

Tora Johanne Bettum

Maksimalt oksygenopptak hos brystkreftpasienter under behandling og effekt av en treningsintervensjon

En delstudie av EBBA II studien, Oslo Universitetssykehus

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2013

Sammendrag

Bakgrunn: Brystkreft er den vanligste krefttypen blant kvinner i Norge og behandlingen kan være krevende og langvarig. Mange pasienter opplever bivirkninger som smerter, anemi, fatigue og redusert arbeidskapasitet som kan føre til redusert maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}).

Hensikt: Hensikten med denne studien er å undersøke om VO_{2maks} endrer seg hos brystkreftpasienter som gjennomgår adjuvant brystkreftbehandling med cytostatika, og om trening kan motvirke en eventuell nedgang i VO_{2maks} .

Materiale og metode: I perioden 2011 - 2013 deltok brystkreftpasienter i alderen 35 til 37 år i en pilotstudie, Energi Balanse og BrystkreftAspekter (EBBA-II)- studien. EBBA-II studien er en klinisk randomisert nasjonal intervensjonsstudie. I vår studie inngår 39 kvinner (35-75 år) med nydiagnostisert brystkreft (stadium I/II). Etter operasjon ble deltagende brystkreftpasienter randomisert til en kontrollgruppe (n=22) eller en intervensjonsgruppe (n=17). Treningsintervensjonen varte i 12 måneder og bestod av gruppebasert trening på 60 minutter to ganger per uke med treningsveileder og egentrening på minimum 60 minutter per uke. VO_{2maks} ble målt direkte ved gange på tredemølle til utmattelse preoperativt og 6 og 12 måneder postoperativt.

Resultater: Brystkreftpasientene i kontrollgruppen som fikk cytostatika (n=14) hadde en nedgang i VO_{2maks} på 20 % ($P=0,002$) ved 6 måneders kontroll, som bedret seg igjen med 12 % ved 12 måneders postoperativ kontroll. Brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen som fikk cytostatika (n=10) hadde en mindre reduksjon i forhold til kontrollgruppen (n=14) i VO_{2maks} ved 6 måneders kontroll ($P=0,026$). Pasientene i intervensjonsgruppen som ikke fikk cytostatika (n=7) økte VO_{2maks} med 8 % mens pasientene i kontrollgruppen som ikke fikk cytostatika hadde en reduksjon i VO_{2maks} på 4 % ved 12 måneders postoperativ kontroll ($P=0,236$). Uten å ta hensyn til behandlingsregimet hadde intervensjonsgruppen opprettholdt VO_{2maks} gjennom behandlingsperioden (VO_{2maks} 101 % vs 100 %), mens kontrollgruppen hadde en reduksjon på 14 % i VO_{2maks} ved 6 måneders postoperativ kontroll.

Konklusjon: Adjuvant brystkreftbehandling med cytostatika førte til den mest uttalte reduksjonen i VO_{2maks} . Reduksjonen i VO_{2maks} kan synes å motvirkes med systematisk trening. Videre studier med inklusjon av flere pasienter er imidlertid nødvendig for endelig konklusjon.

Nøkkelord: brystkreft, bivirkninger, cytostatika, fysisk aktivitet, operasjon, trening, stråling.

Abstract

Background: Breast cancer is the most common type of cancer among women in Norway and the treatment can be complex and prolonged. Many patients experience different side effects such as pain, fatigue and reduced exercise capacity that may cause reduced maximal oxygen consumption (VO_{2max}).

Purpose: The purpose of this study is to investigate changes in VO_{2max} in breast cancer patients undergoing adjuvant breast cancer treatment with chemotherapy, and further if exercise can counteract any observed decline in VO_{2max} .

Materials and methods: During the period 2011 – 2013 the study included 39 female breast cancer patients (Segal et al., 2001), aged 35-75 years. These women further participated in the Energy Balance and Breast Cancer Aspect (EBBA-II)-pilot study at Oslo University hospital, Ullevål. The EBBA-II study is a randomized clinical intervention study with supervised exercise among newly diagnosed breast cancer patients. The patients were randomized after surgery to a control group ($n = 22$) or an intervention group ($n = 17$). VO_{2max} was assessed three times using a maximal exercise test on treadmill: before surgery, and 6 and 12 months after surgery. The 12 months exercise intervention period consisted of group-based exercise, 60 minutes twice a week and a minimum of 60 minutes of individual exercise.

Results: Breast cancer patients in the control group who received chemotherapy ($n = 14$) had a decrease in VO_{2max} of 20 % ($P = 0.002$) at six months' post surgery, which improved with 12 % at 12 months post surgery. Patients in the intervention group who received chemotherapy ($n = 10$) had a smaller reduction in VO_{2max} at six months post surgery compared to patients in the control group who received chemotherapy ($n=14$) ($P = 0.026$). Patients in the intervention group who did not receive any chemotherapy ($n = 7$) increased their VO_{2max} by 8%, while patients in the control group who did not receive any chemotherapy had a reduction in VO_{2max} of 4% at 12 month post surgery ($P = 0.236$). Comparing the intervention group with the control group without considering treatments regimes, the intervention group maintained VO_{2max} throughout the treatment period (VO_{2max} 101% vs. 100%), while the control group had a 14% reduction in VO_{2max} 6 months after surgery (108 % vs. 96 %).

Conclusion: Breast cancer patients receiving chemotherapy had larger reductions in VO_{2max} compared to other breast cancer patients. Systematic training may counteract the

decline in $VO_{2\max}$ in breast cancer patients. Additional studies and inclusion of more patients are needed for a final conclusion.

Keywords: breast cancer, side effects, chemotherapy, physical activity, operation, training, radiation.

Forord

Dette har vært en spennende og lærerik prosess som nå snart avsluttes. Jeg har vært så heldig å bli med på pilotstudien til EBBA-II studien helt fra starten av. Gjennom denne prosessen har jeg først og fremst lært å skrive en master, men også lært mye om hvordan man gjennomfører en større klinisk studie. Jeg har også fått mange timer på labben som er spennende og lærerikt.

Først vil jeg takke Elisabeth Edvardsen som introduserte meg for å skrive om temaet brystkreft, VO_{2maks} og trening (som jeg er svært fornøyd med) og siden lært meg alt fra små ting på lab til større spørsmål rundt oppgaven. Elisabeth har alltid et stort engasjement selv når hun er midt i disputasen selv og har vært en fantastisk hovedveileder som fortjener en stor takk.

Videre vil jeg takke biveileder Sissi Espetvedt Finstad og prosjektleder Inger Thune som også har hjulpet meg i prosessen. Sissi har alltid vært positiv og konstruktiv med stor faglig kompetanse og har gjort ellers vanskelig litteratur enkelt forståelig. Inger har tatt meg godt i mot, gitt meg ansvar og virkelig gjort sitt beste for å passe på at masterstudentene føler seg godt ivaretatt. Jeg har virkelig vært heldig som har fått bli en del av EBBA II prosjektet og gleder meg til å jobbe videre med dere og prosjektet etter jeg er ferdig med masteroppgaven. Takk til alle andre i EBBA studien som har vært behjelpelige med informasjon og besvart spørsmål.

Takk til kjæreste og venner som har vært glade og oppmuntrende, og familien som alltid stiller opp når man ber om hjelp.

En siste takk til medstudenter for lufteturer rundt vannet, masterhumor, trangt kontorlandskap og kaffepauser.

Tora Johanne Bettum

Oslo, 2013

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	2
Abstract.....	4
Forord.....	6
Figuroversikt	10
Tabelloversikt	11
Forkortelser	12
Definisjoner og begrepsavklaringer	13
1. Innledning	14
1.1 Problemstilling	16
1.1.1 Arbeidshypoteser	16
2. Teori	17
2.1 Kreft.....	17
2.1.1 Forekomst av kreft i Norge.....	18
2.2 Brystkreft.....	19
2.2.1 Brystets anatomi og fysiologi	22
2.2.2 Risikofaktorer	23
2.3 Maksimalt oksygenopptak	25
2.3.1 Målemetoder for maksimalt oksygenopptak.....	27
2.3.2 Kriterier for maksimalt oksygenopptak ved progressiv belastningsundersøkelse	28
2.4 Behandling av brystkreft.....	28
2.4.1 Egenskaper ved svulsten - TNM-klassifisering og reseptorstatus	29
2.4.2 Kirurgi	29
2.4.3 Strålebehandling	30
2.4.4 Systemisk behandling	31
2.5 Bivirkninger av brystkreftbehandling	33
2.5.1 Kreftrelatert fatigue	33
2.5.2 Pulmonale og kardiologiske endringer av strålebehandling	34
2.5.3 Pulmonale og kardiale endringer av cytostatikabehandling	34
2.5.4 Anemi	35
2.5.5 Ernæringsstatus.....	36
2.5.6 Lymfødem	36
2.5.7 Andre bivirkninger.....	37
2.6 Forskning på effekt av fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter	37
2.6.1 Brystkreftpasienter og maksimalt oksygenopptak	39

3.	Metode.....	41
3.1	Studiedesign.....	41
3.2	Utvalg	43
3.3	Testprosedyrer	45
3.3.1	Målevariabler	45
3.3.2	Maksimalt oksygenopptak.....	45
3.4	Treningsintervensjon.....	47
3.4.1	Kontrollgruppen.....	48
3.5	Behandling av data	49
3.6	Litteratursøk	49
3.7	Statistikk.....	50
4.	Resultater.....	51
4.1	Utvalg	51
4.1.1	Maksimalt oksygenopptak før operasjon.....	52
4.2	Treningsintervensjon og maksimalt oksygenopptak	52
4.2.1	Endring i maksimalt oksygenopptak innad i intervensjons- og kontrollgruppe	52
4.2.2	Endringer i maksimalt oksygenopptak mellom intervensjon og kontrollgruppen	53
4.3	Maksimalt oksygenopptak i relasjon til behandlingsopplegg og effekt av treningsintervensjon	55
4.4	Hemoglobin.....	58
5.	Diskusjon	59
5.1.1	Hovedfunn	59
5.2	Metodiske betraktninger	59
5.2.1	Studiedesign og forsøksprosedyre	59
5.2.2	Utvalg og representativitet.....	60
5.2.3	Behandling av data	61
5.2.4	Protokoll og analysemetoder	61
5.2.5	Tidspunkt for testing.....	62
5.3	Diskusjon av resultatene	63
5.4	Maksimalt oksygenopptak før operasjon	63
5.5	Behandlingsregime og endring av maksimalt oksygenopptak.....	65
5.5.1	Endring av maksimalt oksygenopptak i kontrollgruppen	65
5.5.2	Anemi	66
5.5.3	Redusert lungefunksjon	66
5.5.4	Reduksjon i hjertets pumpekapasitet	67
5.5.5	Tilgjengelighet av næringsstoffer	67
5.5.6	Oppsummering	68

5.6	Effekt av trening på maksimalt oksygenopptak under pågående behandling	68
5.6.1	Sammenlikning med tidligere studier	69
5.6.2	Oppsummering	71
5.7	Praktisk betydning.....	71
5.8	Videre forskning	72
6.	Konklusjon.....	73

Figuroversikt

Figur 1 Forekomst av de fem vanligste kreftformene hos menn og kvinner i Norge i 2010.	19
Figur 2 Aldersjustert forekomst per 100 000 på verdensbasis	20
Figur 3 Tilfeller av brystkreft hos kvinner i Norge fra 1956 til 2010 delt i 5-års perioder	21
Figur 4 Oversikt over brystets anatomi (hentet fra www.medicalcenter.osu.edu)	22
Figur 5 Forekomst av brystkreft i forhold til alder	24
Figur 6 Tidsforløpet i EBBA-II studien.....	42
Figur 7 Flytskjema for deltakelse i masteroppgaven-EBBA-II.....	44
Figur 8 Viser de ulike gruppene som har gjennomført alle tester for VO_{2maks} som ble sammenliknet opp mot hverandre i resultatdelen.	49
Figur 9 Endring i relativt maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) i prosent av forventet før operasjon, 6 og 12 måneder etter operasjon for kontroll og intervensjonsgruppen vist med standard avvik * $P=0,032$	53
Figur 10 Endring i absolutt VO_{2maks} i prosent av forventet verdi, preoperativt, 6 og 12 måneder etter operasjon for kontroll og intervensjonsgruppen * $P=0,045$	54
Figur 11 Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) før operasjon, 6 og 12 måneders kontroll hos pasienter som ikke mottok tilleggsbehandling med cytostatika, i intervensjon- og kontrollgruppen.	56
Figur 12 Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) før operasjon, 6 og 12 måneder etter operasjon hos pasienter som har mottatt cytostatikabehandling i intervensjon- og kontrollgruppen. *: $p<0,05$	57

Tabelloversikt

Tabell 1 Risikofaktorer og faktorer som reduserer risikoen for brystkreft	23
Tabell 2 Maksimalt oksygenopptak hos friske kvinner relatert til alder	27
Tabell 3 Kriterier for oppnådd reell VO_{2maks} for kvinner i forhold til alder	28
Tabell 4 Tidsskjema og program for EBBA-II studien	42
Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	43
Tabell 6 Eksempel på protokoll hvor starthastigheten er 3,5 km/t	46
Tabell 7 Viser innhold i en treningstime (60 minutter)	48
Tabell 8: Bakgrunnsvariabler over brystkreftpasienter (n=39) i intervensjon og kontrollgruppen oppgitt som gjennomsnitt \pm SD.	51
Tabell 9 Oversikt over preoperative verdier av maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) målt før operasjon for alle deltakerne og relatert til gruppetilhørighet	52
Tabell 10 Endringer i maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) i kontroll- og intervensjonsgruppen fra før operasjon, til 6 og 12 måneder etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt \pm SD.....	53
Tabell 11 Maksimalt oksygenopptak ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) relatert til behandlingsgruppene med og uten tilleggsbehandling av cytostatika og relatert til kontroll og intervensjonsgruppen.....	55
Tabell 12 Hemoglobinkonsentrasjonen i blodet (g/dL) før operasjon, ved 6 og 12 måneder etter operasjon relatert til tilleggsbehandling.....	58

Forkortelser

VO_{2maks}: Maksimalt oksygenopptak ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)

RER: Respiratorisk utvekslingsratio

VE: Minuttventilasjon

La: laktat

HF: Hjerterefrekvens

Hb: Hemoglobin

SV: slagvolum

Q: Cardiac Output

DO₂: Oksygentilbud i organismen

SaO₂: Oksygenmetning i arterielt blod

CPET: Kardiopulmonal belastningsundersøkelse

RCT: Randomisert kontrollert studie

Definisjoner og begrepsavklaringer

Fysisk aktivitet: All kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som øker energiforbruket utover hvilenivå (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985).

Trening: Planlagt fysisk aktivitet som har som mål å øke fysisk form som maksimalt oksygenopptak, bevegelighet eller muskelstyrke (Caspersen et al., 1985).

Kurativ behandling: Behandlingen som fjerner brystkreften og gjør en frisk.

Adjuvant behandling: behandling som gis i kurativ setting i tillegg til kirurgi for å fjerne eventuelle kreftceller som ikke ble sett under operasjonen. Behandlingen gis i form av stråling, cellegift og/eller hormonterapi og eller antistoffbehandling.

Palliativ behandling: behandling som lindrer og/eller forebygger symptomer hvor kurativ behandling ikke lenger er mulig. Slik behandling kan bestå av kirurgi, stråling og cellegift.

Cardiac output: også kalt minuttvolum, er produktet av hjertets slagvolum (SV) og hjertefrekvens.

Relativ VO_{2maks} : Maksimalt oksygenopptak relatert til kroppsvekten ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)

Absolutt VO_{2maks} : Maksimalt oksygenopptak eller maksimalt literopptak uavhengig av kroppsvekt ($L \cdot min^{-1}$)

1. Innledning

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge og i 2010 fikk 2839 kvinner påvist brystkreft (Kreftregisteret, 2012). Ny kunnskap om risikofaktorer, forebygging og nye behandlingsformer for brystkreft har resultert i en bedret brystkreftoverlevelse (Kreftregisteret, 2012). Sjansen for å overleve etter å ha fått brystkreft har økt med i overkant av 20 % de siste 40 årene, og 5 års overlevelse er i dag 89 % (Kreftregisteret, 2012).

Moderne brystkreftbehandling er avhengig av egenskaper hos pasienten og av selve brystkreftsvulsten. Behandlingen bestemmes blant annet ut i fra kvinnens alder og menopausale status, størrelsen på tumor, brystkreftcellenes egenskaper og spredning (Oncolex, 2012). Man benytter ofte en kombinasjon av de ulike behandlingalternativene. Kirurgi kombineres med enten stråling og/eller cytostatika, hormonterapi og antistoffer. Nesten alle brystkreftpasienter gjennomgår operasjon og strålebehandling (Kåresen & Wist, 2009).

Brystkreftbehandlingen er ofte krevende, kan gi fysiologiske og psykologiske bivirkninger og påvirker ikke bare kreftcellene, men også friskt vev. Dette kan føre til skader på livsviktige organene som hjerte, lunger og beinmarg, og kan dermed påvirke kroppens evne til å transportere oksygen fra lungene og over til arbeidende muskulatur (Schneider, Hsieh, Sprod, Carter, & Hayward, 2007). Nyere studier har vist at generell kreftbehandling kan gi kreftpasientene en merkbar reduksjon i maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}), noe som fører til nedsatt arbeidskapasitet og lavere livskvalitet (Berger, Gerber, & Mayer, 2012; Jones et al., 2011). Spesielt har man sett at cytostatikabehandling kan føre til tap av muskelstyrke, redusert treningstoleranse og en økning i kreftrelatert fatigue (Waart, Stuijver, Harten, Sonke, & Aaronson, 2010; Berger et al., 2012). Uavhengig av operasjonsmetode, vil cytostatikabehandling og/eller stråling kunne påvirke pasientens evne til å ta opp og forbruke oksygen. For eksempel kan cytostatikabehandling føre til anemi som igjen reduserer oksygentransportkapasiteten i form av lavere hemoglobinkonsentrasjon i blodet (Schmitz et al., 2010). Pasientene som

får kombinasjonsbehandling, i form av stråling og cytostatikabehandling, kan få flere eller kraftigere bivirkninger (Bower et al., 2000).

Det foreligger i dag enkelte intervensjonsstudier som har inkludert trening under og etter brystkreftbehandling. Disse studiene har vist positiv effekt på blant annet muskelstyrke, VO_{2maks} , livskvalitet og kreftrelatert fatigue (Vincent et al., 2013; Fong et al., 2012; Waart et al., 2010; Dolan et al., 2010; Segal et al., 2001). Videre har man i andre studier sett at VO_{2maks} er en god prediktor for tidlig død uansett årsak (Armstrong, Garber, & Bartels, 2012) og at VO_{2max} er relatert til livskvalitet og død hos brystkreftpasienter (Herrero et al., 2006). Det er derimot manglende kunnskap om nytten av en treningsintervensjon på VO_{2maks} for brystkreftpasienter relatert til ulike behandlingsregimer (Hsieh et al., 2008). I tillegg foreligger det per i dag ingen studier som har målt preoperativ VO_{2maks} hos brystkreftpasienter, for så å kartlegge hvordan de aktuelle behandlingsoppleggene påvirker VO_{2maks} .

Hensikten med den foreliggende studien var derfor å undersøke endring i VO_{2maks} fra før til 6 og 12 måneder etter operasjon hos brystkreftpasienter som får ulik brystkreftbehandling. Dessuten ønsket vi å se om en 12 måneders treningsintervensjon blant nydiagnostiserte brystkreftpasienter under pågående behandling vil kunne hindre en forventet reduksjon i VO_{2maks} .

1.1 Problemstilling

Hvordan påvirkes det maksimale oksygenopptaket av cytostatika hos pasienter operert for brystkreft?

Vil trening med høy intensitet motvirke en eventuell endring av det maksimale oksygenopptaket hos brystkreftpasienter som mottar cytostatikabehandling?

1.1.1 Arbeidshypoteser

- Pasientene som får tilleggsbehandling med cytostatika har ikke størst reduksjon i VO_{2maks} under behandling
- En eventuell reduksjon i VO_{2maks} hos brystkreftpasienter er ikke avhengig av behandlingsmetode
- En treningsintervensjon vil ikke motvirke en eventuell reduksjon i VO_{2maks} under behandling av brystkreft

2. Teori

Jeg har valgt å dele teoridelen inn i fire avsnitt. Den første delen belyser sykdommen brystkreft. Den andre delen omhandler fysiologiske faktorer som har betydning for det maksimale oksygenopptaket. Den tredje delen omhandler brystkreftbehandling og angir behandlingsmetoder samt bivirkninger av behandlingen. Til slutt følger det en teoretisk beskrivelse av hva tidligere forskning har dokumentert vedrørende fysisk aktivitet, trening, VO_{2maks} og brystkreft.

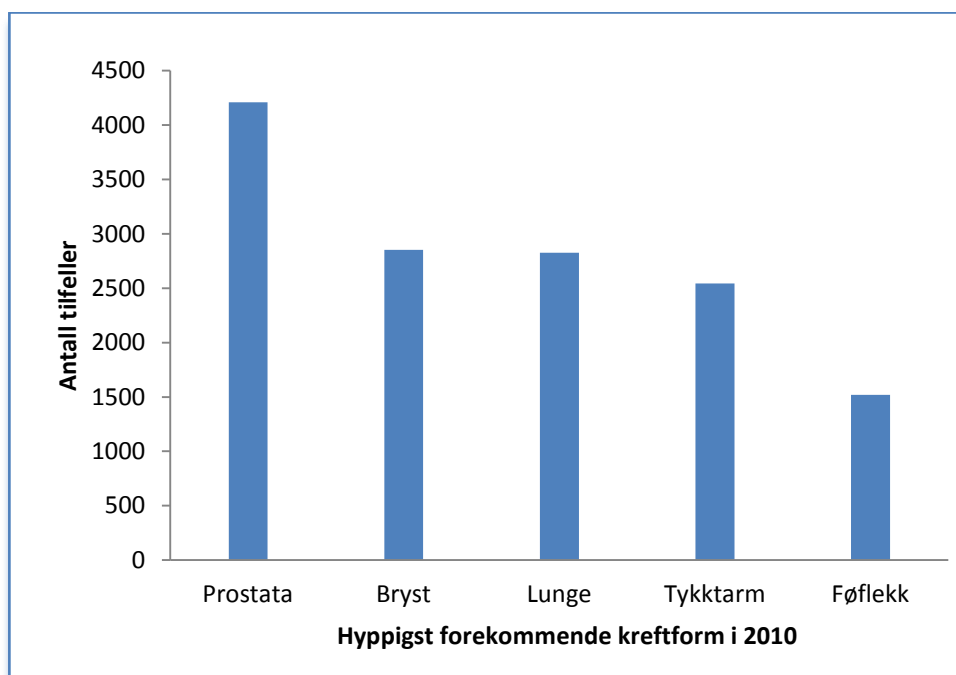
2.1 Kreft

For 2000 år siden brukte Hippokrates det greske ordet karkinos, som betyr krabbe, for å beskrive hvordan han oppfattet kreft. Det latinske ordet for krabbe er cancer. I dag brukes ordet kreft som en samlebetegnelse på over 100 forskjellige krefttyper som kan oppstå fra nesten alle celletyper i menneskekroppen (Adami, Hunter, & Trichopoulos, 2002). Mennesker er bygd opp av milliarder av celler og mange av disse cellene byttes ut og fornyes hele tiden. Dette skjer ved at cellene lager kopier av seg selv ved celledeling. Hvis det oppstår en celle med en feil, vil normalt kroppens reparasjonssystem reparere. Hvis denne feilen ikke blir fjernet kan den unormale cellen bli til en kreftcelle som kan utvikle seg til en kreftsvulst. Kreft kan angripe alle celletyper i kroppen, og hver celletype kan gi forskjellige krefttyper. Det kan også utvikles flere forskjellige kreftsykdommer fra samme celletype. Kreft viser seg i form av en tumor som kan være solid, som for eksempel brystkreft, eller ikke-solid som for eksempel leukemi (Adami et al., 2002). Etter at en kreftcelle er etablert må kreftsvulsten fordoble størrelsen sin omtrent 30 ganger før det er mulig å oppdage den klinisk (Tretli, 2009). Noen ganger utvikler svulsten seg raskt, mens det andre ganger kan ta 15-20 år fra en kreftcelle utvikles til den oppdages (Thune, 2008).

Svulster klassifiseres som godartede eller ondartede. En godartet (benign) svulst vokser i størrelse, men lager ikke metastaser og er derfor som regel ufarlig. Som oftest vokser ikke en benign svulst inn i vevet rundt, men det kan forekomme dersom plassen er begrenset. En ondartet eller malign svulst kan invadere vevet rundt og lage metastaser dersom den ikke blir behandlet. En malign tumor kalles også en kreftsvulst (Jacobsen, Kjeldsen, Ingvaldsen, Buanes, & Røise, 2001).

2.1.1 Forekomst av kreft i Norge

På verdensbasis var det omtrent 12,5 millioner mennesker som fikk stilt en kreftdiagnose i 2008, og ca 60 % døde av sykdommen (GLOBOCAN, 2012). Etter hjerte- og karsykdommer er kreft den vanligste dødsårsaken i Norge. Siden Kreftregisteret begynte å registrere krefttilfeller i 1956 har det vært en kontinuerlig økning i antall nye krefttilfeller i Norge. En slik økning ser man også i andre land som det er rimelig å sammenligne seg med. I Norge vil hele 35 prosent av norske menn og 28 prosent av kvinnene få en kreftdiagnose før fylte 75 år (Kreftregisteret, 2012; AICR, 2007). I 2010 var det 28 271 mennesker i Norge som fikk påvist kreft og antallet oppdagede tilfeller har til nå steget hvert år (Kreftregisteret, 2012). De vanligste formene for kreft i Norge er tykktarm, prostata, bryst, lunge og føflekkreft (se figur 1) (Kreftregisteret, 2012). Forekomsten av kreft øker med alderen, men det er noe variasjon mellom hvilke kreftformer som forekommer hyppigst i de forskjellige aldersgruppene. I Norge er kreft mest utbredt hos mennesker over 50 år, hvor hele 90 % av krefttilfellene hos menn og 85 % hos kvinner oppstår i denne aldersgruppen. Hos menn økte forekomsten fra 171 i tidsperioden 1956-1960 til 362 nye tilfeller i 2006 - 2010 per 100 000. Hos kvinner økte forekomsten fra 164 tilfeller per 100 000 i 1965-1960 som har økt til 294 tilfeller per 100 000 (Kreftregisteret, 2012). Økningen skyldes at mennesker generelt lever lengre, kreft oppdages tidligere og endring i risikofaktorer. Det er således en reell økning i antall nye krefttilfeller som blant annet kan skyldes endrende miljøfaktorer relatert til bl.a. forekomst av infeksjoner, miljøgifter og en livsstil som inkluderer røyking, overdreven soling, overvekt, fysisk inaktivitet og et ugunstig kosthold (Kreftregisteret, 2012). I slutten av 2010 var det ca 37 000 kvinner og menn i Norge som levde med eller hadde blitt friske fra brystkreft (Kreftregisteret, 2012).



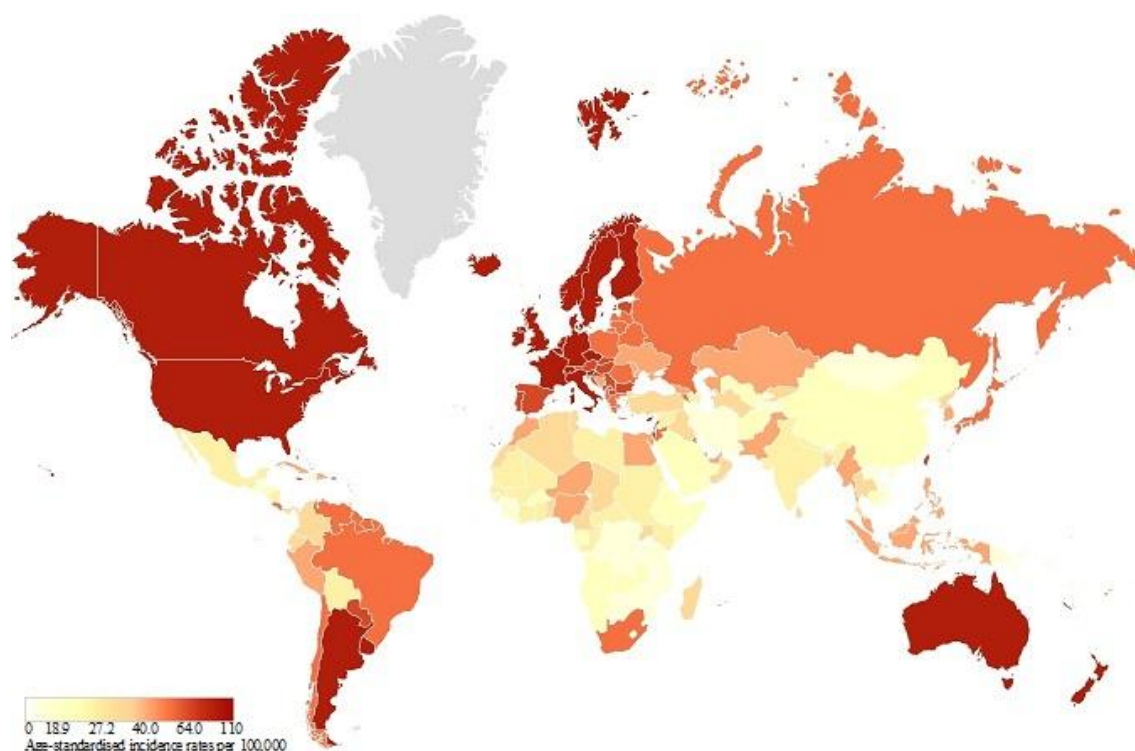
Figur 1 Forekomst av de fem vanligste kreftformene hos menn og kvinner i Norge i 2010 (Kreftregisteret, 2012).

2.2 **Brystkreft**

Brystkreft er ondartede svulster som oppstår i brystene og er den vanligste kreftformen hos kvinner. I Norge vil 1 av 10 kvinner få brystkreft i løpet av livet (Kreftregisteret, 2012). I Norge i 2010 ble det registrert 2839 nye tilfeller hos kvinner noe som tilsvarer 22 % av alle nye krefttilfeller hos kvinner og forekomsten er 73 tilfeller per 100 000 (Kreftregisteret, 2012). Brystkreft kan også ramme menn, men dette forekommer svært sjeldent med mindre enn 20 tilfeller per år i Norge (Kreftregisteret, 2012).

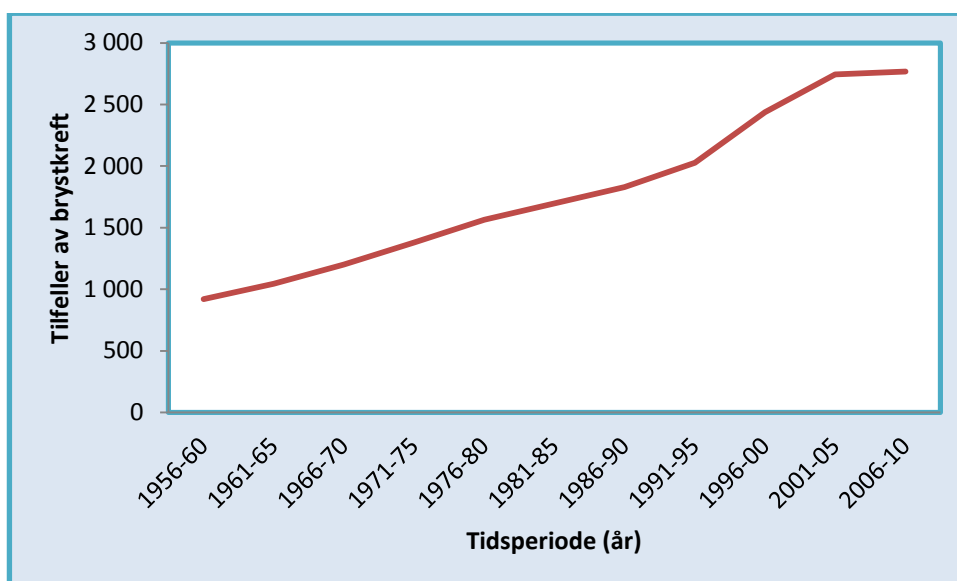
Vi har inntil nylig sett en årlig økning av nye brystkrefttilfeller i Norge fra 1954. De siste årene har man for øvrig sett en avflatning i nye tilfeller av brystkreft i Norge (se figur 2). Antall nye brystkrefttilfeller årlig har omtrent doblet seg fra 1956 til 2008 fra 38 per 100 000 til 73,5 tilfeller per 100 000 i Norge. Til sammenligning har man per 100 000 i Sverige 79,4, Polen 48,9, Tyrkia 28,3 og i Pakistan 31,5. På verdensbasis er

forekomsten høyest i vest Europa (89,7 per 100 000) (se figur 2) og lavest i øst Afrika (19,3 per 100 000) (GLOBOCAN, 2012).



Figur 2 Aldersjustert forekomst per 100 000 på verdensbasis. Hentet fra (GLOBOCAN, 2012)

Den observerte økning i brystkreftinsidens skyldes både høyere levealder og en reell økning av antall nye brystkrefttilfeller. Risikoen for å få brystkreft doubles omtrent hvert tiår frem til menopausen for så å stabilisere seg eller øke langsommere. Migrasjonsstudier viser at kvinner som emigrerer fra områder med lav risiko for brystkreft til områder med høy risiko for brystkreft får like høy risiko innen en eller to generasjoner. Dette viser at miljøfaktorer er viktige for utvikling av sykdommen (AICR, 2007).



Figur 3 Tilfeller av brystkreft hos kvinner i Norge fra 1956 til 2010 delt i 5-års perioder (Kreftregisteret, 2012).

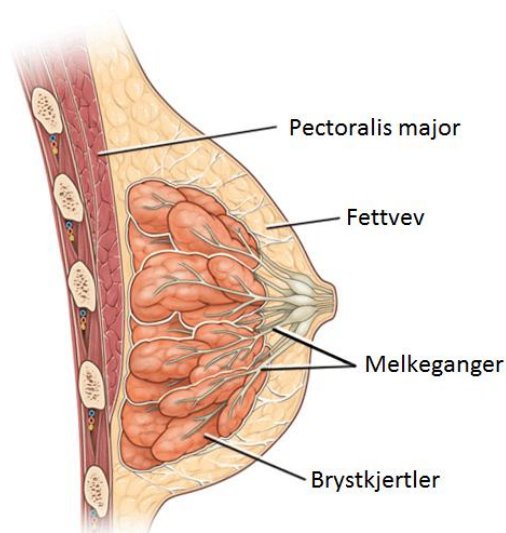
Bedret diagnostikk, kirurgi og mer skreddersydd cellegift og annen kreftbehandling har ført til at flere kureres for brystkreft. I tidsperioden 1970-1974 var 5 års relativ overlevelse blant brystkreftpasienter 67 %, mens den i perioden 2006-2010 var 89 % (Kreftregisteret, 2012). Det norske mammografiprogrammet ble landsdekkende i Norge i 2004 og gir hvert andre år tilbud om mammografiscreening for kvinner i aldersgruppen 50-69 (www.nbcg.no, 2012). Som en følge av dette blir sykdommen nå oftere oppdaget tidligere og flere kan kureres.

Ved å studere vevsprøver fra brystkreftceller kan man fastslå hva slags celler svulsten inneholder og dermed også brystkrefttypen. Dersom celleforandringene er avgrenset til laget av celler der den oppstod kalles den ”karsinoma in situ” og er ikke kreft, kun et forstadium. Disse celleforandringene kan senere utvikle seg til brystkreft hvis de ikke blir fjernet (American Cancer Society, 2012).

Brystkreft kan utvikle seg med ulik hastighet fra svært langsomtvoksende og vokse sakte uten spredning, ha moderat veksthastighet eller være svært aggressiv med rask spredning til andre steder i kroppen. Omtrent en fjerdedel av pasientene har en aggressiv type brystkreft (Oncolox, 2012).

2.2.1 Brystets anatomi og fysiologi

Brystene består av kjertelvev, bindevev og fettvev. Kjertelvevet består av brystkjertler og melkeganger og holdes sammen av bindevev og fettvev. Fra fødselen til puberteten er brystvevet likt hos jenter og gutter, og består hovedsakelig av melkekjertler. Hos kvinner endres brystene under både puberteten, menstruasjonssykluser, graviditet og menopausen¹ (American Cancer Society, 2012). Brystene utvikler seg som respons på hormoner som østrogen, progesteron, insulin og veksthormoner, og disse har derfor stor betydning i forbindelse med utvikling av kreft (AICR, 2007). Østrogen sørger for normal funksjon og utvikling i kvinners bryst- og kjønnsorganer. Østrogen og progesteron er begge steroidhormoner avledet fra kolesterol. Hormonene produseres i ovariene men finnes også i placenta², binyrebarken og fettvev. Etter menopausen slutter ovariene å produsere østrogen, og derfor blir også den sirkulerende konsentrasjonen av hormonet lavere (Gruber, Tschugguel, Schneeberger, & Huber, 2002).



Figur 4 Oversikt over brystets anatomi (hentet fra www.medicalcenter.osu.edu)

Brystkreft oppstår oftest i brystkjertlene (lobulære karsinomer) eller i melkegangene (duktale karsinomer). I Norge er forekomsten henholdsvis 75 % duktale karsinomer og 5-15 % er lobulære karsinomer (Oncolox, 2012; Kåresen & Wist, 2009). Under selve brystet ligger den såkalte basalmembranen som dekker underliggende bindevev i brystet. En stor del av dette vevet består av blodårer og lymfeårer som drenerer væske

¹ Menopause= Når kvinnen ikke lenger har menstruasjon

² Placenta= morkake

til lymfeknutene. De største lymfeknutene finnes supraclaviculært³, i armhulen og i lysken. De fleste har kun sykdom i brystet uten spredning, men når kreftcellene vokser kan de spre seg via lymfesystemet eller via blodsirkulasjonen (Dahl, Lehne, Baksaas, Kvaløy, & Christoffersen, 2009). Det er vanligst med spredning via lymfen til lymfeknuter i armhulen, dette finner man hos rundt én fjerdedel av pasientene. Ved spredning via blodbanen oppstår det oftest metastaser i skjelett, lunger og lever (Oncolex, 2012).

2.2.2 Risikofaktorer

Den største risikofaktoren for å få brystkreft er å være kvinne. Deretter følger alder og arv. Det er også faktorer som reduserer risikoen. Tabell 1 gir en oversikt over de vanligste risikofaktorer og faktorer som reduserer risikoen for å få brystkreft.

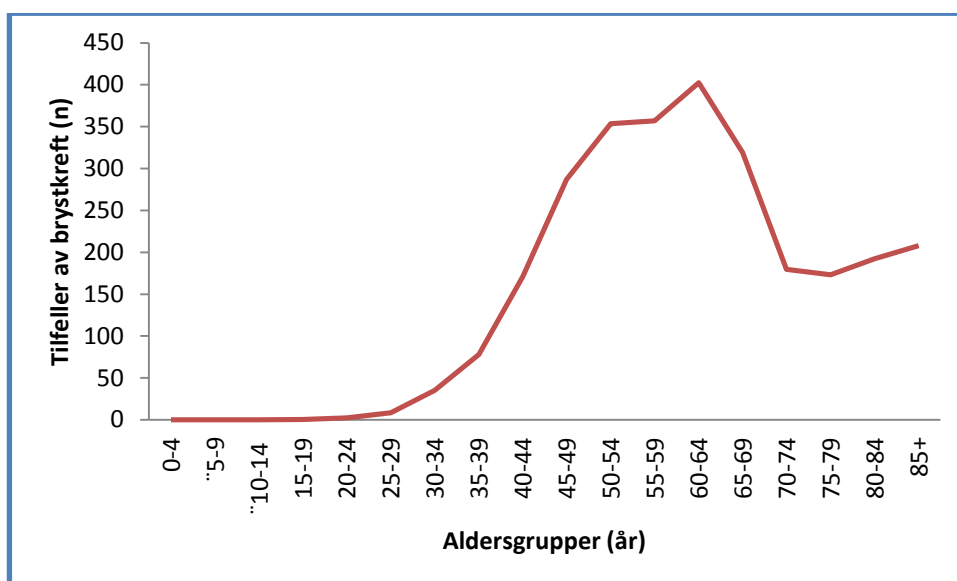
Tabell 1 Risikofaktorer og faktorer som reduserer risikoen for brystkreft (Finstad, 2012; Kåresen & Wist, 2009; AICR, 2007).

Mulige risikofaktorer for brystkreft	Faktorer som reduserer risikoen
Kjønn - kvinne	Ingen brystkreft i familien
Økende alder	Tidlig første graviditet < 20-25 år
Kreft i familien/gener/arv	Flere graviditeter før fylt 25 år
Tidlig menarche ⁴	Regelmessig fysisk trening/aktivitet
Sen menopause	Inntak av frukt og grønt og olivenolje
Bruk av østrogen	Fiber
Overvekt	Grønn te
Alkoholbruk	Amming
Tidligere brystkreft	
Sen eller ingen graviditet	
Ioniserende stråling	
Atypisk hyperplasi ⁵	
Fysisk inaktivitet	
Høyt inntak av mettet fett	

³ Supracalaviculært= ovenfor kragebenet

⁴ Menarche= første menstruasjon

⁵ Atypisk hyperplasi = uvanlig celledeling



Figur 5 Forekomst av brystkreft i forhold til alder (Kreftregisteret, 2012).

Påvirkning av østrogen, både endogent og eksogent, er også en viktig faktor når man ser på årsakene til brystkreft.

Desto lengre brystkjertlene utsettes for østrogen, jo større risiko er det for å utvikle brystkreft (Shin, Song, Yoo, & Sung, 2011; Adami et al., 2002). Derfor er tidlig første menstruasjon (Iversen et al., 2011) og sen overgangsalder (Shin et al., 2011) også risikofaktorer. På lik linje vil også få barnefødsler føre til at brystkjertlene utsettes for østrogen i lengre perioder (Britt, Ashworth, & Smalley, 2007).

Faktorer som er assosiert med overvekt slik som insulin, leptin og inflammatoriske mediatorsubstanser⁶ påvirker veksten av brystkreft og kan påvirke risikoen for å få brystkreft og sjansen til å bli kurert (brystkreftprognosen) (Maccio & Madeddu, 2011). Insulin regulerer blodsukkeret, men er også en cellulær vekstfaktor. Insulin regulerer energimetabolismen og øker aktiviteten hos insulinlignende vekstfaktor 1 (IGF-I). Både insulin og IGF-I påvirker celleproliferasjonen i brystvevet og kan føre til høyere nivåer av ubundede kjønns hormoner (progesteron og østrogen). Forhøyede verdier av insulin i forbindelse med overvekt kan fremme vekst av kreftsvulster og kan derfor øke risiko for brystkreft og tilbakefall (Goodwin et al., 2002; Goodwin et al., 2012).

⁶ Mediatorsubstanser= En mediator er et stoff som har evnen til å sette i gang en reaksjon, vanligvis ved at den binder seg til en reseptor (Store Norske leksikon, 2013).

Høyt forbruk av alkohol har vært forbundet med høyere brystkreftrisiko hos noen men ikke for alle (AICR, 2007). Grunnen til dette kan være at alkohol fører til økt østrogennivå i blodet (Bennett, 1999; Reichman et al., 1993; Coronado, Beasley, & Livaudais, 2011). Personer som er overvektige og lite fysisk aktive har også økt risiko for å utvikle brystkreft (Demark-Wahnefried et al., 2012; AICR, 2007). Dette skyldes flere biologiske mekanismer, blant annet at i fettvev lagres det østrogen, og endogent sirkulerende østrogen er 50-100 % høyere hos postmenopausale overvektige kvinner i forhold til normalvektige kvinner (AICR, 2007).

2.3 Maksimalt oksygenopptak

Måling av maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) er gullstandarden for bestemmelse av kardiorespiratorisk form (Zoeller, 2008). VO_{2maks} er således et mål på hvordan det kardiopulmonale systemet evner å ta opp og levere oksygen fra lungene til skjelettmuskulatur som trengs under arbeid for å gjennomføre resyntetisering av ATP (Åstrand, Rodahl, Dahl, & Strømme, 2003). Denne variabelen er derfor den vanligste for å demonstrere treningseffekt (Bassett, Jr. & Howley, 2000). VO_{2maks} kan uttrykkes ved hjelp av Fick's ligning (McArdle, Katch, & Katch, 2007):

$$VO_{2maks} = Q_{maks} \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Q_{maks} er maksimal cardiac output, og angir således hjertets maksimale pumpekapasitet. CaO_2 er arterielt innhold av oksygen i blodet og CvO_2 er venøst innhold av oksygen. Q bestemmes av produktet av hjertefrekvensen og størrelsen på hjertets slagvolum (SV). En økning i Q representerer den mest signifikante tilpasningen som skjer i det kardiopulmonale systemet som respons av aerob trening (McArdle et al., 2007). Siden hjertefrekvensen ikke er trenbar er det slagvolumet som utgjør denne forskjellen. Utholdenhetstrente individer har et betydelig høyere slagvolum i forhold til inaktive på samme alder (McArdle et al., 2007). En studie av Coyle et al. (Coyle et al., 1984) viste at opphold i aerob trening i 12 dager førte til 11 % reduksjon i slagvolumet (Coyle et al., 1984). Slagvolumet er en ferskvare og responderer på trening og således også på opphold i trening. Differansen av oksygeninnholdet mellom arterielt og venøst blod er avhengig av lungenes diffusjonskapasitet, blodets kapasitet til oksygentransport, antall kapillærer og musklens mitokondrielle oksidative kapasitet (Åstrand et al., 2003). Aerob trening kan blant annet gi økt oksidativ kapasitet i muskelcellene og økt antall

kapillærer og dermed øke a-vO₂ differansen (McArdle et al., 2007). Fick's ligning sier således noe om kroppens funksjonelle grenser for å møte metabolske krav ved maksimal arbeidsbelastning (Bassett, Jr. & Howley, 2000; McAllister & Terjung, 1990).

Hos friske individer avhenger VO_{2maks} av en rekke fysiologiske faktorer. Blant annet treningsstatus (hjerterets slagvolum og blodvolum), hemoglobinkonsentrasjon [Hb], alder og kjønn. Oksygentilbudet (Delivery O₂) i organismen kan beregnes ut fra følgende likning (Filseth, 2009):

$$DO_2 = 1,34Hb \times (SaO_2 + l\text{øst } O_2) \times Q$$

En endring i en eller flere av disse faktorene vil kunne påvirke oksygentilbudet i skjelettmuskulatur i betydelig grad. Ut fra ligningen for DO₂ er oksygentilbudet i kroppen påvirket av hemoglobinkonsentrasjonen. Hovedoppgaven til de røde blodcellene er å frakte oksygen rundt i kroppen, ved hjelp av proteinet hemoglobin [Hb]. Hb inneholder jern som binder seg til O₂. Hvert gram Hb kan binde 1,34 ml O₂ og når dette er tilfellet sier vi at blodet er 100 % mettet med O₂ (Garabeli Cavalli Kluthcovsky et al., 2012). Når blodet kommer fra lungene og har fått tilført nytt oksygen er det normalt 95-98 % mettet (McArdle et al., 2007). Konsentrasjonen av hemoglobin i blodet er altså med på å avgjøre hvor mye oksygen blodet kan frakte, dette gjelder også blodmengden. En lav blodprosent kan skyldes jernmangel eller anemi (Enoksen & Tjelta, 2004) og vil føre til redusert arbeidskapasitet og kan redusere VO_{2maks} (Widmaier & Strang, 2006).

VO_{2maks} hos kvinner er omtrent 15-30 % lavere enn hos menn. Denne forskjellen skyldes først og fremst at menn har større muskelmasse, høyere konsentrasjon av hemoglobin i blodet og større hjerte. I tillegg har kvinner ofte høyere fettprosent enn menn, noe som reduserer VO_{2maks} når denne relateres til kroppsmasse (ml·kg⁻¹·min⁻¹) (McArdle et al., 2007). Som regel er VO_{2maks} høyest ved 25 års alder og synker deretter gradvis jo eldre man blir, se tabell 2 (Zoeller, 2008; Edvardsen, Hansen, Holme, Dyrstad, & Anderssen, 2013). Dette kommer av at de aller fleste blir mer inaktive når de blir eldre og får ofte økt fettmengde. I tillegg faller den maksimale hjerterefrekvensen som igjen påvirker Q_{maks} (Hawkins & Wiswell, 2003). Trening og regelmessig fysisk aktivitet kan opprettholde muskelmasse og forebygge vektøkning i form av økt fettvev.

Mangel på fysisk aktivitet kan bidra til å redusere det maksimale oksygenopptaket vesentlig (Åstrand et al., 2003). Sykdom og bivirkning av behandling kan i tillegg føre til fysiologiske endringer og inaktivitet. Kreftbehandling kan påvirke alle komponenter av oksygentransporten ut fra Fick's ligning (Corn, Trock, & Goodman, 1990; Curigliano, Mayer, Burstein, Winer, & Goldhirsch, 2010; Ithimakin & Srimuninnimit, 2009; Semb & Jakobsen, 2003; Snyder & Hertz, 1988) i tillegg til redusert næringstilførsel i form av redusert matinntak. Dette vil føre til nedsatt evne til ATP syntese i muskulaturen og dermed gi en betydelig reduksjon i $VO_{2\text{maks}}$.

Tabell 2 Maksimalt oksygenopptak hos friske kvinner relatert til alder, oppgitt som gjennomsnitt \pm SD (hentet fra (Edvardsen et al., 2013))

Aldersgruppe:	30-39 år	40-49 år	50-59 år	60-69 år	70-85 år
Kvinner ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	37,6 \pm 7,5	33,0 \pm 6,4	30,4 \pm 5,13	28,7 \pm 6,57	23,5 \pm 4,11
Kvinner ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)	2,54 \pm 0,41	2,33 \pm 0,42	2,14 \pm 0,41	1,94 \pm 0,39	1,54 \pm 0,27

2.3.1 Målemetoder for maksimalt oksygenopptak

Det finnes en rekke målemetoder, både direkte og indirekte, submaksimale og maksimale, for å bestemme $VO_{2\text{maks}}$. Direkte måling av gassutveksling ved en belastningsundersøkelse til frivillig utmattelse er den mest nøyaktige metoden.

Undersøkelsen foregår ved belastning til utmattelse gjerne etter en progressiv protokoll med økende arbeidsbelastning, der hjertets pumpeevne til slutt belastes maksimalt. Dette innebærer dynamisk bruk av store muskelgrupper som for eksempel sykling, gange eller løping. Belastning på tredemølle har generelt vist høyere resultater enn ved sykling på ergometersykkel (Wasserman, Hansen, Sue, Stringer, & Whipp, 2005).

Ved kliniske undersøkelser benyttes ofte en kardiopulmonal belastningsundersøkelse (CPET). En slik undersøkelse gir en unik mulighet til å undersøke cellulære, kardiovaskulære og ventilatoriske systemer samtidig under kontrollert fysisk økende belastning. Både gassutveksling, EKG-avlesninger og blodtrykks registreringer blir brukt og gir anledning til å skille mellom normal og unormal respons. CPET gir også mulighet for å studere effekt av igangsatt behandling (Wasserman et al., 2005).

2.3.2 Kriterier for maksimalt oksygenopptak ved progressiv belastningsundersøkelse

For å sikre valide målinger av VO_{2maks} , er man avhengig av at pasienten evner å ta seg helt ut, samt at testlederen som styrer belastningen ikke avbryter testen for tidlig. Det finnes enkelte kriterier man kan bruke for å vurdere om man virkelig har nådd VO_{2maks} . Tidligere brukte man også BORGs skala, hjerterefrekvens og avflatning av oksygenopptaket (McArdle et al., 2007; Borg, 1998). Nye utarbeidede kriterier omfatter kun RER-verdi og laktatkonsentrasjon i blodet og er avhengig av alder og kjønn. Tabell 3 angir nye anbefalte kriterier for tilfredsstillende utmattelse hvor man benytter blodlaktat og RER. Det er også viktig at testlederen som styrer testen i tillegg vurderer grad av utmattelse hos pasienten.

Tabell 3 Kriterier for oppnådd reell VO_{2maks} for kvinner i forhold til alder. Hentet fra (Edvardsen, Hem, & Anderssen, 2013).

Alder	Blodlaktat konsentrasjon (mmol*L ⁻¹)	og	RER (VCO_2/VO_2)
20-49 år	≥ 7,0		≥ 1,10
50-64 år	≥ 5,0		≥ 1,05
≥ 65 år	≥ 3,5		≥ 1,00

2.4 Behandling av brystkreft

Brystkreftbehandlingen er i dag sammensatt og består av lokal behandling, som kirurgi og stråling, og systemisk behandling, som cellegift og hormonbehandling. Noen brystkreftpasienter kan kureres med kun operasjon, men oftest gis en kombinasjon av ulike behandlingsmetoder for å hindre at forstadier og mulige kreftceller til å gi tilbakefall av sykdommen. Den sammensatte behandlingen vi dag gir har vist seg å bedre brystkreftoverlevelsen de siste tiårene nasjonalt og internasjonalt. En kombinasjonsbehandling består for eksempel av kirurgi etterfulgt av cytostatika og strålebehandling og eventuelt hormonbehandling. Hvilken behandling som gis er avhengig av pasientkarakteristika som alder og menopause status, samt størrelse på tumor, lokalisasjon, forekomst av metastase og kreftsvulstens egenskaper (se kapittelet

under om ”TNM-klassifisering”). Behandling med hormoner er avhengig av hormonreseptor status.

Ut i fra hva som er målet med behandlingen bruker man de forskjellige begrepene kurativ (helbredende), palliativ (lindrende uten å helbrede) og adjuvant behandling (tilleggs behandling). Behandlingen som gis er ofte krevende, og kan derfor gi mange bivirkninger (Kåresen & Wist, 2009; Oncolex, 2012). I denne oppgaven har vi kun med pasienter som får kurativ- helbredende behandling.

2.4.1 Egenskaper ved svulsten - TNM-klassifisering og reseptorstatus

”TNM-systemet” står for ”tumor” (svulst), ”node”(lymfeknute) og ”metastase” (spredning). Riktig TNM-klassifisering ved diagnostidspunktet er viktig sammen med andre tester (eks HER-2) for kunne velge den individuelle behandlingen som er mest hensiktsmessig. T bestemmes av diameteren i cm på svulsten. Hvis man forenkler systemet kan man si at når svulsten er mindre enn 2 cm blir den klassifisert som T1. Svulster med diameter 2-5 cm blir klassifisert som T2, og ≥ 5 cm klassifiseres som T3. Hvis det ikke er tegn til spredning til lymfeknuter får de klassifisering N0. Dersom det er spredning brukes N1 og N2 avhengig av om man kan bevege lymfeknutene eller ikke. Metastase til andre organer klassifiseres M1. Dersom det ikke er metastase brukes klassifiseringen M0 (www.nbcg.no, 2012).

Det utføres også analyse av HER2-, ER/PGr (hormonreseptorstatus) og Ki67 for pasienter der adjuvant systemisk behandling er aktuelt (www.nbcg.no, 2012).

Reseptorstatusen forteller noe om egenskapene til svulsten og bestemmer hva slags behandling som skal gis. Proteinet Ki67 er en markør for celledeling og om det er en høy forekomst av proteinet er krefttypen mer aggressiv. HER2 positivitet er assosiert med en mer aggressiv type kreft (Piccart-Gebhart et al., 2005), men vi har i dag spesifikk rettede antistoffbehandling mot krefttyper med en slik egenskap, og prognosen er derfor god selv som krefttypen er aggressiv.

2.4.2 Kirurgi

De kirurgiske metodene er enten brystbevarende kirurgi eller fjerning av hele brystet (mastektomi) samt fjerning av lymfeknuter (www.nbcg.no, 2012). De siste tiårene har

de kirurgiske metodene endret seg radikalt. Frem til slutten av 1970-tallet var radikal mastectomi det vanligste kirurgiske inngrep ved brystkreft. Dette kirurgiske inngrepet innebar fjerning av brystet, musculus pectoralis minor og major samt aksilleinnholdet. Denne metoden ble i løpet av 1980 årene erstattet med modifisert radikal mastektomi hvor musculus pectoralis major og også ofte m. pectoralis minor ble bevart. Mot slutten av 1980-årene kom det mer og mer dokumentasjon på at brystbevarende kirurgi ikke ga negative konsekvenser for overlevelse. Ved brystbevarende kirurgi fjernes kun svulsten og noe av det normale vevet rundt. Men den lokale tilbakefallsrisikoen er stor uten tilleggsbehandling ved brystbevarende kirurgi, og det trengs derfor tillegg av lokal strålebehandling for lokal kontroll (Kåresen & Wist, 2009). Hvilken type kirurgi som utføres bestemmes etter de til en hver tid gjeldende anbefalinger fra Norsk Bryst Cancer Gruppe (www.nbcg.no). Av de som får brystkreft er ca 90 % primært operable. Det betyr at de kan opereres uten forbehandling (Kåresen & Wist, 2009).

På slutten av 1990-tallet ble ”vaktpostlymfeknute-teknikken” testet ut og brukes i dag av sykehusene i Norge (Schmitz, 2010). Ved denne teknikken lokaliseres den første lymfeknuten som drenerer tumorområdet. Lymfeknuten blir fjernet og undersøkt for tilstedeværelse av kreftceller. Ut fra dette bestemmes det om man skal utføre aksilletoalett (fjerning av lymfeknuter og fettvev i akselhulen) (Oncolox, 2012).

2.4.3 Strålebehandling

Ved strålebehandling utsettes området der kreftsvulsten satt, for ioniserende stråling. Som regel er dette høydose røntgenstråler. Strålene skader kreftcellenes arvestoff, noe som fører til at cellen ikke lengre kan dele seg eller dør øyeblikkelig. Generelt blir celler med stor veksthastighet skadet i større grad enn celler som vokser langsomt. Dette gjelder både normalvev og kreftvev (Oncolox, 2012; www.nbcg.no, 2012). Målet med strålebehandlingen er å ødelegge forstadier og eventuelle resterende kreftceller med minst mulig skade på friskt vev og organer i nærheten. Selv om det i senere tid er utviklet stråleteknikker som er mer presise, kan vev og organer i nærheten av tumor ta skade av strålingen (Oncolox, 2012). Strålingen kan treffe deler av viktige organer, slik som hjerte og lunger, og påvirke tilgjengeligheten av oksygen som kan ha negativ betydning for blant annet skjelettmuskulatur (Goethals et al., 2003). For å få minst mulig stråling mot hjertet brukes i dag pustestyrt strålebehandling hos de som får

stråling etter venstresidig brystkreft. Dette reduserer den stråling som hjertet utsettes for ved at man får hjertet bort fra stråleområdet ved dyp innpust (Jensen, 2011).

Hva slags type kirurgi som er utført samt om det foreligger spredning til lymfeknuter er med på å bestemme valg av strålebehandling. Ved brystbevarende kirurgi kan det fortsatt være tilstedeværelse av kreftceller i brystet. Derfor utføres det alltid stråling etter en slik operasjon (Oncolox, 2012; www.nbcg.no, 2012). Behandlingen gis i daglige fraksjoner 5 dager per uke i 5 uker (25 fraksjoner mot bryst og brystvegg) og 23 fraksjoner mot lymfeknuter i aksille. Hos yngre kvinner (< 50 år) som har fått utført brystbevarende kirurgi gis i tillegg 8 dagers behandling mot selve området der svulsten satt (Oncolox, 2012).

Stråling kombineres ofte med andre behandlingsmetoder slik som hormonbehandling og/eller cytostatika (Oncolox, 2012). Etter operasjon venter man vanligvis til sårene har grodd før oppstart av stråling, ofte en måned eller lengre. Hvis man også skal behandles med cytostatika, blir denne behandlingen gjennomført før strålebehandlingen (American Cancer Society, 2012; Oncolox, 2012).

2.4.4 Systemisk behandling

Både cytostatika og hormonbehandling er systemisk behandling. Cytostatika betyr ”cellehemmer” og viser til legemidlets effekt som er å forhindre mitose (celledeling). Behandlingen med cytostatika bestemmes av blant annet pasientkarakteristika som alder og kreftsvulstens egenskaper som blant annet reseptorstatus (Piccart-Gebhart et al., 2005; www.nbcg.no, 2012) og spredning til lymfeknuter (Dahl et al., 2009; www.nbcg.no, 2012). Type cytostatika er individuell og varer hos brystkreftpasientene i 24-30 uker (Schmitz et al., 2010; Oncolox, 2012). I Norge i dag får brystkreftpasienter som er under 75 år og har Ki67 over 30 % FEC (Flouracil; Epirubicin; Cyclophosphamide) (Scholzen & Gerdes, 2000). For å gi mer skreddersydd behandling hos pasienter ved HER2 positivitet gis også alltid Herceptin⁷ (Finstad, 2012; www.nbcg.no, 2012).

⁷ Herceptin= (Piccart-Gebhart et al., 2005) er en behandling for pasienter med HER2-positiv bryst- eller ventrikkelkreft

Kreftcellene som utgår fra brystkjertelcellene blir påvirket av kjønnshormoner. Man undersøker svulstvevet for reseptorer for østrogen og/eller progesteron og dette utgjør bestemmelsen av hormonbehandling. Behandling med antiøstrogener blokkerer østradiol og hindrer dermed hormonets stimulering til vekst hos svulstcellene (www.nbcg.no, 2012). Hormonbehandlingen starter etter behandling med cytostatika, men gis i kombinasjon med stråling. Kvinner som ikke har hormonreseptorer på brystkreftsvulsten får ikke denne typen behandling. Antihormonbehandlingen virker i hele kroppen og er derfor også en viktig behandling ved spredning av brystkreft (Oncolox, 2012; www.nbcg.no, 2012). Behandlingen kan også medføre bivirkninger som vektøkning, hetebølger, nedstemthet og nedsatt seksuell interesse (Fosså, Loge, & Dahl, 2009; www.nbcg.no, 2012).

Tilleggsbehandling med cytostatika har vist en reduksjon i årlig dødsrate av brystkreft med 38 % for pasienter under 50 år. Effekten av cytostatika synker med alderen, og for aldersgruppen 50-69 år er effekten 20 % reduksjon av dødsraten (Kåresen & Wist, 2009). Det finnes mange forskjellige typer cytostatika. Denne legemiddelgruppen er heterogen og har forskjellige fysiske og kjemiske egenskaper. Det er liten forskjell mellom terapeutisk og toksisk dose, og dosen man gir er ofte et kompromiss mellom hvor mye normale celler og vev kan utsettes for og ønsker for behandlingen i forhold til kreftcellene (Oncolox, 2012). Det er veldokumentert at kombinasjonsbehandling av flere forskjellige cytostatika gir gode resultater og er dominerende i dagens behandlingsregimer for brystkreft (Dahl et al., 2009; Oncolox, 2012; www.nbcg.no, 2012).

2.5 Bivirkninger av brystkreftbehandling

Brystkreftbehandling er sammensatt og kan være krevende og kan gi flere forskjellige bivirkninger. Dette varierer fra pasient til pasient og er avhengig av blant annet dose, type kombinasjonsbehandlinger, type kirurgi og generelt hvordan pasienten reagerer på behandlingen (Oncolex, 2012). Det finnes både akutte og langvarige bivirkninger. Noen av de vanligste akutte bivirkningene som oppstår under og rett etter behandling er kvalme, nedsatt allmenntilstand, kreftrelatert fatigue, smerter og vekttap (Fosså et al., 2009; Irvin, Muss, & Mayer, 2011). Akutte bivirkninger avtar som regel i styrke i løpet av tre til seks måneder. Kroniske bivirkninger defineres som bivirkninger som varer i minst ett år. Det kan også oppstå seneffekter opptil 10-20 år etter avsluttet behandling (Fosså et al., 2009).

2.5.1 Kreftrelatert fatigue

Kreftrelatert fatigue er en av de vanligste rapporterte plagene i forbindelse med kreftsykdom og kreftbehandling (Schneider et al., 2007). Mellom 14 % og 96 % av pasienter som gjennomgår kjemoterapi eller strålebehandling rapporterer om kreftrelatert fatigue (Stone & Minton, 2008; Campos, Hassan, Riechelmann, & Del, 2011; Schneider et al., 2007; Manir et al., 2012). Denne tilstanden kan defineres som en subjektiv følelse av trøtthet, slapphet og mangel på energi som ikke går over ved hvile. Vanlige gjøremål og aktiviteter kan virke tunge og dette kan føre til et lavere aktivitetsnivå eller inaktivitet hos pasientene. Dette vil ha negative virkninger på pasientens fysiske form (Stone & Minton, 2008). Kreftrelatert fatigue kan oppstå som en del av sykdommen eller være behandlingsrelatert. Ved behandlingsrelatert fatigue vil denne bivirkningen som regel bedre seg etter at behandlingen er ferdig, men kan oppleves til en viss grad i både måneder og år etter behandlingen er avsluttet (Manir et al., 2012).

Nyere studier har observert at behandling med treningsintervensjoner, både styrketrening og utholdenhetstrening kan være gunstig for brystkreftpasienter (Schneider et al., 2007). I følge en nylig publisert artikkel kan regelmessig fysisk aktivitet tenkes være en av de mest effektive tiltakene mot kreftrelatert fatigue (Campos et al., 2011).

2.5.2 Pulmonale og kardiologiske endringer av strålebehandling

Strålebehandling kan gi en rekke fysiologiske endringer av betydning for brystkreftpasienten. Dette er avhengig av lokalisasjon av svulsten og hvor strålebehandlingen rettes mot. Strålingen kan i verste fall føre til lungeskader og de to mest kjente strålingsinduserte skadene er pneumonitt og lungefibrose. Dette gir redusert gassutveksling med påfølgende dyspnoe (Movsas, Raffin, Epstein, & Link, 1997; Coppes & Luijk, 2010). Stråling gitt ved brystkreftbehandling har vært observert å gi lungeproblemer hos omtrent 20 % av pasientene (Coppes & Luijk, 2010). Vanligvis oppstår pneumonitt 3 til 6 måneder etter oppstart av strålebehandling, fibrose utvikler seg vanligvis i løpet av 6-12 måneder etter strålebehandlingen (Hernberg et al., 2002).

Dersom hjertet har vært i strålefeltet (vanligst ved venstresidig brystkreft) kan det oppstå skader på myokard som kan gi hjertesvikt, arytmier og ledningsfeil med påfølgende redusert cardiac output (Corn et al., 1990; Vacheron et al., 1983). Det kan ofte sees inflammasjonsskader på myokard som oppstår noen uker etter behandlingsstart. Radioterapi induisert perikarditt er en av de vanligste tilstandene som kan gi brystmerter (Applefeld et al., 1981). Dette kan føre til arrdannelser som gir kronisk redusert kontraksjonsevne på grunn av at perikard har blitt stivere og trangere (Norsk helseinformatikk, 2013). Dette gir igjen mindre slagvolum som ut i fra Fick's ligning reduserer oksygenopptaket.

Mye av den medisinske litteraturen som omhandler strålingsinduserte skader på lunge og hjerte, er relatert til eldre utstyr og teknikker. Det kan derfor være sannsynlig at de som gjennomgår strålebehandling med dagens utstyr og teknikker vil få færre eller mindre alvorlige bivirkninger (Gaya & Ashford, 2005), men langtidsbivirkningene ser fortsatt ut til å være tilstede (Darby et al., 2013).

2.5.3 Pulmonale og kardiale endringer av cytostatikabehandling

Mange av de mest brukte cellegiftene kan gi kardiale og/eller vaskulære bivirkninger. Det kan være akutte effekter som oppstår under eller rett etter cellegiftbehandling. Det kan også være langvarige effekter, kroniske bivirkninger eller seneffekter som kan oppstå opptil flere år etter behandlingen er avsluttet. (Brockstein, Smiley, Al-Sadir, & Williams, 2000; Curigliano et al., 2010). Hos omtrent 20 % av alle pasienter som mottar cellegift er det estimert at det kan oppstå toksiske skader på lungene (Snyder & Hertz,

1988). Kjemisk induisert toksisitet fører oftest til en interstitiell lungesykdom som alveolitt med eller uten påfølgende lungefibrose. Alveolitt er en betennelsessykdom i alveoleveggene i lungene, og lungefibrose er permanente endringer i lungevevet (Gjæver, 2008). Disse lungesykdommene vil begge redusere gassutvekslingen som kan føre til oksygenmangel i blodet og dermed påfølgende lavere oksygenopptak. Lungefibrose kan også gi en lavere ventilatorisk kapasitet fordi lungevevet blir stivere.

Det kan oppstå akutte effekter som rytmeforstyrrelser eller forbigående hjertesvikt (Semb & Jakobsen, 2003). Behandlingsinduserte kardiale endringer kan være kardiomyopati, koronar iskemi, arytmier, tromboembolisme og ledningsfeil i hjertet (Schmitz, Prosnitz, Schwartz, & Carver, 2012). Skade på ledningsevnen og myokard kan påvirke pumpekapasiteten i forskjellig grad. Dette kan igjen føre til mindre kapasitet til å frakte oksygen fra lungene til skjelettmuskulatur.

Kombinasjon av stråle- og cytostatikabehandling kan således øke forekomsten av lungeskader (Hernberg et al., 2002).

2.5.4 Anemi

Cellegift har størst virkning på hurtigvoksende celler slik som vi blant annet finner i benmargen. I beinmargen produseres det friske nye røde blodceller, blodplater og hvite blodlegemer. Cellegift kan påvirke denne produksjonen slik at det produseres færre celler, samt påvirke funksjonen og levetiden til cellene. Hos kreftpasienter ses anemi hos opptil 90 % av pasientene, og dette kan sees på som en av de viktigste faktorene for kreftrelatert fatigue (Anderson & Hacker, 2008). Definisjonen av anemi er redusert konsentrasjon av hemoglobin i blodet (under lavere grense) i forhold til pasientens alder og kjønn (Garabeli Cavalli Kluthcovsky et al., 2012). For menn er denne grensen 13 g/100 ml, og for kvinner lavere enn 12 g/100 ml. Hemoglobin er det stoffet som sørger for oksygentransporten i blodet. Anemi fører således til lav kapasitet på oksygentransport som igjen fører til redusert kondisjon, nedsatt maksimal yteevne og slapphet (Evensen, 2012; Ithimakin & Srimuninnimit, 2009).

2.5.5 Ernæringsstatus

Cellegift kan påvirke inntak av næringsstoffer i form av dårlig matlyst, kvalme, oppkast og diarè (Dahl et al., 2009; Sanchez-Lara, Ugalde-Morales, Motola-Kuba, & Green, 2012), men kan også direkte føre til vektoppgang som igjen er assosiert med en dårligere prognose (Villarini et al., 2012). Hos brystkreftpasienter under kurerende behandling foreligger det oftest vektoppgang. Noen får i midlertidig negativ energibalanse og da tømmes glykogenlagrene og proteinmetabolismen øker, noe som fører til tap av muskelmasse (Tisdale, 2000). Noen brystkreftpasienter opplever tap av muskelmasse som et resultat av kakeksi eller av bivirkninger av cytostatika eller hormonterapi og/eller redusert fysisk aktivitet (Newton & Galvao, 2008).

2.5.6 Lymfødem

Lymfødem er opphopning av proteinrik væske på grunn av redusert transportkapasitet i lymfesystemet. Dette fører til en hevelse. Man skiller mellom primære og sekundære lymfødemer. Primære lymfødemer er medfødt og sekundære lymfødemer oppstår i forbindelse med skade på lymfesystemet. Som tidligere nevnt er det vanlig å fjerne en eller flere lymfeknuter i forbindelse med operasjon av brystkreft. Dette fører til redusert drenering av lymfevæske som gir en hevelse. Forekomsten av lymfødem hos brystkreftpasienter har blitt registrert til å være fra 6 % til 85 %, med et gjennomsnitt på 15-16 % og overvektige pasienter har større risiko for å utvikle lymfødem (Irvin et al., 2011; Sagen, Kåresen, & Risberg, 2009; Fosså et al., 2009). Lymfødemet oppstår ofte i den armen hvor de har fjernet lymfeknuter eller har strålet armhulen (Fosså et al., 2009). Lymfødem kan føre til stivhet i leddene, tap av følelse og funksjon samt smerter og ubehag i armen (Schmitz, 2010). Det kan være vondt å bruke armen, noe som kan føre til at man lar være. Av den grunn har det tidligere vært tradisjon for at man har unngått øvelser som stiller krav til muskelarbeid i den rammede armen. I dag anbefaler man imidlertid full aktivitet i den opererte sides arm. Det er vist at styrketrening ikke øker forekomsten eller forverrer ødemet (Kilbreath et al., 2012; Hayes, Reul-Hirche, & Turner, 2009; Sagen et al., 2009). En nylig randomisert kontrollert studie av Schmitz utført på 141 kvinner med lymfødem viste blant annet at tung styrketrening reduserte symptomene og plagene, og i tillegg økte kvinnene muskelstyrke (Schmitz, 2010).

2.5.7 Andre bivirkninger

Siden cellegift også påvirker friske celler kan bivirkninger forekomme også som skader på viktige organer eller funksjoner som er avgjørende for normal skjelettmuskelfunksjon. ATP(adeninriphosphate)-metabolismen kan svekkes ved at syntesen av ATP er lavere, noe som igjen kan gi redusert kontraksjonsevne i muskelen (McCully, Natelson, Iotti, Sisto, & Leigh, Jr., 1996). Det er for øvrig svært begrenset med forskning og kunnskap på hvordan cytostatiske midler påvirker skjelettmuskulens patofysiologi (Christensen et al., 2011).

Smerter er en av de vanligste og mest belastende bivirkninger av brystkreftbehandling. Det kan være et resultat av sykdommen i seg selv eller oppstå både i forbindelse med operasjon eller stråling (Garabeli Cavalli Kluthcovsky et al., 2012). Smerter kan hindre enkelte bevegelser og igjen føre til nedsatt aktivitet hos pasientene. Ved bruk av hormonbehandling med aromatasehemmere er muskel og leddplager svært vanlig. Aromatase kan også gi utvikling av beinskjørhet (osteoporose) med risiko for frakturer (Dahl et al., 2009). Ved bruk av tamoxifen⁸ kan det forekomme hetetokter, ubehag i mageregionen, samt en økt risiko for dyp venetrombose og lungeemboli (Dahl et al., 2009).

2.6 *Forskning på effekt av fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter*

Fysisk aktivitet er all kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som øker energiforbruket utover hvilenivå (Caspersen et al., 1985). Dette kan være alt fra husarbeid og fritidsaktiviteter til systematisk trening. Siden fysisk aktivitet øker energiforbruket er det også en viktig faktor for energibalansen (AICR, 2007). Kreftsykdommer utvikles i kompliserte samspill blant annet av biologiske prosesser. Fysisk aktivitet påvirker en rekke av disse prosessene, slik som energiomsetningen, nivåer av kjønnshormoner, insulinresistens, insulinsensitivitet og evnen til cellens DNA-reparasjon (Thune, 2008). Regelmessig fysisk aktivitet er en av de viktigste faktorene som man selv kan benytte for å forebygge brystkreft og har potensialet til å redusere forekomsten med hele 40 % (Newton & Galvao, 2008; AICR, 2007). Fysisk aktivitet reduserer nivået av sirkulerende østrogen og reduserer indirekte mengden

⁸ Tamoxifen= antiøstrogen, legemiddel som hemmer virkningen av østrogen og brukes bl.a. i behandlingen av brystkreft og andre svulster som er avhengige av østrogene hormoner for å vokse.

østrogen som er lagret i fettvev (Neilson, Friedenreich, Brockton, & Millikan, 2009; AICR, 2007). Insulinsensitiviteten bedres også, insulinnivået i blodet senkes og i tillegg påvirkes også insulinvekstfaktor (IGF-1) i ønsket retning (King et al., 1995). American Cancer Society har anbefalninger for fysisk aktivitet som er de samme for kreftforebyggende fysisk aktivitet som under og etter kreftbehandling. Anbefalingene sier at voksne bør drive fysisk aktivitet med moderat intensitet minst 150 minutter i uka og 75 minutter hard intensitet, eller en lignende kombinasjon jevnt fordelt utover uka i tillegg til hverdagslig aktivitet (Kushi et al., 2006). Anbefalingene foreslår hovedsakelig aerobe aktiviteter som sykling og rask gange, og gir ingen anbefalninger om styrketrening.

Det siste tiåret har vi sett en betydelig økt forskningsaktivitet på fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter (Jones, Peppercorn, Scott, & Battaglini, 2010; Bahr, 2008). Trening har vist å ha mange positive effekter både fysiologiske og psykologiske (Schneider et al., 2007; Courneya, Mackey, & McKenzie, 2002; AICR, 2007). En av grunnene er at fysisk aktivitet er gunstig på grunn av sammenhengen mellom overvekt og brystkreft. Trening og fysisk aktivitet forebygger overvekt og kan redusere kroppsvekt (Berger et al., 2012). Trening og fysisk aktivitet har også positive effekter i forbindelse med behandling av brystkreft ved blant annet å bedre utfallet av kirurgi, redusere symptomer, vedlikeholde og forbedre den fysiske formen, øke fettfri kroppsmasse, samt at pasientene tåler bivirkninger av stråling og cytostatika bedre og får bedret psykologisk helse og selvfølelse (Newton & Galvao, 2008; Hsieh et al., 2008; Saarto et al., 2012; Nikander et al., 2007; Herrero et al., 2006; Vincent et al., 2013; Griffith et al., 2009; Quist et al., 2006; McNeely et al., 2006). I de fleste av disse studiene startes intervensjonen etter at brystkreftbehandlingen er ferdig (Herrero et al., 2006; Hsieh et al., 2008; Nikander et al., 2007; Thorsen et al., 2005; Brdareski et al., 2012; Musanti, 2012). Det er for øvrig kun noen mindre brystkreftstudier som starter treningsintervensjonen under brystkreftbehandling (Kim, Kang, Smith, & Landers, 2006; Dolan et al., 2010; Vincent et al., 2013). Trening under og etter behandling ble godt tolerert av kreftpasienter med kun få unntak (Speck, Courneya, Masse, Duval, & Schmitz, 2010; Nikander et al., 2007; Vincent et al., 2013; Adamsen et al., 2009).

2.6.1 Brystkreftpasienter og maksimalt oksygenopptak

Det er rapportert at brystkreftpasienter har signifikant lavere VO_{2maks} sammenlignet med friske individer i samme aldersgruppe. Jones et al. (2012) fant at brystkreftpasientene i sin studie hadde gjennomsnitt 31 % lavere VO_{2maks} før oppstart av adjuvant behandling i forhold til aldersjustert forventet verdi. Burnett et al. 2013 fant lignende resultater i sin studie hvor brystkreftpasienter hadde 26 % lavere VO_{2maks} i forhold til aldersjustert forventet verdi (Burnett, Kluding, Porter, Fabian, & Klemp, 2013). En lav VO_{2maks} har nylig blitt assosiert med økt dødelighet av brystkreft og har i tillegg også sammenheng med totaldødelighet av hjerte- og karsykdommer (Burnett et al., 2013; Jones et al., 2012).

En studie av Quist et al. (2006) viser at kreftpasienter som gjennomgikk cellegiftbehandling hadde en gjennomsnittlig signifikant økning på 14,5 % i VO_{2maks} etter en seks ukers treningsintervensjon (n=70). Dette var for øvrig pasienter med forskjellige diagnoser hvor 21 av 70 deltakere hadde brystkreft. De rapporterte at et slikt seksukers treningsprogram ble tolerert godt og var gunstig for kreftpasienter som gjennomgikk cellegiftbehandling (Quist et al., 2006).

En nyere studie av Vincent et al. (2013) viser at brystkreftpasienter under behandling med adjuvant kjemoterapi hadde en signifikant økning i VO_{2maks} etter et 12 ukers treningsprogram med gange. VO_{2maks} økte i gjennomsnitt med $2,21 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ fra utgangsverdier til etter intervensjonen.

Nikander et al. (2012) utførte en randomisert kontrollert studie med en 12 måneders treningsintervensjon hos brystkreftpasienter som har gjennomgått adjuvant stråling og/eller kjemoterapi. Intervensjonen startet etter avsluttet kjemoterapi og strålebehandling. Etter endt intervensjon hadde intervensjonsgruppen økt sin kardiorespiratoriske prestasjon med 3-4 %, målt ved løpe- og gå tester, men det var ingen signifikante endringer. Saarto et al. (2012) gjennomførte en lignende studie med en 12 måneders intervensjon med samme gå og løpetester som i Nikander et al. (2012) og de fant heller ingen signifikante endringer i kardiorespiratorisk prestasjon (Saarto et al., 2012).

Schneider et al (2007) så på effekt av en seks måneders treningsintervensjon både under og etter brystkreftbehandling. VO_{2maks} (målt indirekte) økte signifikant med 15,1 % hos gruppen som starter intervensjonen etter brystkreftbehandlingen er avsluttet. Pasientene som var under behandling vedlikeholdt sin VO_{2maks} som et resultat av treningsintervensjonen (Schneider et al., 2007).

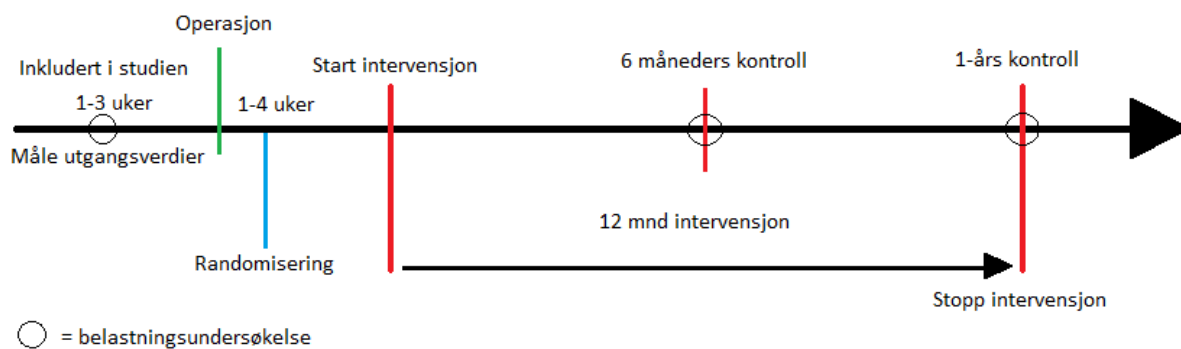
Jeg har kun funnet én tidligere studie som undersøker effekten av trening på VO_{2maks} hos pasienter som har gjennomgått forskjellige typer brystkreftbehandling (Hsieh et al., 2008). Det ble gjennomført en 6 måneders intervensjon innen 6 uker etter avsluttet stråling- eller kjemoterapi. De brukte et kvasiekperimentelt design, det vil si ingen kontrollgruppe, og delte inn i fire forskjellige behandlingsgrupper; kun operasjon, operasjon og stråling, operasjon og cellegift og operasjon, stråling og cellegift. De gjorde indirekte pre- og postmålinger av VO_{2maks} og fant signifikant økning hos alle de fire gruppene. Den gjennomsnittlige økningen hos alle gruppene var på 19,2 %. Gruppen som gjennomgikk kun operasjon eller operasjon og stråling hadde størst økning (Hsieh et al., 2008).

3. Metode

Denne masteroppgaven bruker data innsamlet i pilotstudien til EBBA-II. Resultatene i den foreliggende undersøkelsen omhandler til sammen 39 av pasientene som er inkludert i EBBA pilot hvor 33 pasienter har gjennomført alle tre målinger av VO_{2maks} . Prosjektet er utviklet i regi av en forskergruppe ledet av overlege/professor Inger Thune, Oslo Universitetssykehus og er en norsk klinisk randomisert intervensjonsstudie (NBCG-14). Studien overvåkes av en egen styringsgruppe ledet av Jon Reitan og EBBA-II studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Se vedlegg 2). En egen Etisk komité er etablert. Etikkomiteen vil kontinuerlig vurdere om studien bør avbrytes dersom forskjellen i andel hendelser i kontroll og intervensjonsgruppen tilsvarer en p-verdi på ca 0.05.

3.1 Studiedesign

EBBA-II studien har et prospektivt to-armet randomisert design. Deltagerne ble enten randomisert til en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe, og det ble benyttet stratifisert utvelgelse i forhold til menopausestatus. Da sikret man seg at ulike menopausestatus ble representert med en viss andel i både intervensjon og kontrollgruppen. Deltagerne i intervensjonsgruppen trente i 12 måneder og deltagerne i kontrollgruppen gikk gjennom de til enhver tid gjeldende nasjonale retningslinjene gitt av nasjonal brystcancer gruppe (www.nbcg.no, 2012). Utgangsverdiene for VO_{2maks} ble målt før operasjon. Deretter gjennomgikk pasientene de samme målingene to ganger, etter nøyaktig samme prosedyre (se figur 6). Deltagerne ble spurt om bivirkninger og helsetilstand ved hver undersøkelse gjennom selvrapporing, intervjuer og ved hjelp av spørreskjemaer. Etter endt intervensjon vil deltagerne også møte til poliklinisk kontroll etter 2 år, 5 år og 10 år.



Figur 6 Tidsforløpet i EBBA-II studien

Tabell 4 Tidsskjema og program for EBBA-II studien

Tidsskjema	Program for EBBA-II Studien
Før operasjon	Informasjon/invitasjon - deltakelse Spørreskjema – kliniske undersøkelser Benttetthet/kroppssammensetning (DEXA) Aktivitetsundersøkelser m/ VO_{2maks} Fastende blodprøver, urinprøve
Operasjon	Operasjon
3-4 uker etter operasjon	Randomisering: intervensjon/kontroll
3 måneder	Telefonsamtaler med EBBA sykepleier
6 måneder	6 måneders kontroll Dag 1: Aktivitetsundersøkelser m/ VO_{2maks} , DEXA Dag 2: Fastende blodprøver, urinprøve, klinisk undersøkelse, spørreskjemaer
12 måneder	12 måneders kontroll Undersøkelser som ved 6 mnd kontroll

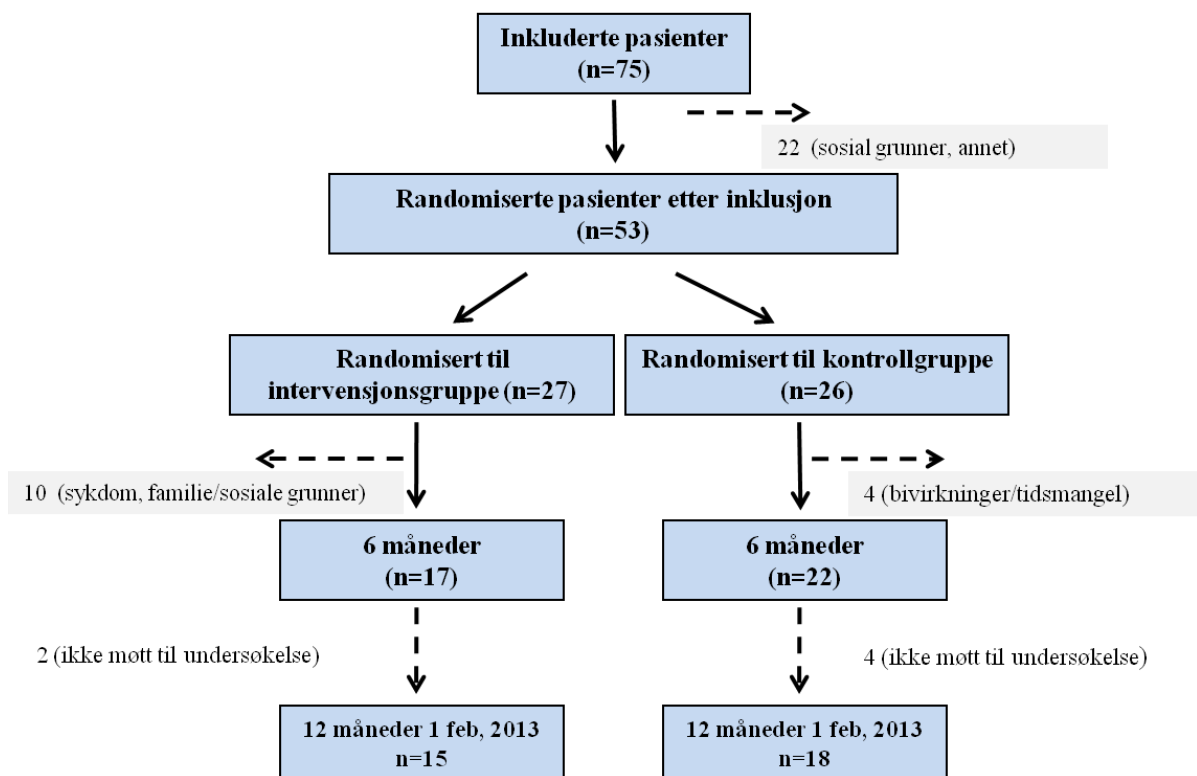
3.2 Utvalg

Pasienter i alderen 35-75 år med nylig histologisk verifisert invasiv brystkreft stadium I og II er inkludert i studien. Se tabell 5 for inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Pasientene ble inkludert fra september 2011 til juni 2012. I den foreliggende studien ble 75 brystkreft inkludert ut fra gitte inklusjonskriterier (se tabell 5). 22 av disse pasientene kunne imidlertid ikke delta på grunn av ulike årsaker (nyoppstått sykdom, alvorlige hendelser i familien og andre årsaker). Etter inklusjon ble 53 pasienter randomisert til kontroll eller intervensjonsgruppe.

Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier:	Eksklusjonskriterier:
Kvinner i alderen 35-75 år	Kvinner med kjent alvorlig sykdom (hjertesykdom, diabetes og lignende)
Nylig diagnostisert med invasiv brystkreft stadium I-II på Oslo universitetssykehus	Ikke i stand til å utøve trening pga fysiologiske eller psykologiske forstyrrelser
Kunne snakke og skrive norsk	Kan ikke snakke eller skrive det norske språk
Må kunne delta på treningsintervensjon i ett år	Pasienter med BMI < 18,5 eller > 40
Gjennomført belastningsundersøkelse ved første, andre og tredje besøk	Gjennomgått kirurgisk behandling for fedme/overvekt
	Reisetid til behandlingssted bør ikke overstige 1,5 timer



Figur 7 Flytskjema for deltakelse i masteroppgaven-EBBA-II

33 pasienter har gjennomført alle tre undersøkelser med måling av VO_{2maks} . Fem av deltakerne holdt fortsatt på med treningsintervensjonen og hadde derfor bare gjennomført to undersøkelser.

Alle deltakere ble informert både skriftlig og muntlig om prosjektets prosedyrer og forløp. Deltakerne ble informert om at de kunne trekke seg når som helst fra prosjektet uten å oppgi grunn og uten at dette ville medføre negative konsekvenser for videre behandling. Testresultatene ble oppbevart i et låst skap og registrert i et dataregister uten personidentifisering. Deltakere signerte et samtykkeskjema (Vedlegg 1) før inklusjon i studien.

3.3 Testprosedyrer

Alle undersøkelsene ble utført på Lungefysiologisk laboratorium, lungeavdelingen ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, på forhånd godkjent av styringsgruppen til EBBA-II. Alle tester ble overvåket og alle pasienter hadde i forkant blitt vurdert ved klinisk undersøkelse og samtale med lege med spesialitet i onkologi. Testene ble utført av godt opplærte testledere og overvåket av lege. Det samme testutstyret ble benyttet ved alle målingene. Undersøkelsene ble utført under samme atmosfæriske og klimatiske betingelser, temperaturen lå mellom 18-25 °C og en relativ luftfuktighet på 30-60 %. Ved belastningsundersøkelsen måtte ikke pasientene være syke (feber, oppkast, svimmelhet og lignende) og skulle benytte komfortable sko og klær.

3.3.1 Målevariabler

Før belastningsundersøkelsene ble det målt høyde og vekt. Kroppsvekten ble målt med lett bekledning (t-skjorte og bukse) og uten sko på en kalibrert vekt (Lindells, Sverige). Vekten ble registrert til nærmeste 0,1 kg. Det ble gjort en skjønnsmessig vurdering av vekten av bekledningen som ble trukket fra totalvekten. Høyden ble målt uten sko, rett i ryggen og hodet inntil veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland) og ble avrundet til nærmeste centimeter.

3.3.2 Maksimalt oksygenopptak

Som en del av en cardiopulmonal belastningsundersøkelse (CPET) ble $VO_{2\text{maks}}$ målt hos hver enkelt pasient ved gange på tredemølle til utmattelse i form av en modifisert Balkeprotokoll, hvor vinkelen økte mens hastigheten ble holdt konstant. Tredemøllen har en maksimal helning på 20 %. Hvis deltakeren klarte å holde på lengre enn dette, økte farten med 0,5 km/t hvert minutt etter at maksimal helning var nådd.

Det ble brukt en standard protokoll hvor startfarten var 2,5 km/t, 3,5 km/t eller 4,5 km/t avhengig av alderen til deltakeren. Før testen ved preoperativ vurdering ble hver enkelt pasient vurdert for å beregne starthastighet på belastningsprotokollen og for å få tilvenning til tredemøllen. Ved de to andre testene, 6 måneder og 12 måneder, ble samme startfart brukt. De første tre minuttene var en slags oppvarming og holdt samme fart og helning. Etter tre minutter økte farten med 0,3 km/t og helningen med 2 %. Etter disse tre første minuttene økte så helningen hvert minutt med 2 %, mens farten holdt seg konstant.

Tabell 6 Eksempel på protokoll hvor starthastigheten er 3,5 km/t

Nivå	Tid (minutter ut i testen)	Motbakke (%)	Hastighet (km/t)
1	0-3	4	3,5
2	3-4	6	3,8
3	4-5	8	3,8
4	5-6	10	3,8
5	6-7	12	3,8
6	7-8	14	3,8
7	8-9	16	3,8
8	10-11	18	3,8
9	11-12	20	3,8
10	12-13	20	4,3

Ved gjennomføring av belastningsundersøkelsen gikk/løp deltakeren på tredemølle av typen Woodway fra Tyskland til utmattelse, og pustet gjennom en ansiktsmaske som dekket både nese og munn. Ekspirasjonsluften ble kontinuerlig analysert av Vmax SensorMedics gassanalysator med hensyn på oksygen og karbondioksid (Yorba Linda, USA). Måling av VO_{2maks} med gassanalysator har en feilmargin på $\pm 3\%$ (Åstrand et al., 2003). Underveis og ved slutt ble BORGs Skala benyttet for å kartlegge deltakerens subjektive oppfatning av belastningen. Underveis ble det også målt EKG (Marquette Cardiosoft (Tyskland), systolisk og diastolisk blodtrykk (Tango Stress test), og oksygenmetning i blodet ved hjelp av et pulsoksimeter (Nonin). Ett minutt etter avsluttet belastningsundersøkelse ble det tatt kapillærprøve i finger for bestemmelse av Hb og blodlaktatkonsentrasjon (Radiometer ABL 700, København, Danmark).

3.4 Treningsintervensjon

Deltakerne i intervensjonsgruppen gjennomgikk et 12 måneders utendørs treningsopplegg i grupper ledet av treningsveileder eller fysioterapeut. Aktiviteten foregikk utendørs i skogen, grøntområder eller på idrettsbane hele året og varte 60 minutter to ganger per uke. Gruppetreningen bestod av utholdenhet i form av stavgang intervaller (to minutter, seks serier) samt styrke og bevegelighetstrening. Timen inneholdt 15 minutters oppvarming etterfulgt av 6 x 2 minutters intervalldrag i motbakke, utholdende styrkeøvelser for overkropp og underkropp, med fokus på store muskelgrupper, med strikk eller egen kroppsvekt samt tøyning for nakke, skuldre, armer og ben (se tabell 6). Styrkeøvelsene ble gjennomført med 12 repetisjoner med tre serier på overkropp og 12 repetisjoner med 2 serier på ben for å øke maksimal styrke og bedre daglig funksjon. Øvelsene ble tilpasset individuelt for å få riktig belastning i forhold til nivå og gjennomgått operasjon. Timen ble avsluttet med nedtrapping ved å gå tilbake til startsted. Treningsintensiteten ble kontrollert ved bruk av pulsklokke basert på høyeste registrerte hjerterefrekvens målt ved CPET. Under intervallene skulle deltakerne oppnå 85-95 % av maksimal hjerterefrekvens. Pasientene ble i tillegg oppmuntret til å drive egentrening minst en gang i uka i minimum 60 minutter. Ved isete og glatt føre ble intervallene utført som ”spurt på stedet”. Alle treningsveiledere og fysioterapeuter fikk utdelt retningslinjer for timene med øvelsesbank, innhold og mål. Timene som ble gjennomført fulgte det samme opplegget under hele intervensjonen. Dermed kunne nyopererte fortløpende integreres i en eksisterende gruppe. Pasientene ble under hele intervensjonen kalt inn til månedlig samtale og personlige undersøkelser av lege.

Tabell 7 Viser innhold i en treningstime (60 minutter)

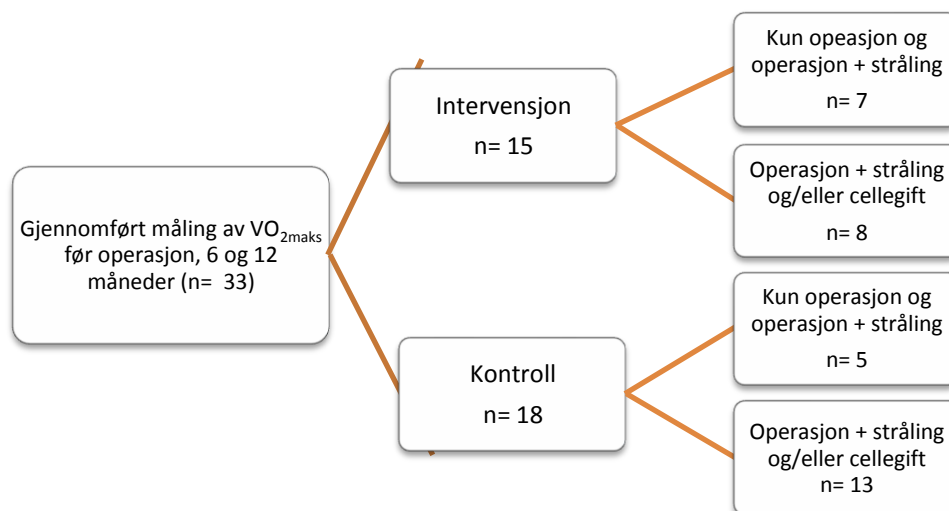
Type aktivitet	Hvordan	Varighet (minutter)
Oppvarming	Gange frem til treningsstedet, de sprekeste går frem og tilbake til alle kommer frem	10-15 minutter
Kondisjon/intervall	6 x 2-minutters intervaller i motbakke med 1 ½ minutt pause mellom hvert drag	20 minutter
Bevegelse og tøying	Øvelse med og uten stav. De første ukene etter operasjon skal øvelsene gjøres uten å presse seg	5 minutter
Styrke for armer	Bruk av strikk, tre serier 10-12 repetisjoner	5 minutter
Styrke for mage og ben	To serier. På beinøvelse brukes egen kroppsvekt 10-12 repetisjoner	5 minutter
Nedtrapping	Gange tilbake til startsted	10-15 minutter

3.4.1 Kontrollgruppen

Pasientene i kontrollgruppen fikk ingen begrensning med hensyn til fysisk aktivitet, men de mottok kun standard oppfølging i henhold til NBCG`s retningslinjer (www.nbcg.no, 2012). De fikk derimot tilbud om temamøter hvor det ble tatt opp aktuelle emner i forhold til sykdom, bivirkninger og sykdomsforløp.

3.5 Behandling av data

I resultatdelen sammenliknes endring i maksimalt oksygenopptak mellom fire definerte grupper basert på behandlingsregime (Figur 8).



Figur 8 Viser de ulike gruppene som har gjennomført alle tester for VO₂maks som ble sammenliknet opp mot hverandre i resultatdelen.

3.6 Litteratursøk

For å besvare oppgaven er aktuell litteratur søkt fra databasen Pubmed. Jeg har også brukt relevante medisinske bøker og referanselister til aktuelle artikler. Relevante søkeord eller kombinasjon av søkeord var:

- Breast cancer/physical activity/treatment
- Chemo therapy/Radio therapy
- Fatigue/Anemia/pain
- Cardiorespiratory fitness/oxygen consumption
- Radiation damage/ cardiac toxicity/ pulmonal toxicity

3.7 Statistikk

Dataene ble analysert ved bruk av dataprogrammet SPSS 18,0 (SPSS Inc, Chicago, IL). For å se på endringer fra VO_{2maks} før operasjon til 6 måneder, 6 måneder til 12 måneder og fra før operasjon til 12 måneder ble t-test for avhengige grupper benyttet. For å se på forskjell i VO_{2maks} mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ble t-test for uavhengige grupper benyttet. Dersom data ikke var normalfordelt ble Mann Whitney eller Wilcoxon's test for ikke-parametriske variabler brukt. Alle data er oppgitt som gjennomsnitt \pm SD hvis ikke annet er oppgitt. P verdi $\leq 0,05$ ble benyttet som signifikant forskjell.

4. Resultater

Resultatene i studien presenteres i figurer og tabeller. Første del av kapittelet viser demografiske data som beskriver utvalget fra baseline undersøkelsene. Deretter presenteres hvordan de ulike behandlingsregimer og trening påvirket VO_{2maks} og om treningsintervensjonen ga noen forskjeller i VO_{2maks} .

4.1 Utvalg

Tabell 8 viser baseline karakteristikkk av de 39 deltakerne i studien. Av disse var det 33 som gjennomførte alle tre testene av VO_{2maks} . Alderen varierte fra 38 til 69 år og BMI varierte mellom 20 og 32. Det var 73 % normalvektige (BMI= mellom 18,5 og 24,9), andel overvektige kvinner var 9 % (BMI= mellom 25-29,9) og 18 % hadde fedme grad I (BMI= mellom 30-34,9). De ekskluderte pasientene var ikke forskjellige ut fra preoperativ karakteristikkk, $p>0,05$ for alle variabler fra tabell 8 (resultater ikke vist i tabell 8).

Tabell 8: Bakgrunnsvariabler over brystkreftpasienter ($n=39$) i intervensjon og kontrollgruppen oppgitt som gjennomsnitt \pm SD.

Karakteristikka	Alle	Intervensjon	Kontroll
Antall (n)	39	17	22
Alder (år)	53,6 \pm 8,2	53,5 \pm 8,7	53,7 \pm 8,1
Vekt (kg)	68,9 \pm 11,3	68,9 \pm 10,2	69,0 \pm 12,3
Høyde (cm)	167,9 \pm 5,7	167,8 \pm 4,9	167,9 \pm 6,3
BMI (kg/m ²)	24,3 \pm 3,6	24,4 \pm 3,1	24,4 \pm 3,6

4.1.1 Maksimalt oksygenopptak før operasjon

Tabell 9 Oversikt over preoperative verdier av maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) målt før operasjon for alle deltakerne og relatert til gruppetilhørighet

	Alle	Intervensjon	Kontroll
Antall	38	17	21
VO_{2maks} ($L \cdot \text{min}^{-1}$)	$2,2 \pm 0,43$	$2,2 \pm 0,43$	$2,3 \pm 0,45$
VO_{2maks} % av forventet ($L \cdot \text{min}^{-1}$)	$102,7 \pm 16,1$	$100,9 \pm 17,6$	$104,3 \pm 14,9$
VO_{2maks} ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	$33,1 \pm 7,5$	$32,3 \pm 7,4$	$33,7 \pm 7,7$
VO_{2maks} % av forventet ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	$106,1 \pm 20,4$	$103,4 \pm 19,5$	$108,2 \pm 21,2$

Preoperative verdier for maksimalt oksygenopptak varierte mellom $20,1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ og $49,6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ som tilsvarer 70 % og 150 % av forventet, gjennomsnittsverdiene er oppgitt i tabell 9. Det var ingen signifikante forskjeller mellom intervensjon og kontrollgruppen. 16 av 39 deltakere hadde $VO_{2maks} > 100$ % av forventet verdi. I intervensjonsgruppen var det 47 % som hadde $VO_{2maks} > 100$ % og 36 % i kontrollgruppen.

4.2 Treningsintervensjon og maksimalt oksygenopptak

4.2.1 Endring i maksimalt oksygenopptak innad i intervensjons- og kontrollgruppe

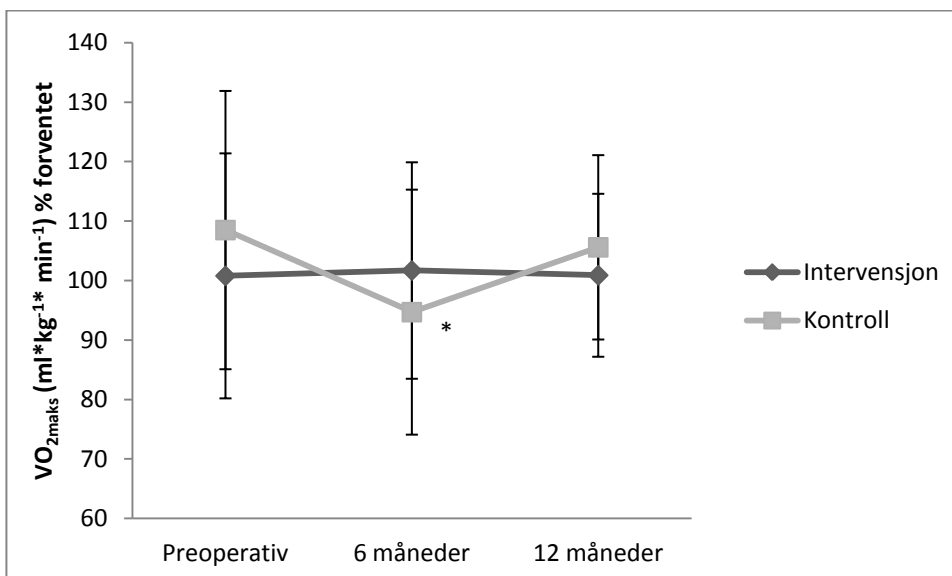
Som vi ser i tabell 10 hadde intervensjonsgruppen ingen signifikante endringer i VO_{2maks} fra før operasjon til 6 måneder, fra 6 til 12 måneders kontroll eller fra før operasjon til 12 måneders kontroll. Kontrollgruppen hadde en reduksjon i VO_{2maks} på 12 % ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ($P=0,003$). Fra 6 til 12 måneder hadde kontrollgruppen en økning på 9 % ($P=0,01$), men de nådde ikke opp til utgangsverdien de hadde før operasjon.

Tabell 10 Endringer i maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) i kontroll- og intervensjonsgruppen fra før operasjon, til 6 og 12 måneder etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt \pm SD

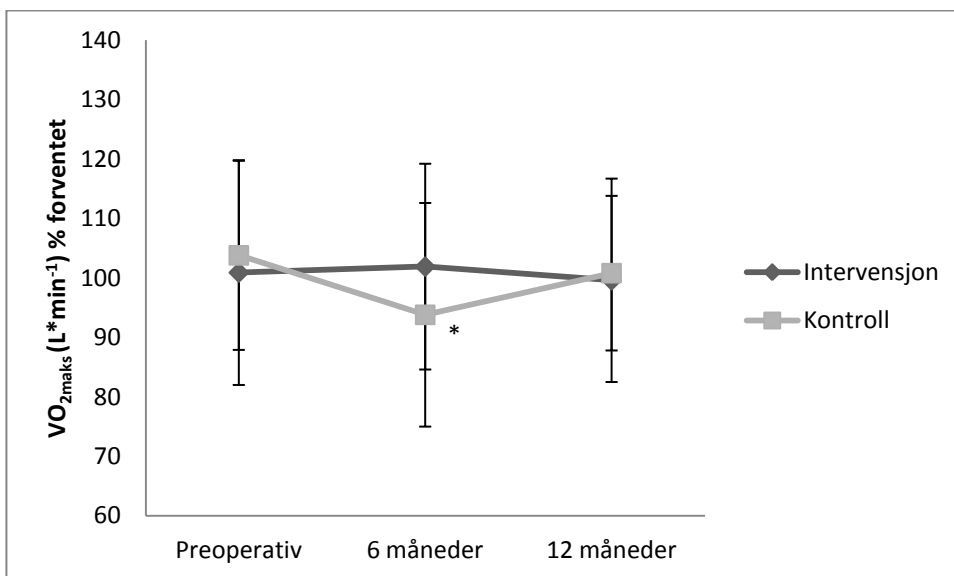
	preoperativ	6 måneder post-operativ	12 måneder post-operativ	% endring periode 1	% endring Periode 2	% endring periode 3
Antall intervensjon	17	17	15	17	16	15
Antall kontroll	21	22	19	21	22	18
VO_{2maks} ($L \cdot \text{min}^{-1}$)						
Intervensjon	2,19 \pm 0,44	2,20 \pm 0,37	2,13 \pm 0,30	0,4	-0,2	1,6
Kontroll	2,26 \pm 0,44	2,04 \pm 0,40	2,18 \pm 0,28	-9,9*	6,9	-5,5
VO_{2maks} ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)						
Intervensjon	32,3 \pm 7,4	32,1 \pm 6,5	31,1 \pm 4,9	-0,6	0,6	1,2
Kontroll	33,7 \pm 7,7	29,7 \pm 6,5	32,8 \pm 5,1	-12,2**	9,1*	-5,9

Periode 1: fra preoperative verdier til 6 måneders kontroll, periode 2: fra 6 måneder til 12 måneders kontroll, periode 3: fra preoperativ til 12 måneders kontroll. ** $P < 0,01$ * $P < 0,05$

4.2.2 Endringer i maksimalt oksygenopptak mellom intervensjon og kontrollgruppen



Figur 9 Endring i relativt maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) i prosent av forventet før operasjon, 6 og 12 måneder etter operasjon for kontroll og intervensjonsgruppen vist med standard avvik * $P = 0,032$.



Figur 10 Endring i absolutt VO_{2maks} i prosent av forventet verdi, preoperativt, 6 og 12 måneder etter operasjon for kontroll og intervensjonsgruppen * $P=0,045$

Det var forskjell mellom intervensjon og kontroll når det gjaldt endring i VO_{2maks} ($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), figur 9 ($P=0,032$) fra preoperativ til 6 måneders kontroll.

I intervensjonsgruppen hadde 8 av 17 (47 %) en økning i VO_{2maks} ved 6 måneders kontroll og i kontrollgruppa hadde 4 av 22 (18 %) en økning. I intervensjonsgruppen hadde 9 av 15 (60 %) en økning i VO_{2maks} fra preoperative data til 12 måneders kontroll. I kontrollgruppen hadde 8 av 19 (42 %) en økning i VO_{2maks} .

4.3 Maksimalt oksygenopptak i relasjon til behandlingsopplegg og effekt av treningsintervensjon

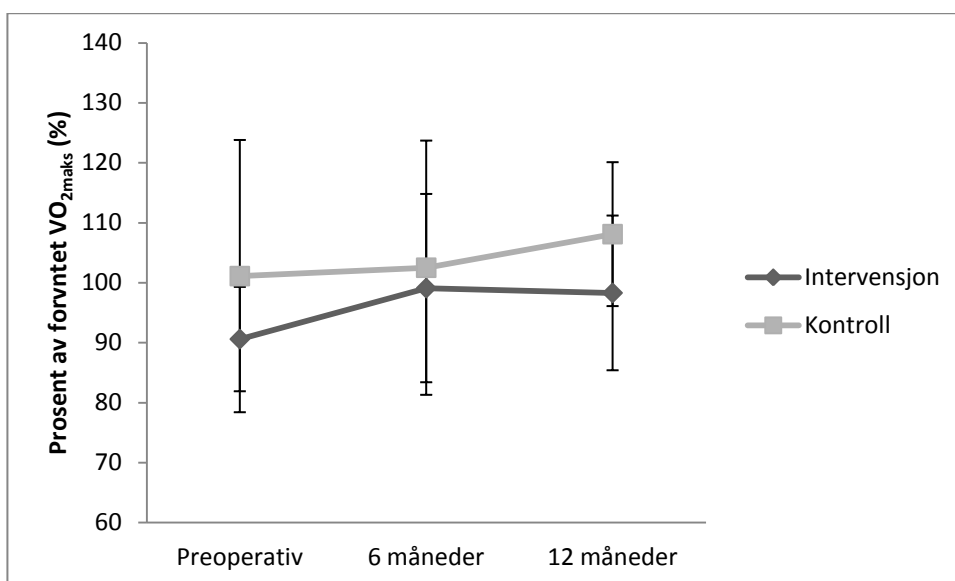
Tabell 11 Maksimalt oksygenopptak ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) relatert til behandlingsgruppene med og uten tilleggsbehandling av cytostatika og relatert til kontroll og intervensjonsgruppen.

	Tilleggsbehandling uten cytostatika		Tilleggsbehandling med cytostatika	
	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon	Kontroll
VO _{2maks} preoperativ	26,7± 2,8 n= 7	32,3±8,2 n=7	36,3±7,0 n=10	34,4±7,7 n= 14
VO _{2maks} 6 måneder	29,2 ± 4,8 n=7	32,9±6,6 n= 7	34,1 ± 7,0 n=10	28,2 ±6,2 ** n= 15
VO _{2maks} 12 måneder	28,9±3,4 n=7	33,3±5,1 n=5	33,1 ± 5,3 n=8	32,6 ± 5,3* n=14

** : $p < 0,005$, * : $p < 0,05$.

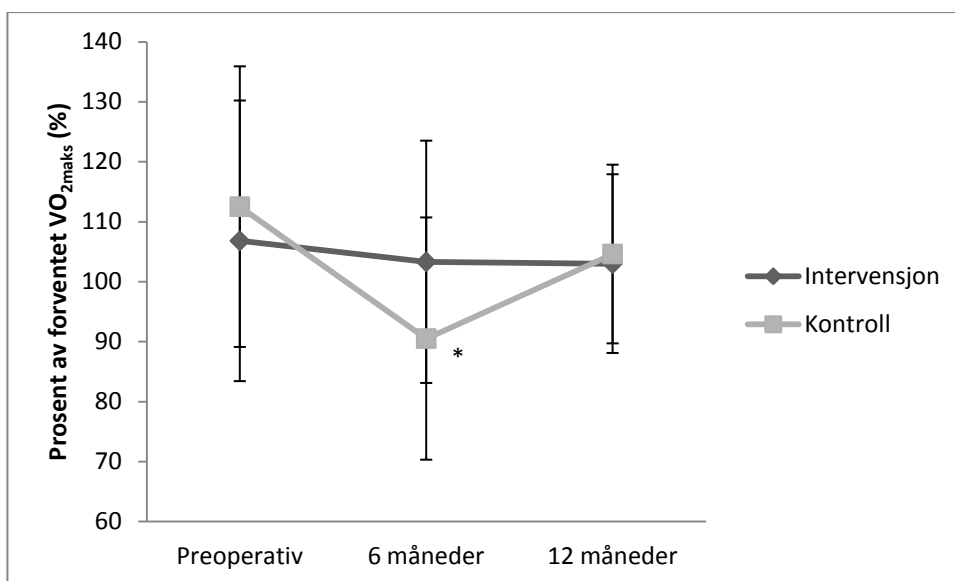
Seks måneder etter operasjon økte VO_{2maks} hos pasienter som ikke fikk cytostatika hos intervensjonsgruppen ($P=0,230$) og 1 % i kontrollgruppen ($P=0,617$). Hos pasientene som mottok cytostatikabehandling var det en reduksjon i både intervensjon og kontrollgruppen på henholdsvis 7 % ($P=0,112$) og 20 % ($P=0,0001$).

Innad i kontrollgruppen var det forskjell i endring av VO_{2maks} hos pasienter som fikk cytostatika i forhold til de som ikke fikk fra preoperativ til 6 måneders kontroll ($P=0,001$). Tilsvarende var det i intervensjonsgruppen forskjell i endring av VO_{2maks} hos de som fikk cytostatika i forhold til de som ikke fikk cytostatika ($P=0,031$) (se tabell 11).



Figur 11 Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) før operasjon, 6 og 12 måneders kontroll hos pasienter som ikke mottok tilleggsbehandling med cytostatika, i intervensjon- og kontrollgruppen.

Det var ingen signifikante forskjeller i endring av VO_{2maks} mellom intervensjon og kontrollgruppen hos pasienter som ikke fikk cytostatikabehandling ved de tre ulike testtidspunktene (se figur 11). Ved 6 måneders kontroll var det en økning på 9 % i intervensjonsgruppen og 1 % i kontrollgruppen ($P=0,376$). Fra preoperative data til 12 måneders kontroll var det en gjennomsnittlig økning i VO_{2maks} i intervensjonsgruppen på 8 % og en reduksjon hos kontrollgruppen på -4 % ($P=0,236$). 71 % i intervensjonsgruppen og 60 % av pasientene i kontrollgruppen hadde økt VO_{2maks} fra preoperative data til 12 måneders kontroll.



Figur 12 Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ($mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) før operasjon, 6 og 12 måneder etter operasjon hos pasienter som har mottatt cytostatikabehandling i intervensjon- og kontrollgruppen. *: $p < 0,05$.

Innad i kontrollgruppen varierte endringen i VO_{2maks} fra preoperativ til 6 måneders kontroll fra -46 % til +0,1 %. I intervensjonsgruppen var variasjonen fra -29 % til +14 %. Som vi ser av figur 12 hadde kontrollgruppen en større reduksjon i VO_{2maks} på 20 % i forhold til intervensjonsgruppen ($P=0,026$). Fra 6 til 12 måneder økte VO_{2maks} med 12 % i kontrollgruppa i forhold til 2 % i intervensjonsgruppen ($P=0,154$). Totalt hadde både intervensjon og kontrollgruppen en reduksjon i VO_{2maks} fra før operasjon til etter 12 måneder på henholdsvis -5 % og -7 %.

Før operasjon var det 87 % som oppnådde VO_{2maks} i forhold til kriteriene vist i tabell 3. Seks måneder etter operasjon var det 88 % som oppnådde kriteriene og 91 % ved 12 måneder.

4.4 Hemoglobin

Tabell 12 Hemoglobinkonsentrasjonen i blodet (g/dL) før operasjon, ved 6 og 12 måneder etter operasjon relatert til tilleggsbehandling.

	Alle	Tilleggsbehandling med cytostatika	Tilleggsbehandling uten cytostatika
Før operasjon	14,6 ±1,15 N= 36	14,52±1,17 N=23	14,65 ±1,15 N=13
6 måneder	13,7 ±1,36 N=34	13,17±1,36 N=21	14,75 ±1,39 N=13
12 måneder	13,95±1,25 N=29	13,67±1,23 N=19	14,49 ±1,16 N=10

Tabell 12 viser gjennomsnittlig konsentrasjon av hemoglobin.

Hemoglobinkonsentrasjonen sank fra før operasjon til 6 måneders kontroll hos de pasientene som mottok cytostatikabehandling. Ved seks måneder hadde 6 av 34 pasienter utviklet anemi, jevnt fordelt i begge grupper. Alle som utviklet anemi var i gruppen som fikk tilleggsbehandling med cytostatika. Ved 12 måneder hadde en person i intervensjonsgruppen anemi. Hos pasientene som fikk tilleggsbehandling med cytostatika hadde pasientene en gjennomsnittlig reduksjon i Hb på 9 %, og 29 % hadde utviklet anemi.

5. Diskusjon

Hensikten med denne masteroppgaven var å undersøke om adjuvant behandling med cytostatika hos pasienter operert for brystkreft medfører reduksjon i VO_{2maks} og om trening eventuelt kan motvirke denne reduksjonen.

5.1.1 Hovedfunn

Pasientene i kontrollgruppen med cytostatikabehandling hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 20 % i VO_{2maks} , mens intervensjonsgruppen med tilsvarende behandling kun hadde en reduksjon på 7 % i VO_{2maks} målt seks måneder etter operasjon ($P=0,026$).

Pasientene i kontrollgruppen som fikk mindre krevende behandling (operasjon og eventuelt stråling) hadde ingen endring i VO_{2maks} mens intervensjonsgruppen med tilsvarende behandling hadde en økning på 9 % målt seks måneder etter operasjon ($P=0,376$).

5.2 Metodiske betraktninger

5.2.1 Studiedesign og forsøksprosedyre

Den foreliggende studie er en randomisert kontrollert studie og regnes som ”gull standarden” for å kunne få mest valide og reliable resultater om årsak og virkning (Thomas, Nelson, & Silverman, 2011). En av de største fordelene med en slik studie er at randomisering minimerer bias og balanserer både kjente og ukjente faktorer i de ulike gruppene. For at en RCT studie skal være god bør testpersonellet være blindet. Det vil si at de som samler inn og bearbeider data ikke vet hvilken gruppe deltakerne tilhører. Testlederne i foreliggende studie var ikke blindet i forhold til hvem som var i intervensjonsgruppen eller ikke. Dette kan føre til at testleder presser pasientene på tredemøllen i forskjellig grad ut fra gruppetilhørighet. Dette svekker intern validitet i studien og generaliserbarheten (Thomas et al., 2011). Studien benyttet seg av fire faste leger og fire faste testledere gjennom hele studieperioden. Dette må betraktes som en styrke, men det vil allikevel kunne være individuelle variasjoner i evne til motivering, spesielt ved belastning til utmattelse.

Under en belastningstest har testleder og lege ulike hjelpevariabler for å vurdere grad av anstrengelse og utmattelse hos deltakeren. Det kreves allikevel mye erfaring for å kunne motivere deltakeren til maksimal anstrengelse og ikke avslutte testen for tidlig. Flere pasienter hadde ikke presset seg hardt på flere år. For å motvirke dette, fikk pasientene en grundig forklaring over betydning av å bli sliten, samt at man benyttet BORG skala som en subjektiv vurdering av anstrengelsesgrad hos pasientene.

En intervensjonsperiode på 12 måneder er lengre enn samtlige tilsvarende rapporterte treningsstudier som pågår *under* brystkreftbehandling som varierer fra 8 uker til 6 måneder (Dolan et al., 2010; Kim et al., 2006; Schneider et al., 2007; Vincent et al., 2013). Etter grundig søk i litteraturen har man ikke funnet noen studier som både har en 12 måneders treningsintervensjon og direkte måling av VO_{2maks} . Fordeler med en så lang intervensjon er at man får følge pasientene både under og etter cytostatika og strålebehandlingen. En så lang intervensjon kan også være med på å endre livsstilen og øke nivået av fysisk aktivitet og trening hos deltakerne i intervensjonsgruppen også etter endt intervensjon. Man bedrer også grunnlaget for å studere effekten av treningsintervensjonen. Ulemper med en lang intervensjonsperiode kan være at deltakerne blir lei og oppmøte på treningen blir dårligere. Gjennom et helt år vil sjansen for et lavere oppmøte være større enn i en intervensjon som kun varer i 6 uker. «Drop-outs» i en RCT er for øvrig vanlig og forekommer i større eller mindre grad. I en studie som omhandler alvorlig syke pasienter, forventes større «drop-outs» enn i studier som inkluderer friske personer. I forhold til pasientgruppen i foreliggende studie er det få (kun 26 %) drop-outs».

5.2.2 Utvalg og representativitet

Gjennomsnittlig alder i foreliggende studie er 54,2 år. Dette gjør det til et representativt utvalg i forhold til forekomsten av brystkreft hos norske kvinner (figur 5) (Kreftregisteret, 2012). Videre har utvalget i studien stor variasjon i både alder og aerob kapasitet, noe som representerer virkeligheten og er en styrke ved studien.

De som samtykker til deltakelse i prosjekter som EBBA-II kan representere et utvalg som skiller seg fra den faktiske populasjonen man ønsker å undersøke, dette vil svekke den eksterne validiteten og generaliserbarheten (Thomas et al., 2011). Før pasientene ble inkludert i EBBA-II fikk de imidlertid grundig informasjon (se vedlegg 1) om

studiens hensikt og om sjansen for å havne i kontrollgruppen. Mange som velger å delta ønsker helst å delta i treningsgruppen. Hvis disse deltagerne kommer i kontrollgruppen kan de ha bli motivert til å trene på egenhånd. Dette kan føre til mindre forskjell mellom gruppene. Derfor er det også viktig å registrere i hvilken grad deltakerne i kontrollgruppen har utført fysisk aktivitet og trening. Dette er gjort i EBBA-II studien men tallene var ikke tilgjengelige for bruk i foreliggende oppgave.

5.2.3 Behandling av data

Uavhengig av randomisering ble deltakerne delt inn i to hovedgrupper; de som fikk mindre krevende behandling (kun operasjon eller operasjon og stråling) og de som fikk cytostatika (se figur 8). Hos pasientene som fikk tilleggsbehandling med cytostatika fikk også 86 % endokrin behandling og 75 % fikk strålebehandling. For å få best oversikt over behandlingsregimene og påvirkning av VO_{2maks} hadde den optimale inndelingen vært å inkludere en pasientgruppe som kun ble operert, men dette var ikke mulig på grunn av for få deltakere.

P-verdien er satt til $\leq 0,05$ i foreliggende studie, det vil si at sjansen for at funnene er tilfeldig er ≤ 5 av 100. Denne grenseverdien er brukt for å kontrollere mot type 1-feil. Å sette p-verdien til 0,05 eller 0,01 er akseptert i de aller fleste fagmiljøer (Thomas et al., 2011). Andre faktorer man må ta hensyn til er styrken til studien. Styrken i studien øker med antall deltakere. Ved et lite antall er det mindre sannsynlighet for at man finner en reel forskjell. Dette må tas hensyn til i foreliggende studie da utvalget i gruppene som er sammenliknet er < 10 . Med en $n=10$ vil det være 20 % sannsynlighet for å finne en reell forskjell mellom gruppene, hvis p-verdien er satt til 0,05 og "effect size" er satt til 0,5 (Thomas et al., 2011).

5.2.4 Protokoll og analysemetoder

Studien har benyttet belastningsundersøkelse på tredemølle med direkte måling av VO_{2maks} gjennom analyse av gassutveksling. Denne metoden regnes som "gullstandard" for bestemmelse av VO_{2maks} . Utstyret ble kalibrert for volum og gassutveksling hver dag forut for undersøkelsene for å sikre nøyaktige målinger.

Det ble benyttet en modifisert BALKE-protokoll som i hovedsak var gange på tredemølle med en progressiv økende helningsvinkel til utmattelse. Valget av

starthastigheter var basert på deltakernes kliniske tilstand, bakgrunn og fysiske form slik at testen skulle få en ønsket totallengde. Fordeler med denne protokollen er at gange er en kjent arbeidsform for alle og gir gode forutsetninger for at deltakerne kan presse seg uten å føle frykt for å snuble eller falle. Protokollen passer til både yngre og eldre og det er samme protokoll som brukes for å finne forventede verdier av VO_{2maks} i den norske befolkning (Edwardsen et al., 2013). En annen fordel er at de testes i noe de har trent på i intervensjonsgruppen, nemlig motbakkeintervaller. Dette gir gode forutsetninger for å se på effekt av treningsintervensjonen. Ulempene med bruk av tredemølle er at det kan bli mye støy på EKG-avlesningen og blodtrykksmåleren som kan føre til at testen blir avsluttet før VO_{2maks} er nådd.

5.2.5 Tidspunkt for testing

Første tidspunkt for datainnsamling var før operasjon, dette gir en unik mulighet til å se på hvordan arbeidskapasiteten påvirkes gjennom hele brystkreftbehandlingen. Til tross for omfattende litteratursøk har man ikke funnet noen andre studier som har målt VO_{2maks} før operasjon.

Deltakerne gjennomgikk en skreddersydd brystkreftbehandling basert på gjeldende behandlingsretningslinjer i Norge. En aggressiv krefttype krever en mer aggressiv og langvarig behandling. Dette medførte at den andre målingen utført etter seks måneder falt på forskjellige tidspunkt i behandlingsforløpet, noe som kan påvirke resultatene. For eksempel hadde enkelte pasienter nylig avsluttet kjemoterapi, og således kommet seg betraktelig forut for undersøkelsen, mens andre pasienter fremdeles var under behandling.

Tidspunktet for 6 måneders kontrollen ble ikke fulgt helt etter protokoll grunnet spesielle hendelser i pilotstudien. 24 % av pasientene gjennomførte denne testen etter 9 måneder og var dermed ferdig med cytostatikabehandling mens de fleste andre som fikk tilsvarende behandling var midt under kuren ved 6 måneders kontroll. Dette påvirker resultatene og kan tilsløre enda større forskjeller for de ulike gruppene som er analysert opp mot hverandre. Ved 12 måneders kontroll var alle ferdige med stråling og cytostatika.

Variasjon i når på året deltakerne ble testet kan også ha påvirket resultatene. I sommerferien (hele juli) var det opphold i den styrte gruppebaserte treningsintervensjonen. Pasientene skulle da trene på egenhånd. Dette kan ha påvirket resultatene da egentrening kan ha redusert intensitet og/eller mengde. I intervensjonsgruppen ble 5 av deltakerne (31 %) testet i midten og slutten av august ved 12 måneders kontroll.

5.3 Diskusjon av resultatene

Studien som presenteres her er oss bekjent den første som ser på hvordan arbeidskapasitet målt som VO_{2maks} påvirkes under brystkreftbehandling og effekt av trening på VO_{2maks} .

Et omfattende søk i litteraturen viser at det finnes 13 tidligere studier som har undersøkt VO_{2maks} hos kun brystkreftpasienter før og etter en treningsintervensjon (Brdareski et al., 2012; Dolan et al., 2010; Herrero et al., 2006; Hsieh et al., 2008; Kim et al., 2006; Musanti, 2012; Schneider et al., 2007; Vincent et al., 2013; Fillion et al., 2008; Courneya et al., 2003; Mehnert et al., 2011; Segal et al., 2001; MacVicar, Winningham, & Nickel, 1989). Av disse er det seks studier som ser på effekt av en treningsintervensjon under pågående adjuvant brystkreftbehandling (Dolan et al., 2010; Kim et al., 2006; Schneider et al., 2007; Vincent et al., 2013; Segal et al., 2001; MacVicar et al., 1989).

Det foreligger kun én studie som har sett på forskjellige behandlingsregimer og hvordan dette påvirker den kardiorespiratoriske kapasiteten ved trening (Hsieh et al., 2008). Studien har midlertidig indirekte målinger av VO_{2maks} , noe som er en klar metodologisk svakhet. Resultatene kan således ikke sammenlignes med funn fra foreliggende studie. I tillegg startet treningsintervensjonen etter endt adjuvant brystkreftbehandling i motsetning til foreliggende studie.

5.4 Maksimalt oksygenopptak før operasjon

Før operasjon hadde pasientene i foreliggende studie i gjennomsnitt en VO_{2maks} på 33, 1 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ (104 % av forventet), hvilket indikerer at brystkreftpasienter generelt har en normal kardiorespiratorisk form.

Av studier som er nærliggende å sammenligne seg med gjennomførte Jones et al. (2012) en tverrsnittstudie som viste en gjennomsnittlig VO_{2maks} på $18,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (69 % av forventet) hos 20 amerikanske kvinner (etter operasjon, før adjuvant terapi).

Foreliggende studie hadde gjennomsnittsalder på 54 år mens studien til Jones et al. (2012) hadde et gjennomsnitt på 55 år, dette er ikke stor nok forskjell til å forklare forskjellen. Tilsvarende lave tall vises i studien til Schneider et al. (2007) hvor 13 brystkreftpasienter med en gjennomsnittsalder på 54,9 år hadde VO_{2maks} på $22,5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Selv om det er få og små studier som har rapportert disse tallene kan det se ut til at norske brystkreftpasienter i foreliggende studie har betydelig høyere VO_{2maks} sammenlignet med samme pasientgruppe fra andre land. Det skal nevnes at denne studien utførte indirekte måling av VO_{2maks} , dette er en betydelig metodisk svakhet og gjør at studien ikke er sammenliknbar.

Det var stor variasjon innad i gruppene med en variasjon fra 20 til $50 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, hvilket tilsvarte 64 til 151 % av forventet verdi. Studien til Jones et al. (2012) oppgir et standardavvik på 20 % som viser at selv pasientene med høyest VO_{2maks} har lavere enn gjennomsnittlig VO_{2maks} i foreliggende studie. Vi kan også se at pasienten med lavest VO_{2maks} i foreliggende studie er på nivå med gjennomsnittet i studien til Jones et al. (2012).

Selv om det er få og små studier med betydelig metodiske svakheter som har rapportert disse tallene kan det allikevel se ut til at norske brystkreftpasienter i foreliggende studie har betydelig høyere VO_{2maks} sammenlignet med tilsvarende pasientgruppe fra andre land. Det kan være flere årsaker til at nydiagnostiserte norske kvinner er i bedre form enn hva man ser i andre vestlige land. Noe av forklaringen kan være at de har målt VO_{2maks} ved bruk av ergometersykkel slik det er gjort i studien til (Herrero et al., 2006; Vincent et al., 2013; Jones et al., 2012). Dette medfører 5-10 % lavere VO_{2maks} enn ved bruk av tredemølle. Dette utgjør ikke nok til å forklare forskjellene fra de tidligere studiene. En annen årsak kan forklares ved at de norske kvinnene i foreliggende studie har en lavere fettprosent. Gjennomsnittlig BMI i foreliggende studie var 24,4 mens Jones et al. (2012) rapporterer en gjennomsnittlig BMI på 29 og Schneider et al. (2007) rapporterer en BMI på 25,7. Noe av forskjellen i VO_{2maks} skyldes derfor at de norske kvinnene i gjennomsnitt har mindre fettmasse sammenlignet med kvinner fra andre land.

5.5 Behandlingsregime og endring av maksimalt oksygenopptak

5.5.1 Endring av maksimalt oksygenopptak i kontrollgruppen

Uten å ta hensyn til behandlingsregime hadde kontrollgruppen en signifikant reduksjon i VO_{2maks} fra før operasjon til 6 måneders kontroll på 12 % ($P=0,003$). Innad i kontrollgruppen var det imidlertid stor variasjon i endring av VO_{2maks} fra -46 % til +24%. Pasienter som fikk cytostatikabehandling hadde klart større reduksjon i VO_{2maks} etter seks måneder sammenlignet med de som ikke fikk cytostatika (-20 % vs +1 %, $P=0,001$).

Ut fra kriteriene for oppnådd VO_{2maks} (tabell 3) var det henholdsvis 87 % (før operasjon), 88 % (seks måneder) og 91 % (12 måneder) som oppfylte disse. Reduksjonen i VO_{2maks} ved seks måneder kan dermed ikke forklares ved at pasientene ikke klarte å presse seg på tredemøllestesten under behandling.

Som tidligere beskrevet i teorikapittelet påvirker cytostatika også friske celler og kan føre til en rekke bivirkninger som endrer oksygentransporten og tilgjengeligheten til oksygen i kroppen. Det er mange årsaker til reduksjon i oksygentransporten og dermed oksygentilgjengeligheten i muskelcellene (Schmitz, 2010; Anderson & Hacker, 2008; Schneider et al., 2007; Schmitz et al., 2012). Cytostatika og/eller stråling kan blant annet føre til pulmonal og kardial toksisitet, fatigue, smerter og anemi. Bivirkningene kan vare i dager, måneder og til og med flere år (Bower et al., 2000; Schneider et al., 2007). Alle faktorer som kan redusere oksygentilbudet og/eller energikilden vil ha betydning for organismens evne til å ta opp og forbruke oksygen, og dermed også påvirke evnen til å utføre et arbeid. Dersom pasientene mottar kombinasjonsbehandling av både stråling og cytostatika kan det se ut til at bivirkningene øker (Bower et al., 2000).

For å illustrere hvordan ulike bivirkninger kan påvirke oksygenopptaket kan man ta utgangspunkt i Fick's ligning som sier at VO_{2maks} er produktet av cardiac output (Q) og den arterieveenøse oksygendifferansen (Åstrand et al., 2003). Både reduksjon i Q og oksygeninnholdet i blodet påvirker oksygentilbudet ($DO_2 = \text{Delivery } O_2$).

Oksygentilbudet i organismen kan beregnes ut fra følgende likning (Filseth, 2009):

$$DO_2 = 1,34Hb \times (SaO_2 + l\text{\o}st O_2) \times Q$$

En endring i en eller flere av faktorene i denne likningen vil ha merkbare konsekvenser for oksygentilbudet og dermed også VO_{2maks} .

5.5.2 Anemi

Det er godt kjent at konsentrasjonen av Hb reduseres under behandling med cytostatika (Dolan et al., 2010; Steinmetz, 2012; Hickey, Francis, & Lehman, 2013). Dette var også tilfellet i foreliggende studie hvor pasientene som hadde mottatt tilleggsbehandling med cytostatika hadde en reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon på 9 % hvor 29 % av deltakerne utviklet en reell anemi etter 6 måneder. En del av økningen i VO_{2maks} fra 6 til 12 måneder i kontrollgruppen kan forklares ved at pasientene var ferdig med den tyngste behandlingen og de akutte bivirkningene av behandlingen har begynt å avta. Vi ser at Hb øker igjen etter 12 måneder, og ingen av pasientene i kontrollgruppen har anemi på dette tidspunktet. For å illustrere hvor mye et fall i Hb kan utgjøre for oksygentilbudet kan man sette tallene fra tabell 12 inn i ligningen for DO_2 . Pasientene som får tilleggsbehandling med cytostatika har 14,5 g/dl før operasjon og denne reduseres til 13,2 g/dL ved 6 måneder. Dette tilsvarer en reduksjon i DO_2 fra 1010 ml til 915 ml hvis man setter tallene inn i likningen (en reduksjon på 10 %) som vil påvirke VO_{2maks} i negativ retning. Alle pasientene som utviklet anemi hadde også en reduksjon i VO_{2maks} som varierte fra 8 % til 30 %, men det var ingen klar sammenheng mellom størst reduksjon i Hb og reduksjonen i VO_{2maks} . Det var også pasienter som hadde en økning i Hb men allikevel en reduksjon i VO_{2maks} . Da kan for eksempel redusert diffusjonskapasitet eller slagvolum være årsaken til reduksjonen.

5.5.3 Redusert lungefunksjon

Pasienter som mottar stråling og/eller kjemoterapi kan få skader på lungene som påvirker diffusjonskapasiteten i lungene og dermed oksygentilbudet (DO_2) i organismen (Movsas et al., 1997; Coppes & Luijk, 2010). Skader i lungevevet kan redusere SaO_2 vist i likningen for DO_2 . Dette kan redusere VO_{2maks} , og således være en av forklaringene på reduksjonen i VO_{2maks} etter 6 måneder. Kontrollgruppen i foreliggende studie viste en bedring i VO_{2maks} fra 6 til 12 måneder på 9 % ($P=0,01$). I foreliggende

studie er det enkelte pasienter som har fått en reduksjon i diffusjonskapasiteten men data på dette er ikke presentert i denne oppgaven.

Brockstein et al. (2000) undersøkte pulmonal toksisitet etter cytostatikabehandling hos 95 brystkreftpasienter og fant en forekomst hos 20 % av pasientene.

En studie fra Sverige som undersøkte pulmonal toksisitet på 34 brystkreftpasienter viste at 29 % hadde symptomer på pneumonitt etter stråling og cytostatika (i opptil ni måneder etter behandling). De radiologiske endringene var størst tre måneder etter strålebehandling og hos de fleste pasienter bedret dette seg ved 9 måneders målinger (Hernberg et al., 2002). Dette kan også være tilfellet i foreliggende studie og forklare noe av økningen hos kontrollgruppen fra 6 til 12 måneder.

5.5.4 Reduksjon i hjertets pumpekapasitet

Skader på hjertet (myokard) kan redusere pumpekapasiteten til hjertet (Q). I følge studien til Darby et al. (2013) opplevde 16 % av 2168 brystkreftpasienter en iskemisk hjertesykdom (0-4 år etter stråling). Cytostatika kan også skade myokard og prevalensen hos brystkreftpasienter kan være så høy som 33 % (Schmitz et al., 2012). Dette vil gi en nedsatt pumpeevne og videre nedsatt VO_{2maks} ut fra Fick's ligning.

Indirekte er O_2 pulsen et uttrykk for slagvolumet og kan således benyttes til å si noe om endringer i cardiac output. 6 måneder etter operasjon var det en reduksjon i O_2 pulsen på 8 % hos kontrollgruppen som mottok cytostatikabehandling. Intervensjonsgruppen med tilsvarende behandling opprettholdt O_2 pulsen. Dette kan indikere at slagvolumet hos kontrollgruppen har blitt redusert under behandling med cytostatika.

5.5.5 Tilgjengelighet av næringsstoffer

Hvis pasienten har redusert tilgang på næringsstoffer på grunn av kvalme, oppkast eller diaré vil dette tømme glykogenlagrene raskt og dermed ha en ytterligere negativ innvirkning på evnen til å omsette energi og således evne til å utføre et fysisk arbeid. Vi har ikke oversikt over størrelsen på glykogenlagrene til deltakerne i studien, så det er vanskelig å bekrefte i hvilken grad enkelte av pasientene er påvirket denne faktoren.

5.5.6 Oppsummering

Krevende brystkreftbehandling kan påvirke oksygentransporten ved endringer i muskelfunksjonen til brystveggen, hjertets pumpeevne, evnen til å frakte oksygen (konsentrasjon av Hb), tilgjengelighet av næringsstoffer (dårlig matlyst, oppkast og diaré) og oksygenmetningen (SaO_2) i blodet ved skader på lungevev. På denne måten kan man si at cytostatika og/eller strålebehandling kan påvirke alle ledd i oksygenkaskaden samt tilgang til næringsstoffer, og i verste fall redusere arbeidskapasiteten betraktelig. I foreliggende oppgave ser det ut til å være en kombinasjon av redusert hemoglobin og redusert slagvolum som førte til reduksjon i $\text{VO}_{2\text{maks}}$ med hele 20 % i kontrollgruppen hos pasientene som mottok cytostatika. For å opprettholde, vedlikeholde eller øke $\text{VO}_{2\text{maks}}$ må man derfor påvirke de fysiologiske faktorene i organismen ut fra Fick's ligning og ligningen for oksygentilbudet.

5.6 *Effekt av trening på maksimalt oksygenopptak under pågående behandling*

Resultatene i foreliggende studie viser at deltakerne i kontrollgruppen som mottok tyngst behandling reduserer $\text{VO}_{2\text{maks}}$ med hele 20 % mens de i intervensjonsgruppen med tilsvarende behandling kun reduserte $\text{VO}_{2\text{maks}}$ med 7 % ($P=0,026$). Pasienter i treningsgruppen som ikke mottok cytostatika økte derimot $\text{VO}_{2\text{maks}}$ fra før operasjon til etter 12 måneder med 8 %, mens deltakerne i kontrollgruppen i gjennomsnitt hadde en reduksjon på 4 % ($P=0,236$). I treningsgruppen var det ingen signifikant endring fra før operasjon til 6 måneders kontroll. Fra før operasjon til 12 måneders kontroll var det kun en liten økning innad i intervensjonsgruppen i $\text{VO}_{2\text{maks}}$, på henholdsvis 2 %. Det vil si ingen klinisk økning i arbeidskapasitet. Dette viser at intervensjonsgruppen i gjennomsnitt opprettholdt $\text{VO}_{2\text{maks}}$ under brystkreftbehandlingen. Det var for øvrig store individuelle forskjeller i endring i $\text{VO}_{2\text{maks}}$ fra -26 % til + 34 %. 60 % av deltakerne i intervensjonsgruppen hadde økt $\text{VO}_{2\text{maks}}$ ved 12 måneders kontroll. Tre av deltakerne som hadde reduksjon i $\text{VO}_{2\text{maks}}$ fra 6 til 12 måneders kontroll utførte imidlertid den tredje målingen etter en måned med opphold i den gruppebaserte treningen. Dette kan være en av forklaringene på hvorfor den gjennomsnittlige $\text{VO}_{2\text{maks}}$ i intervensjonsgruppen ikke hadde økt mer.

Som nevnt ble Hb konsentrasjonen redusert med 9 % hos pasienter som fikk tilleggsbehandling med cytostatika. Trening kan ikke beskytte mot anemi eller reduksjon i Hb, men regelmessig trening kan allikevel opprettholde VO_{2maks} ved å stimulere de andre faktorene i likningen for DO_2 . Dersom Hb reduseres må noen av de andre faktorene bedres for å vedlikeholde eller øke det maksimale oksygenopptaket. Cardiac output (Q) er produktet av hjertefrekvens og slagvolum og kan påvirkes av regelmessig trening (McArdle et al., 2007). Hjertefrekvensen er imidlertid ikke trenbar, så for å øke Q må slagvolumet bedres. En treningsintervensjon som stimulerer til økt slagvolum kan vedlikeholde eller eventuelt øke VO_{2maks} . En økning i maksimalt cardiac output som resultat av aerob trening er således den viktigste tilpasningen i den kardiiovaskulære funksjonen. Generelt gir en høyere intensitet større økning i slagvolum og VO_{2maks} (McArdle et al., 2007). Derfor er intervaller med høy intensitet en aktuell treningsform hvis målet er å øke VO_{2maks} . Det finnes ikke et fasitsvar på hvor lenge en treningsøkt burde vare eller hva som burde være totalt volum for å få en treningseffekt. Men det er en viss sammenheng mellom treningsvolum, intensitet og treningsfrekvens. Utbytte av treningen avhenger også av funksjonsnivået og for tidligere inaktive voksne ser det ut til at et dose-respons forhold eksisterer (McArdle et al., 2007). Studier som har undersøkt effekt av intervalltrening har vist at trening to ganger pr uke gir lignende økning i VO_{2maks} som trening fem ganger per uke (McArdle et al., 2007). Aerob eller anaerob trening fører også til en rekke andre fysiologiske adaptasjoner som kan øke VO_{2maks} . Herav kan nevnes en bedre utnyttelse av oksygenet i blodet, og kan være blant annet økt antall kapillærer i musklene og økt oksidativ kapasitet i muskelcellene (McArdle et al., 2007). Intervensjonsgruppen har mest sannsynlig økt cardiac output og bedret de perifere faktorene og har derfor vedlikeholdt sin VO_{2maks} til tross for at hemoglobinkonsentrasjonen er redusert.

Mellom intervensjon og kontrollgruppen var det signifikant forskjell i endring av relativ VO_{2maks} og absolutt VO_{2maks} fra før operasjon til 6 måneders kontroll. Relativ VO_{2maks} er avhengig av kroppsvekten og dette viser at endringen i VO_{2maks} ikke skyldes vektnedgang i intervensjonsgruppen.

5.6.1 Sammenlikning med tidligere studier

Etter søk i litteraturen er det ikke funnet tidligere studier som har sett på forskjell i endring av VO_{2maks} ut fra behandlingsregime under pågående behandling. Men det er én

studie som har sett på effekten av en treningsintervensjon hos pasienter som har gjennomgått ulik brystkreftbehandling (Hsieh et al., 2008). De fant i sin studie at pasienter som bare hadde fått kun operasjon fikk størst økning i VO_{2maks} med 23 % etter en 6 måneders intervensjon. Pasienter som mottok tilleggsbehandling med cytostatika hadde den laveste økningen i VO_{2maks} med 15 % hos pasienter som fikk cytostatika og 19 % hos pasienter som mottok både cytostatika og stråling. Treningsintervensjonen til Hsieh og medarbeidere bestod av to til tre 60 minutters treningsøkter per uke og inneholdt både styrketrening, aerob trening og uttøying, og er således svært lik innholdet intervensjonen i foreliggende studie.

Det er noen studier som har undersøkt effekt på VO_{2maks} fra før til etter trening hos brystkreftpasienter under behandling (Dolan et al., 2010; Schneider et al., 2007; Segal et al., 2001; Vincent et al., 2013; MacVicar et al., 1989).

Vincent et al. (2013) undersøkte treningseffekt hos 39 brystkreftpasienter under behandling med cytostatika hvor en treningsintervensjon på 12 uker med aerob trening 3 ganger i uken ga en signifikant økning på 15 % i VO_{2maks} . I denne studien ble målingene før intervensjon utført under cytostatikabehandling mens målingene etter intervensjonen ble utført etter endt cytostatikabehandling. En svakhet var at de ikke hadde noen kontrollgruppe. Noe av økningen i VO_{2maks} kan da skyldes læringseffekt og/eller bivirkningene fra brystkreftbehandlingen som avtar når behandlingen er over.

Studien til Segal et al. (2001) finner i likhet med foreliggende studie at brystkreftpasienter (n=83) som ikke mottar behandling med cytostatika kan øke VO_{2maks} med systematisk kontrollert trening, mens pasienter som mottar cytostatika kan redusere negative bivirkninger som påvirker den fysiske funksjonen.

Studien til Dolan et al. (2010) som ser på endring i VO_{2maks} hos 242 brystkreftpasienter finner også lignende resultater som i foreliggende studie, nemlig at intervensjonsgruppen med aerob trening opprettholder VO_{2maks} mens kontrollgruppen får en signifikant reduksjon.

MacVicar et al. (MacVicar et al., 1989) studerte VO_{2maks} hos 45 kvinner under adjuvant behandling med cytostatika før og etter en treningsintervensjon på 10 uker.

Intervensjonen bestod av veiledet aerob intervalltrening på ergometersykkel tre ganger per uke og de fant en gjennomsnittlig økning i VO_{2maks} på 40 % som var signifikant i forhold til kontrollgruppen.

Det er altså noe forskjellige funn i studiene noe som kan forklares ut fra flere årsaker blant annet store metodiske forskjeller. Dette gjelder blant annet tidspunkt for oppstart av intervensjonen under den pågående adjuvante behandlingen. I foreliggende studie hadde VO_{2maks} en signifikant økning igjen hos kontrollgruppen etter at den adjuvante behandlingen er avsluttet. Dermed kan noe av økningen i VO_{2maks} forklares av avtagende bivirkninger fra den adjuvante brystkreftbehandlingen og ikke nødvendigvis bare av en treningsintervensjon i tidligere studier. Dette gjelder spesielt i studier som ikke har kontrollgruppe.

En annen årsak til lavere VO_{2maks} kan være at pasienter som gjennomgår den mest krevende brystkreftbehandling kan tenkes og ikke klare å presse seg like hardt under trening, og dermed belaster hjertets slagvolum i mindre grad, slik at treningseffekten blir lavere. Dårlig ernæringsstatus, anemi, slapphet, nedsatt utholdenhet, svimmelhet, kortpusthet og hjertebank kan alle redusere evnen til å opprettholde tilstrekkelig arbeidsintensitet (Barni, Cabiddu, Guarneri, Lonati, & Petrelli, 2012; Evensen, 2013).

5.6.2 Oppsummering

Det var ikke forventet at pasientene i foreliggende studie skulle få en gjennomsnittlig signifikant økning av VO_{2maks} i intervensjonsgruppen, og det hadde de heller ikke. Men vi kan se en effekt både hos pasienter uten og hos pasienter med cytostatikabehandling. Pasientene i intervensjonsgruppen som ikke fikk tilleggsbehandling med cytostatika hadde en økning på 8 % i VO_{2maks} som er forskjellig fra kontrollgruppen som hadde en reduksjon på 4 % ved 12 måneders kontroll ($P=0,236$). I gruppen som fikk tilleggsbehandling med cytostatika så vi at treningen motvirker reduksjonen som kontrollgruppen har ved 6 måneders kontroll slik at de hadde en betydelig mindre reduksjon i VO_{2maks} under brystkreftbehandlingen.

5.7 Praktisk betydning

Resultatene fra foreliggende studie indikerer at brystkreftpasienter under aggressiv behandling kan vedlikeholde VO_{2maks} under brystkreftbehandlingen. Et stort fall i

VO_{2maks} kan påvirke livskvaliteten og øke forekomsten av fatigue hos brystkreftpasienter (Berger et al., 2012; Jones et al., 2011). Ved å trene under behandling kan brystkreftbehandlingen virke mindre belastende. Det at brystkreftpasienter gjennomgår en treningsintervensjon har flere positive effekter både fysiske og psykologiske. På lang sikt kan det derfor tenkes at trening kan bedre brystkreftprognosen ved å øke overlevelsesraten da VO_{2maks} har vist sammenheng med dødelighetsrate hos brystkreftpasienter (Herrero et al., 2006). Foreliggende studie har et lite utvalg og man må derfor tolke resultatene med varsomhet. Funnene er allikevel klinisk interessante og kan således være hypotese genererende for videre analyser når hovedstudien i EBBA II tar til.

5.8 Videre forskning

Det trengs flere og større studier som ser på hvordan VO_{2maks} påvirkes fra før brystkreftbehandlingen starter. Foreliggende studie var basert på pilotstudien forut for et større prosjekt- EBBA II studien. EBBA II studien vil omfatte langt flere brystkreftpasienter (omtrent 600 pasienter) og kan således i større grad verifisere eller falsifisere funn fra foreliggende studie. Ved å ha flere deltakere kan man også dele behandlingsgruppene inn i flere grupper relatert til behandlingen. Dette var ikke mulig i foreliggende studie på grunn av for få deltakere. Ved å undersøke dette kan man lettere veilede pasienter med hensyn til trening og rehabilitering. Dersom videre forskning med flere pasienter viser at trening er gunstig for brystkreftpasienter, også under pågående krevende behandling, så burde systematisk trening inkluderes i dagens brystkreftbehandling slik det er for hjertepasienter.

6. Konklusjon

Reduksjonen i $VO_{2\text{maks}}$ var avhengig av type tilleggsbehandling og behandling med cytostatika førte til størst reduksjon i $VO_{2\text{maks}}$ hos kontrollgruppen.

Systematisk trening synes å motvirke reduksjon og opprettholde $VO_{2\text{maks}}$ under brystkreftbehandling.

Videre studier med inklusjon av flere pasienter er nødvendig for endelig konklusjon.

Reference List

- Adami, H. O., Hunter, D., & Trichopoulos, D. (2002). *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press.
- Adamsen, L., Quist, M., Andersen, C., Moller, T., Herrstedt, J., Kronborg, D. et al. (2009). Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*, *339*, b3410.
- AICR (2007). *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR.
- American Cancer Society (2012). Breast Cancer.
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
 [On-line]. Available:
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>
- Anderson, N. J. & Hacker, E. D. (2008). Fatigue in women receiving intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: a review of contributing factors. *Clin.J.Oncol.Nurs.*, *12*, 445-454.
- Applefeld, M. M., Cole, J. F., Pollock, S. H., Sutton, F. J., Slawson, R. G., Singleton, R. T. et al. (1981). The late appearance of chronic pericardial disease in patients treated by radiotherapy for Hodgkin's disease. *Ann.Intern.Med.*, *94*, 338-341.
- Armstrong, H. F., Garber, C. E., & Bartels, M. N. (2012). Exercise testing parameters associated with post lung transplant mortality. *Respir.Physiol Neurobiol.*, *181*, 118-122.
- Åstrand, P. O., Rodahl, K., Dahl, H. A., & Strømme, S. B. (2003). *Textbook of Work Physiology - Physiological Bases of Exercise*. (4 ed.) USA: Human Kinetics.
- Bahr, R. r. (2008). *Aktivitetshåndboken*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Barni, S., Cabiddu, M., Guarneri, P., Lonati, V., & Petrelli, F. (2012). The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. *Oncologist.*, *17*, 715-724.
- Bassett, D. R., Jr. & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *32*, 70-84.

- Bennett, L. M. (1999). Breast cancer: genetic predisposition and exposure to radiation. *Mol.Carcinog.*, 26, 143-149.
- Berger, A. M., Gerber, L. H., & Mayer, D. K. (2012). Cancer-Related Fatigue. *Cancer*, 118, 2261-2269.
- Borg, G. (1998). *Borg`s perceived exertion and pain scales*. Human Kinetics, Champaign.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J.Clin.Oncol.*, 18, 743-753.
- Brdareski, Z., Djurovic, A., Susnjar, S., Zivotic-Vanovic, M., Ristic, A., Konstantinovic, L. et al. (2012). Effects of a short-term differently dosed aerobic exercise on maximum aerobic capacity in breast cancer survivors: a pilot study. *Vojnosanit.Pregl.*, 69, 237-242.
- Britt, K., Ashworth, A., & Smalley, M. (2007). Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr.Relat Cancer*, 14, 907-933.
- Brockstein, B. E., Smiley, C., Al-Sadir, J., & Williams, S. F. (2000). Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.*, 25, 885-894.
- Burnett, D., Kluding, P., Porter, C., Fabian, C., & Klemp, J. (2013). Cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *Springerplus.*, 2, 68.
- Campos, M. P., Hassan, B. J., Riechelmann, R., & Del, G. A. (2011). Cancer-related fatigue: a review. *Rev.Assoc.Med.Bras.*, 57, 211-219.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Rep*, 100, 126-131.
- Christensen, J. F., Andersen, J. L., Adamsen, L., Lindegaard, B., Mackey, A. L., Nielsen, R. H. et al. (2011). Progressive resistance training and cancer testis (PROTRACT) - efficacy of resistance training on muscle function, morphology and inflammatory profile in testicular cancer patients undergoing chemotherapy: design of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 11, 326.
- Coppes, R. P. & Luijk, P. v. (2010). Radiation-Induced disease. In P.Palange & A. Simonds (Eds.), *ERS handbook, Respiratory Medicine* (1 ed., pp. 304-305).
- Corn, B. W., Trock, B. J., & Goodman, R. L. (1990). Irradiation-related ischemic heart disease . *Journal of Clinical Oncology*, 8, 741-750.

Coronado, G. D., Beasley, J., & Livaudais, J. (2011). Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex.*, *53*, 440-447.

Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J.Clin.Oncol.*, *21*, 1660-1668.

Courneya, K. S., Mackey, J. R., & McKenzie, D. C. (2002). Exercise for Breast Cancer Survivors - Research Evidens and Clinical Guidelines. *Physician and Sportsmedicine* 30[8].

Ref Type: Abstract

Coyle, E. F., Martin, W. H., III, Sinacore, D. R., Joyner, M. J., Hagberg, J. M., & Holloszy, J. O. (1984). Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *J.Appl.Physiol*, *57*, 1857-1864.

Curigliano, G., Mayer, E. L., Burstein, H. J., Winer, E. P., & Goldhirsch, A. (2010). Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog.Cardiovasc.Dis.*, *53*, 94-104.

Dahl, O., Lehne, G., Baksaas, I., Kvaløy, S., & Christoffersen, T. (2009). *Cytostatikahåndboken*. (7 ed.) Oslo: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D. et al. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl.J.Med.*, *368*, 987-998.

Demark-Wahnefried, W., Platz, E. A., Ligibel, J. A., Blair, C. K., Courneya, K. S., Meyerhardt, J. A. et al. (2012). The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *21*, 1244-1259.

Dolan, L. B., Gelmon, K., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Segal, R. J., Lane, K. et al. (2010). Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *19*, 2826-2832.

Edvardsen, E., Hansen, B. H., Holme, I. M., Dyrstad, S. M., & Anderssen, S. A. (2013). Reference Values for Cardiorespiratory Response and Fitness on the treadmill in a 20-85-year-old Population. *Chest*.

Edvardsen, E., Hem, J. E., & Anderssen, S. A. (2013). End Criteria for reaching VO2max must be Strict and Adjusted to Sex and Age. Under review .

Ref Type: Abstract

- Enoksen, E. & Tjelta, L. I. (2004). *Utholdenhetstrening: Løping, sykling, langrenn*. Kristiansand: Høyskoleforlaget.
- Evensen, S. A. (2012). Anemi, Store Medisinske Leksikon. http://snl.no/.sml_artikkel/anemi .
- Ref Type: Online Source
- Evensen, S. A. (2013). Store Norske Leksikon, Anemi. http://snl.no/.sml_artikkel/anemi [On-line].
- Fillion, L., Gagnon, P., Leblond, F., Gelinas, C., Savard, J., Dupuis, R. et al. (2008). A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors. *Cancer Nurs.*, 31, 145-159.
- Filseth, O. M. (2009). *Kompendium i lungefysiologi for spesialistkandidater i anesthesiologi. Grunnkurs anesthesiologi*. Tromsø: Universitetet i Nord Norge.
- Finstad, S. E. (2012). *Body Composition, Estradiol, Insulin and Breast Cancer*. Faculty of Medicine, University of Oslo.
- Fong, D. Y. T., Ho, J. W. C., Hui, B. P., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S. K. et al. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Medical Journals*, 344, 1-14.
- Fosså, S. D., Loge, J. H., & Dahl, A. A. (2009). *Kreftoverlevere Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv*. Gyldendal Akademiske.
- Garabeli Cavalli Kluthcovsky, A. C., Urbanetz, A. A., de Carvalho, D. S., Pereira Maluf, E. M., Schlickmann Sylvestre, G. C., & Bonatto Hatschbach, S. B. (2012). Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support.Care Cancer*, 20, 1901-1909.
- Gaya, A. M. & Ashford, R. F. (2005). Cardiac complications of radiation therapy. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)*, 17, 153-159.
- Gjæver, P. (2008). *Lungesykdommer*. (2 ed.) Oslo: Universitetsforlaget.
- GLOBOCAN (2012). GLOBOCAN 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp> [On-line]. Available: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- Goethals, I., Dierckx, R., De, M. G., De, S. J., De, W. O., De, N. W. et al. (2003). The role of nuclear medicine in the prediction and detection of radiation-associated normal pulmonary and cardiac damage. *J.Nucl.Med.*, 44, 1531-1539.

- Goodwin, P. J., Ennis, M., Pritchard, K. I., Trudeau, M. E., Koo, J., Madarnas, Y. et al. (2002). Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J.Clin.Oncol.*, 20, 42-51.
- Goodwin, P. J., Ennis, M., Pritchard, K. I., Trudeau, M. E., Koo, J., Taylor, S. K. et al. (2012). Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J.Clin.Oncol.*, 30, 164-171.
- Griffith, K., Wenzel, J., Shang, J., Thompson, C., Stewart, K., & Mock, V. (2009). Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer*, 115, 4874-4884.
- Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., & Huber, J. C. (2002). Production and actions of estrogens. *N.Engl.J.Med.*, 346, 340-352.
- Hawkins, S. & Wiswell, R. (2003). Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med.*, 33, 877-888.
- Hayes, S. C., Reul-Hirche, H., & Turner, J. (2009). Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 41, 483-489.
- Hernberg, M., Virkkunen, P., Maasilta, P., Keyrilainen, J., Blomqvist, C., Bergh, J. et al. (2002). Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 52, 128-136.
- Herrero, F., Balmer, J., San Juan, A. F., Foster, C., Fleck, S. J., Perez, M. et al. (2006). Is cardiorespiratory fitness related to quality of life in survivors of breast cancer? *J.Strength.Cond.Res*, 20, 535-540.
- Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Perez, M., Canete, S. et al. (2006). Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int.J.Sports Med.*, 27, 573-580.
- Hickey, B. E., Francis, D. P., & Lehman, M. (2013). Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 4, CD005212.
- Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Hydock, D. S., Carter, S. D., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2008). Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncol.Nurs.Forum*, 35, 909-915.

- Irvin, W., Muss, H. B., & Mayer, D. K. (2011). Symptom Management in Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*, *16*, 1203-1214.
- Ithimakin, S. & Srimuninnimit, V. (2009). Cancer anemia survey in Division of Medical Oncology at Siriraj Hospital (CAS). *J.Med.Assoc.Thai.*, *92 Suppl 2*, S110-S118.
- Iversen, A., Thune, I., McTiernan, A., Emaus, A., Finstad, S. E., Flote, V. et al. (2011). Ovarian hormones and reproductive risk factors for breast cancer in premenopausal women: the Norwegian EBBA-I study. *Hum.Reprod.*, *26*, 1519-1529.
- Jacobsen, D., Kjeldsen, S. E., Ingvaldsen, B., Buanes, T., & Røise, O. (2001). *Sykdomslære: indremedisin, kirurgi og anestesi*. Oslo: Gyldendal akademiske.
- Jensen, C. (2011). Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated left-sided breast cancer utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance.
https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p_document_id=130908&p_parent_id=130958&_ikbLanguageCode=n [On-line].
- Jones, L. W., Scott, J. M., Liang, Y., Pituskin, E. N., Battaglini, C. N., Hornsby, W. E. et al. (2011). Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *The Oncologist*, *16*, 112-120.
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Muss, H. B., Pituskin, E. N., Scott, J. M. et al. (2012). Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J.Clin.Oncol.*, *30*, 2530-2537.
- Jones, L. W., Peppercorn, J., Scott, J. M., & Battaglini, C. N. (2010). Exercise Therapy in the Management of Solid Tumors. *Current Treatment Options in Oncology*, *11*, 45-58.
- Kåresen, R. & Wist, E. (2009). Svulster i mammae. In *Krefsykdommer - en basisbok for helsepersonell* (pp. 267-295). Oslo: Gyldendal.
- Kåresen, R. & Wist, E. (2009). Svulster i mammae. In *Krefsykdommer - en basisbok for helsepersonell* (pp. 267-295). Oslo: Gyldendal.
- Kilbreath, S. L., Refshauge, K. M., Beith, J. M., Ward, L. C., Lee, M., Simpson, J. M. et al. (2012). Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.*, *133*, 667-676.

- Kim, C. J., Kang, D. H., Smith, B. A., & Landers, K. A. (2006). Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nurs.*, 29, 156-165.
- King, D. S., Baldus, P. J., Sharp, R. L., Kesl, L. D., Feltmeyer, T. L., & Riddle, M. S. (1995). Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J.Appl.Physiol*, 78, 17-22.
- Kreftregisteret. (2012). Kreftregisteret. <http://www.kreftregisteret.no/> .
Ref Type: Online Source
- Kushi, L. H., Byers, T., Doyle, C., Bandera, E. V., McCullough, M., McTiernan, A. et al. (2006). American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J.Clin.*, 56, 254-281.
- Maccio, A. & Madeddu, C. (2011). Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *ScientificWorldJournal.*, 11, 2020-2036.
- MacVicar, M. G., Winningham, M. L., & Nickel, J. L. (1989). Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs.Res*, 38, 348-351.
- Manir, K. S., Bhadra, K., Kumar, G., Manna, A., Patra, N. B., & Sarkar, S. K. (2012). Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J.Palliat.Care*, 18, 109-116.
- Manir, K. S., Bhadra, K., Kumar, G., Manna, A., Patra, N. B., & Sarkar, S. K. (2012). Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J.Palliat.Care*, 18, 109-116.
- McAllister, R. M. & Terjung, R. L. (1990). Acute inhibition of respiratory capacity of muscle reduces peak oxygen consumption. *Am.J.Physiol*, 259, C889-C896.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2007). *Exercise Physiology: Nutrition, energy and human performance*. (6th ed.) USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- McCully, K. K., Natelson, B. H., Iotti, S., Sisto, S., & Leigh, J. S., Jr. (1996). Reduced oxidative muscle metabolism in chronic fatigue syndrome. *Muscle Nerve*, 19, 621-625.
- McNeely, M. L., Campbell, K. L., Rowe, B. H., Klassen, T. P., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2006). Effects on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 175, 34-41.

- Mehnert, A., Veers, S., Howaldt, D., Braumann, K. M., Koch, U., & Schulz, K. H. (2011). Effects of a physical exercise rehabilitation group program on anxiety, depression, body image, and health-related quality of life among breast cancer patients. *Onkologie*, *34*, 248-253.
- Movsas, B., Raffin, T. A., Epstein, A. H., & Link, C. J. Jr. (1997). Pulmonary radiation injury. *Chest*, *111*, 1061-1076.
- Musanti, R. (2012). A study of exercise modality and physical self-esteem in breast cancer survivors. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *44*, 352-361.
- Neilson, H. K., Friedenreich, C. M., Brockton, N. T., & Millikan, R. C. (2009). Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *18*, 11-27.
- Newton, R. U. & Galvao, D. A. (2008). Exercise in prevention and management of cancer. *Curr.Treat.Options Oncol.*, *9*, 135-146.
- Nikander, R., Sievanen, H., Ojala, K., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Palva, T., Blomqvist, C. et al. (2012). Effect of exercise on bone structural traits, physical performance and body composition in breast cancer patients--a 12-month RCT. *J.Musculoskelet.Neuromuscul.Interact.*, *12*, 127-135.
- Nikander, R., Sievanen, H., Ojala, K., Oivanen, T., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., & Saarto, T. (2007). Effect of a vigorous aerobic regimen on physical performance in breast cancer patients - a randomized controlled pilot trial. *Acta Oncol.*, *46*, 181-186.
- Norsk helseinformatikk (2013). Hjerteposebetennelse - perikarditt.
<http://nhi.no/sykdommer/hjerte-kar/ulike-sykdommer/hjerteposebetennelse-perikarditt-11893.html?page=2> [On-line].
- Oncolex (2012). Oncolex. Oppslagsverk for diagnostikk og behandling av kreft.
<http://oncolex.no/> [On-line].
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I. et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.*, *353*, 1659-1672.
- Quist, M., Rorth, M., Zacho, M., Andersen, C., Moeller, T., Midtgaard, J. et al. (2006). High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. *Scand.J.Med.Sci.Sports*, *16*, 349-357.

- Reichman, M. E., Judd, J. T., Longcope, C., Schatzkin, A., Clevidence, B. A., Nair, P. P. et al. (1993). Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J.Natl.Cancer Inst.*, 85, 722-727.
- Saarto, T., Penttinen, H. M., Sievanen, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Hakamies-Blomqvist, L., Nikander, R. et al. (2012). Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res*, 32, 3875-3884.
- Sagen, Å., Kåresen, R., & Risberg, M. A. (2009). Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncologica*, 48, 1102-1110.
- Sanchez-Lara, K., Ugalde-Morales, E., Motola-Kuba, D., & Green, D. (2012). Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. *Br.J.Nutr.*, 1-4.
- Schmitz, K. H. (2010). Balancing lymphedema risk: exercise versus deconditioning for breast cancer survivors. *Exerc.Sport Sci.Rev.*, 38, 17-24.
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M. et al. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 42, 1409-1426.
- Schmitz, K. H., Prosnitz, R. G., Schwartz, A. L., & Carver, J. R. (2012). Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer*, 118, 2270-2276.
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Effects of Supervised Exercise Training on Cardiopulmonary Function and Fatigue in Breast Cancer Survivors During and After Treatment. *American Cancer Society*, 110, 918-925.
- Scholzen, T. & Gerdes, J. (2000). The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J.Cell Physiol*, 182, 311-322.
- Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J. et al. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J.Clin.Oncol.*, 19, 657-665.
- Semb, K. A. & Jakobsen, E. (2003). Kardiovaskulære bivirkninger av cytostatika. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*, 123, 44-45.

- Shin, A., Song, Y. M., Yoo, K. Y., & Sung, J. (2011). Menstrual factors and cancer risk among Korean women. *Int.J.Epidemiol.*, 40, 1261-1268.
- Snyder, L. S. & Hertz, M. I. (1988). Cytotoxic drug-induced lung injury. *Semin Respir Infect*, 3, 217-228.
- Speck, R. M., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J.Cancer Surviv.*, 4, 87-100.
- Steinmetz, H. T. (2012). The role of intravenous iron in the treatment of anemia in cancer patients. *Ther.Adv.Hematol.*, 3, 177-191.
- Stone, P. C. & Minton, O. (2008). Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer*, 44, 1094-1104.
- Store Norske leksikon (2013). Store Norske Leksikon.
http://snl.no/sml_artikkel/kl%C3%B8e [On-line].
- Thomas, J. R., Nelson, J. K., & Silverman, S. J. (2011). *Research Methods in Physical Activity*. (6th ed.) USA: Human Kinetics.
- Thorsen, L., Skovlund, E., Stromme, S. B., Hornslien, K., Dahl, A. A., & Fossa, S. D. (2005). Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J.Clin.Oncol.*, 23, 2378-2388.
- Thune, I. (2008). Kreft. In *Aktivitetshåndboka* (pp. 359-373). Oslo: Helsedirektoratet.
- Tisdale, M. J. (2000). Catabolism of skeletal muscle proteins and its reversal in cancer cachexia. *Nestle.Nutr.Workshop Ser.Clin.Perform.Programme.*, 4, 135-143.
- Tretli, S. (2009). Risikofaktorer og forebygging. In R.Kåresen & E. Wist (Eds.), *Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell* (pp. 36-42). Oslo: Gyldendal.
- Vacheron, A., Heulin, A., Metzger, J. P., Baubion, N., Le, P. C., Delage, F. et al. (1983). [Cardiac complications of radiotherapy]. *Ann.Cardiol.Angeiol.(Paris)*, 32, 465-472.
- Villarini, A., Pasanisi, P., Raimondi, M., Gargano, G., Bruno, E., Morelli, D. et al. (2012). Preventing weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer: a dietary intervention study. *Breast Cancer Res Treat.*, 135, 581-589.
- Vincent, F., Labourey, J. L., Leobon, S., Antonini, M. T., Lavau-Denes, S., & Tubiana-Mathieu, N. (2013). Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur.J.Phys.Rehabil.Med.*

- Wart, H. V., Stuiver, M. M., Harten, W. H. V., Sonke, G. S., & Aaronson, N. K. (2010). Design og the Physical exercise during Adjuvant Chemotherapy Effectiveness Study (PACES): A randomized controlled trial to evaluate effectiveness and cost-effectiveness of physical exercise in improving physical fitness and reducing fatigue. *BMC Cancer*, 10.
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp, B. J. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation. Including pathophysiology and clinical applications*. (4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Widmaier, E. P. & Strang, K. T. (2006). *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. (10th ed.) New York: MC Graw Hill.
- www.nbcbg.no. (2012). Norsk bryst cancer gruppe.
Ref Type: Online Source
- Zoeller, R. F. (2008). Gender differences in cardiorespiratory fitness with advancing age: Is the age-associated decline in VO₂max more rapid in men and do older women respond differently to exercise? *American Journal of Lifestyle Medicine*, 2, 492-499.

Vedlegg 1. Informasjonsskriv og samtykkerklæring

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet *”Energi Balanse og Brystkreft Aspekter”* EBBA-II-studien

Bakgrunn

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å se på hvilken betydning fysisk aktivitet og metabolsk profil har å si for brystkreftbehandling. Vår kunnskap om brystkreftsykdommen blir stadig bedre, og nye og mer effektive behandlingsopplegg tas i bruk. Imidlertid er moderne brystkreftbehandling ofte krevende og kan gi bivirkninger som vektoppgang og redusert fysisk aktivitet. Vi vet ikke om fysisk aktivitet og vektoppgang rett etter diagnose kan innvirke på evnen til å tåle langvarige behandlingsopplegg. Dersom du er i alderen 35-75 år og nylig har fått diagnosen brystkreft ved OUS, Ullevål, vil vi spørre deg om å delta i undersøkelsen. Oslo universitetssykehus er ansvarlig for studien.

Hva innebærer studien?

Dette er en pilotstudie der vi ønsker å inkludere 60 kvinner i alderen 35-75 år som nylig har fått diagnostisert brystkreft (30 i kontroll-gruppen, 30 i fysisk aktivitet intervensjonsgruppen). De som velges ut til aktivitetsgruppen vil få ett tilrettelagt fysisk aktivitetsopplegg gjennom 12 måneder tilpasset deltagende kvinner i tillegg til vanlig behandlingsopplegg. Aktiviteten består av utendørs aktivitetsøkter, ledet av fysioterapeuter 60 min x 2 ganger per uke. Deltageren må i tillegg utføre fysisk aktivitet hjemme, minst en gang i uken, i minimum 30 minutter. Dette vil registreres. Kontrollgruppen kan være så mye fysisk aktiv de vil, men mottar kun standard oppfølging. Begge grupper vil gjennomføre fysiske tester, fylle ut spørreskjema, ta blodprøver, få målt kroppssammensetning, ta urinprøver og spyttprøver, utføre aktivitetsregistrering og føre kostholdsdagbok i løpet av studien. Deltagelse i EBBA-II studien vil medføre ekstra oppfølging både for deg som pasient over 10 år og merarbeid for Avdeling for kreftbehandling, OUS, Ullevål, men vil også kreve mer av din tid og innsats i løpet av studieperioden.

Mulige fordeler og ulemper

Vi vet ennå ikke om fysisk aktivitet under behandling er gunstig for brystkreftpasienter. Dersom en slik studie viser at fysisk aktivitet under behandling er gunstig og påvirker metabolsk profil av betydning for tilbakefall av sykdommen, så burde fysisk aktivitet bli en naturlig del av brystkreftbehandlingen. Det er ikke sikkert at du vil ikke ha noen spesielle fordeler av studien, men erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnose.

Forskningsbiobank

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

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til St. Olavs Hospital, Trondheim, Helse Midt Norge og med internasjonale samarbeidende forskere i utlandet. Side 2 av 3

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Opplysningene du gir kan senere bli sammenholdt med informasjon fra andre offentlige helseregistre (Kreftregisteret og Fødselsregistret) etter gjeldende regler som Datatilsynet og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk gir. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet i år 2025.

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

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

Informasjon

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

Finansiering

Studien er finansiert gjennom midler fra Oslo Universitetssykehus, Forskningsrådet, Kreftforeningen, Stiftelsen Helse og Rehabilitering, Sanitetskvinnene. Ytterligere støtte fra legater og andre institusjoner kan senere bli aktuelt. Side 3 av 3

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-

(Signert, rolle i studien, dato)

Vedlegg 2 Godkjenning fra Regional etisk komité



Region:
REK sør-øst A

Saksbehandler: Jørgen Hardang
Telefon: 22845516

Vår dato:
31.05.2011
Deres dato:

Vår referanse:
2011/500
Deres referanse:

Overlege dr.med Inger Thune
Oslo universitetssykehus HF
0407 Oslo

2011/500a EBBA-II

Prosjektleder: Overlege dr. med Inger Thune

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF

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

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

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

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

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

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

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

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

Besøksadresse:
Gullhaug torg 4A
0484 Oslo

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

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



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

Komiteens vurdering

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

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

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

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

Vedtak:

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

Vilkåret ble vedtatt mot en stemme.

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

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

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

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

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)
professor dr. med.
leder

Jørgen Hardang
Jørgen Hardang
seniorrådgiver


Kopi: Oslo universitetssykehus HF: oushfdlgodkjenning@ous-hf.no

Besøksadresse:
Gullhaug torg 4A
0484 Oslo

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

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

Vedlegg 3 Tidsskjema

 Tidsskjema for deltagelse		
Tidsskjema -	Pasienten	Kommentar
Dag x-1	Informasjon/invitasjon til deltagelse	Studiesykepleier deler ut infohefte + evt. ringer pasienten
Dag x-2-8	Samtykkeerklæring	Lege/studiesykepleier
	Baselinetester BT/puls/Høyde/vekt/WC/HC Spørreskjemaer; a) Generelt/medisinsk bakgrunn b) Kosthold-FFQ c) Livskvalitet x 3 DEXA scan + Aktivitetstest. Funksjonstest	Lege Studiesykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiologi
	Fastende: Blodprøver, urinprøve	Dersom blodprøver tas etter aktivitetstest må det gå minimum 48t.
Operasjon (Dag 0)	Operasjon	Operasjon
Dag 10+/-2 dager	Akselerometer- 7 dager Aktivitetsskjema Kostdagbok – 7 dager	Kostdagbok og akselerometer samkjøres. Ringe ang kostdagbok dag 2/7
Dag 10+/-2 + 7 dager	Randomisering	Studiesykepleier
Dag 21-28	Individuell time med fysioterapeut Intervensjonstart	Fysioterapeut
Dag 28	Alle skal ha startet med intervensjon	Lege/fysioterapeut besøk hver 4.uke
3 måneder	Telefonsamtale fra EBBA	Studiesykepleier
6 måneder	6 måneds kontroll	
+/- 2 uker fra randomiseringsdag	Visitt dag 1: Aktivitets- og funksjons us DEXAscan	Lege Studiesykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiologi
	Visitt dag 2: F-blodprøver, urinprøve. BT/puls/Høyde/vekt/WC/HC Spørreskjemaer Kostdagbok – 7 dager og FFQ Akselerometer – 7 dager	Dersom pasienten er under cellegiftbehandling må blodprøvene tas i 2 foregående dager før kur.
	Visitt dag 3: Innlevering skjemaer + actigraf	Studiesykepleier
12 måneder	12 måneders kontroll	
+/- 2 uker fra randomiseringsdag	Visitt dag 1: Aktivitets- og funksjons us. DEXAscan	Lege Studiesykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiologi
	Visitt dag 2: F-blodprøver, urinprøve. BT/puls/Høyde/vekt/WC/HC Spørreskjemaer Kostdagbok – 7 dager og FFQ Akselerometer – 7 dager	Kommentar blodprøver – se 6 mnd.
	Visitt dag 3: Innlevering skjemaer	Studiesykepleier
	Intervensjon avsluttes	Kontroll år 2,3,4,5 og 10

