

Kronisk tretthet etter brystkreftbehandling

Et litteraturstudium

Øyunn Kleiven



Medisinsk Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

1. mars 2010

Innhold

INNHOOLD	2
INNLEDNING	3
1. BAKGRUNNSMATERIALE	4
2. MÅL FOR STUDIEN.....	6
3. HOVEDDEL	7
OMFANGET AV CRF	7
LIVSKVALITET OG CRF.....	13
TEORIER OM PATOFYSIOLOGIEN BAK CRF	14
<i>Cytokiner og proinflammatoriske prosesser.....</i>	<i>15</i>
<i>Hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen og kortisol.....</i>	<i>16</i>
<i>Genetiske årsaker</i>	<i>17</i>
<i>Søvnforstyrrelser</i>	<i>17</i>
<i>Serotonin dysregulering.....</i>	<i>18</i>
<i>Muskel-metabolisme og ATP dysregulering.....</i>	<i>18</i>
<i>Vagus aktivering.....</i>	<i>18</i>
<i>Anemi og kakeksi.....</i>	<i>18</i>
<i>Depresjon</i>	<i>19</i>
<i>Andre tilstander med kronisk tretthet</i>	<i>20</i>
MULIG Å BEHANDLE?	20
<i>Non-farmakologisk behandling</i>	<i>21</i>
<i>Farmakologisk behandling.....</i>	<i>22</i>
4. KONKLUSJON.....	24
KILDELISTE.....	26

Innledning

Som legestudent ved Universitetet i Oslo skal man skrive en større oppgave hvor man enten presenterer resultater fra egen forskning eller sammenfatter nyere forskning innen et spesifikt forskningsområde. Selv har jeg tatt interesse for onkologi og ønsket å skrive om kreftforskning. Det er satt av 12 uker totalt for arbeid med denne oppgaven.

Jeg vil rette en stor takk til Erik Wist, veileder for denne oppgaven. Erik Wist er leder for brystkreftsenteret ved Ullevål sykehus og er knyttet til Universitetet i Oslo.

I denne oppgaven har jeg sammenfattet viktig forskning om kronisk tretthet etter brystkreftbehandling. Dette er stort problem for mange lenge etter at deres cancersykdom er helbredet. Jeg håper for deres skyld at forskningen innen dette området kan hjelpe dem til å leve mer normale liv.

Øyunn Kleiven

Oslo, 2010

1. Bakgrunnsmateriale

I 2008 fikk 2753 kvinner og 21 menn diagnosen brystkreft i Norge i følge kreftregisteret [1]. Statistikken viser at brystkreft er et økende problem. I perioden 1954-58 var det i gjennomsnitt 868 nye tilfeller per år. I perioden 2004-08 ble det i gjennomsnitt diagnostisert 2770 nye tilfeller – 3,2 ganger så mange.

Kvinner har en akkumulert risiko for å få brystkreft ved 75 års alder på 8,1. Lungekreft er den kreftformen som er nærmest på statistikken, med en akkumulert risiko på 3,1.

De fleste som rammes er over 50 år. Kun 4,5 % av nye tilfeller inntrådte hos kvinner under 40 år i perioden 2004-08. Brystkreft er i hovedsak et vestlig problem: Tall fra 2006 viste at USA hadde en rate på 123,0/100 000 [2] mot kun 16,5/100 000 i Sentral-Afrika [3]. Norge hadde en forekomst på 74,7/100 000. Også innad i Norge finnes store forskjeller. I Vestfold er det en rate på 89,0/100 000, mot en rate på 59,4/100 000 i Aust-Agder [1].

I 2007 døde 662 kvinner og 4 menn av brystkreft i Norge. Stadielinndelingen av cancersykdommen er sterkt avgjørende for prognosen. Dersom sykdommen er begrenset til brystet (stadium 1), er fem-års-overlevelsen i følge statistisk sentralbyrå 95,4 % i perioden 2004-2008. Dersom fjerne metastaser foreligger ved diagnosetidspunkt (stadium 4) er fem års overlevelse 17,8 %.

Behandlingen av brystkreftpasienter i Norge er delt inn i forebygging, diagnostisering, behandling og oppfølging. Som en del av tidlig diagnostikk, har vi i Norge mammografiscreening av alle kvinner mellom 50 og 69 år hvert 2. år. Dette er en røntgenundersøkelse som kan finne suspekterte forandringer i brystene før de blir klinisk åpenbare, og på den måten sørge for at behandlingen kan starte opp på et tidligere stadium, og derved gi kvinnen en bedre prognose. For kvinner med særskilt risiko for brystkreft (familiehistorie for brystkreft) anbefales mammografi hvert år fra 30 års alder. For kvinner med påvist genfeil (BRCA 1 eller 2) anbefales årlig MR undersøkelse av brystene fra 25 års alder.

Diagnostikk av en kul i brystet eller andre symptomer på mulig cancer mammae består av å sende kvinnen til et brystdiagnostisk senter for ”trippeldiagnostikk”; klinisk undersøkelse,

mammografi (ev. også ultralyd og MR) og finnåls aspirasjonscytopologi (FNAC). Behandling kan inkludere kirurgi, strålebehandling, kjemoterapi og hormonterapi.

I oppfølgingen av brystkreftpasienter etter behandling er en av de vanligste klagene en følelse av utmattelse. I litteraturen betegnes denne følelsen som ”cancer related fatigue” (CRF). CRF er hos enkelte pasienter et tidlig symptom på kreftsykdom, og et vedvarende problem under og etter behandling. CRF karakteriseres av en følelse av tretthet, svakhet og mangel på energi. Denne følelsen skiller seg fra ”normal” tretthet ved at den ikke bedres nevneverdig etter hvile eller søvn. Mulige patofysiologiske mekanismer bak CRF vil diskuteres senere i oppgaven.

2. Mål for studien

I denne studien ønsker jeg å sette søkelyset på den vedvarende trettheten enkelte pasienter opplever etter å ha gjennomgått behandling for brystkreft. Denne trettheten vedvarer hos noen pasienter i årevis etter avsluttet behandling. Jeg ønsker å gjennomgå litteraturen på dette feltet med tanke på å finne ut omfanget av problemet. Jeg ønsker også å kartlegge de viktigste teoriene om patofysiologien bak fenomenet, samt litt om hvilke konsekvenser dette symptomet har både for pasienten og pasientens livskvalitet, for pårørende og for samfunnet. Jeg ønsker også å diskutere mulige former for behandling som har vært utprøvd, eller er under utprøving.

Til slutt i oppgaven vil jeg prøve å sammenfatte noen av de viktigste poengene med utgangspunkt i hvordan man som kliniker bedre kan forholde seg til dette symptomet.

3. Hoveddel

Omfanget av CRF

Cancer-related fatigue (CRF) er for noen et tidlig symptom på kreftsykdom. Under kreftbehandling, da spesielt ved kjemoterapi og stråleterapi, opplever nesten alle pasienter CRF. For et ukjent antall av pasientene vedvarer CRF i måneder og til og med år etter avsluttet behandling.

Prevalensen av CRF varierer i studier med henhold på type cancer-sykdom, type behandling pasientene har vært gjennom, pasientenes alder, og studienes metoder. En aggressiv behandling (strålig og kjemoterapi) gir i noen studier større sannsynlighet for vedvarende CRF. Forskning innen CRF har også hatt nær tilknytning til psykiatrien, og mange studier legger stor vekt på depresjon og søvnforstyrrelser i sitt tallmateriale. Det antas å være en overrepresentasjon i pasientgruppen med CRF av depresjoner, angst og søvnforstyrrelser[4].

For å finne gode tall for omfanget av CRF for brystkreft er det viktig først å kunne fastslå hvor stor del av populasjonen for øvrig som føler seg kronisk utmattet. Dette er gjort i de fleste av studiene som refereres, og noen av disse er norske. For å konkludere med at CRF blant brystkreftpasienter er et problem, bør nivået av utmattelse ligge høyere enn for befolkningen generelt.

Videre er det viktig å ha klart for seg at kronisk tretthet (CRF) måles med forskjellige verktøy i forskjellige studier. Dette gjør at studier innen dette feltet er noe vanskeligere å sammenlikne. Dessuten er kvaliteten på verktøyene varierende. I enkelte studier har man kun brukt intervju spørsmål som ”Har du følt deg unormalt trett de siste 6 månedene?” og liknende. Andre studier har brukt et utvalg av verktøy. Blant de mest brukte verktøyene er SF-36 (tilsvarer RAND-36 Health Survey), Fatigue Questionnaire (FQ) og HADS. Se tabell 1 for mer detaljer rundt disse verktøyene.

Verktøy	Anvendelse	Brukt i kilde
Short Form-36 (SF-36, tilsvarer RAND-36 Health	Brukt som mål på helserelatert livskvalitet. Består av 8 subskalaer: Fysisk helse, rollebegrensninger	6, 7, 9

Survey)	grunnet fysiske problemer, rollebegrensninger grunnet emosjonelle problemer, kroppslig smerte, sosial funksjonsevne, mental helse, vitalitet og generell helseoppfattelse.	
The Fatigue Questionnaire (FQ)	Består av 13 spørsmål hvorav 11 omhandler prevalens og intensitet av fatigue i forhold til sist gang pasienten følte seg frisk. 7 spørsmål omhandler fysisk fatigue, 4 omhandler mental fatigue.	6, 7
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Mye brukt innen onkologi og gir nyttig informasjon om livskvalitet. Består av 14 spørsmål, 7 på angst og 7 på depresjon.	6, 7
Fear of Recurrence Scale	I Bower et al. [9] brukte man en forkortet versjon av denne for å anslå studiedeltakernes frykt for tilbakefall.	9
Cancer-Related Stress: Impact of Event Scale (IES)	Brukt for å anslå virkningen av en viktig hendelse, her kreftdiagnosen. Består av 15 spørsmål som omhandler "intrusion" (inntrengen) og unngåelse.	7
Brief Sexual Function Inventory	Omhandler menns seksualfunksjon. 11 spørsmål angående seksdriv/lyst, ereksjon, ejakulasjon og problemvurdering.	7
Eysenck Personality Questionnaire	I studien til Orre et al [7] ble det brukt en forkortet versjon med 18 spørsmål, 6 spørsmål angående extroversjon, neurotisme og psykotisme. Dette for å kartlegge personlighetstrekk hos studiedeltakerne.	7
Clinical Interview Schedule (CIS-R)	Består av 14 deler som omhandler individuelle psykiatriske symptomer inkludert fatigue, depresjon, angst og søvnforstyrrelser. Symptomene kartlegges	8

	med frekvens, varighet og alvorlighet.	
Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D)	Består av 20 spørsmål. Designet for å anslå depressive symptomer i den generelle befolkningen. Gjelder for uken før.	9
Breast Cancer Prevention Trial Symptom Check List	Består av 43 spørsmål angående fysiske og psykologiske symptomer i de seneste 4 ukene.	9
Brief Fatigue Inventory (BFI)	Består av 9 spørsmål angående alvorligheten av fatigue på studietidspunktet og til vanlig, samt hvordan fatigue påvirker normal aktivitet.	10
Beck Depression Inventory	Evaluerer 21 symptomer på depresjon.	10, 11
The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)	Består av 30 spørsmål angående helse relatert livskvalitet hos kreftpasienter, fordelt på funksjon, symptom og livskvalitet.	10, 11
The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Modul	Omhandler spesifikke symptomer av brystkreftbehandling og deres innvirkning på funksjon, selvbilde, seksuell liv med mer.	10
Self-Observation List	Brukt av Servael et al [11]. Pasientene fylte ut et selvregistreringskjema hver dag i 12 dager. Her ble rapportert om alvorligheten av fatigue, søvnkvalitet, aktivitetsnivå og arbeidstimer i- og utenfor huset.	11
Checklist Individual Strength (CIS-fatigue)	Består av 20 spørsmål som omhandler alvorligheten av fatigue, konsentrasjon, motivasjon og fysisk aktivitet.	11

The Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI)	Måler angst.	11
Rosenberg Self-Esteem Scale (RSE)	Måler selvrespekt/selvbilde.	11
Groninger Sleep Quality Scale	Består av 14 spørsmål som omhandler problemer med å sovne, urolig søvn, tidlig oppvåkning og generell søvnkvalitet. Svarene er ja/nei.	11

Tabell 1: Oversikt over hvilke verktøy som har blitt brukt i de forskjellige studiene som er referert til videre.

Forlenza et all. brukte det svenske tvillingregisteret for å finne sammenheng mellom CRF og diagnose ved å lete blant pasienter registrert i det svenske kreftregisteret [5]. Undersøkelsen viste at pasienter med gjennomgått cancersykdom opplevde signifikant mer tretthet enn befolkningen generelt, med vedvarende tretthet over 6 måneder for 19,4 % av pasientene i kreftregisteret, mot 15,4 % i befolkningen generelt. ($P=0,0004$, 95 % CI). Verktøyet som ble brukt for å vurdere graden av tretthet var intervju med spørsmålene: Har du følt deg unormalt trett de siste 6 månedene? Positivt svar førte til noen oppfølgende spørsmål om varigheten og alvorlighetsgraden av trettheten. De konkluderte med at lunge- og prostatakarsinomer gir høyest sannsynlighet for CRF av mer enn 6 måneders varighet. I studien var det imidlertid kun 22 pasienter med lungecarcinom, og 46 med prostatacarcinom. I alt undersøkte forfatterne 30 525, hvorav 1 103 var oppført i det svenske kreftregisteret med 1 eller flere typer kreft

Loge skrev i 1999 en doktorgradsavhandling som blant annet tok opp CRF hos pasienter med gjennomgått Hodgkin's sykdom og i den generelle norske befolkningen [6]. Han fant ved bruk av FQ (se tabell 1) om lag 11 % fatigue i den generelle norske befolkningen. Han fant fatigue jevnt distribuert over alle aldersgrupper, men at unge kvinner var rammet noe hyppigere enn unge menn (under 39 år). Mest fatigue fant han blant de lavere sosiale klasser, da spesielt hos personer uten arbeid, personer som mottok trygd og de med dårligst fysisk helse. Totalt inkluderte Loge 3500 voksne trukket tilfeldig fra nasjonalregisteret, hvorav 2323 returnerte spørreskjemaet.

I sitt arbeid med overlevende Hodkin's sykdom-pasienter (HSP) fant Loge at om lag 26 % rapporterte om fatigue. Han fant økt fatigue ved økt alder, men ingen kjønnsforskjeller. Typen behandling pasientene hadde vært gjennom, så ikke ut til å ha noen betydning. Pasientene med mer alvorlig sykdom (IB/IIB) så imidlertid ut til å ha mer fatigue enn de med mindre alvorlig sykdom.

I en norsk artikkel av Orre IJ et al. beskrives forholdet mellom CRF blant overlevende etter testikkelcancer sammenliknet med den generelle norske befolkningen [7]. De bruker ulike spørreskjema, inkludert FQ, SF-36, HADS, Cancer Related Stress: Impact of Event Scale, Brief Sexual Function Inventory og Eysenck Personality Questionnaire (se tabell 1). 1431 pasienter som hadde overlevd testikkelcancer ble inkludert i undersøkelsen. I gjennomsnitt var det 11 år siden disse hadde avsluttet behandling. Som sammenlikningsgrunnlag ble det undersøkt 1080 menn fra den generelle norske befolkningen. Mennene var mellom 18-70 år, og sammenlikningsgruppa ble aldersjustert i henhold til cancerpasientene. Forskerne i denne studien fant at 17,1 % av testikkelkreft-pasientene rapporterte fatigue. Blant sammenlikningsgruppa fant man kronisk generell fatigue hos 9,7 %.

I en epidemiologisk studie fra Storbritannia av Watanabe et al. prøvde man å finne prevalensen av generell kronisk fatigue i normalbefolkningen [8]. Forskerne brukte Clinical Interview Schedule. Resultatet i denne studien var at 15,0 % av den generelle befolkning hadde kronisk generell fatigue. Forskerne fant videre en sammenheng mellom fysisk sykdom og fatigue og psykisk sykdom og fatigue.

Man kan på bakgrunn av disse studiene anta at for befolkningen generelt ligger nivået av fatigue på mellom 9,7 – 15,4 %. Dersom man kun fokuserer på de to norske studiene, ligger nivået mellom 9,7 – 11 % i den generelle norske befolkningen. De to norske studiene har brukt de samme verktøyene i sitt arbeid, og burde derfor også være sammenliknbare. I studien til Orre et al. undersøker man imidlertid på testikkelcancer, og har altså ikke tatt med den kvinnelige delen av populasjonen, som jo ville vært den mest interessante i forbindelse med sammenlikning av CRF hos brystkreftpasienter.

Blant brystkreft-pasienter har det blitt utført en større longitudinal studie som fulgte opp 763 pasienter i fem år for å anslå størrelsesordenen av CRF [9]. 35 % av pasientene rapporterte CRF 1-5 år etter behandlingsslutt, 34 % rapporterte CRF 5 – 10 år etter behandlingsslutt. 21 % rapporterte CRF ved begge undersøkelsespunktene.

I denne studien fant man at pasienter som led av depresjon og kardiovaskulær sykdom hadde større risiko for også å rapportere om CRF. Pasienter som hadde gjennomgått både kjemoterapi og stråling var signifikant noe mer plaget av CRF enn dem som kun hadde gjennomgått enkeltbehandling. Verktøyene som ble brukt i denne studien var SF-36, Center for Epidemiological Studies – Depression scale (CES-D) og Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist. Pasientene svarte også på demografiske og behandlingsrelaterte spørsmål. For å anslå CRF ble det i denne studien lagt spesielt vekt på sub-skalaen ”vitalitet” av SF-36, og forfatterne hevder at resultatene fra denne sub-skalaen er sammenlignbare med andre mål på fatigue (spesielt nevnt er Fatigue Symptom Inventory og Multidimensional Fatigue Symptom Inventory). SF-36 er laget på en slik måte at et resultat på 50/100, er ansett som normalt i den generelle befolkningen. I denne sammenhengen var altså pasienter regnet som fatigue-kasus dersom de skåret dårligere enn 50 på ”vitalitet.” Hvorvidt dette er sammenlignbart med FQ og dens cut-off for fatigue-kasus er usikkert.

En studie utført av Soo Hyun Kim et al [10] i Sør-Korea fant moderat til alvorlig fatigue hos i alt 66,1 % av pasientene som hadde gjennomgått brystkreft. 32 % falt inn i gruppa ”alvorlig fatigue.” Studien hadde 1 933 deltakere. Gjennomsnittsalderen var 47,4 år, og for 39,4 % av deltakerne var det over 5 år siden gjennomgått behandling. I denne studien fant man også at 24,9 % av studiepopulasjonen var moderat til alvorlig deprimerte. 21,9 % av studiepopulasjonen led av både CRF og depresjon. I denne studien ble disse spørreskjemaene brukt: Brief Fatigue Inventory, Beck Depression Inventory, The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life (EORTC QLQ-30) og The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer Modul. Denne studien gir en svært høy prosentandel med CRF. Igjen vil det være viktig å vurdere om metodene er sammenlignbare med de andre studiene. Kanskje er det kun dem som faller inn i gruppa ”alvorlig fatigue” som bør regnes som pasienter med CRF. Videre benytter ikke denne studien seg av en kontrollgruppe, noe som gjør kvaliteten på studien dårligere.

I en studie fra Nederland, Servaes et al., [11] fant man at 38 % av kvinnene hadde alvorlig CRF. Dette var en studie med 150 kvinner som hadde hatt brystkreft i gjennomsnitt 29 måneder før studietidspunktet. Man fant ingen sammenheng i denne studien mellom type behandling og antallet med CRF. Man undersøkte også den kvinnelige normalbefolkningen, og fant der en prevalens av kronisk utmattelse på 11 %. I denne studien brukte man en ”Self-

Oberservation List” i 12 dager, ”fatigue severity” på ”Checklist Individual Strength” (CIS-fatigue), Beck Depression Inventory, the Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI), Rosenberg Self-Esteem Scale (RSE) og Groninger Sleep Quality Scale.

En studie av prevalensen av CRF blant norske brystkreftpasienter foreligger pr. dags dato ikke. På bakgrunn av Bower et al. [9], Soo Hyun Kim et al. [10] og Servaes et al. [11] sine studier kan man imidlertid anta at så mange som 38 % av brystkreft-pasienter kan ha tretthet over 6 måneders varighet. Så mange som 21 % kan ha tretthet av en varighet på over fem år [9]. Disse studiene har alle brukt forskjellige metoder, noe som kan være vanskelig. Imidlertid ser man at resultatene er rimelig like, med forbehold om å bruke kun den delen som skårer ”alvorlig fatigue” hos Soo Hyun Kim et al. [10].

Studiene av Loge [6] og Orre et al. [7] er gjort på den norske befolkningen. Disse anslår at man finner mellom 9,7 – 11 % kronisk utmattelse i den generelle norske befolkningen. Det er altså mulig at pasienter som har overlevd brystkreft, er om lag 3 ganger så utsatt til å utvikle kronisk utmattelse som resten av befolkningen.

Livskvalitet og CRF

CRF er et gjennomgripende symptom som affiserer pasienter på mange måter. I en artikkel publisert i år 2000 tok forfatterne Curt, Beitbart, Cella et al. for seg cancerpasienter som hadde gjennomgått cellegift, og foretok telefonintervju med disse med henhold på å fastslå omfanget av fatigue blant cancerpasientene, og hvilke konsekvenser dette symptomet hadde for funksjon og livskvalitet [12]. I alt fullførte 379 pasienter det 25 minutter lange telefonintervjuet, 79 % av disse var kvinner. Studiedeltakerne hadde gjennomgått forskjellige typer kreft. 40 % av deltakerne i studien hadde sin siste cellegift for mindre enn 2 år før studien, 60 % hadde siste cellegift for mer enn 2 år siden.

Om lag 30 % av de spurte rapporterte om CRF på en daglig basis. Langt flere rapporterte om CRF noe sjeldnere. 91 % av de som opplevde CRF, fortalte at dette hindret dem i å leve et ”normalt” liv.

CRF blir beskrevet av pasientene som nedsatt energi-nivå, nødvendig å roe ned i forhold til vanlig livsutfoldelse (”reduce pace”), en generell følelse av trøtthet og økt behov for søvn/hvile. Det ble funnet at de som opplevde CRF, trengte om lag 2,8 timer ekstra med søvn/hvile per dag. Spesifikke daglige aktiviteter som å spasere, vasking og ryddig i huset,

sosiale aktiviteter og matlaging ble vanskeligere å gjennomføre, og i gjennomsnitt rapporterte pasientene som opplevde CRF, at de kun klarte å gjennomføre 55 % av de daglige aktivitetene de ellers ville klart.

Pasienter med CRF rapporterte at de ofte følte en trang til presse seg selv til å gjøre forskjellige oppgaver (77 %). Videre rapporterte 62 % om nedsatt motivasjon og interesse. 53 % rapporterte om følelser som tristhet, irritabilitet og frustrasjon. Konsentrasjon og hukommelse ble også rapportert noe nedsatt. Symptomene var verre hos yngre enn hos eldre pasienter.

59 % av de spurte hadde en jobb ved diagnosetidspunktet. I telefonintervjuet ble det spurt om CRF, som nå ble rapportert, hadde hatt noen effekt på deres jobbsituasjon. Mange rapporterte endring i arbeidssituasjonen sin, med flere sykedager og ubetalte feriedager. 28 % av de som jobbet tidligere, hadde på studietidspunktet sluttet å jobbe, hovedsakelig grunnet CRF. Mange av disse hadde gått over på uføretrygd. Dette er en amerikansk studie, og disse resultatene kan ikke nødvendigvis overføres til norske forhold. Det kan imidlertid gi et bilde av problemets art. Man anser at evnen til å jobbe er en viktig indikator for livskvalitet.

I studien til Seavers et al. [11] fant man at 38 % av studiepopulasjonen (brystkreftpasienter, sykdomsfrie, i gjennomsnitt 29 måneder etter endt behandling) led av alvorlig CRF. Man undersøkte så hva som kjennetegnet denne gruppa. Man fant da at pasienter med alvorlig CRF, hadde signifikant høyere forekomst av angst og depresjon. 12 % ble anslått å fylle kriteriene til alvorlig depresjon, 2 % kriteriene for en angstdiagnose, og 19 % led av både angst og depresjon. I tillegg fant man høyere forekomst av dårlig selvtillit, agorafobi, somatisering og obsessiv-kompulsiv lidelse blant pasientene med alvorlig CRF. Man fant også reduksjon av daglige aktiviteter i denne gruppen, økt rapportering om søvnproblemer og nedsatt hukommelse.

Man fant også at pasienter med alvorlig CRF mente at de selv hadde liten innvirkning på CRF i forhold til sykdomsfrie brystkreftpasienter som ikke led av alvorlig CRF. De med alvorlig CRF grublet også oftere over sin brystkreft-diagnose, og de tilskrev mye av grunnen til at de var trette til denne grublingen.

Teorier om patofysiologien bak CRF

Flere teorier bak tretthetsfenomenet har blitt foreslått. I denne gjennomgangen vil jeg fokusere på forskningen rundt cytokiner, hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, kortisolforstyrrelser, søvnforstyrrelser, 5-HT neurotransmitter dysregulasjon, afferent vagus aktivering, og forandringer i muskel- og ATP-metabolisme. Jeg vil også gå noe inn på diagnoser av anemi, kakeksi og depresjon. Det er viktig at man i denne sammenhengen tenker at CRF antakeligvis er en blanding av disse ulike forandringene, og at disse går over i hverandre.

Cytokiner og proinflammatoriske prosesser

Det har vært foreslått at cytokiner og proinflammatoriske prosesser danner basisen for CRF. Man tenker seg ved denne teorien at cancer-sykdommen fører til utskillelse av bl.a. IL-1 β , IL-6 og TNF α .

Bower et al. gjorde også en studie i 2002 der man så på 20 kvinner som rapporterte om CRF 3-7 år etter brystkreft sammenliknet med 20 kvinner som ikke rapporterte om tretthet etter sin brystkreft [13]. Fatigue ble fastslått ved bruk av "vitalitet" subskalaen på SF-36. Man fant da forhøyede nivåer av Interleukin-1 reseptor antagonist (IL-1ra), soluble tumor nekrose faktor type II (sTNF-RII) og neopterin hos dem som rapporterte om CRF. Man fant ingen signifikant forhøyet IL-1 β , noe forfatterne begrunner med metoder som muligens var for lite sensitive. Man fant også signifikant lavere serumnivåer av kortisol hos dem med fatigue enn hos kontrollene. I tillegg fant man også at de pasientene som rapporterte om CRF, hadde en lavere prosentandel av NK-celler enn de som ikke rapporterte om CRF. Videre så man at ratioen mellom CD45RO+ og CD45RA+ CD4 T-celler var høyere hos pasienter med fatigue. Disse resultatene forble signifikante også etter å ha kontrollert for livsstilsfaktorer som bla. røyking. Dette funnet har man reproduert i andre studier, som også har funnet andre markører og cytokiner som muligens er med på å forklare mer om patofysiologien bak CRF (blant annet Collado-Hidalgo et al., 2006 [14]).

Orre et al. utgav en studie i 2009 hvor det ble undersøkt hvorvidt man kunne finne endrede nivåer av cytokiner hos menn med CRF etter gjennomgått testikkelcancer [15]. Studien inkluderte 92 med CRF, og en kontrollgruppe på 191 pasienter som hadde gjennomgått testikkelcancer, men ikke hadde CRF. CRF ble anslått ved å bruke FQ. I gjennomsnitt var det 11 år siden cancerbehandling.

I denne studien fant man signifikant høyere nivåer av IL-1ra og C-reaktivt protein (CRP) hos dem med CRF enn dem uten. Ingen signifikant forskjell ble funnet for IL-6, sTNF-R1 eller neopterin. Man så imidlertid at de med CRF, hadde høyere body mass index (BMI), oftere røyket, inntok mer alkohol og oftere var uten jobb enn dem i kontrollgruppa.

Disse studiene har demonstrert flere forandringer i inflammatoriske prosesser hos brystkreftpasienter. Andre studier har imidlertid ikke klart å vise samme sammenheng [16]. En metaanalyse utført i 2007 konkluderte imidlertid at litteraturen som finnes, tyder på at det er en korrelasjon mellom CRF og proinflammatoriske cytokiner [17], da spesielt IL-6, IL-1ra og neopterin. Man klarte ikke å påvise signifikans for IL-1 β og TNF α .

Hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen og kortisol

Hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA) er også spennende med tanke på hvordan fatigue oppstår. Steroider fra binyrebarken har som kjent innflytelse på hvordan immuncellene utvikler seg, modnes, distribueres og deres utskillelse av cytokiner. Med mindre kortisol i kroppen får vi sterkere immunreaksjoner, noe som igjen kan føre til sykdomsfølelse og tretthet med mer.

Bower et al. [13] fant redusert nivå av kortisol i blodet hos dem med rapporterte om CRF i forhold til kontrollgruppa ($p=.02$). I en annen studie av Bower et al. [18] ble det målt kortisolnivået i saliva 4 ganger daglig over 2 dager hos 13 med CRF og 16 uten CRF. Man fant i denne studien ut at de som rapporterte om CRF hadde en flatere kortisol-kurve enn kontroll-gruppa. En flatere kortisol-døgn-kurve forteller oss at signalenestoffene fra hypotalamus og hypofysen ikke følger de normale døgnvariasjonene. Studien viste imidlertid ikke at dem med CRF hadde lavere nivå av kortisol enn dem uten CRF. Også i denne studien brukte forfatterne subskalaen "vitalitet" på SF-36 for å skille fatigue og non-fatigue pasienter.

Ved stresstesting [19] har Bower et al. klart å finne mindre kortison i saliva hos dem som rapporterer CRF enn hos kontrollgruppa. Kontrollgruppa hadde om lag 4 ganger så mye kortisol i saliva enn dem med CRF. Dette gir inntrykk av at den med CRF har mindre mulighet til å reagere på stress som andre, altså med økte kortisolnivåer. Studien inkluderte 11 brystkreft pasienter med CRF og 16 brystkreft pasienter uten CRF, målt ved SF-36,

”vitalitet-subskalaen.” Det var i gjennomsnitt 3 år siden pasientene fullførte behandlingen for sin brystkreft.

Man har også lurt på om glukokortikoid-reseptorsensitivitet kan ha noe å si for CRF. Dette er imidlertid fortsatt omstridt. Bower et al. [20] har undersøkt hvorvidt reseptor-sensitivitet for kortisol kunne ha innvirkning på fatigue. Man fant her ingen signifikant variasjon fra kontrollgruppa. Dette var imidlertid en liten studie med 10 brystkreftpasienter med CRF og 15 uten CRF, bestemt etter bruk av SF-36, ”vitalitet-subskalaen.”

Genetiske årsaker

Man har også sett på deler av genomet vårt for å finne mulige årsaker til at enkelte mennesker rammes hardere enn andre [21]. Flere forskjellige polymorfismer er studert, spesielt dem som koder for cytokiner. Dette feltet er imidlertid fortsatt svært uklart og krever atskilling mer forskning før man kan konkludere med noe definitivt.

Søvnforstyrrelser

Mange cancer-pasienter rapporterer om søvnproblemer i form av vanskeligheter med å sovne, problemer med sammenhengende søvn, tidlig oppvåkning og uvanlig søvnighet på dagtid. I en studie fra 2001 rapporterte 20 % av brystkreft-overlevende kronisk insomnia av mer enn 6 måneders varighet [22]. I en studie utført på 6 type cancerpasienter, hvorav brystcancer var en type, ble det funnet at de med CRF hadde 2,5 ganger så stor risiko for også å melde fra om søvnproblemer enn resten av studiepopulasjonen [23]. Blant brystkreftpasientene meldte 48 % at de var ”overly fatigued” på spørreskjemaet ”Sleep Survey.” 37,8 % meldte at de led av insomnia. Studien hadde ingen kontrollgruppe med friske kontroller. Gjennomsnittsalderen var 64,9 år.

Servaes et. Al. [11] undersøkte kreftfrie brystkreft pasienter etter i gjennomsnitt 29 måneder etter behandling. Man fant der at kvinner som rapporterte om fatigue, også opplevde signifikant større forstyrrelser i søvnmønsteret enn kvinner uten fatigue.

Disse studiene med flere tyder på at det finnes en nær sammenheng mellom søvnforstyrrelser og CRF [11, 22, 23, 24]. Man har ikke enda funnet tydelig sammenheng mellom økte cytokiner og søvnforstyrrelser.

Serotonin dysregulering

Gir cancer-sykdom eller kreftbehandlingen en økning av nivåene av serotonin i hjernen? Eventuelt en oppregulering av 5-HT reseptorer? [25] Det er kjent at 5-HT har innvirkning på vår kontroll av appetitt, søvn, minne, læring, temperaturregulering, humør, oppførsel, kardiovaskulær funksjon, muskelkontraksjoner, endokrin regulering og depresjon. Spørsmålene om hvorvidt serotonin kan ha en sentral rolle i patogenese av CRF, stammer fra forskning rundt treningsutløst tretthet og kronisk tretthetssyndrom/myalgisk encefalopati (ME). Man har hos pasienter med ME funnet økte nivåer av fritt tryptophan, forløper av serotonin i produksjonen av serotonin i hjernen [26]. Forskning på dette feltet har imidlertid ikke klart å vise at økt tryptophan gir økt serotonin.

TNF- α og IL-1 har man sett at kan være med å oppregulere ekspresjonen av synaptisk reopptakpumper for serotonin og noradrenalin i dyreforsøk [27]. Hvorvidt dette forekommer hos mennesker er fortsatt usikkert. Denne forskningen antyder imidlertid at det kan finnes en sammenheng mellom cytokiner og reguleringen av serotonin.

Muskel-metabolisme og ATP dysregulering

CRF oppleves ofte som en følelse av svakhet eller mangel på energi. Det har blitt gjort studier på pasienter med kronisk tretthets syndrom som har vist mulige forandringer i ATP reguleringen. I en studie fra 2000 ble det utført et forsøk på 26 pasienter med kronisk utmattelsessyndrom med per oral administrasjon av NADH [28] over 4 uker med placebo-kontroll. Dette forsøket gav lovende resultater, men har siden da ikke gitt utslag i nye anbefalinger angående behandling av kronisk utmattelsessyndrom. Muligens trengs mer forskning innen dette feltet. Videre er det også usikkert hvorvidt forskning på pasienter med kronisk utmattelsessyndrom er direkte overførbart til pasienter med CRF.

Vagus aktivering

Hypotesen om afferent vagus-stimulering går ut på at kreft og/eller kreftbehandling frigir nevroaktive stoffer perifert som kan aktivere afferente fibre i vagusnerven, som igjen kan føre til en undertrykkelse av somatisk muskelaktivitet og derved føre til "sickness behavior" [25]. Dette har blitt bevist i enkelte dyreforsøk, men enda ikke hos mennesker.

Anemi og kakeksi

Anemi, i Norge definert som Hemoglobin nivå under 12 g/dl for kvinner og 13 g/dl for menn og postmenopausale kvinner [29], er alltid viktig å utelukke som en medvirkende årsak til en pasient med CRF.

Videre er det viktig å ha kunnskap om kakeksi i forbindelse med kreft og kreftbehandling. Kakeksi er en tilstand som involverer tap av fettvev og skjelettmuskelmasse. Dette fører til anoreksi, vekttap, tretthet og nedsatt funksjon. Kakeksi affiserer pasienter i varierende grad under sykdommen, og man ser det aller mest hos dem med mage- og pankreascancere.

Både anemi og kakeksi er imidlertid antakeligvis uvanlig i pasientgruppen som i all hovedsak er helbredet for sin cancersykdom, men som altså sliter med CRF.

Depresjon

Depresjon er vanligere hos pasienter med cancer enn hos andre. Flere studier har vist sammenhenger mellom depresjon og fatigue [10, 30], altså at en andel av dem som skårer høyt på fatigue i tillegg lider av en klinisk depresjon.

Depresjon antas å ha mest å gjøre med den kjemiske balansen i enkelte strukturer i hjernen, og da har man fokusert på 5-HT, 5-HT-reseptor og nor-adrenalin (NA). De vanligste antidepressive medisinene på markedet er nettopp Selektive Serotonin Reopptak hemmere (SSRI).

Man kan tenke at CRF muligens kan skyldes en dysregulering av 5-HT i hjernen, jmf. avsnittet om serotonin dysregulering. I så fall finnes visse likheter mellom CRF og depresjon som er verdt å undersøke nærmere. Er patofysiologien bak en depresjon lik patofysiologien til CRF? Kanskje delvis. Men pasientene som skårer høyt på CRF skårer ikke nødvendigvis høyt på depresjons-mål. Altså er antakeligvis CRF noe mer.

For å få en klinisk depresjon antar man per i dag at det må foreligge en viss sårbarhet. Er denne sårbarheten noe av den samme som foreligger hos dem som utvikler CRF? Man fant i Nederland [11] at dem med CRF, hadde en høyere forekomst av dårlig selvtillit, agorafobi, somatisering og obsessiv-kompulsiv lidelse enn dem uten CRF. Dette er egenskaper som for de fleste antakeligvis har vært en del av personligheten også før kreftsykdommen inntrådte.

Mye gjenstår i arbeidet med å skille depresjon og CRF rent patofysiologisk. Man bør imidlertid alltid prøve å få greie på om det foreligger en depresjon hos en pasient med CRF, for så å behandle den. Dersom man ikke finner depresjon hos pasienten, burde imidlertid det ikke være noen overraskelse, da dette er det vanligste [11].

Andre tilstander med kronisk tretthet

Kronisk tretthetssyndrom er et syndrom med abnorm og vedvarende følelse av utmattelse eller energisvikt som hemmer dagliglivets funksjoner av minst 6 måneders varighet, og som kjennetegnes ved definerte kriterier [31]. Utmattelsen forverres som regel av beskjedne fysiske og mentale anstrengelser, og den lindres i liten grad av søvn og hvile. Syndromet betegnes også ofte som Myalgisk Encefalitt (ME). Prevalensen er muligens 0,2 – 0,5 % [31], men har vært vanskelig å anslå. Symptomdebut er som regel mellom 29 – 35 år. Syndromet er uvanlig blant barn og ungdom.

Hvorvidt kronisk utmattelsessyndrom skal regnes som en diagnose har vært debattert i litteraturen i lang tid. Diagnosen har imidlertid blitt mer akseptert i den senere tid og har i enkelte tilfeller gitt rett til trygdeytelser som uførestønad og liknende.

Man har ingen sikker patofysiologisk forklaringsmodell på kronisk utmattelsessyndrom. Muligens er det psykososiale forhold som er de viktigste, men også postinfeksiøse tilstander, genetiske forhold og nevroendokrine forandringer er foreslått. Kognitiv terapi og fysisk trening er best dokumentert i behandlingen.

Kronisk utmattelsessyndrom er ganske likt det symptombildet man ser hos pasienter med CRF: Hvorvidt dette faktisk er to sider av samme sak, eller hvorvidt helt forskjellige mekanismer er i spill, er fortsatt uklart, og mer forskning trengs.

Også en del andre sykdommer har kronisk utmattelse som symptom, da for eksempel Multippel Sklerose (MS). Også her er det usikkert hva som gjør at pasientene føler seg utmattede, men igjen er symptomene svært like dem man finner hos kreftpasienter med CRF.

Mulig å behandle?

For mange pasienter vil det viktigste være at legen erkjenner eksistensen av CRF. Videre bør man behandle eventuelle komorbide tilstander som anemi, hypothyroidisme, smerte,

feilernæring, nyresvikt, infeksjon og depresjon. Så bør man se nærmere på behandling av CRF. Litteraturen er på dette punktet delt inn i en non-farmakologisk og en farmakologisk tilnærming til problemet.

Non-farmakologisk behandling

Det finnes en rekke studier som viser positivt resultat på CRF av økt fysisk aktivitet. 12 randomiserte, kontrollerte studier ble gjennomgått i en oversiktsartikkel publiserte i *The Oncologist* i 2007 [32]. Samlet sett så man i disse studiene at fysisk aktivitet for cancerpasienter er trygt, og at det har en mild positiv effekt på CRF, både i behandlingsfasen og for vedvarende CRF.

En Cochrane metaanalyse på feltet [33] konkluderte med at effekten av fysisk aktivitet på CRF var signifikant. Det ble spesielt bemerket at dette funnet så ut til å være tilfellet blant brystkreftpasienter. Både trening under behandling og etter behandlingsslutt så ut til å være virkningsfullt. Man kan per i dag ikke si noe om hvilken type aktivitet, intensivitet og varighet som er den mest gunstige for utfallet. Dette er i første rekke grunnet studienes størrelser, metoder og oppfølgingsanalyser. Forfatterne bak Cochrane-studien etterlyser også en lengre oppfølgingsstudie.

Fysisk aktivitet kan være vanskelig å initiere hos pasienter som føler seg utmattet. Det må derfor gis god informasjon til pasientene angående trening og dens nytte. For enkelte pasienter vil det kanskje være nyttig å følge et såkalt ”supervised” treningsregime.

Psykososial intervensjonsterapi er en annen behandlingsform, og denne går ut på støtteterapi (individrettet eller i grupper), helseutdanning, stressmestring og trening på mestingsstrategier. Flere studier har også på dette feltet vist positiv effekt på CRF [32]. Igjen er problemet at studiene mangler detaljerte beskrivelser av type intervensjon. Man vet altså ikke hvilken type intervensjon som har best effekt. Samlet sett ser man imidlertid at kursing og støtteterapi for pasienter rammet av CRF, har effekt.

Andre non-farmakologiske behandlingsregimer finnes og har ofte utgangspunkt i mer ”alternative” teorier. Yoga og andre liknende aktiviteter har noe litteratur som støtter deres applikasjon på pasienter med CRF [32]. Videre har en liten studie (n=15) vist noe effekt på CRF ved bruk av Polaritet Terapi, en form for forsiktig trykk på utvalgte punkter på kroppen (”energi-terapi”) [32]. Disse terapi-mulighetene har imidlertid dårlig dokumentert effekt.

Farmakologisk behandling

Sentralstimulerende midler har vært forsøkt brukt for å redusere CRF. I en studie av Lower et al. fra 2005 fant man signifikant reduksjon av CRF ved bruk av dexmethylphenidate (Focalin®, Novartis) i forhold til placebo. Dette var en randomisert placebo-kontrollert studie fra 2005 [34]. Resultatet var svært lovende, få bivirkninger ble observert (noe kvalme og hodeverk), og pasientene ble mindre trette og hadde bedre hukommelse etter bruk av dexmethylphenidate. I 2009 publiserte Lower et al en ny studie som nok en gang konkluderte med nytte av dexmethylphenidate [35]. I denne studien var imidlertid pasientene nylig ferdig med cellegift. Pasientene var altså ikke i gruppen som hadde hatt CRF over lengre tid.

En annen dobbelblind studie sammenliknet effekten av Methylphenidate (Ritalin®, Novartis) med placebo [36]. Denne studien hadde totalt 105 studiedeltakere tilfeldig fordelt i to grupper, og endepunktet var redusert CRF-score etter 8 dager. I denne studien ble deltakerne fulgt opp med en telefonsamtale med en sykepleier daglig. Studien viste signifikant mindre CRF i begge gruppene i forhold til baseline, men ingen signifikant forskjell mellom methylphenidate og placebo. Studien var imidlertid svært kortvarig, og bruken av daglige telefonsamtaler kan også ha hatt innvirkning på resultatene.

I 2008 ble det utgitt en Cochrane metaanalyse som omhandlet medikamentell behandling av CRF [37]. Denne viste signifikant effekt av methylphenidate over placebo i behandlingen av CRF. Forfatterne påpeker også at 2 nye studier angående methylphenidate underveis. Studiene som til nå har blitt publisert, kan ikke alle overføres direkte på pasientgruppa som lider av kronisk CRF. Tatt i betraktning mulige bivirkninger av behandling med sentralstimulerende midler som dette, kreves antakeligvis en del mer forskning på feltet.

Man har også sett på bruken av antidepressiv medikasjon mot CRF. I to dobbelblindede placebo-kontrollerte randomiserte studier fant man at Paroxetine (Paxil®, GlaxoSmithKline), en selektiv seretonin reopptakhemmer, hadde effekt på depresjon, men at den ikke hadde signifikant effekt på CRF [38, 39]. Disse studiene konkluderer med at deres resultater ikke underbygger tesen om at 5-HT har en sentral rolle i patofysiologien til CRF. I disse studiene var pasientene under behandling med cellegift i studietidspunktet.

Cochrane metaanalysen fastslår at det ikke er signifikant forskjell mellom paroxetine og placebo basert på de to artiklene over [37].

Det finnes en studie angående bruken av Bupropion (Wellbutrin-SR®, GaxoSmithKline), en atypisk antidepressiva, hos pasienter med CRF. Denne antidepressive medikasjonen har tidligere blitt brukt for å behandle pasienter med kronisk utmattelsessyndrom (ME), og tretthet assosiert med multipel sklerose (MS). En liten studie (n=21) viste noe reduksjon av CRF ved bruk av dette medikamentet hos cancerpasienter som var blitt henvist til psykiatrisk behandling grunnet depresjon og/eller CRF [40]. Pasientene ble delt inn i to grupper etter hvor deprimerte de var. I gruppen med minst depresjon fant man mest forbedring av CRF etter 4 uker med medikamentet. Studien er imidlertid svært liten, og er ikke omtalt i Cochrane metaanalysen [37].

Studier angående bruk av kortikosteroider har også blitt foretatt, men i hovedsak på pasienter med avansert cancer-sykdom. Jeg har ikke funnet studier som ser på bruk av kortikosteroider for kronisk, vedvarende CRF. I Cochrane metaanalysen [37] tar forfatterne for seg fire studier fra 90-tallet som omhandler bruken av progestational steroider, og konkluderer med at disse ikke gir signifikant forbedring av CRF i forhold til placebo.

L-Carnitine er et stoff som er viktig for dannelsen av fettsyrer og energi produksjon i dyreceller. Det finnes enkelte studier som viser signifikant bedring av CRF ved L-Carnitine tilskudd. Disse studiene er imidlertid små og ”open-label” [41]. Ingen randomiserte kontrollerte studier har blitt identifisert ved søk i litteraturen, og det trengs mer forskning.

Modafinil (Modiodal®, Organon) er et stoff som blir brukt blant annet for å behandle narkolepsi. Det er et sympatomimetikum, og virker ved å øke våkenheten. I en ”open-label” studie som fulgte brystkreftpasienter med vedvarende CRF 2 år etter fullført behandling, fant man positiv effekt av Modafinil etter 30 dagers behandling [42]. Denne studien er imidlertid ikke fullt publisert, kun som abstrakt. Den er heller ikke omtalt i Cochrane metaanalysen [37].

4. Konklusjon

Brystkreft rammer om lag hver 10. – 11. kvinne. Dersom kreften er lokalisert kun i brystet (stadium 1) er 5 års overlevelse 95,4 %. Mange brystkreftpasienter lever altså lenge etter at deres brystkreft er ferdig behandlet. Et av de symptomene som disse pasientene ofte rapporterer om, er en følelse av kronisk utmattelse (CRF). Denne følelsen er gjennomgripende i pasientenes liv og går ut over daglige funksjoner og sosial fungering. Man har samtidig sett at det er en nær relasjon til depresjon, angst og søvnforstyrrelser hos disse pasientene.

Studier har vist at så mange som 30-38 % av brystkreftpasienter, kan være alvorlig rammet av cancer relatert fatigue (CRF), årevis etter behandlingsslutt. Dette i motsetning til et nivå av kronisk utmattelse på mellom 9 – 11 % i den generelle norske befolkningen.

Gjennomgripende i studiene som anslår nivåene av CRF er imidlertid forskjellig bruk av måleverktøy, noe som gjør studiene vanskeligere å sammenlikne. Enkelte studier har heller ikke prøvd verktøyet i bruk på normalbefolkningen for å se hvor ”strengt” det er.

CRF har blitt anerkjent som diagnose først det siste tiåret. Etter dette har det blitt forsket stadig mer på fenomenet. Man har imidlertid enda ikke klart å fastslå den direkte årsaken. Det finnes teorier, og noen av dem kan underbygges med noe bevis. Studiene som foreligger er imidlertid gjennomgående små, og ofte også utført av mange av de samme fagpersonene (f. eks. Bower). Det er imidlertid svært mulig at fenomenet bygger på en kombinasjon av faktorer som både inkluderer endrede cytokin-nivåer, inflammasjon, hypotalamus-hypofyse-binyrebark-aksen, endrede kortisol-nivåer og neurotransmittere som 5-HT med mer. På bakgrunn av litteraturen som foreligger er det imidlertid ikke mulig å konkludere enda. Langt mer forskning trengs på dette feltet.

Studiene viser også at ca 20 % av dem med CRF muligens også har en klinisk depresjon [11]. Hvorvidt patofysiologien bak depressive tilstander og CRF er overgripende, eller i det minste deler elementer, er ikke mulig å fastslå per i dag. Det er imidlertid verdt å merke seg at om lag 80 % av dem med CRF ikke oppfyller kriteriene for depresjon. Det virker altså som om CRF er noe annet. Behandling med SSRI har heller ikke vist seg å være effektiv for pasienter med CRF. At det finnes et psykologisk aspekt ved utviklingen av CRF er imidlertid

sannsynlig. Om det er en preeksisterende sårbarhet, mestringsstrategier eller annet er usikkert. Antakeligvis er det flere faktorer som spiller inn.

Videre er spørsmålet – hvordan kan vi hjelpe våre pasienter? Her er det spesielt viktig å anerkjenne problemet med CRF. Det skaper en god behandlingsallianse med pasienten. Dersom man finner komorbide tilstander som lar seg behandle, bør man selvsagt starte der. Anemi, hypothyroidisme, nyresvikt, infeksjon og underernæring kan være eksempel på slike.

Man bør oppfordre til fysisk aktivitet. Dette har vist å ha signifikant effekt på CRF, og er den enkleste og tryggeste måten å behandle problemet på. Støtteterapi og helseopplysning kan også være viktig for å lære pasientene å håndtere problemet. Det er imidlertid ingen bevis for at ro og hvile har effekt ved denne tilstanden.

En farmakologisk tilnærming til problemet er fristende, men ingen medikamenter er per i dag anbefalt. Det er forskning angående sentralstimulerende midler (Ritalin og lignende) som viser positive resultater, men disse midlene har potensielt skadelige bivirkninger, og trenger tett oppfølging. Det er enda ikke anbefalt å bruke disse som behandling for CRF.

Også medikamenter som L-Carnitine og Modafinil har vært forsket på, men forskningen er generelt bedrevet på svært små studiepopulasjoner, og ikke godt nok randomisert og placebo-kontrollert [41, 42].

CRF har vist å ha en nær sammenheng med depresjon, angst og søvnforstyrrelser. Riktignok kan ikke dette forklare CRF, men for mange pasienter vil det være en lettelse å kunne få bearbeidet disse problemene. Hva CRF er, består utbesvart, men det bedrives mye forskning, og forhåpentligvis vil vi vite mer om noen år. Ny kunnskap innen patofysiologiske mekanismer gir stadig nye mulige farmakologiske angrepspunkt.

Kildeliste

1. Krefregisteret, kreftstatistikk. <http://www.krefregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>
2. National Cancer Institute, US National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology and End Results. Section: Breast. Table 4.7: Annual Incidence Rates. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=4&page=sect_04_table.07.html
3. J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.
4. Hofman M, Ryan JL, Gigueroa-Moseley CD, Jean-Pierr P, Morrow GR. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist* 2007, Vol. 12, No. suppl. 1, 4-10.
5. Forlenza MJ, Hall P, Lichtenstein P et al. Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish Twin Registry. *Cancer* 2005; 104:2022-2031.
6. Loge JH. Health-related quality of life in Hodgkin's disease survivors – methodological and clinical issues. Department of Behavioural Sciences in Medicine, University of Oslo, Olo, The Norwegian Radium Hospital, Oslo and Unit for Applied Clinical Research, The Norwegian University for Science and Technology, Trondheim.
7. Orre IJ, Fosså SD, Murison R et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 64:363-371.
8. Watanabe N, Stewart R, Jenkins R et al. The Epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: A cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 64: 357 – 362.
9. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer* 2006;106:751-758.
10. Soo Hyun Kim, Byung Ho Son, Sook Yeon Hwang et al. Fatigue and depression in Disease-free Breast Cancer Survivors: Prevalence, Correlates, and Association with Quality of Life. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008; Vol. 35, 6: 644-655.

-
11. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: A cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002;13:589-598.
 12. Curt GA, Beitbart W, Cella D et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients. New findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist* 2000;5:353-360.
 13. Bower JE, Ganz PA, Aziz N et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom. Med.* 2002; 604-611.
 14. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA et al., Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin. Cancer Res.* 2006; 2759-2766.
 15. Orre IJ, Murison R, Dahl AA et al. Levels of circulating interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein in long-term survivors of testicular cancer with chronic cancer-related fatigue. *Brain, Behavior and Immunity* 2009;23:868-874.
 16. Dimeo F, Schmittel A, Fietz T et al. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Ann. Oncol.* 2004;1237-1242.
 17. Schubert C, Hong S, Natarajan L, et al. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 413-427.
 18. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 92-100.
 19. Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom. Med* 2005;277-280.
 20. Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: Relationship to glucocorticoids. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; 251-258.
 21. Bower JE. Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; 863-871.

-
22. J, Simard S, Blanchet J, et al. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24:583-590.
 23. Davidon JR, MacLean AW, Brundage MD et al. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002; 54: 1309-1321.
 24. Roscoe JA, Kaufman ME, Maeson-Rusby SE et al. Cancer Related Fatigue and Sleep Disorders. *The Oncologist*, Vol. 12, suppl 1 2007; 35-42.
 25. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP et al Mechanisms of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist*, 2007; suppl 1, 22-34.
 26. Badawy AA, Morgan CJ, Llewelyn MB et al. Heterogeneity of serum tryptophan concentration and availability to the brain in patients with the chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychopharmacol.* 2005; 19:385-391.
 27. Zhu CB, Blakely RD, Hawlett WQ: The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31;2121-2131.
 28. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL et al. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82: 185-191.
 29. Norsk elektronisk legehåndbok – Anemi. Sist endret 22.06.2009.
 30. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:743753.
 31. Norsk elektronisk legehåndbok – Kronisk utmattelsessyndrom. Sist endrt 08.01.2010.
 32. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK. Integrative Nonpharmacologic Behavioral Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue. *The Oncologist* 2007, Vol. 12, No suppl. 1, 52-67.
 33. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2): CD006145.

-
34. Lower E, Fleishman S, Cooper A et al. A phase III, randomized placebo-controlled trial of the safety and efficacy of d-MPH as new treatment of fatigue and “chemobrain” in adult cancer patients. *J Clin Oncol* 2005, ASCO meeting Abstract 8000.
35. Lower EE, Fleishman S, Cooper A et al. Efficacy of Dexmethylphenidate for the treatment of Fatigue After Cancer Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; 38(5): 650-662.
36. Bruera E, Valero V, Driver L et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2073-2078.
37. Minton O, Stone P, Richardson A et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Chcrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1): CD006704.
38. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635-4641.
39. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast CANCER Res Treat* 2005;89:243-249.
40. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G et al. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006;15:259-267.
41. Carroll JK, Kohli S, Mustian KM et al. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *The oncologist* 2007, Vol 12, No suppl. 1; 43-51.
42. Morrow GR, Gillies LJ, Hickok JT et al. The positive effect of the psycho-stimulant modafinil on fatigue from cancer that persists after treatment is completed. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Meeting Abstract 8012.

