

Et års forløp av fatigue etter postoperativ strålebehandling hos norske brystkreftpasienter

– en sammenligning med normalpopulasjonen



Av Randi Johansen Reidunsdatter,
førsteamanuensis,
Institutt for helsevitenskap,
Norges tekniske-
naturvitenskapelige
universitet (NTNU)



Heidi Knobel,
overlege,
Kreftklinikken, St.Olavs Hospital,
Trondheim, førsteamanuensis II,
Institutt for kreftforskning og
molekylær medisin, NTNU

Forbedringer i medisinsk behandling og stråleteknikker har ført til at stadig flere overlever brystkreft. Det betyr samtidig at flere lever med en risiko for fatigue og andre potensielle seneffekter. Fatigue beskrives som en følelse av trøtthet, kraftløshet og mangel på energi og rapporteres som et plagsomt symptom både under og etter kreftbehandlingen. Pasienter med fatigue har ofte redusert livskvalitet, og klarer i mindre grad å delta i et sosialt liv og i arbeidsliv.

Forskning avslører at det er store variasjoner i andelen pasienter som rapporterer fatigue etter behandlingen, og likeså variasjoner i varigheten på dette symptomet.^{1,2} Studier har vist at pasienter som har fått kjemoterapi, eller både kjemoterapi og strålebehandling, kan være mer disponert for en vedvarende fatigue.^{3,4} Personer med depresjon eller psykososiale problemer har en større sannsynlighet for å utvikle fatigue.⁵ Kroniske sykdomstilstander, slik som hjerte-, kar- og lungelidelser, diabetes og revmatiske sykdommer, er også ledsaget av fatigue.^{6,7}

For å kunne vurdere fatigue hos kreftpasienter og de som har overlevd kreft, er det nyttig å sammen-

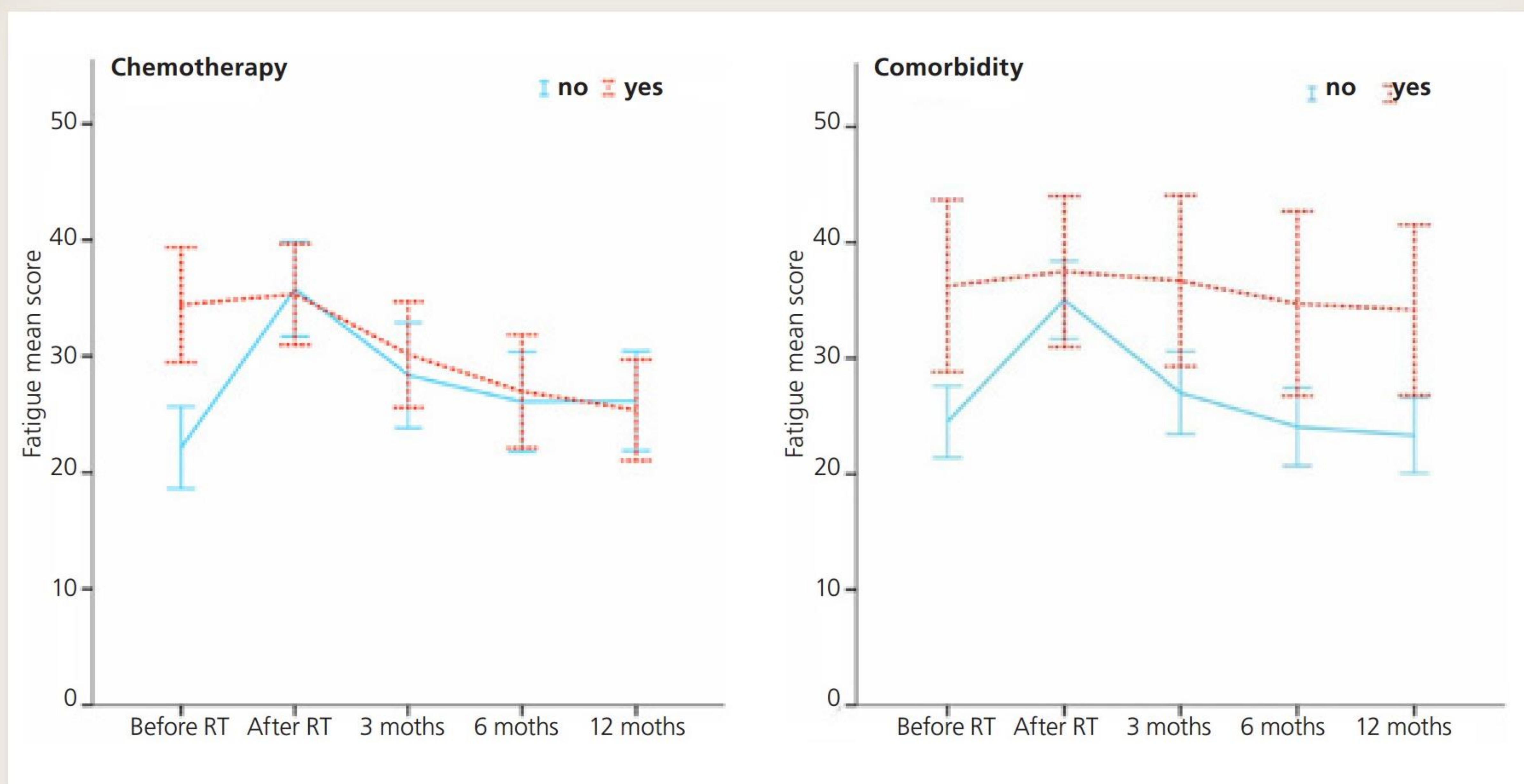
ligne med forekomsten av fatigue i en populasjon som ikke har hatt kreft. Det er derfor blitt vanlig å utvikle såkalte norm- eller referansedata. Normdata er basert på en undersøkelse som måler de samme symptomene (blant annet smerte og fatigue) i et representativt utvalg av normalbefolkningen. Eksempelvis er det normdata på det kreftspesifikke livskvalitetsskjemaet European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) i både den norske,⁸ danske, svenske og tyske normalbefolkningen.

Det er store variasjoner i både studiedesignet, inklusjonskriteriene, måleinstrumentene og endepunktene. Det kan forklare mangelen på konsistente funn i den rapporterte andelen av fatigue og de ulike nivåene og forløpene av det. Det gjør det også vanskelig å sammenligne studiene.

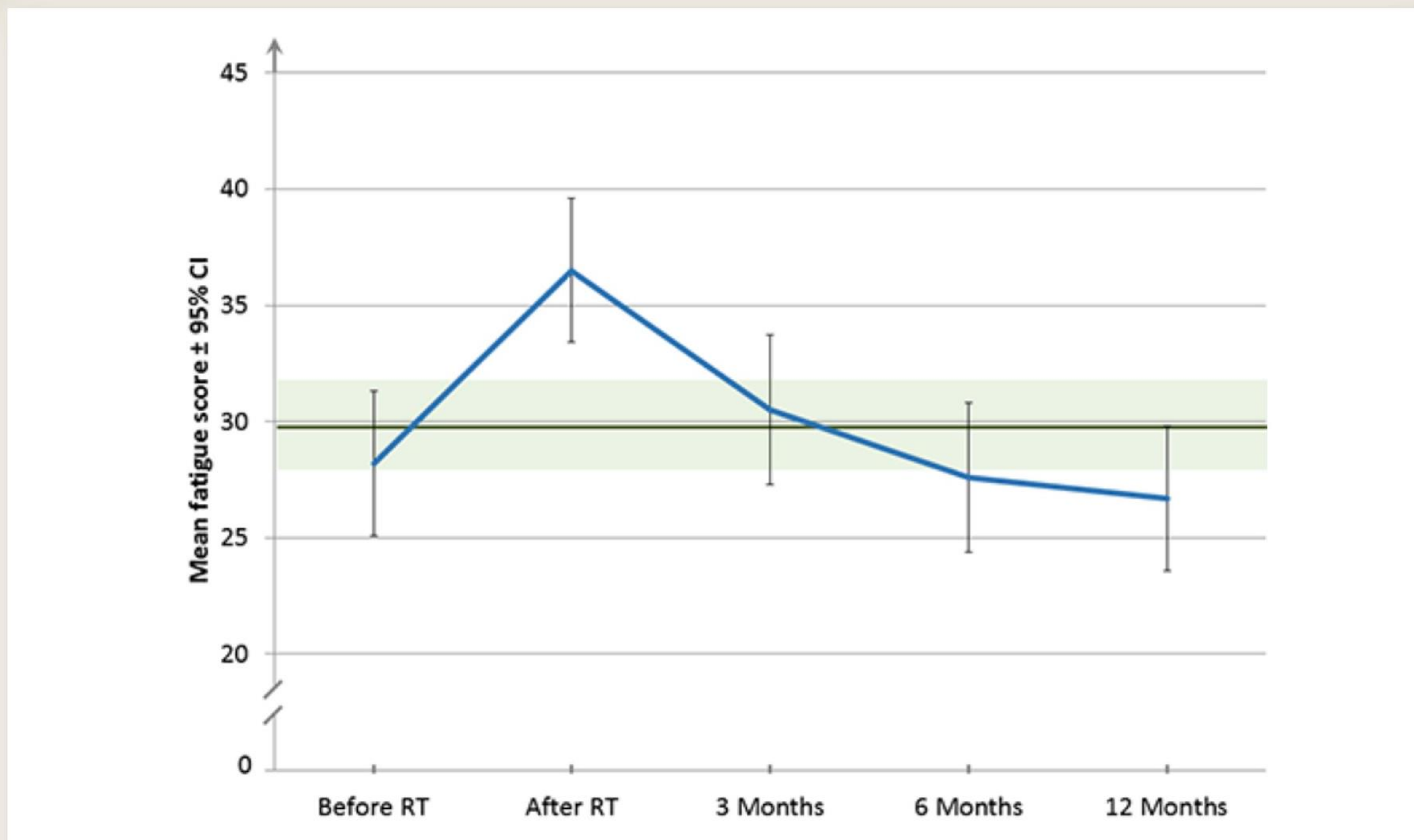
Forløpet av fatigue under kreftbehandlingen vil ofte variere. Kjemoterapi er sterkere assosiert med både utviklingen av og en mer uttalt fatigue, enn strålebehandling. De fleste studiene av fatigue er derfor gjort i forbindelse med kjemoterapi, og færre i forbindelse med strålebehandling. Få, eller ingen,

Figur 1

Nivået og forløpet av fatigue gjennom det første året etter strålebehandlingen, hos pasienter med/uten tilleggsbehandling med kjemoterapi og med/uten komorbiditet

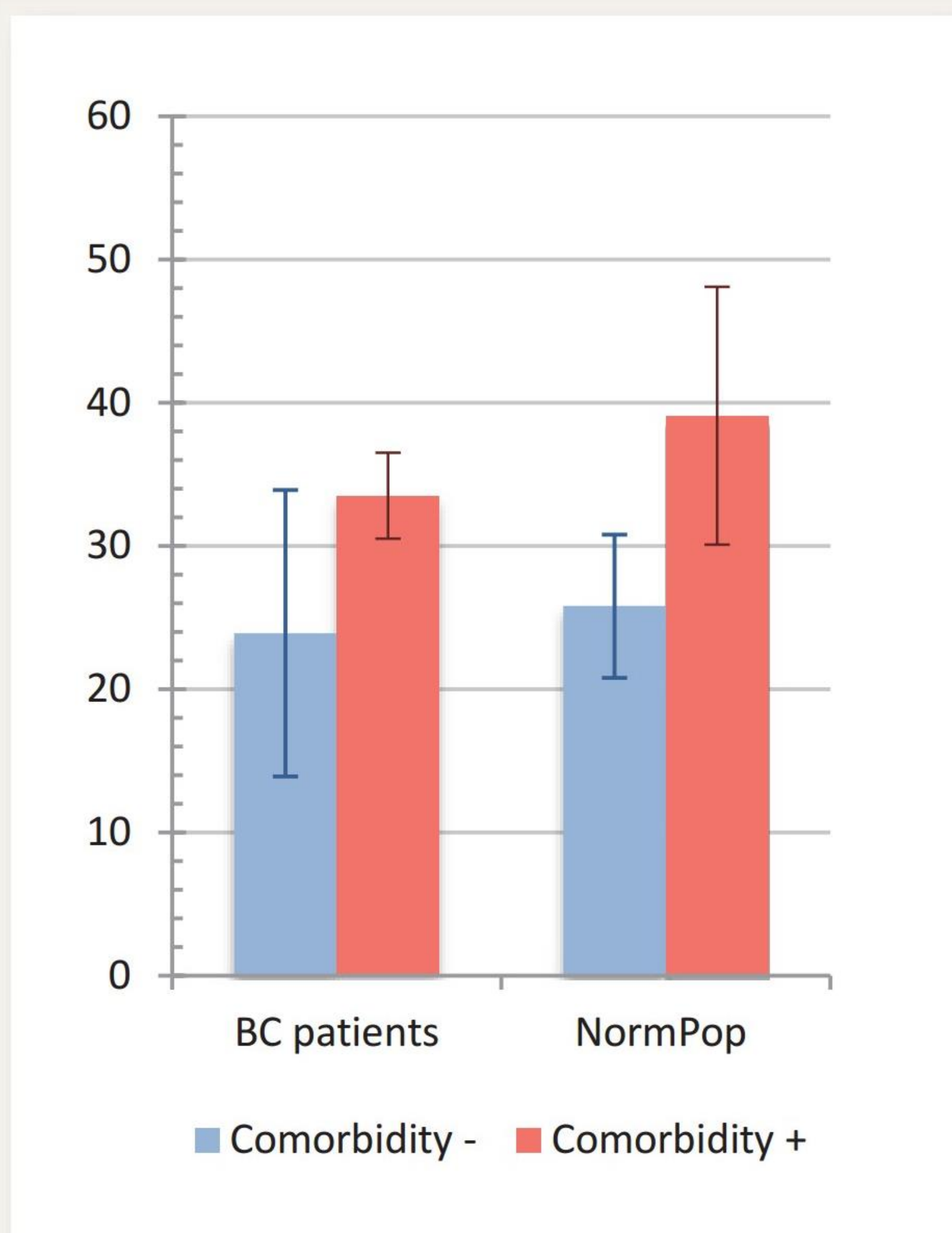
**Figur 2**

Nivået og forløpet av fatigue hos brystkreftpasientene gjennom det første året etter behandlingen, sammenlignet med den norske normalpopulasjonen



Fatigue i normalpopulasjonen (grønt område) er kun et tverrsnittsmål. Den mørkegrønne linjen representerer det gjennomsnittlige nivået av fatigue, og det lysegrønne området representerer 95 prosent CI.

Figur 3



Nivået av fatigue hos brystkreftpasientene det første året etter strålebehandlingen sammenlignet med normalpopulasjonen, begge med og uten komorbiditet.

studier er utført på pasientene som kun får endokrin behandling.

I en norsk studie utført ved St. Olavs Hospital, Universitetskehuset i Trondheim, undersøkte vi i hvilken grad omfanget av strålebehandlingen (lokal/lokoregional) påvirket nivået og forløpet av fatigue, både gjennom strålebehandlingen og det første året etterpå. Vi undersøkte både ut fra strålebehandling alene, og i kombinasjon med kjemoterapi og/eller endokrin behandling. Videre sammenlignet vi nivået av fatigue hos brystkreftpasientene et år etter behandlingen, med fatigue i den generelle norske befolkningen.⁹

Pasienter og metode

Pasientene som var foreskrevet en postoperativ strålebehandling i perioden 2007-2008 ble fortløpende inkludert (n=250), som et ledd i en større klinisk oppfølging av seneffektene etter brystkreft. Den behandlingsrelaterte og kliniske bakgrunnsinformasjonen, inklusiv komorbiditet (hjerte- og lungesykdom, diabetes, depresjon), ble samlet inn under legekonsultasjonene ved inklusjonen. Pasientkarakteristikene er angitt i tabell 1.

Fatigue ble målt med subskalaen til det veletablerte spørreskjemaet EORTC QLQ C30, med spørsmålene om tretthet, svakhet og mangel på energi. Svaralternativene rangeres fra én (ikke i hele tatt) til fire (i stor grad). Fatiguescoren ble kalkulert i henhold til EORTCs scoremanual og overført til en skala fra én til hundre, hvor en høyere score angir mer fatigue. En endring på skalaen fra fem til ti er regnet som liten, men betydningsfull. Fra ti til 20 regnes som moderat, og over 20 er en stor endring. Målingene ble gjort før strålebehandlingen, like etter strålebehandlingen ble avsluttet, samt etter tre, seks og tolv måneder.

Tilsvarende data fra den generelle norske populasjonen ble samlet inn i en tidligere undersøkelse.⁸ Komorbiditet var selvrapportert og inkluderte spørsmål om kardiovaskulær- og lungesykdom samt diabetes. Utvalget ble aldersjustert og personene med kreft ble ekskludert, noe som gav 652 evaluerbare respondenter. Endringene i fatigue hos pasientene ble analysert med statistiske metoder for repeterte og avhengige data (LMM). Sammenligningen av fatiguenivået deres i forhold til normalpopulasjonen ble analysert med Ancova, og justert for alder og komorbiditet.

Tabell 1
Kliniske egenskaper til pasientene (N = 250)

	All patients N=250 (%)	CT-RT patients N=104 (%)	RT patients N=146 (%)
Surgery***			
BCS	181 (72)	56 (54)	125 (86)
Mastectomy	69 (28)	48 (46)	21 (14)
Chemotherapy (CT), total	104 (42)		
FEC60	56 (22)	56 (54)	
FEC100	27 (11)	27 (26)	
FEC/Taxanes	19 (8)	19 (18)	
Others	2 (1)	2 (2)	
Neoadjuvant CT	24 (9)	24 (23)	
Adjuvant CT	80 (32)	80 (77)	
Radiotherapy***			
local	167 (67)	47 (45)	120 (82)
locoregional	83 (33)	57 (55)	26 (18)
Hormonal therapy, total**	137 (55)	68 (65)	69 (47)
Tamoxifen	114 (46)	56 (54)	58 (40)
Aromatase	23 (9)	12 (11)	11 (7)
Herceptin***	34 (14)	34 (33)	0 (0)
T-stage:**			
T0 (Tis)	20 (8)	0 (0)	20 (14)
T1	165 (66)	63 (61)	102 (70)
T2	49 (20)	27 (26)	22 (15)
T3-4	16 (6)	14 (7)	2 (1)
N-stage: **			
N0	175 (70)	56 (54)	119 (82)
N1	61 (24)	37 (36)	24 (16)
N2-3	13 (5)	11(10)	2 (1)
not accomplished	1 (0.5)	---	1 (1)
Histology**			
IDC	195 (78)	87 (84)	108 (74)
ILC	25 (10)	12 (12)	13 (9)
DCIS	23 (9)	0 (0)	19 (13)
Others	11 (4)	5 (5)	6 (4)
ER***			
positive	190 (76)	69 (66)	121 (83)
negative	40 (16)	35 (34)	5 (3)
not accomplished	20 (8)	---	20 (14)
PgR***			
positive	133 (53)	41 (39)	92 (63)
negative	95 (38)	61 (59)	34 (23)
not accomplished	22 (9)	2 (2)	20 (14)
HER2***			
positive	49 (19)	36 (35)	13 (9)
negative	177 (71)	67 (64)	110 (75)
not accomplished	24 (10)	1 (1)	23 (16)
Comorbidity	59 (24)	23 (22)	36 (28)
Age, mean year (SD)***	58 (10)	52 (8)	63 (8)

RT, radiotherapy; CT-RT, chemotherapy and radiotherapy, IDC- invasive ductal carcinoma; ILC, invasive lobular carcinoma; DCIS, ductal carcinoma in situ; HER 2, Human Epidermal growth factor Receptor 2; ER, estrogen, receptor; PgR, progesterone receptor; FEC, 5-Fluorouracil, Epirubicine, Cyclophosphamide; a DCIS in 18 of these patients.



Tabell 2

Demografiske egenskaper til pasientene og til normalpopulasjonen (NormPop)

	Patients N=245 (%)	NormPop N=652 (%)
Age***		
Mean year (SD)	57.8 (9.1)	52.2 (14.1)
Age categories		
30 – 39	8 (3)	153 (24)
40 – 49	33 (14)	143 (22)
50 – 59	87 (36)	138 (21)
60 – 69	99 (40)	125 (19)
70 – 79	18 (7)	93 (14)
Comorbidity**a	56 (23)	207 (32)
Marital status***		
Married / cohabited	186 (77)	413 (63)
Single / widow	56 (23)	239 (37)
Missing	3 (1)	
Educational level		
Elementary school	145 (59)	437 (68)
High school	34 (14)	67 (10)
College / university	63 (26)	138 (21)
Missing	3 (1)	10 (1)
Employment status**b		
Working / student	118 (48)	363 (56)
Stay-at-home	3 (1)	63 (10)
Unemployed	--	19 (3)
On sick leave / insured	70 (29)	68 (10)
Retirement pension	52 (21)	111 (17)
Missing	2 (1)	28 (4)

a Comorbidity were registered by the oncologist in patients, and by self-report in NormPop. b Employment status in BC-sample registered at T5 (12 months after RT). *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$.

Resultater og diskusjon

Det gjennomsnittlige nivået av fatigue økte signifikant gjennom strålebehandlingen for den totale pasientgruppen. Etter seks måneder hadde fatiguenivået imidlertid flatet ut, og var på samme nivå som før behandlingen. Vi fant ingen forskjell i hverken nivået eller forløpet av fatigue hos pasientene som hadde fått lokal versus lokoregional bestråling - heller ikke hos de med og uten endokrin behandling. Derimot fant vi en signifikant forskjell i forløpet av fatigue mellom pasientene med og uten kjemoterapi. Dette skyldes sannsynligvis at pasientene hadde fått kjemoterapi før oppstarten med stråling, og hadde derfor et økt fatiguenivå ved starten av strålebehandlingen. Allerede etter tre måneder jevnet nivået seg ut, og forble uforandret mellom gruppene (figur 1).

Det rapporteres ulikt om hvorvidt pasienter behandlet med både kjemoterapi og stråling har en mer

vedvarende fatigue, enn de som kun har fått strålebehandling. Fatigue kan ha både en fysisk (trøtthet, utmattelse) og en mental (hukommelse, konsentrasjon) dimensjon, og den mentale fatiguen kan være mer langvarig.² I denne studien målte vi kun den fysiske dimensjonen gjennom det første året, men er godt i gang med en åtteårsoppfølging av denne pasientgruppen der vi har utvidet kartleggingen av fatigue.

Komorbiditet var signifikant assosiert med et høyere nivå av fatigue, uavhengig av typen behandling som pasientene hadde fått. Pasientene med komorbiditet (23 prosent) hadde et stabilt høyere nivå av fatigue. Det endret seg ikke vesentlig gjennom strålebehandlingen, noe som kan forklares med «response-shift». Det er en slags tilvenning til flere plager, slik at ytterligere behandling ikke føles like belastende.⁵

Fra tre måneder etter behandling fant vi overraskende nok ikke noen signifikant forskjell i fatigue-nivået mellom pasientene og normalpopulasjonen (figur 2). Hvis mønsteret kan tilskrives at det er få langtidseffekter av moderne behandling, er dette gledelig. Fatigue i det norske normmaterialet er høyere enn i sammenlignbare land (Sverige, Danmark, Tyskland),¹⁰ og vi kan mistenke en utvalgsbias her.

Effekten av komorbiditet på fatigue illustreres i figur 3. Vi finner større forskjeller i fatigue mellom personer med og uten komorbiditet, enn mellom pasienter og normalpopulasjon. Fatigue er i tillegg sterkt asso-

siert til andre plager, slik som søvnvansker og depresjon.¹¹ Tiltakene for å redusere omfanget og varigheten av fatigue krever derfor en bred tilnærming. Vi må kjenne til det naturlige forløpet av fatigue. Hvordan var pasienten før hun ble syk? Har kreftbehandlingen forårsaket organskader som gir fatigue? Det er viktig med en adekvat utredning og behandling av komorbide lidelser som forsterker symptomet. Videre er det å optimalisere ernæring, søvn, aktivitet/hvile, og medikamentbruk viktige tiltak for å redusere fatigue.¹¹ Regelmessig fysisk aktivitet har i flere studier vist å redusere både fysisk og mental fatigue hos de som overlever kreft.¹² ■

KONKLUSJON

Omfanget av stråling, kjemoterapi eller endokrin behandling påvirket ikke nivået av fatigue gjennom det første året etter strålebehandlingen for brystkreft. Forløpet av fatigue gjennom dette første året var avhengig av om pasientene hadde fått kjemoterapi, og om de hadde en eller flere andre kroniske sykdommer. Bortsett fra rett etter avsluttet strålebehandling, fant vi ingen forskjeller i fysisk fatigue mellom brystkreftpasientene og den norske normalpopulasjonen. Komorbiditet framstod som den viktigste faktoren til et økt nivå av fatigue. Den kliniske tilnærmingen for å redusere fatigue må derfor være bred og multidimensjonal.

Referanser

1. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008;112:5-13.
2. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv* 2012 Mar;6(1):11-19.
3. Jacobsen PB, Donovan KA, Small BJ, Jim HS, Munster PN, Andrykowski MA. Fatigue after treatment for early stage breast cancer: a controlled comparison. *Cancer* 2007;110:1851-1859.
4. Goedendorp MM, Andrykowski MA, Donovan KA, Jim HS, Phillips KM, Small BJ et al. Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* 2011.
5. Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C, Jacobsen PB. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* 2010;116:5740-5748.
6. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of Life Research* 2004;13:283-298.
7. Fossa SD, Hess SL, Dahl AA, Hjermstad MJ, Veenstra M. Stability of health-related quality of life in the Norwegian general population and impact of chronic morbidity in individuals with and without a cancer diagnosis. *Acta Oncol* 2007;46:452-461.
8. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ-C30 (+ 3). *J Clin Oncol* 1998;16:1188-1196.
9. Reidunsdatter RJ, Rannestad T, Frengen J, Frykholm G, Lundgren S. Early effects of contemporary breast radiation on health-related quality of life - Predictors of radiotherapy-related fatigue. *Acta Oncologica* 2011;50:1175-1182.
10. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 2001;37:1331-1334.
11. Jain S, Boyd C, Fiorentino L, Khorsan R, Crawford C. Are there efficacious treatments for treating the fatigue - sleep disturbance - depression symptom cluster in breast cancer patients? A Rapid Evidence Assessment of the Literature (REAL©). *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015 Sep 2;7:267-291.
12. Steindorf K, Schmid ME, Klassen O, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol* 2014 Nov; 25(11):2237-2243.