

**Synne-Kristin Hoffart Bøhn**

**Effekt av styrketrening på kreftrelatert fatigue og  
helse relatert livskvalitet blant prostatakreftpasienter  
under androgen deprivasjonsterapi.**

**Masteroppgave i idrettsfysioterapi**

Seksjon for idrettsmedisinske fag

Norges idrettshøgskole, 2015



# Sammendrag

## Bakgrunn

Androgen deprivasjonsterapi (ADT) bidrar til økt overlevelse ved lokalavansert prostatakraft, men kan medføre betydelige bivirkninger og seneffekter. Styrketrening har vist seg å begrense tapet av muskelmasse ved ADT, men hvilken effekt styrketrening har på helserelatert livskvalitet og kreftrelatert fatigue er usikkert. Hensikten med denne masteroppgaven var å undersøke effekten av 16 uker høyintensiv styrketrening på helserelatert livskvalitet og kreftrelatert fatigue blant prostatakraftpasienter under ADT.

## Metode

Masteroppgaven inngår i Physical Exercise and Prostate Cancer, en randomisert kontrollert studie gjennomført ved Oslo universitetssykehus i samarbeid med Norges idrettshøgskole. Studiens primære endepunkt er endring i fettfri kroppsmasse målt med dual-energy x-ray absorptiometry. Sekundære mål er blant annet kreftrelatert fatigue målt med Fatigue Questionnaire og helserelatert livskvalitet målt med European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire 3.

## Resultat

58 menn under ADT for prostatakraft ble randomisert til 16 uker med styrketrening (n=28) eller kontrollgruppe (n=30). Kovariansanalyse viste ingen signifikant effekt av høyintensiv styrketrening på kreftrelatert fatigue eller helserelatert livskvalitet.

## Konklusjon

Studier viser at prostatakraftpasienter under ADT bør trene styrketrening for å øke fysisk funksjon, men høyintensiv styrketrening viste ikke effekt på kreftrelatert fatigue eller helserelatert livskvalitet i denne studien.

Nøkkelord: styrketrening, prostatakraft, kreftrelatert fatigue, helserelatert livskvalitet.

# Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	<b>3</b>
<b>Innhold</b> .....	<b>4</b>
<b>Forord</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Innledning</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Bakgrunn</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1 Kreft</b> .....	<b>9</b>
2.1.1 Akutte bivirkninger og seneffekter .....	9
2.1.2 Kreftrelatert fatigue .....	10
2.1.3 Kreft og helse relatert livskvalitet.....	11
<b>2.2 Prostatakraft</b> .....	<b>12</b>
2.2.1 Forekomst .....	13
2.2.2 Utvikling og spredningsmønster .....	13
2.2.3 Behandling av prostatakraft .....	15
2.2.4 Bivirkninger av ADT .....	15
<b>2.3 Fysisk aktivitet og trening</b> .....	<b>18</b>
2.3.1 Styrketrening .....	18
2.3.2 Aldring og styrketrening.....	19
<b>2.4 Trening og kreft</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Generelle effekter .....	21
2.4.2 Effekt på fatigue og livskvalitet.....	21
2.4.3 Trening og prostatakraft .....	24
<b>3. Formål</b> .....	<b>28</b>
<b>4. Metode</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1 Design og randomisering</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2 Utvalg</b> .....	<b>30</b>
4.2.1 Rekruttering .....	30
<b>4.3 Intervensjon</b> .....	<b>30</b>
4.3.1 Styrketreningsintervensjon .....	30
4.3.2 Kontrollgruppe.....	32
<b>4.4 Utfallsmål og målemetoder</b> .....	<b>32</b>
4.4.1 Fatigue .....	32
4.4.2 Livskvalitet .....	34
<b>4.5 Utvalgsstørrelse og statistikk</b> .....	<b>34</b>
<b>4.6 Etikk</b> .....	<b>35</b>

<b>5.</b>	<b>Resultater.....</b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b>Deltagere.....</b>	<b>36</b>
<b>5.2</b>	<b>Fatigue: FQ.....</b>	<b>38</b>
5.2.1	Fysisk fatigue.....	38
5.2.2	Mental fatigue.....	39
5.2.3	Total fatigue.....	39
5.2.4	Kronisk fatigue .....	40
<b>5.3</b>	<b>Helserelatert livskvalitet: EORTC QLQ-C30 .....</b>	<b>41</b>
5.3.1	Funksjonsskalaer .....	41
5.3.2	Global helsestatus og livskvalitet .....	42
5.3.3	Symptomskalaer og enkeltkomponenter.....	43
<b>6.</b>	<b>Diskusjon .....</b>	<b>45</b>
<b>6.1</b>	<b>Hovedresultater.....</b>	<b>45</b>
<b>6.2</b>	<b>Metodiske betraktninger .....</b>	<b>45</b>
6.2.1	Intern validitet.....	45
6.2.2	Ekstern validitet.....	49
6.2.3	Statistikk .....	52
<b>6.3</b>	<b>Diskusjon av hovedresultater.....</b>	<b>54</b>
6.3.1	Fatigue .....	54
6.3.2	Livskvalitet .....	56
<b>7.</b>	<b>Konklusjon og praktisk betydning.....</b>	<b>58</b>
	<b>Referanser.....</b>	<b>59</b>
	<b>Tabelloversikt .....</b>	<b>73</b>
	<b>Figuroversikt.....</b>	<b>74</b>
	<b>Vedlegg .....</b>	<b>75</b>

## Forord

Masterstudiet i idrettsfysioterapi har vært en lærerik og inspirerende periode. I forbindelse med innlevering av masteroppgaven er det mange dyktige og hyggelige mennesker jeg ønsker å takke:

- Hovedveileder Lene Thorsen for at jeg fikk ta del i PEPC, og for uvurderlig hjelp og veiledning.
- Biveileder May Arna Risberg for konstruktiv veiledning og tilgjengelighet under hele skriveprosessen. Takk også til Tormod S. Nilsen hjelp med spørsmål og til utarbeiding av figurer.
- Medstudent Kristine Roberg Hytten for svært godt selskap under hele studiet.
- Siril, Silje, Anna Therese, Ida og mamma for korrekturlesing.
- Min samboer Emil, øvrig familie og venner, samt arbeidsplassen min Vikersund Kurbad for god støtte.

*Synne-Kristin Hoffart Bøhn*

*Oslo, 29.05.2015.*

# 1. Innledning

Stadig flere mennesker diagnostiseres med kreft (Kreftregisteret, 2015b). Nye og effektive behandlingsmetoder har vist økt overlevelse, men medfører ofte akutte bivirkninger og/eller senefekter (Loge, Dahl, Fosså & Kiserud, 2013). Kreftrelatert fatigue er en av de vanligste og mest belastende bivirkningene av kreft og kreftbehandling (Brown, Huedo-Medina, Pescatello et al., 2011; Loge, 2013). Studier viser redusert helserelatert livskvalitet blant pasienter under og etter kreftbehandling (Loge, Abrahamsen, Ekeberg et al., 1999b; Montazeri, Vahdaninia, Harirchi et al., 2008).

De senere årene har fysisk aktivitet og trening fått økt oppmerksomhet som strategi for å motvirke og lindre negative konsekvenser av kreftsykdom og kreftbehandling (Speck, Courneya, Masse et al. 2010). Det er god dokumentasjon på at fysisk aktivitet og trening kan redusere kreftrelatert fatigue og øke helserelatert livskvalitet under og etter kreftbehandling, men forskningsfeltet domineres først og fremst av brystkreftpasienter og utholdenhetsbasert trening (Speck et al., 2010).

Prostatakreft er den vanligste kreftdiagnosen blant norske menn (Kreftregisteret, 2015b). Om lag halvparten av alle prostatakreftpasienter behandles med androgen deprivasjonsterapi (ADT). Prostatakreftpasienter under ADT opplever negative helseeffekter som blant annet tap av seksualfunksjon, muskelmasse, muskelstyrke, beinmasse, økt fettmasse og økt fatigue, som samlet kan gi lavere helserelatert livskvalitet (Spry, Kristjanson, Hooton et al., 2006; Haseen, Murray, Cardwell et al., 2010; Keogh & MacLeod, 2012; Gardner, Livingston & Fraser, 2014). Flere studier har vist lovende resultater av trening, spesielt styrketrening, på blant annet fysisk funksjon og kroppssammensetning blant pasienter under ADT (Gardner et al., 2014). Det mangler imidlertid studier som undersøker effekt av styrketrening på kreftrelatert fatigue og helserelatert livskvalitet i denne pasientgruppen (Gardner et al., 2014).

Formålet med denne masteroppgaven er å se på effekten av 16 uker med styrketrening på kreftrelatert fatigue og helserelatert livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT. Arbeidet med masteroppgaven har bestått av å analysere og tolke innsamlet data

fra prosjektet Physical Exercise and Prostate Cancer (PEPC), en randomisert kontrollert studie av L. Thorsen, T. S. Nilsen, T. Raastad et. al (2012). Prosjektet er et samarbeid mellom Norges idrettshøgskole (NIH) og Oslo universitetssykehus (OUS).

Primærmålet med studien var å undersøke forskjell i pre og post fettfri masse mellom en styrketreningsgruppe og en kontrollgruppe. I mai 2015 ble de første resultatene fra PEPC publisert i Acta Oncologica (Nilsen, Raastad, Skovlund et al., 2015). Hovedfokus i denne publikasjonen er kroppssammensetning, primært fettfri masse, men også fettmasse og beinmasse. Resultater relatert til helserelatert livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 rapporteres også i publikasjonen, men fortolkes og diskuteres i svært liten grad. Det understrekes at analysene av dataene som presenteres i denne masteroppgaven er analysert og tolket selvstendig og uavhengig av publiserte data, og ikke skal publiseres.



## 2. Bakgrunn

### 2.1 Kreft

Kreft er en samlebetegnelse på over 100 sykdommer, som alle kjennetegnes av skader i cellenes arvestoff og påfølgende ukontrollert celledeling (Kreftregisteret, 2015a).

Sykdommen kan vokse inn i vev og organer omkring primærsvulsten, samt spre seg via blod- og lymfebaner til andre deler av kroppen (Kreftregisteret, 2015a). Årsaken til en kreftsykdom er ofte et komplekst samspill mellom genetikk, miljø, arv og levevaner, og det kan ta mange år fra en kreftcelle utvikles til en svulst oppdages i et organ (Kåresen & Wist, 2012). Prostatakraft er den vanligste kreftformen blant menn, og brystkreft blant kvinner. Deretter følger lungekreft, tykktarmskreft og føflekkreft hos begge kjønn (Kreftregisteret, 2015b). Hvert år diagnostiseres om lag 30 400 personer med kreft i Norge, og insidensen er økende (Kreftregisteret, 2015b). Stadig flere mennesker overlever også kreft, som i stor grad kan tilskrives tidlig diagnostisering og effektive medisinske behandlingstiltak i form av kirurgi, strålebehandling og medikamentell behandling (Kreftregisteret, 2015b). Bare i Norge lever over 230 000 mennesker som på et eller annet tidspunkt har fått minst én kreftdiagnose (Kreftregisteret, 2015b).

#### 2.1.1 Akutte bivirkninger og seneffekter

Kreftsykdom og en omfattende og langvarig kreftbehandling kan medføre betydelige belastninger for pasienten (Loge, Abrahamsen, Ekeberg et al., 1999a; Stone, Hardy, Huddart et al., 2000; Keating, O'Malley & Smith, 2006). Negative helseeffekter etter kreftsykdom og behandling deles inn i akutte bivirkninger og seneffekter (Fosså, Hølmekbakk, Smeland & Fosså, 2013). *Akutte bivirkninger* er plager som oppstår i forbindelse med behandlingen, men som normalt avtar gradvis i månedene etter behandling (Fosså et al., 2013). *Seneffekter* er symptomer og plager som oppstår lang tid etter sykdom og behandling, men som primært kan tilskrives kreftbehandlingen (Aziz, 2007). I denne masteroppgaven omfatter seneffekter også plager som oppstår under eller kort tid etter kreftbehandling og vedvarer i over ett år etter avsluttet behandling (Aziz, 2007; Fosså et al., 2013).

I hvilken grad plagene oppstår og hvilke konsekvenser de har avhenger blant annet av krefttype, behandlingsform og generell helse (Aziz, 2007). En kreftdiagnose medfører normalt perioder med redusert fysisk aktivitetsnivå, som gir sekundære følger som

nedsatt aerob kapasitet, muskelatrofi og redusert fysisk funksjon (Durstine, Painter, Franklin et al., 2000). Mentale og psykososiale reaksjoner oppleves også hyppig blant kreftpasienter (Dahl, 2013). Reaksjoner kan komme både i form av psykiske symptomer som uro, nedstemthet og nedsatt konsentrasjon, eller psykiske lidelser som angst og depresjon (Zabora, BrintzenhofeSzoc, Curbow et al., 2001; Fann, Thomas-Rich, Katon et al., 2008; Dahl, 2013).

### **2.1.2 Kreftrelatert fatigue**

*Kreftrelatert fatigue* er en vedvarende og subjektiv følelse av tretthet som oppstår av kreft eller kreftbehandling, og som forstyrrer vanlig fungering. (Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley et al. 2007; Tomlinson, Dioro, Beyene et al., 2014; Bower, 2014; National Comprehensive Cancer Network, 2014). I motsetning til normal akutt fatigue som oppleves ved belastninger og sykdom, reduseres ikke kreftrelatert fatigue av hvile (Wessely, 1995). Videre i denne masteroppgaven vil fatigue benyttes i betydningen kreftrelatert fatigue.

Fatigue kan oppstå i alle stadier av kreftsykdom; som symptom på kreft, som akutt bivirkning under kreftbehandling eller som seneffekt (Bower & Lamkin, 2013). Fatigue som følge av kreftbehandling vil ofte gå tilbake relativt kort tid etter avsluttet behandling (Bower & Lamkin, 2013). I noen tilfeller kan imidlertid fatigue vedvare i måneder og år etter behandling, eller oppstå flere måneder etter behandling (Bower, Bak, Berger et al., 2014). Vedvarende fatigue i mer enn 6 måneder kalles kronisk fatigue (Wessely, 1995).

Fatigue deles inn i to dimensjoner; *fysisk fatigue* som vil si å være kroppslig sliten og mangle fysisk energi, og *mental fatigue* som gir problemer med kognitive funksjoner som hukommelse, oppmerksomhet og konsentrasjon (Stone & Minton, 2008). Fatigue er rapportert til å være det mest belastende symptomet ved kreft og kreftbehandling (Brown et al., 2011; Loge, 2013). Konsekvenser av fatigue er ofte redusert evne til å gjennomføre hverdagslige aktiviteter, samt delta sosialt og i arbeidslivet. Pasientene føler seg ofte nedstemt, samt opplever nedsatt konsentrasjon og hukommelse (Loge, 2013). Kronisk fatigue påvirker pasientens helserelaterte livskvalitet gjennom å hindre deltagelse i betydningsfulle roller og aktiviteter (National Comprehensive Cancer Network, 2014).

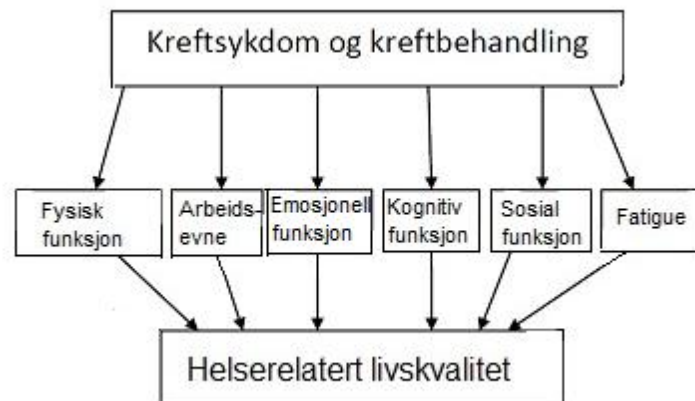
Ca 11 % av den norske normalbefolkningen rapporterer betydelig fatigue (Loge, Ekeberg & Kaasa, 1998). Estimert prevalens av fatigue under kreftbehandling strekker seg fra 25 til 99 %, avhengig av definisjoner og målemetoder, pasientpopulasjon og behandlingsform (Servaes, Verhagen & Bleijenberg, 2001; Bower, 2014). Loge et al. (1999b) sammenlignet fatigue blant lymfekreftoverlevere og norsk normalbefolkning, og fant at kreftoverleverne hadde rundt 20 % høyere grad av fatigue. Studier på brystkreftpasienter har vist at 20-35 % av pasientene opplever betydelig fatigue (Bower, Ganz, Desmond et al., 2006; Reinertsen, Cvancarova, Loge et al., 2010). Ca en tredjedel av brystkreftpasientene rapporterte også vedvarende fatigue i 5-10 år etter avsluttet behandling (Bower et al., 2006; Reinertsen et al., 2010).

Hvilke årsaksmekanismer og risikofaktorer som ligger til grunn for utvikling av fatigue er ikke kjent, og flere studier som undersøker fatigue under og etter kreftbehandling er nødvendig før man kan si noe om hvordan og hvorfor fatigue oppstår (Stone & Minton, 2008; Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson & Mock, 2003; Cramp & Byron-Daniel, 2012; Bower, 2014). Flere studier har funnet en assosiasjon mellom fatigue og psykososiale faktorer som emosjonelt stress, søvnproblemer, manglende mestringsstrategier, angst og depresjon (Berger & Farr, 1999; Gaston-Johansson, Fall-Dickson, Bakos et al., 1999). Inflammasjonsreaksjon som følge av kreftsykdom og -behandling kan også være en sentral faktor i utviklingen av fatigue (Bower & Lamkin, 2013). Bivirkninger av behandling, anemi, hormonforstyrrelser samt mangler i væskeinntak eller ernæring og spiller sannsynligvis også inn (Bower, 2014). Sammenhengen mellom fysisk inaktivitet og fatigue er belyst i flere studier (Berger, 1998; Winters-Stone, Bennet, Nail et al., 2008). Dekondisjonering og negative effekter for generell helse og fysisk funksjon gjør daglige aktiviteter mer energikrevende, som videre kan bidra til å opprettholde og forverre fatigue (Durstine et al., 2000; Lucía, Earnest & Pérez, 2003).

### **2.1.3 Kreft og helserelatert livskvalitet**

*Helserelatert livskvalitet* er et multidimensjonalt begrep som omfatter et individs subjektive helsestatus og opplevd tilfredsstillhet i fysiske, psykiske og sosiale dimensjoner (Cella & Tulsky, 1993). Dimensjonene innebærer blant annet fysisk helse, deltagelse i arbeid og fritidsaktiviteter, følelsesliv, sosialt nettverk, familierelasjoner, samt spesifikke symptomer som fatigue, kvalme og smerter (Cella & Tulsky, 1993).

Pasienter under aktiv kreftbehandling opplever belastninger både som følge av kreftdiagnosen og bivirkninger av behandling, som virker inn på ulike aspekter i livet (Mishra, Scherer, Snyder et al., 2012b). Avhengig av faktorer som generell helsestatus, kreftstadium, prognose og behandling vil dette videre ha konsekvenser for helsestatus og livskvalitet (Loge et al., 1999b; Spry et al., 2006; Montazeri et al. 2008; Haseen et al., 2010; Keogh & MacLeod, 2012) (figur 1).



**Figur 1:** Kreftsykdom og behandling har konsekvenser for ulike aspekter i livet som kan påvirke helserelatert livskvalitet.

Studier har vist at kreftpasienter under og etter behandling har dårligere helserelatert livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen (Loge et al., 1999b; Montazeri et al., 2008). Langtidsoverlevende (> 5 år) etter kreft har imidlertid i flere studier rapportert å ha like god eller bedre helserelatert livskvalitet sammenlignet med personer med samme kjønn og alder i den øvrige befolkningen, til tross for at flere fortsatt er plaget med langvarige bivirkninger og seneffekter (Bloom, Petersen & Kang, 2007; Jansen, Koch, Brenner et al., 2010). Videre i denne masteroppgaven benyttes begrepet livskvalitet i betydningen helserelatert livskvalitet. Med global livskvalitet menes generell fysisk og mental helsestatus (Loge et al., 2013).

## 2.2 Prostatakreft

Prostatakjertelen ligger foran endetarmen ved utløpet av urinblæren (figur 2). Hovedfunksjonen til prostatakjertelen er å produsere et sekret i sædvæsken (Brennhovd, 2013). Rundt 50 % av menn over 70 år har godartet prostataforstørrelse (benign prostatahyperplasi). Prostatakreft oppstår ved ondartet (malign) vekst i prostatakjertelen (Kåresen & Wist, 2012).

### **2.2.1 Forekomst**

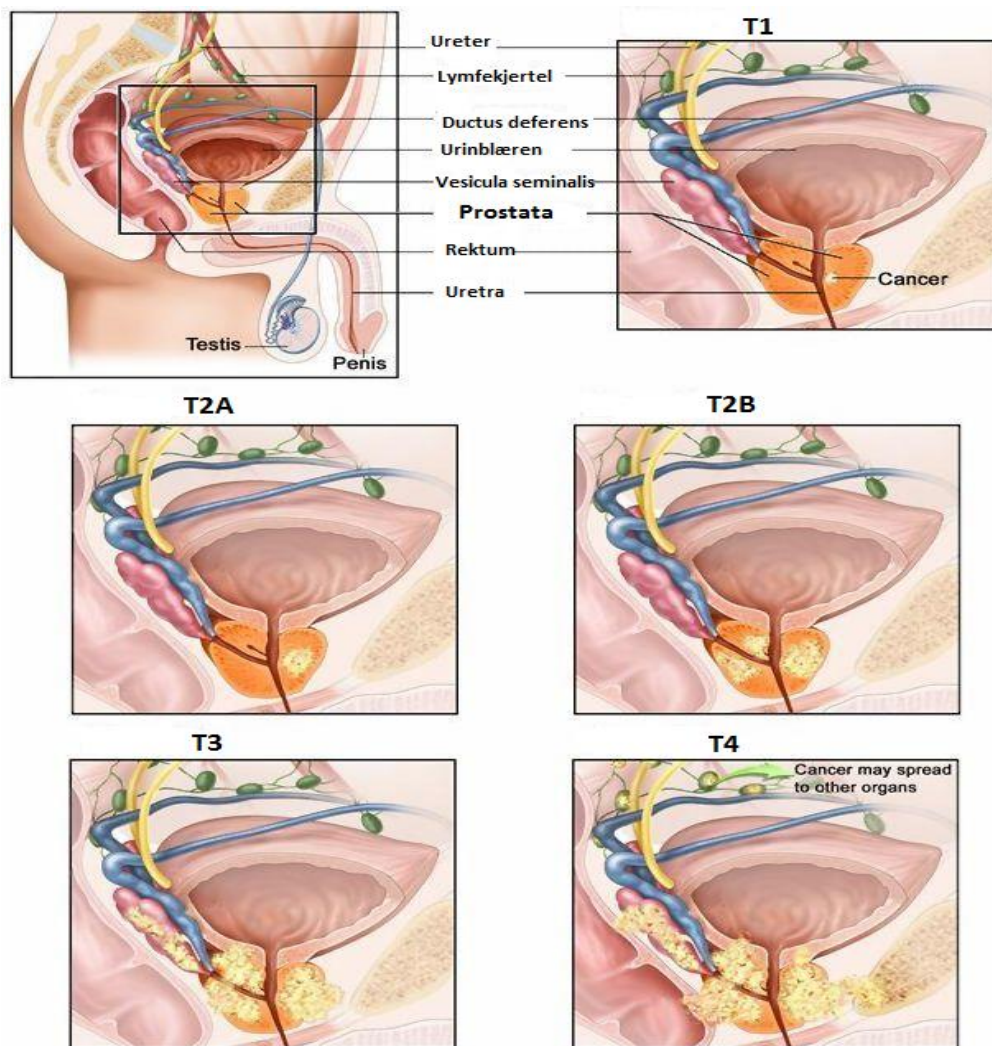
Prostatakreft har en årlig insidens på rundt 4800 tilfeller i Norge (Kreftregisteret, 2015b). Hvorfor prostatakreft oppstår er uklart, men det antas at en kombinasjon av genetikk, miljø, alder og livsstil er av betydning (Brennhovd, 2013). Høyere levealder i befolkningen og screening av biomarkøren prostataspesifikt antigen (PSA), er sentrale årsaker til stigende forekomst (Kreftregisteret, 2015b). I dag lever 91 % av prostatakreftpasienter fem år etter at diagnosen er stilt, som i stor grad kan tilskrives tidlig diagnostisering og effektive behandlingsformer, blant annet ADT (Kreftregisteret, 2015b).

### **2.2.2 Utvikling og spredningsmønster**

Prostatakreft i tidlig stadium gir ingen kreftspesifikke symptomer (Brennhovd, 2013). Symptomer på prostatakreft kan være treg vannlating og urinretensjon dersom svulsten har vokst slik at den affiserer urinrøret. Funn ved rektal palpasjon og forhøyet serum PSA gir mistanke om prostatakreft. Diagnosen bekreftes gjennom biopsi av prostatakjertelen (Brennhovd, 2013).

Stadier ved prostatakreft bestemmes på bakgrunn av utbredelse og tumoraggressivitet (Kåresen & Wist, 2012). TNM-systemet benyttes for å vurdere hvor utbredt sykdommen er på diagnosetidspunktet; "T" betegner utbredelsen av den lokale tumor i og omkring prostata, "N" (node) angir om det er spredning til lymfeknuter, og "M" uttrykker fjerne metastaser (Brennhovd, 2013).

T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom begrenset til prostatakjertelen (Brennhovd, 2013). T3 betegner lokalavansert sykdom hvor kreften vokser gjennom kjertelkapselen, mens ved T4 har tumoren festet seg til eller vokst inn i nærliggende organer, som for eksempel urinblære eller bekkenvegg (se figur 2) (Brennhovd, 2013).



**Figur 2:** Stadier ved prostatakreft. Modifisert figur etter National Cancer Institute, 2014<sup>1</sup>.

Tumorens aggressivitet bestemmes av strukturen i vevsmaterialet, som undersøkes gjennom biopsi (Brennhovd, 2013). På bakgrunn av dette angis en score fra 2 til 10 basert på Gleason gradering<sup>2</sup>. Score 4-5 tilsvarer lavgradig vekst av kreftceller, mens 6-7 og 7-10 tilsvarer henholdsvis intermediær og høy grad (Brennhovd, 2013).

<sup>1</sup> <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/Patient/page2>

<sup>2</sup> Graderingssystem for prostatakreft basert på kjertelarkitektur. Det foreligger fem Gleasongrader basert på svulstens aggressivitet (Brennhovd, 2013).

### **2.2.3 Behandling av prostatakreft**

Valg av behandlingsform ved prostatakreft avgjøres først og fremst av tumorutbredelse og -aggressivitet, men også på bakgrunn av pasientens allmenntilstand, sykелighet, forventet levetid og vurdering av antatt behandlingsnytte opp mot risiko for bivirkninger (Kåresen & Wist, 2012; Brennhovd, 2013). Stadig flere som diagnostiseres med prostatakreft overlever, og med det blir også konsekvenser for livskvalitet en viktig faktor ved valg av behandlingsform (Smith, King, Egger et al., 2009). De vanligste kurative behandlingsalternativene ved prostatakreft er kirurgi med fjerning av prostatakjertelen, strålebehandling (ekstern og brachyterapi) og ADT (Brennhovd, 2013).

De fleste prostatakreftceller utvikles gjennom stimuli fra androgener, primært testosteron. Behandling som stopper testosteronproduksjonen vil gi tilbakegang av lokaltumor og metastaser (Brennhovd, 2013). ADT er en fellesbetegnelse på ulike behandlingsformer som reduserer androgennivået i blodet eller blokkerer opptak av testosteron slik at ikke prostatakreftcellene stimuleres. Dette kan gjøres medikamentelt eller kirurgisk, men det vanligste er å blokkere utskillelsen av luteiniserende-hormon i hjernen (injeksjon av LHRH agonist; kjemisk kastrasjon), eller blokkere androgenreseptorer på cellenivå (perorale antiandrogener) (Brennhovd, 2013). Lokal avansert sykdom og/eller høy eller intermediær Gleasonscore indikerer ADT i kombinasjon med strålebehandling. ADT starter 3 eller 6 måneder før oppstart av strålebehandling, og har en total behandlingstid som varierer fra 6 måneder inntil 3 år avhengig av sykdomsstadium og risikogruppe (Brennhovd, 2013).

### **2.2.4 Bivirkninger av ADT**

#### **Fysiske og mentale bivirkninger**

ADT er den mest effektive systemiske behandlingen for prostatakreft, men behandlingen medfører også en rekke bivirkninger (Kåresen & Wist, 2012; Keogh & MacLeod, 2012). Testosteron har sentral betydning for generell helse og normale kroppslige virkningsmekanismer blant menn, som seksualfunksjon og regulering av muskelmasse, fettmasse og beinmasse (Morley, 2001; Sand, Sjaastad & Haug, 2007).

Nær alle pasienter som behandles med ADT mister seksualfunksjon og -lyst, kjenner seg mindre maskuline og får hetetokter (Nguyen, Alibhai, Basaria et al., 2014).

Behandling med ADT medfører reduksjon i muskelmasse, økning i fettmasse og tap av beinmasse (Haseen et al, 2010; Nguyen et al, 2014). Boxer, Kenny, Dowsett et al. (2005) sammenlignet kroppssammensetning blant prostatakreftpasienter under ADT og friske eldre menn over 60 år. Etter 6 måneder med ADT hadde prostatakreftpasientene tapt 2, 3 % muskelmasse og økt 9, 5 % i fettmasse. I kontrollgruppen var det ingen endring i muskelmasse eller fettmasse etter 6 måneder (Boxer et al., 2005).

Høy BMI og fettprosent gir høyere risiko for uønskede metabolske endringer som hyperglykemi, hyperlipidemi og redusert insulinsensitivitet (Baumann, Zopf & Bloch, 2012; Nguyen et al., 2014). Kohortstudier har vist at prostatakreftpasienter under ADT har en forhøyet risiko for diabetes, kardiovaskulære sykdommer og hjerteinfarkt (Keating et al., 2006; Saigal, Gore, Krupski et al., 2007).

Sammenlignet med friske menn på samme alder har prostatakreftpasienter under ADT en signifikant høyere forekomst av depresjon (Pirl, Siegel, Goode et al., 2002). En kohortstudie rapporterte at prostatakreftpasienter som fikk ADT etter kirurgi hadde større bekymringer for kreft og død, flere belastninger generelt i livet som følge av kreft og behandling, dårligere generell helse, mindre energi, og lavere aktivitetsnivå sammenlignet med prostatakreftpasienter som ikke ble behandlet med ADT (Fowler, Collins, Corkery et al., 2002).

## **Fatigue**

Fatigue er en vanlig bivirkning blant prostatakreftpasienter under ADT (Gardner et al., 2014). Stone et al. (2000) så på prevalens og grad av fatigue blant pasienter med prostatakreft under ADT. 62 pasienter ble fulgt i tre måneder, og resultatene viste at 66 % opplevde betydelig økt fatigue etter oppstart med ADT. Blant norske prostatakreftpasienter opplever rundt 40 % av pasientene fatigue under ADT, og ca 25 % har fortsatt fatigue etter avsluttet ADT (Kyrдалen, Dahl, Hernes et al., 2010). Storey, McLaren, Atkinson et al. (2012) gjennomførte en tverrsnittstudie blant 163 prostatakreftpasienter under ADT, og fant at 43 % av pasientene opplevde fatigue. Pasientene med fatigue hadde også dårligere livskvalitet og funksjon enn pasientene uten fatigue. Det viste seg også at depresjon og smerter hadde en klar assosiasjon med fatigue. Forfatterne etterlyser flere studier som måler omfanget av fatigue blant prostatakreftpasienter under ADT. Med bakgrunn i den negative effekten fatigue har på



fysisk funksjon, er det også ønskelig med studier som ser på effekt av trening på fatigue (Storey et al., 2012; Gardner et al., 2014).

## **Livskvalitet**

Bivirkninger som følge av ADT har en negativ effekt på livskvalitet blant prostatakreftpasienter (Dacal, Sereika & Greenspan, 2006). En prospektiv studie på prostatakreftpasienter fant at plager knyttet opp mot seksualitet og kontroll av urin og avføring var sterke predikatorer for pasientenes livskvalitet 6 og 12 måneder etter avsluttet behandling (Lev, Eller, Gejerman et al., 2009). Sammenhengen mellom redusert livskvalitet, nedsatt seksuell lyst og vannlatingsproblemer er også bekreftet i en studie på norske prostatakreftpasienter (Kyrдалen, Dahl, Hernes et al., 2013).

Videre er redusert muskelstyrke, fatigue og nedsatt generell fysisk funksjon i dagliglivet også assosiert med dårligere livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT (Stone et al., 2000; Herr & O'Sullivan, 2000). ADT medfører dårligere global livskvalitet og høyere grad av belastninger som følge av sykdom og behandling sammenlignet med andre behandlingsformer for prostatakreft, som kirurgi og brachyterapi (Drummond, Kinnear, O'Leary et al., 2015). I forhold til prostatakreftpasienter som ikke mottar ADT og friske kontroller, har prostatakreftpasienter som mottar ADT dårligere livskvalitet både under og etter behandling (Fowler et al., 2002; Smith et al., 2009). Spry et al. (2006) viste at redusert livskvalitet som følge av ADT står i sammenheng med reduksjon i testosteronnivå. Etter avsluttet behandling økte livskvaliteten til pasientene i takt med normal gjenvinning av testosteronnivå. Blant eldre menn i studien som hadde problemer med å gjenvinne testosteronnivået var imidlertid livskvaliteten fortsatt dårligere.

For prostatakreftpasienter under ADT er det behov for tiltak for å motvirke bivirkninger på fysisk funksjon, fatigue og livskvalitet (Gardner et al., 2014). Medisinsk behandling gir ikke direkte bedring i fysisk funksjon (Galvão, Nosaka, Taaffe et al., 2006). Trening, og spesielt styrketrening, er derfor foreslått som en aktuell strategi for å bevare muskelmasse og redusere bivirkninger under ADT (Galvão et al., 2006; Gardner et al., 2014).

## **2.3 Fysisk aktivitet og trening**

Fysisk aktivitet defineres som all kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som resulterer i en vesentlig økning av energiforbruket utover hvilenivå (Caspersen, Powell & Christenson, 1985). Trening er planlagt og målrettet fysisk aktivitet, hvor hensikten er en forbedring i fysiske ferdigheter, som muskelstyrke og utholdenhet (Caspersen et al., 1985). I denne masteroppgaven omfatter begrepet trening også fysisk aktivitet.

### **2.3.1 Styrketrening**

*Muskelstyrke* er den maksimale kraften eller dreiemomentet en muskel eller muskelgruppe kan skape ved en spesifikk eller forutbestemt hastighet (Knuttgen & Kraemer, 1987). *Styrketrening* defineres som all trening som er ment å utvikle eller vedlikeholde vår evne til å skape størst mulig kraft (eller dreiemoment) ved en spesifikk eller forutbestemt hastighet (Raastad, Paulsen, Refsnes et al., 2010, s.13). Maksimal styrke i en øvelse måles ofte i 1 repetisjon maksimum (1 RM), som er den største motstanden vi kan klare å gjennomføre én repetisjon med en gitt motstand (Raastad et al., 2010).

Styrketrening resulterer i økt muskelmasse, muskulær styrke og kraftutvikling gjennom flere mekanismer. Både musklens tverrsnittareal og fibertypesammensetning, samt nervøse tilpasninger i form av økt rekrutteringsevne av motoriske enheter og raskere fyringsfrekvens, er sentrale effekter av styrketrening (Behm, 1995; Aagaard, Andersen, Dyhre-Poulsen et al., 2001; Aagaard, Simonsen, Andersen et al., 2002).

Ulike styrketreningsmetoder kan benyttes ut i fra hvilke styrkeegenskaper en ønsker å utvikle (Raastad et al., 2010). Valg og rekkefølge på styrketreningsøvelser, motstanden (gitt i  $nRM$ ), treningsvolum og lengde på pauser mellom settene er noen av faktorene som kan tilpasses ut i fra formålet med styrketreningen (Raastad et al., 2010). I denne masteroppgaven omfatter problemstillingen høyintensiv styrketrening (serier på 6-10 RM), hvor målet er maksimal effekt på fettfri masse (muskelmasse). Mekanisk drag i muskulaturen (belastning) og metabolsk stress i muskelcellene er de viktigste faktorene som stimulerer til muskulær hypertrofi (Goldberg, Etlinger, Goldspink et al., 1975; Schott, McCully & Rutherford, 1995). Wernbom, Augustsson & Thomeé publiserte i 2007 en oversiktsartikkel over dose-respons-forholdet mellom styrketrening og muskulær hypertrofi. For maksimal effekt på muskelmasse for uerfarne til moderat

trente anbefaler forfatterne 1-3 serier på 8-10 RM med pauser på 1-3 minutter. Hver muskelgruppe bør stimuleres 2-3 ganger per uke (Wernbom et al., 2007).

### **2.3.2 Aldring og styrketrening**

Aldring medfører en gradvis reduksjon av maksimal muskelstyrke med rundt 15 % per tiår etter fylte 50 år (Evans, 1997; Frontera, Hughes, Fielding et al., 2000; Chodzko-Zajko, Proctor, Singh et al., 2009). Studier viser også at det fysiske aktivitetsnivået blir lavere med alderen, og forekomsten av fatigue øker (Loge et al., 1998; Raastad et al., 2010). Dette medfører ofte tap av funksjonell kapasitet og selvstendighet i daglige gjøremål (Chodzko-Zajko et al., 2009; Aagaard, Suetta, Caserotti et al., 2010). Studier har vist en positiv sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og livskvalitet blant eldre mennesker (Hunter, McCarthy & Bamman 2004; Brown, Brown, Heath et al., 2004; Chodzko-Zajko et al., 2009; Vagetti, Barbosa, Moreira et al., 2014).

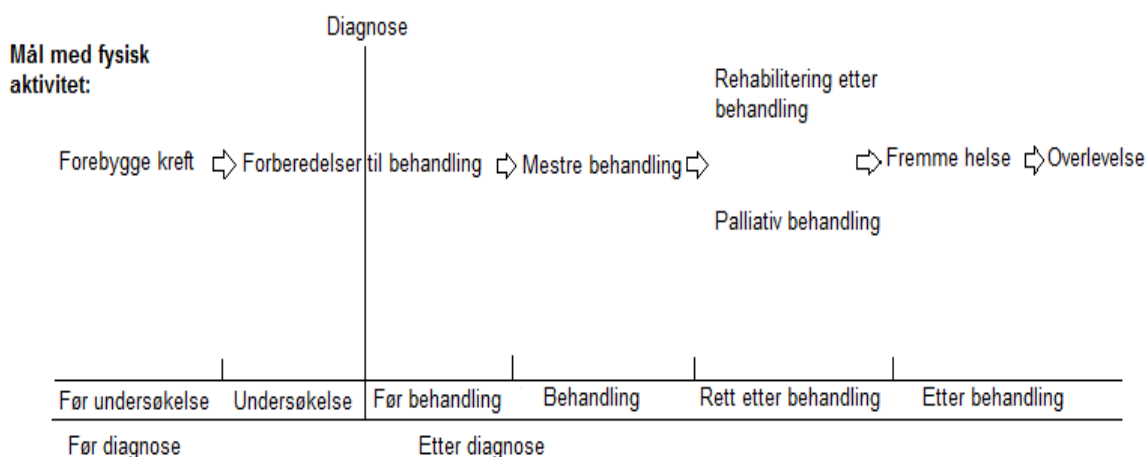
Styrketrening har en rekke effekter som kan motvirke og redusere de funksjonelle konsekvensene av fysiologisk aldring (Chodzko-Zajko et al., 2009; Aagaard et al., 2010; Garber, Blissmer, Deschenes et al., 2011). Med tilstrekkelig volum og intensitet kan styrketrening øke muskelmasse og muskelstyrke selv i svært høy alder (Chodzko-Zajko et al., 2009; Raastad et al., 2010). Muskelmasse og muskelstyrke har videre en sterk sammenheng med redusert dødelighet, god fysisk funksjon og lavere risiko for kardiovaskulær sykdom (Hunter et al., 2004; Ratamess, Alvar, Evetoch et al., 2009; Garber et al., 2011). Andre positive effekter er bedret glukoseregulering og insulinsensitivitet (Hunter et al., 2004; Garber et al., 2011). Sammenlignet med utholdenhetstrening er effekten av styrketrening på mental helse mindre undersøkt, men det er dokumentert at styrketrening har positive effekter i behandling av depresjon og angst, og bedrer humør, søvn og generell velvære (Singh, Clements & Fiatarone, 1997a; Singh, Clements & Fiatarone, 1997b; Netz, Wu, Becker et al., 2005).

Generelle retningslinjer for fysisk aktivitet anbefaler friske eldre å trene både utholdenhet og styrke for å bevare fysisk funksjon og muskelmasse (Chodzko-Zajko et al., 2009; Helsedirektoratet, 2014). Livskvalitet påvirkes av redusert muskelstyrke, som går utover selvstendigheten i dagliglivet og evnen til å være fysisk aktiv (Hunter et al., 2004). Styrketrening med moderat til høy motstand kan øke livskvaliteten blant eldre, friske mennesker gjennom positiv effekt på selvstendighet og funksjonen i dagliglivet

(Hunter et al., 2004; Chodzko-Zajko et al., 2009). I samsvar med retningslinjene til Wernbom et al. (2007) anbefaler American College of Sports Medicine eldre å trene styrke 2-3 ganger per uke på 60-80 % av 1 RM fordelt på 8-12 repetisjoner (Ratamess et al., 2009).

## 2.4 Trening og kreft

Tidligere ble kreftpasienter anbefalt å ta det rolig under og etter behandling, men det er nå stor enighet om at inaktivitet i forbindelse med kreftsykdom bør unngås (Jones & Alfano, 2013). Courneya & Friedenreich (2001) la frem rammeverket Physical Exercise Across the Cancer Experience (PEACE) for å illustrere betydningen av trening i de ulike fasene av en kreftsykdom (figur 3).



**Figur 3:** PEACE-modellen: betydningen av fysisk aktivitet før, under og etter en kreftdiagnose. Modifisert etter Courneya & Friedenreich (2001).

Forfatterne deler kreftforløpet inn i seks faser; to før diagnose (forebygging og diagnostikk) og fire etter diagnose (før behandling, under behandling, rett etter behandling og etter behandling). Modellen er hypotetisk basert på at tilpasset trening er viktig i alle stadier av en kreftsykdom. God fysisk form i forkant av kreftbehandling vil gi pasientene bedre forutsetninger for å tåle behandlingen. Trening under kreftbehandling vil kunne gi mindre bivirkninger, øke toleransen for kreftbehandling og forebygge fall i fysisk funksjon. Rett etter behandling kan trening gi en raskere gjenvinning av fysisk og mental helse, slik at man kan gjenoppta en normal hverdag. Trening i årene etter kreftsykdom kan gi mindre risiko for enkelte seneffekter, samt sekundær kreft og kroniske sykdommer (Courneya & Friedenreich, 2001).

### **2.4.1 Generelle effekter**

Forskningsmessig er det trening under og etter kreftbehandling som har fått mest oppmerksomhet (Courneya & Friedenreich, 2001). Speck et al. (2010) undersøkte effekten av trening på psykologiske, fysiologiske, psykososiale og biologiske utfallsmål blant voksne under og etter kreftbehandling. Metaanalysen tok utgangspunkt i alle former for kreft og fysisk aktivitet, men majoriteten av intervensjonene besto av brystkreftpasienter og utholdenhetstrening i tråd med generelle anbefalinger for fysisk aktivitet. Resultatene viste at trening ga en bedring i utholdenhet, muskelstyrke og fysisk aktivitetsnivå både under og etter behandling. Trening hadde også positiv effekt på livskvalitet under og etter kreftbehandling, og reduserte fatigue etter behandling. Effektene på fatigue må tolkes med forsiktighet, da studiene varierte med hensyn til effekt og kvalitet (Speck et al., 2010).

Da fysisk inaktivitet henger tett sammen med risiko for hjerte- og karsykdommer, diabetes 2 og overvekt, anbefales kreftpasienter og kreftoverlevende de samme generelle retningslinjene for fysisk aktivitet som befolkningen for øvrig; enten 150 minutter fysisk aktivitet per uke eller 75 minutter hard fysisk aktivitet per uke (Helsedirektoratet, 2014). En stor andel kreftpasienter møter imidlertid ikke de offentlige anbefalingene for daglig fysisk aktivitet (Courneya, Friedenreich, Sela et al., 2003; Courneya, Karvinen, Campbell et al., 2005).

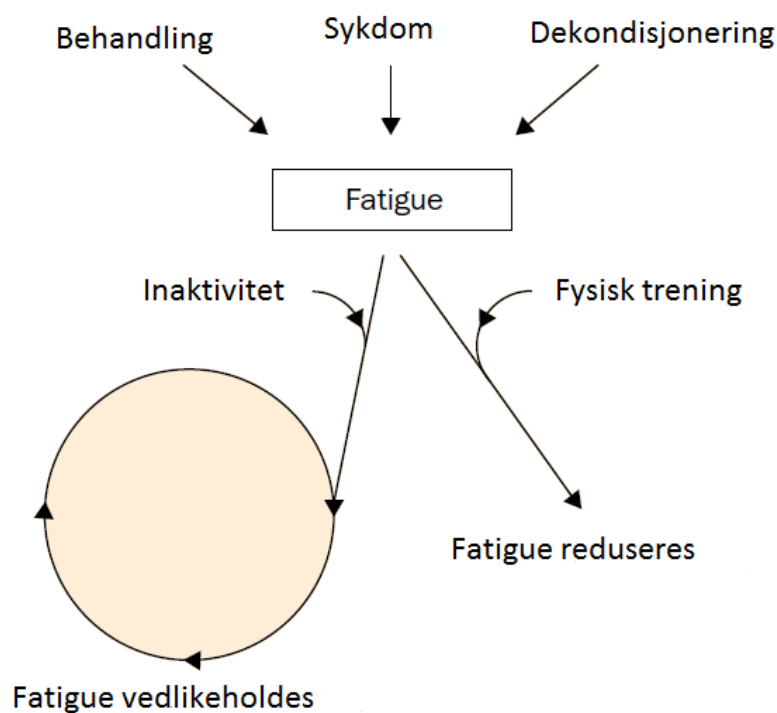
I tråd med PEACE-modellen mangler det kunnskap om effektene av fysisk aktivitet på de som overlever kreftsykdom, samt i palliativ fase (Speck et al., 2010). Det er også mangel på studier som har undersøkt effekten av trening på selve sykdomsprosessen, samt fysiologiske bivirkninger og seneffekter av kreftbehandlingen (Jones & Alfano, 2013). Kreftpasienter er en heterogen gruppe, og det er mangel på kunnskap om optimal treningsform og -dosering (frekvens, volum, timing) tilpasset ulike kreft- og behandlingsformer (Jones & Alfano, 2013).

### **2.4.2 Effekt på fatigue og livskvalitet**

#### **Fatigue**

Tilpasset trening og påfølgende bedret fysisk kapasitet vil gjøre daglige aktiviteter mindre energikrevende og kan dermed redusere fatigue (Lucía et al., 2003) (figur 4). Mental fatigue kan også reduseres ved trening som følge av positive effekter på humør,

depresjon og angst (Cramp & Byron-Daniel, 2012). I dag benyttes trening ved fatigue på tvers av ulike grupper kreftpasienter, forutsatt at andre årsaker til fatigue (for eksempel anemi) er utelukket (Loge, 2013). Da det fortsatt er mye usikkerhet rundt utviklingen av fatigue, er individuell tilpasning og riktig balanse mellom aktivitet og hvile sentralt i treningsanbefalinger til kreftpasienter med fatigue (Brown et al., 2011).



**Figur 4:** Effekt av trening versus inaktivitet ved fatigue. Modifisert figur etter Lucía et al.,(2003).

Cramp & Byron-Daniel (2012) samlet 56 randomiserte kontrollerte studier om effekt av utholdenhetstrening, styrketrening eller kombinasjon på fatigue under og etter kreftbehandling i en cochraneoversikt. Bryst- og prostatakreftpasienter fikk en signifikant reduksjon i fatigue under og etter kreftbehandling som følge av utholdenhetstrening. Metaanalysen viste en positiv tendens med tanke på effekt av styrketrening, men studiene var få (kun fem av 56 studier sammenlignet styrketrening og kontroll), og resultatet ble ikke statistisk signifikant.

Puetz & Herring (2012) fant i sin metaanalyse at trening reduserer fatigue blant kreftpasienter under og etter behandling. Effekten var størst etter behandling og blant

pasienter med lavest grad av fatigue i utgangspunktet. Treningsintervensjonene i metaanalysen domineres av brystkreftpasienter og utholdenhetstrening. Tomlinson et al. (2014) samlet 72 studier i en metaanalyse og fant at trening hadde en moderat effekt på å redusere fatigue sammenlignet med kontroll. Meneses-Echávez, González-Jimenez & Ramirez-Velez (2014) konkluderte i sin metaanalyse over 11 studier at veiledet trening hadde bedre effekt enn egentrening, og at kombinert utholdenhetstrening og styrketrening med kvalifisert personell til stede hadde best effekt på fatigue under aktiv kreftbehandling.

Som det fremgår ovenfor, har et mindretall studier på kreftpasienter undersøkt effekten på fatigue av styrketrening alene sammenlignet med utholdenhetstrening. Brown et al. (2011) gjennomførte en metaanalyse på 44 studier om effekt av trening på fatigue blant voksne kreftoverlevende. Samlet ga trening en reduksjon i fatigue. Videre analyse på intensitet og treningsform viste at moderat styrketrening hadde størst effekt på fatigue, spesielt blant prostata- og brystkreftpasienter over 65 år.

## **Livskvalitet**

De positive effektene trening har på fysisk funksjon, mental helse og fatigue under og etter kreftbehandling kan potensielt bidra til å øke livskvaliteten blant kreftpasienter. I en cochrans oversikt over 56 studier så Mishra, Scherer, Snyder et al. (2012b) på effekten av trening på livskvalitet blant kreftpasienter under aktiv behandling. Resultatene viste at trening kan ha en positiv effekt på fysisk funksjon, rollefunksjon og sosial funksjon, samt global og helse relatert livskvalitet. Den samme forskergruppen gjorde også en cochrans oversikt på effekten av trening på livskvalitet etter behandling (Mishra, Scherer, Geigle et al., 2012a). 40 studier ble inkludert i oversikten. Metaanalysen viste en signifikant positiv effekt av trening på helse relatert livskvalitet. I begge cochrans oversiktene besto de fleste treningsintervensjonene av utholdenhetstrening og/eller i kombinasjon med annen trening. Det var høy grad av variasjon i frekvens, intensitet og varighet mellom de ulike treningsintervensjonene.

Kreftpasienter anbefales å bevare og øke muskelmassen under og etter behandling, da dette korrelerer sterkt med selvstendighet i daglige aktiviteter, livskvalitet og selvbilde (Hunter et al., 2004; Schmitz, Courneya, Matthews et al., 2010; Baumann et al., 2012). Cramp, James & Lambert (2010) samlet seks studier i en metaanalyse på effekten av

styrketrening på livskvalitet blant kreftpasienter under og etter behandling.

Styrketrening ble i gjennomsnitt gjennomført 2-3 ganger per uke av moderat intensitet (60-70 % av 1 RM), over 12 til 26 uker. Fire av studiene fant ingen signifikant bedring av livskvalitet som følge av styrketrening, to av disse (Courneya, Segal, Mackey et al., (2007) og McNeely, Parliament, Seikaly et al., (2008)) så imidlertid en tendens til positiv effekt. De to gjenværende studiene (Segal, Reid & Courneya et al., 2003 og Segal, Reid, Courneya et al., 2009) rapporterte signifikant effekt på livskvalitet i styrketreningsgruppen sammenlignet med kontrollgruppene. Begge studiene som rapporterte signifikant effekt var på prostatakreftpasienter under ADT, som kan indikere at effekten av styrketrening på livskvalitet kan variere mellom ulike kreftdiagnoser og behandlingsformer. Det mangler forskningsgrunnlag for å si noe om hvilken treningsform, volum og intensitet som bør anbefales tilpasset de ulike kreftdiagnosene og behandlingene (Cramp et al., 2010; Mishra et al., 2012a, Mishra et al., 2012b).

### **2.4.3 Trening og prostatakraft**

Thorsen, Courneya, Stevinson & Fosså (2008) viste i sin systematiske oversikt over 16 studier at trening hadde positive effekter på fatigue, livskvalitet og fysisk funksjon blant prostatakreftpasienter. Baumann et al. (2012) bekreftet dette i sin systematiske oversikt over 25 studier på prostatakreftpasienter og trening under og etter behandling. Baumann et al. (2012) fremhevet spesielt frem de mulig positive effektene av styrketrening på fatigue, livskvalitet og fysisk funksjon under strålebehandling og ADT. Både Thorsen et al. (2008) og Baumann et al. (2012) understreket imidlertid mangelen på studier av god kvalitet, spesifikke treningsintervensjoner og stor nok utvalgsstørrelse.

Gardner et al. (2014) gjennomførte en systematisk oversikt over 10 studier, og konkluderte med at styrketrening og/eller utholdenhetstrening ga positiv effekt på muskelmasse, muskelstyrke og fysisk funksjon blant prostatakreftpasienter under ADT, men at det er behov for flere studier som også inkluderer effekt på livskvalitet og fatigue. De inkluderte studiene var av varierende kvalitet (kun tre var randomiserte kontrollerte studier), og treningsintervensjonene varierte med tanke på type, intensitet og volum, noe som også kan forklare variasjonen i de nevnte effektene.

Tabell 1 viser en oversikt over studier som har undersøkt effekten av styrketrening alene eller i kombinasjon med utholdenhetstrening på livskvalitet og fatigue blant



prostatakreftpasienter under ADT. Segal et al. (2003) gjennomførte den første randomiserte kontrollerte styrketreningsstudien på menn med prostatakreft under ADT og fant positiv effekt på blant annet fatigue og livskvalitet. Galvão et al. (2010) viste senere at kombinasjon av styrketrening og utholdenhetstrening to ganger per uke i 12 uker ga en signifikant bedring i fatigue og livskvalitet, samt økt fysisk funksjon og muskelmasse for prostatakreftpasienter under ADT. Segal et al. (2009) sammenlignet effekten av trening på fatigue blant prostatakreftpasienter under strålebehandling med og uten ADT, og fant at pasienter som trente utholdenhetstrening og styrketrening hadde signifikant bedring i fatigue sammenlignet med kontrollgruppen. Styrketreningsgruppen oppnådde også ytterligere og mer langvarige effekter på livskvalitet og muskelstyrke enn de andre gruppene.

Nyere studier på styrketrening blant prostatakreftpasienter under ADT har vist varierende effekt på fatigue og livskvalitet (Hanson, Sheaff, Sood et al., 2013; Santa Mina, Alibhai, Lau et al., 2013; Bourke, Gilbert & Hooper et al., 2014; Winters-Stone, Dobek, Bennett et al., 2015; Cormie, Galvão, Spry et al., 2015). Forskningsgrunnlaget for effekt av trening for denne pasientgruppen er generelt sprikende med tanke på kvalitet, og preges av stor variasjon i treningsform, volum og intensitet (Winters-Stone & Beer, 2014). Flere randomiserte kontrollerte studier med spesifikke treningsintervensjoner er nødvendig, for å kunne gi prostatakreftpasienter mer presise treningsanbefalinger for bedring i fatigue og livskvalitet enn det som er mulig per i dag (Culos-Reed, Robinson, Lau et al., 2010, Baumann et al., 2012, Winters-Stone & Beer, 2014).

**Tabell 1:** Studier som har undersøkt effekten av styrketrening på fatigue og livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT.

Referanse	Antall	Design	Intervensjon	Utfallsmål relatert til denne oppgaven	Effekt av styrketrening
Segal et al (2003)*	155	RCT	ST 60-70 % av 1 RM x3/uke over 12 uker.	Fatigue Livskvalitet.	Fatigue ↓ (p=0.002) Livskvalitet ↑ (p=0.001)
Culos-Reed, Robinbson, Lau et al. (2007)*	31	Pre-post	UT og ST med strikk i 12 uker. (hjemme x3-5/uke, og i gruppe kombinert med undervisning x1 per 2.uke)	Fatigue Livskvalitet	Fatigue ↓ (p=0,05) Livskvalitet ↔
Segal et al. (2009)	121	RCT	UTx3 per uke eller ST x3 per uke, 60-70 % av 1RM vs K over 24 uker.	Fatigue Livskvalitet	Fatigue ↓ ST (p=0.010). Livskvalitet ↑ (p=0.015) ved ST.
Culos-Reed et al., (2010)	100	RCT	Hjemmebasert og gruppetrening (lett UT og ST med strikk) x1/uke over 16 uker.	Livskvalitet	Livskvalitet ↔
Galvão, Taafe, Spry et al. (2010)	57	RCT	Kombinert ST+UT x2/uke over 12 uker vs K. ST:12 til 6 RM, 2-4 sett, 8 øvelser.	Fatigue Livskvalitet	Fatigue ↓ (p=0,021) Livskvalitet ↑ (p=0,022)
Hanson et al. (2013)	17	CT	ST x3/uke over 12 uke. 6 øvelser i apparat, droppsett 3x5RM.	Fatigue Livskvalitet	Fatigue ↓ (p=0,01) Livskvalitet ↑ (p=0,042)
Santa Mina et al. (2013)	66	Pre-post	Hjemmebasert ST eller UT av moderat til høy intensitet.	Fatigue Livskvalitet	Fatigue og livskvalitet ↔
Bourke et al (2014)	100	RCT	UT+ST+kostholds råd vs K. ST (60 % + av 1RM) og UTx1-2 /uke over 12 uker.	Fatigue Livskvalitet	Fatigue ↓ (p<0,001). Livskvalitet ↔

Winters - Stone et al. (2015)	51	RCT	ST 60-70 % av 1RM vs K med avspenning og tøying x3/uke i 12 mnd.	Fatigue	Fatigue: ↔
Cormie et al. (2015)	63	RCT	Tilsvarende Galvão et al. (2010).	Fatigue Livskvalitet	Fatigue↓ (p=0,042) Livskvalitet ↑ (sosial funksjon, p =0,02 og mental helse, p < 0,02)

---

RCT=randomisert kontrollert studie; CT = kontrollert studie; ST=styrketrening; K=kontroll.  
 ST=styrketrening; UT=utholdenhetstrening; K=kontrollgruppe; min=minutter; vs=versus; 1RM=1 repetisjon maksimum; ↓= reduksjon; ↑ = økning; ↔ = ingen endring; \* Før PEPC ble satt i gang.

### 3. Formål

Styrketrening har vist lovende effekter av på kroppssammensetning og fysisk funksjon blant prostatakreftpasienter, men det er begrenset kunnskap om effekten på livskvalitet og fatigue. Formålet med denne masteroppgaven var å undersøke effekten av 16 uker med høyintensiv styrketrening på fatigue og livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT. Forskningshypotesen var at styrketreningsgruppen ville oppnå en bedring i fatigue og livskvalitet sammenlignet med kontrollgruppen.

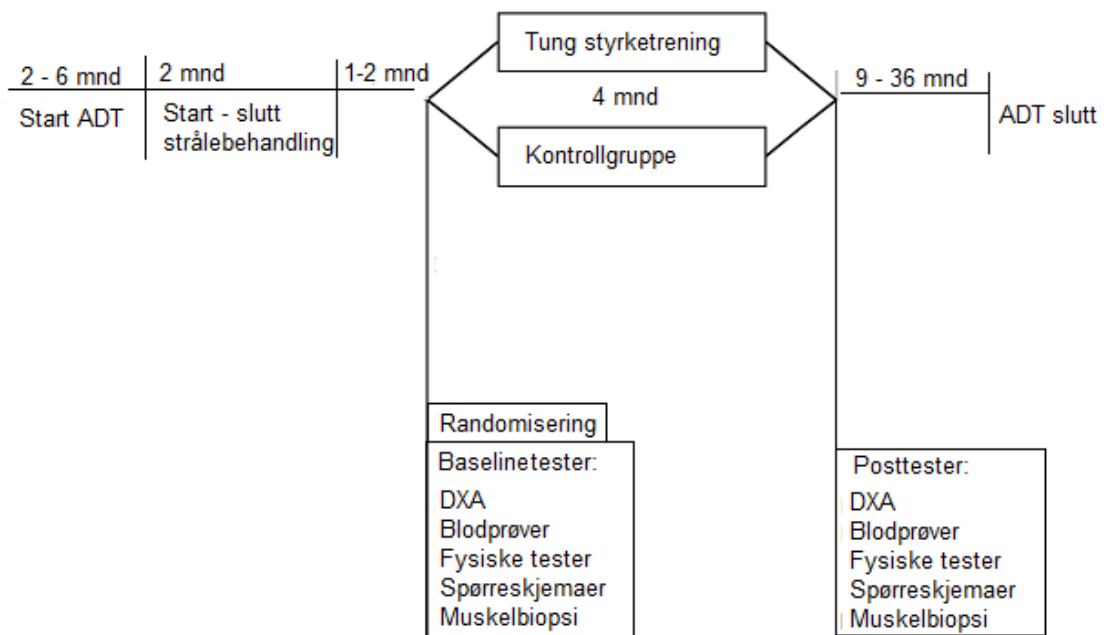
Masteroppgaven har følgende problemstilling:

*Har 16 uker med styrketrening effekt på kreftrelatert fatigue og helse relatert livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT?*

## 4. Metode

### 4.1 Design og randomisering

PEPC er en randomisert kontrollert studie med to grupper. Etter gjennomført baselinetesting ble pasientene randomisert 1:1 til en styrketreningsgruppe (STG) eller kontrollgruppe (KG), stratifisert for sykehustilhørighet (se figur 5). Randomiseringen ble gjennomført gjennom et dataprogram ved forskningsavdelingen på OUS. Verken pasientene eller personellet som gjennomførte test av deltagere ved baseline og postintervensjon var blindet. Testpersonellet var imidlertid ukjent med gruppetilhørighet ved baseline.



**Figur 5:** Tidslinje PEPC, modifisert etter Thorsen, Nilsen, Raastad et al. (2012)

## **4.2 Utvalg**

### **4.2.1 Rekruttering**

Pasienter ble rekruttert fra Avdeling for kreftbehandling ved OUS fra desember 2008 til desember 2011. Ansvarlig lege kontaktet pasienter som innfridde følgende inklusjonskriterier:

- Nydiagnostisert prostatakraft, høy eller intermediær risikogruppe (Gleason score  $\geq 7$  og klinisk stadium  $\geq T2b$ ).
- Henvist til OUS for strålebehandling
- Alder  $< 75$  år
- Tilfredsstillende muntlige og skriftlige norskkunnskaper
- Bosted 1 times kjørevei fra NIH
- Godkjennelse fra behandlende onkolog til å delta i studien
- Undertegnet skriftlig samtykke

Eksklusjonskriteriene var regelmessig styrketrening med manualer, medisinerer for osteoporose, uregulerte sykdommer med kontraindikasjoner for trening, samt alvorlige mentale lidelser og tilstander som kunne hindre deltagelse i styrketrening under tilsyn (se vedlegg 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier).

## **4.3 Intervensjon**

### **4.3.1 Styrketreningsintervensjon**

Treningsintervensjonen ble gjennomført i styrketreningsrommet på NIH, og startet når pasientene hadde vært 5-10 måneder på ADT, og minst 1 måned etter avsluttet strålebehandling. Variasjon i behandlingsstrategi mellom de to onkologiske avdelingene ved OUS var årsaken til at antall måneder på ADT når intervensjonen startet varierte i stor grad blant pasientene.

Treningsgruppen fulgte et styrketreningsprogram laget spesielt for å oppnå økning i muskelmasse og muskelstyrke. Treningsprogrammet ble originalt benyttet i Segal et al. (2003), men ble modifisert i form av lengre varighet (fra 12 til 16 uker) og høyere

intensitet for å optimalisere treningseffekten. Treningsprogrammets øvelser vises i tabell 2.

***Tabell 2: Treningsøvelser i PEPC.***

<b>Overkropp</b>	<b>Underkropp</b>
Brystpress*	Knebøy i smithmaskin*
Sittende roing*	Beinpress*
Skulderpress*	Stående tåhev*
Biceps curl*	Knefleksjon*
	Kneekstensjon*

\*i apparat (Technogym, Gambettola, Italia).

Hver økt startet med 10 minutters generell oppvarming, samt 10 submaksimale repetisjoner før hver øvelse. De to første ukene gikk treningsgruppen gjennom en tilvenning til treningsprogrammet med lett belastning (40-50 % av 1 RM). Deretter fulgte 14 uker med to høyintensive økter (henholdsvis 10 RM og 6 RM) og en submaksimal økt (90 % av 10 RM) ukentlig (tabell 3). Gjennom treningsperioden økte treningsvolumet lineært, mens belastningen fulgte et bølgeperiodisert forløp (tabell 3). De to tyngste øktene var under veiledning fra kvalifiserte instruktører fra NIH, som sørget for ivaretagelse av sikkerhet, riktig teknikk og progresjon i treningsbelastning. Instruktørene registrerte forekomst av smerte, og tilpasset treningsbelastningen om nødvendig. Alle øktene ble registrert i en treningsdagbok med spesifisering av belastning og grad av opplevd anstrengelse.

**Tabell 3: Styrketreningsprogrammet i PEPC (Thorsen et al., 2012).**

Uke	Økt 1: høy intensitet Mandag	Økt 2: moderat intensitet Onsdag	Økt 3: høy intensitet Fredag
1-2	2x10 submaksimal motstand. Fokus på korrekt teknikk	2x10 submaksimal motstand. Fokus på korrekt teknikk	2 x 10 submaksimal motstand. Fokus på korrekt teknikk
3-6	2x10 RM underkropp 1x10 RM overkropp	2x10 rep. underkropp 2x10 rep. overkropp (motstand: 90 % av 10 RM)	3 x 6 RM underkropp 2 x 6 RM overkropp
7-12	3x10 RM underkropp 2x10 RM overkropp	2x10 rep. underkropp 2x10 rep. overkropp (motstand: 90 % av 10 RM)	3 x 6 RM underkropp 2 x 6 RM overkropp
13-16	3x10 RM underkropp 3x10 RM overkropp	3x10 rep. underkropp 3x10 rep. overkropp (motstand: 90 % av 10 RM)	3 x 6 RM underkropp 3 x 6 RM overkropp

RM = repetisjon maksimum; rep.= repetisjoner

### 4.3.2 Kontrollgruppe

Kontrollgruppen ble oppfordret til å vedlikeholde sitt vanlige aktivitetsnivå, og ble spesifikt bedt om ikke begynne med styrketrening. I etterkant av intervensjonsperioden fikk kontrollgruppen tilbud om to veiledete styrketreningsøkter hver uke over 16 uker på NIH.

## 4.4 Utfallsmål og målemetoder

Ved baseline gjennomførte begge grupper dual x-ray absorptiometry (DXA) og fysiske funksjonstester, tok blodprøver (hormonnivå og lipidprofil), samt fikk utlevert spørreskjemaer for livskvalitet, angst, depresjon, fatigue, demografiske variabler og fysisk aktivitetsnivå. Pasientene fylte ut skjemaene individuelt uten veiledning. Medisinske opplysninger ble også registrert via pasientenes medisinske journal.

Primære utfallsmål i denne masteroppgaven er fatigue og livskvalitet. Pasientenes fatigue og livskvalitet før og etter intervensjon ble kartlagt gjennom måleinstrumenter beskrevet under.

### 4.4.1 Fatigue

Graden av fatigue blant pasientene i PEPC ble målt med den norske versjonen av Fatigue Questionnaire (FQ) (Chalder, Berelowitz, Pawlikowska et al., 1993) (se vedlegg



2). FQ er et selvrappporterende spørreskjema som kartlegger alvorlighetsgrad og prevalens av kronisk fatigue (Chalder et al., 1993).

FQ består av 11 spørsmål hvor syv spørsmål måler fysisk fatigue og fire spørsmål måler mental fatigue. Hvert av disse spørsmål har fire svaralternativer; "mindre enn vanlig", "ikke mer enn vanlig", "mer enn vanlig" og "mye mer enn vanlig". De fire svaralternativene på hvert spørsmål overføres til en Likert-skala med score fra 0-3. Score for hvert spørsmål summeres for beregning av fysisk fatigue (fra 0-21) og mental fatigue (fra 0-12). Score for total fatigue (0-33) er summen av mental og fysisk fatigue. Høy score indikerer høy grad av fatigue. FQ inneholder i tillegg to spørsmål som kartlegger grad og varighet av fatigue.

Alternativt kan en dikotom skala med score fra 0-11 benyttes, hvor svaralternativene "mindre enn vanlig" og "ikke mer enn vanlig" scores med 0, og "mer enn vanlig" og "mye mer enn vanlig" scores med 1. I henhold til dette scoringssystemet defineres personer med score  $\geq 4$  poeng og varighet på 6 måneder eller mer å ha kronisk fatigue (Chalder et al., 1993).

FQ har gjennom flere studier vist seg å ha tilfredsstillende reliabilitet og validitet (Chalder et al., 1993; Loge et al., 1998; Minton & Stone, 2009; Fong, Chan, Chan et al., 2015). Loge et al. (1998) oversatte skjemaet til norsk og samlet inn normative data. FQ ble originalt utviklet for identifisering og kartlegging av grad av fatigue i epidemiologiske og kliniske studier (Chalder et al., 1993). FQ er senere benyttet i flere studier på kreftrelatert fatigue (Stone et al., 2000, Minton & Stone, 2009; Kyrvalen et al., 2010).

Fatigue ble også kartlagt i en av symptomskalaene i EORTC QLQ-C30 (se pkt. 4.4.2 Livskvalitet). Pasientene svarer på opplevelsen av fatigue den siste uken gjennom tre spørsmål: "Har du hatt behov for å hvile?", "Har du følt deg slapp?" og "Har du følt deg trett?". Spørsmålene graderes og vurderes i henhold til de øvrige symptomskalaene i EORTC QLQ-C30. Skalaen er validert som et generelt mål på fatigue og er benyttet i større studier som undersøker fatigue, men har vist seg å ha manglende validitet og reliabilitet for å måle ulike dimensjoner av fatigue (Aaronsen, Ahmedzai, Bergman et al., 1993; Knobel, Loge, Brenne et al., 2003; Storey, Waters, Hibberd et al., 2007).

#### **4.4.2 Livskvalitet**

Pasientenes livskvalitet ble målt med The European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire versjon 3.0 (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al., 1993) (se vedlegg 3). EORTC QLQ-C30 kartlegger flere dimensjoner av opplevd livskvalitet den siste uken, og er utviklet spesielt for bruk i klinisk kreftforskning (Sprangers, Cull, Bjordal et al., 1993).

EORTC QLQ- C30 består av 30 spørsmål fordelt på ni skalaer og seks enkeltkomponenter. Fem funksjonsskalaer måler fysisk funksjon (fem spørsmål), rollefunksjon (to spørsmål), emosjonell funksjon (fire spørsmål), sosial funksjon (to spørsmål) og kognitiv funksjon (to spørsmål). Global livskvalitet og generell helse kartlegges gjennom to spørsmål. Tre symptomskalaer måler kvalme/oppkast (to spørsmål), smerter (to spørsmål) og fatigue (tre spørsmål) (se også pkt. 4.4.1 Fatigue). I tillegg kartlegges dyspné, søvnproblemer, appetitt-tap, forstoppelse, diaré og økonomiske problemer gjennom seks enkeltspørsmål.

De fleste spørsmålene i EORTC QLQ-C30 besvares med "ikke i det hele tatt", "litt", "en del" eller "svært mye", som overføres til en Likert-skala fra 1-4. Spørsmålene for global livskvalitet rangeres fra 1 (svært dårlig) til 7 (helt utmerket). Høy score på funksjonsskalaene og global livskvalitet indikerer høyt funksjonsnivå, mens høye verdier på symptomer betyr stor symptombelastning. De ulike komponentene vektet med lik score, og overføres til en skala fra 0-100, i tråd med scoringsmanualen til EORTC QLQ-C30 (Fayers, Aaronson, Bjordal et al., 1995). Den norske versjonen av EORTC QLQ-C30 har vist tilfredsstillende validitet og reliabilitet (Hjermstad, Fossa, Bjordal et al., 1995; Hjermstad, Fayers, Bjordal et al., 1998). Skjemaet er sensitivt for endring og kan benyttes på et bredt spekter av kreftpasienter (Aaronsen et al., 1993; Kaasa, Bjordal, Aaronson et al., 1995; Bjordal, de Graeff, Fayers et al., 2000).

#### **4.5 Utvalgsstørrelse og statistikk**

Beregning av utvalgsstørrelse i PEPC var basert på en forventet forskjell på 3 kg i hovedstudiens primære utfallsmål, fettfri masse. Med et standardavvik på 3 kg, tosidig signifikansnivå på 5 % og statistisk styrke på 90 %, ble det estimert at 22 pasienter måtte inkluderes i hver gruppe. Med hensyn til eventuelle frafall var målet å inkludere 30 personer i hver gruppe.

Forskjeller i endring mellom gruppene justert for baselinescore ble analysert med kovariansanalyse (ANCOVA). Endringsscore fra baseline var avhengig variabel, gruppetilhørighet (STG versus KG) faktor og baselinescore kovariat. Gjennomsnittlig endring fra baseline til posttest innad i hver gruppe ble også analysert med paret t-test.

Baselinescore ble satt inn der posttest manglet, slik at endringsscore ble lik 0 (intention-to-treat-analyse). Resultatene presenteres i gjennomsnittsverdier med standardavvik og 95 % konfidensintervall (95 % KI). P-verdi  $< 0,05$  ble ansett som statistisk signifikant. Analyser hvor kun pasienter med valide baseline- og posttestverdier ble inkludert i analysen (per protocol analyse) ble også gjort. Disse presenteres ikke i denne masteroppgaven.

I tillegg ble effektstørrelser for forskjellen mellom gruppene beregnet. Differansen mellom gjennomsnittsverdiene til STG og KG ved posttest ble dividert på gruppenes gjennomsnittlige standardavvik ved posttest (Terwee, Dekker, Wiersinga et al., 2003; Vincent & Weir, 2012). Effektstørrelsene ble tolket i henhold til Cohen (1988), hvor  $d < 0,5$  betegnes som liten,  $d = 0,5-0,8$  moderat og  $d > 0,8$  som stor.

Statistiske beregninger ble utført i SPSS versjon 18.0 (SPSS inc., Chicago, IL). Tabeller ble utformet i Microsoft Office Word 2007 og Microsoft Office Excel 2007. Figurer ble utformet i Prism 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

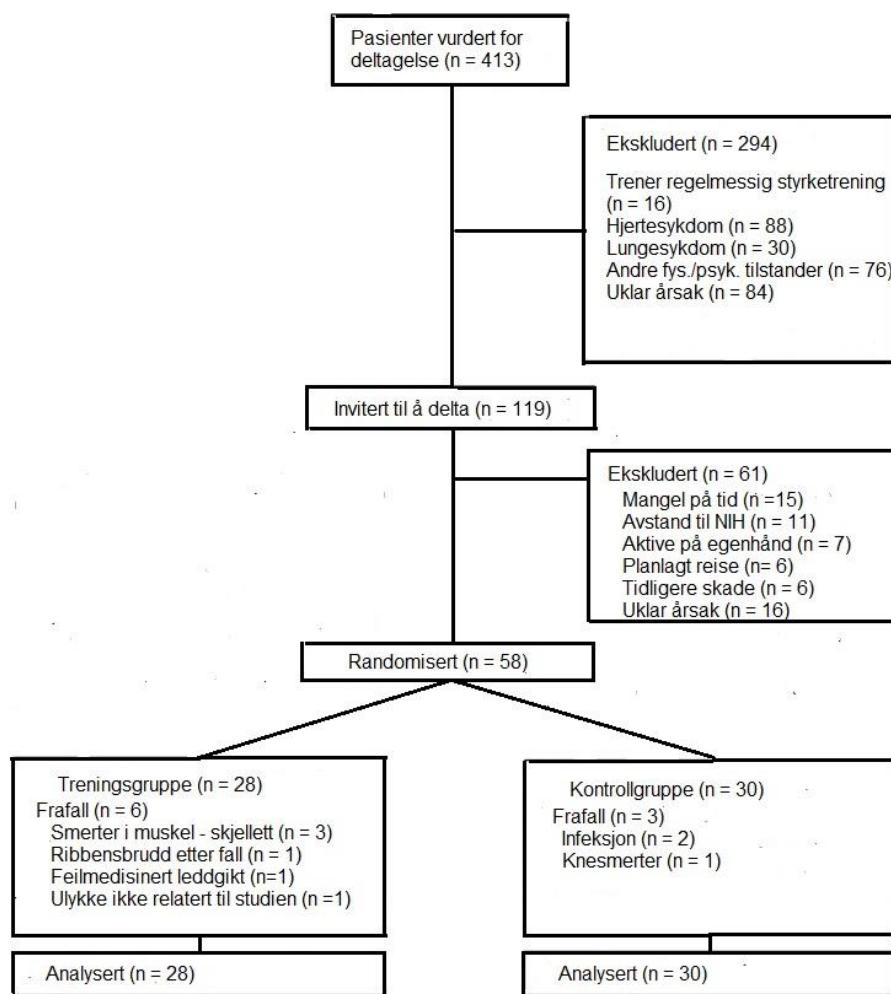
#### **4.6 Etikk**

Studien ble gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen, samt godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk region sør-øst (vedlegg 6) og personvernombudet ved OUS. Studien er registrert i Clinicaltrials.gov (NCT00658229). Alle deltagere leverte skriftlig, informert samtykke før baselinetester og intervensjonen startet (vedlegg 7).

## 5. Resultater

### 5.1 Deltagere

413 personer ble vurdert for deltagelse i studien, hvorav 294 (71 %) ikke ble inkludert i henhold til eksklusjonskriteriene. 119 personer ble invitert til å delta, hvor 61 takket nei av ulike årsaker. Til sammen ble 58 pasienter randomisert, hvorav 28 til styrketreningsgruppen og 30 til kontrollgruppen. Gjennom intervensjonsperioden falt ni pasienter fra. Seks av disse var fra styrketreningsgruppen, og tre fra kontrollgruppen. Årsaker til eksklusjon og frafall vises i figur 6.



**Figur 6:** Flytskjema deltager PEPC.

Det var ikke forskjell på gruppene i alder, arbeidssituasjon, sivil status og medisinske faktorer (tabell 4).

**Tabell 4: Deltagerkarakteristika PEPC<sup>3</sup>.**

	STG (n= 28)		KG (n= 30)	
	n	%	n	%
<i>Demografiske faktorer</i>				
Alder				
Gj.sn (spredning)		66 (54-76)		66 (54-76)
Std.avvik		6,6		5,0
Arbeidssituasjon				
I arbeid	12	43	11	36
Sykemeldt	2	7	4	13
Gift/samboer	22	79	27	93
<i>Medisinske faktorer</i>				
KMI				
Gj.sn		29,1		28,4
Std.avvik		3,9		3,4
Gleason score				
Gj.sn		7,7		7,5
Std.avvik		1,0		0,9
Risikogruppe				
Intermediær	14	50	15	50
Høyrisiko	14	50	15	50
Total tid på ADT (mnd)				
Gj.sn (spredning)		17,0 (8-34)		18,0 (8-28)
Std.avvik		8,7		8,2
Tid på ADT ved baseline (mnd)				
Gj.sn (spredning)		9,0 (7-12)		9,0 (5-12)
Std.avvik		1,6		1,8
Tid fra strålebehandling til baseline (mnd)				
Gj.sn (spredning)		3,0 (1-7)		3,0 (1-6)
Testosteronnivå ved baseline (mmol/l)				
Gj.sn (spredning)		< 0,6 (0,4-1,5)		< 0,6 (0,4-1,3)
Std.avvik		0,3		0,2

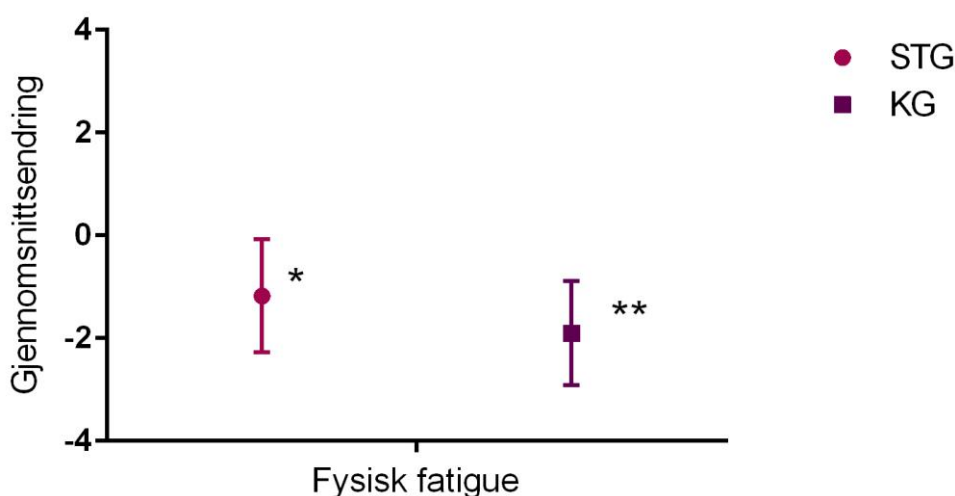
STG = styrketreningsgruppe; KG = kontrollgruppe; gj.sn = gjennomsnitt; std.avvik = standardavvik; KMI = kroppsmasseindeks; ADT = androgen deprivasjonsterapi; mnd = måneder.

<sup>3</sup> Dataene fra denne tabellen er publisert i Nilsen et al. (2015).

## 5.2 *Fatigue: FQ*

### 5.2.1 Fysisk fatigue

ANCOVA viste ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsendring i fysisk fatigue mellom STG og KG fra baseline (- 0,4 poeng, 95 % KI [-1,87-1,03],  $p = 0,609$ ) (figur 7, vedlegg 4).



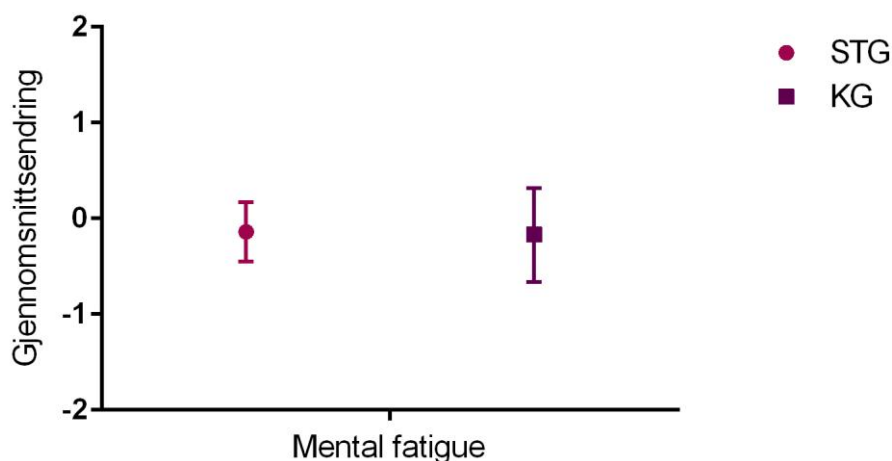
**Figur 7:** Resultater fysisk fatigue. Figuren sammenligner endring innad i styrketreningsgruppen (STG) og kontrollgruppen (KG) fra baseline til posttest. Søylene viser gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Positiv verdi indikerer økt fysisk fatigue. \* = signifikant endring innad i gruppen,  $p \leq 0, 05$ . \*\* = signifikant endring innad i gruppen,  $p \leq 0, 001$ .

Effektstørrelsen for forskjell mellom gruppene i fysisk fatigue ved posttest betegnes som liten ( $d = 0,22$ ) i henhold til Cohen (1988) (vedlegg 4).

Paret t-test viste en statistisk signifikant endring i fysisk fatigue innad i STG (-1, 2 poeng, 95 % KI [-2, 28 --0,08],  $p = 0,037$ ) og KG (-1,9 poeng, 95 % KI [-2,91--0,89],  $p = 0,001$ ) fra baseline (figur 7). Analyse av pasienter som fullførte både baseline- og posttester viste samme resultater som intention-to-treat-analysen.

### 5.2.2 Mental fatigue

ANCOVA viste ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsendring i mental fatigue mellom STG og KG fra baseline (- 0, 1 poeng, 95 % KI [-0,63-0,39],  $p = 0,642$ ) (figur 8, vedlegg 4).



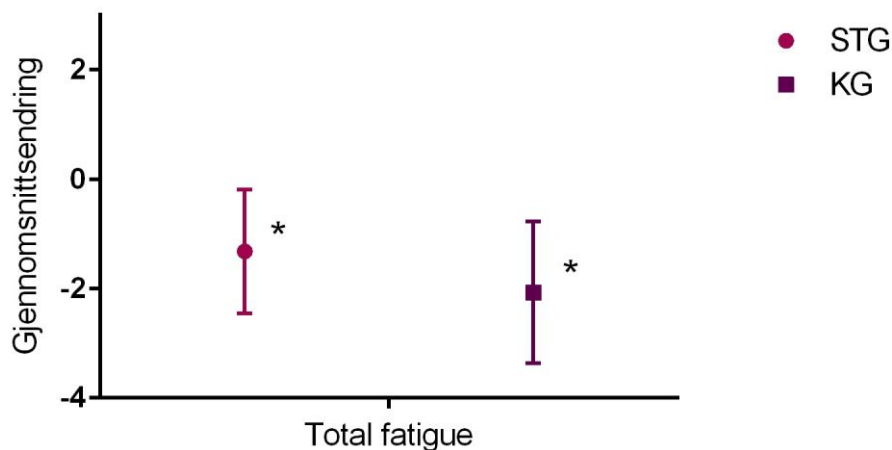
**Figur 8:** Resultater mental fatigue fra FQ. Figuren sammenligner endring innad i styrketrengsgruppen (STG) og kontrollgruppen (KG) fra baseline til posttest. Søylene viser gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Positiv verdi indikerer økt mental fatigue.

Effektstørrelsen for forskjell mellom gruppene ved posttest betegnes som liten ( $d = 0,27$ ) i henhold til Cohen (1988) (vedlegg 4).

Paret t-test viste ingen statistisk signifikant endring i mental fatigue fra baseline for verken innad i STG eller KG (figur 8, vedlegg 4). Analyse av pasienter som fullførte både baseline- og posttester viste samme resultater som intention-to-treat-analysen.

### 5.2.3 Total fatigue

ANCOVA viste ingen signifikant forskjell i gjennomsnittsendring i total fatigue mellom STG og KG fra baseline (+ 0,4 poeng, 95 % KI [-1,37 -2,07],  $p = 0,682$ ) (figur 9, vedlegg 4).



**Figur 9:** Resultater total fatigue fra FQ. Figuren sammenligner av endring fra baseline til posttest innad i STG og KG. Søylen viser gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Positiv verdi indikerer økt fatigue. \* = signifikant endring innad i gruppen fra baseline til posttest  $p \leq 0,05$ .

Effektstørrelsen for forskjell mellom gruppene i total fatigue ved posttest betegnes som liten ( $d = 0,28$ ) i henhold til Cohen (1988) (vedlegg 4).

Paret t-test viste en statistisk signifikant endring i total fatigue fra baseline både innad i STG (-1,3 poeng, 95 % KI [-2,45--0,19],  $p = 0,023$ ) og KG (- 2,1 poeng, 95 % KI [-3,36--0,78],  $p = 0,003$ ) (figur 9, vedlegg 4). Analyse av pasienter som fullførte både baseline- og posttester viste samme resultater som intention-to-treat-analysen.

#### 5.2.4 Kronisk fatigue

Prosentandelen av pasientene som hadde kronisk fatigue var noe høyere ved posttest i styrketreningsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen (tabell 5).

**Tabell 5:** Resultater kronisk fatigue fra FQ.

	N	Baseline		Posttest	
		Antall	%	Antall	%
Kronisk fatigue					
STG	28	9	32	10	35
KG	30	9	30	8	27
Totalt	58	18	31	18	31

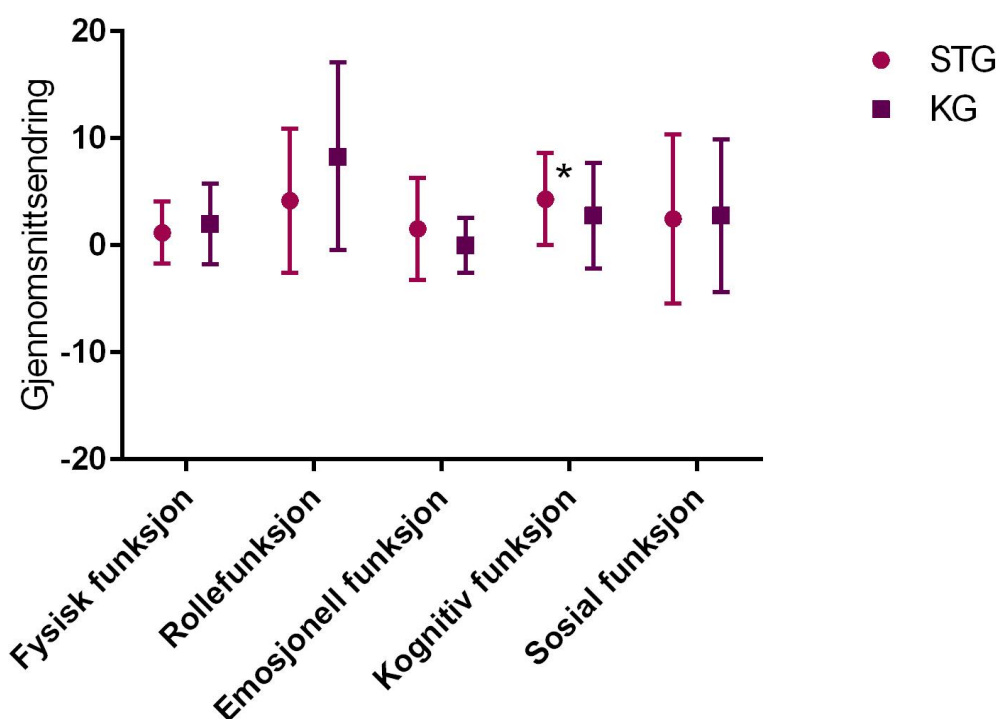
STG = styrketreningsgruppe; KG = kontrollgruppe



## 5.3 Helserelatert livskvalitet: EORTC QLQ-C30<sup>4</sup>

### 5.3.1 Funksjonsskalaer

ANCOVA viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene i gjennomsnittlig endring fra baseline for fysisk funksjon (+ 0,7 poeng, 95 % KI [-3,63-5,01],  $p = 0,750$ ), rollefunksjon (+ 1,3 poeng, 95 % KI [-6,83-9,50],  $p = 0,744$ ), emosjonell funksjon (+ 3,1 poeng, 95 % KI [-1,71-7,88],  $p = 0,203$ ), kognitiv funksjon (+ 2,7 poeng, 95 % KI [-3,32-8,75],  $p = 0,371$ ) eller sosial funksjon (+ 0,6 poeng, 95 % KI [-8,05-9,21],  $p = 0,893$ ) (figur 10, vedlegg 5).



**Figur 10:** Resultater funksjonsskalaer fra EORTC QLQ-C30. Figuren sammenligner gjennomsnittlig endring fra baseline til posttest mellom STG og KG. Søylen viser gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Positiv verdi indikerer økt funksjon. \* = signifikant endring innad i gruppen,  $p \leq 0,05$ .

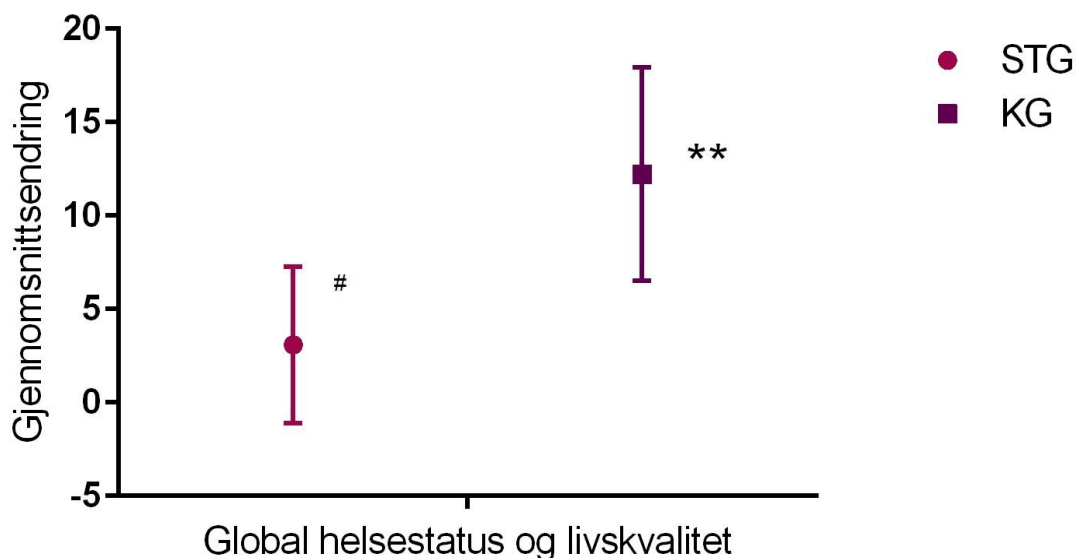
For alle komponenter i funksjonsskalene var effektstørrelsene for forskjell mellom gruppene ved posttest små ( $< 0,5$ ) i henhold til Cohen (1988) (vedlegg 5).

<sup>4</sup> Dataene fra EORTC QLQ-C30 er publisert i Nilsen et al. (2015).

Paret t-test viste ingen signifikant endring fra baseline innad i gruppene for fysisk funksjon, rollefunksjon, emosjonell funksjon eller sosial funksjon i STG eller KG (figur 10, vedlegg 5). STG hadde en signifikant forbedring i kognitiv funksjon fra baseline til posttest (+ 4,3 poeng, 95 % KI [-0,00-8,64],  $p = 0,050$ ), i kontrollgruppen var det ingen signifikant endring i kognitiv funksjon (figur 10, vedlegg 5). Analyser av pasienter som fullførte både baseline- og posttester viste samme resultater som intention-to-treat-analysene.

### 5.3.2 Global helsestatus og livskvalitet

ANCOVA viste en grensesignifikant forskjell mellom gruppene i gjennomsnittlig endring i global helsestatus og livskvalitet i favør kontrollgruppen (- 6, 9 poeng, 95 % KI [-13,9-0,12],  $p = 0,054$ ) (figur 11, vedlegg 5).



**Figur 11:** Resultater global livskvalitet og helsestatus fra EORTC QLQ-C30. Figuren sammenligner gjennomsnittlig endring fra baseline til posttest mellom STG og KG. Søylen viser gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Positiv verdi indikerer bedret livskvalitet. \*\* = signifikant endring innad i gruppen,  $p \leq 0,001$ . # = grensesignifikant forskjell mellom gruppene,  $p = 0,054$ .

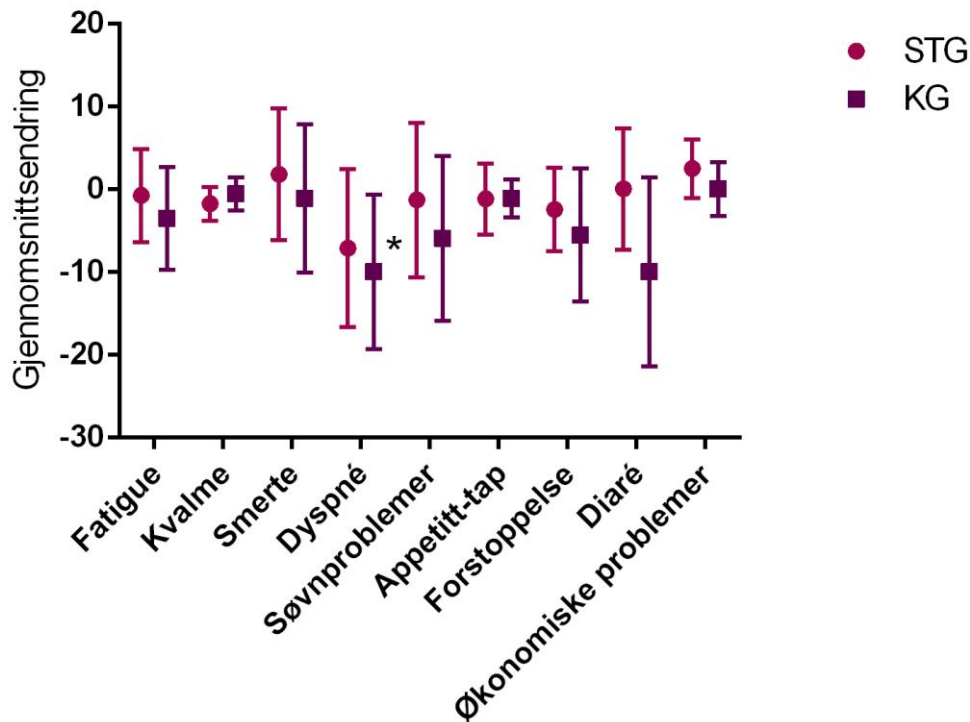
Effektstørrelsen for forskjell mellom gruppene i global helsestatus og livskvalitet ved posttest betegnes som liten ( $d = 0,04$ ) i henhold til Cohen (1988) (vedlegg 5).

Paret t-test viste ingen signifikant endring i global helsestatus og livskvalitet fra baseline innad i STG. KG hadde en signifikant bedre global helsestatus og livskvalitet

fra baseline (+ 12, 2 poeng, 95 % KI ([6,52 - 17,93],  $p < 0,001$ ) (figur 11, vedlegg 5). Analyser av pasienter som fullførte både baseline- og posttester viste samme resultater som intention-to-treat-analysene.

### **5.3.3 Symptomskalaer og enkeltkomponenter**

ANCOVA viste ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom STG og KG for fatigue (+ 2,3 poeng, 95 % KI [-5,84-10,53],  $p = 0,568$ ), kvalme (- 0,7 poeng, 95 % KI [-3,32-1,99],  $p = 0,588$ ), smerte (+ 2,5 poeng, 95 % KI [-8,17-13,07],  $p = 0,645$ ), dyspné (- 4,0 poeng, 95 % KI [-15,68-7,78],  $p = 0,502$ ), søvnproblemer (+ 2,1 poeng, 95 % KI [-10,46-14,72],  $p = 0,735$ ), appetitt-tap (+ 0,2 poeng, 95 % KI [-4,15-4,18],  $p = 0,993$ ), forstoppelse (+1,9 poeng, 95 % KI [-5,02-8,88],  $p = 0,578$ ), diaré (+ 11,2 poeng, 95 % KI [-1,46-23,80],  $p = 0,080$ ) eller økonomiske problemer (+ 2,1 poeng, 95 % KI [-2,71-6,81],  $p = 0,390$ ) (figur 12, vedlegg 5).



**Figur 12:** Resultater symptomskalaer og enkeltkomponenter fra EORTC QLQ-C30. Figuren sammenligner endring i symptomer pre og post intervensjon innad i STG og KG. Søylen viser gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall. Positiv verdi indikerer økt symptombyrde. \* = signifikant endring innad i gruppen,  $p \leq 0,05$ .

For alle komponenter i symptomskalaene var effektstørrelsene for forskjell mellom gruppene ved posttest små ( $< 0,5$ ) i henhold til Cohen (1988) (vedlegg 5).

Paret t-test viste ingen signifikante endringer i symptomer fra baseline innad i STG (figur 12, vedlegg 5). Foruten en signifikant reduksjon i dyspné (-10 poeng, 95 % KI [-19,33 - -0,67],  $p = 0,037$ ), var det heller ingen signifikant endring i symptomer fra baseline innad i KG (figur 12, vedlegg 5). Analyse av pasienter som fullførte både baseline- og posttester viste samme resultater som intention-to-treat-analysene.

## **6. Diskusjon**

### **6.1 Hovedresultater**

PEPC er en av få randomiserte kontrollerte treningsstudier på prostatakreftpasienter under ADT. Hovedresultatene i denne masteroppgaven viste at 16 uker med styrketrening ikke hadde effekt på helserelatert livskvalitet og kreftrelatert fatigue blant prostatakreftpasienter under ADT.

### **6.2 Metodiske betraktninger**

Validitet er vesentlig i vurderingen av et klinisk forsøk (Lindbæk & Skovlund, 2002). Begrepet kan videre deles inn i intern validitet og ekstern validitet (Vincent & Weir, 2012).

#### **6.2.1 Intern validitet**

Alle forhold knyttet opp mot gjennomføringen av studien kan påvirke intern validitet. Valg av studiedesign og gyldige målemetoder er sentralt i denne sammenheng (Jüni, Altman & Egger, 2001; Lindbæk & Skovlund, 2002; Vincent & Weir, 2012).

### **Studiedesign**

PEPC er en randomisert kontrollert studie, som anses for å være det optimale studiedesignet når man skal vurdere effekt av en intervensjon eller behandling innenfor helse (Schulz, Altman & Moher, 2010). Designet i PEPC ble valgt for å finne effekt på fettfri masse, og ikke direkte på fatigue og livskvalitet. Dersom bedring av fatigue og livskvalitet hadde vært primærmålet med studien, ville kanskje fordeling av pasienter til intervensjonsgruppe og kontrollgruppe i større grad baseres på deltagerens behov og treningspreferanser. Dette ville imidlertid øke risikoen for systematiske forskjeller mellom gruppene som videre ville kunne påvirke resultatene (Lindbæk & Skovlund, 2002). Randomisering av pasientene i PEPC gjennom et dataprogram sikret at konfunderende faktorer ble fordelt likt mellom gruppene slik at eventuelle forskjeller i effekt kunne tilskrives intervensjonen (Schulz et al., 2010).

I henhold til CONSORT-statement (Consolidated Standards for Reporting Trials) bør både deltagere og testpersonell i randomiserte forsøk være blindet hvis mulig (Schulz et al., 2010). Dersom deltagerne i en studie er klar over hvilken behandling de får, kan

dette påvirke hvordan de svarer eller presterer på utfallsmålene. Personellet som administrerer testene kan også la seg påvirke dersom de er klar over hvilken gruppe deltagerne tilhører (Jüni et al., 2001). Blinding av pasientene i PEPC lot seg ikke gjøre på grunn av treningsintervensjonens karakter. Ved baseline var testleder ukjent med gruppetilhørighet, men på grunn av studiens lange varighet ble det ikke rekruttert en uavhengig testleder som kunne gjennomføre samtlige pre- og posttester. Resultatene i denne masteroppgaven vil imidlertid ikke affiseres av mangel på blinding, da datamaterialet kommer fra spørreskjemaer som ble besvart uavhengig av testleder.

## **Intervensjon**

Styrketreningsprogrammet i PEPC ble også designet spesifikt for økning i fettfri masse, og hadde derfor en lengre varighet og høyere treningsvolum og intensitet enn i tidligere treningsstudier på prostatakreftpasienter under ADT (Segal et al., 2003; Segal et al., 2009; Bourke et al. 2014). Dersom å bedre fatigue og livskvalitet hadde vært det primære formålet med studien, hadde kanskje intervensjonen i større grad lagt vekt på roligere progresjon, og selvvalgte aktiviteter som er lysbetonte og meningsfulle for den enkelte pasient. Intervensjonen i PEPC er imidlertid et viktig bidrag til dokumentasjonen rundt effekten av styrketrening på fatigue og livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT, som har vært etterlyst i flere publikasjoner (Brown et al., 2011; Gardner et al., 2014; Winters-Stone & Beer, 2015).

I PEPC var ikke treningsintervensjonen lagt opp til å foregå i faste grupper. De sosiale aspektene ved å trene kan ha positiv betydning for velvære og livskvalitet blant eldre mennesker (Helbostad, Sletvold & Moe-Nilssen, 2004). Treningsintervensjoner som inkluderer sosial støtte fra mennesker i samme situasjon og positiv oppmerksomhet fra en trener, kan påvirke livskvalitet i positiv retning (Rejeski & Mihalko, 2001). Keogh & MacLeods (2012) systematiske oversikt over studier på trening og prostatakreftpasienter viste at kun intervensjonene med gruppebasert trening hadde signifikant effekt på livskvalitet i denne pasientgruppen. Dette bekreftes i metaanalysen til Baumann et al. (2012).

Pasienter som melder seg som deltagere i treningsintervensjoner er ofte svært motiverte for trening, som videre kan føre til at kontrollgruppen øker sitt fysiske aktivitetsnivå i intervensjonsperioden til tross for oppfordring om å unngå dette (Hertogh, Schuit,

Peeters et al., 2010). Risikoen for dette er kanskje størst i intervensjoner med lavterskelaktivitet (som for eksempel hjemmebasert gangtrening), fremfor styrketrening med høy motstand som i PEPC.

Frafall er en alvorlig trussel mot validiteten i en studie (Laake, Olsen & Benestad, 2008). Deltagere som melder seg til treningsstudier kan trekke seg fra intervensjonen før og etter randomisering fordi de ikke ønsker å være i en kontrollgruppe (Courneya, Forbes, Trinh et al., 2013). I PEPC fikk kontrollgruppen samme treningstilbud som styrketreningsgruppen etter avsluttet intervensjon. Steins Bisshop, Courneya, Velthuis et al. (2015) viste i sin systematiske oversikt at å tilby kontrollgruppen samme treningsintervensjon i etterkant er en av de mest effektive metodene for å unngå frafall i kontrollgruppen. Det er også etiske vurderinger knyttet til å la kontrollgruppen i en treningsstudie gjennomgå et omfattende testbatteri uten at de får samme tilbud som intervensjonsgruppen, når man i forskningshypotesen antar treningen er av stor verdi for pasientgruppen (Shepard, 2002). I PEPC var det tre som falt fra i kontrollgruppen, og pasientene oppga årsaker som ikke kan relateres til PEPC (se figur 6). Ved å tilby kontrollgruppen samme treningsintervensjon mister man imidlertid muligheten for oppfølgingsmålinger (Shepard, 2002).

Totalt var det et frafall på seks pasienter i styrketreningsgruppen. Tre av disse skyldtes forhold som ikke kan relateres til treningsintervensjonen (figur 6). De resterende tre pasientene kunne imidlertid ikke fortsette treningen på grunn av smerter i muskel- og skjelett. Selv om andelen frafall ikke var signifikant forskjellig mellom styrketrenings- og kontrollgruppen, kan det kanskje likevel indikere at treningsbelastningen var for høy og restitusjonstiden for liten. Det kan også nevnes at smerte var også det eneste fysiske symptomet målt med EORTC QLQ-C30 hvor styrketreningsgruppen hadde tendens til forverring gjennom intervensjonsperioden (vedlegg 5). Endringen var imidlertid ikke statistisk signifikant og kom ut med liten effektstørrelse.

## **Målemetoder**

I PEPC ble spørreskjemaer benyttet for å vurdere effekt av intervensjonen på fatigue og livskvalitet. Gjennom kartlegging av utfallsmål som fatigue og livskvalitet får man innblikk i pasientens subjektive opplevelse av sykdom, behandling og bivirkninger, fremfor kun å måle behandlingseffekt gjennom tall på overlevelse og tilbakefall

(Hjermstad, 1999). Det bør settes høye krav til validitet og reliabilitet ved måleinstrumenter som objektivt skal sette mål på pasienters subjektive opplevelse (Rodrigues, Bezjak, Osoba et al., 2004; Calvert, Blazeby & Altman, 2013; Cella & Chalder, 2010).

Skjemaer utviklet spesielt for å kartlegge spesifikke symptomer som angst, depresjon og fatigue, gir en grundigere kartlegging av det enkelte symptomet enn det som gjøres gjennom bruk av generelle spørreskjemaer på flere komponenter (Hjermstad, 1999). I PEPC ble fatigue målt både med FQ, samt gjennom en egen symptomskala i EORTC QLQ-C30. FQ er enkel å administrere sammenlignet med andre flerdimensjonale spørreskjemaer på fatigue (Minton & Stone, 2009). I motsetning til subskalaen på fatigue i EORTC QLQ-C30 måler FQ både mental og fysisk fatigue, og anbefales i studier hvor det er ønskelig å se på flere aspekter ved fatigue (Minton & Stone, 2009). Lai, Crane & Cella (2006) rapporterer at unidimensjonale spørreskjemaer om fatigue, som subskalaen i EORTC QLQ-C30, fanger opp fatigue i like stor grad som flerdimensjonale spørreskjemaer. På den andre siden gjennomførte Knobel et al. (2003) en studie hvor fatigueskalaen i EORTC QLQ-C30 ble validert opp mot FQ. Forfatterne konkluderte med at disse korrelerte godt med hensyn til fysisk fatigue, men at mental fatigue og kronisk fatigue ikke vil fanges opp i like stor grad i EORTC QLQ-C30. Minton & Stone (2009) trekker frem at subskalaen på fatigue i EORTC QLQ-C30 kan være mindre sensitiv for endring og at forskjeller mellom gruppene blir vanskeligere å oppdage sammenlignet med et mer spesifikt fatigueskjema som FQ.

EORTC QLQ-C30 er et kreftspesifikt spørreskjema som reflekterer de mange aspektene ved livskvalitet blant kreftpasienter (Aaronsen et al., 1993). De siste årene er det utviklet flere godt validerte spørreskjemaer for å måle livskvalitet og fatigue. Treningsstudier på prostatakreftpasienter har benyttet forskjellige kartleggingsverktøy for fatigue og livskvalitet (Segal et al., 2003; Segal et al., 2009; Hanson et al., 2013; Bourke et al., 2014). The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) og Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) er andre spørreskjemaer som er benyttet for kartlegging av livskvalitet blant prostatakreftpasienter (Ware & Sharebourne, 1992; Cella, Tulsky, Gray et al., 1993). For fatigue er blant annet The Brief Fatigue Inventory og Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue brukt i andre studier på prostatakreftpasienter (Mendoza, Wang, Cleeland et al., 1999, Yellen,



1997). Variasjon i hvordan fatigue og livskvalitet kartlegges og måles, kan gi skjevheter når man sammenligner studier med tanke på effekt (Conn, Hafdahl, Porock et al., 2005). Både FQ og EORTC QLQ-C30 ble vurdert til å være passende måleinstrumenter i PEPC, da de benyttes hyppig blant kreftpasienter og har god validitet og reliabilitet, som videre er viktig med tanke redusert risiko for målefeil (Minton & Stone, 2009; Hjermsstad et al., 1995).

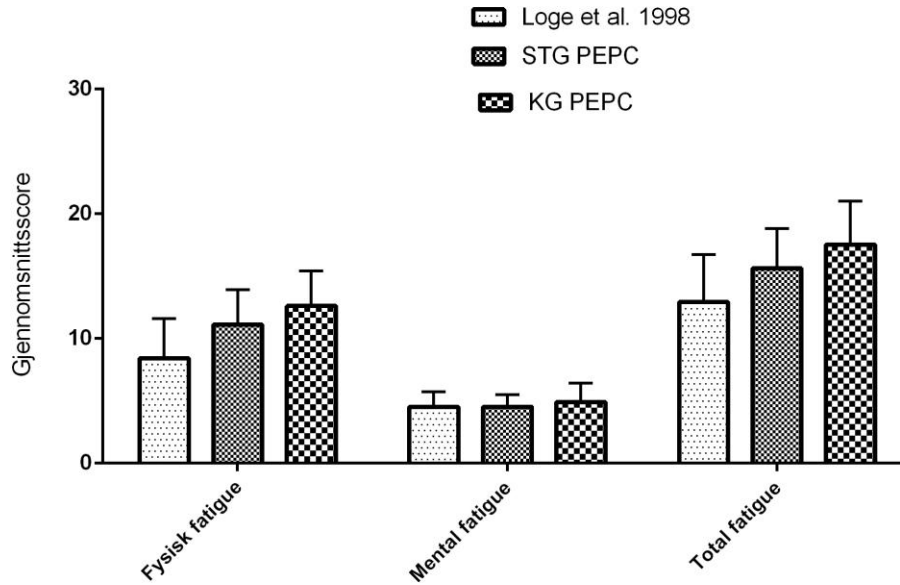
## **Timing**

Treningsgruppen i PEPC svarte på spørreskjemaer om fatigue og livskvalitet direkte etter 16 uker med styrketrening. Man kan spekulere i om noe lengre restitusjonstid før pasientene svarte på spørreskjemaene ved posttest kunne påvirket resultatene i positiv retning. Tidligere treningsstudier med positiv effekt på fatigue og livskvalitet har imidlertid også kartlagt dette rett i etterkant av avsluttet treningsintervensjon (Segal et al., 2009; Galvão et al. 2010; Hanson et al., 2013; Bourke et al., 2014).

### **6.2.2 Ekstern validitet**

Ekstern validitet handler om hvorvidt resultatene kan generaliseres til populasjonen utvalget er trukket ut fra (Lindbæk & Skovlund, 2002; Vincent & Weir, 2012). Klare inklusjons- og eksklusjonskriterier er viktig for at en intervensjon skal være gjennomførbar, og at man i etterkant kan trekke så sikre konklusjoner som mulig med tanke på effekten av en intervensjon (Vincent & Weir, 2012). I PEPC var kriteriene for deltagelse relativt restriktive, da pasientene som ble inkludert skulle ha forutsetning for trygt kunne gjennomføre 16 uker med høyintensiv styrketrening. Inklusjon av høyt fungerende pasienter svekker imidlertid studiens eksterne validitet; over 70 % av pasientene som ble vurdert for deltagelse i PEPC ble ekskludert i henhold til eksklusjonskriteriene (se figur 6).

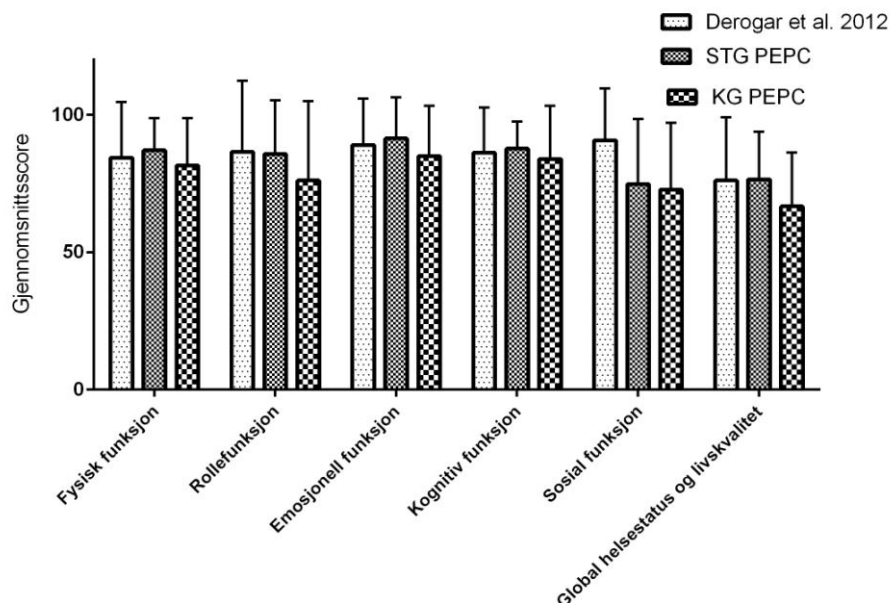
For å gi et bilde av den kliniske betydningen i grad av fatigue og livskvalitet i en pasientpopulasjon, er det relevant å sammenligne med referanseverdier fra den friske normalbefolkningen, samt med utvalg fra samme pasientpopulasjon (Jacobson, Roberts, Berns et al., 1999; Mann, Gosens & Lyman, 2012; Derogar, van der Schaaf & Lagergren, 2012). Dersom baselineverdiene for FQ i PEPC sammenlignes med menn over 60 år i normalbefolkningen etter Loge et al. (1998), ser man noe høyere grad av fysisk og total fatigue blant deltagerne i PEPC (figur 13).



**Figur 13:** Gjennomsnittsscore og standardavvik ved baselineverdier i FQ for pasientene i PEPC versus normalbefolkningen menn > 60 år etter Loge et al. (1998).

Pasientene i PEPC hadde imidlertid lavere grad av fatigue ved baseline sammenlignet med tidligere studier som har kartlagt fatigue blant prostatakreftpasienter under ADT (Stone et al., 2000; Storey et al., 2007; Kyrdaalen et al., 2010; Storey et al., 2012). Dette kan indikere at deltagerne i PEPC kanskje hadde for lav grad av fatigue til at en stor bedring gjennom intervensjonsperioden kunne forventes. Puetz & Herring (2013) viste imidlertid i sin metaanalyse at kreftpasienter med lav grad av fatigue ved baseline hadde bedre effekt av trening sammenlignet med pasienter med mer alvorlig fatigue.

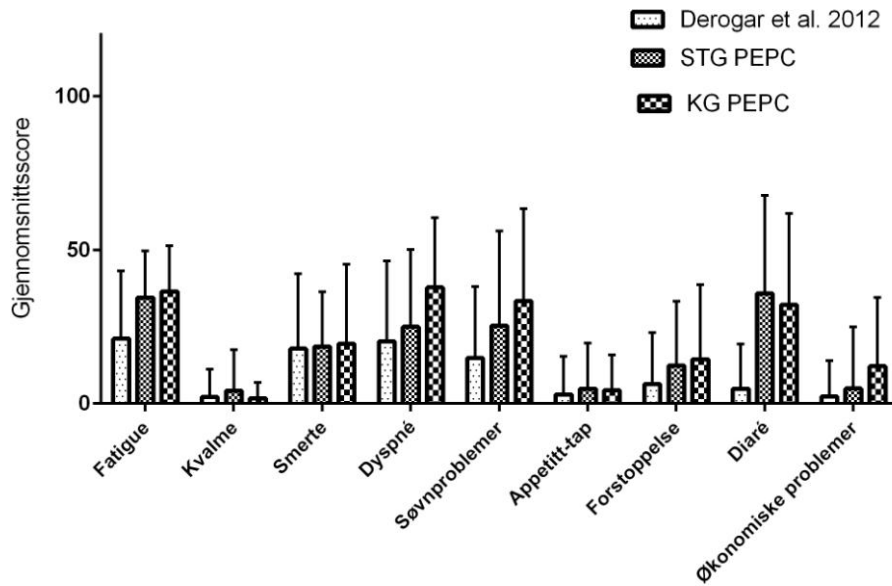
Figur 14 sammenligner baselineverdiene for EORTC QLQ-C30 i PEPC med normative data på friske, svenske menn fra 70-79 år etter Derogar et al. (2012). Med unntak av sosial funksjon, ligger styrketreningsgruppen på omtrent samme nivå eller høyere ved baseline på funksjonsskalaene og global helsestatus og livskvalitet (figur 14). Kontrollgruppen ligger imidlertid noe lavere i global helsestatus og livskvalitet både sammenlignet med normalbefolkningen og styrketreningsgruppen.



**Figur 14:** Gjennomsnittsscore og standardavvik for funksjonsskalaer og global helsestatus og livskvalitet i EORTC QLQ-C30 ved baseline PEPC vs normalbefolkningen menn 70-79 år i Derogar et al. (2012). STG = styrketreningsgruppe. KG = kontrollgruppe.

En mulig forklaring på kontrollgruppens bedring i global helsestatus og livskvalitet gjennom intervensjonsperioden, kan være større potensial for bedring ved baseline. Dersom styrketreningsgruppen skulle oppnå statistisk og klinisk signifikant bedring i funksjoner og global livskvalitet/helsestatus, ville flere av verdiene måtte overgå den friske normalpopulasjonen. Dette kan kanskje sies å ikke være realistisk, tatt i betraktning belastningene kreftdiagnosen og behandlingen medfører for pasientene i PEPC.

Ved sammenligning av komponentene på symptombyrde, ses noe høyere verdier blant pasientene i PEPC enn normalbefolkningen, spesielt for komponenter som fatigue, søvnproblemer, forstoppelse og diaré (figur 15). Dette er i tråd med vanlige rapporterte bivirkninger som følge av prostatakraft og behandling med strålebehandling og ADT (Gardner et al., 2014).



**Figur 15:** Gjennomsnittsscore og standardavvik for symptomskalaer og enkeltkomponenter i EORTC QLQ-C30 ved baseline PEPC vs normalbefolkningen menn 70 -79 år i Derogar et al. (2012). STG = styrketreningsgruppe. KG = kontrollgruppe.

Man må også anta at pasientene som samtykket i å delta i PEPC i utgangspunktet var motiverte og fysisk aktive fra tidligere. Samlet sett er pasientene i PEPC dermed sannsynligvis ikke representative for det jevne utvalget av prostatakreftpasienter, og en må følgelig være forsiktig med å trekke konklusjoner fra denne studien til å gjelde hele populasjonen. Dersom studien hadde inkludert menn over 75 år, pasienter med hjerte- og lungesykdommer og andre begrensninger i henhold til eksklusjonskriteriene, kan man kanskje tenke seg at pasientene i studien hadde vært preget av høyere grad av fatigue og dårligere livskvalitet. Selv om pasientene da kanskje ville hatt et større potensial for bedring, er det imidlertid tvilsomt at styrketreningsintervensjonen i PEPC hadde vært gjennomførbar for mange av pasientene. Det er behov for treningsstudier på kreftpasienter hvor fatigue og livskvalitet er primære utfallsmål, og rekruttering for deltagelse skjer i henhold til behov for bedring i livskvalitet og fatigue (Jacobsen, Donovan, Vadaparampil et al., 2007; Speck et al., 2010; Winters-Stone & Beer, 2014).

### 6.2.3 Statistikk

I PEPC var utvalgsstørrelsen beregnet på bakgrunn av å finne en klinisk relevant forskjell i endring mellom gruppene i studiens primære endepunkt, fettfri masse. For å beholde en statistisk styrke på 90 % for utfallsmålene fatigue og livskvalitet, ble utvalgsstørrelsen opprinnelig beregnet til 120 pasienter; 60 pasienter i hver gruppe. Den

begrensende utvalgsstørrelsen i PEPC på til sammen 58 personer kan gjøre det vanskeligere å finne signifikante effekter, som dermed øker sannsynligheten for type 2-feil (Vincent & Weir, 2012).

Å sette inn siste gyldige testresultat ved manglende verdier, som ved intention-to-treat-analyse, medfører at ingen endring registreres, som potensielt kan resultere i skjevhet og mangler i resultatene (Calvert et al., 2013). For å estimere den ”sanne” effekten av treningsintervensjonen kan en per protocol-analyse være passende (Laake et al., 2008; Calvert et al., 2013). Resultatene fra per protocol-analysen i PEPC viste imidlertid de samme tendensene som intention-to-treat-analysen.

Tilfeldige forskjeller i gjennomsnittsverdier mellom to grupper ved baseline kan potensielt føre til skjevheter i analyse av effekt. Generelt vil pasienter med lav score ved baseline ha større potensial for bedring enn pasienter med høy score (Vickers & Altman, 2001). Relatert til PEPC kunne for eksempel kontrollgruppens lavere baselinescore i global helsestatus og livskvalitet potensielt medføre en underestimering av styrketreningsgruppens effekt dersom baselineverdiene ikke ble kontrollert for. Gjennom å benytte ANCOVA med baselinescore som kovariat, ble hver enkelt pasients endringscore justert slik at den ikke ble påvirket av baselinescore (Vickers & Altman, 2001). ANCOVA er generelt akseptert som en egnet statistisk metode i randomiserte kontrollerte studier for å øke statistisk styrke og unngå skjevheter i resultatene på grunn av konfunderende faktorer (Vickers & Altman, 2001).

I tillegg ble effektstørrelser beregnet for gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene ved posttest. Det er flere fordeler med å rapportere effektstørrelser i tillegg til statistisk signifikansnivå. Ved beregning av p-verdier vil utvalgsstørrelse ha stor betydning, og man kan ende opp med en over- eller underestimering av resultatet avhengig av om utvalget er stort eller lite (Terwee et al., 2003). Gjennom å benytte effektstørrelser kan man likevel si noe om resultatenes viktighet (Terwee et al., 2003). Videre kan effektstørrelser benyttes for å sammenligne resultatet med andre studier som bruker ulike måleinstrumenter (Mann et al., 2012). For alle utfallsmål på fatigue og livskvalitet i PEPC var effektstørrelsene for forskjell mellom gruppene ved posttest små ( $< 0,5$ ) i henhold til Cohen (1988). For global helsestatus og livskvalitet illustrerer

effektstørrelsen på  $d = 0,04$  at den faktiske forskjellen mellom gruppene ved posttest er svært liten.

I vurderingen av effekten av en behandling eller treningstiltak, er det vesentlig å skille mellom statistisk og klinisk signifikans (Lindbæk & Skovlund, 2002). Selv om en forskjell er statistisk signifikant, betyr ikke det nødvendigvis at behandling og praksis bør endres i den kliniske hverdagen (Maringwa, Quinten, King et al., 2011; Mann et al., 2012). Å identifisere den minste endringen i score som tilsvarer klinisk endring er av stor betydning når resultatene skal tolkes (Beaton, Boers & Wells, 2002). I PEPC ble en 10 % endring i total fatigue regnet som klinisk relevant, og benyttet som grunnlag for beregning av utvalgsstørrelse. Ingen av gruppene i PEPC oppnådde i henhold til dette en klinisk relevant bedring i fatigue målt med FQ. I EORTC QLQ- C30 vurderes en endring på 10 poeng eller mer som en klinisk relevant endring, hvor 10-20 poeng klassifiseres som en moderat endring, og  $> 20$  poeng som stor (King, 1996; Osoba, Rodrigues, Myles et al., 1998). Paret t-test viste at kontrollgruppen hadde en bedring på 12, 2 poeng i global helsestatus og livskvalitet, som tilsvarer en moderat klinisk signifikant bedring. Da kontrollgruppen ved baseline hadde på grensen til klinisk forskjellig ( $\sim 10$  poeng) global helsestatus og livskvalitet fra treningsgruppen, gir dette et større potensial for bedring i kontrollgruppen gjennom intervensjonsperioden. ANCOVA viste en forskjell mellom gruppene på 6,9 poeng i favør kontrollgruppen ved posttest. Justering for baselineverdier medførte at forskjellen mellom gruppene ved posttest ikke ble klinisk signifikant ( $< 10$  poeng), til tross for at analysen viste en statistisk grensesignifikant forskjell.

## **6.3 Diskusjon av hovedresultater**

### **6.3.1 Fatigue**

Målt med FQ og symptomskalaen i EORTC QLQ-C30 var det ingen signifikant forskjell i grad av fatigue mellom gruppene i PEPC fra baseline til posttest. Dette står i kontrast til forskningshypotesen om at økt fysisk funksjon vil kunne resultere i bedring i fatigue. Tidligere treningsstudier på prostatakreftpasienter under ADT har generelt vist en bedring i fatigue som følge av utholdenhetstrening og/eller styrketrening, samtidig som kontrollgruppen har opplevd tendens til forverring i fatigue i samme periode (Segal et al., 2003; Galvão et al. 2010; Bourke et al., 2014).

Tradisjonelt har effekten av utholdenhetstrening på fatigue vært mest undersøkt (Cramp & Byron-Daniel., 2012). Segal et al. (2009) viste imidlertid at styrketrening hadde bedre klinisk effekt på fatigue enn utholdenhetstrening, og Brown et al. (2011) fant i sin metaanalyse at moderat styrketrening kan være mer effektivt enn styrketrening med lavere intensitet og utholdenhetstrening generelt. Effekten av tyngre styrketrening (> 80 % av 1 RM) var ikke undersøkt tidligere på denne pasientgruppen da PEPC ble satt i gang (Brown et al., 2011; Puetz & Herring, 2012). Styrketrening med høyere intensitet har vist positiv effekt på fatigue blant prostatakreftpasienter under ADT. I Galvão (2010) trente pasientene styrketrening med 12 til 6 RM i motstand, og oppnådde en klinisk og statistisk signifikant reduksjon i fatigue fra baseline. Cormie et al. (2015) gjennomførte en lignende intervensjon som Galvão et al. (2010), hvor tyngre styrketrening (opp mot 85 % av 1RM) også her ga positiv effekt på fatigue blant pasienter som akkurat hadde startet på ADT. Totalbelastningen i disse studiene var imidlertid mindre enn i PEPC, og ga større rom for restitusjon mellom øktene. I Hanson et al. (2013) trente pasientene styrketrening med motstand rundt 85 % av 1 RM tre ganger i uken og oppnådde signifikant reduksjon i fatigue. Studien hadde imidlertid få deltagere og ingen kontrollgruppe.

I PEPC fulgte intervensjonsgruppen et styrketreningsprogram laget spesielt for å optimalisere stimuli for muskelvekst. Generelt vil en kreftdiagnose og påfølgende behandling påvirke mange av de samme kroppssystemene som det settes krav til ved fysisk trening og som er viktig for restitusjonsprosessen (Schmitz et al., 2010). Ved svekket restitusjonsevne kan høyintensiv styrketrening bli en ekstra belastning som resulterer i manglende treningseffekt, samt økt tretthet, uspesifikke smerter og dårligere søvn, som er sentrale aspekter ved fatigue (Lucía et al., 2003; Raastad et al., 2010). Man kan spekulere i om treningsbelastningen i PEPC var for tung til at signifikant forbedring kan forventes, og at moderat belastning (60-70 % av 1 RM) tilsvarende Segal et al. (2009) og Bourke et al. (2014) hadde vært gunstigere for å oppnå signifikant effekt på fatigue. To studier som også undersøkte effekten av moderat styrketrening fant imidlertid ingen effekt på fatigue (Santa Mina et al., 2013; Winters-Stone et al., 2015).

Til tross for at styrketreningsgruppen trente høyintensivt over 16 uker, opplevde de ikke forverring av fatigue gjennom treningsperioden. Dette bekrefter konklusjonen til Gardner et al. (2014) om at styrketrening er trygt for prostatakreftpasienter som kun

opplever mild til moderat grad av fatigue. Det kan spekuleres i om pasienter med lav til moderat grad av fatigue i utgangspunktet tåler trening bedre, og en bør derfor være forsiktig med å overføre samme treningsprinsipper til kreftpasienter med høyere grad av fatigue.

Generelt er det få treningsstudier på prostatakreftpasienter som har undersøkt effekten av trening med fatigue som primært endepunkt (Jacobsen et al., 2007; Cramp & Byron-Daniel, 2012). Styrketrening bør utforskes videre med tanke på intensitet og volum for å se hva som best reduserer fatigue i denne pasientgruppen. Flere intervensjonsstudier er nødvendig før man kan bestemme hvilken treningsform og hvilket volum, frekvens og intensitet som har best effekt på fatigue blant prostatakreftpasienter under ADT (Cramp & Byron-Daniel, 2012).

### **6.3.2 Livskvalitet**

I motsetning til forskningshypotesen hadde styrketrening ingen effekt på livskvalitet i PEPC. Derimot viste det seg at kontrollgruppen oppnådde en grensesignifikant bedring i global helsestatus og livskvalitet. Resultatet kan hevdes å være noe overraskende, tatt i betraktning sammenhengen mellom effekten av styrketrening, livskvalitet og fysisk funksjon blant eldre (Hunter et al., 2004; Chodzko-Zajko et al., 2009).

Faktorer som total behandlingstid på ADT og testosteronnivå i blodet har vist seg å kunne påvirke livskvalitet (Stone et al., 2000; Spry et al. 2006; Dacal et al., 2006). På bakgrunn av dette kan man tenke seg at store forskjeller mellom treningsstudier med hensyn til disse faktorene vil kunne påvirke effekt på livskvalitet. Det var imidlertid ingen store avvik i verken testosteronnivå eller varighet på ADT dersom pasientene i PEPC sammenlignes med deltagere i andre treningsstudier på prostatakreftpasienter under ADT som har funnet effekt av styrketrening på livskvalitet (Segal et al., 2003; Segal et al., 2009; Galvão et al., 2010; Hanson et al., 2010).

Tidligere studier som har undersøkt effekt av styrketrening alene eller i kombinasjon med utholdenhetstrening for prostatakreftpasienter under ADT, har vist varierende effekt på livskvalitet (se bakgrunn: tabell 1). I Segal et al. (2003) resulterte intervensjonene med moderat styrketrening tre ganger i uken i bedret generell livskvalitet. Enkelte treningsintervensjoner med positiv effekt på livskvalitet for denne



pasientgruppen hatt en kortere varighet enn i PEPC (Segal et al., 2003; Galvão et al., 2010; Hanson et al., 2013). Kanskje var strukturert og intensiv styrketrening tre ganger per uke i 16 uker i tillegg til kreftbehandling og daglige gjøremål en for stor totalbelastning til at forbedring i livskvalitet kunne oppnås i treningsgruppen.

Fra et fysiologisk perspektiv kan man imidlertid tenke seg at trening og livskvalitet kan ha et dose-respons-forhold; økt fysisk kapasitet som følge av høyt treningsvolum vil videre kunne gi positive effekter på ulike aspekter av livskvalitet, som for eksempel fysisk funksjon, rollefunksjon og sosial funksjon. Studier med styrketrening av høyere intensitet har også vist positive effekter på livskvalitet blant pasienter under ADT. I Galvão et al. (2010) oppnådde pasientene signifikant bedring i generell helsestatus, fysisk funksjon, kognitiv funksjon og rollefunksjon. Tilsvarende treningsprogram ga signifikant effekt på sosial funksjon og mental helse blant prostatakreftpasienter som akkurat hadde startet ADT i Cormie et al. (2015). I Hanson et al. (2013) fikk pasientene en klinisk relevant økt livskvalitet og selvrapportert fysisk funksjon. At styrketreningsgruppen i PEPC ikke opplevde forverring i livskvalitet av høyintensiv styrketrening i 16 uker, støtter opp om konklusjonen til Gardner et al. (2014) om at trening er trygt for denne pasientgruppen med tanke på livskvalitet. Før man kan komme med spesifikke treningsanbefalinger om effekt på livskvalitet, må styrketrening med ulik intensitet og belastning utforskes videre blant prostatakreftpasienter under ADT (Gardner et al., 2014; Winters-Stone & Beer, 2014).

## 7. Konklusjon og praktisk betydning

Denne masteroppgaven viste at 16 uker med høyintensiv styrketrening ikke hadde effekt på kreftrelatert fatigue eller helserelatert livskvalitet i denne pasientgruppen.

Med tanke på praktisk verdi av disse resultatene, kan det være verdt å merke seg at treningsprogrammet ikke førte til mer fatigue, til tross for det høye treningsvolumet. Mange eksklusjonskriterier resulterte trolig i en selektert gruppe med de friskeste innenfor denne pasientgruppen. Potensialet til forbedring av livskvalitet var derfor trolig begrenset. Foreløpig vet man ikke nok om hvilken treningsform og dosering som har best effekt på fatigue og livskvalitet for prostatakreftpasienter under ADT. Det bør legges stor vekt på individuell tilpasning og lysbetont trening for den enkelte, inntil forskning kan dokumentere spesifikt hvilken type trening som har best effekt på fatigue og livskvalitet i denne pasientgruppen.

## Referanser

- Aagaard, P., Andersen, JL., Dyhre-Poulsen, P. et al. (2001): A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *Journal of Physiology* 534: 613-623.
- Aagaard, P., Simonsen, EB., Andersen, JL. et al. (2002): Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V - wave and H - reflex responses. *J Appl Physiol* 92: 2309 -2318.
- Aagaard, P., Suetta, C., Caserotti, P, Magnusson, SP. & Kjær, M. (2010): Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports* 20: 49-64.
- Aaronson, NK., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, NJ., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, SB., de Haes, JC. et al. (1993): 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* 85; 365-376.
- Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F. & Mock, V. (2003): Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *The Lancet* 363: 640-650.
- Aziz, NM. (2007): Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncologica* 46: 417-432.
- Baumann, FT., Zopf, EM. & Bloch, W. (2012): Clinical exercise interventions in prostate cancer patients - a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 20; 221-223.
- Beaton, DE., Boers, M. & Wells, GA. (2002): Many faces of the minimal clinically important difference (MCID): a literature review and directions for future research. *Current Opinion in Rheumatology* 14: 109-114.
- Behm, DG. (1995): Neuromuscular implications and applications of resistance training. *Journal of Strength and Conditioning Research* 9 (4): 264-274.
- Berger, AM. & Farr, L. (1999): The influence of inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 26 (10): 1663-1671.
- Berger, AM. (1998): Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs. Forum* 25, 51-62
- Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, PM., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D. et al. (2000): A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*;36:1796 -1807.

- Bloom, JR., Petersen, DM., & Kang, SH. (2007): Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. *Psycho-Oncol* 16: 691-706
- Bourke, L., Gilbert, S., Hooper, R., Steed, LA., Joshi, M., Catto, JWF., Saxton, JM. & Rosario, DJ. (2014): Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. *European Urology* 65: 865-872.
- Bower, JE. & Lamkin, DM. (2013): Inflammation and cancer-related fatigue: Mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain, Behavior, and Immunity* 30: 48-57.
- Bower, JE. (2014): Cancer -related fatigue -mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat.Rev.Clin.Oncol.* 11: 597-609.
- Bower, JE., Bak, K., Berger, A., Breitbart, W. et al. (2014): Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an american society of clinical oncology clinical practice guideline adaption. *JCO* 10; 32(17):1840-1850.
- Bower, JE., Ganz, PA., Desmond, KA. et al. (2006): Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 15; 106 (4): 751-758.
- Boxer, RS., Kenny, AM., Dowsett, R. & Taxel, P. (2005): The effect of 6 months of androgen deprivation therapy on muscle and fat mass in older men with localized prostate cancer. *The Aging Male* 8: 207-212.
- Brennhovd, B. (2013): *Prostatakreft*. Oncolex: onkologisk oppslagsverk. Oslo universitetssykehus HF. Hentet fra URL <http://oncolex.no/no/Prostata.aspx> 13.05.2014.
- Brown DW., Brown DR., Heath G., Balluz L., Giles W., Ford E. & Ali M.(2004): Associations between physical activity dose and health-related quality of life. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 36: 890-896.
- Brown, JC., Huedo-Medina, TB., Pescatello, LS., Pescatello, SM., Ferrer, RA. & Johnson, BT (2011): Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 123-133
- Calvert, M., Blazeby, J., Altman, DG. et al. (2013): Reporting of Patient-Reported Outcomes in Randomized Trials. The CONSORT PRO Extension. *JAMA* 309 (8): 814- 822.

- Caspersen CJ., Powell KE. & Christenson GM. (1985): Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 100(2):126-31.
- Cella, DF. & Tulsky, DS. (1993): Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Investigation* 11(3): 327-336.
- Cella, DF., Tulsky, DS., Gray, G., Sarafian, B. et al (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 11: 570-579.
- Cella, M. & Chalder, T. (2010): Measuring fatigue in clinical and community settings. *Journal of Psychosomatic Research* 69: 17-22.
- Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D. & Wallace, EP. (1993): Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 37: 147-153.
- Chodzko-Zajko, WJ., Proctor, DN., Singh, MAF., Minson, CT., Nigg, CR., Salem, GJ. & Skinner, JS. (2009): Exercise and physical activity for older adults. American College of Sports Medicine position stand. *Med Sci Sports Exerc.* 41(7):1510-30.
- Cohen, J. (1988): *Statistical Power for the Behavioral Sciences*. 2nd ed: Lawrence Earlbaum Associates.
- Conn VC., Hafdahl, AR., Porock, DC., McDaniel, R. & Nielsen, PJ (2006): A meta-analysis of exercise interventions among people treated for cancer. *Support Care Cancer* 14: 699-712.
- Cormie, P., Galvão., DA., Spry, N., Joseph, D., Chee, R., Taaffe, DR., Chambers, SK. & Newton, RU. (2015): Can supervised exercise prevent treatment toxicity in prostate cancer patients initiating androgen deprivation therapy: a randomized controlled trial. *BJU Int* 115: 256-266.
- Courneya, KS. & Friedenreich, CM. (2001): Framework PEACE: An organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Annals of Behavioral Medicine* 23.4 : 263-72.
- Courneya, KS., Forbes, CC., Trinh, L. et al. (2013): Patient satisfaction with participation in a randomized exercise trial: effects of randomization and a usual care posttrial exercise program. *Clinical Trials* 10: 959-966.
- Courneya, KS., Karvinen, KH. Campbell, KL, Pearcey, RG., Dundas, G., Capstick, V., & Tonkin, KS. (2005): Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecol.Oncol.* 97: 422-430.

- Courneya, KS., Segal, RJ., Mackey, JR., Gelmon, K., Reid, RD., Friedenreich, CM., Ladha, AB., Proulx, C., Vallance, JKH., Lane, K., Yasui, Y. & McKenzie, DC. (2007): Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 25: 4396-4404.
- Courneya, KS., Friedenreich, CM., Sela, RA., Quinney, HA., Rhodes, RE., & Handman, M. (2003): The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors: physical fitness and quality of life outcomes. *Psychooncology* 12(4):357-74.
- Cramp, F. & Byron-Daniel, J. (2012): Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Systematic Review* 11 Art. No.: CD006145. DOI: 10.1002/14651858.CD006145.pub3.
- Cramp, F., James, A. & Lambert, J. (2010): The effects of resistance training on quality of life in cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 18: 1367-1376.
- Culos-Reed, SN., Robinson, J., Lau, H., O'Connor, K. & Keats, MR. (2007): Benefits of a physical activity intervention for men with prostate cancer. *Journal of Sport & Exercise Psychology* 29: 118-127.
- Culos-Reed, SN., Robinson, J., Lau, H., Stephenson, L., Keats, M., Norris, S., Kline, G. & Faris, P. (2010): Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer* 18: 591-599
- Dacal, K., Sereika, SM. & Greenspan, SL. (2006): Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc* 54: 85 - 90.
- Dahl, AA. (2013): Psykiske symptomer og lidelser. I: *Kreftoverlevende. Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv*. (Red.: Loge, JH., Dahl, AA. Fosså, SD & Kiserud, C.) 2. utg. s. 27-43. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Drummond, FJ., Kinnear, H., O'Leary, E., Donnelly, Gavin, A. Sharp, L. (2015): Long - term health - related quality of life of prostate cancer survivors varies by treatment. Results from the PiCTure (Prostate Cancer Treatment, your experience) study. *J Cancer Surviv.* Jan 7. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s11764-014-0419-6
- Durstine, JL., Painter, P., Franklin, BA., Morgan, D., Pitetti, KH. & Roberts, SO. (2000): Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med* 30 (3): 207-219.
- Evans, W. (1997): Functional and Metabolic Consequences of Sarcopenia. *Journal of Nutrition* 127: 998S-1003S.

- Fann, JR., Thomas - Rich, AM., Katon, WJ., Cowley, D., Pepping, M., McGregor, BA. & Gralow, J. (2008): Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen. Hosp. Psychiatry* 30: 112-126.
- Fayers, PM., Aaronsen, NK., Bjordal, K. et al (1995): EORTC QLQ – C30: Scoring Manual. Brussels, Belgium, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Fong, T., Chan, J., Chan, C., Ho., R., Ziea, E., Wong, V. et al. (2015): Psychometric properties of the Chalder Fatigue Scale revisited: an exploratory structural equation modeling approach. *Qual Life Res.* [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s11136-015-0944-4
- Fosså, A., Hølmebakk, T., Smeland, S. & Fosså, SD. (2013): En oversikt over kreftbehandling. I: *Kreftoverlevende. Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv.* (Red.: Loge, JH., Dahl, AA. Fosså, SD & Kiserud, C.) 2. utg. s. 27 - 43. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Fowler, FJ., McNaughton Collins, M., Walker Corkery, E., Elliott, DB. & Barry, MJ. (2002): The impact of androgen deprivation therapy on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 95:287-295.
- Frontera, WR., Hughes, VA., Fielding, RA. et al. (2000): Aging of a skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* 88: 1321-1326.
- Galvão, DA., Nosaka, K., Taaffe, DR., Spry N., Kristjanson LJ., McGuigan, MR., Suzuki, K., Yamaya, K. & Newton, RU. (2006): Resistance training and reduction of treatment side effects in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc* 38:2045-2052.
- Galvão, DA., Taaffe, DR., Spry, N. et. al. (2010): Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 28: 340-347
- Garber, CE., Blissmer, B., Deschenes, MR, Franklin, BA., Lamonte, MJ., Lee, IM., Nieman, DC. & Swain, DP. (2011): Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *American College of Sports Medicine, Position Stand. Med Sci Sports Exerc.* 43(7):1334-59
- Gardner, JR., Livingston, PM. & Fraser, SF. (2014): Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology.* [Epub ahead of print] DOI: 10.1200/JCO.2013.49.5523

- Gaston-Johansson, F., Fall-Dickson, JM., Bakos, AB. & Kennedy, MJ. (1999): Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. *Cancer Pract* 7: 240-247.
- Goldberg, AL., Etlinger, JD., Goldspink, DF. & Jablecki, C. (1975): Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Med Sci Sports* 7 (3): 185-198.
- Hanson, ED., Sheaff, AK., Sood, S., Ma, L., Francis, JD, Goldberg, AP. & Hurley, BF. (2013): Strength training induces muscle hypertrophy and functional gains in black prostate cancer patients despite androgen deprivation therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68 (4): 490-498.
- Haseen, F., Murray, LJ., Cardwell, CR., O'Sullivan, JM. & Cantwell, MM. (2010): The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 4:128-139.
- Helbostad, JL., Sletvold, O. & Moe - Nilssen, R. (2004): Home training with and without additional group training in physically frail people living at home: effect on health - related quality of life and ambulation. *Clinical Rehabilitation*, 18: 498-508.
- Helsedirektoratet (2014): *Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet*. Rapport IS-2170. Oslo: Helsedirektoratet.
- Herr, HW. & O'Sullivan, M. (2000): Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Clinical Urology* 163: 1743-1746.
- Hertogh, EM., Schuit, AJ., Peeters, PH. & Monninkhof, EM. (2010): Noncompliance in lifestyle intervention studies: the instrumental variable method provides insight into the bias. *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (8): 900-906.
- Hjermstad, MJ. (1999): *Health related quality of life in cancer patients treated with high - dose chemotherapy and stem cell transplantation*. Norwegian Cancer Society.
- Hjermstad, MJ., Fayers, PM., Bjordal, K. & Kaasa, S. (1998): 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). *Journal of Clinical Oncology* 16; 1188-1196.
- Hjermstad, MJ., Fossa, SD., Bjordal, K., et al (1995): Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Oncology* 13: 1249-1254.



- Hofman, M., Ryan, J., Figuera-Moseley, C. et al. (2007): Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 12: 4-10.
- Hunter, GR., McCarthy, JP. & Bamman, MM. (2004): Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* 34 (5): 329-348.
- Jacobsen, PB., Donovan, KA., Vadaparampil, ST. & Small, BJ. (2007): Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 26 (6): 660-667.
- Jacobson, NS., Roberts, LJ., Berns, SB. & McGlinchey, JB. (1999): Methods for defining and determining the clinical significance of treatment effects: description, application, alternatives. *J Consulting Clin Psychol* 67:300-307.
- Jansen, L., Koch, L., Brenner, H., & Arndt, V. (2010): Quality of life among long-term (5 years) colorectal cancer survivors -Systematic review. *European Journal of Cancer* 46: 2879-2888.
- Jones, LW. & Alfano, CM. (2013): Exercise - oncology research: Past, present and future. *Acta Oncologica* 52: 195-215
- Jüni, P., Altman, DG. & Egger, M. (2001): Systematic reviews in health care. Assessing the quality of controlled trials. *BMJ* 323: 42-46.
- Kaasa, S., Bjordal, K., Aaronsen, N., Moum, T., Wist, E., Hagen, S. et al. (1995): The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *European Journal of Cancer Therapy* 31: 2260-2263.
- Keating, NL., O'Malley, AJ., Smith, MR. (2006): Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 24(27):4448-56.
- Keogh, JW. & MacLeod, RD. (2012): Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 43: 96-110.
- King, MT. (1996): The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ - C30. *Quality of Life Research* 5: 555-567.
- Knobel, H., Loge, JH., Brenne, E. et al. (2003): The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliat Med* 17: 664- 672.
- Knuttgen, HG. & Kraemer, WJ. (1987): Terminology and measurements in exercise performance. *Journal of Applied Sports Science Research* 1: 1-10.

- Kreftregisteret (2015a): Fakta om kreft. URL:  
<http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/> Lastet ned 12.03.2015
- Kreftregisteret (2015b): Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2015. URL:  
[http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2013/CIN\\_2013-del\\_1.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2013/CIN_2013-del_1.pdf) Lastet ned: 12.03.2015
- Kyrdalen, AE., Dahl, AA., Hernes, E., Hem, E. & Fossa, SD. (2010): Fatigue in prostate cancer survivors treated with definitive radiotherapy and LHRH analogs. *Prostate 70*: 1480-1489.
- Kyrdalen, AE., Dahl, AA., Hernes, E., Småstuen, MC. & Fosså, SD. (2013): A national study of adverse effects and global quality of life among candidates for curative treatment for prostate cancer. *BJU International 111*: 221-232.
- Kåresen, R. & Wist, E. (2012): *Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell*. 4. utg. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Laake, P., Olsen, BR. & Benestad, HB. (2008): *Forskning i medisin og biofag*. 2. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Lai, JS., Crane, PK. & Cella, D. (2006): Factor analysis for assessing sufficient unidimensionality of cancer related fatigue. *Quality of Life Research 15*(7): 1179-1190.
- Lev, EL., Eller, LS., Gejerman, G., Kolassa, J., Colella, J. et al (2009): Quality of life of men treated for localized prostate cancer: outcomes at 6 and 12 months. *Support Care Cancer 17*(5):509-17.
- Lindbæk, M. & Skovlund, E. (2002): Kontrollerte kliniske forsøk - jakten på en sann effekt av behandling. *Tidsskrift for Den norske legeforening 25-28*: 2631-2635. Lastet ned fra [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no) 30.04.2015.
- Loge, JH. (2013): Fatigue (trøtthetsfølelse) og depresjon. I: *Kreftoverleve. Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv*. (Red.: Loge, JH., Dahl, AA. Fosså, SD & Kiserud, C.) 2. utg. s. 27-43. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Loge, JH., Dahl, AA., Fosså, SD. & Kiserud, CE. (2013): *Kreftoverleve. Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv*. 2. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Loge, JH., Ekeberg, Ø. & Kaasa, S. (1998): Fatigue in the general norwegian population: normative data and associations. *Journal of Psychosomatic research 45*: 53-65.

- Loge, JH., Abrahamsen, AF., Ekeberg, Ø. & Kaasa, S. (1999a): Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *Journal of Clinical Oncology* 17: 253-261.
- Loge, JH., Abrahamsen, AF., Ekeberg, Ø. & Kaasa, S. (1999b): Reduced health-related quality of life among Hodgkin's disease survivors: a comparative study with general population norms. *Ann.Oncol* 10: 71-77.
- Lucía, A., Earnest, C. & Pérez, M. (2003): Cancer - related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *The Lancet Oncology* 4: 616-625.
- Mann, BJ., Gosens, T & Lyman, S. (2012): Quantifying clinically significant change. A brief review of methods and presentation of a hybrid approach. *The American Journal of Sports Medicine*. DOI: 10.1177/0363546512457346.
- Maringwa, JT., Quinten, C., King, M., Ringash, J., Osoba, D., Coens, C. et al. (2011): Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ - C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 19: 1753-1760.
- McNeely, ML., Parliament, MB., Seikaly, H., Jha, N., Magee, DJ., Haykowsky, MJ. & Courneya, KS. (2008): Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 113: 214-222.
- Mendoza, TR., Wang, XS., Cleeland, CS. et al. (1999): The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 85 (5): 1186-1196.
- Meneses-Echávez, JF., González-Jimenez, E. & Ramirez-Velez, R. (2014): Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *Journal of physiotherapy* 61 (1):3-9.
- Minton, O. & Stone, PC. (2009): A systematic review of the scales used for measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann. Oncol.* 20; 17-25.
- Mishra, SI., Scherer, RW., Geigle, PM., Berlanstein, DR., Topaloglu, O., Gotay, CC & Snyder, C. (2012a): Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors (Review). *Cochrane Database of systematic reviews* 8. Art. No.: CD007566. DOI:10.1002/14651858.CD007566.pub2.
- Mishra, SI., Scherer, RW., Snyder, C., Geigle, PM., Berlanstein, DR. & Topaloglu, O. (2012b): Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment (Review). *Cochrane Database of systematic reviews* 8 Art. No.: CD008465.DOI: 10.1002/14651858.CD008465.pub2.

- Montazeri, A., Vahdaninia, M., Harirchi, I., Ebrahimi, M., Khaleghi, F. & Jarvandi, S. (2008): Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow - up study. *BMC Cancer* 8: 330. DOI:10.1186/1471-2407-8-330
- Morley, JE. (2001): Androgens and aging. *Maturitas* 38: 61-73
- National Comprehensive Cancer Network (2014): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer related fatigue. Version 1. URL: <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/fatigue.pdf>
- Netz, Y., Wu, MJ., Becker, BJ., Tenenbaum, W. et al. (2005): Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging* 20(2):272-284.
- Nguyen, PL., Alibhai, SMH., Basaria, S., D'Amico, AV., Kantoff, PW., Keating, NL, Penson, DF, Rosario, DJ., Tombal, B. & Smith, MR. (2014): Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *European Urology* 67(5):825-836
- Nilsen, TS., Raastad, T., Skovlund, E., Courneya, KS. et al. (2015): Effects of strength training on body composition, physical functioning, and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. *Acta Oncologica* [Epub ahead of print] DOI: 10.3109/0284186X.2015.1037008
- Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. (1998): Interpreting the significance of changes in health related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology* 16: 139-144.
- Pirl, WF., Siegel, GI., Goode, MJ., & Smith, MR. (2002): Depression in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A pilot study. *Psychooncology* 11, 518-523.
- Puetz, TW. & Herring, MP. (2012): Differential effects of exercise on fatigue on cancer-related fatigue during and following treatment. A meta-analysis. *Am J Prev Med* 43(2): e1-e24
- Raastad, T., Paulsen, G., Refsnes, PE., Rønnestad, BR. & Wisnes, AR. (2010): *Styrketrening -i teori og praksis*. Oslo: Gyldendal undervisning.
- Ratamess, NA., Alvar, BA., Evetoch, TK., Housh, TJ., Kibler, B., Kraemer, WJ. & Triplett, NT. (2009): Progression models in resistance training for healthy adults. American College of Sports Medicine position stand. *Med Sci Sports Exerc.* 41 (3): 687-708.

- Reinertsen, KV., Cvancarova, M., Loge, JH., Edvardsen, H., Wist, E. & Fossa, SD. (2010): Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 4; 405-414.
- Rejeski, WJ. & Mihalko, SL. Physical activity and quality of life in older adults. *Journal of Gerontology* 56A: 23-25.
- Rodrigues, G., Bezjak, A., Osoba, D., Catton, P., Tsuji, D., Taylor, D. & Warde, P. (2004): The relationship of changes in EORTC QLQ - C30 scores to ratings on the Subjective Significance Questionnaire in men with localized prostate cancer. *Quality of Life Research* 13: 1235-1246.
- Saigal, CS., Gore, JL., Krupski, TL., Hanley, J., Schonlau, M. & Litwin, MS. (2007): Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 110(7):1493-500
- Sand, O., Sjaastad, ØV. & Haug, E. (2007): *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Santa Mina, D., Alibhai, S., Matthew, A., Gugletti, C. et al. (2013): A randomized trial of aerobic versus resistance exercise in prostate cancer survivors. *Journal of Aging and Physical Activity* 21; 455-478.
- Schmitz, K., Courneya, KS., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, DA., Pinto, BM., et al. (2010): American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42(7):1409-26.
- Schott, J., McCully, K. & Rutherford, OM. (1995): The role of metabolites in strength training. II. Short versus long isometric contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*.71 (4): 337-341.
- Schulz, KF., Altman, DG. & Moher, D. (2010): CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: 698-702.
- Segal, RJ., Reid, RD., Courneya, KS et al. (2003): Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 21: 1653- 1659.
- Segal, RJ., Reid, RD., Courneya, KS., Sigal, RJ., Kenny, GP., Prud'Homme, DG., Malone, SC, Wells, GA., Scott, CG. & Slovynec D'Angelo, ME. (2009): Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 20;27(3): 344-351.

- Servaes, P., Verhagen, C., Bleijenberg, G. et al. (2002): Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur. J. Cancer* 38 (1): 27-43.
- Shepard, RJ. (2002): Ethics in exercise research. *Sports Med* 32: 169-183.
- Singh, N., Clements, KM. & Fiatarone, MA. (1997a): A randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. *Sleep* 20(2): 95-101
- Singh, N., Clements, KM. & Fiatarone, MA. (1997b): A randomized controlled trial of progressive resistance training in depressed elders. *Journal of Gerontology* 52a (1): M27-M35
- Smith, DP., King, MT., Egger, S., Berry, MP., Stricker, PD., Cozzi, P., Ward, J., O'Connell, DL. & Armstrong, BK. (2009): Quality of life three years after diagnosis of localized prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 339:b4817
- Speck, R., Courneya, K., Masse, L., Duval, S., & Schmithz, K. (2010): An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 4: 87-100.
- Sprangers, MAG., Cull, A., Bjordal, K., Groenvold, M. & Aaronsen, NK. (1993): The European Organization of Cancer approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. *Quality of Life Research* 2: 287-295.
- Spry, NA., Kristjanson, L., Hooton, B., et al. (2006): Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *Eur J Cancer* 42: 1083-1092.
- Steins Bisschop, CN., Courneya, KS., Velthuis, MJ. et al. (2015): Control group design, contamination and drop-out in exercise oncology trials: a systematic review. *PLoS ONE* 10 (3): e0120996.doi:10.1371/journal.pone.0120996.
- Stone, PC. & Minton, O. (2008): Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer* 44: 1097-1104.
- Stone, PC., Hardy, J., Huddart, R., Hern, RA. & Richards, M. (2000): Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer* 36: 1134-1141.
- Storey DJ., Waters, RA., Hibberd, CJ. et al. (2007): Clinically relevant fatigue in cancer outpatients: the Edinburgh Cancer Centre symptom study. *Ann Oncol*; 18(11): 1861-1869.

- Storey, DJ., McLaren, DB., Atkinson, MA., Buthcer, I., Frew, LC., Smyth, JF. & Sharpe, M. (2012): Clinically relevant fatigue in men with hormone - sensitive prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy. *Annals of Oncology* 23: 1542-1549.
- Terwee, CB., Dekker, FW., Wiersinga, WM., Prummel, MF. & Bossuyt, PM. (2003): On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation. *Quality of life research* 12(4):349-362.
- Thorsen, L., Courneya, KS., Stevinson, C. & Fosså, SD. (2008): A systematic review of physical activity in prostate cancer survivors:outcomes, prevalence and determinants. *Support Care Cancer* 16: 987-997
- Thorsen, L., Nilsen, TS., Raastad, T., Courneya, KS., Skovlund, E. & Fosså, SD. (2012): A randomized controlled trial on the effectiveness of strength training on clinical and muscle cellular outcomes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy: rationale and design. *BMC Cancer* 12:123.
- Tomlinson, D., Dioro, C., Beyene, J. & Sung, L. (2014): Effect of exercise on cancer - related fatigue. A meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 93 (8): 675-686.
- Vagetti, GC., Barbosa Filho, VC., Moreira, NB., Oliveira, V., Mazzardo, O. & Campos W. (2014): Association between physical activity and quality of life in the elderly: a systematic review, 2000-2012. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 36:76-88
- Vickers, AJ. & Altman, DG. (2001): Statistics notes: Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*; 323:1123
- Vincent, WJ. & Weir, JP. (2012): *Statistics in kinesiology*. 4th ed. Champaign: Human Kinetics.
- Ware, JE. & Sherbourne, CD. (1992): The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 3; 473-483.
- Wernbom, M., Augustsson, J. & Thomeé, R. (2007): The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. *Sports Med* 37 (3): 225-264.
- Wessely, S. (1995): The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiol. Rev.* 17: 139-151.
- Winters-Stone, KM. & Beer, TM. (2014): Review of exercise studies in prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy calls for an aggressive research agenda to generate high-quality evidence and guidance for exercise as standard of care. *Journal of Clinical Oncology* 32 (23): 2518-2519.

- Winters-Stone, KM., Bennett, JA., Nail, L. & Schwartz, A. (2008): Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncol. Nurs. Forum* 35, 815-821.
- Winters-Stone, KM., Dobek, JC., Bennett, JA. et al. (2015): Resistance training reduces disability in prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy: evidence from a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 96: 7-14
- Yellen, S. (1997): Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 13:63-74
- Zabora, J., BrintzenhofeSzoc, K., Curbow, B., Hooker, C. & Piantadosi, S. (2001): The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 10: 19-28.



## Tabelloversikt

<b>Tabell 1:</b> Studier på effekt av styrketrening på fatigue og livskvalitet blant prostatakreftpasienter under ADT. ....	26
<b>Tabell 2:</b> Treningsøvelser i PEPC. ....	31
<b>Tabell 3:</b> Styrketreningsprogrammet i PEPC. ....	32
<b>Tabell 4:</b> Deltagerkarakteristika PEPC.....	37
<b>Tabell 5:</b> Resultater FQ, kronisk fatigue. ....	40

## Figuroversikt

<b>Figur 1:</b> Kreftsykdom og helsereelatert livskvalitet.....	12
<b>Figur 2:</b> Stadier ved prostatakraft.....	14
<b>Figur 3:</b> PEACE-modellen.....	20
<b>Figur 4:</b> Effekt av trening versus inaktivitet ved fatigue.....	22
<b>Figur 5:</b> Tidslinje PEPC .....	29
<b>Figur 6:</b> Flytskjema deltagere PEPC.....	36
<b>Figur 7:</b> Resultater fysisk fatigue FQ.....	38
<b>Figur 8:</b> Resultater mental fatigue FQ.....	39
<b>Figur 9:</b> Resultater total fatigue FQ.....	40
<b>Figur 10:</b> Resultater funksjonsskalaer i EORTC QLQ-C30.....	41
<b>Figur 11:</b> Resultater global livskvalitet og helsestatus i EORTC QLQ-C30.....	42
<b>Figur 12:</b> Resultater symptomskalaer og enkeltkomponenter i EORTC QLQ-C30.....	44
<b>Figur 13:</b> Baselineverdier i FQ for pasientene i PEPC vs normalbefolkningen.....	50
<b>Figur 14:</b> Baselineverdier for funksjonsskalaer og global helsestatus og livskvalitet i EORTC QLQ-C30 for pasientene i PEPC vs normalbefolkningen.....	51
<b>Figur 15:</b> Baselineverdier for symptomer og enkeltkomponenter i EORTC QLQ-C30 for pasientene i PEPC vs normalbefolkningen.....	52

# Vedlegg

<b>Vedlegg 1:</b> Inklusjons- og eksklusjonskriterier PEPC. ....	76
<b>Vedlegg 2:</b> Fatigue Questionnaire.....	77
<b>Vedlegg 3:</b> EORTC QLQ-C30.....	78
<b>Vedlegg 4:</b> Effekt av styrketrening på kreftrelatert fatigue .....	80
<b>Vedlegg 5:</b> Effekt av styrketrening på helserelatert livskvalitet. ....	81
<b>Vedlegg 6:</b> Brev fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk ....	84
<b>Vedlegg 7:</b> Informert samtykke .....	87

## Additional file 1: Inclusion and exclusion criteria

### Inclusion / Randomization Form

Patient No.:    Patient's Initials:    Patient's Date of Birth:   -   -      
day month year

Patient's Name:

Inclusion  Randomization

INCLUSION CRITERIA	EXCLUSION CRITERIA
1. Newly diagnosed locally advanced prostate cancer (clinical stage T2 and T3) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	1. Routine resistance training with manuals <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2. Referred to RH and UUH for radiotherapy <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	2. Medication for osteoporosis (i.e. bisphosphonates) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
3. < 75 years of age <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	3. Conditions that contraindicate exercise without adjusted actions:
4. Capable of reading and writing Norwegian <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	a) unregulated hypertension (>160/95 mmHG) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
5. Treating oncologist has approved the subjects' participation <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	b) uncontrolled cong. heart failure (NYHA class > II) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
6. Lives within approximately 1 hour from Oslo by car or public transportation <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	c) unstable angina pectoris <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
7. Written informed consent received <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	d) recent myocardial infarction (last 6 months) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	e) cardiac arrhythmia <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	f) chronic obstructive pulmonary disease <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	g) substantial lung, pleural or pericardial disease <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	h) severe asthma <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	i) recent stroke <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	j) epilepsy <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	k) insulin dependent diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	l) unstable bone lesions with high risk of fractures <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	4. Mentally incompetent conditions:
	a) severe anxiety or depression <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	b) dementia <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	c) known alcoholism or other abuse (liver test) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	d) mentally retarded <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	5. Conditions complicating ability to participate in a supervised training program:
	a) uncontrolled pain <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	b) severe arthritis <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	c) scheduled hip or knee replacement <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	d) pathologic fractures last 6 months <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	e) amputation <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	f) walker or wheelchair use <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Clinician's Signature: \_\_\_\_\_

Date:   -   -      
day month year

## Vedlegg 2: Fatigue Questionnaire.

### Fatigue (tretthet)

Vi vil gjerne vite om du har følt deg sliten, svak eller i mangel av overskudd den siste måneden. Vennligst besvar ALLE spørsmålene ved å krysse av **(X)** for det svaret du synes passer best for deg. Vi ønsker at du besvarer alle spørsmålene selv om du ikke har hatt slike problemer. Vi spør om hvordan du har følt deg i det siste og ikke om hvordan du følte deg for lenge siden. Hvis du har følt deg sliten lenge, ber vi om at du sammenlikner deg med hvordan du følte deg sist du var bra. (Ett kryss på hver linje)

---

1. Har du problemer med at du føler deg sliten?  Mindre enn vanlig  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
2. Trenger du mer hvile?  Nei, mindre enn vanlig  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
3. Føler du deg søvnnig eller døsig?  Mindre enn vanlig  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
4. Har du problemer med å komme igang med ting?  Mindre enn vanlig  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
5. Mangler du overskudd?  Ikke i det hele tatt  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
6. Har du redusert styrke i musklene dine?  Ikke i det hele tatt  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
7. Føler du deg svak?  Mindre enn vanlig  Som vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
8. Har du vansker med å konsentrere deg?  Mindre enn vanlig  Som vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
9. Forsnakker du deg i samtaler?  Mindre enn vanlig  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
10. Er det vanskeligere å finne det rette ordet?  Mindre enn vanlig  Ikke mer enn vanlig  Mer enn vanlig  Mye mer enn vanlig
11. Hvordan er hukommelsen din?  Bedre enn vanlig  Ikke verre enn vanlig  Verre enn vanlig  Mye verre enn vanlig
12. Hvis du føler deg sliten for tiden, omtrent hvor lenge har det vart?  
 Mindre enn en uke  Mindre enn tre måneder  Mellom tre og seks måneder  Seks måneder eller mer
13. Hvis du føler deg sliten for tiden, omtrent hvor mye av tiden kjenner du det?  
 25% av tiden  50% av tiden  75% av tiden  Hele tiden

### Vedlegg 3: EORTC QLQ-C30

#### EORTC QLQ-C30 (version 3)

Vi er interessert i forhold vedrørende deg og din helse. Vær så vennlig å besvare hvert spørsmål ved å sette et kryss (x) i den boksen som best beskriver din tilstand. Det er ingen "riktige" eller "gale" svar. Alle opplysningene vil bli behandlet konfidensielt.

	<b>Ikke i det hele tatt</b>	<b>Litt</b>	<b>En del</b>	<b>Svært mye</b>
<b>1.</b> Har du vanskeligheter med å utføre anstrengende aktiviteter, slik som å bære en tung handlekurv eller en koffert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2.</b> Har du vanskeligheter med å gå en lang tur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3.</b> Har du vanskeligheter med å gå en kort tur utendørs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4.</b> Er du nødt til å ligge til sengs eller sitte i en stol i løpet av dagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5.</b> Trenger du hjelp til å spise, kle på deg, vaske deg eller gå på toalettet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>I løpet av den <u>siste uka</u>:</b>				
	<b>Ikke i det hele tatt</b>	<b>Litt</b>	<b>En del</b>	<b>Svært mye</b>
<b>6.</b> Har du hatt redusert evne til å arbeide eller utføre andre daglige aktiviteter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7.</b> Har du hatt redusert evne til å utføre dine hobbyer eller andre fritidsaktiviteter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8.</b> Har du vært tung i pusten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9.</b> Har du hatt smerter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>10.</b> Har du hatt behov for å hvile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>11.</b> Har du hatt søvnproblemer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>12.</b> Har du følt deg slapp?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>13.</b> Har du hatt dårlig matlyst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>14.</b> Har du vært kvalm?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>I løpet av den siste uka:</b>	<b>Ikke i det hele tatt</b>	<b>Litt</b>	<b>En del</b>	<b>Svært mye</b>
<b>15.</b> Har du kastet opp?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>16.</b> Har du hatt treg mage?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>17.</b> Har du hatt løs mage?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>18.</b> Har du følt deg trett?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>19.</b> Har smerter påvirket dine daglige aktiviteter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>20.</b> Har du hatt problemer med å konsentrere deg, f.eks. med å lese en avis eller se på TV?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>21.</b> Har du følt deg anspent?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>22.</b> Har du vært engstelig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>23.</b> Har du følt deg irritabel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>24.</b> Har du følt deg deprimeret?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>25.</b> Har du hatt problemer med å huske ting?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>26.</b> Har din fysiske tilstand eller medisinske behandling påvirket ditt <u>familieliv</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>27.</b> Har din fysiske tilstand eller medisinske behandling påvirket dine <u>sosiale</u> aktiviteter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>28.</b> Har din fysiske tilstand eller medisinske behandling gitt deg økonomiske problemer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Som svar på de neste spørsmålene, sett et kryss i den ruten som best beskriver din tilstand.**

- 29.** Hvordan har din helse vært i løpet av den siste uka?
- |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 7 |
| <b>Svært dårlig</b>        |                            |                            |                            |                            |                            | <b>Helt utmerket</b>       |
- 30.** Hvordan har livskvaliteten din vært i løpet av den siste uka?
- |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 7 |
| <b>Svært dårlig</b>        |                            |                            |                            |                            |                            | <b>Helt utmerket</b>       |

**Vedlegg 4: Effekt av styrketrening på kreftrelatert fatigue**

	N	Baseline		Posttest		Gjennomsnittsendring innad i gruppene fra baseline			ES	Gjennomsnittlig forskjell i endring mellom grupper fra baseline*		
		Gj.sn	Std.avvik	Gj.sn	Std.avvik	Gj.sn	95 % KI	p-verdi		Gj.sn	95 % KI	p-verdi
<b>Fysisk fatigue</b>												
STG	28	11,1	2,8	9,9	3,3	- 1, 2	[- 2,28- - 0,08]	0,037	0,22	- 0,4	[- 1,87-1,03]	0,609
KG	30	12,6	2,8	10,7	3,7	- 1, 9	[- 2,91- - 0,89]	0,001				
<b>Mental fatigue</b>												
STG	28	4,5	1	4,4	0,8	- 0,1	[- 0,45-0,17]	0,355	0,27	- 0,1	[- 0,63-0,39]	0,642
KG	30	4,9	1,5	4,7	1,4	- 0,2	[- 0,66-0,32]	0,493				
<b>Totalskår fatigue</b>												
STG	28	15,6	3,2	14,3	3,5	- 1,3	[- 2,45 - - 0,19]	0,023	0,28	0,4	[- 1,37-2,07]	0,682
KG	30	17,5	3,5	15,4	4,5	- 2,1	[- 3,36 - - 0,78]	0,003				

STG = styrketreningsgruppe; KG = kontrollgruppe; Std.avvik = standardavvik; KI = konfidensintervall.

ES = effektstørrelse for forskjellen i gjennomsnittsverdi mellom gruppene ved posttest.

\*analyse justert for baselineverdier.

Lav score indikerer lav grad av fatigue.



**Vedlegg 5: Effekt av styrketrening på helse relatert livskvalitet.<sup>5</sup>**

	Baseline		Posttest		Gjennomsnittsendring innad i gruppene fra baseline				ES	Gjennomsnittlig forskjell i endring mellom gruppene fra baseline*		
	N	Gj.sn	Std.avvik	Gj.sn	Std.avvik	Gj.sn	95 % KI	p-verdi		Gj.sn	95 % KI	p-verdi
<b>Funksjonsskalaer</b>												
<i>Fysisk funksjon</i>												
STG	28	87,1	11,7	88,3	11,8	1,2	[-1,72-4,10]	0,408	0,35	0,7	[- 3,63-5,01]	0,750
KG	30	81,6	17,2	83,6	14,8	2,0	[-1,76-5,76]	0,286				
<i>Rollefunksjon</i>												
STG	28	85,7	19,6	89,9	17,8	4,2	[- 2,56-10,89]	0,215	0,30	1,3	[- 6,83-9,50]	0,744
KG	30	76,1	28,9	84,4	19,0	8,3	[- 0,43-17,10]	0,062				
<i>Emosjonell funksjon</i>												
STG	27	91,4	14,9	92,9	11,5	1,5	[- 3,21-6,29]	0,510	0,50	3,1	[- 1,71-7,88]	0,203
KG	30	85,0	18,2	85,0	18,2	0,0	[- 2,58-2,58]	1,000				
<i>Kognitiv funksjon</i>												
STG	27	87,7	9,9	92,0	10,7	4,3	[- 0,00-8,64]	0,050	0,36	2,7	[- 3,32-8,75]	0,371
KG	30	83,9	19,3	86,7	18,8	2,8	[- 2,15-7, 70]	0,258				
<i>Sosial funksjon</i>												
STG	27	74,7	23,7	77,2	22,2	2,5	[- 5,44-10,38]	0,527	0,08	0,6	[- 8,05-9,21]	0,893
KG	30	72,8	24,2	75,6	18,9	2,8	[- 4,36-9,92]	0,433				

<sup>5</sup> Deler av dataene i denne tabellen er publisert i Nilsen et al. (2015),

**Global  
helsestatus/  
livskvalitet**

STG	27	76,5	17,3	79,6	17,0	3,1	[- 1,12-7,29]	0,143	0,04	- 6,9	[- 13,9-0,12]	0,054
-----	----	------	------	------	------	-----	---------------	-------	------	-------	---------------	-------

KG	30	66,7	19,6	78,9	20,7	12,2	[6,52-17,93]	0,000				
----	----	------	------	------	------	------	--------------	-------	--	--	--	--

**Symptomer**

*Fatigue*

STG	28	34,5	15,2	33,7	16,1	- 0,8	[- 6,41-4,82]	0,774	0,04	2,3	[- 5,84-10,53]	0,568
-----	----	------	------	------	------	-------	---------------	-------	------	-----	----------------	-------

KG	30	36,5	14,9	33,0	22,3	- 3,5	[- 9,74-2,70]	0,257				
----	----	------	------	------	------	-------	---------------	-------	--	--	--	--

*Kvalme og  
oppkast*

STG	28	4,2	13,3	2,4	12,6	- 1,8	[- 3,82-0,25]	0,083	0,15	- 0,7	[- 3,32-1,99]	0,588
-----	----	-----	------	-----	------	-------	---------------	-------	------	-------	---------------	-------

KG	30	1,7	5,1	1,1	4,2	- 0,6	[- 2,55-1,43]	0,573				
----	----	-----	-----	-----	-----	-------	---------------	-------	--	--	--	--

*Smerte*

STG	28	18,5	17,8	20,2	25,8	1,8	[- 6,15-9,72]	0,648	0,09	2,5	[- 8,17-13,07]	0,645
-----	----	------	------	------	------	-----	---------------	-------	------	-----	----------------	-------

KG	30	19,4	25,9	18,3	21,1	- 1,1	[- 10,05-7,83]	0,801				
----	----	------	------	------	------	-------	----------------	-------	--	--	--	--

*Dyspné*

STG	28	25,0	25,1	17,9	19,2	- 7,1	[- 16,68-2,40]	0,136	0,42	- 4,0	[-15,68-7,78]	0,502
-----	----	------	------	------	------	-------	----------------	-------	------	-------	---------------	-------

KG	30	37,8	22,7	27,8	27,8	- 10,0	[-19,33- - 0,67]	0,037				
----	----	------	------	------	------	--------	------------------	-------	--	--	--	--

*Søvn-  
problemer*

STG	25	25,3	30,9	24,0	29,7	- 1,3	[- 10,63-7,96]	0,770	0,11	2,1	[- 10,46-14,72]	0,735
-----	----	------	------	------	------	-------	----------------	-------	------	-----	-----------------	-------

KG	28	33,3	30,1	27,4	31,5	-6,0	[-15,94 - 4,03]	0,232				
----	----	------	------	------	------	------	-----------------	-------	--	--	--	--

*Appetitt-tap*

STG	28	4,8	14,9	3,6	13,9	- 1,2	[- 5,47-3,09]	0,573	0,02	0,2	[- 4,15-4,18]	0,993
KG	30	4,4	11,5	3,3	10,2	- 1,1	[- 3,38-1,16]	0,326				

*Forstoppelse*

STG	27	12,3	21,0	9,9	18,1	- 2,5	[- 7,54-2,61]	0,327	0,06	1,9	[- 5,02-8,88]	0,578
KG	30	14,4	24,3	8,9	15,0	- 5,6	[- 13,62-2,51]	0,169				

*Diaré*

STG	27	35,8	31,9	35,8	35,7	0,00	[- 7,31-7,31]	1,000	0,44	11,2	[-1,46-23,80]	0,080
KG	30	32,2	29,7	22,2	26,7	- 10,0	[-21,39-1,39]	0,083				

*Økonomiske  
problemer*

STG	27	4,9	20,1	7,4	21,4	2,5	[- 1,05- 6,00]	0,161	0,23	2,1	[- 2,71-6,81]	0,390
KG	30	12,2	22,3	12,2	22,3	0,00	[- 3,27-3,27]	1,000				

---

STG = styrketreningsgruppe; KG = kontrollgruppe; Std.avvik = standardavvik; KI = konfidensintervall.  
ES = effektstørrelse for forskjellen i gjennomsnittsverdi mellom gruppene ved posttest.

\*analyse justert for baselineverdier.

0 indikerer lavest funksjon og 100 best funksjon i funksjonsskalaene; 0 indikerer lavest symptombyrde og 100 høyest symptombyrde i symptomskalaene; 10 poeng eller mer vurderes som klinisk relevant endring.

*Vedlegg 6: Brev fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk*



**UNIVERSITETET I OSLO**

**DET MEDISINSKE FAKULTET**

Stipendiat Lene Thorsen  
Radiumhospitalet  
Montebello  
0310 Oslo

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig  
forskningsetikk Sør-Øst B (REK Sør-Øst B)**  
Postboks 1130 Blindern  
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 85 06 70

Telefaks: 22 85 05 90

E-post: [juliannk@medisin.uio.no](mailto:juliannk@medisin.uio.no)

Nettadresse: [www.etikkom.no](http://www.etikkom.no)

**Dato:** 17.04.2008

**Deres ref.:**

**Vår ref.:** 08/212b.2008/4062

**08/212b.2008/4062 Fysisk trening og prostatakreft - (The PEPC study) Fysisk trening for pasienter med prostatakreft under hormonbehandling - en randomisert intervensjonsstudie**

Komiteen behandlet søknaden i sitt møte den 10. april 2008. Prosjektet er vurdert etter lov om behandling av etikk og redelighet i forskning av 30. juni 2006, jfr. Kunnskapsdepartementets forskrift av 8. juni 2007 og retningslinjer av 27. juni 2007 for de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

**Saksfremstilling**

Omtrent halvparten av menn som får prostatakreft hvert år i Norge får hormonbehandling. Behandlingen kan påvirke fysisk og psykisk helse og dermed helse relatert livskvalitet. Studiens hypotese er at trening kan ha en positiv effekt på flere av disse bivirkningene.

**Forskningsetisk vurdering**

Komiteen kan ikke se at studien reiser etiske betenkeligheter.

**Forskningsbiobank**

Komiteen har ingen merknader til søknad om opprettelse av forskningsbiobank og tilrår at denne opprettes.

**Informasjonsskriv/Samtykkeerklæring**

Komiteen har ingen merknader til informasjonsskrivet.


**Vedtak**

Prosjektet godkjennes. Komiteen vil videresende skjema for opprettelse av forskningsbiobank, informasjonsskriv samt komiteens vedtak til Helsedirektoratet for endelig behandling av spørsmålet om opprettelse av forskningsbiobank.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Komiteens vedtak kan påklages (jfr. Forvaltningslovens § 28) til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag. Klagen skal sendes til REK Sør-Øst B (jfr. Forvaltningslovens § 32). Klagefristen er tre uker fra den dagen du mottar dette brevet (jfr. Forvaltningslovens § 29). Det bes presisert hvilke vedtak/vilkår som påklages og den eller de endringer som ønskes. Se informasjon om klageadgang og partsinnsynsrett på <http://www.etikkom.no/REK/klage>

Med vennlig hilsen

  
Tor Norseth  
Leder

  
Julianne Krohn-Hansen  
Komitésekretær

Kopi: Sosial- og helsedirektoratet

Region:  
REK sør-øst

Saksbehandler:  
Harsha Gajjar  
Mikkelsen

Telefon:  
22845513

Vår dato:  
04.09.2014

Vår referanse:  
2009/1099  
REK sør-øst B

Deres dato:  
26.08.2014

Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Lene Thorsen  
Oslo universitetssykehus HF

**2009/1099 Fysisk trening og prostatakreft - The PEPC study Fysisk trening for pasienter med prostatakreft under hormonbehandling - en randomisert intervensjonsstudie**

**Forskningsansvarlig:** Oslo universitetssykehus HF  
**Prosjektleder:** Lene Thorsen

Vi viser til søknad om prosjektendring datert 26.08.2014 for ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er behandlet av sekretariatet i REK sør-øst på delegert fullmakt fra REK sør-øst B, med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Den omsøkte endringen dreier seg om en 2 nye prosjektmedarbeidere Kristine Roberg Hytten og Synne-Kristin Hoffart Bohn, som er to masterstudenter fra Norges idrettshøgskole. Prosjektleder informere at de har vist interesse for trening og kreft generelt og disse dataene i PEPC spesielt og derfor ønskes det å inkludere disse som prosjektmedarbeidere i PEPC.

**Komiteens vurdering**

Komiteen har ingen innvendinger til de foreslåtte endringene.

**Vedtak**

Søknad om prosjektendring godkjennes med hjemmel i helseforskningsloven § 11. Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i endringsmeldingen.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. Forvaltningslovens § 28 flg. Eventuell klage sendes til REK Sør-øst. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn med korrekt skjema via vår saksportal:  
<http://helseforskning.etikkom.no>. Dersom det ikke finnes passende skjema kan henvendelsen rettes på e-post til: [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no).

Med vennlig hilsen

Knut W. Ruyter  
avdelingsdirektør  
REK sør-øst

Harsha Gajjar Mikkelsen  
Seniorkonsulent

## RADIUMHOSPITALET

Nasjonalt kompetansesenter for studier av langtidseffekter etter behandling for kreft

Skannes til **J5**

# Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

## ”Fysisk trening og prostatakreft”

### Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å undersøke hvilken effekt styrketrening har på fysisk og psykisk helse under hormonbehandling for prostatakreft. Tidligere undersøkelser har vist at hormonbehandling kan påvirke bl.a. fysisk funksjon (styrke og kondisjon), kroppssammensetning (muskelmasse, bentetthet og fettprosent), tretthet og psykisk helse. Dette kan påvirke livskvalitet. Basert på tidligere studier er vår hypotese at styrketrening kan redusere disse potensielle bivirkningene. Det er derfor vi nå tar kontakt med pasienter som får hormonbehandling for nydiagnostisert prostatakreft ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet og Ullevål.

Nasjonalt kompetansesenter for studier av langtidseffekter etter behandling for kreft, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet er ansvarlig for undersøkelsen.

### Hva innebærer studien?

Dersom du ønsker å delta i studien vil vi undersøke helsen din etter fjerde hormonsprøyte. Dette vil vi gjøre ved hjelp av spørreskjemaer, fysiske tester, dexta-scan, blodprøver og muskelbiopsi (mer informasjon se vedlegg A). Etter denne testen vil du trekkes til å være med i enten en treningsgruppe eller en kontrollgruppe. Dersom du blir trukket til å være med i treningsgruppen skal du i 16 uker gjennomføre 3 styrketreningsøkter per uke (å ca. 60 min). To av disse øktene vil gjennomføres med personlig trener og den tredje vil gjennomføres som egentrening. All trening vil foregå på Norges idrettshøgskole, som ligger ved Sognsvann i Oslo. Dersom du trekkes til kontrollgruppen skal du fortsette med samme trening og mosjon som du har gjort til nå, men du vil få tilbud om samme program som treningsgruppen senere. Umiddelbart etter avsluttet treningsperiode vil alle deltagerne testes på nytt. Eventuelle medisinske grunner for ikke delta vil bli undersøkt og avklart av behandlende onkolog.

### Mulige fordeler og ulemper

Dersom du blir trukket til treningsgruppen vil du følges opp av erfarne trenere. Du vil få et tilpasset styrketreningsprogram, som vil justeres slik at du stadig blir sterkere. Du må imidlertid være klar over at det å trene 3 ganger i uken til tider *kan* oppleves som en belastning.

*(fortsettelse baksiden av ark)*



RIKSHOSPITALET

Universitetssykehuset Rikshospitalet HF eies av Helse Sør-Øst RHF og består av Rikshospitalet, Radiumhospitalet, Epilepsisenteret-SSE og Spesialsykehuset for rehabilitering.

Helseforetakets postadresse: 0027 Oslo · Tlf.: 23 07 00 00 · Org.nr.: NO 987 399 708 MVA · [www.rikshospitalet.no](http://www.rikshospitalet.no)

Pasientinfo Radium under ADT

Det er 50 % sjans for at du blir trukket til å være i kontrollgruppen. Da kan du fortsette med din normale trening og mosjon, men ikke starte med et strukturert styrketreningsprogram før etter tredje evaluering. Da vil du få tilbud om det samme treningsprogrammet som treningsgruppen. Du vil på samme måten som treningsgruppen gjennomføre alle testene. Dette vil gi en mulighet til å følge med på egen helsetilstand. Av testene som skal gjennomføres er det bare muskelbiopsien som kan være ubehagelig. Denne trenger du imidlertid ikke ta, selv om du ønsker å delta i studien.

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

Prøvene som blir tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal bare brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine personlige 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 til resultatene av studien når disse publiseres. All informasjon som er registrert om deg vil slettes når studien er avsluttet og data er lagret en viss tid etter at prosjektet er avsluttet for mulig kontroll og etterprøving. Dette vil skje i løpet av 2020.

#### **Frivillig deltagelse**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte prosjektleder Lene Thorsen på telefonnummer 22 93 51 81.

## **Samtykke til deltagelse i studien**

Jeg er villig til å delta i studien

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

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

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