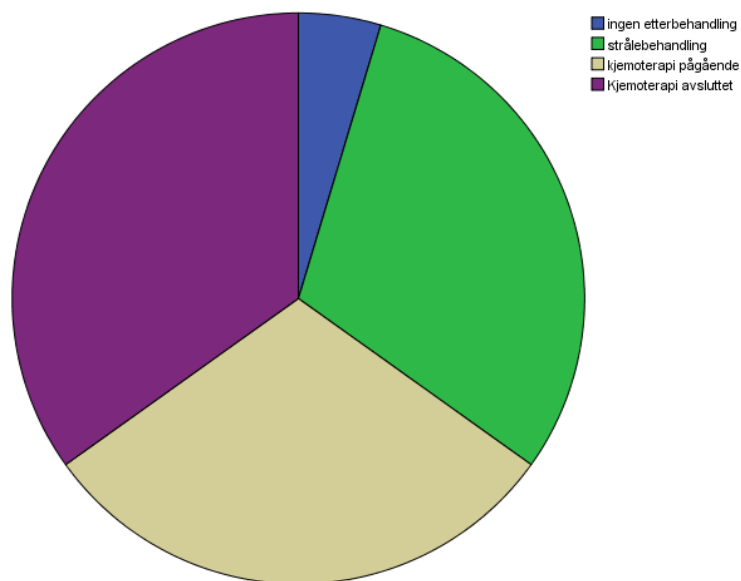
### 4.1 Materiale

**Tabell 3:** Karakteristika (gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik (SD)) preoperativt (baseline) av deltagende brystkreftpasienter (n=43) i studien.

Karakteristika	Mean $\pm$ SD	Premenopausal	Postmenopausal
		(n=14) Mean $\pm$ SD	(n=29) Mean $\pm$ SD
Alder (år)	54.3 $\pm$ 8.09	47.29 $\pm$ 6.49	57.62 $\pm$ 6.47
<b>Kliniske målinger</b>			
Høyde (cm)	167.86 $\pm$ 5.7	165.96 $\pm$ 5.20	168.68 $\pm$ 6.0
Vekt (kg)	69.75 $\pm$ 11.9	65.11 $\pm$ 10.46	72.47 $\pm$ 11.44
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.68 $\pm$ 3.6	23.57 $\pm$ 3.21	25.42 $\pm$ 3.46
Waist (cm)	86.33 $\pm$ 11.15	81.42 $\pm$ 9.77	88.91 $\pm$ 11.23
Total fett mål ved DXA (%)	37.38 $\pm$ 9.49	33.56 $\pm$ 11.76	39.67 $\pm$ 7.41
Systolisk BT hvile (mmHg)	131.88 $\pm$ 22.05	125 $\pm$ 18.96	135.59 $\pm$ 23.55
Diastolisk BT hvile (mmHg)	86.79 $\pm$ 10.62	83.86 $\pm$ 8.8	88.15 $\pm$ 11.64
HB (g/dl, n=35)	14.74 $\pm$ 1.1	14.9 $\pm$ 1.28	14.71 $\pm$ 1.04
VO <sub>2maks</sub> (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	34.22 $\pm$ 9.15	39.61 $\pm$ 7.69	32.12 $\pm$ 8.47
<b>Tumor egenskaper</b>			
Tumor diameter (cm)	1.74 $\pm$ 1.08	2.1 $\pm$ 1.46	1.56 $\pm$ 0.8
Lymfeknuter (%)	24.2	28.6	34.5
<b>Histologisk grad (%)</b>			
Grad 1	15.6	28.6	10.3
Grad 2	46.7	50.0	44.8
Grad 3	28.9	21.4	34.5
<b>Tumor markører (%)</b>			
Østrogenreseptor	90.2	92.9	89.7
Progesteronreseptor	82.9	92.9	82.8
HER-2 positive	4.9	7.1	3.4



### Gjennomført behandling ved 6 måneder postoperativ kontroll



**Figur 13:** Fordelingen av de ulike behandlingsformer etter gjennomført kirurgi og frem til seks måneder postoperativt. Ingen etterbehandling (4.7 %), Strålebehandling (30.2 %), pågående kjemoterapi (30.2 %) og avsluttet kjemoterapi (34.9 %).

To (4.7 %) av pasientene fikk ingen behandling postoperativt, da disse hadde ductalt carcinoma in situ (DCIS). Av de totalt 44 pasientene fikk (13) pasienter kun strålebehandling (30.2 %), der fire av disse pasientene fikk antihormonell terapi i tillegg. Ved 6 måneders kontroll var 13 pasienter (30.2 %) under pågående kjemoterapibehandling, mens 15 pasienter (34.9 %) hadde avsluttet sin kjemoterapibehandling. Av de som hadde avsluttet sin kjemoterapibehandling var det 6 pasienter som hadde rukket å starte med strålebehandling. Syv pasienter fikk kun kjemoterapi (16.3 %), mens 21 (48.8 %) fikk både strålebehandling og kjemoterapi etter kirurgi. Annen påfølgende behandling som hormon- og herceptin behandling er ikke tatt med i analysene, men 2 av pasientene (4.7 %) fikk herceptin og 28 (65.1 %) startet med hormonbehandling etter kjemoterapi.

## 4.2 Lungefunksjon

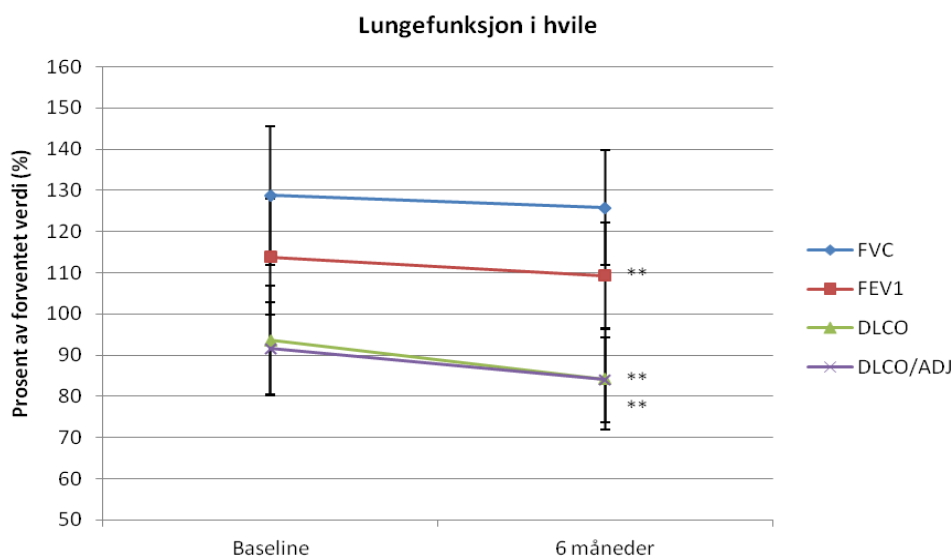
**Tabell 4:** Lungefunksjonsvariabler i hvile, FVC, FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> oppgitt som absolutte verdier samt prosent av forventet. Endring fra preoperativt og 6 måneder postoperativt er også oppgitt. Verdiene er presentert som gjennomsnitt ± SD. \*p<0.05 signifikant, \*\*p<0.01 høy signifikant.

Lungefunksjons tester	Preoperativt Mean ± SD		Postoperativt Mean ± SD		Endring	P-verdi
FVC (l)	4.07	±0.59	3.94	±0.12	0.14	0.01*
FVC forventet (%)	128.75	±16.77	125.78	±13.96	- 2.97	0.062
FEV <sub>1</sub> (l)	3.07	±0.45	2.90	±0.40	- 0.16	0.00**
FEV <sub>1</sub> forventet (%)	113.83	±14.09	109.32	±12.78	- 4.5	0.003**
DL <sub>CO</sub> (mmol·min <sup>-1</sup> ·kPa <sup>-1</sup> )	7.85	±1.15	7.02	±1.04	- 0.83	0.000**
DL <sub>CO</sub> forventet (%)	93.56	±13.19	84.12	±12.14	- 9.44 %	0.000**
DL <sub>CO</sub> /ADJ (mmol·min <sup>-1</sup> ·kPa <sup>-1</sup> )	7.73	±1.02	7.07	±0.96	- 0.66	0.000**
DL <sub>CO</sub> /ADJ forventet (%)	91.62	±11.32	84.00	±10.41	- 7.62	0.000**

En reduksjon (p= <0.01) fant man i alle lungefunksjonsvariablene målt i hvile seks måneder etter operasjon sammenlignet med baseline, bortsett fra for FVC oppgitt i prosent. Størst reduksjon fant man i DL<sub>CO</sub> ved seks måneders kontroll sammenlignet med før operasjon (-9.4 %). Det var noe lavere reduksjonen for DL<sub>CO</sub> /ADJ (-7.6 %). Hb verdiene var også noe lavere ved seks måneder (13.72) enn ved baseline (14.74).

### 4.2.1 Lungefunksjon i hvile pre- og postoperativt

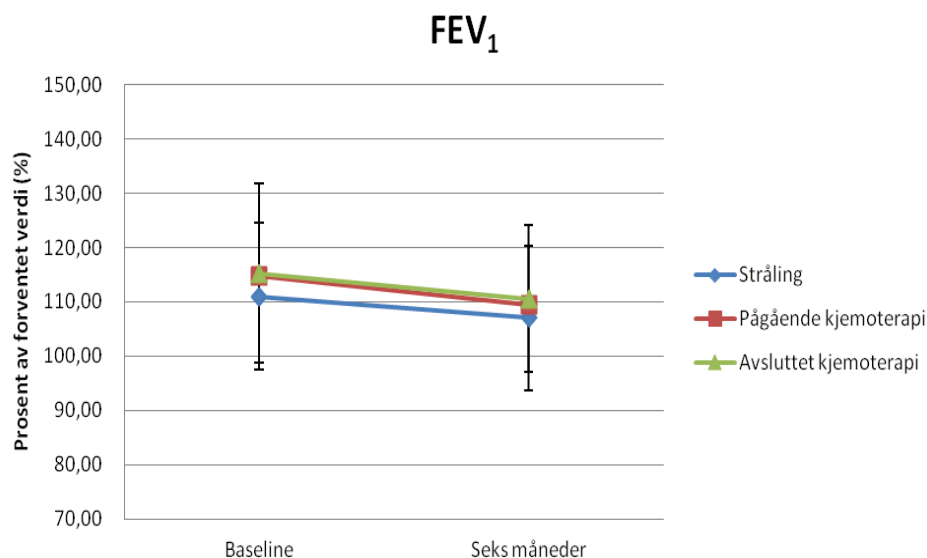
Alle gjennomsnittsverdier oppgitt som prosent av forventet for lungefunksjonsvariablene i hvile reduseres fra preoperativt til 6 måneder postoperativt. Ingen pasienter hadde redusert lungefunksjon målt i FEV<sub>1</sub> (<70 %) eller FVC (<70 %) ved baseline. Det var heller ingen av pasientene som hadde redusert DL<sub>CO</sub> før operasjon (<70 %). Det var 12 (29.3 %) pasienter som hadde en reduksjon på > 10 % i FEV<sub>1</sub>, der største reduksjon ble funnet på 21 %. Størst endring i FVC var på 20 %, mens det var 9 (21.9 %) pasienter som hadde en reduksjon på > 10 %. Av de pasientene som gjennomførte DL<sub>CO</sub> var det hele 20 (51.3 %) som fikk en reduksjon på > 10 %, mens høyeste reduksjon var på 36 %.



**Figur 14:** Viser samtlige lungefunksjonsvariabler som prosent av forventet i hvile preoperativt og seks måneder postoperativt.

#### **Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV<sub>1</sub>)**

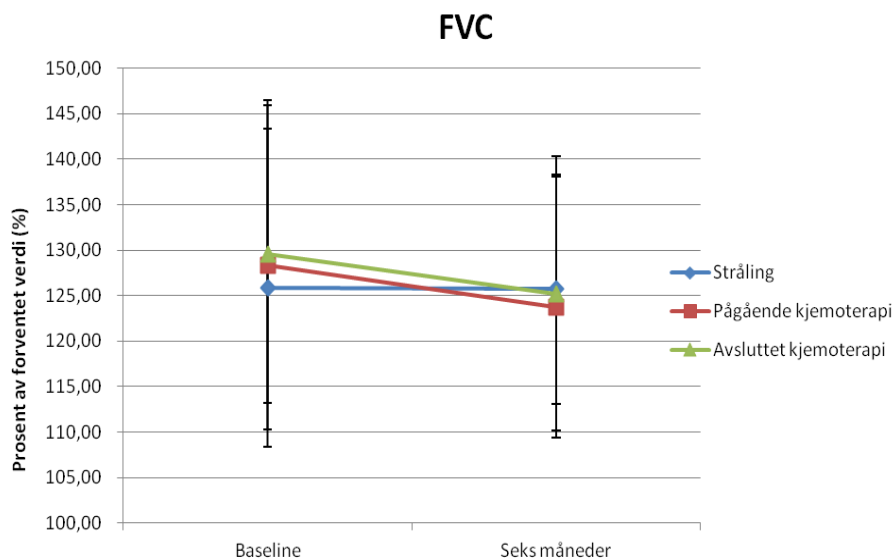
Spirometriverdier for FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet målt preoperativt og 6 måneder postoperativt viser en forholdsvis lik reduksjon for de som fikk strålebehandling (-4 %), for de som var under pågående kjemoterapi (-5.27 %) og for de pasientene som hadde avsluttet sin kjemoterapibehandling (4.66 %). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Til tross for at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene, var det en signifikant forskjell i absolutt verdi av FEV<sub>1</sub> for pasienter under pågående kjemoterapi ( $p=0.001$ ) og avsluttet kjemoterapi ( $p=0.001$ ). Ved økende alder synker FEV<sub>1</sub>, det er derfor mest hensiktsmessig å benytte FEV<sub>1</sub> verdien som prosent av forventet og ikke absolutt verdi. Av de pasientene som fikk en reduksjon på > 10 % var fire (33.3 %) pasienter i gruppen som fikk strålebehandling, tre (25 %) i gruppen for pågående kjemoterapi og fem i gruppen for avsluttet kjemoterapi (41.6 %). Gruppen som ikke fikk noen form for etterbehandling er utelatt i figurene fordi de ville gi et feil bilde av resultatene i studien på grunn av det lave antallet ( $n=2$ ). Av de som ikke fikk noen form for etterbehandling hadde en reduksjon på 9 %, og den andre en økning på 4 %.



**Figur 15:** Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten ( $FEV_1$ ) preoperativt og 6 måneder postoperativt, der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter under pågående eller avsluttet behandling med kjemoterapi. \*  $p=0,05$  signifikant, \*\* $p=0,01$  høy signifikant, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi.

### Forsert vitalkapasitet (FVC)

Spirometriverdien FVC viser en reduksjon ( $p=0,062$ ) på 2,97 % fra preoperativt til 6 måneders postoperativt. I Hele materialet ble det funnet en signifikant reduksjon i absolutt verdi av FVC ( $p=0,01$ ) For FVC verdiene oppgitt i prosent av forventet er reduksjonen størst blant pasientene som var under pågående kjemoterapi (-4,63 %) og avsluttet kjemoterapi (-4,33 %) sammenlignet med pasienter som kun fikk strålebehandling (-0,15 %). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Det ble funnet en signifikant forskjell mellom før og etter for de pasientene som var under pågående kjemoterapi for FVC ( $p=0,007$ ) og FVC i prosent av forventet ( $p=0,014$ ). For pasienter som hadde avsluttet sin kjemoterapibehandling ble det funnet reduksjon i absolutt verdi for FVC ( $p=0,029$ ). Forskjellen i utgangsverdiene for de ulike gruppene skyldes aldersforskjellen på de pasientene som mottok strålebehandling mot de som fikk kjemoterapi. Også i denne figuren er gruppen som ikke fikk noen form for etterbehandling utelatt fra analysene da de to hadde svært sprikende resultater.

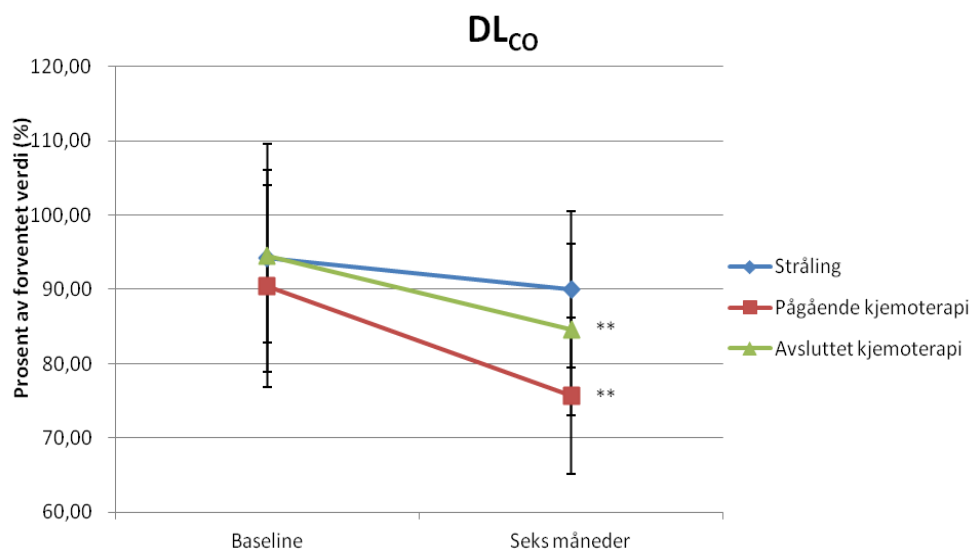


**Figur 16:** Forsert vitalkapasitet (FVC) preoperativt og 6 måneder postoperativt, der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter under pågående eller avsluttet behandling med kjemoterapi. \*  $p=0,05$  signifikant, \*\* $p=0,01$  høy signifikant, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi.

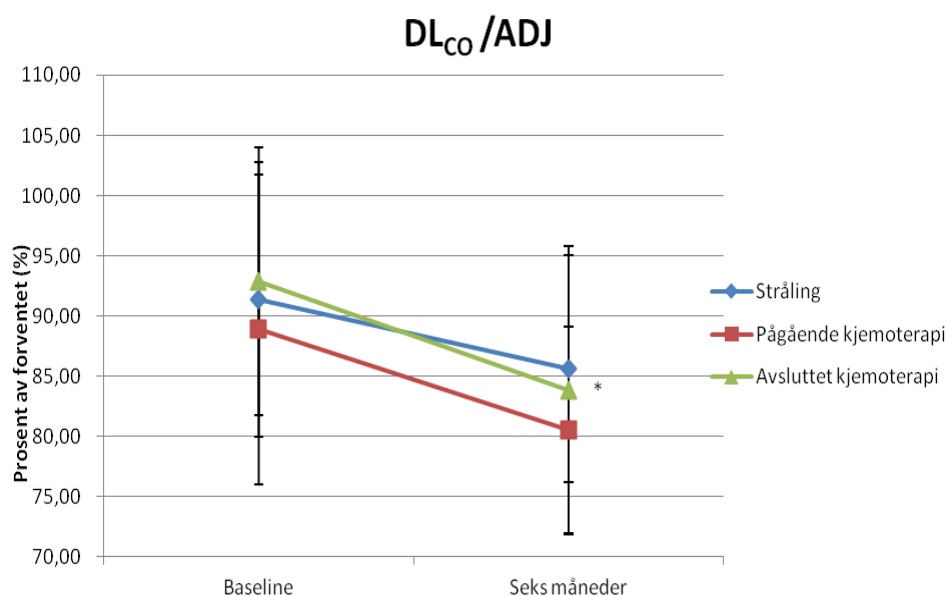
#### 4.2.2 Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ og $DL_{CO}/ADJ$ )

For  $DL_{CO}$  verdiene oppgitt i prosent av forventet er fallet størst i gruppen som var under pågående kjemoterapi (-14,8 %,  $p=0.002$ ). Det var også forskjell for pasientene som hadde avsluttet sin kjemoterapi (-9,8 %,  $p=0.003$ ). Det var ingen signifikant reduksjon hos de pasientene som fikk strålebehandling (-4,25 %,  $p=0.2$ ). Det var signifikant forskjell mellom gruppen som fikk strålebehandling og gruppen som var under pågående kjemoterapi ( $p=0.042$ ). Det var ingen signifikant forskjell mellom de andre gruppene. Av de pasientene som hadde en reduksjon på >10 % hadde ni pasienter (45 %) avsluttet sin kjemoterapibehandling, mens syv (35 %) var under pågående behandling. Fire av disse (20 %) fikk kun strålebehandling.

For  $DL_{CO}$  justert for Hb ( $DL_{CO}/ADJ$ ) oppgitt i prosent av forventet var det også en reduksjon for gruppen som var under pågående (-8,3 %,  $p=0.051$ ) og avsluttet kjemoterapi (-9,0 %,  $p=0.015$ ), mens det var ingen signifikant forskjell for gruppen som fikk strålebehandling (-5,8 %). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Også i disse figurene er gruppen som ikke fikk noen form for etterbehandling utelatt fra analysene da kun en av to hadde gjennomført begge målinger av  $DL_{CO}$ . Kun en av dem hadde Hb tilgjengelig, og kunne derfor heller ikke brukes i  $DL_{CO}$  analysene justert for Hb. Materialet er noe mindre i disse analysene da tre ikke har gjennomført  $DL_{CO}$  enten preoperativt eller 6 måneder postoperativt og 11 pasienter mangler Hb verdi.



**Figur 17:** Diffusjonskapasiteten for Karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ ) preoperativt og 6 måneder postoperativt der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter under pågående eller som har avsluttet kjemoterapibehandlingen. \* signifikant 0,05, \*\*signifikant 0,001, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi.



**Figur 18:** Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid justert for hemoglobin ( $DL_{CO}/ADJ$ ) preoperativt og 6 måneder postoperativt der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter som har pågående eller avsluttet kjemoterapibehandlingen. \* signifikant 0,05, \*\*signifikant 0,001, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi.

### 4.2.3 Ventilasjonsekvivalentene

**Tabell 5:** Ventilasjonsekvivalentene samt maksimale verdier fra belastningstest preoperativt og ved 6 måneder postoperativt er fremstilt i tabellen med  $\text{mean} \pm \text{SD}$ , endring samt  $p$ -verdi. \* $p < 0.05$  signifikant, \*\* $p = < 0.01$  høy signifikant.

Maksimal belastningstest	Preoperativt		Postoperativt		Endring	P-verdi
	Mean	± SD	Mean	± SD		
VO <sub>2peak</sub> (L)	2.22	±0.43	2.08	±0.41	-0.14	0.013*
VO <sub>2peak</sub> (ml/kg/min)	32.49	±7.52	30.02	±6.95	-2.47	0.005**
HF <sub>maks</sub>	172.87	±16.3	167.32	±15.91	-5.55	0.002**
VE <sub>maks</sub>	74.80	±19.62	75.21	±15.85	.41	0.863
La-	7.8	±2.66	7.9	±2.39	0.09	0.847
Borg kriteriet	17.69	±1.32	17.61	±1.29	-0.08	0.711
RER	1.19	±0.10	1.198	±0.08	.007	0.652
VE/VO <sub>2</sub>	24.95	±2.5	26.18	±3.17	1.24	0.003**
VE/VCO <sub>2</sub>	27.73	±2.42	28.76	±2.50	1.03	0.002**

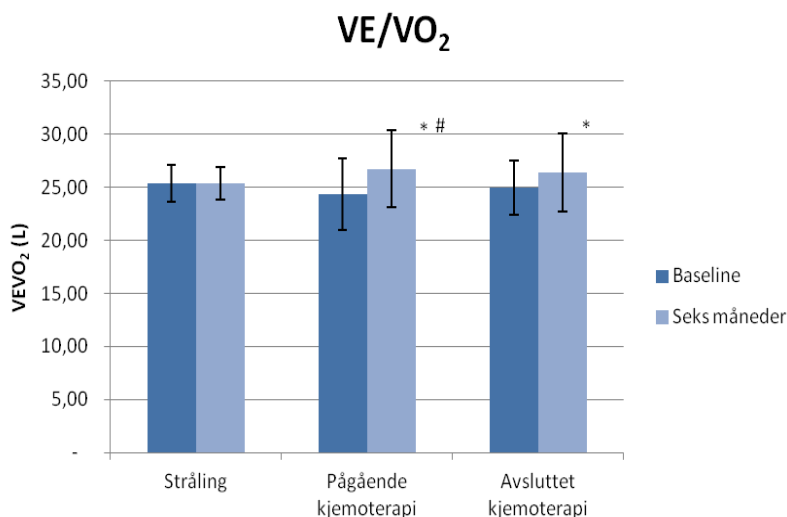
Tabellen viser at karakteristika fra belastningstesten preoperativt og ved 6 måneder postoperativt for pasientene. Det var en signifikant forskjell i høyeste målte VO<sub>2peak</sub> og HF<sub>maks</sub>. VE<sub>maks</sub>, Laktat, RER-verdi og Borg kriteriet var omtrent likt preoperativt sammenlignet med 6 måneder postoperativt. Ventilasjonsekvivalentene var signifikant forskjellig fra preoperativt til 6 måneder postoperativt.

Ventilasjonsekvivalentene preoperativt og ved 6 måneder postoperativt viser en økning ( $p = < 0.01$ ) i begge variablene. En økning i VE/VO<sub>2</sub> og VE/VCO<sub>2</sub> på henholdsvis 4.9 % og 3.7 %. Det er 19 pasienter som er over verdi som beregnes som forhøyet (>25) for VE/VO<sub>2</sub> ved baseline. Seks måneder etter er det 21 pasienter med forhøyet verdi i VE/VO<sub>2</sub>. Det var ingen pasienter som hadde forhøyet verdi (>35-40) for VE/VCO<sub>2</sub> preoperativt, men ved 6 måneder postoperativ kontroll hadde en pasient forhøyet verdi for VE/VCO<sub>2</sub>.

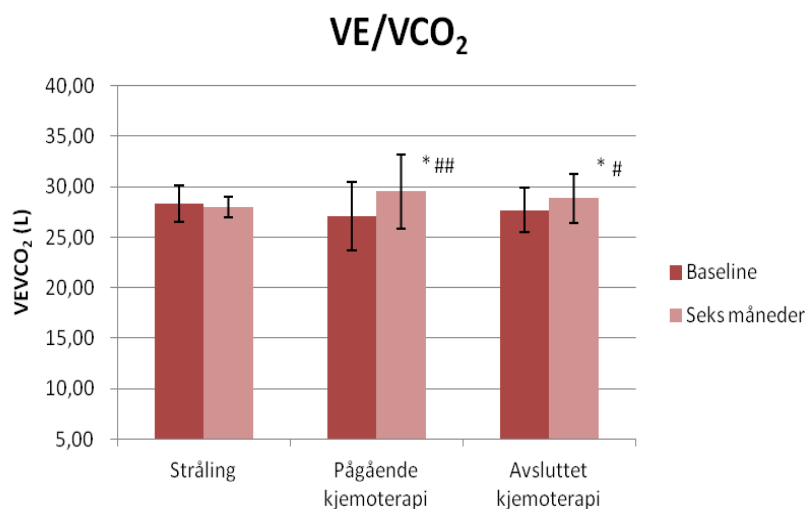
Av de som fikk strålebehandling var det ingen signifikant endring i variablene, mens for de som var under pågående kjemoterapi så man en økning i VE/VO<sub>2</sub> på 2.36 ( $p = 0.028$ ) og VE/VCO<sub>2</sub> på 2.45 ( $p = 0.002$ ). Gruppen som hadde avsluttet sin kjemoterapi hadde også en signifikant økning i VE/VO<sub>2</sub> på 1.46 ( $p = 0.03$ ) og i VE/VCO<sub>2</sub> på 1.15 ( $p = 0.015$ ). Det ble funnet signifikant forskjell mellom gruppen som fikk strålebehandling og de

## Resultater

som var under pågående kjemoterapi for VE/VO<sub>2</sub> (p=0.031) og VE/VCO<sub>2</sub> (p=0.001). For VE/VCO<sub>2</sub> var det også signifikant forskjell mellom de som fikk strålebehandling og hadde avsluttet sin kjemoterapi (p=0.012).



**Figur 19:** VEVO2 for de ulike behandlingene preoperativt og 6 måneder postoperativt. \* signifikant (p=0.05) forskjell fra baselineverdi i samme gruppe, \*\* høysignifikant (p=0.01) fra baseline innenfor samme gruppe, # signifikant (p=0.05) forskjell fra strålebehandling ## høysignifikant (p=0.01) forskjell fra strålebehandling ved seks måneder postoperativt.



**Figur 20:** VEVC02 for de ulike behandlingene preoperativt og 6 måneder postoperativt. \* signifikant (p=0.05) forskjell fra baselineverdi i samme gruppe, \*\* høysignifikant (p=0.01) fra baseline innenfor samme gruppe, # signifikant (p=0.05) forskjell fra strålebehandling ## høysignifikant (p=0.01) forskjell fra strålebehandling ved seks måneder postoperativt.



## 5. Diskusjon

Hensikten med den foreliggende studien var å se på endring i lungefunksjon og ventilatoriske egenskaper hos pasienter operert for brystkreft og som fortsatt er under behandling. Vi fant en signifikant reduksjon i hvile for FEV<sub>1</sub> og DL<sub>CO</sub>, samt en signifikant økning i ventilasjonsekvivalentene under aktivitet. Det var ingen forskjell mellom pågående kjemoterapi og avsluttet kjemoterapi, men det ble funnet signifikant større reduksjon hos de som var under pågående kjemoterapi sammenlignet med de som fikk strålebehandling for begge ventilasjonsekvivalentene, samt for DL<sub>CO</sub> oppgitt i absolutt verdi og som prosent av forventet. Det ble også funnet signifikant forskjell mellom strålebehandling og avsluttet kjemoterapi for VE/VCO<sub>2</sub>. Dette tyder derfor på at behandling med kjemoterapi som er mer krevende for alle celler, vev og fysiologiske prosesser enn strålebehandling vil kunne gi en større reduksjon lungefunksjon.

### 5.1 *Metodiske betraktninger*

#### 5.1.1 Utvalg

Det samlede antallet i materialet var 43 brystkreftpasienter, som er relativt lite og vanskeliggjør betraktningen av våre funn. Pasientenes alder varierer, men endringen ser ikke ut til å bli påvirket av dette. Studien er en hypotesegenererende, og det trengs flere og større undersøkelser for å si noe sikkert om funnene i studien. Andre studier som har sett på lungefunksjon etter strålebehandling og/eller kjemoterapi er også små i antall.

Gruppen som ikke fikk noen form for etterbehandling, besto av kun to personer og var dermed for liten til å kunne sammenlignes med de andre gruppene. De tre andre gruppene var forholdsvis like der det var 13 pasienter som fikk strålebehandling, 13 pasienter under pågående kjemoterapi og 15 pasienter som hadde avsluttet behandling med kjemoterapi. Det var også et frafall på 18 % i denne pilotstudien, noe som gjorde at antallet ble litt mindre enn først tenkt. Dette kan ha påvirket antallet i hver gruppe, men vil antageligvis være av liten betydning for materialet som helhet.

Alderen på utvalget kunne hatt en viss påvirkning. Analysene er ikke aldersjustert, men vi vet at noen verdier vil bli redusert med alder, for eksempel DL<sub>CO</sub> og FEV<sub>1</sub> (Miller, 2005; MacIntyre, 2005). Dette vil mest sannsynlig ikke ha noen betydelig påvirkning for resultatene ettersom pasientene sammenlignes med seg selv før og etter. I foreliggende studie sammenlignes likevel ulike typer behandling der flere yngre

brystkreftpasienter fikk en mer krevende behandling med blant annet Taxaner, i forhold til eldre brystkreftpasienter. Ved regresjonsanalyser hadde alderen ingen betydning for endringen man fikk i lungefunksjon.

Basert på de gjeldende inklusjons- og eksklusjonskriteriene for EBBA-II studien består utvalget av kvinner mellom 39-69 år, så det er stor aldersspredning. Dette er pasienter med diagnostisert brystkreft i stadiet I-II, og inkluderer dermed kun pasienter i adjuvant setting, og ikke brystkreftpasienter med systemisk spredning. Det er mulig at man ville sett en større reduksjon i lungefunksjon hos pasienter med stadiet III eller med kjente metastaser da disse pasientene har behov for mer behandling. Pasienter med alvorlige kroniske lungesykdommer er ekskludert fordi mange kan ha variabel lungefunksjon. Pasienter med BMI > 40 er også ekskludert fra studien og man kan således ikke si noe om resultatene i den foreliggende studien også gjelder for disse pasientgruppene.

### **5.1.2 Prosedyren**

Prosedyren for lungefunksjonstestene ble nøye gjennomgått for pasientene i forkant og underveis i testingen. Alle brystkreftpasienter har fått nøye informasjon og gjennomgang a studien inkludert tredemølltesten av en og samme sykepleier og en og samme kreftspesialist. I tillegg møtte det samme studieteamet bestående av den samme lege og studiesykepleier samt tre andre leger skolert til studien. Alle pasientene utførte lungefunksjonstestene to-tre ganger for å sikre valide målinger. Dette ga også en innlæring av teknikk for pasientene slik at alle skulle få mulighet til å gjennomføre den etter beste evne. FVC er mer styrt av innsatsen enn FEV<sub>1</sub> og krever at pasienten er motivert til å gjennomføre øvelsene. Testleders oppgave er å motivere pasienten til å yte maksimal innsats.

### **5.1.3 Belastningstesten**

Det er beskrevet flere retningslinjer for sikkerhet ved gjennomføring av belastningstest på tredemølle og trening for pasienter med kreft. Disse retningslinjene er bevisst svært konservative. Retningslinjene kan ikke gjelde alle kreftpasienter da dette er en sykdom som varierer i omfang og hvordan en blir påvirket og rammet av kreftdiagnosen (American College of Sports Medicine et al., 2010). I en reviewartikkel av Jones et al. (2008) ble det konkludert at både maksimal og submaksimal belastningstest er relativt trygt. Alvorlige hendelser var rapportert i mindre enn 15 % av studiene og det var ingen rapporterte dødsfall knyttet til en arbeidsbelastningsundersøkelse (Jones, McHardy, Naimark, & Campbell, 1966). Under belastningstesten i foreliggende studie var det

alltid lege tilstedet i tillegg til testleder, dersom noe skulle skje underveis. Det var ingen alvorlige rapporterte hendelser rundt maksimal testing av pasienter i foreliggende studie. Til tross for at mange pasienter var midt under behandling klarte de å presse seg til utmattelse på tredemøllen.

#### **5.1.4 Testpersonell**

Pasienter som nettopp har fått diagnosen brystkreft eller har startet behandling er i en svært sårbar periode som testleder må forholde seg til. Testleder har ansvar for å møte pasientene der de er og være pedagogiske og motivere ut fra pasientenes ståsted. Det er viktig med en tilstedeværende testleder for at pasientene får motivasjon og trygghet til å gjennomføre testene riktig og med den innsats som kreves. Det har vært fire ulike testledere som har testet pasientene i pilotstudien, men de har alle vært skolert sammen og pasientene har i tillegg møtt samme studiesykepleier og leger gjennom hele perioden. Det å ha ulike testleder kan allikevel ha hatt en viss innvirkning på teknikk og motivasjon hos pasientene. Testleders evne til å motivere pasientene kan nok gi en større påvirkning på tid til utmattelse. Av tekniske grunner fikk ikke alle pasientene gjennomført  $DL_{CO}$ , i startfasen av pilotstudien.

#### **5.1.5 Behandling**

Alle pasientene er operert for brystkreft, men ikke alle har gjort samme type kirurgiske inngrep. Noen har gjort et aksilletoalett i tillegg til vaktpostlymfeknutebiopsi for å vurdere spredningen til lymfekjertlene. Noen har fjernet hele brystet (Mastektomi/Ablatio), mens andre har fått brystbevarende kirurgi. Dette sammen med tidligere beskrevet karakteristika hos pasient og tumor vil ha betydning for valg av etterbehandling. Nettopp fordi kreftbehandling i dag er svært individuelt tilpasset kan det være vanskelig å sammenligne ulike behandlingsformer da det er flere ulike regimer som er gjennomført for hver pasient. I mine resultater har jeg ikke sett på ulike regimer for gitt kjemoterapi som for eksempel forskjell mellom de som fikk FEC-60 eller FEC-100 eller mellom de som fikk taxaner eller ikke. Det er heller ikke sett på eller vurdert ulik dosering og type strålebehandling. Dette kan ha betydning for de foreliggende resultatene.

#### **5.1.6 Tidspunktet for testene**

Tidspunktet for de ulike testene, både preoperativt og 6 måneder postoperativt kan ha hatt en betydelig innvirkning for pasientenes motivasjon og innsats. Preoperativt hadde de nettopp fått vite at de hadde brystkreft, men de var ennå ikke operert, mens det ved 6

måneder postoperativt var svært variabelt hvor langt de var kommet i behandlingen. De tretten pasientene som kun fikk stråling var ferdig med behandling en god stund før kontroll ved seks måneder. Tretten pasienter var midt i kjemoterapibehandlingen, mens femten var nettopp ferdig eller i en mellomfase før oppstart av strålebehandling. Av de som hadde avsluttet sin kjemoterapi ved seks måneder hadde seks pasienter rukket å starte med strålebehandling. Dette kan ha en påvirkning for resultatene og dermed til en viss grad påvirke resultatene i foreliggende studie til en viss grad.

Tidspunkt på dagen for selve seks måneders postoperativ kontroll vil også være av betydning. De fleste kroppsfunksjoner viser døgnvariasjoner, noe som også inkluderer grad av luftveismotstand og dermed FEV<sub>1</sub>. Luftveismotstanden er normalt størst om morgenen og minst om ettermiddagen (Giæver, 2008). Tid på døgnet er derfor også av betydning da noen pasienter testet på ettermiddagen, mens andre på morgenen. Dette vil også være av betydning for DL<sub>CO</sub> da det er funnet at verdien kan falle 1.2-2.2 % per time utover dagen (Cinkotai & Thomson, 1966).

### **5.1.7 Styrker med studien**

Den foreliggende studien er svært godt forberedt da denne studien er en del av en større nasjonal brystkreftstudie; EBBA-II studien. I studien har det vært en enhetlig skoling av de som er ansatt i prosjektet som sykepleiere, testledere og leger. Det var de samme legene (4) og testlederne (4) som gjennomførte lungefunksjonsmålingene og belastningstesten på tredemøllen for alle pasientene. Dett er en styrke for studien, da pasientene har fått de samme instruksjonene både ved baseline og 6 måneder postoperativt. Brystkreftpasientene i denne studien har brystkreft stadium I/II og er derfor innenfor en enhetlig sykdomsgruppe. Alderen (38-69 år) og målt lungefunksjon har stor variasjon, men det vil således representere virkeligheten for denne pasientgruppen og blir derfor en styrke i den studien. I studien er det gjort preoperativ målinger før operasjon, noe som er svært gunstig for å se de nydiagnostiserte brystkreftpasientenes status før behandlingen starter. På den måten kan pasientene sammenlignes med resten av befolkningen og det er nyttig å kunne se pasientenes utgangspunkt før behandling blir gitt. Det er ikke funnet andre studier som ser på lungefunksjonen før operasjon, slik som i foreliggende studie. Til tross for at pasientene er kommet ulikt i behandlingsforløpet ved 6 måneders postoperativ kontroll, er det likevel en stor styrke for studien å gjøre lungefunksjonstester når pasientene er under behandling da dette kan påvirke fysisk funksjon.

Det er benyttet validerte tester, noe som også sikrer valide resultater. Dette er også en av svært få studier som har sett på lungefunksjon målt hos pasienter som mottar kjemoterapi, og så vidt jeg kjenner til den første studien som har sett på ventilasjonsekvivalentene under aktivitet hos brystkreftpasienter. Det er også funnet et tydelig mønster i resultatene da samtlige variabler får en større reduksjon med kjemoterapi sammenlignet med strålebehandling. Dette kan bekrefte at pasienter som mottar kjemoterapi får en mer krevende behandling sammenlignet med pasienter som kun får strålebehandling.

### **5.1.8 Svakheter med studien**

Det er noen svakheter ved studien som må vurderes i forhold til de resultatene som er funnet. Kontrollgruppen var for liten og kunne derfor ikke bli brukt i sammenligning med de andre gruppene. Derfor er det vanskelig å si i hvilken grad en operasjon alene har hatt betydning for resultatet. Det ville således vært nyttig og målt lungefunksjon i tillegg til preoperativt, også postoperativt før oppstart av adjuvant behandling (kjemoterapi/strålebehandling). På den måten kunne man sett mer tydelig hvilken påvirkning en operasjon ville hatt og om man så en forskjell på de som gjorde et fullstendig aksilletolett, i tillegg til vaktpostlymfeknutebiopsi, eller mellom de som fikk brystbevarende kirurgi mot de som gjorde mastektomi. Det er i denne studien ikke studert hva slags type kjemoterapi som ble gitt, hvem som fikk FEC-60, FEC-100 og Taxaner i tillegg, da antallet i de ulike gruppene ville blitt for få. Det hadde vært nyttig å undersøke om det var noen forskjell mellom de ulike regimene for kjemoterapi. Ettersom det blir gitt behandling ut fra brystkreftsvulstens egenskaper og pasientens status, vil det være individuell respons på type behandling som blir gitt og også hvordan man reagerer på ulike behandlinger og hva slags bivirkninger man opplever. Pasientene blir testet midt under behandling, noe som i utgangspunktet er svært nyttig for å se hvordan kroppen reagerer underveis. Ulempen er at det er ulikt hvor langt hver enkelt pasient er kommet i behandlingen, noe som kan ha hatt betydning for en variabel reduksjon i lungefunksjon. Man burde dermed individualisert lungefunksjonstestene i forhold til behandlingen. Dette var det ikke mulig å gjennomføre ettersom den foreliggende studien er en del av et større forskningsprosjekt hvor målingene er satt i henhold til bestemte tidspunkt og 12 måneders kontroller ennå ikke var fullført.

## 5.2 *Diskusjon av resultatene*

### 5.2.1 Utvalget

Karakteristika hos pasientene inkludert i pilotstudien til EBBA-II viser at dette er normale kvinner sammenlignet med resten av befolkningen. Snittalderen er 55 år, tall fra folkehelseinstituttet viser at for kvinner i gruppen 40-45 år og 59-60 år er høyden henholdsvis 166 cm i begge grupper, mens vekten varierer mellom 69-70 kg og BMI er på henholdsvis 25.2 kg/m<sup>2</sup> og 26.1 kg/m<sup>2</sup> (Helseundersøkelsen i Oslo, HUBRO, 2001). Disse tallene samsvarer også med nyeste rapporten fra helsedirektoratet, der kvinner i aldersgruppen 50-59 år har en høyde på 167 cm, vekt på 71.1 kg og en BMI på 25.6 kg/m<sup>2</sup>. Livvidden er i snitt 86.8 cm for denne aldersgruppen. Vi kan dermed si at deltakende brystkreftpasienter ved preoperative målinger er representative med hensyn på høyde, vekt og dette samsvarer med vanlige norske kvinner, til tross for at de nylig er diagnostisert med brystkreft.

Blodtrykket skal normalt være under 120/80 mmHg. Et forhøyet blodtrykk, prehypertensjon, regnes fra 129-139 mmHg, mens hypertensjon deles inn i grad 1, 2 og 3 (American heart association, 2012). EBBA-II pasientene hadde 131/86 mmHg. Tretten pasienter hadde hypertensjon grad 1, altså forhøyet blodtrykker på >140/90. Disse pasientene trekker snittet noe opp, men det er også en noe anspent situasjon pasientene er i da de måler blodtrykk med fullt påkoblet utstyr før de skal gå på tredemøllen. Dette kan ha innvirkning på blodtrykket i hvile. Normalverdier av Hemoglobin (Hb) tilgjengelig i blodet skal ligge mellom 12.0 og 15.5 hos kvinner. EBBA-II pasientene hadde 14.74 preoperativt og er dermed innenfor normalverdi for kvinner.

Fysisk form hos kvinnene preoperativt er også normalt og noe bedre (112 % av forventet) sammenlignet med materialet til Hermansen et al. fra 1973 som er et mye brukt referansemateriale over mange år. Kvinner i aldersgruppen 50-59 år har et gjennomsnitt på 33 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>. En nyere studie av Edvardsen et al. (2013) viser gjennomsnitt for kvinner i samme aldersgruppe på 30.4 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> (Edvardsen, Hansen, Holme, Dyrstad, & Anderssen, 2013). Pasientene i den foreliggende studien hadde 34.4 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, så dette er ganske likt som referansematerialet. Pasienten er også i en svært spesiell situasjon der de nettopp er blitt diagnostisert for brystkreft, for mange går dette utover fysisk aktivitet etter at de har fått diagnosen brystkreft. Fysisk funksjon er generelt sett redusert hos kreftpasienter på grunn av tap av aerobisk

kapasitet, muskelvev og bevegelsesutslag. Blant kreftpasienter fem år etter avsluttet behandling rapporterer mer enn halvparten om fysiske begrensninger (American College of Sports Medicine et al., 2010). Ved 6 måneder postoperativ kontroll i foreliggende studie har  $VO_{2maks}$  gått ned til  $30.0 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  for det samlede materialet.

### 5.2.2 Lungefunksjon ved baseline

#### *FEV<sub>1</sub>, FVC og DL<sub>CO</sub> preoperativt*

Preoperativt har pasientene en normal god lungefunksjon med et gjennomsnitt på 113 % av forventet i FEV<sub>1</sub> og 128 % av forventet i FVC. Ved obstruktiv lungesykdom, som for eksempel astma eller KOLS vil FEV<sub>1</sub> være redusert (< 70 %), mens FVC kan være noe redusert eller normal. Ved restriktive lungesykdommer som for eksempel lungefibrose vil FEV<sub>1</sub> være lavere enn forventet verdi, mens den vil være normal eller høy i forhold til FVC. Ingen pasienter hadde < 70 % ved baseline i FEV<sub>1</sub> eller FVC. De har dermed ingen begrensninger i lungefunksjonen i hvile.

DL<sub>CO</sub> og DL<sub>CO</sub> /ADJ viser også normale verdier preoperativt med henholdsvis 93 % og 91 % av forventet. Dette var forventet ettersom kreftsvulsten ikke ligger tilknyttet lungene, men i brystet. Det er noe forskjell i baselineverdiene for pasientene som mottar kun strålebehandling sammenlignet med kjemoterapi. Gruppen som har fått kjemoterapi har bedre lungefunksjon ved baseline sammenlignet med gruppen som fikk kun strålebehandling. Dette kan skyldes at lungefunksjonen er avhengig av alder, og det var i snitt 8.2 års forskjell hos de som fikk stråling og de som var under pågående eller avsluttet behandling med kjemoterapi (p=0.001).

### 5.2.3 Endring av lungefunksjon

#### *FEV<sub>1</sub>, FVC og DL<sub>CO</sub> seks måneder postoperativt*

Seks måneder postoperativt har kvinnene en reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-4.5 %, p =0.003), FVC (-2.97 %, p= 0.062), og DL<sub>CO</sub> (- 9.44 %, p =0.00) og det var en signifikant større reduksjon i DL<sub>CO</sub> hos de brystkreftpasientene som var under pågående kjemoterapi sammenlignet med de som fikk strålebehandling. Årsaken til reduksjonen i lungefunksjon kan mest sannsynlig tilskrives behandling med stråling eller kjemoterapi som man fikk i etterkant av operasjonen. Mekanismene som ligger bak denne reduksjonen er noe uklar, men det finnes ulike teorier på hvorfor dette skjer. Hovedårsakene er presentert i teorikapittelet og kan skyldes blant annet redusert areal

for gassutveksling, stivere lungevev, samt høy forekomst av pneumonitt og alveolitt som igjen kan være forårsaket av brystkreftbehandlingen (Giæver, 2008). Reduksjonen som ble funnet i den foreliggende studien er relativt liten, men det var stor variasjon i reduksjonen fra pasient til pasient. Endring i FEV<sub>1</sub> blir mye benyttet i blant annet diagnostisering av anstrengelsesutløst astma. Anstrengelsesutløst astma påvises dersom man faller 15-20 % i FEV<sub>1</sub> etter en belastningstest sammenlignet med før belastningstesten. En reduksjon på >10 % er sett på som unormalt (Cotes, Chinn, & Reed, 1997). Mistanken om astma kan også bekreftes ved et provokasjonsforsøk med histamin eller metacholin der pasienten inhalerer gradvis større doser til man har nådd et fall i FEV<sub>1</sub> på 20 % eller mer (Giæver, 2008). I foreliggende studie er det 12 pasienter med et fall på >10 % i FEV<sub>1</sub>, mens for hele materialet er det kun funnet en reduksjon på 4,5 %. Dette kan tyde på at pasientene reagerer svært forskjellig på behandlingen som blir gitt. For noen vil behandlingen ha større påvirkning på lungefunksjon enn for andre. Det kan også være en viss variasjon i spirometri verdier. For astmatikere kan FEV<sub>1</sub> variere over 20 % i døgnet, noe som er grunnen til at astmatikere er ekskludert fra studien. For friske kan også FEV<sub>1</sub> variere, men sjelden mer enn 5 % (Giæver, 2008).

DL<sub>CO</sub> viste størst reduksjon (-9.44 %) av lungefunksjonsvariablene etter seks måneder. Det var noe mindre reduksjon i DL<sub>CO</sub> justert for Hb (-7.62 %). Det var henholdsvis fem ved baseline og syv pasienter ved seks måneders kontroll som manglet Hb-verdier og dette kan være noe av grunnen til en mindre forskjell og et mindre antall med disse verdiene. Likevel er justering for Hb svært viktig, spesielt hos pasienter som mottar kjemoterapi (Pellegrino et al., 2005). Ved seks måneder postoperativt var det kun en som hadde < 70 % av forventet i DL<sub>CO</sub>, og i følge Pellegrino et al. (2005) er dette definert som moderat alvorlighetsgrad. DL<sub>CO</sub> har noe større feilprosent (10 %) ved målingene enn en flow-volum kurve. DL<sub>CO</sub> er også funnet å variere med så mye som 13 % under en menstruasjonssyklus for kvinner (Sansores, Abboud, Kennell, & Haynes, 1995). De fleste damene var postmenopausale i foreliggende studie og dermed vil dette antageligvis være av liten betydning. I tillegg blir mange av brystkreftpasientene som er premenopausale postmenopausale under kjemoterapi ved alder > 40 år (www.nbcg.no, 2012). Dette sier oss likevel noe om variasjonen i måling av verdien og at en reduksjon ikke nødvendigvis skyldes kun behandlingen, men kan også skyldes variasjon i måleapparatet, døgnvariasjoner eller andre faktorer som påvirker DL<sub>CO</sub>. Av de 20 pasientene som fikk en reduksjon på over 10 % i DL<sub>CO</sub> var syv av pasientene under



pågående kjemoterapi, mens ni hadde avsluttet kjemoterapibehandlingen. Kun fire av pasientene var i gruppen som hadde fått strålebehandling.

Pasienter behandlet med kjemoterapi fikk en større reduksjon i alle lungefunksjonsvariablene enn de som fikk strålebehandling. Dette kan skyldes at behandling med kjemoterapi er betydelig mer krevende enn ved kun strålebehandling og det er dermed flere som har fått en symptomatisk reaksjon fra lungene.

### **Endring av lungefunksjon og strålebehandling**

Pasientene som kun har mottatt strålebehandling (n=13) etter operasjon har en reduksjon i FEV<sub>1</sub> på  $-4.0 \pm 9.98$  %, en reduksjon på FVC på  $-0.15 \pm 10.66$  % og en reduksjon i DL<sub>CO</sub> på  $-4.25 \pm 11.31$  %. Ingen av disse er signifikant redusert.

Andre studier:

Ved søk i Pubmed ble det funnet 8 andre studier som har sett på endring av lungefunksjon etter strålebehandling hos brystkreftpasienter (Hardman, Tweeddale, Kerr, Anderson, & Rodger, 1994; Hernberg et al., 2002; Jaen et al., 2006; Theuws et al., 1999; Kimsey, Mendenhall, Ewald, Coons, & Layon, 1994; Lind, Wennberg, Gagliardi, & Fornander, 2001; Malas et al., 2004; Verbanck et al., 2012).

Verbanck et al. (2012) rapporterte at lungefunksjon målt i FEV<sub>1</sub>, FVC og DL<sub>CO</sub>, var redusert 2-3 måneder etter avsluttet strålebehandling. De 60 pasientene i studien, med gjennomsnittsalder på 51.8 år, målte lungefunksjon ved baseline, etter operasjon og før de fikk to ulike regimer med strålebehandling, der det viste seg at man fant en begrenset, men signifikant reduksjon i lungefunksjon hos pasientene som mottok konvensjonell strålebehandling (5-6 % reduksjon). Brystkreftpasientene uten respiratoriske sykdommer i denne studien hadde normal lungefunksjon ved baseline. Pasientene var operert for enten mastektomi eller brystbevarende kirurgi og hadde normal lungefunksjon målt ved baseline, altså etter operasjon og før oppstart av strålebehandling. Resultatene til Verbanck et al., (2012), er svært like som i foreliggende studie med tanke på reduksjon i lungefunksjon. Forskjellen er at Verbanck et al., (2012) har målt etter operasjon, mens det i foreliggende studie er målt før operasjon. I begge studiene er baselineverdiene normale sammenlignet med friske individer.

Krengli et al. (2008) fant i en liten prospektiv studie av 41 brystkreftpasienter en reduksjon i FEV<sub>1</sub> (- 3.4 %, p=0.0007), FVC (-4.3 %, p=0.0001), og DL<sub>CO</sub> (-14.3 %, p=0.0001) 3 måneder etter avsluttet strålebehandling. Lungefunksjon ble målt før strålebehandling (baseline), samt 3 og 9 måneder etter avsluttet strålebehandling. Ni måneder etter avsluttet strålebehandling, var det ingen signifikant forskjell fra 3 måneder, og det ser derfor ut til at det tar lenger tid enn 9 måneder før verdiene normaliseres. I studien til Krengli et al. (2008) fant de omtrent samme reduksjon som i foreliggende studie, men i den foreliggende studien er det funnet noe mindre reduksjon i DL<sub>CO</sub> og en betydelig mindre reduksjon for FVC. I studien til Krengli et al. (2008) er det ikke funnet noen forskjeller mellom pasienter som fikk strålebehandling til brystet mot de som i tillegg fikk stråling til regionale lymfeknuter. Dette er noe motstridende til det Lind et al (1998) fant. Hormonterapi viste ingen assosiasjon med endring i lungefunksjonsvariablene i studien til Krengli et al. (2008), noe som kan tyde på at hormonterapi ikke vil være av betydning for reduksjonen i lungefunksjon.

Jaen et al. (2006) fant en tendens til reduksjon (1.6 – 3.5 %) i lungefunksjon (FVC, FEV<sub>1</sub> og DL<sub>CO</sub>) ved både 6 måneder og 12 måneder etter fullført strålebehandling sammenlignet med baseline (før strålebehandling). Det var 39 pasienter med en gjennomsnittsalder på 54 år som ble inkludert i studien. Lungefunksjon ble også målt 36 måneder etter avsluttet strålebehandling der FEV<sub>1</sub> og FVC var normalisert, mens DL<sub>CO</sub> fortsatt var redusert med 3.3 %. De fant ingen signifikant forskjell i baselineverdier i forhold til alder, røyking eller tidligere behandling med kjemoterapi. I en ny artikkel (2012) er det samme materialet undersøkt syv år etter. FEV<sub>1</sub> og FVC er tilbake til baseline og til og med noe forbedret med 3.9 % og 8.3 %. DL<sub>CO</sub> derimot ser ut til å ta lenger tid og er fortsatt noe redusert med 1.8 %. I denne studien ser det dermed ut til at det kan ta lang tid før diffusjonskapasiteten er helt normal etter en krevende brystkreftbehandling. I foreliggende studie fant vi en noenlunde lik reduksjon i et noenlunde likt materiale, til tross for at det i foreliggende studie ble målt før operasjon og 6 måneder etter operasjon.

Malas et al. (2004) målte lungefunksjon før strålebehandling (baseline), samt 3 og 18 måneder etter hos 35 brystkreftpasienter med en gjennomsnittsalder på 48.7 år. En tendens til reduksjon i FEV<sub>1</sub> (p = 0.300) og FVC (p = 0.300) ble funnet, mens for DL<sub>CO</sub> ble det funnet en større reduksjon (p = 0.001) ved tre måneder. Det ble funnet størst reduksjon i DL<sub>CO</sub> justert for alveolært volum (DL<sub>CO</sub> /VA) som var redusert med 20 %

etter tre måneder. Denne studien viste videre at alle verdiene var normalisert eller bedre enn før strålebehandling ved 18 måneder. Det kan dermed se ut til at reduksjonen i lungefunksjon ikke er permanent. Det ville derfor vært interessant å undersøke resultatene i foreliggende studie ved 1 års kontroll, for å se om denne reduksjonen fortsatt var tilstede eller om den normaliserte seg slik som i studien til Malas et al. (2004). I foreliggende studie er det funnet omtrent samme resultater for FEV<sub>1</sub>, FVC, og DL<sub>CO</sub>, til tross for at det i foreliggende studie ble målt lungefunksjon før operasjon og seks måneder etter strålebehandling, mens det i studien til Malas et al. (2004) ble målt etter tre måneder. I følge Fleming et al. (1961) vil målbare endringer oppstå 2-3 måneder etter strålebehandling, med en peak etter 4-6 måneder. Oftest ser man også at verdiene reverseres til baseline etter 12-18 måneder. Stråledosene og området som blir bestrålt kan være ulik i de ulike studiene. Jeg har ikke sammenlignet ulike former for strålebehandling, men i studien til Malas et al. (2004) fant de ingen forskjeller mellom pasienter som fikk lokal stråling (n=5) mot de som fikk lokoregional stråling (n=24). Det var riktignok stor forskjell i antall i hver gruppe og antallet pasienter er svært lite, noe som kan ha påvirket disse resultatene. Det er ikke registrert i foreliggende studie om pasientene har mottatt lokal eller lokoregional strålebehandling. Det mest avgjørende for om man får en symptomatisk pneumonitt og en reduksjon i lungefunksjon vil være avhengig av strålingsdose, størrelsen på det bestrålte område og metoden som er benyttet ved stråling (Marks et al., 1997; Malas et al., 2004; Gross, 1977). Dette påvirker resultatene og vil gi en variasjon fra studie til studie og mellom pasienter. Ved stråling bør maksimum 35 % av lungene få en dose på 20 Gy (V<sub>20</sub>= 35 %), så ved stråling mot brystet bør det tilstrebes at ikke mer enn 15 % av samsidig lunge får en stråledose på 20 Gy eller mer (Lind et al., 1998; www.nbcg.no, 2012).

I studien til Lind et al. (1998) ble det målt lungefunksjon før oppstart av strålebehandling samt 5 måneder etter hos 144 pasienter med en gjennomsnittsalder på 55 år. De fant en signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> (3 %) og DL<sub>CO</sub> (5 %) hos pasienter som fikk lokoregional strålebehandling. De fant ingen signifikant reduksjon i hele materialet før og etter strålebehandling, og heller ingen signifikant reduksjon hos de som fikk lokal strålebehandling. Dette viser dermed at område som blir bestrålt er av stor betydning. Pasientene som mottok lokal strålebehandling hadde noe lavere baselineverdier for DL<sub>CO</sub> (79 %) i deres studie, noe de mener skyldes behandling med kjemoterapi som var fullført 3-4 uker før baselineverdien hos alle pasienter foruten en i denne gruppen.

Reduksjonen de har funnet i deres studie for lokoregional strålebehandling samsvarer med funn i foreliggende studie for hele materialet, til tross for at studien til Lind et al. (1998) har et større materiale.

Theuws et al. (1999) undersøkte endring i lungefunksjon, FEV<sub>1</sub> og TL<sub>CO</sub> målt før strålebehandling og/eller kjemoterapi samt 3,18 og 48 måneder etter hos 69 brystkreftpasienter. I studien ble det også inkludert 41 andre lymfekreftpasienter, dermed var materiale i studien på 110 pasienter med en gjennomsnittsalder på 44 år. Dette er en noe lavere gjennomsnittsalder enn i foreliggende studie og kan skyldes at andre kreftpasienter er inkludert i studien. Ved baseline var FEV<sub>1</sub> på 95-110 %, mens TL<sub>CO</sub> var på 70-100 %, altså normale verdier sammenlignet med friske personer. Det var derimot forskjell i baselineverdier hos de pasientene som hadde fått kjemoterapi før oppstart av strålebehandling. Signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-11 %, p=0.001) hos pasienter som fikk MOPP/ABV <sup>5</sup>, mens det var kun en tendens til reduksjon hos pasienter som fikk FEC (p=0.2). Mens over tid (48 måneder) var det nesten ingen endring. De fant en signifikant forbedring fra 3 til 18 måneder. Fra 18 måneder til 48 måneder var det ingen signifikant endring (Theuws et al. 1999). Dette bekrefter at over tid vil lungefunksjonen normaliseres, og dette stemmer overens med tidligere nevnte studier.

Hardman et al. (1994) undersøkte effekten av lokal og regional stråling på lungefunksjonen hos 101 brystkreftopererte kvinner. Ved baseline målt etter før oppstart av strålebehandlingen hadde pasientene normal lungefunksjon. De fant en signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-4,2 %), VC (-5.3 %) og TL<sub>CO</sub> (-11.9 %) ved besøk to, 10 uker etter avsluttet strålebehandling. Videre fant de en reduksjon både hos pasienter som fikk lokal strålebehandling og pasienter som fikk regional strålebehandling, men reduksjonen var størst i den gruppen som fikk regional stråling. Dette samsvarer med studien til Lind et al. (1998). De undersøkte også reduksjonen i lungefunksjon for ulike undergrupper som for eksempel respiratoriske sykdommer og røykehistorie. De fant ingen signifikante forskjeller, men pasienter i gruppen ”heavy smoker”, altså pasienter som røyket mer enn 10 sigaretter per dag, så ut til å ha større reduksjon etter 1 år, men

---

<sup>5</sup> MOPP/ABV – Type kjemoterapibehandling for lymfekreftpasienter

lavere etter 10 uker enn de som røyket mindre. Dette kan tyde på at de som røyker mye vil bruke lenger tid eller eventuelt ikke gjenopprette normalt lungevev. I foreliggende studie er det funnet omtrent samme reduksjon for FEV<sub>1</sub>, noe lavere for DL<sub>CO</sub> og betydelig lavere for FVC, sammenlignet med Hardman et al. (1994). I foreliggende studie er ikke resultatene vurdert ut fra røykehistorie eller respiratoriske sykdommer.

Kimsey et al. (1993) rapporterte at 2 av 34 brystkreftpasienter behandlet med stråling, fikk pneumonitt. Disse to fikk bestrålt mer enn 10 % av lungene og dette bekrefter at størrelsen av det bestrålte område kan påvirke utvikling av pneumonitt. I deres studie er det ikke registrert hvor store stråledosene har vært for de ulike pasientene. Alle lungefunksjonsvariabler fikk en reduksjon på mellom 5 og 10 % fra baseline 1-4 måneder etter baselinemålingene. Ingen endring var funnet under behandling. DL<sub>CO</sub> verdiene falt 22 %, 1-4 måneder etter strålebehandling, men etter 24 måneder var verdiene normalisert. Disse funnene samsvarer godt med funn i foreliggende studie, men det er ikke funnet like stor reduksjon i DL<sub>CO</sub>.

Kaufmann et al. (1986) testet lungefunksjon ved spirometri hos brystkreftpasienter som hadde gått gjennom mastektomi og deretter strålebehandling. Lungefunksjonstestene ble gjort 4-6 uker, 3 måneder, 6 måneder og 1 år etter strålebehandlingen. Endringer i de perifere/små luftveiene skjedde innen de tre første månedene etter strålebehandlingen, mens endringer i de større luftveiene fortsatte å falle også etter tre måneder. De fant ingen bevis for recovery etter follow-up. Røyking og alder ser ikke ut til å ha betydning for endringen av lungefunksjon. Fallet i FEV<sub>1</sub> var størst mellom 3 og 6 måneder sammenlignet med de andre periodene. Man så også størst reduksjon i FVC mellom 3 og 6 måneder etter strålebehandlingen. DL<sub>CO</sub> var på sitt laveste mellom 3 og 6 måneder etter, men deretter så man en forbedring. Endringen var ikke signifikant forskjellig ved tre måneder.

En sammenfatning av de ulike studiene viser at strålebehandling gir en reduksjon i lungefunksjonen. Den totale reduksjonen er i klinisk betraktning liten. De fleste studiene har et lite materiale og referer omtrent like stor reduksjon i FEV<sub>1</sub>, FVC og DL<sub>CO</sub> som i foreliggende studie. En reaksjon fra lungene kan allerede oppstå og være synlig etter 3 måneder. Reduksjon i lungefunksjon ser ut til å normalisere seg, men kan ta fra 12 måneder og oppover. Det er noe variasjon i studiene hvor lang tid dette vil ta og det virker å avhenge i stor grad av type behandling og pasientens status. Det er stor variasjon hos hver enkelt pasient i forhold til hvor stor reduksjon de har oppnådd, noe

som kan henge sammen med strålebehandlingens dose, metode og størrelsen på området. Hvordan lungevevet responderer på brystkreftbehandling ser derfor ut til å være svært individuelt.

### **Endring av lungefunksjon og kjemoterapi**

Pasientene som har mottatt kjemoterapi (n=28) etter operasjon, ble delt i to grupper; pågående kjemoterapi (n=13) og avsluttet kjemoterapi (n=15). Det er funnet en lik reduksjon i FEV<sub>1</sub> hos de som fikk kjemoterapi (-5.27 % og -4.66 %) mot de som fikk strålebehandling (-4 %). Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i FVC mellom gruppene, men det var noe større reduksjon hos pasientene som var under pågående kjemoterapi (-4.63 %) og avsluttet kjemoterapi (-4.33 %), sammenlignet med de som fikk strålebehandling (-0.15 %). Det ble funnet en større reduksjon i DL<sub>CO</sub> for pasienter som var under pågående og avsluttet kjemoterapi, sammenlignet med strålebehandling. Det ble også funnet en forskjell mellom strålebehandling og pågående kjemoterapi for DL<sub>CO</sub> (p = 0.042).

#### Andre studier:

Ved søk i Pubmed ble det funnet 4 andre studier som har sett på endring av lungefunksjon etter kjemoterapi hos brystkreftpasienter (Yerushalmi et al., 2009; Bhalla et al., 2000; Chap et al., 1997; Hernberg et al., 2002).

Yerushalmi (2009) konkluderte i sin studie med at ”dosett” kjemoterapi er assosiert med signifikant reduksjon i DL<sub>CO</sub>. Studien inkluderte 34 brystkreftpasienter med en gjennomsnittsalder på 51.5 år, som fikk kjemoterapi, bestående av doxorubicin og cyclofosamid, etterfulgt av ukentlig paclitaxel. Lungefunksjon ble målt før kjemoterapi, etter kjemoterapi, samt etter paclitaxel. Alle 34 pasientene hadde i utgangspunktet DL<sub>CO</sub> over 70 % og alle fikk en signifikant reduksjon i DL<sub>CO</sub> fra før kjemoterapi til etter paclitaxel behandlingen, der 90.6 % hadde en reduksjon fra før kjemoterapi til etter kjemoterapi. Alle verdiene er justert for hemoglobin. I denne studien er det benyttet amerikansk benevnning for DL<sub>CO</sub> og vanskelig å sammenligne størrelsen på reduksjonen. I diskusjonen nevner de at de har oppnådd en høyere reduksjon enn Bhalla et al. (2000) fant i sin studie. Bhalla et al. (2000) fant en signifikant reduksjon i DL<sub>CO</sub> på -12.6 %. I studien til Yerushalmi et al. (2009) fant de at verken alder eller røykehistorie hadde noen påvirkning på resultatene. Det var kun 5

pasienter (15 %) som klaget over dyspné. I studien undersøkte de også spirometriverdiene FVC og FEV<sub>1</sub>, men fant ingen reduksjon i disse variablene. Verken alder eller røyking korrelerte med endringene. Dette samsvarer ikke med funn i foreliggende studie, da vi har funnet en reduksjon i FEV<sub>1</sub> og FVC også etter kjemoterapi og en noe mindre reduksjon i DL<sub>CO</sub>. Få studier har imidlertid sett på FEV<sub>1</sub> og FVC etter kjemoterapibehandling.

Hernberg et al. (2001) sammenlignet to ulike behandlingsregimer av kjemoterapi etterfulgt av strålebehandling hos 34 brystkreftopererte kvinner med en gjennomsnittsalder på 49.9 år. I studien fant de endringer i lungefunksjon i begge gruppene der både FEV<sub>1</sub> og FVC var redusert etter 9 måneder. Reduksjonen i DL<sub>CO</sub> var henholdsvis -11.2 % (p=0.0001) og -5.6 % (p=0.02) i de to ulike gruppene. Dette samsvarer med foreliggende studie der vi fant omtrent samme reduksjon. Interessant er at i den foreliggende studien finner vi en like stor reduksjon seks måneder etter operasjon som de finner ni måneder etter behandlingen er avsluttet. Dette kan tyde på at reduksjonen er vedvarende en god stund etter behandling. I studien fant de også kliniske tegn på pneumonitt hos 29 % av pasientene hvor en pasient hadde behov for behandling for dette. Radiologiske endringer fant man hos 68 % av pasientene og de var mest hyppig 3 måneder etter strålebehandling som alle pasientene fikk etter de to ulike FEC-regimene.

Theuws et al. (1999) studerte som nevnt tidligere også brystkreftpasienter som fikk kjemoterapi før strålebehandling der de målte lungefunksjon etter behandlingsregime med FEC og før strålebehandlingen startet. De fant ingen lavere baseline FEV<sub>1</sub>, men de fant en lavere baselineverdi (80 %) i TL<sub>CO</sub> hos de pasientene som fikk FEC. Dette samsvarer med funn i den foreliggende studien hvor DL<sub>CO</sub> var redusert etter kjemoterapi.

Chap et al. (1997) fant en betydelig reduksjon i DL<sub>CO</sub> for pasienter som fikk høydose kjemoterapibehandling. I studien ble det inkludert 64 brystkreftpasienter med en gjennomsnittsalder på 45 år. Pasientene ble inkludert dersom de hadde >10 positive lymfekjertler og/eller en tumor >5cm og/eller med metastaser. Dette er pasienter som er ansett som høyrisikopasienter. Kjemoterapibehandlingen bestod av cyclophosphamide, cisplatin og BCNU. I studien undersøkte de hvor mange som fikk en pulmonal toksisitet ut fra et scoring-system basert på blant annet "spraking" i lungene og et fall i justert DL<sub>CO</sub> på >10 % fra baseline. Av pasientene hadde 58 % kliniske bevis på pulmonal

toksisitet, og det var en høyere andel av de under 50 år som møtte kriteriene for pulmonal toksisitet (68 % vs 35 %,  $p=0.01$ ). Tretti av trettisyv (94 %) pasienter fikk en reduksjon i  $DL_{CO}$  på  $> 10$  %. Dette er en høy andel i forhold til hva som er funnet i andre studier. I den foreliggende studien fikk 50 % av pasientene en reduksjon i  $DL_{CO}$  på  $> 10$  %. Noe av årsaken til at en høyere andel fikk reduserte verdier i studien til Chap et al. (1997) kan være at det ble inkluderte høyriskopasienter, mens det i foreliggende studien kun er inkludert pasienter med stadie I/II. Det er ikke funnet like stor reduksjon i foreliggende studie, noe som antageligvis skyldes forskjellen i materiale da pasientene i studien til Chap et al. (1997) er både yngre og får en tøffere behandling da pasientene er dårligere.

Det er få studier som har undersøkt lungefunksjon etter behandling med kjemoterapi hos brystkreftpasienter, og det vites ikke om noen studier som har sett på dagens behandlingsregime med FEC og eventuelt Taxaner. Til tross for dette finner vi noenlunde samme reduksjon i lungefunksjon som i andre studier. Det ser dermed ut til at behandling med et FEC-regime også vil gi reduksjon i lungefunksjon på lik basis som andre legemidler benyttet i kjemoterapibehandling for brystkreftpasienter. Det er usikkert hvorvidt det er noen forskjell på de pasientene som mottar FEC-60 mot de som mottar FEC-100 eller mot de som får taxaner som en del av behandlingen. De aller fleste studier som alle er relativt små studier som vår egen, viser at lungefunksjonen reduseres mer etter kjemoterapi enn av strålebehandling.



#### 5.2.4 Ventilasjonsekivalentene under belastningstest

##### *VE/VO<sub>2</sub> og VE/VCO<sub>2</sub> pre- og postoperativt*

VE/CO<sub>2</sub> viste normale verdier før operasjon, der ingen hadde forhøyede verdier. Det var derimot 19 pasienter (46.3 %) som hadde forhøyet VE/VO<sub>2</sub> ved baseline. Etter operasjonen er verdiene signifikant høyere for både VE/VCO<sub>2</sub> (1.24, p =0.003) og VE/VO<sub>2</sub> (1.03, p =0.002). Til tross for at verdiene seks måneder postoperativt er signifikant høyere, er snittverdien likevel ikke over det som defineres som høye verdier for noen av variablene. Det er signifikant forskjell på gruppen som fikk strålebehandling og gruppen som var under pågående kjemoterapi, samt mellom de som fikk strålebehandling og hadde avsluttet sin kjemoterapi for både VE/VCO<sub>2</sub> (p=0.030) og VE/VO<sub>2</sub> (p=0.001). Det var ingen signifikant forskjell mellom pasientene under pågående og avsluttet kjemoterapi.

Det er ikke funnet noen tidligere studier som har undersøkt ekvivalentene i en belastningstest hos brystkreftpasienter under behandling. Til tross for en signifikant forskjell fra preoperativt til seks måneder postoperativt, så er snittverdien hos pasientene innenfor normalverdi. Dyspné som mange av pasientene opplever kan således ikke forklares med endringene i ventilasjonsekvivalenter. Det kan likevel være at pasientene får en tretthetsfølelse til tross for at det ikke gir tydelig uttrykk i denne studien. Det kan være flere grunner til at vi ikke finner forhøyede verdier. Det kan være at effekten av behandling vil komme senere og kanskje være mer uttalt ved for eksempel en 12 måneders kontroll. Til tross for at pasienter med brystkreft får en liten reduksjon i lungefunksjon i hvile ser det ikke ut som de får en reell funksjonsdyspné under belastning. Det er likevel mange pasienter som orker mindre enn tidligere underveis i behandlingen. Dette kan skyldes høy forekomst av fatigue (33 %) som er sett etter brystkreftbehandling (Reinersen et al. 2010). Mange kan føle det tungt der og da, under behandling, men de gjennomfører en fin belastningstest og det er dermed ingen grunn til å la dette begrense aktivitet i hverdagslivet.

Det er ingen studier å sammenligne med og det kreves mer forskning på om ventilasjonsekvivalentene vil endre seg etter brystkreftbehandling i form av stråling og kjemoterapi. Ekvivalentene er blitt brukt til å studere funksjonsdyspné blant pasienter med hjertesvikt (Myers et al., 2009), og kan også være nyttig i forbindelse med kreftrelatert behandling for å se om pasientene opplever en reell funksjonsdyspné.

### **Praktisk betydning av oppgaven**

Denne foreliggende studien har bekreftet funn gjort i andre studier om at lungefunksjonen kan reduseres ved behandling av brystkreft. Årsakene til dette kan være at behandling i form av stråling og kjemoterapi gir en skade på lungevevet som kan forårsake en reduksjon i lungefunksjon og diffusjonskapasiteten. Hvilke mekanismer som forårsaker dette er ikke entydige. Det ser ut til at omfanget av skadene er tilknyttet dosering, intensitet og hyppighet samt hvilke områder i lungene som påvirkes av i de ulike behandlingsregimene.

Reduksjonen som er funnet i lungefunksjonsvariablene, samt økningen som er funnet i ventilasjonsekvivalentene under aktivitet er signifikant, men liten. Dette er pasienter som i utgangspunktet har en normal lungefunksjon og derfor er det usikkert om denne endringen vil være av klinisk betydning. Det var likevel store variasjoner og individuelle forskjeller mellom pasientene. Dette tyder på at noen responderer bedre eller dårligere på en gitt behandling. Dette må i så fall vurderes i hvert enkelt tilfelle der en tar individuelle hensyn i videre behandling av pasienter med brystkreft. Det er svært få studier som har sett på ventilasjonsekvivalentene under aktivitet og det krever derfor mer forskning for å kunne si noe mer om betydning av brystkreftbehandling på ventilasjonsekvivalentene.

## 6. Konklusjon

I foreliggende studie er det vist at lungefunksjon i hvile, FEV<sub>1</sub>, FVC og DL<sub>CO</sub> målt underveis i behandling hos brystkreftpasienter ble signifikant redusert 6 måneder postoperativt sammenlignet med før operasjonen. Gruppene som var under pågående eller avsluttet behandling med kjemoterapi hadde større reduksjon i lungefunksjon enn de som kun fikk strålebehandling. Reduksjonen var i gjennomsnitt relativt liten og klinisk betydning er usikker. Men man skal likevel være oppmerksom på store og individuelle forskjellene fra pasient til pasient.

Det var en signifikant økning i ventilasjonsekvivalentene seks måneder postoperativt sammenlignet med før operasjonen hos de som var under pågående og avsluttet kjemoterapi. Til tross for en økning blant de som fikk kjemoterapi, er likevel verdien innenfor normalområdet.

## Referanser

- Abid, S. H., Malhotra, V., & Perry, M. C. (2001). Radiation-induced and chemotherapy induced pulmonary injury. *Curr.Opin.Oncol.*, 13, 242-248.
- Adami, H. O., Hunter, D. J., & Trichopoulos, D. (2008). *Textbook of cancer epidemiology*. (vols. 2<sup>nd</sup> ed.) Oxford: Oxford University Press.
- AICR (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer : a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research.
- Aktivitetshåndboken (2008). Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. [Oslo]: Helsedirektoratet.
- Alsamarai, S., Charpidou, A. G., Matthay, R. A., Confeld, D., Syrigos, K. N., & Saif, M. W. (2009). Pneumonitis related to docetaxel: case report and review of the literature. *In Vivo*, 23, 635-637.
- American College of Sports Medicine & Kaminsky, L. A. (2006). *ACSM's resource manual for Guidelines for exercise testing and prescription*. (vols. 5<sup>th</sup> ed.) Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- American College of Sports Medicine, Thompson, W. R., Gordon, N. F., & Pescatello, L. S. (2010). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. (vols.8<sup>th</sup> ed.) Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins.
- Arena, R., Myers, J., Aslam, S. S., Varughese, E. B., & Peberdy, M. A. (2003). Technical considerations related to the minute ventilation/carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest*, 124, 720-727.
- Åstrand, P. O. & Rodahl, K. (2003). *Textbook of work physiology : physiological bases of exercise*. (vols. 4<sup>th</sup> ed.) Champaign, Ill.: Human Kinetics.

- 
- Bhalla, K. S., Wilczynski, S. W., Abushamaa, A. M., Petros, W. P., McDonald, C. S., Loftis, J. S. et al. (2000). Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. *Am.J.Respir.CritCare Med.*, 161, 17-25.
- Borg, G. (1985). Borg's RPE scale : a method for measuring perceived exertion. [S.l.]: G.Borg.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J.Clin.Oncol.*, 18, 743-753.
- Cancer Registry of Norway (2012). Cancer in Norway 2010 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.*
- Carver, J. R., Shapiro, C. L., Ng, A., Jacobs, L., Schwartz, C., Virgo, K. S. et al. (2007). American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J.Clin.Oncol.*, 25, 39914008.
- Chap, L., Shpiner, R., Levine, M., Norton, L., Lill, M., & Glaspy, J. (1997). Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment. *Bone Marrow Transplant.*, 20, 1063-1067.
- Choi, Y. W., Munden, R. F., Erasmus, J. J., Park, K. J., Chung, W. K., Jeon, S. C. et al. (2004). Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics*, 24, 985-997.
- Cinkotai, F. F. & Thomson, M. L. (1966). Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J.Appl.Physiol*, 21, 539-542.
- Cotes, J. E., Chinn, D. J., & Miller, M. R. (2006). *Lung function : physiology, measurement and application in medicine.* (vols. 6<sup>th</sup> ed) Malden, Mass.: Blackwell Pub.

- Cotes, J. E., Chinn, D. J., & Reed, J. W. (1997). Lung function testing: methods and reference values for forced expiratory volume (FEV1) and transfer factor (TL). *Occup. Environ. Med.*, 54, 457-465.
- Dahl, H. A. & Rinvik, E. (2010). *Menneskets funksjonelle anatomi: med hovedvekt på bevegelsesapparatet*. (vols. 3. utg.) [Oslo]: Cappelen akademisk.
- Dahl, O. (2009). *Medikamentell kreftbehandling, Cytostatikaboken*. (vols. 7. utg.) [Oslo]: Farmakologisk institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultetet, Universitetet i Oslo.
- Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D. et al. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N.Engl.J.Med.*, 368, 987-998.
- Darby, S. C., McGale, P., Taylor, C. W., & Peto, R. (2005). Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. Abstract. *Lancet Oncol.*, 6, 557-565.
- DeVita, V. T., Rosenberg, S. A., & Hellman, S. (2005). *Cancer : principles & practice of oncology*. (vols. 7<sup>th</sup> ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Edvardsen, E., Hansen, B. H., Holme, I. M., Dyrstad, S. M., & Anderssen, S. A. (2013). Reference Values for Cardiorespiratory Response and Fitness on the treadmill in a 20 85-year-old Population. *Chest*.
- Folkehelseinstituttet (2013). Helseundersøkelsen i Oslo (HUBRO). [www.fhi.no](http://www.fhi.no), <http://www.fhi.no/dokumenter/0810B02D22.xls>
- Giæver, P. (2008). *Lungesykdommer*. (vols. 2. utg.) Oslo: Universitetsforl.
- Gibbons, R. J., Balady, G. J., Bricker, J. T., Chaitman, B. R., Fletcher, G. F., Froelicher, V. F. et al. (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American

- 
- Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J.Am.Coll.Cardiol.*, 40, 1531-1540.
- Grisold, W., Cavaletti, G., & Windebank, A. J. (2012). Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro.Oncol.*, 14 Suppl 4, iv45-iv54.
- Gross, N. J. (1977). Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann.Intern.Med.*, 86, 81-92.
- Hardman, P. D., Tweeddale, P. M., Kerr, G. R., Anderson, E. D., & Rodger, A. (1994). The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. *Radiother.Oncol.*, 30, 33-42.
- Helsedirektoratet (1-11-2012). Screening for brystkreft.  
<http://helsedirektoratet.no/helse-og omsorgstjenester/kreft/screening/screening-for-brystkreft/Sider/default.aspx>
- Hernberg, M., Virkkunen, P., Maasilta, P., Keyrilainen, J., Blomqvist, C., Bergh, J. et al. (2002). Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 52, 128-136.
- International Agency for Research on Cancer (2013). [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)
- Jaen, J., Vazquez, G., Alonso, E., De Las Penas, M. D., Diaz, L., De Las, H. M. et al. (2012). Long-term changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: a prospective study with 7-year follow-up. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 84, e565-e570.
- Jaen, J., Vazquez, G., Alonso, E., Leon, A., Guerrero, R., & Almansa, J. F. (2006). Changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: A prospective study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 65, 1381-1388.

- Jones, N. L., McHardy, G. J., Naimark, A., & Campbell, E. J. (1966). Physiological dead space and alveolar-arterial gas pressure differences during exercise. *Clin.Sci.*, 31, 1929.
- Kåresen, R., Schlichting, E., & Wist, E. (1998). *Brystkreft: en informasjonsbok for pasienter og pårørende*. Oslo: Universitetsforl.
- Kåresen, R. & Wist, E. (2009). *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell*. (vols. 3. utg.) Oslo: Gyldendal akademisk.
- Kimsey, F. C., Mendenhall, N. P., Ewald, L. M., Coons, T. S., & Layon, A. J. (1994). Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation. *Cancer*, 73, 2549-2555.
- Kunnskapssenteret (2009). *Rehabilitation of breast cancer patients, Report from Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Service), Systemic review*.
- Levitzky, M. G., Ali, J., & Summer, W. R. (2005). *Pulmonary pathophysiology*. (vols. 2<sup>nd</sup> ed.) New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
- Lind, P. A., Rosfors, S., Wennberg, B., Glas, U., Bevegard, S., & Fornander, T. (1998). Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiother.Oncol.*, 49, 245-254.
- Lind, P. A., Wennberg, B., Gagliardi, G., & Fornander, T. (2001). Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res.Treat.*, 68, 199-210.
- Ljungman, P. & Hassan, M. (2003). *Cytostatika*. Stockholm: Liber.



- MacIntyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P., Brusasco, V. et al. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur.Respir.J.*, 26, 720-735.
- Malas, O. O., Caglayan, B., Ocal, Z., Ozkan, A., Torun, E., & Mayadagli, A. (2004). Evaluation of pulmonary complications of radiotherapy in breast cancer patients. *J.BUON.*, 9, 409-415.
- Marks, L. B., Munley, M. T., Bentel, G. C., Zhou, S. M., Hollis, D., Scarfone, C. et al. (1997). Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 39, 563-570.
- Marrades, R. M., Diaz, O., Roca, J., Campistol, J. M., Torregrosa, J. V., Barbera, J. A. et al. (1997). Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am.J.Respir.Crit CareMed.*, 155, 236-241.
- McArdle, W. D., Katch, V. L., & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. (vols. 7<sup>th</sup> ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A. et al. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur.Respir.J.*, 26, 319-338.
- Movsas, B., Raffin, T. A., Epstein, A. H., & Link, C. J., Jr. (1997). Pulmonary radiation injury. *Chest*, 111, 1061-1076.
- Myers, J., Arena, R., Oliveira, R. B., Bensimhon, D., Hsu, L., Chase, P. et al. (2009). The lowest VE/VCO<sub>2</sub> ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. *J.Card Fail.*, 15, 756-762.
- Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) (2012). [www.nbcg.no](http://www.nbcg.no).
- Oncolex (2012). Oncolex. Oppslagsverk for diagnostikk og behandling av kreft. <http://oncolex.no/>

Pasqualini, J. R. (2008). *Breast cancer : prognosis, treatment, and prevention*. (vols. 2<sup>nd</sup> ed) New York: Informa Healthcare.

Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R. et al. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *Eur.Respir.J.*, 26, 948-968.

Pritchard, Kathleen, Bergh, Jonas, and Burstein, Harold (2012). Update of the Oxford Overview: New Insight and Perspectives in the Era of Personalized Medicine. *From the Odette Cancer Center, McMaster University, Hamilton, ON, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, and the Dana-Farber CancerInstitute, Boston, MA.*

Reinertsen, K. V., Cvancarova, M., Loge, J. H., Edvardsen, H., Wist, E., & Fossa, S. D. (2010). Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J.Cancer Surviv.*, 4, 405-414.

Reinertsen, K. V. (2011). Long-term effects after treatment for breast cancer stage II/III: A clinical study combined with translational research. *Doktorgradsavhandling ved detuniversitetet i Oslo.*

Rosenow, E. C., III, Myers, J. L., Swensen, S. J., & Pisani, R. J. (1992). Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest*, 102, 239-250.

Sansores, R. H., Abboud, R. T., Kennell, C., & Haynes, N. (1995). The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 152, 381-384.

Schneider, C. M., Dennehy, C. A., & Carter, S. D. (2003). *Exercise and cancer recovery*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.

Snyder, L. S. & Hertz, M. I. (1988). Cytotoxic drug-induced lung injury. *Semin.Respir.Infect.*, 3, 217-228.

- Sun, X. G., Hansen, J. E., Garatachea, N., Storer, T. W., & Wasserman, K. (2002). Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 166, 1443-1448.
- Theuws, J. C., Muller, S. H., Seppenwoolde, Y., Kwa, S. L., Boersma, L. J., Hart, G. A. et al. (1999). Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J.Clin.Oncol.*, 17, 3091-3100.
- Tretli, S. (1989). Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570,000 women in Norway. *Int.J.Cancer*, 44, 23-30.
- Veinot, J. P. & Edwards, W. D. (1996). Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum.Pathol.*, 27, 766-773.
- Verbanck, S., Hanon, S., Schuermans, D., Van, P. H., Vinh-Hung, V., Miedema, G. et al. (2012). Small airways function in breast cancer patients before and after radiotherapy. *Breast Cancer Res.Treat.*, 135, 857-865.
- Viasys Healthcare (2000). *Technical spesification*.
- Wang, J. (2009): Hentet 30.08.2011 fra: <http://www.journalwiki.no/Lungevolumer>
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F. et al. (2005). Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur.Respir.J.*, 26, 511-522.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., Koysl, S. N., & Beaver, W. L. (1973). Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J.Appl.Physiol*, 35, 236-243.
- Wasserman, K. (2005). Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. (vols. 4<sup>th</sup> ed) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- World Cancer Research Fund (WCRF) (2013). <http://www.wcrf.org/>

World Cancer Research Fund (WCRF) (2008), Diet and cancer report:

[http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/cu/BreatCancer-SLR-2008.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/BreatCancer-SLR-2008.pdf)

Weedon-Fekjaer, H., Bakken, K., Vatten, L. J., & Tretli, S. (2012). Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: age-period cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ*, *344*, e299.

West, J. B. (2008). *Respiratory physiology: the essentials*. (vols. 8<sup>th</sup> ed.) Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

Yerushalmi, R., Kramer, M. R., Rizel, S., Sulkes, A., Gelmon, K., Granot, T. et al. (2009). Decline in pulmonary function in patients with breast cancer receiving dose-dense chemotherapy: a prospective study. *Ann.Oncol.*, *20*, 437-440.

## Tabelloversikt

<b>Tabell 1:</b> Inklusjons- og eksklusjonskriterier gjeldende for EBBA-II studien er også gjeldende i denne oppgaven. EBBA-II studien sine opprinnelige inklusjons- og eksklusjonskriterier er å finne i vedlegg 3.....	41
<b>Tabell 2:</b> Viser relative og absolutte medisinske kriterier for å avbryte en belastningstest. Kriterier hentet fra guidelines, update 2002 (Gibbons et al., 2002).....	47
<b>Tabell 3:</b> Karakteristika (gjennomsnitt ± standardavvik (SD)) preoperativt (baseline) av deltagende brystkreftpasienter (n=43) i studien. ....	48
<b>Tabell 4:</b> Lungefunksjonsvariabler i hvile, FVC, FEV1, DL <sub>CO</sub> oppgitt som absolutte verdier samt prosent av forventet. Endring fra preoperativt og 6 måneder postoperativt er også oppgitt. Verdiene er presentert som gjennomsnitt ± SD. *p<0.05 signifikant, **p=<0.01 høy signifikant.....	50
<b>Tabell 5:</b> Ventilasjonsekvivalentene samt maksimale verdier fra belastningstest preoperativt og ved 6 måneder postoperativt er fremstilt i tabellen med mean±SD, endring samt p-verdi. *p<0.05 signifikant, **p=<0.01 høy signifikant.....	55

## Figuroversikt

<b>Figur 1:</b> A: Insidens (rød strek), mortalitet (rosa strek), samt 5-års overlevelse (mørkerød strek) for kvinner med brystkreft fra 1965 og til i dag. (Cancer Registry of Norway, 2012). B: Alders-justert insidensrate av brystkreft i Norge 2005(www.nbcg.no,2012) .....	12
<b>Figur 2:</b> Forløpet og tidsperspektiv i forhold til behandling av brystkreft (Kunnskapssenteret, 2009). .....	17
<b>Figur 3:</b> Strålefelt ved bestråling av bryst høyre side (www.nbcg.no, 2012).....	20
<b>Figur 4:</b> Luftveienes og lungenes anatomi, samt dets plassering i organismen. ....	28
<b>Figur 5:</b> Alveoler i kontakt med kapillær, kun skilt med enn tynn membran som gjør gassutveksling mulig. ....	30
<b>Figur 6:</b> Fordeling av de ulike lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), Vitalkapasiteten (VC), Residualvolumet (RV), Tidevolumet (Vt), Ekspiratorisk reserve volum (ERV), Inspiratorisk reserve volum (IRV) (Wang, 2009).....	31
<b>Figur 7:</b> Sammenligning av de ulike flow-volum kurvene hos en frisk voksen person, samt for både restriktive og obstruktive pasienter. Volum er angitt på x-aksen og flow (hastigheten) er angitt på y-aksen (Levitzky, Ali, & Summer, 2005). ....	33
<b>Figur 8:</b> Sammenheng mellom økning i melkesyre og CO <sub>2</sub> -produksjon ved samme arbeidsbelastning (VO <sub>2</sub> ) (Cooper & Storer, 2001). ....	36
<b>Figur 9:</b> Viser ventilasjonsekivalentene VEVO <sub>2</sub> og VEVCO <sub>2</sub> hos friske personer før og etter ventilatorisk terskel (anaerobic threshold), underveis i en incremental belastningstest (Sun et al., 2002) .....	38
<b>Figur 10:</b> Viser fremgangsprosessen og behandling for pasientene i den foreliggende oppgave.....	40
<b>Figur 11:</b> Flytskjema over deltakerne i pilotstudien til EBBA-II.....	42
<b>Figur 12:</b> Gjennomføring av DL <sub>CO</sub> ved Single-breath method (Cotes et al., 1996).....	45
<b>Figur 13:</b> Fordelingen av de ulike behandlingsformer etter gjennomført kirurgi og frem til seks måneder postoperativt. Ingen etterbehandling (4.7 %), Strålebehandling (30.2 %), pågående kjemoterapi (30.2 %) og avsluttet kjemoterapi (34.9 %).....	49
<b>Figur 14:</b> Viser samtlige lungefunksjonsvariabler som prosent av forventet i hvile preoperativt og seks måneder postoperativt. ....	51
<b>Figur 15:</b> Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV <sub>1</sub> ) preoperativt og 6 måneder postoperativt, der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter under pågående eller avsluttet behandling med kjemoterapi. * p=0,05 signifikant, **p=0,01 høy signifikant, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi.....	52

**Figur 16:** Forsert vitalkapasitet (FVC) preoperativt og 6 måneder postoperativt, der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter under pågående eller avsluttet behandling med kjemoterapi. \* p=0,05 signifikant, \*\*p=0,01 høy signifikant, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ## signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi. .... 53

**Figur 17:** Diffusjonskapasiteten for Karbonmonoksid (DL<sub>CO</sub>) preoperativt og 6 måneder postoperativt der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter under pågående eller som har avsluttet kjemoterapibehandlingen.\* signifikant 0,05, \*\*signifikant 0,001, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi. .... 54

**Figur 18:** Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid justert for hemoglobin (DL<sub>CO</sub>/ADJ) preoperativt og 6 måneder postoperativt der pasienter som fikk strålebehandling sammenlignes med pasienter som har pågående eller avsluttet kjemoterapibehandlingen. \* signifikant 0,05, \*\*signifikant 0,001, #Signifikant forskjell mot gruppen for strålebehandling, ##signifikant forskjell mot gruppen for kjemoterapi.54

**Figur 19:** VEVO<sub>2</sub> for de ulike behandlingene preoperativt og 6 måneder postoperativt. \* signifikant (p=0.05) forskjell fra baselineverdi i samme gruppe, \*\* høysignifikant (p=0.01) fra baseline innenfor samme gruppe, # signifikant (p=0.05) forskjell fra strålebehandling ## høysignifikant (p=0.01) forskjell fra strålebehandling ved seks måneder postoperativt..... 56

**Figur 20:** VEVC<sub>O2</sub> for de ulike behandlingene preoperativt og 6 måneder postoperativt. \* signifikant (p=0.05) forskjell fra baselineverdi i samme gruppe, \*\* høysignifikant (p=0.01) fra baseline innenfor samme gruppe, # signifikant (p=0.05) forskjell fra strålebehandling ## høysignifikant (p=0.01) forskjell fra strålebehandling ved seks måneder postoperativt..... 56

## Forkortelser

FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av ekspirasjonen
FVC	Forsert vital kapasitet
DL <sub>CO</sub>	Diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid
DL <sub>CO</sub> /Adj	Diffusjonskapasiteten justert for hemoglobinkonsentrasjon
O <sub>2</sub>	Oksygen
CO	Karbonmonoksid
CO <sub>2</sub>	Karbondioksid
VT	Ventilatorisk terskel
VE/VCO <sub>2</sub>	Ventilasjonekvivalenten for karbonmonoksid
VE/VO <sub>2</sub>	Ventilasjonekvivalenten for oksygen
BMI	Kroppsmasse relativ til kroppshøyde (kg/m <sup>2</sup> )
HB	Hemoglobin
[HB]	Hemoglobinkonsentrasjonen i blodet
CPET	Cardio-pulmonary exercise test
VO <sub>2maks</sub>	Maksimalt oksygenopptak
VO <sub>2peak</sub>	Høyest målt oksygenopptak
HF <sub>maks</sub>	Maksimal hjertefrekvens
[La <sup>-1</sup> ]	Laktatkonsentrasjon i blodet



RER	respiratorisk utvekslingsratio ( $\text{CO}_2/\text{VO}_2$ )
EKG	Elektrokardiografi
PgR	Progesteronreseptor
ER	østrogenreseptor
Her2	Human epidermal growth factor reseptor
Ki67	Delingsaktiviteten (proliferasjon) for en celle
DCIS	Ductal carcinoma in situ
LCIS	Lobulært carcinoma in situ

## **Vedlegg**

Vedlegg 1: Godkjenning fra Etisk komité

Vedlegg 2: Informasjonsskriv med samtykkeskjema for EBBA-II pilotstudien

Vedlegg 3: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for EBBA II pilotstudien

Vedlegg 4: Flytskjema og testprotokoll på tredemølle (Modifisert Balke protokoll)



**Region:** REK sør-øst A  
**Saksbehandler:** Jørgen Hardang  
**Telefon:** 22845516

**Vår dato:** 31.05.2011  
**Vår referanse:** 2011/500  
**Deres dato:**  
**Deres referanse:**

Overlege dr.med Inger Thune  
 Oslo universitetssykehus HF  
 0407 Oslo

### 2011/500a EBBA-II

Prosjektleder: Overlege dr. med Inger Thune

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF

Saken ble behandlet i møtet den 17. mars 2011. Det ble gjort et utsettende vedtak.

Prosjektleder har i tilbakemelding datert 14.4.2011 redegjort for spørsmål komiteen har stilt.

Til spørsmål 1: "Ad sårbarhetsgener: Dette er nå inkludert i informasjons/samtykkeerklæringen under overskriften "Hva innebærer studien?" (linje 12-16)."

Til spørsmål 2: "Fysisk aktive – kreft: Vi har nå fulgt malen som er utarbeidet, og vi mener formuleringene er slik at deltakerne ikke skal kunne oppfatte at de har fått kreft fordi de har vært fysisk inaktive."

Til spørsmål 3: "Informasjonsskrivet er nå i henhold til malen ... Vi har nå informert om avgivelse av biologiske prøver (blod, urin, spytt) og informert om gentesting."

Til spørsmål 4: "Vi har nå informert om den foreslåtte forskningsbiobanken i et eget avsnitt med egen overskrift i henhold til det som er etterspurt. Vi ber også herved om at ved samarbeid med internasjonale forskere at aidentifisert materiale kan studeres i et slikt samarbeid (se vedlegg informasjon/samtykke). Deltakerne er således informert."

Prosjektleder tar også opp spørsmålet om gentesting på bakgrunn av komiteens første vedtak: "Komiteen vurderer ikke en slik testing som forsvarlig og heller ikke i samsvar med bioteknologiloven. Komiteen konkluderer derfor med at undersøkelsen av BRCA 1 og 2 ikke må gjennomføres i dette prosjektet."

Om genetisk testing med BRCA og sårbarhetsgener sies det i tilbakemelding til komiteen: "Kvinner som er bærere av mutasjonene (BRCA1/BRCA2) får i dag brystkreft betydelig tidligere i livet enn for 40 år siden og fysisk inaktivitet og overvekt har vært diskutert som mulige årsaker til dette (King et al 2003, AACR- 2011). Man har i observasjonsstudier og i mekanistiske studier observert at metabolsk ugunstig profil relatert til fysisk inaktivitet også kan være av spesiell betydning for de som har en sårbarhet – såkalte sårbarhetsgener. Sårbarhetsdimensjonen er en grunnpilar i moderne brystkreftforskning og miljø - arv interaksjon er sentral. Mani tar også hensyn til dette i moderne brystkreftbehandling. Det er således medisinsk faglig naturlig og særdeles viktig å inkludere testing av både sårbarhetsgener og BRCA1/BRCA2 i en ny forskningsstudie. Pilotstudien må sees på som en test av logistikk, forsvarlig og medisinsk faglig gjennomførbarhet. Antallet på 30 i kontrollgruppen + 30 intervensjonsgruppen er beregnet ut fra dette. Deltakerne som inngår i pilotstudien ønskes av faglige grunner senere å inngå i hovedstudien som planlegges med 500 pasienter. Dette antallet vil være av en størrelse hvor sårbarhet, inkludert mutasjonsbærere (5 -10 % av alle brystkrefttilfeller) kan studeres. På denne bakgrunn ber vi om at REK vurderer gentesting med BRCA1/BRCA2 i EBBA-II ut fra et antall på 500 pasienter som skal inngå i hovedstudien, da dette gir muligheter til ny anvendbar

**Besøksadresse:**  
 Gullhaug torg 4A  
 0484 Oslo

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

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal eller på e-post. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.



kunnskap for alle brystkreftpasienter inkludert de med arvelig disposisjon eller familær opphopning. Vi har nå omformulert samtykkeerklæringen i henhold til dette.”

*Komiteens vurdering*

Komiteen finner at det er tilfredsstillende redegjort for spørsmål 2-4.

Komiteen fastholder sitt vedtak om at det ikke må legges opp til BRCA1 OG BRCA2 gentesting i dette pilotprosjektet. Antallet er for lite til at det kan være meningsfylt med slik testing. Dessuten vil et slikt opplegg komme inn under bioteknologiloven. Det er ikke lagt opp til å oppfylle kriteriene for prediktiv gentesting.

Søker har ikke svart tilfredsstillende på komiteens spørsmål når det gjelder sårbarhetsgener. Det er ikke vedlagt noen protokoll for undersøkelser av disse gener og det er heller ikke gjort tilfredsstillende rede for dette i informasjonsskrivet. Komiteen kan derfor ikke godkjenne at slike undersøkelser blir gjort.

Informasjonsskriv med samtykkeerklæring må justeres i forhold til vedtaket angående gentesting.

Vedtak:

Komiteen godkjenner at prosjektet gjennomføres i samsvar med det som framgår av søknaden og av tilbakemelding på komiteens merknader under forutsetning av at det ikke at det blir gjennomført undersøkelse av BRCA 1 og 2 og sårbarhetsgener.

Vilkåret ble vedtatt mot en stemme.

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

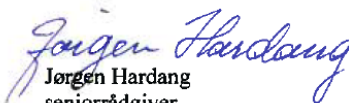
Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren». Personidentifiserbare data slettes straks det ikke lenger er behov for dem og senest ved prosjektets avslutning.

Godkjenningen gjelder til 31.12.2021. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, se helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jfr. helseforskningsloven § 10, 3 ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst A. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jfr. forvaltningsloven § 29.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)  
professor dr. med.  
leder

  
Jørgen Hardang  
seniorrådgiver

Kopi: Oslo universitetssykehus HF: [oushfdlgodkjenning@ous-hf.no](mailto:oushfdlgodkjenning@ous-hf.no)

---

**Besøksadresse:**  
Gullhaug torg 4A  
0484 Oslo

**Telefon:** 22845511  
**E-post:** [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)  
**Web:** <http://helseforskning.etikkom.no>

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal eller på e-post. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.



## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

### *”Energi Balanse og Brystkreft Aspekter”*

#### EBBA-II-studien

##### Bakgrunn

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å se på hvilken betydning fysisk aktivitet og metabolsk profil har å si for brystkreftbehandling. Vår kunnskap om brystkreftsykdommen blir stadig bedre, og nye og mer effektive behandlingsopplegg tas i bruk. Imidlertid er moderne brystkreftbehandling ofte krevende og kan gi bivirkninger som vektoppgang og redusert fysisk aktivitet. Vi vet ikke om fysisk aktivitet og vektoppgang rett etter diagnose kan innvirke på evnen til å tåle langvarige behandlingsopplegg.

Dersom du er i alderen 35-75 år og nylig har fått diagnosen brystkreft ved OUS, Ullevål, vil vi spørre deg om å delta i undersøkelsen.

Oslo universitetssykehus er ansvarlig for studien.

##### Hva innebærer studien?

Dette er en pilotstudie der vi ønsker å inkludere 60 kvinner i alderen 35-75 år som nylig har fått diagnostisert brystkreft (30 i kontroll-gruppen, 30 i fysisk aktivitet intervensjonsgruppen).

De som velges ut til aktivitetsgruppen vil få ett tilrettelagt fysisk aktivitetsopplegg gjennom 12 måneder tilpasset deltagende kvinner i tillegg til vanlig behandlingsopplegg. Aktiviteten består av utendørs aktivitetsøkter, ledet av fysioterapeuter 60 min x 2 ganger per uke. Deltageren må i tillegg utføre fysisk aktivitet hjemme, minst en gang i uken, i minimum 30 minutter. Dette vil registreres. Kontrollgruppen kan være så mye fysisk aktiv de vil, men mottar kun standard oppfølging. Begge grupper vil gjennomføre fysiske tester, fylle ut spørreskjema, ta blodprøver, få målt kroppssammensetning, ta urinprøver og spyttprøver, utføre aktivitetsregistrering og føre kostholdsloggbok i løpet av studien. Deltagelse i EBBA-II studien vil medføre ekstra oppfølging både for deg som pasient over 10 år og merarbeid for Avdeling for kreftbehandling, OUS, Ullevål, men vil også kreve mer av din tid og innsats i løpet av studieperioden.

##### Mulige fordeler og ulemper

Vi vet ennå ikke om fysisk aktivitet under behandling er gunstig for brystkreftpasienter. Dersom en slik studie viser at fysisk aktivitet under behandling er gunstig og påvirker metabolsk profil av betydning for tilbakefall av sykdommen, så burde fysisk aktivitet bli en naturlig del av brystkreftbehandlingen.

Det er ikke sikkert at du vil ikke ha noen spesielle fordeler av studien, men erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnose.

##### Forskningsbiobank

Blodprøvene som blir tatt vil bli lagret i forskningsbiobanken "EnergiBalanse og Brystkreftaspekter (EBBA)" ved Oslo Universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet inngår i biobanken. Oslo Universitetssykehus ved Inger Thune er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2025. Etter dette vil materialet bli odelagt etter interne retningslinjer.

##### Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til St. Olavs Hospital, Trondheim, Helse Midt Norge og med internasjonale samarbeidende forskere i utlandet.



### Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Provene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjenning opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver 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. Opplysningene du gir kan senere bli sammenholdt med informasjon fra andre offentlige helseregistre (Kreftregisteret og Fødselsregisteret) etter gjeldende regler som Datatilsynet og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk gir. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet i år 2025.

### Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte Inger Thune, overlege, dr.med. prosjektleder, 90881964.

### Informasjon

Som deltager i undersøkelsen gis du mulighet til å få tilsendt informasjon om hovedresultatene. Ønsker du dette, må du gi oss beskjed.

### Finansiering

Studien er finansiert gjennom midler fra Oslo Universitetssykehus, Forskningsrådet, Kreftforeningen, Stiftelsen Helse og Rehabilitering, Sanitetskvinnene. Ytterligere støtte fra legater og andre institusjoner kan senere bli aktuelt.

## Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

## Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

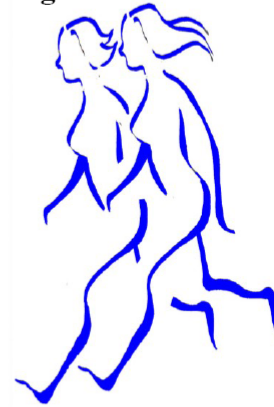
-----  
(Signert, rolle i studien, dato)

# EBBA-II

**Er fysisk aktivitet gunstig for brystkreftpasienter under og etter kreftbehandling?**

## **Inklusjonskriterier**

1. Alder 35-75 år
2. Nylig diagnostisert brystkreft, stadium I-II, invasiv-histologisk verifisert, uten kjent fjernmetastasering
3. Alle etniske grupper, men deltageren må kunne beherske norsk språk skriftlig og muntlig
4. Evne å samarbeide i en intervensjonsstudie som krever tett oppfølging



## **Eksklusjonskriterier**

1. Verifisert hjertesykdom (tidligere gjennomgått hjerteinfarkt, kjent klaffefeil, nedsatt hjertefunksjon mm.)
2. Vanskelig regulerbar diabetes/thyroidealidelser
3. Muskel-skjelett /annen sykdom/skade som vanskeliggjør fysisk aktivitet (eks. hjerneslag og andre sykdommer som gir alvorlig funksjonshemming)
4. Body Mass Index (BMI) <18,5 kg/m<sup>2</sup> og >40 kg/m<sup>2</sup>
5. Gjennomgått kirurgisk behandling for fedme/vekttap
6. Reisetid til behandlingssted bør ikke overstige 1,5 timer

# STUDIEN

Fagansvarlig:  
Overlege Inger Thune

Kontakt ved behov:  
EBBA-II mobil: 90 88 19 64  
e-post: [ebbastudien@medisin.uio.no](mailto:ebbastudien@medisin.uio.no)

## Flytskjema ved maksimal arbeidsbelastning med lav risiko

Yngre personer (♂ < 45, ♀ < 55 år) uten symptomer ved aktivitet og mindre enn to risikofaktorer

1. Ønsk velkommen og forklar kort hensikt og prosedyren.
2. Mål høyde uten sko og noter til nærmeste hele cm. Hæl og hode inntil vegg med blikket rettet fremover.
3. Registrer vekt iført lett treningstøy uten sko og noter til nærmeste 0.1 kg. Trekk fra ca vekt for tøy (shorts + T-shorte ca 0.3 kg).
4. Påmonter pulsbelte og kontroller gode signaler med regelmessig frekvens
5. Start tilvenning på tredemølle på ca 3 km/t. FP forsøker i starten kun å holde seg fast med én hånd, for deretter å slippe. Oppmuntre til å gå / ikke marsjere. Øk gradvis til 4.8 km/t
6. Skriv inn initialer, fødselsdato, personkode, høyde og vekt i software mens tilvenning pågår.
7. Forklar grundig BORG skala. Se vedlegg. Spør FP hvilket tall han/hun ville angitt mens tilvenningen pågår.
8. Avslutt tilvenning, plasser FP på stol, og utfør måling av spirometri.\*
9. Påmonter Hans Rudolph maske for kontinuerlig måling av gassutveksling. Kontroller for lekkasje. Forklart grundig prosedyren på tredemøllen mens pasienten puster i masken, gi et estimat på grad av utmattelse, og avklar prosedyre for slutt (munnstykke er beregnet for idrettutøvere og vil i tillegg ekskludere FP med løstenner)
10. Start belastningsundersøkelsen (se protokoll nedenfor) og fullfør til utmattelse (BORG>16, RER>1.05, tilfredsstillende utmattet vurdert av testleder)
11. Noter HF hvert minutt og BORG hvert 3. minutt i software
12. Ved svimmelhet, brystsmerter, uvelhet, cyanose og lignende, avbryt umiddelbart, og overvåk FP til velbefinnende
13. Spør BORG skala umiddelbart etter slutt, og be FP angi hvorfor slutt; muskulært utmattet, pust, generell utmattelse
14. Monter av maske, sikre venøs tilbakestrømning med lett "tripping" på tredemøllen
15. Mål blodlaktat med fingerstikk 1 min etter avsluttet test
16. Avslutt, gå av tredemøllen og forklar kort resultatet. Oppretthold bevegelse i undereks.

\* Det er ønskelig at så mange som mulig måler lungefunksjon ved spirometrimåling for å få en fullstendig kartlegging av forsøkspersonens kardiopulmonale status. Dette gjøres før start med samme utstyr som måling av gassutveksling. Grundig opplæring vil bli gitt, og selve prosedyren tar ca 5 min ekstra.



## Testprotokoll på tredemølle (alder < 55 år)

### Modifisert Balke protokoll

Trinn	Antall minutter	Stigningsgrad (%)	Hastighet (km·t <sup>-1</sup> )	VO <sub>2</sub> måling
<i>Tilvenning</i>	2 - 7	0	3,0 – 4,8	<i>Nei</i>
<i>Spirometri*</i>	3-5 min	-	-	-
1	4	4	4,8	Ja
2	1	6	4,8	Ja
3	1	8	4,8	Ja
4	1	10	4,8	Ja
5	1	12	4,8	Ja
6	1	14	4,8	Ja
7	1	16	4,8	Ja
8	1	18	4,8	Ja
9	1	20	4,8	Ja
10	1	20	4,8	Ja
11	1	20	5,3	Ja
12	1	20	5,8	Ja
13	1	20	6,3	Ja
14	1	20	6,8	Ja
15	1	20	7,3	Ja
16	1	20	7,8	Ja
17	1	20	8,3	Ja
18	1	20	8,8	Ja
19	1	20	9,3	Ja
20	1	20	9,8	Ja
21	1	20	10,3	Ja

## Testprotokoll på tredemølle (alder $\geq$ 55 år)

### Modifisert Balke protokoll

Trinn	Antall minutter	Stigningsgrad (%)	Hastighet (km/t)	VO2 måling
<i>Tilvenning</i>	2 - 7	0	2,0 – 4,0	<i>Nei</i>
<i>Spirometri</i>	2-5			
1	4	4	3,8	Ja
2	1	6	3,8	Ja
3	1	8	3,8	Ja
4	1	10	3,8	Ja
5	1	12	3,8	Ja
6	1	14	3,8	Ja
7	1	16	3,8	Ja
8	1	18	3,8	Ja
9	1	20	3,8	Ja
10	1	20	3,8	Ja
11	1	20	3,8	Ja
12	1	20	4,3	Ja
13	1	20	4,8	Ja
14	1	20	5,3	Ja
15	1	20	5,8	Ja
16	1	20	6,3	Ja
17	1	20	6,8	Ja
18	1	20	7,3	Ja
19	1	20	7,8	Ja
20	1	20	8,3	Ja
21	1	20	8,8	Ja