

Psykisk velbefindende og træthed prædikterede risiko for recidiv og død efter brystkræft – sekundærpublikation

Overlæge Mogens Grønvold, statistiker Morten Aagaard Petersen, professor Ellen Idler, professor Jakob Bue Bjørner, professor Peter M. Fayers & professor Henning T. Mouridsen

Bispebjerg Hospital, Palliativ Medicinsk Afdeling, Forskningsenheden, Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Sundhedstjenesteforskning, Rutgers University, Institute for Health, Health Care Policy, and Aging Research, USA, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København, University of Aberdeen Medical School, Department of Public Health, Storbritannien, Norwegian University of Science and Technology, Unit of Applied Clinical Research, Norge, og Rigshospitalet, Finsen Center, Onkologisk Afdeling

Resume

Vi undersøgte, om psykisk velbefindende og andre mål for selvvurderet helbred var associeret med risiko for recidiv og død blandt 1.588 nydiagnosticerede brystkræftpatienter. Vi udførte multivariat Cox-regressionsanalyse og kontrollerede for kendte kliniske/patologiske prognostiske faktorer. I modsætning til i andre tilsvarende studier fandt vi, at træthed var en signifikant prædiktør for recidivfri overlevelse, og psykisk velbefindende prædikterede overlevelse.

Det er fortsat uafklaret, om psykologiske faktorer påvirker prognosen efter brystkræft. De psykoneuroimmunologiske teorier vedrørende brystkræft blev stimuleret af *Spiegels*'s berømte studium fra 1989 [1], hvori man fandt sammenhæng mellem psykosocial intervention og overlevelse, men i senere replikationsstudier har man ikke kunnet påvise en tilsvarende sammenhæng. Dette studium havde til formål at undersøge, om psykisk velbefindende var relateret til overlevelse blandt nydiagnosticerede brystkræftpatienter.

Da en sammenhæng mellem psykisk velbefindende og overlevelse kunne skyldes fysiske symptomer, inddrog vi også patienternes vurdering af deres fysiske funktion, træthed, samlede fysiske tilstand og samlede livskvalitet.

Patienterne i denne undersøgelse havde ingen symptomer eller andre tegn på kræft på undersøgelsestidspunktet.

Materiale og metoder

Patienter

Undersøgelsen omfatter patienter, der indgik i Danish Breast

Cancer Cooperative Group (DBCG)'s DBCG 89-program, der dels indeholdt opfølgning af lavrisikopatienter (der ikke fik nogen systemisk behandling efter operation), dels tre randomiserede undersøgelser af cytostatisk og endokrin adjuverende behandling [2].

Fra juni 1991 til februar 1996 kontaktede vi 1.950 patienter. Studiet bygger på data fra 1.588 patienter, der deltog i spørgeskemaundersøgelsen, og for hvem der var komplette data for alle variablerne i spørgeskemaet og for de kliniske og biologiske variabler. Patienterne blev fulgt indtil den 1. marts 2005 og havde dermed en median opfølgningstid på 12,9 år (spændvidde: 9,2-14,1 år).

Kliniske og patologiske variabler

DBCG's sekretariat leverede data om kliniske og patologiske variabler samt recidivfri overlevelse (RFS) og samlet overlevelse (OS), begge målt fra den primære operationsdato. RFS var defineret som tid til brystkræftrecidiv, anden malign sygdom eller død. Følgende »biologiske« variabler blev anvendt som mulige prædiktører: alder, menopausestatus, tumorstørrelse, histopatologisk diagnose, receptorstatus, anaplasigrad, antal tumorpositive aksilglandler, typen af adjuverende behandling, typen af operation og lokal strålebehandling.

Helbredsrelateret livskvalitet med videre

Et spørgeskema blev sendt til patienterne pr. post og blev besvaret mediant otte uger efter operationen. Det indeholdt The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) [3] og Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [4] mv. Som mål for psykisk velbefindende anvendte vi »emotionel funktion« og »samlet livskvalitet« i EORTC QLQ-C30 samt skalaerne om angst og depression fra HADS. Som mål for fysisk helbred valgte vi »fysisk funktion«, »træthed« og »samlet fysisk tilstand« fra EORTC QLQ-C30. Endvidere indgik socialgruppe.

Statistik

Der anvendtes Cox multivariat regressionsanalyse til at prædiktere RFS og OS. Biologiske variabler blev kategoriseret i to eller tre niveauer eller anvendt som kontinuerte variabler, afhængigt af mønstre fra indledende analyser. Variabler fra spørgeskemaet blev dikotomiseret ved medianen for ikke at overestimere effekt. De to skalaer i HADS blev desuden anvendt dikotomiseret ved de to normalt anvendte skæringspunkter 7/8 og 10/11 [4].

Analysen fandt sted i tre trin. I første trin blev der opstillet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

multivariate »biologiske modeller« for RFS og OS. I andet trin blev hver enkelt af de patient-vurderede variabler og socialgruppe lagt til den biologiske model, og risikoratio for den pågældende variabel kontrolleret for alle variabler i den biologiske model blev beregnet. I tredje trin blev samtlige patientvurderede variabler og socialgruppe lagt til den biologiske model, og der blev gennemført en trinvis eksklusion af ikkesignifikante ($p > 0,05$), patientvurderede variabler. Alle biologiske variabler fra trin 1 blev bevaret i modellen.

I en supplerende analyserække blev tredje trin af den multivariate analyse også gennemført i subgruppen af »lavrisikopatienter« ($n = 432$), der ikke havde fået nogen form for systemisk, adjuverende behandling.

Resultater

Kliniske karakteristika

Patienternes kliniske karakteristika er vist i **Tabel 1**. Der var 761 *events* i analysen vedrørende RFS, mens analysen vedrørende OS omfattede 698 dødsfald.

Biologisk model

Alle testede variabler undtagen lokal strålebehandling var signifikante prædiktorer for både RFS og OS (data ikke vist).

Psykisk velbefindende og selv vurderet fysisk helbred

Når de patientvurderede variabler blev føjet enkeltvis til den biologiske model, var emotionel funktion samt fravær af træthed og angst (dikotomiseret ved 7/8) signifikante prædiktorer for RFS (**Tabel 2**). Depression var lige netop ikke signifikant. Emotionel funktion og træthed var også signifikante prædiktorer for død (OS). I alle tilfælde var psykisk velbefindende og lav grad af træthed forbundet med bedre prognose.

Når de signifikante, selv vurderede variabler blev føjet samlet til den biologiske model, forblev fravær af træthed en signifikant prædiktor for RFS, mens emotionel funktion prædikterede OS. Når ovenstående analyserække blev gentaget i undergruppen af 432 lavrisikopatienter, var resultaterne, vurderet ud fra risikoratioer, helt tilsvarende, bortset fra at associationerne var en smule stærkere.

Diskussion

Patienter, der angav at være relativt psykisk velbefindende og/eller oplevede en lav grad af træthed, havde en lavere risiko for recidiv og død i de følgende ca. 13 år efter en brystkræftoperation end andre patienter. I analysen blev der kontrolleret for de prognostiske faktorer, der registreres i DBCG.

Med en enkelt, mindre undtagelse er dette studium det første, hvori man har fundet, at primære brystkræftpatienters selv vurderinger af deres psykiske velbefindende og træthed har prognostisk værdi, når der kontrolleres for kliniske og histopatologiske variabler. Undtagelsen er en engelsk undersøgelse af mestrning, hvori man fandt, at en lille gruppe på ti brystkræftpatienter med høje HADS-depressionsscorer (over

Tabel 1. Kliniske data og spørgeskemadata for 1.588 primære brystkræftpatienter.

	n	Gennemsnit eller procent	Standarddeviation	Spændvidde
Alder	1.588	52,4 år	10,3 år	25-74 år
Menopausestatus				
præmenopausal	773	48,7%		
postmenopausal	815	51,3%		
Tumorstørrelse	1.588	25,0 mm	15,9 mm	2-200 mm
Operationstype				
mastektomi	1.247	78,5%		
lumpektomi	341	21,5%		
Histologi				
duktal	1.327	83,6%		
lobulær	156	9,8%		
anden	105	6,6%		
Malignitetsgrad (kun duktales carcinomer)				
lav	385	28,6%		
høj/intermediær	963	71,4%		
Receptorstatus				
positiv	965	60,8%		
negativ	402	25,3%		
ukendt	221	13,9%		
Positive lymfeknuder	1.588	2,5	3,7	0-39
0 lymfeknuder	618	38,9%		
1-3 lymfeknuder	604	38,0%		
≥ 4 lymfeknuder	366	23,1%		
Adjuverende behandling				
ingen	432	27,2%		
CMF-kemoterapi	415	26,1%		
CEF-kemoterapi	214	13,5%		
ovarieablation	149	9,4%		
tamoxifen, 1 år	126	7,9%		
tamoxifen, 2 år	122	7,7%		
tamoxifen + megestrol	130	8,2%		
EORTC QLO-C30-skalaer ^a				
fysisk funktion	1.588	85,3	19,0	0-100
emotionel funktion	1.588	74,2	23,0	0-100
træthed	1.588	36,4	25,0	0-100
samlet fysisk tilstand	1.588	67,2	23,0	0-100
samlet livskvalitet	1.588	72,0	24,2	0-100
HADS-skalaer ^a				
angst	1.588	5,5	4,2	0-20
depression	1.588	2,9	3,2	0-18

CMF = cyklofosamid, methotrexat og fluracil; CEF = cyklofosamid, epirubicin og 5-fluracil.

a) En høj score på The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-funktionsskalaer (fysisk funktion, emotionel funktion) og samlet fysisk tilstand og livskvalitet angiver god funktion/velbefindende, mens en høj score for træthed eller på Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-skalaerne angiver et højt symptomniveau.

10) havde kortere overlevelse end patienter med lavere scorer [5].

Vore fund er i modstrid med resultaterne fra fem andre studier med primære brystkræftpatienter [6-10]. De fire af disse studier [7-10] var markant mindre end dette studium, og man kan have overset sammenhænge. En sammenligning viser, at der er mange forskelle i variabler, patientsammensætning og analysemetoder. Det kan dog ikke afgøres, om sådanne forskelle er forklaringer på, at man i de øvrige studier ikke fandt samme resultater som i vores.

Hvordan skal vore fund fortolkes? Kan vore fund forklares med, at patienterne havde kendskab til deres prognose, ople-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Recidivfri og samlet overlevelse præsigeret af patientvurderede variabler og socialgruppe med kontrol for alle variabler i den biologiske model ($p < 0,05$ i kursiv). Den øvre del af tabellen viser resultaterne for hver enkelt af de patientvurderede variabler med kontrol for den biologiske model. Den nedre del viser de endelige resultater af, at alle de patientvurderede variabler blev føjet til den biologiske model, hvorefter der blev udført en trinvis udvælgelse.

	Recidivfri overlevelse				Samlet overlevelse			
	β	p	RR	95% KI	β	p	RR	95% KI
<i>Variabler tilføjet enkeltvis til den biologiske model</i>								
EORTC QLQ-C30-skalaer ^a								
emotionel funktion 83-100 vs. 0-75	-0,22	0,0028	0,80	0,69-0,93	-0,21	0,0074	0,81	0,70-0,95
samlet livskvalitet 83-100 vs. 0-67	-0,07	0,3492	0,93	0,81-1,08	-0,08	0,3252	0,93	0,80-1,08
samlet fysisk tilstand 83-100 vs. 0-67	-0,10	0,1937	0,91	0,78-1,05	-0,13	0,0993	0,88	0,75-1,03
fysisk funktion 100 vs. 0-80	-0,07	0,3422	0,93	0,81-1,08	-0,11	0,1365	0,89	0,77-1,04
træthed 33-100 vs. 0-22	0,28	0,0004	1,32	1,13-1,54	0,21	0,0101	1,23	1,05-1,44
HADS-skalaer ^a								
angst 5-21 vs. 0-4 (median)	0,14	0,0522	1,15	1,00-1,33	0,06	0,4202	1,06	0,92-1,24
angst 8-21 vs. 0-7	0,17	0,0281	1,19	1,02-1,39	0,05	0,5372	1,05	0,89-1,25
angst 11-21 vs. 0-10	0,03	0,8134	1,03	0,83-1,27	-0,06	0,6102	0,94	0,75-1,19
depression 2-21 vs. 0-1 (median)	0,14	0,0527	1,15	1,00-1,33	0,05	0,4945	1,05	0,91-1,22
depression 8-21 vs. 0-7	0,17	0,1367	1,19	0,95-1,50	0,16	0,2100	1,17	0,92-1,49
depression 11-21 vs. 0-10	0,12	0,5018	1,13	0,79-1,62	0,15	0,4162	1,17	0,81-1,68
Socialgruppe								
gruppe 1-3 (højeste) vs. 4-5	-0,10	0,1885	0,91	0,78-1,05	-0,02	0,7423	0,97	0,83-1,14
<i>Variabler tilføjet i kombination til den biologiske model</i>								
EORTC QLQ-C30 skalaer ^a								
træthed 33-100 vs. 0-22	0,28	0,0004	1,32	1,13-1,54	-	-	-	-
emotionel funktion 83-100 vs. 0-75	-	-	-	-	-0,21	0,0074	0,81	0,70-0,95

KI = konfidensinterval; RR = risikoratio; RR > 1 indikerer forøget risiko for recidiv, anden malign sygdom eller død (recidivfri overlevelse) eller død (samlet overlevelse).

a) En høj score på The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-funktionsskalaer (fysisk funktion, emotionel funktion) og samlet fysisk tilstand og livskvalitet angiver god funktion/velbefindende, mens en høj score for træthed eller på Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-skalaerne angiver et højt symptomniveau.

vede symptomer eller andre tegn på kræft? Patienternes kendskab til deres prognose bør der være taget fuldt ud højde for i den biologiske model, der er betydelig mere detaljeret end den information, der var tilgængelig for de fleste patienter. På det tidspunkt, hvor de svarede på spørgeskemaet, havde patienterne ingen observerbare tegn på kræft. Det forekommer derfor ikke sandsynligt, at den prognostiske værdi af psykisk velbefindende og træthed skyldes patienternes kendskab til deres sygdomsstatus.

Kan det forhold, at nogle patienter fik kemoterapi på det tidspunkt, hvor de besvarede spørgeskemaet (og kemoterapi er relateret til prognose), forklare fundene? Det kan det ikke, idet vi fandt de samme sammenhænge i undergruppen af patienter, der ikke fik adjuverende behandling.

Skal vi fortolke fundene af, at psykisk velbefindende og træthed tilsyneladende er associeret med risikoen for recidiv og død, kan der anføres to mulige mekanismer: 1) Den psykoimmunologiske forklaring: Patienterne har lavere risiko for recidiv og død som følge af, at de er psykisk velbefindende og ikke oplever træthed. Der er tale om en kausal mekanisme fra psyke til krop, som kunne medieres via immunsystemet, og hvor modstandskraften mod kræft tænkes øget af de positive tilstande og/eller svækket af det modsatte. 2) Robusthedsforklaringen: Psykisk velbefindende og manglende træthed afspejler såvel fysisk som psykisk robusthed. I modsætning til forklaringen ovenfor er der ikke nogen kausalitet mellem psykisk velbefindende/graden af træthed og mod-

standskraften mod kræft, idet begge antages at være betinget af en underliggende robusthed.

Vi kan ikke ud fra resultaterne af vores studium afgøre, om den ene af disse forklaringer er en mere korrekt fortolkning af resultaterne end den anden. Implikationerne af de to forklaringer er helt forskellige: Ifølge den første vil modstandskraften mod kræft øges ved at forbedre det psykiske velbefindende og nedbringe trætheden, mens dette ikke er tilfældet ifølge robusthedsforklaringen.

Det er veldokumenteret, at forskellige typer af interventioner kan forbedre det psykiske velbefindende. Tilsvarende er der i de seneste år publiceret danske og udenlandske rapporter om, at bl.a. fysisk aktivitet kan afhjælpe træthed. Endelig kan patienternes oplevelse af den menneskelige del af behandlingen og kontakten til sundhedsvæsenet have betydning for den psykiske tilstand. Så uanset om patienternes prognose direkte påvirkes af forbedret psykisk velbefindende/reduceret træthed, er der al mulig grund til at sikre, at patienterne har adgang til støttende tilbud og sikres et så gnidningsløst forløb som muligt. Studiets konklusion er derfor helt på linje med de eksisterende anbefalinger om at sikre den bedst mulige støtte i alle faser af behandlings- og rehabiliteringsforløbet.

Korrespondance: *Mogens Grønvald*, Forskningsenheden, Palliativ Medicinsk Afdeling, Region H, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: mg02@bbh.regionh.dk

Antaget: 14. november 2007
Interessekonflikter: Ingen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Taksigelse: Studiet blev finansieret af Kræftens Bekæmpelse (bevilling 94 150 01).

This article is based on a study first reported in Breast Cancer Research and Treatment 2007;105:209-19.

Litteratur

1. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effects of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
2. Danish Breast Cancer Cooperative Group. DBCG-89. Program for behandling og kontrol af patienter med primær, operabel cancer mammae. København: DBCG-Sekretariatet, 1989.
3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
4. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
5. Watson M, Haviland JS, Greer S et al. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354:1331-6.
6. Coates AS, Hurny C, Peterson HF et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3768-74.
7. Tross S, Herndon II J, Korzun A et al. Psychological symptoms and disease-free and overall survival in women with stage II breast cancer. Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:661-7.
8. Efficace F, Therasse P, Piccart MJ et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:3381-8.
9. Lehto US, Ojanen M, Dyba T et al. Baseline psychosocial predictors of survival in localised breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1245-52.
10. Goodwin PJ, Ennis M, Bordeleau LJ et al. Health-related quality of life and psychosocial status in breast cancer prognosis: analysis of multiple variables. *J Clin Oncol* 2004;22:4184-92.

Betydning af religiøs tro og eksistentielt velbefindende for kræftpatienters livskvalitet

Cand.psych. Christina G. Pedersen & professor Bobby Zachariae

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling, Psykoonkologisk Forskningsenhed

Der har i de seneste år været stigende interesse for betydningen af religiøse og eksistentielle faktorer for kræftpatienters livskvalitet, sygdomsforløb og -måske - overlevelse. Religiositet og/eller spiritualitet henviser her til patienters søgen efter betydning eller mening på måder relateret til »det hellige« (*the sacred*) i bred forstand. Mens religiositet i traditionel forstand forstås som et struktureret trossystem, der er forbundet med specifikke ritualer eller praksisformer, kan den eksistentielle dimension overordnet defineres som »behov for at finde mening, fred og formål med sin væren i livet« [1]. Eksistentielt velbefindende (*spiritual well-being*) kan således defineres som et universelt fænomen, der antages at kunne forekomme både i og uden for traditionelle trossystemer.

Eksistentielle behov

Resultaterne af internationale undersøgelser peger på, at en række eksistentielle behov, problemer eller bekymringer gør sig gældende for såvel kræftpatienter som for patienter med andre livstruende sygdomme, uafhængigt af patienternes religiøse baggrund [2]. Kræftpatienter giver således ofte udtryk for ønsket om en at tale med om det at finde fred, overvinde

frygt og finde håb og mening med livet, døden og dødsprocessen [3]. Der foreligger endnu ikke nogen *peer-reviewed* dansk undersøgelse, der omhandler eksistentielle behov. I en rapport udarbejdet af Kræftens Bekæmpelse præsenteres der dog resultater fra en nyere dansk spørgeskemaundersøgelse (n = 1.518) af danske kræftpatienters behov, hvori deltagerne bl.a. blev spurgt, om de havde savnet nogen form for rådgivning, støtte eller hjælp til åndelige, spirituelle eller religiøse overvejelser [4]. Af respondenterne på dette spørgsmål svarede 18%, at det var et problem for dem, og yderligere 13% svarede, at den aktuelle støtte ikke var optimal. Næsten en tredjedel af patienterne gav således udtryk for at opleve eksistentielle eller religiøse behov, der ikke blev imødekommet. Behovet for støtte var størst blandt arbejdsløse og blandt patienter med hoved-hals-kræft, mave-tarm-kræft og lungekræft. Da der ikke foreligger prospektive undersøgelser, er det endnu uafklaret, i hvor høj grad sådanne behov forandrer sig over tid, herunder om de gør sig særligt gældende i bestemte faser af sygdomsforløbet. Kvalitative undersøgelser tyder dog på, at behovet for støtte er størst i tiden lige efter diagnosen, når døden erkendes som uundgåelig, og i perioden op til dødstidspunktet [2].

Eksistentielt velbefindende og livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet indgår i stigende grad som effektmål ved kliniske forsøg og kan betragtes som det primære mål i palliative kræftsygdomsforløb. Der er generel konsensus om, at livskvalitet skal betragtes som en flerdimensional kon-