

Mari Nilssen

Aktivitetsnivå (akselerometer), overvekt og maksimalt oksygenopptak blant brystkreftpasienter under behandling

En delstudie av EBBA-II studien (NBCG 14), Oslo Universitetssykehus

Masteroppgave i idrettsvitenskap

Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2014

Abstract

Background: Many breast cancer patients reduce their physical activity (PA) level after breast cancer diagnoses. A further decline in PA level is observed in overweight women and patients receiving chemotherapy. However, the knowledge is unfortunately based on self-reported methods such as questionnaires. There is therefore a lack of objective measurements on PA in breast cancer patients during treatment. A decline in maximal oxygen consumption ($VO_{2\max}$) is also observed in breast cancer patients.

Purpose: The overall aim of this study is to investigate if an exercise intervention has an impact on the PA level in breast cancer patients during treatment. Additionally, this thesis will highlight if the overweight women have a lower PA level compared to the women with normal weight, and if the breast cancer patients who are receiving chemotherapy have a lower PA level than the patients receiving other treatments. This thesis will also investigate if the PA level in breast cancer patients is associated with $VO_{2\max}$.

Patients and methods: Sixty newly diagnosed breast cancer patients (Stage I-II), aged between 35-75 years old, participated in a pilot study, Energy Balance Breast Cancer Aspects (EBBA-II) at Oslo University Hospital during 2011-2013. The breast cancer patients were randomized to an intervention or a control-group after surgery. The exercise intervention consisted of a group-based endurance- and strength-training program with physiotherapists, for 60 minutes twice a week for twelve months. In addition, the patients were asked to complete 60 minutes of self-imposed exercise per week. The control-group followed standard care. The PA level was obtained using accelerometers, for eight consecutive days, three times during the intervention: ten days postoperative, following six- and twelve months after. Body mass index, body fat (%) measured by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) and $VO_{2\max}$ determined through an exercise test on a treadmill, were obtained preoperative, six and twelve months after surgery.

Results: 55 % of the breast cancer patients in the intervention group fulfilled the PA recommendations of 30 minutes per day (min/day) of moderate-vigorous intensity at baseline, and respectively 76 % met the criteria in the control group. The PA level

between the intervention- and control group showed no significant differences in counts per minutes, steps per day or in moderate-vigorous PA and total PA (min/day) at six- and twelve months. Breast cancer patients who participated in an exercise intervention showed an increase in vigorous PA with 2.8 min/day (165 %) from baseline to six months ($p=0.010$). No significant increases were observed in the other PA measurements.

Those women, who were classed as overweight, had no significant differences in PA level compared to the women with normal weight. The breast cancer patients who received chemotherapy, showed no differences in PA level compared to the patients who received other forms of treatment. PA level was positively associated with $VO_{2\max}$. The strongest association was observed in vigorous PA at six months in the intervention-group ($\beta=2.06$, CI 0.75, 3.37, $p=0.004$).

Conclusion: No differences in PA level were observed between the intervention- and the control group at six- and twelve months postoperative. However, breast cancer patients in the exercise intervention, showed an increase in vigorous PA (min/day) from baseline to six months, unlike the control group. No differences in PA level were found between overweight and normal weight women, and between breast cancer patients who received chemotherapy and other treatments. PA level was positively associated with $VO_{2\max}$.

Keywords: Physical activity, breast cancer patients, accelerometer, maximal oxygen consumption, body composition, body mass index

Sammendrag

Bakgrunn: Mange brystkreftpasienter rapporterer redusert og lavt fysisk aktivitetsnivå etter at de har fått påvist brystkreft. En ytterligere reduksjon er observert hos kvinner som er overvektige, og hos brystkreftpasienter som behandles med kjemoterapi. De fleste studiene har imidlertid benyttet subjektive målemetoder i form av spørreskjema, og det er således manglende kunnskap om objektivt målt fysisk aktivitet (FA) postoperativt under adjuvant behandling. I tillegg til redusert aktivitetsnivå, er det også vist at brystkreftbehandling kan gi en merkbar reduksjon i maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$).

Hensikt: Hovedhensikten er å undersøke om en treningsintervensjon kan øke aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter under pågående behandling. I tillegg vil det bli studert om overvektige brystkreftpasienter har et lavere aktivitetsnivå enn de normalvektige, om aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter som gjennomgår kjemoterapi er lavere enn de som mottar annen behandling og om det er en sammenheng mellom aktivitetsnivå og $VO_{2\text{ maks}}$ hos brystkreftpasienter.

Materiale og metode: I perioden 2011 - 2013 deltok 60 nydiagnostiserte brystkreftpasienter (Stadium I og II) i alderen 35-75 år ved Oslo Universitetssykehus i en pilotstudie, Energi Balanse og Brystkreft Aspekter (EBBA-II). Etter operasjon ble brystkreftpasientene randomisert til en intervensjonsgruppe eller en kontrollgruppe. Intervensjonen bestod av 60 minutters gruppebasert trening instruert av fysioterapeuter to ganger per uke, samt egentrening på minimum 60 minutter per uke i totalt tolv måneder. Kontrollgruppen mottok standard oppfølging. Aktivitetsnivået ble målt med akselerometer hos alle pasientene i åtte sammenhengende dager postoperativt, og etter seks- og tolv måneder. Kroppsmasseindeks (KMI), fettmasse målt via Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) og direkte måling av $VO_{2\text{ maks}}$ på tredemølle ble undersøkt preoperativt, samt seks- og tolv måneder postoperativt.

Resultater: Deltagende brystkreftpasienter oppfylte anbefalingene for FA på 30 minutter per dag (min/dag) med moderat-høy intensitet med henholdsvis 55 % i intervensjonsgruppen og 76 % i kontrollgruppen ved baseline. Det var ingen forskjeller i aktivitetsnivå (telling per minutt, skritt per dag og i FA med moderat-høy intensitet

og total FA (min/dag)) mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved seks- og tolv måneder postoperativt. Brystkreftpasientene innad i treningsintervensjonen økte FA på høy intensitet med 2.8 min/dag (165 %) fra baseline til seks måneder ($p=0.010$). Ingen økning ble funnet i de andre aktivitetsmålingene. De overvektige brystkreftpasientene hadde ikke et signifikant lavere aktivitetsnivå enn de normalvektige, og brystkreftpasientene som ble behandlet for kjemoterapi viste ingen signifikante forskjeller i forhold til de som fikk annen behandling. Det var en positiv lineær sammenheng mellom aktivitetsnivå og $VO_{2\text{ maks}}$, der den sterkeste sammenheng ble funnet i intervensjonsgruppen med høy intensitet (min/dag) ved seks måneder ($\beta=2.06$, CI: 0.75, 3.37, $p=0.004$).

Konklusjon: Det var ingen forskjeller i aktivitetsnivå mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved seks- og tolv måneder postoperativt. Brystkreftpasientene som deltok i treningsintervensjonen økte imidlertid sitt aktivitetsnivå i FA med høy intensitet (min/dag) fra baseline til seks måneder, i motsetning til kontrollgruppen. Ingen forskjeller i aktivitetsnivå ble funnet mellom overvektige og normalvektige, samt brystkreftpasientene som mottok kjemoterapi og ikke. Aktivitetsnivå hadde en positiv lineær sammenheng med $VO_{2\text{ maks}}$.

Nøkkelord: Fysisk aktivitet, brystkreftpasienter, akselerometer, maksimalt oksygenopptak, kroppssammensetning, kroppsmasseindeks

Innhold

Abstract	3
Sammendrag	5
Innhold	7
Forord	9
1. Introduksjon	10
1.1 Problemstilling	12
1.2 Begrepsavklaring	13
2. Teori	14
2.1 Fysisk aktivitet	14
2.1.1 Anbefalinger for fysisk aktivitet	14
2.1.2 Målemetoder for fysisk aktivitet.....	15
2.1.3 Målemetode for maksimalt oksygenopptak	21
2.2 Brystkreft og fysisk aktivitet	23
2.2.1 Risikofaktorer	25
2.2.2 Behandling.....	27
2.2.3 Mulige helseeffekter av fysisk aktivitet på brystkreftprognose	31
2.2.4 Aktivitetsnivå hos brystkreftpasienter	35
2.2.5 Maksimalt oksygenopptak hos normalbefolkningen og brystkreftpasienter	37
3. Metode	39
3.1 Studiepopulasjon.....	39
3.2 Studiedesign.....	40
3.3 Treningsintervensjonen	42
3.4 Målemetoder	43
3.4.1 Måling av fysisk aktivitet	43
3.4.2 Klassifisering av vektstatus	44
3.4.3 Måling av kroppssammensetning	44
3.4.4 Måling av maksimalt oksygenopptak	44
3.4.5 Behandling av akselerometerdata	45
3.5 Statistiske analyser	46
3.6 Etikk.....	46
4. Resultater	47
4.1 Studiepopulasjon.....	47

4.2	Aktivitetsnivå (akselerometer) i intervensjons- og kontrollgruppen	48
4.3	Aktivitetsnivå og overvekt.....	49
4.3.1	Kropps masseindeks	49
4.3.2	Total fettmasse.....	51
4.4	Aktivitetsnivå og adjuvant behandling	53
4.5	Aktivitetsnivå og maksimalt oksygenopptak.....	54
5.	Diskusjon	56
5.1	Hovedfunn	56
5.2	Metodiske vurderinger	56
5.2.1	Studiepopulasjon	56
5.2.2	Studiedesign og prosedyre.....	58
5.2.3	Diskusjon av akselerometermåling på aktivitetsnivå.....	60
5.2.4	Diskusjon av DXA målinger på fettmasse.....	63
5.2.5	Diskusjon av kropps masseindeks	63
5.2.6	Diskusjon av CPET måling på $VO_{2\text{ maks}}$	63
5.3	Diskusjon av resultatene	64
5.3.1	Aktivitetsnivå hos brystkreftpasientene i EBBA-II.....	64
5.3.2	Brystkreftpasienter og overvekt.....	71
5.3.3	Aktivitetsnivå og adjuvant behandling	73
5.3.4	Aktivitetsnivå og maksimalt oksygenopptak.....	73
5.3.5	Praktisk betydning	74
5.4	Videre forskning	75
6.	Konklusjon.....	76
	Referanser.....	77
	Tabelloversikt	87
	Figuroversikt.....	88
	Forkortelser	89

Forord

Jeg har vært så heldig å få muligheten til å delta i det spennende pilotprosjektet Energi Balanse og Brystkreft Aspekter (EBBA-II) ved Oslo Universitetssykehus. Etter ett år med skriving av masteroppgave, har jeg lært utrolig mye i løpet av prosessen.

Det er flere som har hjulpet meg i løpet av året, som fortjener en stor takk. Først og fremst vil jeg takke Inger Thune, som lot meg få delta i EBBA-II prosjektet. Hun har inkludert oss fire NIH-studentene inn i forskningsgruppen på Ullevål sykehus, samt delt sin faglige tyngde. Tusen takk for god oppfølging!

Jeg har hatt dyktige hjelpere under prosessen, der jeg vil takke hovedveileder Sissi Espetvedt Finstad for faglig tyngde og et godt samarbeid. Tusen takk til biveileder Trine Stensrud for gode faglige møter, samt en positiv holdning gjennom hele året. Tora Johanne Bettum fortjener også en stor takk for god oppfølging på slutten av prosessen, samt Elisabeth Edvardsen, for sin entusiasme og faglige engasjement.

Tusen takk til fantastiske venner, familie og kjæreste, som har gitt meg god støtte og motivasjon underveis. Jeg vil spesielt takke medstudent og min gode venn Tale Irgens som har gjort året ekstra stas, både på skolen og sosialt.

Jeg gleder meg nå til å komme ut av den ”bobla” jeg har vært i den siste tiden, og ser fram til å benytte utdannelsen min fra Norges idrettshøgskole i jobbsammenheng.

Oslo, mai 2014

Mari Nilssen

1. Introduksjon

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge med 2956 nye tilfeller i 2012. Siden 1956 og fram til i dag er insidensraten doblet fra 37-74 nye tilfeller per 100 000. Dette skyldes både en høyere levealder samt en reell økning av antall sykdomstilfeller (Kreftregisteret, 2014). Til tross for at mange flere kvinner rammes av brystkreft, har ny kunnskap angående risikofaktorer, forebyggingstiltak og behandlingsformer resultert i en større brystkreftoverlevelse (Hankinson, 2008; Kreftregisteret, 2014; Ranhoff, 2014).

Brystkreftbehandling er krevende og består vanligvis av kirurgi, samt adjuvant behandling i form av stråling, kjemoterapi og/eller antihormonell behandling (Kåresen & Wist, 2012). Fysisk aktivitet (FA) er vist å gi positive effekter under behandling og rehabilitering hos brystkreftpasienter (K. Schmitz, 2011; Ballard-Barbash et al., 2012; Galanti, Stefani, & Gensini, 2013; Volaklis, Halle, & Tokmakidis, 2013). FA hos brystkreftpasienter forbedrer fysisk funksjon og kan redusere bivirkninger av behandlingen (Loprinzi & Cardinal, 2012; Galanti et al., 2013). Resultater fra studier har imidlertid vist at aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter reduseres under behandling og at det fortsetter å være lavt flere måneder etter at behandlingen er avsluttet (Irwin et al., 2003; Irwin et al., 2004; Mason et al., 2013; Volaklis et al., 2013). I en nylig publisert kartleggingsstudie av Mason et al. (2013), ble det rapportert at kun 34 % oppfyller anbefalingene for FA på 150 minutter per uke med moderat intensitet så lenge som 24 måneder etter diagnostisering.

Mange brystkreftpasienter opplever vektøkning under behandling. Dette er uheldig fordi overvekt har en negativ påvirkning på kvinnens brystkreftprognose (Maccio & Madeddu, 2011; Elme et al., 2013; Chan, 2014). Aktivitetsnivået er ytterligere redusert blant brystkreftpasienter som er overvektige, samt hos pasienter som behandles med kjemoterapi (Irwin et al., 2003). I tillegg til redusert aktivitetsnivå, kan maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$) bli redusert hos pasienter under brystkreftbehandling (Bettum, 2013, personlig meddelelse ¹).

¹ Undratt offentligheten fram til 2017

De fleste studier som omhandler aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter har imidlertid brukt selvrapporterte målinger, som har flere metodiske svakheter. Deltakerne rapporterer for eksempel ulikt avhengig av blant annet alder, treningsstatus og kroppssammensetning. Selvrapportering av FA baseres på subjektets oppfatning av aktivitetsnivå, som kan variere mye fra person til person. Det er således manglende kunnskap om objektiv målt fysisk aktivitetsnivå og det etterlyses flere studier som kan forklare betydningen av FA blant brystkreftpasienter under og etter adjuvant behandling (AICR, 2007; Aktivitetshåndboken, 2009; Kunnskapssenteret, 2009; NCI, 2013; WCRF, 2013). Gjennom objektive målinger kan aktivitetsnivået måles direkte, slik at noen av de feilkildene som assosieres med subjektiv registrering utelukkes (Fitzgerald, 2006; Emaus, Degerstrom, et al., 2010). Akselerometre har vist å være en god målemetode som kartlegger både intensitet og mengde FA objektivt.

På bakgrunn av den begrensede kunnskapen vi har om brystkreftpasienters aktivitetsnivå og kjennskap til helsegevinsten av å være fysisk aktiv, er det viktig å kartlegge deres objektive aktivitetsnivå. Hovedhensikten er å undersøke om brystkreftpasientene som deltar i en treningsintervensjon, får et høyere objektivt målt aktivitetsnivå sammenliknet med kontrollgruppen. I tillegg ønsker vi å undersøke om brystkreftpasientene som er overvektige, har et lavere aktivitetsnivå enn de normalvektige, om de som behandles med kjemoterapi har et lavere aktivitetsnivå enn de som får annen behandling og om aktivitetsnivået blant brystkreftpasientene viser en sammenheng med $VO_{2\text{ maks}}$.

1.1 Problemstilling

Den foreliggende masteroppgaven har til hensikt å undersøke følgende hovedproblemstilling:

Vil en langvarig treningsintervensjon øke aktivitetsnivået til nydiagnostiserte brystkreftpasienter som er under pågående brystkreftbehandling?

Underproblemstillinger:

1. Har overvektige brystkreftpasienter et lavere aktivitetsnivå enn normalvektige?
2. Er aktivitetsnivået lavere hos brystkreftpasienter som behandles med kjemoterapi sammenliknet med de som får annen behandling?
3. Er det en sammenheng mellom brystkreftpasienters aktivitetsnivå og $VO_{2\text{ maks}}$?

1.2 Begrepsavklaring

Adjuvant behandling:

Behandling i tillegg til kirurgi

Aktivitetsnivå:

Total tid og intensitet i fysisk aktivitet. Oppgitt som antall tellinger per minutt (TPM), skritt per dag og antall minutter per dag i ulike intensitetssoner (lav, moderat, høy).

Total FA består av lav, moderat og høy intensitet (min/dag).

Fysisk aktivitet:

Enhver kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som resulterer i en vesentlig økning i energiforbruket utover hvilenivå (Shephard, Stephens, & Bouchard, 1994, s.77).

Trening:

Fysisk aktivitet som er planlagt og strukturert, der målet er å øke eller opprettholde fysisk form som maksimalt oksygenopptak, muskelstyrke og bevegelighet (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985) .

2. Teori

Teorikapittelet er todelt, der første del omfatter generell fysisk aktivitet (FA). Jeg vil innlede med å belyse nasjonale og internasjonale anbefalinger for FA og målemetoder for FA, overvekt og maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$). Den andre delen inneholder en forklaring av brystkreft på sykdommens utvikling, forekomst, risikofaktorer og behandling. Til slutt vil det bli gjort rede for mulige helseeffekter av FA og $VO_{2\text{ maks}}$ relatert til brystkreftrisiko og brystkreftprognose, samt hva forskning sier om brystkreftpasientenes aktivitetsnivå, vektstatus og $VO_{2\text{ maks}}$.

2.1 Fysisk aktivitet

FA er et overordnet begrep som indikerer ulike former for bevegelse, som for eksempel lek, trening, kroppsøving og husarbeid. I litteraturen defineres FA som *”enhver kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som resulterer i en vesentlig økning i energiforbruket utover hvilenivå”* (Shephard et al., 1994, s.77). Trening må forstås som en egen definisjon under FA, som innebærer en planlagt og strukturert FA der målet er å øke eller opprettholde fysisk form som maksimalt oksygenopptak, muskelstyrke og bevegelighet (Caspersen et al., 1985). Mye av litteraturen har en uklar begrepsavklaring for skillet mellom FA og trening. Jeg har likevel forsøkt å presisere om helseeffekten på brystkreftprognosen skyldes total FA eller trening. Samtidig er det viktig å bemerke at disse to variablene henger sammen.

2.1.1 Anbefalinger for fysisk aktivitet

Helsedirektoratets og ”World Health Organizations” (WHO) helseanbefalinger for voksne er regelmessig FA på minimum 150 minutter per uke i moderat intensitet, eller minimum 75 minutter i høy intensitet. For ytterligere helseeffekt anbefales en økning på inntil 300 min med moderat intensitet, eller 150 min med høy intensitet. En kan også oppnå anbefalingene med en kombinasjon av dette. Trening som gir økt muskelstyrke bør utføres minimum to ganger per uke. Den totale tiden med stillesitting bør reduseres (WHO, 2008; Helsedirektoratet, 2014).

For å kunne si noe om total FA, er 10 000 skritt per dag et mål på om aktivitetsnivået er tilstrekkelig eller ikke (Emaus, Degerstrom, et al., 2010; Hansen, Kolle, Dyrstad, Holme, & Anderssen, 2012).

En kartleggingsstudie fra Norge viste at norske kvinner i alderen 20-85 år oppfylte 21.4 % (≥ 30 minutter moderat intensitet) og 24.6 % ($\geq 10\,000$ skritt per dag) av anbefalingene for FA (Hansen et al., 2012).

American Cancer Society (ACS) anbefaler kreftpasienter å være regelmessig fysisk aktive. Kreftpasienter skal følge de samme helsefremmende retningslinjene for FA på lik måte som andre, men det er viktig at den fysiske aktiviteten tilpasses etter individuelle behov (Kushi et al., 2012). Samtidig oppfordres kreftpasienter til å forbedre kroppssammensetning, som innebærer å opprettholde eller øke muskelmasse både under og etter behandling. Brystkreftpasienter som er overvektige anbefales å optimalisere kroppsvekten relatert til det vi vet om risiko for andre kroniske sykdommer (ASCO, 2014).

2.1.2 Målemetoder for fysisk aktivitet

Det finnes mange metoder for å måle FA. Det er vanlig å skille mellom subjektive og objektive målemetoder. Subjektive målemetoder er for eksempel spørreskjema, aktivitetslogger og intervju. Objektive metoder måler FA direkte med for eksempel akselerometre, pedometre og hjertefrekvensmålere. Objektiv registrering gir dermed en mer presis måling av FA og utelukker feilkilder som er assosiert med subjektiv registrering (Fitzgerald, 2006). Både subjektive og objektive målemetoder har styrker og svakheter. En norsk studie konkluderte med at spørreskjema på total FA hos kvinner hadde moderat validitet (intra-class korrelasjonskoeffisient = 0.62) da de sammenliknet dataene fra akselerometermålinger. Denne studien viste at en kan oppnå valide og reliable målinger via subjektiv registrering, men samtidig er det fortsatt behov for objektiv måling i kliniske studier og ved målinger av mindre grupper (Emaus, Degerstrom, et al., 2010).

Selvrapportert fysisk aktivitet

Selvrapportering av FA er enkelt å gjennomføre i praksis, har lave kostnader og krever lite av forsøkspersonen (Prince et al., 2008). En kan få detaljert informasjon om type, varighet og intensitet av aktiviteten. Ulemper ved subjektive målemetoder er en tendens til å over- eller underestimere rapporteringen av FA (Prince et al., 2008). FA baseres på personens oppfatning av aktivitetsnivå, som kan være ulik fra person til person

(Fitzgerald, 2006). I tillegg innhentes data ofte retrospektivt, som gjør at resultatene avhenger av deltakerens hukommelse. Når begrep som lav, moderat og høy intensitet i FA oppfattes ulikt av individer, vil deltakere i studier som for eksempel kartlegger hvem som tilfredsstillere anbefalingene for FA og ikke, lett misklassifiseres (Anderssen & Andersen, 2004).

Metabolsk ekvivalent (MET)

For å kunne si noe om intensitet av FA, er det nyttig å vite hvor mye energi som kreves. Det er vanlig å benytte metabolsk ekvivalent (MET) som forklarer forholdet mellom energiforbruk i aktivitet og hvile (Ainsworth et al., 2000). Energiforbruket i hvile hos en voksen person er estimert til ca. $3.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ som tilsvarer 1 MET. Øker intensiteten til 3 MET, tilsvarer dette at personen forbrenner tre ganger så mye i forhold til energiforbruket i hvile. Disse forholdstallene kan dermed deles inn i intensitetskategorier som lav, moderat og høy intensitet (Ainsworth et al., 2000). I litteraturen tilsvarer moderat intensitet 3-6 MET (Anderssen, 2009). Flere brystkreftstudier har benyttet antall MET timer per uke for å kunne kartlegge totalt aktivitetsnivå (Holmes, Chen, Feskanich, Kroenke, & Colditz, 2005; Harrison, Hayes, & Newman, 2009; Mason et al., 2013). MET timer/uke gir informasjon om både mengde og intensitet av FA. Hvis aktivitetsnivået hos en brystkreftpasient består av 16 MET timer per uke, betyr dette at personen enten er fysisk aktiv en time/uke med en intensitet på 16 MET, to timer/uke med en intensitet på 8 MET, eller fire timer/uke med en intensitet på 4 MET. Tabell 1 viser hvilken intensitet ulike aktiviteter tilsvarer, hvor mange MET den innebærer, samt hvor mye energi en forbruker i kilokalorier (kcal).

Tabell 1: Oversikt over hva ulike aktiviteter tilsvarer i metabolske ekvivalenter (MET) og kaloriforbruk (kcal) (Ranhoff, 2014)

Kaloriforbruk per time (person på ca. 70 kg) og MET for ulike aktiviteter					
FYSISK AKTIVITET	KCAL/ TIME	MET	FYSISK AKTIVITET	KCAL/ TIME	MET
Sove/sitte og lese/se på TV	74	0,9	Klippe plen (manuelt)	310	4,5
Stå	89	1,3	Rake (hagearbeid)	310	4,5
Sitte og snakke/ skrive	111	1,5	Badminton/ volleyball	318	5,5
Tørke støv	163	2,3	Graving og hakking	414	5,5
Kle seg/vaske seg	192	2,5	Vedhugst	444	6,3
Bilreparering	259	3	Fotball	510	7
Vaske gulv	281	3,3	Jogge (8 km/t)	500	7
Gange, moderat (4,8 km/t)	243	3,5	Aerobics, hard	814	7,3
Hus- og hagearbeid	252	3,5	Måke snø	481	7,5
Vaske vinduer	259	3,5	Sykling (22 km/t)	560	8
Gange, rask (6,4 km/t)	280	4	Langrenn, moderat innsats	520	9
Sykling, rolig (12 km/t)	243	4	Løpe (9,7 km/t)	700	10
Bordtennis	280	4			

Fra Ainsworth og medarbeidere. *Med Sci Sports Exerc. Compendium of physical activities* (2011).

Akselerometer

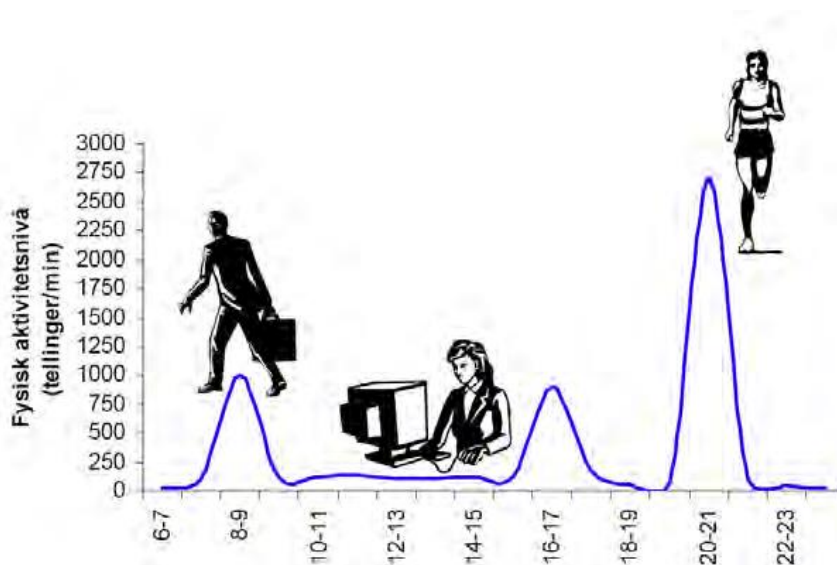
Akselerometre blir sett på som en effektiv og valid metode for objektiv måling av FA i en populasjon. Det finnes mange ulike akselerometre på markedet (Welk, 2005), blant annet ActiGraph- GT3X og -GT3X-plus som måler akselerasjonen i tre akser (se figur 1) (Cain, Conway, Adams, Husak, & Sallis, 2013). De tre aksene måles i det vertikale, frontale (anterior-posterior) og det medial-laterale planet (Sasaki, John, & Freedson, 2011). Av praktiske og komfortmessige grunner festes akselerometret oftest med et belte rundt hofta (Welk, 2005)



Figur 1: Actigraph GT3X/GT3X-plus - måler aktivitetsnivå

Målemetoden bygger på kroppens bevegelse som er proporsjonal med muskelkraften, som gjør at energiforbruket kan estimeres (Montoye, 1996). Akselerometret fanger opp personens totale FA, samtidig som den kan gi informasjon om intensitet, varighet og frekvens. I tillegg kan akselerometret vurdere inaktiv tid og stillesittende atferd (Hagströmer & Hassmén, 2009). Data registreres gjennom akselerasjon som antall tellinger per tidsenhet, oftest i tellinger per minutt (TPM). Disse tellingene registreres kontinuerlig, og lagres innenfor et forhåndsinnstilt tidsintervall, kalt epoch-periode (Welk, 2005). Det kan stilles inn hvor lange epoch-intervallene skal være, men studier viser at korte epoch-intervaller gir mest presise målinger (Riddoch et al., 2007). Som oftest er epoch-periodene stilt inn til 10 sekunder eller 1 minutt (Welk, 2005). Antall tellinger i løpet av en epoch gir informasjon om deltakerens aktivitetsnivå. Få tellinger tilsier lavt aktivitetsnivå, mens mange tellinger gir indikasjon på høyt aktivitetsnivå (Anderssen, 2009).

Definisjoner på hva som er lavt og høyt aktivitetsnivå, baserer seg på ulike grenseverdier som er bestemt ut fra ulike valideringsstudier. Disse valideringsstudiene kategoriserer tellinger per min ut fra ulike intensitetskategorier som inaktiv, lav, moderat og høy ved hjelp av måling av energiforbruk for eksempel på tredemølle. På denne måten kan det beregnes antall minutter i ulike intensitetssoner for å få en forståelse av hva verdiene på tellinger per minutt tilsier (P. S. Freedson, Melanson, & Sirard, 1998; Matthew, 2005). Ett eksempel på hvordan aktivitetsnivået basert på tellinger per minutt varierer i løpet av en dag vises i figur 2.



Figur 2: Måling av aktivitetsnivå i form av tellinger per minutt, gir informasjon om varierende intensitet, frekvens og varighet i løpet av en dag (her vist som time for time)

Ulemper ved bruk av akselerometer som målemetode, er at den ikke gir informasjon om hvilken aktivitet personen utøver og har en tendens til å underestimere registreringen ved bevegelser som skaper liten akselerasjon rundt hoftområdet. Dette kan være aktiviteter som sykling, roing, langrenn og klatring. Isometrisk muskelkontraksjon ved muskulært arbeid mot en ytre kraft som vektløfting eller ved å bære eller skyve en gjenstand er også vanskelig å fange opp. De fleste akselerometre tåler ikke vann, derfor er svømming også en aktivitet som elimineres (Jørgensen, Andersen, Froberg, Huth Smith, & Aadahl, 2009).

Målemetoder for å klassifisere overvekt

Inaktiv livsstil og lavt aktivitetsnivå er sterkt relatert til overvekt (Lynch et al., 2010), og det er nyttig å kartlegge kroppsmasseindeks (KMI) og kroppssammensetning for å klassifisere overvektige personer.

Den enkleste og mest brukte målemetoden i store epidemiologiske studier er KMI (kg/m^2) (McArdle, Katch, & Katch, 2010). Indeksen deles inn i fire klassifikasjoner, hvor undervektig ligger $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$, normalvektig er mellom $18,6\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, overvekt defineres som $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ og fedme tilsvarer en KMI på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. En stor svakhet ved KMI klassifiseringen er at den ikke tar hensyn til sammensetningen av

ulike vev. Indeksen gir ingen informasjon om hvor mye av blant annet fett og muskler individet består av, og gir dermed ikke nøyaktig informasjon om en person er overvektig eller ikke. En person som har høy KMI, kan enten ha store mengder av fett eller muskelmasse i kroppen. Overvekt kan dermed defineres tydeligere ved andre metoder som kan påvise en stor andel kroppsfett enn kroppsvekt (Heyward & Wagner, 2004).

Kroppssammensetning karakteriseres som sammensetningen av kroppens komponenter (Heyward & Wagner, 2004). Kroppssammensetning gir informasjon om den totale fettmassen (FM) i kroppen, samtidig som den viser fordelingen av fettfri masse som består av muskler, bein, vann, vev og organer (Kent, 2006). Når det gjelder totalt fett fordelt over hele kroppen, karakteriseres kvinner med en FM over 30 % som overvektig (McArdle et al., 2010). Det finnes mange etablerte målemetoder for å kunne måle en persons kroppssammensetning. Det er varierende hvor gode disse er med tanke på begrensninger i henhold til validitet og praktisk gjennomføring (Alvarez et al., 2007).

Det vil være essensielt å velge måleinstrument som både måler nøyaktig og lar seg gjennomføre på et stort antall personer. En velkjent, og nøyaktig målemetode på kroppssammensetning er Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) (Heymsfield, 2005). DXA estimerer beinmineraltetthet, beinmineralmasse og bløtvevsammensetning ved hjelp av røntgenstråling (Heyward & Wagner, 2004). Bløtvevsammensetningen består av blant annet fettmasse og "lean body mass". Summen av beinmineralmasse og lean body mass gir svaret på fettfri masse (Holtberget, 2012). Det finnes tre ulike DXA-skannere, Hologic, Lunar og Norland. Disse har ulike egenskaper, men alle bygger på samme teoretiske prinsipp. DXA skanneren har et filtrert røntgenrør som skaper lavenergi (40kV) og høyenergi (70 eller 100kV). Når energien passerer gjennom vevet hos pasienten, vil forskjellen mellom svekkelsen fra lavenergi-strålingen og høyenergi-strålingen registreres. Dermed kan man beregne kroppssammensetningen (Heyward & Wagner, 2004).



Figur 3: DXA Scan – måling av kroppssammensetning

Dette er en trygg undersøkelse, hvor pasienten eksponeres for en relativ liten dose stråling på 1-3 Gy per DXA skann. Undersøkelsen krever lite av pasienten og den kan måle beinhelsen og kroppssammensetningen separat til ulike kroppsdeler (Heyward & Wagner, 2004).

DXA vurderes som en nøyaktig og anerkjent metode for måling av kroppssammensetning (Andreoli et al., 2002) og benyttes som gullstandard i en rekke valideringsstudier. Feilkildeprosenten ligger mellom 1-3 % (Norgan, 2005; Nissen, Shapiro, & Swenson, 2011). Samtidig er det viktig å klargjøre at DXA ikke måler kroppssammensetningen direkte, men estimerer andelen fett- og fettfri masse ved hjelp av røntgenstråler. En rekke studier har kritisert DXA for dette, men samtidig konkluderer en oversiktsartikkel fra 2009 med at DXA er en svært god målemetode (Andreoli, Scalzo, Masala, Tarantino, & Guglielmi, 2009). Det kan være vanskelig å si om DXA maskinene har god validitet, fordi det kan være store variasjoner i både produsent, modell og programvare (Heyward & Wagner, 2004). Samtidig hevdes det at dagens DXA maskiner er mer valide enn tidligere modeller. Dette baseres på at produsentene jobber for å lage DXA maskinene mer nøyaktig da studier har funnet tendenser til overestimering. I forskning er det derfor viktig å benytte samme DXA maskin når små endringer skal måles (Andreoli et al., 2009). I de siste årene er de nye og oppgraderte DXA maskinene blitt tatt i bruk i større grad i forskningssammenheng for måling av kroppssammensetning (Heymsfield, 2005).

2.1.3 Målemetode for maksimalt oksygenopptak

Det finnes en rekke metoder for måling av en persons maksimale oksygenopptak, både direkte og indirekte. Direkte målinger av maksimalt oksygenopptak gir de mest nøyaktige målingene. I klinisk setting, er det vanlig å benytte seg av en kardiopulmonal belastningstest (Cardio Pulmonal Exercise Test - CPET) som blir sett på som en

pålitelig metode (Wasserman, 2005). I tillegg til direkte måling av gassutveksling, måles elektrokardiogram (EKG) hjertefrekvens, oksygenmetning og blodtrykk. Flere ulike protokoller kan benyttes, men generelt anbefales en RAMP (Remote Application Media Protocol) med varighet på 8-12 minutter der belastningen øker gradvis fra lav til maksimal på tredemølle eller sykkel. Varighet over eller under 8-12 minutter har en tendens til å underestimere $VO_{2\text{ maks}}$ (Cooper & Storer, 2001). Det oppnås vanligvis en høyere $VO_{2\text{ maks}}$ ved bruk av tredemølle, sammenliknet med andre ergometre. Årsaken er at en større andel muskelmasse aktiveres under belastningstesten og at teknikken likner et normalt bevegelsesmønster (McArdle et al., 2010). En studie på tolv brystkreftoverlevende viste en signifikant høyere $VO_{2\text{ maks}}$ da de gjennomførte en maksimal aerob utholdenhetstest på tredemølle sammenliknet med sykkel (28.7 ± 4.7 vs. $23.9 \pm 4.7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p=0.03$) (Dolan, Lane, & McKenzie, 2012).



Figur 4: Kardiopulmonal belastningstest (CPET) på tredemølle

Det er viktig at personens $VO_{2\text{ maks}}$ består av en reell verdi. For å kunne si at $VO_{2\text{ maks}}$ er nådd, er det flere kriterier som bør oppfylles (Wagner, 2000). Kriteriene i litteraturen er i midlertidig svært forskjellige, men kort forklart er de mest brukte en avflatning i VO_2 samtidig som belastningen øker, respiratorisk kvotient (Respiratory Exchange Ratio, RER), maksimal hjertefrekvens (HF_{maks}), laktatkonsentrasjon i blodet [mmol/liter] og BORG skala for å gi subjektiv oppfattelse av egen utmattelse (Taylor, Buskirk, & Henschel, 1955; Duncan, Howley, & Johnson, 1997; Edvardsen, Hem, & Anderssen, 2013). Samtidig er det viktig at testpersonell vurderer graden av utmattelse hos

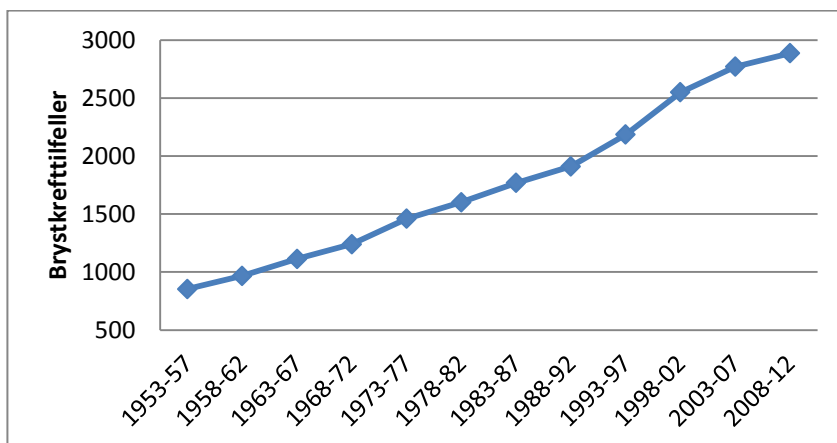
forsøkspersonen. Dersom kriteriene ikke oppfylles under belastningstesten, vil oksygenopptaket omtales som VO_2 peak, framfor VO_2 maks (Wagner, 2000).

2.2 *Brystkreft og fysisk aktivitet*

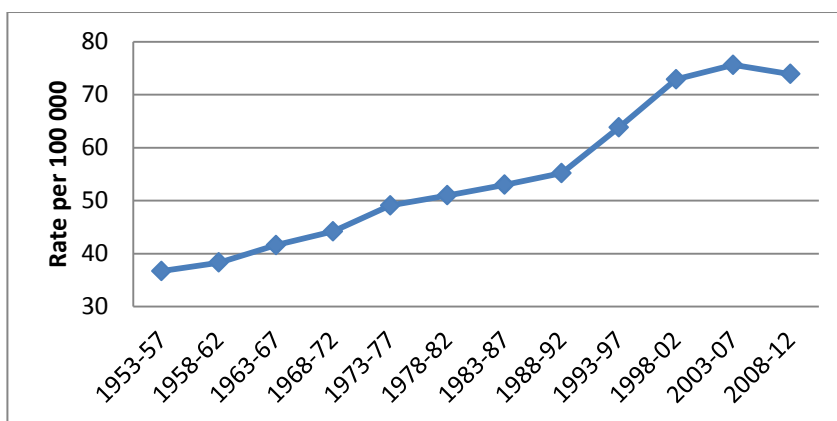
Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge og internasjonalt. Årsaken til brystkreft er kompleks, og avhenger av mange sammensatte faktorer (DeVita, Rosenberg, & Hellman, 2005; Hankinson, 2008; Maccio & Madeddu, 2011; Kåresen & Wist, 2012). Kreft er ukontrollert cellevekst, og oppstår ved forstyrrelser i celledelingen, celledifferensieringen og vevsorganiseringen (Jacobsen, Ingvaldsen, Kjeldsen, Lund, & Toverud, 2001) og utvikles i et komplisert samspill mellom genetik, miljø og levervaner hvor biologiske mekanismer påvirker hverandre. Det er stor variasjon i utviklingsprosessen av en kreftcelle til en kreftsvulst. Det kan ta opp til 15-20 år før kreftsvulsten er stor nok til å oppdages i et organ (Thune, 2009).

Brystkreft karakteriseres ved at en ondartet svulst oppstår i brystvevet (Hankinson, 2008). Sykdommen stammer fra epitelcellene i melkekjertlene, der de aller fleste svulstene er karsinomer. Brystcellene utvikles i ulike stadier før cellene og svulsten blir definert som ondartet (NBCG, 2014).

Antall brystkrefttilfeller har fra 1956 til 2012 økt til det tredobbelte, og brystkreft er således den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge med 2956 nye tilfeller i 2012 (se figur 5). Insidensen har doblet seg (37/100 000 vs. 74/100 000), der den observerte økning i brystkreftinsidens skyldes både høyere levealder, og en reell økning av antall nye brystkrefttilfeller (se figur 6).

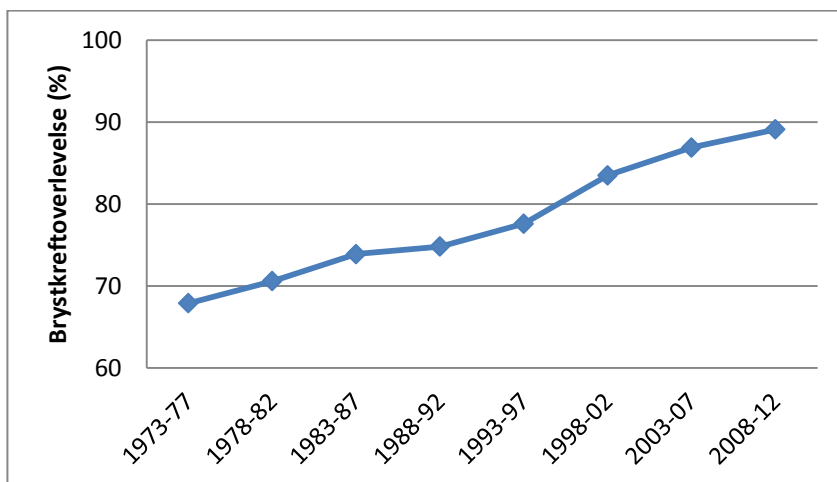


Figur 5: Antall nye brystkrefttilfeller i gjennomsnitt under femårsperioder fra 1953-2012 (Kreftregisteret, 2014)



Figur 6: Insidensrate av nye brystkrefttilfeller per 100 000 i gjennomsnitt under femårsperioder fra 1953-2007

Ny kunnskap om risikofaktorer, forebyggingstiltak som blant annet mammografi og nye behandlingsformer har imidlertid resultert i en bedret brystkreftoverlevelse (Hankinson, 2008; Kreftregisteret, 2014). Andelen kvinner som lever mer enn fem år etter brystkreftdiagnostiseringen har økt fra 67.9% på 1970-tallet til 89.1 % i 2012 (se figur 7). Gjennomsnittsalderen ved brystkreftdiagnose på norske kvinner er i dag 59 år (Oncolex, 2014).



Figur 7: Økning i fem års relativ brystkreftoverlevelse fra tidsperioden 1973-2012 (Kreftregisteret, 2014)

2.2.1 Risikofaktorer

Brystkreft er en multifaktoriell sykdom med stor heterogenitet som påvirkes i et kompleks samspill mellom genetikk, miljø og levevaner (Burstein, Harris, & Morrow, 2011). Av de viktigste risikofaktorer vi kjenner til i dag er kjønn (kvinne), alder og arv de mest fremtredende (Kåresen & Wist, 2012). De fleste tilfeller av brystkreft oppstår spontant, men 5-10 % av alle brystkrefttilfeller antas å være relatert til arv (Burstein et al., 2011).

Brystkreft er en hormonrelatert sykdom. Faktorer som øker nivå av de kvinnelige kjønnshormonene øker risikoen for brystkreftutvikling. Høye konsentrasjoner av østrogen gjennom livet kan gi en økt risiko for utvikling av brystkreft. Dette er grunnen til at tidlig menarke og sen menopause er forbundet med en høyere risiko (Kåresen & Wist, 2012). Kvinner som opplever menopause etter fylt 55 år har doblet risiko for å utvikle brystkreft, sammenliknet med kvinner som får sin menopause før fylte 45 år (Sestak, 2012). De som ikke føder barn, eller får barn etter fylte 30 år har også en høyere risiko for å utvikle brystkreft (Kåresen & Wist, 2012). Andre hormoner i kroppen kan også øke brystkreftrisiko. Insulin stimulerer celleproliferasjonen (celledelingen), hemmer apoptosen (celledøden), påvirker syntesen og tilgjengeligheten av kjønnshormoner. Høye nivåer av hormonene insulin og leptin, samt insulinliknende vekstfaktor (IGF-1) kan fremme utviklingen av kreftceller. Overvektige kvinner er ofte mer utsatt fordi de har som regel høye nivåer av disse. Samtidig økes brystkreftrisikoen

ved at de ofte har høyt nivå av bukfedme, som kan føre til insulinresistens (AICR, 2007).

Postmenopausal overvekt er knyttet til risiko for utvikling av brystkreft hos kvinner, og flere studier støtter dette (AICR, 2007; Hjartaker, Langseth, & Weiderpass, 2008; Maccio & Madeddu, 2011; Majed, Dozol, Ribassin-Majed, Senouci, & Asselain, 2011; Chan, 2014). I følge en rapport av "World Cancer Research Fund" og "American Institute of Cancer" er opprettholdelse av normal vekt gjennom livet en av de viktigste forebyggende tiltakene mot utvikling av brystkreft (Romaguera et al., 2012). Når det gjelder premenopausale kvinner, er det mer sprikende funn. Årsaken til dette kan blant annet være at overvektige kvinner ofte har anovulatoriske² menstruasjons-sykluser, som fører til lave nivåer av østrogen som hos enkelte kan virke beskyttende (AICR, 2007).

En rapport av "The International Agency for Research Cancer" (IARC), konkluderer med at årsaken til 25 % av alle brystkrefttilfeller i verden skyldes overvekt og en fysisk inaktiv livsstil (DeVita et al., 2005; International Agency for Research on Cancer, 2013). Økning i kroppsvekt og overvekt/fedme blir sett på som den største risikofaktoren både for brystkreftutvikling og brystkreftprognose (Maccio & Madeddu, 2011). "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC) viser at kvinner med en kroppsmasseindeks (KMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ har 31 % høyere risiko for å utvikle brystkreft, sammenliknet med en KMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ (Lahmann, Lissner, & Berglund, 2004). En svensk prospektiv studie viser at fettprosenten er den faktoren som har sterkest assosiasjon til utvikling av brystkreft sammenliknet med overvekt, vektøkning, KMI og antropometriske mål. De konkluderer med at fettprosent er en sterkere indikator for å se forholdet til brystkreftrisiko, enn målemetoden KMI (Lahmann, Lissner, Gullberg, Olsson, & Berglund, 2003). Overvektige kvinner i pre- og postmenopausal status assosieres ofte med at kreftsykdommen ved diagnosetidspunktet er godt utviklet. Dette innebærer stor tumorstørrelse, høy cellulær profilerasjon (celledeling) og spredning til lymfeknutene (Carmichael, 2006).

² Anovulatorisk blødning = ingen eggløsning

Når det gjelder kosthold, er det manglende kunnskap om spesielle faktorer i mat eller sammensetning av matvaner øker eller beskytter utvikling av brystkreft, med unntak av alkohol. Alkoholinntak på mer enn 12 gram daglig gir en mulig økning i brystkreft risiko (Kåresen & Wist, 2012).

Studier viser at mer enn fire timer FA per uke med en intensitet på minimum 6 MET (tilsvarer lett jogging), reduserer risikoen med 30-50 % (Thune, Brenn, Lund, & Gaard, 1997; Moradi et al., 2000; Bernstein et al., 2005; AICR, 2007). Brystkreft er en hormonrelatert sykdom, der høye nivå av østrogen og progesteron er sentrale risikofaktorer. FA påvirker produksjonen, metabolismen og utskillelsen av disse hormonene og kan dermed bidra forebyggende. I denne sammenheng kan reduksjon av østrogen øke alderen for menarke, forandre nivå av hormoner ved hver menssyklus og redusere østrogennivåer og bindingsproteiner hos postmenopausale kvinner som fører til en lavere risiko for brystkreft (Henderson, Lu, & Bernstein, 2011). Et annet hormon som påvirkes av FA er insulin. FA forbedrer insulinsensitiviteten og reduserer insulinnivået, som fører til lavere risiko for utvikling av brystkreft (AICR, 2007). Sammenhengen mellom FA og nye brystkrefttilfeller består av komplekse biologiske mekanismer som reduksjon i kroppsfett og påvirkning av energibalanse, DNA-reparasjon, ulike vekstfaktorer, immunforsvar og inflammasjon (McTiernan, Ulrich, Slate, & Potter, 1998; Irwin, 2006; AICR, 2007).

2.2.2 Behandling

Hvilken behandling som gis er avhengig av pasientkarakteristika som alder og menopausal status, samt størrelse på tumor, lokalisasjon, forekomst av metastase og kreftsvulstens egenskaper. Behandling bestemmes etter spesifikke retningslinjer som er kontinuerlig oppdatert og modifisert av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) i samarbeid med internasjonale retningslinjer (NBCG, 2014).

Brystkreftsykdommen kan deles i stadium I-IV hvor IV betegner den alvorligste graden. Stadium I-II innebærer at de får en kurativ behandling, tumoren er under 5 cm i sin største diameter, det foreligger ingen fjerne metastaser og pasientene trenger ikke forbehandling før kirurgi (NBCG, 2014). I tillegg til kirurgi får de fleste brystkreftpasienter adjuvant etterbehandling i form av stråling, noen også tillegg av

kjemoterapi og/eller antihormonell behandling. Kombinasjonen kirurgi og stråling er den vanligste behandlingsformen (Oncolex, 2014).

En analyse av HER2-, ER/PGr (hormonreseptorstatus) og Ki67 utføres for brystkreftpasientene som skal ha adjuvant behandling (NBCG, 2014). Reseptorstatusen forteller noe om egenskapene til svulsten og bestemmer hva slags behandling som skal gis. Proteinet Ki67 er en markør for celledeling der høy forekomst av proteinet predikerer mer aggressiv kreftttype. HER2 positivitet er også assosiert med en mer aggressiv type kreft (Piccart-Gebhart, 2005), men på tross av dette har vi i dag spesifikk rettet antistoffbehandling mot krefttyper med en slik egenskap. Prognosen er derfor svært god for en pasient med HER2 positiv sykdom, på tross av en mer aggressiv kreftttype.

Kirurgi

Kirurgi er sentralt i behandlingen av brystkreft og kan entes utføres som brystbevarende kirurgi eller mastektomi, som innebærer fjerning av hele brystet. Målet er å oppnå lokal kontroll i brystet før metastasering oppstår. Valget av brystbevarende kirurgi eller mastektomi avhenger av egenskaper ved pasienten og egenskaper ved svulsten (Dixon, 2012).

Brystbevarende kirurgi benyttes på pasienter med mindre - og lokaliserte svulster. Dette inngrepet alene gir imidlertid en risiko for tilbakefall i løpet av en tiårsperiode på hele 35-40 %. Derfor behandles brystkreftpasientene med tillegg av strålebehandling 6-8 uker postoperativt. Etter strålebehandlingen er risikoen for tilbakefall ned i 10 % (Kåresen & Wist, 2012). Vaktpostlymfeknutebiopsi utføres for å identifisere om det foreligger kreftceller i lymfeknutene. En aksilletoalett må dermed utføres hvis kreftceller er til stede, som innebærer fjerning av lymfeknuter og fettvev i armhulen (Oncolex, 2014).

Strålebehandling

Hensikten med strålebehandling er å ødelegge kreftceller uten å skade det omkringliggende normale vevet ved hjelp av ioniserende stråler (Schneider, Dennehy,

& Carter, 2003). Målet er å kurere og/eller redusere tumorvolum, eller fjerne eller begrense omfang av metastaser (DeVita et al., 2005). Stråling fører til lavere risiko for tilbakefall av kreftsykdommen (Darby et al., 2011).

Alle som gjennomfører en brystbevarende kirurgi, må behandles med stråling etter inngrepet. Det anbefales at hele brystkjertelen bestråles, på grunn av risiko for at kreftceller er gjenværende etter fjerning av tumor (Oncolox, 2014). Postoperativ strålebehandling er også vanlig dersom den primære tumorstørrelsen er over 5 cm, eller om pasienten har spredning til regionale lymfeknuter. I slike situasjoner bestråles hele brystkjertelen, brystveggen og regionale lymfeknuter (NBCG, 2014).

Strålebehandlingen består ofte av 25 behandlinger med en varighet på 5-7 uker (Oncolox, 2014). Strålebehandlingen bør starte innen 6-8 uker etter avsluttet kirurgi. Hvis pasienten har behov for kjemoterapi, skal strålebehandlingen starte 3-4 uker etter endt kjemoterapi (NBCG, 2014).

Kjemoterapi

Målet med kjemoterapi er å hindre mitose (celledeling) ved å ødelegge de hurtigvoksende kreftcellene (Slørdahl, 2012). Det finnes en rekke ulike typer kjemoterapi, der kombinasjon av flere medikamenter har vist seg å være mest effektivt (EBCTCG, 2005). Tumoregenskapene hos brystkreftpasienter er ofte heterogene. Derfor varierer behandlingen i forhold til egenskaper ved svulsten. Ved kurativ behandling er tidsfaktoren svært viktig. Kjemoterapi foretrekkes i en gitt høyeste tolerable dose rett etter operasjon eller så tidlig som mulig, framfor smådoseringer over lengre tid (Dahl, 2009).

Antihormonell behandling

Antihormonell behandling virker ved å påvirke kroppens østrogennivå og reseptorer på celler, deriblant i og inne i brystkreftceller. Hvis det er tilstedeværelse av østrogen og progesteronreseptorer i tumor, er det en stor sjans for at antihormonell behandling er effektiv. Anti-østrogen (tamoxifen) og aromataseinhibitorer/inaktivatorer er de to viktigste medikamentene som benyttes i adjuvant antihormonell behandling og disse

utøver sin effekt ved å senke nivået av fritt østrogen og blokkere reseptorer i celler og i kroppen (NBCG, 2014).

Bivirkninger av kirurgi og adjuvant behandling

Bivirkninger forekommer i varierende grad avhengig av type behandling og egenskaper ved pasienten. Kirurgi kan påføre brystkreftpasienten smerter, lymfeødem, endret sensibilitet og redusert bevegelighet i skulder og hud, der de største komplikasjonene oppstår ved kirurgiformen aksilletoalett (NBCG, 2014). Strålebehandling gir en risiko for skader av friskt kroppsvev på grunn av den ioniserende strålingen. Akutte plager kan være at huden blir sår og øm i det bestrålte området. Senskader kan oppstå i form av langvarige hudforandringer som arrdannelse/fibrose, lungefibrose, svekkelse av skjelettmuskulatur, nedsatt bevegelighet i skulderledd og lymfeødem i arm (Oncolox, 2014).

Alle celler i kroppen påvirkes av kjemoterapi, men kjemoterapi har oftest størst effekt på hurtigvoksende normale celler eller kreftceller. Derfor vil vevet som har hurtig celledeling være ekstra utsatt for den akutte effekten av kjemoterapi. Celler i beinmargen, mage tarm kanalen og hårfolliklene er slike områder (Dahl, 2009). Dette gir bivirkninger som benmargsdepresjon, diare og håravfall hos mange brystkreftpasienter (Oncolox, 2014). Kvalme og uvelhet er vanlige bivirkninger som kan oppstå i starten av kjemoterapi (NBCG, 2014).

Brystkreftpasienter som får strålebehandling eller kjemoterapi kan oppleve kreftrelatert fatigue. Denne tilstanden betegnes som en subjektiv følelse av trøtthet, slapphet og mangel på energi som ikke går over ved hvile. Kreftrelatert fatigue gjør at vanlige gjøremål blir tyngre å utføre, som igjen kan føre til reduisering i aktivitetsnivå (Stone & Minton, 2008). Studier viser varierende resultater, der 14-96 % av brystkreftpasienter rapporterer kreftrelatert fatigue (Schneider, Hsieh, Sprod, Carter, & Hayward, 2007; Stone & Minton, 2008; Campos, Hassan, Riechelmann, & Del Giglio, 2011; Manir et al., 2012). Plagene kan vare over lengre tid, men går oftest over innen ett år (Reinertsen et al., 2010).

Antihormonell behandling gir som oftest moderate plager (Oncolex, 2014).

Brystkreftpasientens bivirkninger av den antihormonelle behandlingen tamoxifen, avhenger om kvinnen er i overgangsalderen eller ikke. Symptomene forverres ofte for postmenopausale kvinner. Bivirkningene ved aromataseinhibitorer/inaktivatorer er hovedsakelig plager i muskulatur og ledd (Kåresen & Wist, 2012), samtidig som at noen opplever en reduksjon i bentetthet (Oncolex, 2014).

Brystkreftpasientene kan også oppleve en stor psykisk belastning med tanke på deres selvfølelse i forbindelse med å få en kreftdiagnose, kirurgisk fjerning av deler/hele brystet, eventuelle misdannelser etter mastektomi eller hårtap grunnet kjemoterapi (Kåresen & Wist, 2012).

2.2.3 Mulige helseeffekter av fysisk aktivitet på brystkreftprognose

Mange veldokumenterte studier har sett på betydningen av FA og helse, der resultater har vist at FA gir positive helseeffekter hos mennesker i alle aldersgrupper. FA og ulike livsstilssykdommer viser et inverst dose-respons forhold (Bouchard, Haskell, & Blair, 2007).

Når det gjelder FA relatert til brystkreftrisiko er det nå mange studier (> 1000 studier), men det er få studier som har sett på betydningen av FA og potensielle helseeffekter hos brystkreftpasienter. Det er utfordrende å fange opp total FA over en lang tidsperiode i en stor pasientgruppe. Ved hjelp av spørreskjema, vil detaljerte svar på total FA som innebærer blant annet husarbeid gjøre det vanskelig å oppnå valid måling. Derfor har de fleste studier valgt å fokusere på fritidsaktiviteter, som gange og trening for å gjøre spørsmålene mer presise og enklere å svare ”riktig” på (Holmes et al., 2005; Irwin et al., 2011; Mason et al., 2013).

En av de to studiene som har sett på betydningen av total FA på brystkreftmortalitet, generell mortalitet og tilbakefall av brystkreftsykdommen er ”Life After Cancer Epidemiology study” (LACE) studien (Sternfeld et al., 2009). Sternfeld og kollegaer fant at total FA (husarbeid, transportaktivitet og trening) muligens reduserte risikoen for tilbakefall og mortalitet av brystkreft, men forskerne fant ingen signifikante verdier. Til tross for svake resultater, var det en signifikant reduksjon i generell mortalitet ved økt FA (Sternfeld et al., 2009). Friedenreich, Gregory, Kopciuk, Mackey, and Courneya

(2009) studerte total FA gjennom en kohort studie hos 1225 brystkreftoverlevende for blant annet å se på brystkreftmortalitet. Resultatene kunne ikke vise til noen signifikante funn, med henhold til sammenheng mellom total FA og brystkreftoverlevelse. De konkluderte med at det var vanskelig å kunne fange opp deres reelle totale fysiske aktivitetsnivå gjennom intervjubasert datainnsamling. Studien målte også fritidsaktiviteter, og her viste resultatene et inverst forhold mellom aktivitetsnivå og risiko for å dø av brystkreft. Et gjennomsnittlig aktivitetsnivå i moderat intensitet (3-6 MET) på over 3.9 timer/uke hvert år, viste en redusert risiko på 44 % sammenliknet med kvinner som hadde lavest aktivitetsnivå <1.4 timer/uke hvert år (Friedenreich et al., 2009).

En amerikansk prospektiv studie fra "Women's Health Initiative" viste at fritidsaktiviteter og gange på > 9 MET-timer/ uke gav redusert mortalitetsrisiko, både av brystkreft og generelt. Denne effekten gjaldt også kvinner som tidligere hadde vært inaktive (Irwin et al., 2011).

En prospektiv studie fra "Nurse Health Study" undersøkte assosiasjonen mellom aktivitetsnivå på fritiden og mortalitet hos kvinner med brystkreft over ti år etter diagnose. Alle kvinner som var mer fysisk aktive enn 3 MET timer/uke, hadde en redusert risiko for mortalitet og tilbakefall. Kvinner som var fysisk aktiv i form av gange en time per uke eller tilsvarende, hadde bedre overlevelse enn de som hadde et aktivitetsnivå under dette eller var inaktive. Den største effekten ble observert hos kvinner som hadde et aktivitetsnivå på 9-14.9 MET timer/uke. Det er viktig å bemerke at disse effektene ble mest rapportert blant kvinner med positiv hormonreseptorstatus på sin brystkreft (Holmes et al., 2005).

Holick et al. (2008) rapporterte at kvinner med diagnostisert brystkreft som var fysisk aktive > 2.8 MET timer/uke, hadde en redusert risiko for å dø av brystkreft. Denne prospektive studien baserte seg også på fritidsaktiviteter inkludert gange.

Flere studier tyder på at fysisk inaktive, samt overvektige brystkreftpasienter har dårligere prognose med tanke på brystkreftoverlevelse, sammenliknet med brystkreftpasienter som er mer fysisk aktive og normalvektige (Irwin, McTiernan, Bernstein, et al., 2005; Emaus, Veierod, et al., 2010). Til tross for klare funn i flere

studier, er det usikkert om det er aktivitetsnivået kvinnene hadde før sykdommen som betyr noe. Det er fortsatt uvitende om FA under - eller etter behandling påvirker brystkreftprognosen uavhengig av aktivitetsnivå før brystkreftdiagnose. Dette innebærer at det er behov for randomiserte kontrollerte studier (RCT) med valide objektive målinger som tar hensyn til prediagnostisk og postdiagnostisk fysisk aktivitetsnivå. Inntil mer kunnskap foreligger, kan det ikke rådes om at FA reduserer brystkreftspesifikk mortalitet eller risiko for tilbakefall av sykdommen (Ballard-Barbash et al., 2012).

Den fysiske inaktive livsstilen hos brystkreftoverlevende kvinner assosieres som hos alle andre med overvekt og fedme (Elme et al., 2013). Det som imidlertid er spesielt er at brystkreftbehandlingen i seg selv øker risikoen for overvekt. Flere studier har vist at vektøkning og overvekt gir negativ påvirkning på kvinnens brystkreftprognose (Irwin, McTiernan, Baumgartner, et al., 2005; Maccio & Madeddu, 2011; Elme et al., 2013). Dødsraten er høyere blant de overvektige brystkreftpasientene sammenliknet med de normalvektige (Calle, Rodriguez, Walker-Thurmond, & Thun, 2003; Ewertz et al., 2011). En nylig publisert oversiktsartikkel har konkludert med at overvekt er en høyere risiko for både generell og spesifikk brystkreftmortalitet, men flere randomiserte kontrollerte intervensjonsstudier trengs for å kunne si noe om effekt av vektnedgang eller opprettholdelse av normalvekt på brystkreftoverlevelse hos kvinner med brystkreft (Chan, 2014).

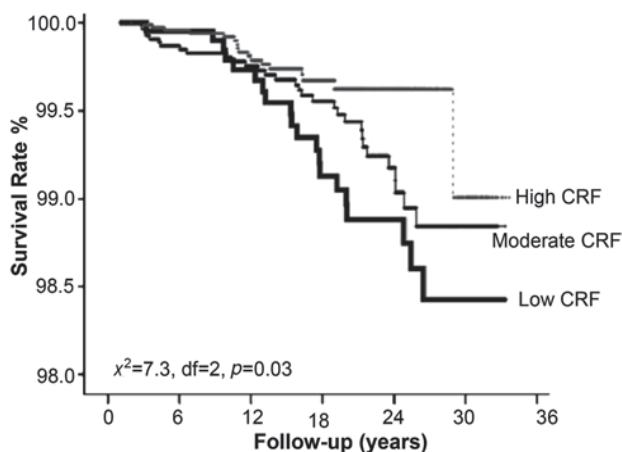
En viktig årsak til at FA gir gunstige helseeffekter hos brystkreftpasienter, er at FA generelt gir bedre funksjon og en brystkreftpasient så vel som andre pasienter med kronisk sykdom er spesielt sårbar. I tillegg så øker FA energiomsetningen og dermed påvirkes energibalansen (AICR, 2007). FA er det enkleste tiltaket en brystkreftpasient selv kan gjøre for å forebygge overvekt. Rådet om å unngå inaktivitet er gunstig for brystkreftpasienter, på lik linje som alle andre (AICR, 2007; K. H. Schmitz et al., 2010; WCRF, 2013). De biologiske mekanismene av FA som virker beskyttende på utvikling av brystkreft (reduisert konsentrasjon av østrogen, lavere kroppsfett, energibalanse og en forbedret metabolsk profil (lavere fastende glukose, økt insulinsensitivitet, lavere nivå av IGF-1 og bedre immunforsvar), antydes også å gjelde for tilbakefall av brystkreft og overlevelse (Sternfeld et al., 2009).

Mulige helseeffekter av trening på brystkreftprognose

Frekvens, varighet og intensitet bestemmer den totale treningsmengden og påvirker hovedsakelig graden av effekt ved treningen. Jo større treningsmengden er, dess større blir effekten (Henriksson & Sundberg, 2009).

Trening kan gi både fysiske og psykologiske helsemessige fordeler for brystkreftpasienter, både under og etter behandling (Courneya et al., 2007; Schneider et al., 2007; Galanti et al., 2013). Resultater fra studier har vist at aerob utholdenhetstrening og/eller styrketrening etter brystkreftdiagnostisering kan redusere vanlige bivirkninger av brystkreftbehandling som fatigue, depresjon, lavere livskvalitet, nedsatt muskelstyrke og redusert aerob kapasitet og vektøkning (Loprinzi & Cardinal, 2012; Galanti et al., 2013).

Aerob utholdenhetstrening er assosiert med redusert generell mortalitet hos brystkreftoverlevende (Mason et al., 2013). Kvinner som er fysisk aktive i hverdagen har en redusert mortalitetsrisiko, sammenliknet med inaktive personer. En ytterligere reduksjon oppnås om kvinnen trener på moderat til høy intensitet. I en nylig publisert oversiktsartikkel konkluderte forfatterne med at risikoen for å dø av brystkreft potensielt kan reduseres med 50-53 % hos kvinnelige brystkreftpasienter som trener og er fysisk aktive med moderat intensitet eller mer sammenliknet med inaktive kvinner (Volaklis et al., 2013). J. B. Peel et al. (2009) utførte en prospektiv studie som fulgte 14811 kvinner med brystkreft i alderen 20-83 år over 16 år. De konkluderte med at assosiasjonen mellom brystkreftmortalitet og kardiorespiratorisk form var inverst, som innebar at kvinner med høy og moderat kardiorespiratorisk form hadde en redusert brystkreftmortalitet på henholdsvis 55 % og 33 % sammenliknet med kvinnene som hadde lav kardiorespiratorisk form (se figur 8). Denne studien nevner ikke når den kardiorespiratoriske formen ble målt (J. B. Peel et al., 2009).



Figur 8: Overlevelsesrate (%) blant kvinner med brystkreft relatert til lav, moderat og høy kardiorespiratorisk (CRF) $n=14811$ (J. B. Peel et al., 2009)

I en norsk kohortstudie ble sammenhengen mellom aktivitetsnivå og mortalitet undersøkt i perioden 1974-2005 hos 1364 brystkreftpasienter. Resultatene viste at postmenopausale kvinner som trente regelmessig før diagnose, med en KMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ hadde 66 % redusert risiko for generell mortalitet ($p=0.02$), sammenliknet med inaktive brystkreftpasienter. FA ble målt via spørreskjema, der ”regelmessig aktiv” var det høyeste aktivitetsnivået rangert fra 1-4 som bestod av regelmessig trening med høy intensitet eller deltakelse i konkurransesport flere ganger i uken (Emaus, Veierod, et al., 2010).

Til tross for ulike observasjonsstudier, vet vi ikke om trening påvirker brystkreftprognosen. Det er behov for flere randomiserte intervensjonsstudier for å kunne konkludere om FA og trening påvirker brystkreftprognosen hos brystkreftpasienter (Ballard-Barbash et al., 2012; WCRF, 2013).

2.2.4 Aktivitetsnivå hos brystkreftpasienter

Til tross for den positive effekten av å være i FA, viser flere studier at brystkreftpasienter har en tendens til å redusere sitt aktivitetsnivå under behandlingsperioden (Irwin et al., 2003; Blanchard, Courneya, & Stein, 2008; Volaklis et al., 2013). En amerikansk populasjonsbasert prospektiv kohortstudie viste at brystkreftpasienter reduserte sitt gjennomsnittlige aktivitetsnivå med to timer per uke året etter diagnosen sammenliknet med året før (Irwin et al., 2003). Brystkreftpasienter som gjennomgikk operasjon, kjemoterapi og stråling hadde en betydelig større

reduksjon i aktivitetsnivå sammenliknet med de som kun ble operert eller operert og strålebehandlet (Irwin et al., 2003). Av kvinner som overlevde brystkreft, oppfylte kun 32 % av anbefalingene for FA når det gjaldt fritidsaktiviteter, men totalt aktivitetsnivå som inkluderte all slags aktivitet var det 73 % som oppfylte anbefalingene (Irwin et al., 2004). Data fra studiene ble samlet inn med et intervjuadministrert spørreskjema av FA basert på "Modifiable Activity Questionnaire" utviklet av Kriska i 1997 (Irwin et al., 2003; Irwin et al., 2004).

Harrison et al. (2009) undersøkte aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter seks, tolv og atten måneder etter diagnostisering ved hjelp av "Behavioral Risk Factor Surveillance System". De omgjorde data til MET-verdier med intensitet og antall timer per uke. Resultatene viste at mer enn 50 % av de 287 brystkreftpasientene var utilstrekkelig fysisk aktive eller inaktive i forhold til nasjonale anbefalinger. Det var mindre enn en tredjedel som drev FA med innslag av høy intensitet eller styrketrening (Harrison et al., 2009).

En nylig publisert kohortstudie av Mason et al. rapporterte at de fleste av brystkreftoverlevende ikke oppfylte de nasjonale anbefalingene ved to år (66 %), fem år (60.5 %) og ti år (78.6 %) etter diagnostisering. Denne amerikanske studien inkluderte 631 kvinner, hvor FA ble kvantifisert til MET timer per uke. Under oppfølgingsperiodene to-, fem- og ti år var det kun 8 % som tilfredstilte anbefalingene for alle perioder (Mason et al., 2013).

Det finnes etter hvert studier som har undersøkt aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter, men mye av forskningen er begrenset til selvrapporterte målemetoder av FA hos brystkreftpasienter under behandling. Subjektive målemetoder har store svakheter og det er behov for flere studier der man benytter seg av objektive metoder for måling av aktivitetsnivå (Mason et al., 2013). Lynch et al. (2010) er en av få observasjonelle studier der aktivitetsnivået er målt med akselerometer hos brystkreftoverlevende kvinner. Kvinnenes totale fysiske aktivitetsnivå var lavt, der de fleste var inaktive (66 %) eller i FA med lav intensitet (33 %). Forholdet mellom moderat-høy intensitet i FA og overvekt hos de brystkreftoverlevende kvinnene viste en negativ assosiasjon. Kvinnene som hadde flest minutter i FA med moderat-høy intensitet, hadde 10.2 cm mindre livvidde enn kvinnene som var minst aktive (livvidde: $\beta = -9.805$, CI: -15.84, -

3.78). Den samme negative assosiasjonen ble vist på KMI, der de mest aktive kvinnene i moderat-høy intensitet hadde 2.8 kg/m^2 lavere sammenliknet med kvinnene som var minst aktiv (KMI: $\beta = -3.58$, CI: $-6.69, -0.46$).

Mange brystkreftpasienter opplever vektøkning etter adjuvant behandling (Elme et al., 2013). Det er også en trend at de overvektige brystkreftpasientene med en $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ er de som har størst reduksjon i sitt aktivitetsnivå målt i fritidsaktiviteter årene etter behandling (Irwin et al., 2003).

2.2.5 Maksimalt oksygenopptak hos normalbefolkningen og brystkreftpasienter

Kardiorespiratorisk form er en helse relatert komponent av fysisk form som omfatter sirkulasjons- og respirasjonssystemets evne til å skaffe oksygen ved vedvarende FA (Surgeon General, 1996). Det beste målet på kardiorespiratorisk form, er maksimalt oksygenopptak ($\text{VO}_{2 \text{ maks}}$) (Zoeller, 2008).

På grunn av fysiologiske forskjeller har kvinner normalt 15-30 % lavere $\text{VO}_{2 \text{ maks}}$ enn menn. Menn har større hjerte, høyere konsentrasjon av hemoglobin og større muskelmasse som forklarer at deres $\text{VO}_{2 \text{ maks}}$ ofte er høyere. Kvinnenes fettprosent er som oftest høyere, og det kan også påvirke resultatet når verdiene relateres til kroppsmasse ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (McArdle et al., 2010). $\text{VO}_{2 \text{ maks}}$ er vanligvis høyest i 25 års alderen, så reduseres verdiene med omtrent 1 % hvert år. Tabell 2 viser $\text{VO}_{2 \text{ maks}}$ i ulike aldersgrupper hos friske kvinner i Norge (Edvardsen, Scient, et al., 2013).

Tabell 2: Maksimalt oksygenopptak ($\text{VO}_{2 \text{ maks}}$) gitt i $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ hos norske friske kvinner i alderen 20-85 år ($n=365$)

Maksimalt oksygenopptak ($\text{VO}_{2 \text{ maks}}$, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) hos kvinner						
Alder (år)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-85
$\text{VO}_{2 \text{ maks}}$	40.3	37.6	33.0	30.4	28.7	23.5

(Edvardsen, Scient, et al., 2013)

Som nevnt tidligere er det mange brystkreftpasienter som ikke oppfyller helseanbefalingene for FA. Et lavt aktivitets- og treningsnivå påvirker $\text{VO}_{2 \text{ maks}}$. Jones et al. (2012) undersøkte $\text{VO}_{2 \text{ maks}}$ hos brystkreftpasienter sammenliknet med forventet

verdi i forhold til alder og kjønn. Resultatene viste at deres $VO_{2\text{ maks}}$ var 31 % lavere enn forventet både før og under adjuvant behandling, samt 22 % lavere etter. Lav $VO_{2\text{ maks}}$ er forbundet med økt risiko for generell dødelighet, i tillegg til hjerte-karsykdom og kreft (Burnett, Kluding, Porter, Fabian, & Klemp, 2013). Et treningstiltak for å øke deres $VO_{2\text{ maks}}$ er derfor gunstig. På bakgrunn av at brystkreftpasienter har ulike diagnoser og type behandling, har det ulikt utgangspunkt for å kunne øke sin $VO_{2\text{ maks}}$ (Vincent et al., 2013). Resultater fra en annen masteroppgave i den foreliggende EBBA-II pilot studien viste en reduksjon i $VO_{2\text{ maks}}$ ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) hos brystkreftpasientene i kontrollgruppen med 12.2 % fra preoperativt til seks måneder ($p=0.003$) (Bettum, 2013, personlig meddelelse³). Reduksjonen varierte avhengig av ulik behandlingsregime, der den største reduksjonen på 20 % ble observert hos brystkreftpasientene i kontrollgruppen som gjennomgikk kjemoterapi ($p=0.002$).

³ Undratt offentligheten fram til 2017

3. Metode

Den foreliggende oppgaven er en delstudie i et pilotprosjekt ved Oslo universitetssykehus, EBBA II-studien (Energi, Balanse, Brystkreft & Aspekter), med en treningsintervensjon. EBBA-II piloten er en klinisk studie med et prospektivt toarmet randomisert design. Inkluderte pasienter ble kort tid etter operasjon (17 dager +/- 2 dager) randomisert til enten intervensjons- eller kontrollgruppe. Stratifisering ble benyttet i forhold til menopausestatus, for å sikre seg at menopausestatus var representert med en viss andel i begge grupper. Det objektive aktivitetsnivået hos brystkreftpasientene ble målt postoperativt (etter ti dager, seks og tolv måneder), og VO_{2maks} , KMI og FM (DXA) ble målt preoperativt, og seks- og tolv måneder postoperativt med nøyaktig samme prosedyre ved hver måling. Deltakerne i intervensjonsgruppen fulgte eget bearbeidet opplegg for treningsintervensjon. Alle brystkreftpasientene fulgte de nasjonale retningslinjene for brystkreftbehandling gitt av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG). EBBA II-hovedstudien er en nasjonal klinisk randomisert kontrollert brystkreftstudie (NBCG-14) som overordnet skal studere effekten av økt fysisk aktivitet (FA) med hensyn til metabolsk profil, tilbakefall og brystkreftoverlevelse og livskvalitet, der totalt 600 pasienter skal inkluderes (300 i kontroll og 300 i intervensjon).

3.1 Studiepopulasjon

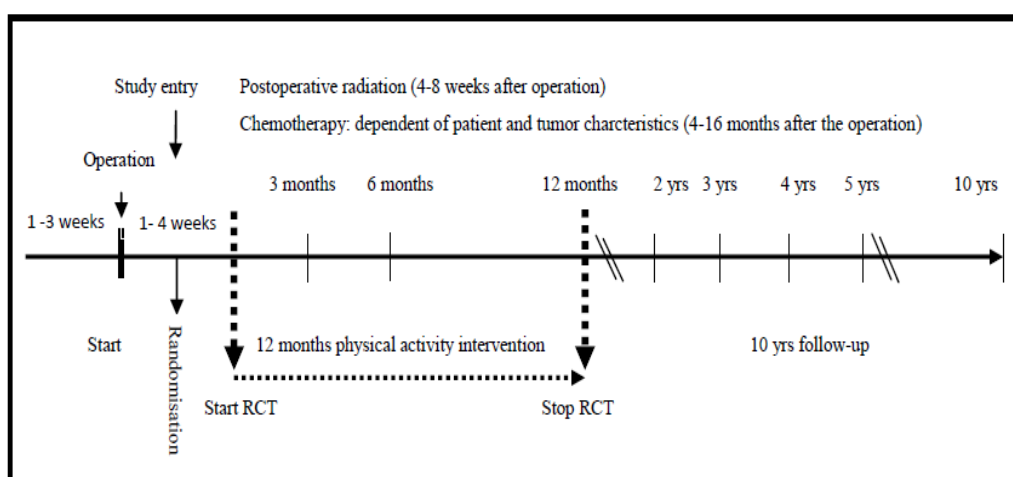
Utvalget i den foreliggende masteroppgaven er hentet fra pilotundersøkelsen i EBBA-II studien. Nydiagnostiserte kvinnelige brystkreftpasienter i alderen 35-75 år fikk invitasjon til å delta. Dette gjaldt brystkreftpasienter som tilhørte OUS Ullevål, Drammen sykehus og Sankt Olavs Hospital i Trondheim. Dersom kvinnene ønsket å delta, fikk de skriftlig informasjon om studien og signerte et samtykke (vedlegg nr. 1). Totalt ble 60 brystkreftpasienter inkludert i pilotstudien. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene for å kunne delta i EBBA-II studien vises i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Inklusjons- og eksklusjonskriterier i EBBA-II studien og i den foreliggende oppgaven

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Alder 35-75 år	Verifisert hjertesykdom (hjerteinfarkt, kjent klaffefeil, nedsatt hjertefunksjon m.m.)
Nylig diagnostisert brystkreft, stadium I-II, invasiv-histologisk verifisert, uten kjent fjermetastasering	Vanskelig regulerbar diabetes/thyroidealidelser
Alle etniske grupper, men deltakeren må kunne beherske norsk språk skriftlig og muntlig	Muskel/skjelett-lidelser, annen sykdom eller skade som vanskeligjør fysisk aktivitet
Evne til å samarbeide i en intervensjonsstudie som krever tett oppfølging	KMI < 18.5 eller > 40 kg/m ²
	Gjennomgått kirurgisk behandling for fedme/vekttap
	Reisetid over 1,5 time

3.2 Studiedesign

Kvinnene som signerte samtykket ble randomisert på bakgrunn av pre- og postmenopausal status til enten intervensjons- eller kontrollgruppe. Randomiseringen utføres av AFK- avdeling for klinisk forskning, det medisinske fakultet og Institutt for kreftforskning og molekylær medisin ved NTNU, Trondheim. Intervensjonen bestod av tilrettelagt trening i tolv måneder (se under). Tidslinje for studien er vist i figur 9.

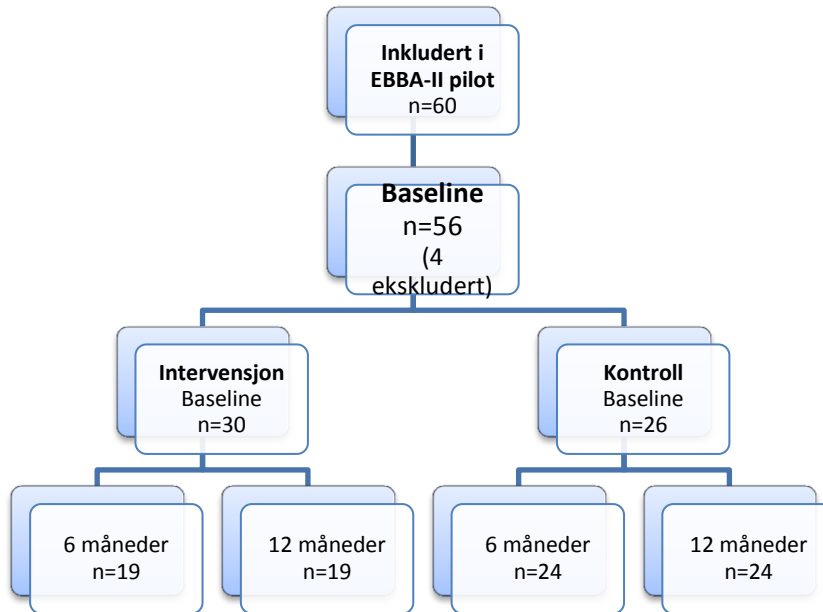
**Figur 9: Tidslinje for EBBA-II studien**

En rekke variabler ble målt og samlet inn i løpet av forskningsperioden, men i masteroppgaven har jeg valgt ut de variablene som var mest relevante for problemstillingen. Aktivitetsnivået hos pasientene ble målt ved hjelp av et akselerometer (Actigraph GT3X/GT3X-plus). I tillegg ble brystkreftpasientenes kroppssammensetning (FM) ved hjelp av DXA scan, antropometriske mål (høyde, vekt) og maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$) ved CPET undersøkt i den foreliggende studien. Tabell 4 viser en oversikt over de målingene som ble gjennomført og benyttet som sentrale variabler i min masteroppgave i forhold til tidsperiode. Tidskjema for hele prosedyren i EBBA-II pilot er lagt som vedlegg nr. 2.

Tabell 4: Målinger som ble gjennomført til bestemt tidsperiode i EBBA II-studien

	Baseline	6 måneder	12 måneder
Antropometriske mål (høyde og vekt)	X	X	X
DXA scan (fettmasse)	X	X	X
Akselerometermåling (aktivitetsnivå)	X	X	X
Kardiopulmonal belastningstest ($VO_{2\text{ maks}}$)	X	X	X

Figur 10 viser et flytskjema over antall brystkreftpasienter som ble inkludert i EBBA-II pilot fra baseline, seks- og tolv måneder. Av et totalt antall på 60, ble fire brystkreftpasienter fra Trondheim ekskludert ved baseline grunnet manglende data i forbindelse med sentrale variabler i foreliggende masteroppgave.



Figur 10: Flytskjema over antall brystkreftpasienter (n) ved baseline, seks- og tolv måneder i EBBA-II pilot. Antall (n) kan variere med ulike målevariabler.

3.3 Treningsintervensjonen

Brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen gjennomførte to gruppetreningsøkter på 60 minutter hver uke i tolv måneder (se tabell 5). Treningsøktene ble ledet av fysioterapeuter og eventuelt med hjelp av kvalifiserte treningsinstruktører, hvor treningen ble individuelt tilpasset ut i fra pasientenes funksjonsnivå. Fysioterapeutene undersøkte pasientene på forhånd og underveis i intervensjonen. Pasientene skulle i tillegg gjennomføre trening på egenhånd i minimum 60 minutter, som ble registrert med treningsdagbok. Treningen foregikk utendørs med både utholdenhets-, styrke- og bevegighetstrening. Største delen bestod av aerob utholdenhet, med like intervaller på 6•2 minutter i motbakke hver EBBA-trening.

Tabell 5: Treningsprogram for brystkreftpasientene som deltok i intervensjonsgruppen

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
Bevegelighet 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

Underveis i intervensjonen ble det bestemt at deltakerne skulle få hver sin pulsklokke (Polar RS 300X, Finland) som skulle benyttes på de resterende treningsøktene for å kunne kontrollere grad av intensitet. Det var ønskelig at deltakerne klarte å presse seg til 80-95 % av maksimal hjerterefrekvens under intervallene, men dette ble tilpasset ut fra pasientens pågående behandling og dagsform.

Kontrollgruppen fulgte generelle gjeldende retningslinjer. Pasientene i kontrollgruppen valgte selv hvor fysisk aktive de ville være, og fulgte NBCG's retningslinjer (Norsk Bryst Cancer Gruppe) som er en standard oppfølging.

3.4 Målemetoder

Alle målingene av brystkreftpasientene i den foreliggende masteroppgaven foregikk på Oslo universitetssykehus (OUS) og ble gjennomført ved baseline, seks- og tolv måneder etter operasjon. Baselinemålingene ble utført preoperativt, unntatt undersøkelsen av aktivitetsnivå med akselerometer som ble målt postoperativt.

3.4.1 Måling av fysisk aktivitet

Alle pasientene, uavhengig om de var i intervensjon- eller kontrollgruppen benyttet akselerometeret Actigraph GT3X/GT3X plus (Actigraph LLC, Pensacola, Florida) tre

perioder i løpet av ett år. Aktivitetsnivået ble målt i åtte dager sammenhengende ved baseline (ti dager postoperativt, +/- to dager) og ved seks- og tolv måneders-kontrollene. Akselerometeret var festet med et belte på hofta på høyre side, og skulle brukes hele tiden unntatt om natten og ved bading/svømming. Epoch-perioden ble satt til hvert tiende sekund. Studiesykepleier ringte brystkreftpasientene for å gi veiledning om akselerometeret, samtidig som de fikk et informativt skriv om gjennomføringen.

3.4.2 Klassifisering av vektstatus

Kroppsvekt og -høyde ble målt hos alle brystkreftpasientene med samme måleinstrument samtlige ganger. Målingene ble gjennomført uten sko, og 0.5 kg ble alltid trukket i fra kroppsvekten på grunn av tyngden på klærne. Målingen av kroppsvekt ble utført minimum to timer etter måltid. En elektronisk vekt (VETEK, TI-1200) ble benyttet og rundet av til nærmeste 0.1 kg. Pasientens kroppshøyde ble avrundet til nærmeste 0.5 cm ved hjelp av et målebånd (Hyssna, Sweden). KMI ble deretter beregnet ved hjelp av disse to målingene: Kroppsvekt (kg) dividert på kroppshøyde² (m). Brystkreftpasientene ble klassifisert som undervektig med $KMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$, normalvektig når KMI var mellom $18.6\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$, overvektig $25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ og fet $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

3.4.3 Måling av kroppssammensetning

Kroppssammensetning ble målt ved hjelp av DXA (Lunar Prodigy GE, Software en Core versjon 11.4 Medical Systems A/S) av en skolert studiesykepleier der en fulgte standardiserte prosedyrer for plassering av pasienten og scan analysen. Pasienten skulle ligge midt på DXA-maskinen i en bestemt posisjon. En laserstråle hjalp til å få en korrekt plassering ved start. Hendene skulle ligge langs kroppen, med håndflatene vendt ned. Beina ble stropet sammen ved anklene. Pasienten måtte ligge helt i ro i omtrent 30 minutter. Klær med metall, smykker og klokker ble tatt av under undersøkelsen for å unngå feilkilder. Samme testleder gjennomførte alle målingene.

3.4.4 Måling av maksimalt oksygenopptak

For å bestemme brystkreftpasientenes $VO_{2 \text{ maks}}$, ble en belastningsundersøkelse på tredemølle CPET, gjennomført.

Pasienten fikk tilvenning til tredemøllen før selve CPET-undersøkelsen startet. En modifisert Balkeprotokoll ble benyttet, der helningsvinkelen økte med 2 % hvert minutt, samtidig som hastigheten var konstant. Hvis pasienten hadde kapasitet til å fortsette etter maksimal helningsvinkel (20 %), ble hastigheten økt med 0.5 km/t hvert minutt. Det var ønskelig at pasienten skulle oppnå en anstrengelse over 16 på Borg Skala ved testslutt, der 20 tilsvarer totalt utmattet.

Tredemøllen var av typen Woodway (Tyskland). ”Pust i pust” gass analysator (Vmax Sensor Medics Yorba Linda, USA) ble benyttet, der ekspirert luft ble analysert for oksygen (O₂) og karbondioksid (CO₂) ved hjelp av en flow-sensor som var festet på ansiktsmasken. Da pasienten pustet gjennom denne ansiktsmasken, ble gassutvekslingen og ventilatoriske variabler kontinuerlig målt (Wassermann, Hansen, Sue, Stringer & Whipp, 2005). Et elektrokardiogram (EKG) (Marquette CardioSoft, Tyskland), blodtrykksrespons (Tango Stress test) og arteriell oksygenmetning ble registrert under CPET-undersøkelsen. Blodlaktat ble analysert i en blodgassmaskin (ABL 700 Series, Radiometer, Copenhagen, Denmark) med et fingerstikk ett minutt etter arbeidsbelastningstesten.

3.4.5 Behandling av akselerometerdata

Actigraph GT3X er et tredimensjonalt akselerometer, men denne studien har kun benyttet data fra vertikal akselerasjon. Akselerometrene ble initialisert før brystkreftpasientene mottok dem. Innstillinger som oppstartdato, tidspunkt og epoch-lengde ble lagt inn i softwareprogrammet ActiLife 6.5.2.

Etter registreringsperioden ble alle akselerometerdata lastet ned og overført til programmet ActiLife, versjon 6.5.2. Hver nedlastede fil inneholder ID-nummer for hver forsøksperson med rådata. Videre ble filene presentert i Excel, og deretter overført til IBM SPSS Statistics 21 (The International Business Machines Corporation, Statistical Package for Social Sciences) for å utføre statistiske analyser. For at målingene hos hver forsøksperson skulle være godkjent, måtte aktivitetsregistreringen (weartime) være minimum ti timer per dag. Akselerometerdata med minimum to godkjente dager ble inkludert i analysen. Perioder som varte over 60 minutter med null tellinger, ble tolket som at akselerometeret ikke ble brukt og ble dermed ekskludert i analysene. Akselerometeret ble deaktivert automatisk fra kl. 00.00-06.00 for å utelukke natt-

aktivitet. Akselerometerdataene ble brukt for å få informasjon om brystkreftpasientenes aktivitetsnivå i forhold til varighet og intensitet. Aktivitetsnivå ble presentert som gjennomsnittlig antall skritt per dag, tellinger per minutt (TPM) og antall minutter i intensitetssonene lav, moderat og høy. Disse kategoriene er beregnet ut fra TPM, som forklares i tabell 6.

Tabell 6: Grenseverdier for lav-, moderat- og høy intensitet basert på tellinger per minutt fra akselerometer

Grenseverdier for intensitetssoner i fysisk aktivitet	
Intensitets-sone	Antall tellinger per minutt (TPM)
Lav	101-2000 TPM
Moderat	2001-5999 TPM
Høy	≥ 6000 TPM

3.5 Statistiske analyser

Analysing av data ble gjennomført ved hjelp av programmet SPSS. Natural logtransformering på skjevfordelte data ble utført for å kunne benytte parametriske tester. Variablene i logtransformeringen for å vise deskriptiv data, ble transformert tilbake til et geometrisk gjennomsnitt. Videre ble det benyttet t-test for uavhengige grupper for å undersøke om det var signifikante forskjeller i aktivitetsnivået mellom ulike grupper. For å kunne si om aktivitetsnivået økte/reduerte signifikant innad i gruppene, ble en parret t-test benyttet. Lineær regresjonsanalyse ble brukt for å studere sammenheng mellom aktivitetsnivå og $VO_{2\text{ maks}}$ med justering for mulige konfoundere. Det statistiske signifikansnivået ble satt til p-verdi < 0.05 .

3.6 Etikk

EBBA-II pilot har fått godkjenning av Regional Etisk Komite og datatilsynet til å gjennomføre pilotstudien (se vedlegg nr. 3). Studien innebærer forskning på mennesker og må gjennomføres i henhold til Helsinkideklarasjonen. Samtlige i forskningsgruppen har skrevet under på publiseringsregler i henhold til Vancouverreglene. EBBA-II har etablert en egen etisk komite som tar av seg etiske problemstillinger.

4. Resultater

4.1 Studiepopulasjon

Den foreliggende masteroppgave inkluderte totalt 56 brystkreftpasienter fordelt i en intervensjons- og kontrollgruppe. Tabell 7 beskriver studiepopulasjonens karakteristika ved baseline. Det var ingen signifikant forskjell i karakteristika mellom intervensjons- og kontrollgruppen.

Tabell 7: Karakteristika (gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) eller prosent (%)) av brystkreftpasientene ved baseline (preoperativ) i intervensjons- og kontrollgruppen. EBBA-II pilotstudien (n=56).

Karakteristika	Total (n=56) ^a Mean \pm SD	Intervensjon (n=30) Mean \pm SD	Kontroll (n=26) Mean \pm SD	P-verdi
Premenopausal (%)	30	18	13	
Postmenopausal (%)	70	36	34	
Alder (år)	55.3 \pm 7.9	56.1 \pm 8.0	54.3 \pm 7.7	0.399
Fødselsvekt (g)	3410 \pm 429	3407 \pm 415	3414 \pm 454	0.954
Paritet, har barn (%)	68	45	23	
Alder ved menarke (år)	13.1 \pm 1.4	13.1 \pm 1.4	13.2 \pm 1.4	0.796
Antropometri og kroppssammensetning				
Høyde (cm)	167.2 \pm 5.9	167.03 \pm 5.5	167.4 \pm 6.5	0.818
Vekt (kg)	69.8 \pm 11.0	69.5 \pm 10.3	70.2 \pm 11.9	0.812
KMI (kg/m ²) ^b	24.9 \pm 3.3	24.9 \pm 3.1	25.0 \pm 3.6	0.884
Total fettmasse, DXA scan (%)	37.8 \pm 7.3	37.7 \pm 6.8	38.0 \pm 8.0	0.912
Livsstil				
Røykere (%)	23	12	11	
Kardiorespiratorisk form				
VO _{2 maks} (ml \cdot kg ⁻¹ \cdot min ⁻¹) ^c	32.1 \pm 7.8	31.1 \pm 7.5	33.2 \pm 8.1	0.336
Tumor karakteristika				
Stadium I	70	33	37	
Stadium II	30	16	14	
Adjuvant behandling				
Strålebehandling (%)	61	27	34	
Kjemoterapi (%)	52	23	29	

^a n kan variere på grunn av manglende data på noen variabler ^b KMI= kroppsmasseindeks ^c VO_{2 maks} = maksimalt oksygenopptak

*p<0.05 signifikant.

4.2 Aktivitetsnivå (akselerometer) i intervensjons- og kontrollgruppen

Tabell 8: Aktivitetsnivå målt som antall minutter per dag i ulike intensitetssoner, skritt per dag og tellinger per minutt (TPM) (gjennomsnitt \pm standardavvik (SD)) hos brystkreftpasienter ved baseline, seks- og tolv måneder.

Aktivitetsnivå ^a	Intervensjon Mean \pm SD	Kontroll Mean \pm SD	p
Moderat-høy intensitet (min/dag)			
Baseline	39 \pm 20	45 \pm 23	0.261
6 måneder	53 \pm 25	50 \pm 25	0.849
12 måneder	51 \pm 28	60 \pm 28	0.341
Høy intensitet (min/dag)			
Baseline	1.7 \pm 3.9	1.2 \pm 3.0	0.442
6 måneder	4.5 \pm 9.2	1.3 \pm 2.0	0.192
12 måneder	2.1 \pm 3.9	3.8 \pm 5.5	0.266
Total FA (min/dag)			
Baseline	203 \pm 41	205 \pm 57	0.876
6 måneder	228 \pm 43	218 \pm 59	0.556
12 måneder	206 \pm 38	221 \pm 63	0.423
Skritt per dag			
Baseline	7149 \pm 2547	7802 \pm 2929	0.385
6 måneder	8812 \pm 3365	8328 \pm 3060	0.637
12 måneder	8372 \pm 3502	9367 \pm 3263	0.384
Telling per minutt			
Baseline	298 \pm 102	323 \pm 137	0.437
6 måneder	386 \pm 146	354 \pm 127	0.465
12 måneder	350 \pm 137	393 \pm 155	0.390

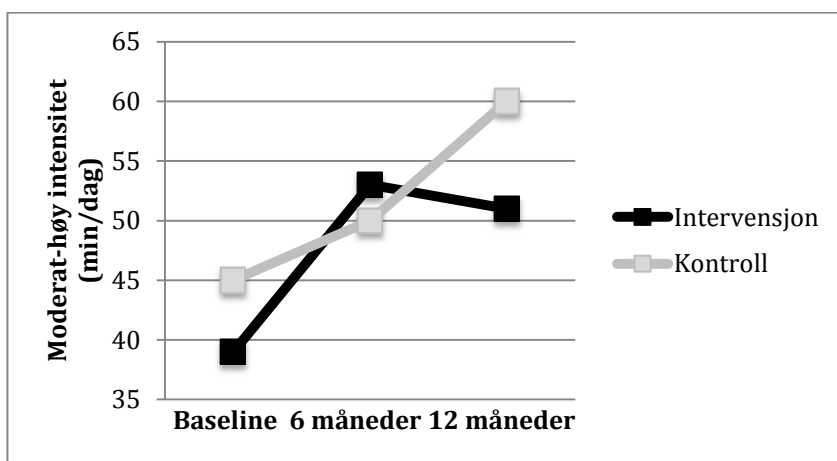
^a Telling per minutt (TPM) målt via akselerometer: Moderat-høy intensitet >2000 TPM, høy intensitet \geq 6000 TPM og total fysisk aktivitet (FA) >100 TPM

n=intervensjon: baseline (29), 6 måneder (18), 12 måneder (17) n=kontroll: baseline (25), 6 måneder (22), 12 måneder (19)

*p<0.05 signifikant

Brystkreftpasientenes objektive aktivitetsnivå viste ingen signifikante forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved baseline, seks og tolv måneder (se tabell 8).

Aktivitetsnivået hos brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen økte med 165 % (2.8 min/dag) på høy intensitet fra baseline til seks måneder ($p=0.010$).



Figur 11: Antall minutter per dag (gjennomsnitt) i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet^a hos intervensjons- og kontrollgruppen

n=intervensjon: baseline (29), 6 måneder (18), 12 måneder (17) n=kontroll: baseline (25), 6 måneder (22), 12 måneder (19)
^a Moderat-høy intensitet >2000 tellinger per minutt målt via akselerometer

Figur 11 illustrerer forholdet mellom FA med moderat-høy intensitet (min/dag) hos brystkreftpasientene ved baseline, seks-, og tolv måneder postoperativt. Ingen signifikant forskjell ble funnet mellom gruppene.

4.3 Aktivitetsnivå og overvekt

4.3.1 Kroppsmasseindeks

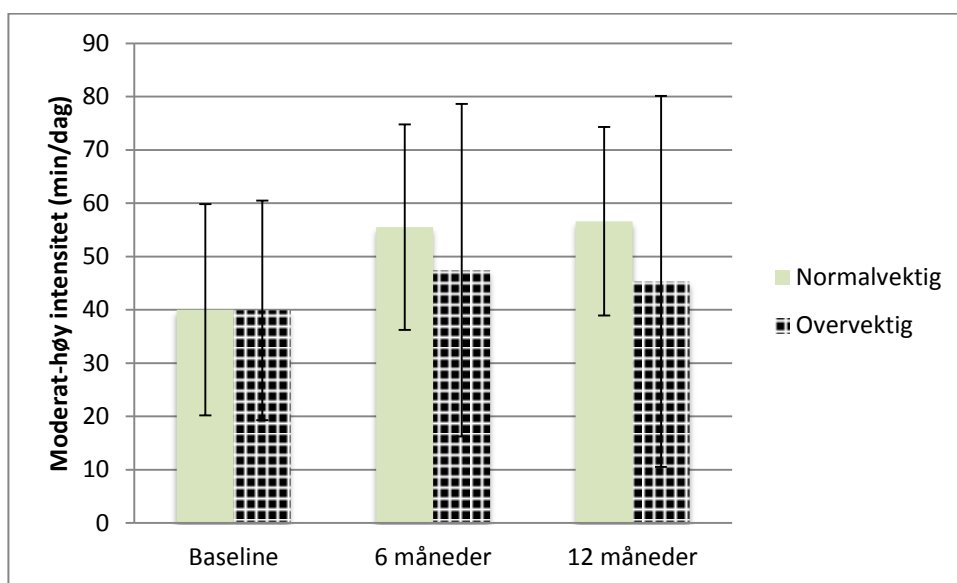
Tabell 9: Normalvektige og overvektige brystkreftpasienter (%) i intervensjons- og kontrollgruppen basert på kroppsmasseindeks (KMI).

	Kroppsmasseindeks (kg/m ²)			
	Intervensjon		Kontroll	
	Normalvektig < 25kg/m ²	Overvektig ≥ 25kg/m ²	Normalvektig < 25kg/m ²	Overvektig ≥ 25kg/m ²
Baseline (%)	60	40	58	42
6 måneder (%)	58	42	67	33
12 måneder (%)	53	47	67	33

n=Intervensjonsgruppe: Normalvektig baseline (18), 6 mnd (11) og 12 mnd (10). Overvektig baseline (12), 6 mnd (8), 12 mnd (9)
n=Kontrollgruppe: Normalvektig baseline (15), 6 og 12 mnd (16). Overvektig: baseline (11), 6mnd (8), 12 mnd (8)

Vær oppmerksom på at økning og redusering i antall brystkreftpasienter i forhold til prosentverdiene ikke samsvarer med hverandre fordi det totale antallet i gruppene er redusert ved seks og tolv måneder. Dette gjelder tabell 9 og 10.

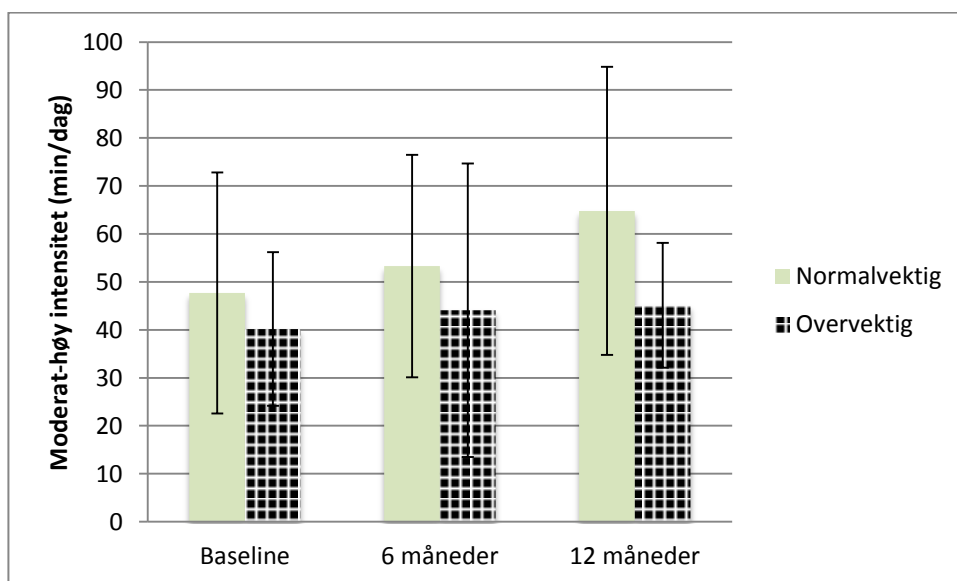
Antall brystkreftpasienter som var klassifisert som overvektige var 12 av 30 i intervensjonsgruppen og 11 av 26 i kontrollgruppen ved baseline. Antall overvektige i intervensjonsgruppen ble fire færre fra baseline til seks måneder (8 av 19), men økte igjen med én fra seks-tolv måneder (9 av 19). Kontrollgruppen reduserte med tre overvektige brystkreftpasienter fra baseline til seks- og tolv måneder (8 av 24).



Figur 12: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos normalvektige og overvektige^a brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt ± standard avvik.

^a Klassifisert av kroppsmasseindeks KMI =Normalvektig < 25 kg/m² Overvektig ≥ 25 kg/m²

n=Intervensjonsgruppe: Normalvektig baseline (18), 6 mnd (10) og 12 mnd (8). Overvektig baseline (11), 6 mnd (8), 12 mnd (9)



Figur 13: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos normalvektige og overvektige^a brystkreftpasienter i kontrollgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt ± standard avvik.

^a Klassifisert av kroppsmasseindeks =Normalvektig < 25 kg/m² Overvektig ≥ 25 kg/m²

n=Kontrollgruppe: Normalvektig baseline (17), 6mnd (15), 12 mnd (14). Overvektig: baseline (8), 6mnd (7), 12 mnd (5)

Figur 12 og 13 illustrerer aktivitetsnivået hos de normalvektige og overvektige brystkreftpasientene basert på KMI målt ved baseline, seks- og tolv måneder postoperativt. Resultatene viste ingen signifikante forskjeller i antall minutter i moderat-høy FA mellom de normalvektige og overvektige brystkreftpasientene, verken i intervensjons- eller kontrollgruppen.

4.3.2 Total fettmasse

Tabell 10: Normalvektige og overvektige brystkreftpasienter (%) i intervensjons- og kontrollgruppen basert på total fettmasse (FM)

	Total fettmasse (%)			
	Intervensjon		Kontroll	
	Normalvektig < 30% FM	Overvektig ≥ 30% FM	Normalvektig < 30% FM	Overvektig ≥ 30% FM
Baseline (%)	17	83	19	81
6 måneder (%)	18	82	8	92
12 måneder (%)	16	84	13	87

n=Intervensjonsgruppe: Normalvektig baseline (5), 6- og 12 mnd (3). Overvektig baseline (25), 6 mnd (14), 12 mnd (16)

n=Kontrollgruppe: Normalvektig baseline (5), 6mnd (2), 12 mnd (3). Overvektig: baseline (21), 6mnd (22), 12 mnd (20)

Baselinemålingene viste at 25 av 30 brystkreftpasienter var overvektige i intervensjonsgruppen og 21 av 26 var overvektige i kontrollgruppen basert på FM \geq 30 % (se tabell 10).

I intervensjonsgruppen var 14 av 17 overvektige ved seks måneder (1 % reduksjon fra baseline) og ved tolv måneder var det 16 av 19 (2 % økning). Kontrollgruppen økte antall overvektige med én brystkreftpasient ved seks måneder, men reduserte antallet igjen med to fra seks-tolv måneder.

Tabell 11: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet (gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) hos overvektige brystkreftpasienter (total fettmasse \geq 30) i intervensjons- og kontrollgruppen.

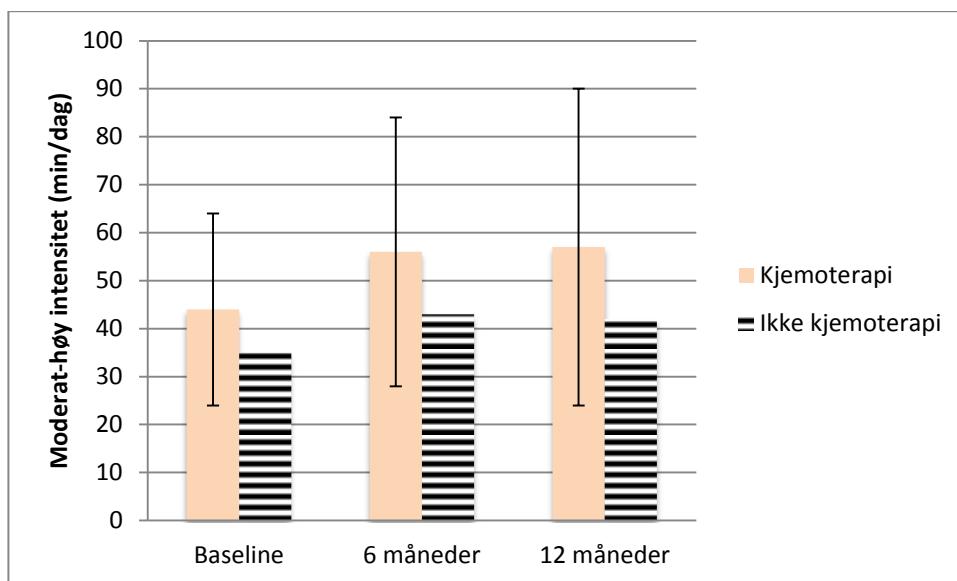
Moderat-høy intensitet (min/dag)	Intervensjon Mean \pm SD	Kontroll Mean \pm SD	p
Baseline	37.0 \pm 19.3	46.0 \pm 24.3	0.180
6 måneder	49.2 \pm 26.6	51.5 \pm 25.5	0.806
12 måneder	50.0 \pm 28.7	56.5 \pm 27.7	0.508

n= intervensjon: baseline (24), 6 måneder (13), 12 måneder (16), Kontroll: baseline (20), 6 måneder (21), 12 måneder (17)

*p <0.05 signifikant

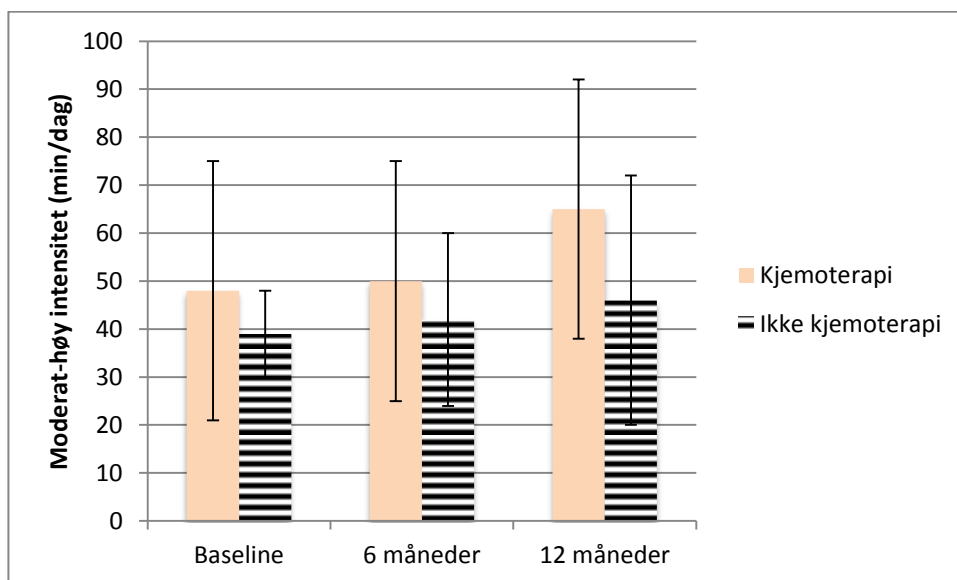
Aktivitetsnivået med moderat-høy intensitet hos de overvektige brystkreftpasientene viste ingen signifikante forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved baseline, seks- og tolv måneder postoperativt (se tabell 11). Det ble heller ikke funnet signifikante økninger innad i gruppene.

4.4 Aktivitetsnivå og adjuvant behandling



Figur 14: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos brystkreftpasienter som mottok kjemoterapi og ikke i intervensjonsgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt \pm standard avvik.

n=Intervensjonsgruppen, kjemoterapi: baseline (13), 6 mnd (12), 12 mnd (10). Ikke kjemoterapi: baseline (9), 6 mnd (6), 12 mnd (7)



Figur 15: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos brystkreftpasienter som mottok kjemoterapi og ikke i kontrollgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt \pm standard avvik.

n=Kontrollgruppen, kjemoterapi: baseline (15), 6 mnd og 12 mnd (14). Ikke kjemoterapi: baseline, 6- og 12 mnd (7)

Sammenlikning av aktivitetsnivået med moderat-høy intensitet mellom brystkreftpasientene som fikk kjemoterapi og annen behandling, viste ingen signifikante forskjeller ved baseline, seks og tolv måneder i intervensjons- eller kontrollgruppen (figur 14 og 15). Det ble heller ikke funnet signifikante økninger eller reduseringer innad i gruppen med kjemoterapi og annen behandling, samt forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen.

4.5 Aktivitetsnivå og maksimalt oksygenopptak

Tabell 12: Sammenhengen mellom maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$, $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) og fysisk aktivitet (FA) i antall minutter per dag i ulike intensitetssoner hos intervensjonsgruppen ved seks måneder

Intensitet	Ingen justering			Justert for alder, KMI		
	β^a	CI ^b	p	β	CI	p
Lav	0.02	-0.08, 0.13	0.642	0.04	-0.05, 0.14	0.350
Moderat	0.10	-0.06, 0.26	0.196	0.05	-0.08, 0.18	0.427
Høy	2.06	0.75, 3.37	0.004**	1.30	-0.61, 3.21	0.165
Moderat-høy	0.13	0.01, 0.26	0.039*	0.07	-0.05, 0.19	0.222
Total FA	0.06	-0.02, 0.14	0.131	0.04	-0.02, 0.11	0.181

*p < 0.05 signifikant, **p < 0.01 høysignifikant, ^a β = Beta, ^bCI = Confidence interval (95%)

$VO_{2\text{ maks}}$ og FA med høy intensitet (min/dag) viste en positiv lineær sammenheng hos brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen ved seks måneder (se tabell 12). Ett minutt økning i FA med høy intensitet, økte $2.06\text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ i $VO_{2\text{ maks}}$ ($\beta=2.06$, $p=0.004$). $VO_{2\text{ maks}}$ og FA med moderat-høy intensitet viste også en positiv lineær sammenheng, der ett minutt økning med moderat-høy intensitet, økte $VO_{2\text{ maks}}$ med $0.13\text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($p=0.039$).

Tabell 13: Sammenhengen mellom maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$, $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) og fysisk aktivitet (FA) i ulike intensitetssoner i antall minutter per dag hos kontrollgruppen ved seks måneder

Intensitet	Ingen justering			Justert for alder og KMI		
	β^a	CI ^b	p	β	CI	p
Lav	0.08	0.30, 0.14	0.004**	0.08	0.03, 0.12	0.002**
Moderat	0.04	-0.09, 0.17	0.524	0.01	-0.10, 0.13	0.841
Høy	0.92	-1.02, 2.87	0.332	0.65	-1.18, 2.48	0.463
Moderat-høy	0.04	-0.08, 0.17	0.491	0.01	-0.10, 0.13	0.802
Total FA	0.07	0.02, 0.11	0.007**	0.06	0.02, 0.10	0.009**

*p < 0.05 signifikant, **p < 0.01 høysignifikant, ^a β = Beta, ^b CI = Confidence interval (95%)

Brystkreftpasientene i kontrollgruppen hadde en positiv lineær sammenheng mellom $VO_{2\text{ maks}}$ FA med lav intensitet ($\beta=0.08$, $p=0.004$), samt etter justering for alder og KMI ($\beta=0.08$, $p=0.002$) ved seks måneder postoperativt. Det ble også funnet en lineær positiv sammenheng mellom $VO_{2\text{ maks}}$ og total FA ($\beta=0.07$, $p=0.007$), og etter justering for alder og KMI ($\beta=0.06$, $p=0.007$) seks måneder postoperativt.

5. Diskusjon

Hovedhensikten med denne studien var å kartlegge brystkreftpasienters aktivitetsnivå objektivt og undersøke om kvinnene i treningsintervensjonen hadde et høyere aktivitetsnivå sammenliknet med kontrollgruppen. I tillegg ble det undersøkt om de overvektige brystkreftpasientene hadde et lavere aktivitetsnivå enn normalvektige, om de som mottok kjemoterapi hadde et lavere aktivitetsnivå enn de som fikk annen behandling og om det var en sammenheng mellom brystkreftpasientenes aktivitetsnivå og VO_2 maks.

5.1 Hovedfunn

Resultatene viste ingen signifikante forskjeller i aktivitetsnivå mellom brystkreftpasientene i intervensjons- og kontrollgruppen ved seks- og tolv måneder postoperativt. Brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen økte imidlertid sitt aktivitetsnivå på høy intensitet (min/dag), med 165 % (2.8 min/dag) fra baseline til seks måneder ($p=0.010$).

Aktivitetsnivået hos de normalvektige og overvektige brystkreftpasientene var ikke signifikant forskjellig. Det var heller ingen forskjeller i aktivitetsnivå mellom brystkreftpasientene som ble behandlet for kjemoterapi og de som mottok annen behandling. Aktivitetsnivået hadde en positiv sammenheng med VO_2 maks, der den sterkeste assosiasjonen ble funnet i FA med høy intensitet (min/dag) i intervensjonsgruppen målt ved seks måneder ($\beta=2.06$, $p=0.004$).

5.2 Metodiske vurderinger

5.2.1 Studiepopulasjon

De inkluderte brystkreftpasientene har deltatt i en pilotstudie ved Oslo Universitetssykehus og bestod av 56 brystkreftpasienter preoperativt. Alle pasientene hadde ikke fullført tolv måneder intervensjon da analysene ble gjennomført, dermed ble antallet redusert med omtrent 23 % ved seks og tolv måneder. Antall inkluderte pasienter er relativt få, noe som gjør det vanskelig å generalisere og trekke bestemte konklusjoner. Når det gjelder akselerometerdata var utvalget 54 brystkreftpasienter ved baseline som ble redusert med 26 % ved seks måneder og 33 % ved tolv måneder.

Brystkreftpasientene som takket ja og kunne inkluderes i EBBA-II pilotstudien kan være et utvalg som skiller seg fra den faktiske populasjonen. Dette fører til en svakere ekstern validitet og generaliserbarhet (Thomas, Silverman, & Nelson, 2011). Mange kvinner som samtykket til å delta i denne studien, ønsket å delta i intervensjonsgruppen. Dette kan ha ført til at kvinnene som ble randomisert til kontrollgruppen, fikk en motivasjon til å forbedre sin fysiske aktive livsstil. Kontrollgruppen skulle leve så normalt som mulig, og fikk standard oppfølging etter NBCG sine retningslinjer. Den interne validiteten kan svekkes på grunn av en slik situasjon, fordi deltakerne kan få en motiverende effekt av følelsen av å bli studert, kjent som "Hawthorneeffekten" (Thomas et al., 2011). Det er vanskelig å si om kvinnene i kontrollgruppen endret sitt fysiske aktivitetsnivå på grunn av at de ble inkludert i EBBA-II studien, men sjansen er stor for at dette har påvirket resultatene. EBBA-II studien har et eget skjema for dette, men for denne oppgaven var ikke disse dataene ferdig punchet, og derfor ikke tilgjengelig.

Gjennomsnittsalderen hos kvinnene i EBBA-II var 55.3 ± 7.9 år og er noe yngre sammenliknet med den norske gjennomsnittsalderen for brystkreftdiagnose på 59 år målt i tidsrommet 2007-2011 (Oncolex, 2014). Sammenliknet med andre studier som har undersøkt aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter under behandling, var alderspopulasjonen i den foreliggende studien henholdsvis lik som studien til Irwin et al. (2003) med $55,8 \pm 9.5$ år og Harrison et al. (2009) med 54 ± 10 år. Aldersspennet var imidlertid stort blant brystkreftpasientene i EBBA-II (38-69 år), noe som også er tilfelle i andre brystkreftstudier (Irwin et al. og Harrison et al. med et standard avvik på 9.5 og 10).

EBBA-II deltakernes gjennomsnittlige KMI på 24.9 kg/m^2 , er i samsvar med andre undersøkelser av kvinner i Norge. I en norsk kohortstudie i perioden 1974-2005, ble 1364 kvinnelige brystkreftpasienter med en gjennomsnittlig KMI på 24.0 kg/m^2 studert (Emaus, Veierod, et al., 2010). I en annen norsk studie (HUNT-3) som undersøkte VO_2 maks hos 1881 friske kvinner i alderen 46 ± 13 år, var gjennomsnittlig KMI 25.1 kg/m^2 (Loe, Rognmo, Saltin, & Wisloff, 2013).

Det er flere ekskluderingskriterier i denne studien som gjør at noen brystkreftpasienter er utelukket. Den foreliggende studien valgte å inkludere kun brystkreftpasienter med stadium I-II og ekskluderte de som hadde fått tilbakefall. Dette har ført til at flere

brystkreftpasienter med en mer metastatisk sykdom og tyngre diagnose ble ekskludert i studien, men den største andelen av kvinner som blir diagnostisert med brystkreft har stadium I-II (Krefregisteret, 2014). Kvinner med en KMI over 40 kg/m^2 ble også ekskludert. Derfor kan ikke EBBA-II pilotstudien si noe om aktivitetsnivået hos pasientgruppen som sliter med ekstrem overvekt (fedme grad III/sykkelig overvekt). Det er derimot svært få kvinner som har $\text{KMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ i en normal populasjon. Det er ingen landsdekkende studie som har spesifisert fedme grad III som er over 40 kg/m^2 , men omkring 17 % av kvinner i Norge har en KMI over 30 kg/m^2 (Folkehelseinstituttet, 2010).

EBBA-II pasientene kan på bakgrunn av like karakteristika som andre tilsvarende studier, sies å være representative i forhold til populasjonen en ønsker å forske på, nemlig kvinner med diagnostisert brystkreft i stadium I-II.

5.2.2 Studiedesign og prosedyre

Denne masteroppgaven bygger på en randomisert kontrollert studie som blir sett på som ”gullstandard” i forskning når det gjelder valide og reliable målinger angående årsak og virkning (Thomas et al., 2011). Fordelen med dette studiedesignet er at randomisering bidrar til å utjevne forskjeller mellom gruppene ved baseline, der påvirkningen av kjente og ukjente konfoundere blir mindre.

De objektive baselinemålingene på aktivitetsnivå ble utført ti dager postoperativt. Målingene av FM, KMI og $\text{VO}_2 \text{ maks}$ ble gjennomført preoperativt. Dette gjør at baselineverdiene ble målt på ulike tidspunkt og har ulikt sammenlikningsgrunnlag. Det er mulig at aktivitetsnivået ble noe redusert etter operasjon hos brystkreftpasientene. Måling med akselerometer burde blitt utført på samme tidspunkt som alle de andre målingene. På grunn av tidsbegrensning og praktisk gjennomføring var ikke dette mulig å gjennomføre, da tid mellom endelig diagnose og operasjon var mindre enn en uke for en del av pasientene.

Brystkreftpasientenes aktivitetsnivå ble målt i åtte dager over tre perioder i løpet av ett år. Åtte dagers akselerometermåling gir et godt bilde av aktivitetsnivået hos en person. Flere andre studier har benyttet syv-åtte dager når det gjelder måling av FA (Emaus, Degerstrom, et al., 2010; Lynch et al., 2010; Hansen et al., 2012). En studieperiode på

tolv måneder gir mulighet til å fange opp endringer over tid. Dette kan gi informasjon om aktivitetsnivået har forandret seg under ulike behandlingsperioder, som rett etter kirurgi, under og etter stråling, antihormonell behandling og/eller kjemoterapi. En svakhet ved studien er at målingen ble utført på ulike behandlingsforløp ved seks måneder, på grunn av pasientenes ulike behandlingsregime. Brystkreftpasientene som hadde en mer aggressiv diagnose, hadde ofte en lengre behandling. Aktivitetsnivået kan ha blitt påvirket av at noen brystkreftpasienter var ferdige med behandling, mens andre fortsatt var under behandling med stråling, kjemoterapi eller antihormonell behandling.

Måletidspunktene av aktivitetsnivå ble gjennomført til ulike tider av året, avhengig av brystkreftpasientenes operasjonsdato. Måling av totalt aktivitetsnivå i en avgrenset tidsperiode i løpet av året, kan føre til under- eller overestimering avhengig av hvilken årstid datainnsamlingen foregår (Pivarnik, Reeves, & Rafferty, 2003). Aktivitetsnivået på vinteren er trolig mer redusert, sammenliknet med sommeren. Folk sitter ofte mer inne når det er kaldt, glatt og mørkt ute. Aktivitetsmålingene i EBBA-II hadde flest målinger i begge gruppene på vår og sommer ved seks måneder postoperativt, og på vinteren ved tolv måneder. Denne forskjellen kan derfor ha påvirket aktivitetsnivået til å være noe høyere ved seks måneder både i intervensjons- og kontrollgruppen.

Treningsintervensjonen bestod av to økter på 60 minutter per uke instruert av fysioterapeuter, samt en time egentrening. Instruktørene fulgte en protokoll for å standardisere treningen etter beste evne, men motivering, gjennomføring og individuell tilpasning for pasienten kunne utføres forskjellig. Intervalltreningen var lik gjennom hele året, men protokollen for styrkeøvelser i forhold til belastning var mer varierende. En slik variasjon i styrkeøvelser svekker studiens reliabilitet og gjør det vanskeligere å generalisere og sammenlikne med andre studier. Samtidig var det et mål om at øktene skulle være så like som mulig slik at nye pasienter kunne inkluderes fortløpende i treningsgruppene. Variasjon i øvelser var en bevisst handling for å opprettholde brystkreftpasientenes treningsmotivasjon. Brystkreftpasientene i denne pilotstudien fikk også tildelt pulsklokke for å gi dem en ekstra motivasjon til å trene, samt gjøre dem bevisst på hvordan intensiteten var under treningsøktene. Treningsintervensjonens varighet på ett år gir et godt grunnlag for å kunne si om brystkreftpasientenes aktivitetsnivå har økt i intervensjonsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Ulemper med en så lang intervensjon er at risikoen for et større frafall er til stede på

grunn av manglende motivasjon til å være fysisk aktiv, spesielt når forsøkspersonene består av kreftsyke kvinner. Oppmøtet til EBBA-treningene blant brystkreftpasientene var 36 % gjennom en tolv måneders intervensjon. I følge studien til Cadmus-Bertram et al. (2013) er effekten av en treningsstudie høyest ved seks måneder for normalvektige kvinner.

5.2.3 Diskusjon av akselerometermåling på aktivitetsnivå

Akselerometer er trolig det beste verktøyet innen objektiv registrering av FA (Welk, 2005; Jørgensen et al., 2009). En av de største fordelene med å måle aktivitetsnivået med et akselerometer, er at målingen utføres objektivt (Fitzgerald, 2006). Resultatene av brystkreftpasientenes aktivitetsnivå bygger derfor på en valid målemetode. Datasettet kan valideres på ønsket måte for å sette minstekrav for en dag, og når akselerometeret ikke er i bruk. Deltakerne kan glemme å ta akselerometeret på seg om morgenen eller etter bading/dusjing, og med disse kriteriene kan slike data ekskluderes.

Akselerometerdata fra minimum to godkjente dager ble inkludert i den foreliggende studien. Sammenliknet med andre studier er det vanlig å sette grenseverdi på tre-fire (Emaus, Degerstrom, et al., 2010; Hansen et al., 2012). Matthews, Ainsworth, Thompson, and Bassett (2002) har konkludert med at tre-fire dager er tilfredsstillende for å oppnå 80 % reliabilitet. I denne studien ble dette vanskelig å gjennomføre på grunn av at kun et lite antall oppfylte kriteriene over tre-fire dager. En studiesykepleier skulle ringe brystkreftpasientene dagen etter at de startet deres aktivitetsmåling. Dette ble ikke gjennomført konsekvent og bør endres til oppstart av hovedstudien. En påminnelse av studiepersonell kan bidra til flere godkjente dager med akselerometermålinger og bedre datakvalitet.

Epoch- intervallet ble i denne studien satt til ti sekunder, som innebærer at aktivitetsnivået ble hyppig registrert. Korte epoch-perioder er vist å gi de mest presise målingene (Riddoch et al., 2007). På bakgrunn av at andre studier har benyttet epoch-intervaller på ett minutt, ble også denne beregnet om til dette i ActiLife (Lynch et al., 2010; Hansen et al., 2012). Dette ble gjort for å kunne sammenlikne data med andre studier.

Studien har hovedsakelig basert seg på antall tellinger per minutt (TPM) som måleenhet på fysisk aktivitetsnivå. TPM gir liten forklaring på aktivitetsnivå hvis ikke verdien

relateres til en referanse. Derfor ble TPM delt inn i grenseverdier til intensitetssonene lav, moderat og høy i antall minutter. Grenseverdiene i EBBA-II er basert på tidligere valideringsstudier av akselerometre (P. S. Freedson et al., 1998; Matthew, 2005), for å kunne gjøre sammenlikningsgrunnlaget best mulig. Disse grenseverdiene er i midlertidig noe forskjellige i litteraturen, fordi valideringsstudier som har beregnet energiforbruk for å sette grenseverdier på intensitetssoner har fått ulike resultater (P. S. Freedson et al., 1998; Hendelman, Miller, Baggett, Debold, & Freedson, 2000; Yngve, Nilsson, Sjoström, & Ekelund, 2003; Leenders, Sherman, & Nagaraja, 2006). Grunnen til at resultatene er ulike, skyldes trolig at valideringsstudiene er utført på ulike arenaer, som laboratorium og ute i feltet (Freedson et al., 2005). Ulike grenseverdier for intensitet i studier der man vil kartlegge aktivitetsnivå, kan derfor gjøre det vanskeligere å sammenlikne.

Actigraph GT3X/GT3X plus er forholdsvis ny på markedet, og det er få studier som har benyttet tredimensjonale akselerometre hittil. Samtidig er ikke måling av anterior/posterior akse lik mellom akselerometrene, basert på valideringsstudie av Actigraph GT1M og GT3X (Sasaki et al., 2011). Dermed ble vertikal akse valgt for å kunne gjøre sammenlikningsgrunnlaget best mulig.

En av de største svakhetene ved akselerometermåling, er at den har en tendens til å underestimere registreringen av FA. Dette er bevegelser som skaper liten akselerasjon rundt hofteområdet som sykling, langrenn, roing og klatring. I Norge er sykling og langrenn to populære aktiviteter, som kan ha vært med på å underestimere aktivitetsnivået. Isometrisk kontraksjon blir heller ikke fanget opp og brystkreftpasientenes styrketrening i intervensjonen kan trolig være underestimert. Akselerometerets sensitivitet for endring i helningsgrad fra underlaget har ikke en tilfredsstillende målenøyaktighet. Av den grunn kan FA som utøves i bratt terreng underestimere registreringen (Melanson & Freedson, 1995). Den foreliggende studien hadde motbaketrening som hovedaktivitet, noe som kan ha ført til en underestimering av aktivitetsnivået hos intervensjonsgruppen.

Underestimering av aktivitetsnivået kan også oppstå hvis forsøkspersonen har overflødig kroppsfett rundt midje og hofteområdet som gjør at akselerometeret får en ugunstig helning (Corder et al., 2007). Over halvparten av brystkreftpasientene var

overvektige i denne studien, og dette kan ha underestimert aktivitetsnivået.

Actigraph GT3X er ikke vanntett, og måtte derfor tas av under vannaktiviteter. Denne masteroppgaven har ikke tolket selvrapporterte data, noe som gjør det usikkert i hvor stor grad brystkreftpasientene har svømt både innendørs og/eller utendørs året etter diagnostisering. Hvis kun Actigraph GT3X plus, som er vanntett (Hildebrand, 2011) var benyttet, kunne slike aktiviteter også blitt målt.

Nøyaktigheten på aktivitetsmålingene kan variere i forhold til kroppshøyde.

Akselerometeret som fanger opp bevegelse i vertikal akse registrerer flere tellinger hos personer med kortere ben på grunn av hyppigere stegfrekvens. Dermed kan registreringene overestimeres hos lave personer, og underestimeres hos personer med lange ben (P. Freedson, Pober, & Janz, 2005). Brystkreftpasientene i denne studien hadde gjennomsnittlig samme høyde på 167 cm i intervensjons- og kontrollgruppen. Denne feilkilden er derfor ikke betydelig ved sammenlikning av aktivitetsnivå mellom gruppene.

Akselerometeret kan underestimere intensiteten av FA som har en hastighet over 9 km/t. Studier har vist at kurven for antall tellinger per minutt flater ut på denne hastigheten, og viser at underestimeringen blir større med økende hastigheter (Brage, Wedderkopp, Franks, Andersen, & Froberg, 2003). Bevegelsesmønsteret ved en hastighet over 9 km/t utøves mer i horisontal akse, og fordi akselerometerets måleevne baseres på vertikal akselerasjon blir det vanskeligere å registrere den reelle intensiteten. En konsekvens av dette kan være at data på de brystkreftpasientene som har trent på høyere hastigheter kan være underestimert, for eksempel pasientene i treningsintervensjonen.

En annen svakhet med akselerometeret er at den ikke gir informasjon om hvilken aktivitet personen utøver. Det hadde vært gunstig å kunne kartlegge hva aktivitetene hos brystkreftpasientene bestod av, om de minuttene som ble målt i moderat intensitet bestod av planlagt trening, gange til jobb, husarbeid eller annen aktivitet. For mer detaljert informasjon, kunne en kombinasjon av objektiv- og subjektiv registrering blitt samlet inn. Dette var imidlertid utenfor problemstillingen i denne masteroppgaven.

5.2.4 Diskusjon av DXA målinger på fettmasse

Brystkreftpasientenes FM ble målt med DXA, som blir sett på som gullstandard for måling av kroppssammensetning. Den interne validiteten er derfor sterk med tanke på at målingene ble utført av samme person og med samme DXA-skanner hele perioden. Selv om målemetoden har en feilprosent på 1-3%, vil ikke dette påvirke forandringer i kroppssammensetningen som FM (Nissen et al., 2011). For en bedre forståelse av endringer i brystkreftpasientenes kroppssammensetning, ville det vært gunstig og inkludert kvinnenenes muskelmasse.

5.2.5 Diskusjon av kroppsmasseindeks

KMI ble valgt for å kartlegge om brystkreftpasientene var normal- eller overvektige, samt se deltakernes KMI opp mot aktivitetsnivå. Dette ble valgt for å kunne sammenlikne med andre brystkreftstudier som hovedsakelig har benyttet KMI som målemetode (Pinto, Frierson, Rabin, Trunzo, & Marcus, 2005; Emaus, Veierod, et al., 2010; Lynch et al., 2010). En svakhet ved å måle KMI hos en person er at verdien ikke skiller mellom andel fettmasse og muskelmasse (Heyward & Wagner, 2004). Denne feilkilden kan dermed bidra til å overestimere antall brystkreftpasienter med overvekt på grunn av høy KMI hvis de har økt muskelmasse grunnet trening.

5.2.6 Diskusjon av CPET måling på $VO_{2\text{ maks}}$

En belastningsundersøkelse på tredemølle blir sett på som en pålitelig målemetode som gir nøyaktige målinger av $VO_{2\text{ maks}}$ (Wasserman, 2005). Dermed kan studiens $VO_{2\text{ maks}}$ målinger på bakgrunn av målemetoden betraktes som valide data.

Testpersonell var ikke blindet under de fysiske testene ved måling av $VO_{2\text{ maks}}$. Dette kan ha ført til at motivering av deltakerne med ulik gruppetilhørighet ble utført forskjellig. Den interne validiteten og generaliserbarheten blir svakere på grunn av dette (Thomas et al., 2011). Det var fire faste testledere og fire faste leger under CPET-undersøkelsen. Til tross for en standardisert protokoll, ble gjennomføringen utført forskjellig spesielt med tanke på motivering av pasienten. Individuelle forskjeller under testingen kan ha påvirket resultatene. Optimalt sett hadde det vært best med samme testleder gjennom hele året, men dette var praktisk umulig.

Balkeprotokollen på tredemølle ble tilpasset, der starthastigheten baserte seg på brystkreftpasientenes kliniske tilstand, bakgrunn og fysiske form slik at testen skulle gi et best mulig resultat. En fordel med denne testprotokollen er at gange er et kjent bevegelsesmønster som gir gode forutsetninger for at alle brystkreftpasientene føler seg trygge på tredemøllen. Dette kan ha bidratt til at pasientene klarte å presse seg hardt. I tillegg passer Balkeprotokollen for både voksne og eldre kvinner, som denne studien representerer.

Brystkreftpasientenes treningserfaring var individuell, og utgangspunktet for å kunne nå en reell $VO_{2\text{ maks}}$ var utfordrende. Testlederens evne til å presse brystkreftpasientene til maksimal utmattelse krever mye erfaring. For at brystkreftpasientene skulle ha en god kommunikasjon med testlederen underveis angående anstrengelsesgrad, ble Borg skala forklart nøye før testen, samt viktigheten av å bli sliten. Dette gav pasientene en forståelse for hvor hardt de skulle presse seg.

5.3 Diskusjon av resultatene

5.3.1 Aktivitetsnivå hos brystkreftpasientene i EBBA-II

Aktivitetsnivået hos brystkreftpasientene mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved baseline viste ingen signifikante forskjeller (se tabell 8). Resultatene viste imidlertid at kontrollgruppen hadde noe høyere aktivitetsnivå (TPM, skritt per dag, antall minutter med moderat og høy intensitet og total FA) ved baselinemålingene. Figur 11 illustrerer FA med moderat-høy intensitet, bestående av gjennomsnittlig 6 min/dag mer i kontrollgruppen enn intervensjonsgruppen ved baseline. Denne trenden kan forklares med at kontrollgruppen er 1.8 år yngre og at livssituasjonen deres er annerledes blant annet fordi det er 49 % færre brystkreftpasienter (22 kvinner) som har barn sammenliknet med intervensjonsgruppen.

Til tross for ingen signifikante forskjeller i aktivitetsnivå mellom gruppene, viste resultatene en trend på at intervensjonsgruppen var mer fysisk aktiv ved seks måneder i alle aktivitetsmålinger (se tabell 8). Denne trenden gjaldt spesielt i FA på høy intensitet, med en forskjell på 246 % (3.2 min/dag) i intervensjonsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Lavt antall forsøkspersoner i populasjonen, samt stor spredning i datamaterialet kan skyldes at verdiene ikke var signifikante (Thomas et al., 2011).

Aktivitetsnivået innad i treningsintervensjonen økte imidlertid med 165 % (2.8 min/dag) på høy intensitet (min/dag) fra baseline til seks måneder ($p=0.010$). Det ble også vist en grensesignifikant økning med 30 % (88 TPM) i TPM på samme tidspunkt ($p=0.052$). Fra seks til tolv måneder ble aktivitetsnivået med høy intensitet og TPM igjen redusert med 53 % og 9 %, men ingen signifikant verdi. Denne trenden i form av økning mot seks måneder, samt reduisering ved tolv måneder i intervensjonsgruppen ble også vist i de andre aktivitetsmålingene (skritt per dag, og antall minutter i total FA og moderat-høy intensitet). Dette aktivitetsmønsteret hos intervensjonsgruppen skyldes trolig god oppfølging og mye motivasjon i starten av halvåret, dermed ble det sannsynligvis vanskelig for brystkreftpasientene å opprettholde aktivitetsnivået ytterligere i seks måneder. Dette funnet støttes av en studie som konkluderte med at den maksimale effekten av en tolv måneders treningsintervensjon oppnås ved fire-seks måneder (Cadmus-Bertram et al., 2013). Samtidig er timingen for å kunne endre en persons atferdsmønster i FA svært viktig (Demark-Wahnefried, Aziz, Rowland, & Pinto, 2005). Det optimale tidspunkt for å delta i en treningsintervensjon for kvinner som er diagnostisert med brystkreft er ukjent, men det rapporteres at det er best å gjennomføre tiltak tidligst mulig for at den fysiske aktive livsstilen skal vare over lengre tid (Dieli-Conwright et al., 2014).

Selv om brystkreftpasientene i EBBA-II fikk en 165 % økning i FA på høy intensitet ved seks måneder (tabell 8), har denne økningen sannsynligvis liten praktisk betydning. En må være forsiktig å tolke denne økningen som klinisk relevant, på grunn av lite antall i gruppene og en stor spredning i resultatene. En endring i aktivitetsnivå med høy intensitet fra 1.7 – 4.5 min/dag er ikke en stor endring. FA med høy intensitet er i den foreliggende studien definert som ≥ 6000 TPM. 6000 TPM er omtrent 7 MET, som tilsvarer et joggetempo på 8 kilometer i timen (Ranhoff, 2014). Til tross for en liten økning, er denne populasjonen i den foreliggende studien kreftsyke pasienter, der et jogge tempo på 8 km/timen i 4.5 min/dag kan gi en opplevelse av hard trening blant de som er overvektige, utrente eller i voksen alder.

Resultatene viste grensesignifikante økninger innad i kontrollgruppen på total FA med 8 % ($p=0.057$) og skritt per dag med 20 % ($p=0.062$) fra baseline til tolv måneder. Aktivitetsmålene innebærer total FA i løpet av en dag, der total FA består av antall minutter med lav, moderat og høy intensitet. Skritt per dag er et mål av FA uavhengig

av intensitet. Kontrollgruppens aktivitetsnivå steg jevnt i total FA og skritt per dag gjennom hele året. Sammenliknet med intervensjonsgruppen, ble det kun vist en grensesignifikant økning i TPM fra baseline til seks måneder, men ikke i total FA og skritt per dag. Dette kan tyde på at brystkreftpasientene som trente tre ganger i uka, trolig slappet lettere av resten av dagen etter en treningsøkt, mens brystkreftpasientene i kontrollgruppen hadde et mer jevnt aktivitetsnivå som gav en større økning på total tid i FA. TPM er også et mål på total FA, men disse verdiene er avhengig av intensiteten. Dette fører til at verdiene blir ekstra høye når en beveger seg med høy akselerasjon, slik som intervensjonsgruppen som har trent på høy intensitet.

Kontrollgruppen viste en trend til et høyere aktivitetsnivå enn intervensjonsgruppen ved tolv måneder. Årsaken til dette kan være at brystkreftpasientene i kontrollgruppen allerede viste en trend på høyere aktivitetsnivå ved baseline. Brystkreftpasientene er i en spesiell livssituasjon, der kreftdiagnosen har gitt dem en stor livsendring. Informasjon om at FA kan bidra til positive effekter på deres prognose kan i stor grad påvirke deres motivasjon til å øke aktivitetsnivået. Det var stor variasjon i aktivitetsnivået hos brystkreftpasientene innad i intervensjons- og kontrollgruppen. Dette bidrar til at gjennomsnittsverdiene kan gi utydelige tolkninger av hvordan aktivitetsnivået egentlig har vært. Siden antallet i gruppene er såpass lite, kan de som har et svært lavt, eller svært høyt aktivitetsnivå påvirke gjennomsnittsverdien i stor grad.

Aktivitetsnivå i EBBA-II i forhold til normalbefolkningen og anbefalingene for FA

Baselinemålingene hos brystkreftpasientene i EBBA-II på total FA (TPM og antall skritt per dag) var lavere sammenliknet med en norsk kartleggingsstudie (KAN-1) av kvinner målt med akselerometer (Hansen et al., 2012). Kvinnene i KAN-1 studien hadde 335 TPM og 8113 skritt per dag. Antall TPM i EBBA-II var 89 % av forventet i intervensjonsgruppen og 96 % av forventet i kontrollgruppen. Når det gjaldt antall skritt per dag var det 88 % av forventet i intervensjonsgruppen og 96 % av forventet i kontrollgruppen. Til tross for et lavere aktivitetsnivå ved baseline, er dette naturlig med hensyn til at brystkreftpasientene nettopp hadde blitt operert for ti dager siden. Data fra aktivitetsnivået hos de norske kvinnene bestod av en bredere aldersgruppe enn brystkreftpasientene i EBBA-II pilot (20-85 år vs. 38-69år). Aktivitetsnivået blant disse aldersgruppene kan være svært ulike, men det rapporteres at aktivitetsnivået blant

kvinnene i KAN-1 studien bestod av små variasjoner (Hansen et al., 2012). Dermed kan dette benyttes som sammenlikningsgrunnlag som en ”normalpopulasjon” til tross for forskjellige aldersgrupper.

Begge gruppene i EBBA-II hadde et høyere aktivitetsnivå enn normalpopulasjonen (kvinnene i KAN-1) ved seks måneder. Intervensjonsgruppen hadde høyere prosent av forventet enn kontrollgruppen i antall TPM (15 % vs. 7 %) og antall skritt per dag (9 % vs. 3 %). Aktivitetsnivået ble noe lavere i intervensjonsgruppen fra seks til tolv måneder, men det totale aktivitetsnivået var fortsatt høyere enn normalbefolkningen med 104 % av forventet i TPM og 103 % av forventet i antall skritt per dag. Kontrollgruppen fikk en høyere prosent av forventet ved tolv måneder, med 117 % av forventet i TPM og 115 % av forventet i skritt per dag.

I intervensjonsgruppen oppfylte henholdsvis 55 % (baseline), 83 % (seks måneder) og 71 % (tolv måneder) anbefalingene for FA på minimum 30 min/dag i moderat-høy intensitet (Helsedirektoratet, 2014). Det var flere i kontrollgruppen som oppfylte anbefalingene med henholdsvis 76 % (baseline), 77 % (seks måneder) og 89 % (tolv måneder). Tallene er betydelig mindre angående total FA når en ser på hvor mange som har oppnådd de internasjonale kriteriene om minimum 10 000 skritt per dag. Antall brystkreftpasienter som oppfylte kriteriene om 10 000 skritt per dag i intervensjonsgruppen var 17 % ved baseline, og videre 28 % og 29 % ved seks og tolv måneder. I kontrollgruppen var det 24 % som oppfylte kriteriene ved baseline, og 32 % og 42 % ved seks- og tolv måneder.

Sammenliknet med normalpopulasjonen var det 21.4 % som oppfylte anbefalingene om 30 min/dag, og 24.6 % som oppfylte kriteriene om antall skritt per dag (Hansen et al., 2012). Basert på disse data, var det 58.4 % flere i treningsintervensjonen enn i normalpopulasjonen som oppfylte anbefalingene på 30 min/dag ved seks måneder, samt 52.4 % i kontrollgruppen. I antall skritt per dag hadde intervensjonsgruppen 3.4 % flere brystkreftpasienter som oppfylte kriteriene enn normalbefolkningen ved seks måneder, samt 7.4 % flere i kontrollgruppen.

Brystkreftpasientene hadde et høyere aktivitetsnivå sammenliknet med den norske normalbefolkningen ved seks- og tolv måneder postoperativt. Basert på anbefalingene

for FA, bør mange av brystkreftpasientene øke aktivitetsnivået sitt ytterligere. For å kunne si mer om hvordan aktivitetsnivået er i forhold til andre brystkreftpasienter, vil det videre i oppgaven bli sammenliknet med tidligere studier.

Sammenlikning av tidligere studier

Etter et grundig søk i litteraturen har jeg ikke funnet noen andre studier som har gjennomført en tolv måneders treningsintervensjon på brystkreftpasienter under behandling med akselerometer som målemetode. Det finnes en RCT som har undersøkt aktivitetsnivået hos inaktive brystkreftpasienter under behandling med en treningsintervensjon på tre måneder målt med akselerometer (Pinto et al., 2005), samt to RCT'er som har målt aktivitetsnivå hos inaktive brystkreftoverlevende (Matthews et al., 2007; Rogers et al., 2009).

Alle treningsintervensjonene i de overnevnte studiene fokuserte på aerob utholdenhet og antallet var lite ($n=34-86$). Gjennomsnittsalderen var litt lavere enn brystkreftpasientene i denne masteroppgaven (51-53 år vs. 55.3 år i EBBA-II). Hovedforskjellene fra EBBA-II pilot var at brystkreftpasientene var inaktive, hadde stadium I-III og det var varierende hvor lenge siden de hadde vært gjennom brystkreftbehandling.

Pinto et al. (2005) fant ingen forskjeller i aktivitetsnivået mellom brystkreftpasientene i intervensjons- og kontrollgruppen målt tre måneder etter baseline. Intervensjonen bestod av et hjemmebasert treningsprogram som økte gradvis fra minimum 10 min to ganger/uke mot anbefalingene om 30 min/dag. Aktivitetsdataene fra selvrapportering, gav imidlertid signifikante forskjeller i min/dag på total FA ($p=0.001$), moderat intensitet ($p=0.001$) og høy intensitet ($p=0.036$).

Studien til Rogers et al. (2009) viste at det totale aktivitetsnivået (TPM) hos brystkreftoverlevende i treningsgruppen var 19 % høyere sammenliknet med kontrollgruppen tre måneder etter baseline ($p=0.004$). Intervensjonen bestod både av gruppebasert trening med instruktør, samt et individuelt treningsprogram hjemme. Rogers fant ingen signifikante forskjeller ved FA med moderat-høy intensitet mellom intervensjons- og kontrollgruppen, men belyste at det var en høyere aktivitetsnivåtrend hos intervensjonsgruppen.

Matthews et al. (2007) undersøkte aktivitetsnivået hos brystkreftoverlevende under en treningsintervensjon basert på et hjemme-program over telefon, samt periodevis besøk av treningsveileder. Resultatene viste 66 % høyere totalt aktivitetsnivå (TPM) hos intervensjonsgruppen ved tre måneder etter baseline ($p=0.01$). Studien fant ingen signifikante forskjeller i FA med moderat-høy intensitet (min/dag).

Alle tre overnevnte studier viser at en treningsintervensjon kan øke det totale fysiske aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter og brystkreftoverlevende. I en oversiktsartikkel (Short, James, Stacey, & Plotnikoff, 2013) rapporteres det at korte treningsintervensjoner (tre-seks måneder) basert på objektive og subjektive målemetoder har gitt gode resultater på økning i aktivitetsnivå hos brystkreftpasienter/overlevende. Dette samsvarer med EBBA-II pilot, som fikk en økning i aktivitetsnivået på høy intensitet og TPM (grensesignifikant) i treningsintervensjonen ved seks måneder. Resultatene i EBBA-II viste at det økte aktivitetsnivået ikke varte ved tolv måneder, samt at ingen forskjeller ble funnet mellom gruppene. Studiene av Pinto et al, Rogers et al. og Matthews et al. hadde et bedre utgangspunkt for å øke kvinnenes aktivitetsnivå, samt oppnå signifikante forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen på grunn av kortere treningsperioder på tre måneder vs. tolv måneder i EBBA-II.

Sammenliknet med brystkreftoverlevende i studiene av Rogers et al. (2009) og Matthews et al. (2007), hadde brystkreftpasientene i EBBA-II et høyere aktivitetsnivå (TPM) i både intervensjonsgruppen (49 % og 15 %) og kontrollgruppen (40 % og 50 %) ved baseline. Årsaken til denne forskjellen kan være at populasjonen bestod av inaktive brystkreftoverlevende som har hatt stadium I-III, samtidig som brystkreftpasientene i EBBA-II inkluderte alle, uansett treningsstatus med stadium I-II. På grunn av andre metodiske tilnærminger, er sammenlikningsgrunnlaget for svakt til å kunne tolke funnene i EBBA-II studien.

En av få kohortstudier som har kartlagt aktivitetsnivået hos brystkreftoverlevende kvinner med akselerometer, er NHANES-studien fra Lynch et al. (2010). Kvinnene som målte aktivitetsnivået sitt etter behandling, var gjennomsnittlig fysisk aktive med 3.7

min/dag (IQR⁴=10) med moderat-høy intensitet. Aktivitetsnivået hos brystkreftpasientene i EBBA-II studien hadde 51 ± 28 min/dag i intervensjonsgruppen, samt 60 ± 28 min/dag i kontrollgruppen ved tolv måneder. Basert på disse data var brystkreftpasientene 93 % og 94 % mer aktive på moderat-høy intensitet sammenliknet med kvinnene i NHANES studien. Målemetodene og prosedyrene i disse to studiene består imidlertid av ulikheter, der den største forskjellen er at EBBA II-pasientene ble målt under en RCT med en treningsintervensjon og NHANES-deltakerne ble målt i en kartleggingsstudie. Andre betydelige forskjeller er antall kvinner (n=36 ved tolv måneder i EBBA-II vs. n=111), ulike grenseverdier for moderat intensitet (>2000 TPM vs. >1952 TPM) og tidspunkt for målingen av aktivitetsnivået (tolv måneder etter operasjon vs. ulike tider etter behandling). Denne sammenlikningen viser at brystkreftpasientene i EBBA-II har et høyt aktivitetsnivå sammenliknet med kvinner som har hatt brystkreft i USA, men på grunn av de store forskjellene i studiedesign og antallet i populasjonen må dette tolkes forsiktig.

En studie som likner EBBA-II pilot i forhold til studiepopulasjon og måletidspunkt, er Harrison et al. (2009). Brystkreftpasienters aktivitetsnivå ble målt under behandling seks og tolv måneder postoperativt. I forhold til anbefalingene for FA, var det flere brystkreftpasienter i EBBA-II studien som tilfredsstilte > 30 min/dag med minimum moderat intensitet sammenliknet med Harrison et al. (2009). Antall brystkreftpasienter som oppfylte anbefalingene i EBBA-II studien ved seks måneder, var 34 % flere i intervensjonsgruppen og 29 % flere i kontrollgruppen, samt henholdsvis 9 % og 46 % flere i intervensjons- og kontrollgruppen ved tolv måneder. Det er viktig å bemerke at aktivitetsnivået hos brystkreftpasientene i Harrison sin studie ble målt i en kartleggingsstudie (ingen treningsintervensjon), samtidig som at målemetoden ble gjennomført subjektivt med spørreskjema.

Flere kohortstudier har undersøkt brystkreftpasienter sitt aktivitetsnivå gjennom subjektive målemetoder, men mange lar seg ikke sammenlikne på grunn av for store metodeforskjeller. En skal være svært varsom med å sammenlikne objektive målemetoder som akselerometer mot subjektive målemetoder som for eksempel

⁴ Interquartile range (spredningsmål), avstand mellom 1. og 3. kvartil

spørreskjema på grunn av deres vidt forskjellige evne til å fange opp FA. Subjektive målemetoder er kjent for at deltakere overestimerer sin rapportering av FA (Troiano, McClain, Brychta, & Chen, 2014).

5.3.2 Brystkreftpasienter og overvekt

Resultatene viste ingen signifikante forskjeller mellom normalvektige og overvektige brystkreftpasienter i FA med moderat-høy intensitet (min/dag) ved baseline, seks- og tolv måneder basert på KMI (se figur 12 og 13). De overvektige lå imidlertid noe lavere i aktivitetsnivå enn de normalvektige ved alle måletidspunkt (39.9-47.4 min/dag vs. 40-64.8 min/dag).

Irwin et al. (2003) sammenliknet aktivitetsnivået mellom normal- og overvektige brystkreftpasienter ved diagnosetidspunkt, samt fire-seks måneder etter behandling basert på KMI. Resultater fra intervjuadministrerte spørreskjema viste at overvektige brystkreftpasienter hadde 31.4 % større reduksjon i FA med høy intensitet (min/dag) sammenliknet med normalvektige brystkreftpasienter etter behandling ($p=0.01$). Hensikten med en treningsintervensjon er nettopp å hindre en slik reduksjon, og heller øke aktivitetsnivået til overvektige. Brystkreftpasientene i den foreliggende studien som var overvektige basert på både KMI og FM viste ingen signifikante økninger i FA på moderat-høy intensitet verken i intervensjons- eller kontrollgruppe fra baseline til seks- og tolv måneder (se figur 12, 13 og tabell 11). En kunne imidlertid se en trend med 19 % økning hos de overvektige ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) i intervensjonsgruppen fra baseline til seks måneder (se figur 12). Samme trend ble observert i aktivitetsnivået basert på FM ≥ 30 %, med 33 % økning (se tabell 11). Kontrollgruppen fikk derimot en mindre økning enn intervensjonsgruppen med 10 % ($> 25 \text{ kg/m}^2$) og 12 % (> 30 % FM) fra baseline til seks måneder. Disse forskjellene er ikke signifikante, men en kan se antydninger til at EBBA-treningene har økt de overvektige sitt aktivitetsnivå i intervensjonsgruppen mer enn kontrollgruppen. Til tross for større økning hos intervensjonsgruppen, hadde de overvektige brystkreftpasientene i kontrollgruppen et høyere aktivitetsnivå enn intervensjonsgruppen basert på FM både ved baseline (24 %), seks måneder (4.7 %) og tolv måneder (13 %). En motsatt trend ble vist ved aktivitetsnivå basert på KMI, der målingene ved baseline og tolv måneder var omtrent like, samt som intervensjonsgruppen hadde 7 % høyere FA med moderat-høy intensitet (min/dag) enn kontrollgruppen ved seks måneder (figur 12). Denne forskjellen skyldes ulikt antall

overvektige i intervensjons- og kontrollgruppen basert på KMI og FM.

Dette er fordi resultatene av aktivitetsnivået i EBBA-II pilotstudien er oppgitt forskjellig når en kategoriserer brystkreftpasientene som normalvektig eller overvektig. KMI og FM gir ulike tolkninger av hvem som er en normalvektig og overvektig person. Dette betraktes som en styrke fordi målemetodene gir ulik informasjon angående deres vektstatus og mulighetene blir større for å sammenlikne med andre studier.

Baselinemålingene viste at antall overvektige basert på FM var fordoblet sammenliknet med KMI-verdiene (83 % vs. 40 %) (se tabell 9 og 10). KMI og DXA for måling av overvekt er to metoder som kan gi svært forskjellige resultater, og må derfor tolkes varsomt. Resultatene i denne studien tyder på at FM er et strengere mål, som fører til at flere blir klassifisert som overvektig. DXA måler kroppssammensetningen nøyaktig, mens KMI estimeres fra høyde og vekt og skiller ikke andelen muskelmasse fra fett (Heyward & Wagner, 2004). Antall overvektige basert på KMI steg med 7 % i intervensjonsgruppen fra baseline til tolv måneder, men basert på klassifiseringen av FM var det kun 1 % økning. Årsaken kan være at kvinnene økte sin muskelmasse under treningsøktene, som videre førte til en høyere kroppsvekt, og dermed også høyere KMI. På den måten bidro kroppsvekten til å estimere overvekt, framfor økt muskelmasse. I kontrollgruppen ble antall overvektige basert på KMI redusert med 9 % fra baseline til tolv måneder, men i forhold til FM var det heller en økning i antall overvektige med 6 %. Dette tilfellet viser at forskningsresultater kan tolkes ulikt når det gjelder måling overvektig, og at KMI gir en svak målenøyaktighet i mindre populasjoner. KMI er likevel en nyttig målemetode på grunn av dens praktiske enkle gjennomføring på store populasjoner, samt at mange studier benytter KMI som målemetode.

En enighet i resultatene mellom KMI og FM, er at mange av EBBA-II pasientene er overvektige. Overvekt er en risikofaktor for å utvikle brystkreft (AICR, 2007; Maccio & Madeddu, 2011; Majed et al., 2011) og brystkreftpasienter legger ofte på seg under behandling (Elme et al., 2013). Samtidig har de overvektige brystkreftpasientene en dårligere prognose for overlevelse og tilbakefall (Chan, 2014). En nylig publisert oversiktsartikkel av A. B. Peel, Thomas, Dittus, Jones, and Lakoski (2014) rapporterte at brystkreftpasienters gjennomsnittlige KMI er høy (24-31 kg/m²). KMI-verdiene hos brystkreftpasientene i EBBA-II samsvarer med andre studier, men viser at norske

brystkreftpasienter er slankere enn for eksempel amerikanere (Irwin, McTiernan, Baumgartner, et al., 2005; Jones et al., 2007; Ligibel et al., 2010; Ceccatto et al., 2012; Burnett et al., 2013).

5.3.3 Aktivitetsnivå og adjuvant behandling

Brystkreftpasientene i EBBA-II hadde ingen signifikante forskjeller i FA med moderat-høy intensitet mellom de som ble behandlet med kjemoterapi og de som fikk annen behandling (se figur 14 og 15). En interessant trend ble observert der kvinnene som hadde fått kjemoterapi hadde 23 % høyere aktivitetsnivå i intervensjonsgruppen og 21 % høyere aktivitetsnivå i kontrollgruppen sammenliknet med de som ikke mottok samme behandling i gjennomsnitt av de tre måleperiodene. Studier viser at brystkreftpasienter som gjennomgår kjemoterapi har ofte en større reduksjon i aktivitetsnivå, sammenliknet med andre brystkreftpasienter som får annen behandling (Irwin et al., 2003). Årsaken til motsatte funn i EBBA-II pilot kan være at den gjennomsnittlige alderen hos brystkreftpasientene med kjemoterapi var 10 år yngre i intervensjonen og 5.2 år yngre i kontrollgruppen. Aktivitetsnivå kan reduseres med økende alder, og livssituasjonen hos yngre brystkreftpasienter kan være annerledes enn de eldre. Samtidig var diagnosen sannsynligvis mer alvorlig på grunn av at de som behandles med kjemoterapi har en mer aggressiv tumor (NBCG, 2014). Å få en slik diagnose, kan motivere de til å øke aktivitetsnivå fordi at de har noe å kjempe for. Samtidig er det motiverende å vite at bivirkninger som en kan få av kjemoterapi (kreftrelatert fatigue, kvalme og depresjon) kan reduseres av FA (Galanti et al., 2013; NBCG, 2014)

5.3.4 Aktivitetsnivå og maksimalt oksygenopptak

Resultatene viste at den sterkeste lineære sammenhengen mellom $VO_{2\text{ maks}}$ og aktivitetsnivå, var høy intensitet med et stigningstall (β) på 2.06 i intervensjonsgruppen (se tabell 12). Denne sammenhengen var sterkere enn funnene ved lav- og total FA som hadde $\beta =$ på 0.08 og 0.07. Resultatene viser at ett minutt økning med FA på høy intensitet, kan øke $VO_{2\text{ maks}}$ med $2.06\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hos brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen ved seks måneder. Denne analysen kan ikke bekrefte kausalitet, kun sammenheng mellom variablene. Funnet støttes imidlertid med litteraturen om at trening i form av høy intensitet øker $VO_{2\text{ maks}}$ (Bouchard et al., 2007; McArdle et al., 2010). Etter justering for alder og KMI ble sammenhengen svakere ($\beta=1.30$ vs. 2.06) og

ikke signifikant. Dette viser at alder og KMI har påvirket aktivitetsnivået og $VO_{2\text{ maks}}$, som er naturlig fordi $VO_{2\text{ maks}}$ synker med økende alder og fettmasse (McArdle et al., 2010).

Brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen som økte FA med høy intensitet fra 1.7-4.5 min/dag, kan på bakgrunn av overnevnte funn gitt en effekt på økning av $VO_{2\text{ maks}}$. Men på grunn av at sammenhengen mellom høy intensitet og $VO_{2\text{ maks}}$ ikke var signifikant etter justering for alder og KMI, ingen kausalitet og lite antall er det umulig å konkludere om funnet er klinisk relevant.

Målingene av $VO_{2\text{ maks}}$ var $31.1\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hos intervensjonsgruppen og $33.2\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hos kontrollgruppen ved baseline. Sammenliknet med norske kvinner (40-69 år) var brystkreftpasientenes gjennomsnittlige $VO_{2\text{ maks}}$ $32.1\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 105% forventet (Edwardsen, Scient, et al., 2013). I en annen norsk kartleggingsstudie, "HUNT 3", ble det rapportert at 1161 kvinner i aldersgruppen 40-69 år hadde gjennomsnittlig $VO_{2\text{ maks}}$ på $34.6\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Loe et al., 2013). Verdiene på $VO_{2\text{ maks}}$ i den foreliggende studien kan dermed betraktes som normale sammenliknet med den norske befolkningen, selv om kvinnene i EBBA-II studien er diagnostisert med brystkreft.

5.3.5 Praktisk betydning

En treningsintervensjon kan bidra til å øke aktivitetsnivået i FA med høy intensitet hos brystkreftpasienter under pågående behandling seks måneder postoperativt, men det er utfordrende å opprettholde aktivitetsnivået ytterligere mot tolv måneder. Total FA blir nødvendigvis ikke høyere selv om brystkreftpasienter trener tre ganger i uken.

FA med høy intensitet kan øke brystkreftpasientenes $VO_{2\text{ maks}}$ som er gunstig i forhold til å forbedre fysisk form, samt redusere risikoen for generell mortalitet.

Flere brystkreftpasienter bør øke sitt aktivitetsnivå for å oppfylle anbefalingene for FA. Dette er viktig for å forebygge overvekt, redusere bivirkninger av brystkreftbehandling, samt øke fysisk funksjon og livskvalitet. Overvektige brystkreftpasienter bør øke sitt aktivitetsnivå for å redusere fettmasse og kroppsvekt slik at risikoen for tilbakefall av brystkreft, samt brystkreftspesifikk og generell mortalitet kan bli lavere.

På bakgrunn av dette, er det viktig å starte tiltak for å øke brystkreftpasienter sin FA, samt opprettholde et regelmessig aktivitetsnivå over lengre tid.

5.4 Videre forskning

For å kunne si om en treningsintervensjon kan øke aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter under behandling, er det behov for et større antall deltakere i en RCT. Det vil være essensielt å kombinere måling av aktivitetsnivå med både objektiv og subjektiv målemetode for å kunne få et detaljert informasjon om både type aktivitet, mengde og intensitet, samt kontrollere hva som er trening og generell FA.

6. Konklusjon

Brystkreftpasientene som deltok i en treningsintervensjon hadde ikke et høyere aktivitetsnivå enn kontrollgruppen. Intervensjonsgruppen økte imidlertid sitt aktivitetsnivå på høy intensitet etter seks måneder postoperativt, i motsetning til kontrollgruppen.

De overvektige brystkreftpasientene hadde ikke et lavere aktivitetsnivå sammenliknet med de normalvektige.

Aktivitetsnivået mellom brystkreftpasientene som mottok kjemoterapi og annen form for behandling viste ingen forskjeller.

Det var en positiv sammenheng mellom brystkreftpasientenes aktivitetsnivå og VO_2 maks.

Det er behov for videre forskning for å kunne si om en treningsintervensjon kan øke aktivitetsnivået hos brystkreftpasienter som er under pågående behandling.

Referanser

- AICR. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC: American Institute for Cancer Research.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., . . . Leon, A. S. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(9 Suppl), S498-504.
- Aktivitetshåndboken. (2009). *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. [Oslo]: Helsedirektoratet.
- Alvarez, V. P., Dixon, J. B., Strauss, B. J., Laurie, C. P., Chaston, T. B., & O'Brien, P. E. (2007). Single frequency bioelectrical impedance is a poor method for determining fat mass in moderately obese women. *Obes Surg*, 17(2), 211-221. doi: 10.1007/s11695-007-9032-3
- Anderssen, Sigmund. (2009). *Fysisk aktivitet blant voksne og eldre i Norge: resultater fra en kartlegging i 2008 og 2009*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Anderssen, Sigmund, & Andersen, Lars Bo. (2004). *Fysisk aktivitetsnivå i Norge 2003: data basert på spørreskjemaet "International Physical Activity Questionnaire"*. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet.
- Andreoli, A., Melchiorri, G., De Lorenzo, A., Caruso, I., Sinibaldi Salimei, P., & Guerrisi, M. (2002). Bioelectrical impedance measures in different position and vs dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 42(2), 186-189.
- Andreoli, A., Scalzo, G., Masala, S., Tarantino, U., & Guglielmi, G. (2009). Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *La Radiologia Medica*, 114(2), 286-300. doi: 10.1007/s11547-009-0369-7
- ASCO. (2014). Guidelines. from <http://www.asco.org/quality-guidelines/recently-published-asco-guidelines>
- Ballard-Barbash, R., Friedenreich, C. M., Courneya, K. S., Siddiqi, S. M., McTiernan, A., & Alfano, C. M. (2012). Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(11), 815-840. doi: 10.1093/jnci/djs207
- Bernstein, L., Patel, A. V., Ursin, G., Sullivan-Halley, J., Press, M. F., Deapen, D., . . . Spirtas, R. (2005). Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1671-1679. doi: 10.1093/jnci/dji374
- Blanchard, C. M., Courneya, K. S., & Stein, K. (2008). Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *Journal of Clinical Oncology*, 26(13), 2198-2204. doi: 10.1200/jco.2007.14.6217
- Bouchard, Claude, Haskell, William L., & Blair, Steven N. (2007). *Physical activity and health*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Brage, S., Wedderkopp, N., Franks, P. W., Andersen, L. B., & Froberg, K. (2003). Reexamination of validity and reliability of the CSA monitor in walking and running. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1447-1454. doi: 10.1249/01.mss.0000079078.62035.ec
- Burnett, D., Kluding, P., Porter, C., Fabian, C., & Klemp, J. (2013). Cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *Springerplus*, 2(1), 68. doi: 10.1186/2193-1801-2-68

- Burstein, H. J., Harris, J.R., & Morrow, M. (2011). Malignant tumors of the breast. In V. T. DeVita, S. A. Rosenberg & S. Hellman (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology* (pp. 1401-1446). Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer, Health.
- Cadmus-Bertram, L. A., Irwin, M., Alfano, C., Campbell, K., Duggan, C., Foster-Schubert, K., . . . McTiernan, A. (2013). Predicting Adherence of Adults to a 12-Month Exercise Intervention. *J Phys Act Health*.
- Cain, K. L., Conway, T. L., Adams, M. A., Husak, L. E., & Sallis, J. F. (2013). Comparison of older and newer generations of ActiGraph accelerometers with the normal filter and the low frequency extension. *Int J Behav Nutr Phys Act*, *10*, 51. doi: 10.1186/1479-5868-10-51
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*, *348*(17), 1625-1638. doi: 10.1056/NEJMoa021423
- Campos, M. P., Hassan, B. J., Riechelmann, R., & Del Giglio, A. (2011). Cancer-related fatigue: a review. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, *57*(2), 211-219.
- Carmichael, A. R. (2006). Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *113*(10), 1160-1166. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01021.x
- 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 Reports*, *100*(2), 126-131.
- Ceccatto, V., Cesa, C., Kunradi Vieira, F. G., Altenburg de Assis, M. A., Crippa, C. G., & Faria Di Pietro, P. (2012). Characteristics of newly diagnosed women with breast cancer: a comparison with the recommendations of the WCRF/AICR Second Report. *Nutricion Hospitalaria*, *27*(6), 1973-1980. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6006
- Chan, D. S.; Vieira, A.R.; Aune, D.; Bandera, E.V.; Greenwood, D.C.; McTiernan, A.; Navarro Rosenblatt, D.; Thune, I.; Norat, T. (2014). Body mass index and survival in women with breast cancer - systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies *Annals of Oncology*.
- Cooper, Christopher B., & Storer, Thomas W. (2001). *Exercise testing and interpretation: a practical approach*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Corder, K., Brage, S., Ramachandran, A., Snehalatha, C., Wareham, N., & Ekelund, U. (2007). Comparison of two Actigraph models for assessing free-living physical activity in Indian adolescents. *Journal of Sports Sciences*, *25*(14), 1607-1611. doi: 10.1080/02640410701283841
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., . . . McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(28), 4396-4404. doi: 10.1200/jco.2006.08.2024
- Dahl, Olav. (2009). *Medikamentell kreftbehandling, Cytostatikaboken*. [Oslo]: Farmakologisk institutt, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Det medisinske fakultetet, Universitetet i Oslo.
- Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., Clarke, M., . . . Peto, R. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient

- data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378(9804), 1707-1716. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61629-2
- Demark-Wahnefried, W., Aziz, N. M., Rowland, J. H., & Pinto, B. M. (2005). Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(24), 5814-5830. doi: 10.1200/jco.2005.01.230
- DeVita, Vincent T., Rosenberg, Steven A., & Hellman, Samuel. (2005). *Cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Dieli-Conwright, C. M., Mortimer, J. E., Schroeder, E. T., Courneya, K., Demark-Wahnefried, W., Buchanan, T. A., . . . Bernstein, L. (2014). Randomized controlled trial to evaluate the effects of combined progressive exercise on metabolic syndrome in breast cancer survivors: rationale, design, and methods. *BMC Cancer*, 14, 238. doi: 10.1186/1471-2407-14-238
- Dixon, J. Michael; Thomas, Jeremy. (2012). Breast Cancer. In J. M. Dixon (Ed.), *ABC of breast diseases* (pp. 59-67). Chichester: Wiley-Blackwell.
- Dolan, L. B., Lane, K., & McKenzie, D. C. (2012). Optimal mode for maximal aerobic exercise testing in breast cancer survivors. *Integrative Cancer Therapies*, 11(4), 321-326. doi: 10.1177/1534735411433202
- Duncan, G. E., Howley, E. T., & Johnson, B. N. (1997). Applicability of VO₂max criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(2), 273-278.
- EBCTCG. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66544-0
- Edvardsen, E., Hem, J.E., & Anderssen, Sigmund A. (2013). *End Criteria for reaching Maximal Oxygen Uptake must be Strict and Adjusted to Sex and Age: A Cross-Sectional Study*
- . Norway Department of Sports Medicine Oslo University Hospital, Ullevål, Oslo, Norway, Department of Pulmonary Medicine
- . Norwegian School of Sport Sciences, Oslo.
- Edvardsen, E., Scient, C., 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- to 85-year-old population. *Chest*, 144(1), 241-248. doi: 10.1378/chest.12-1458
- Elme, A., Utriainen, M., Kellokumpu-Lehtinen, P., Palva, T., Luoto, R., Nikander, R., . . . Saarto, T. (2013). Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Research*, 33(4), 1595-1602.
- Emaus, A., Degerstrom, J., Wilsgaard, T., Hansen, B. H., Dieli-Conwright, C. M., Furberg, A. S., . . . Thune, I. (2010). Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness? Results from the Tromso study. *Scand J Public Health*, 38(5 Suppl), 105-118. doi: 10.1177/1403494810378919
- Emaus, A., Veierod, M. B., Tretli, S., Finstad, S. E., Selmer, R., Furberg, A. S., . . . Thune, I. (2010). Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 121(3), 651-660. doi: 10.1007/s10549-009-0603-y

- Ewertz, M., Jensen, M. B., Gunnarsdottir, K. A., Hojris, I., Jakobsen, E. H., Nielsen, D., . . . Cold, S. (2011). Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(1), 25-31. doi: 10.1200/jco.2010.29.7614
- Fitzgerald, Shannon N.;Morrow JR, James R. (2006). Physical Activity Assessment. In A. C. o. S. Medicine & L. A. Kaminsky (Eds.), *ACSM's resource manual for Guidelines for exercise testing and prescription* (5th ed., pp. 136-145). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- Folkehelseinstituttet. (2010). Folkehelse rapporten 2010: Helsetilstanden i Norge. Nasjonalt folkehelseinstitutt.
- Freedson, P., Pober, D., & Janz, K. F. (2005). Calibration of accelerometer output for children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *37*(11 Suppl), S523-530.
- Freedson, P. S., Melanson, E., & Sirard, J. (1998). Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *30*(5), 777-781.
- Friedenreich, C. M., Gregory, J., Kopciuk, K. A., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2009). Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *International Journal of Cancer*, *124*(8), 1954-1962. doi: 10.1002/ijc.24155
- Galanti, G., Stefani, L., & Gensini, G. (2013). Exercise as a prescription therapy for breast and colon cancer survivors. *International Journal of General Medicine*, *6*, 245-251. doi: 10.2147/ijgm.s42720
- Hagströmer, Maria, & Hassmén, Peter. (2009). Å vurdere og styre fysisk aktivitet. In R. Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 117-135). [Oslo]: Helsedirektoratet.
- Hankinson, Susan; Tamimi, Rulla; Hunter, David (2008). Breast Cancer. In H.-O. Adami, D. J. Hunter & D. Trichopoulos (Eds.), *Textbook of cancer epidemiology* (2. ed., pp. 403-445). Oxford: Oxford University Press.
- Hansen, B. H., Kolle, E., Dyrstad, S. M., Holme, I., & Anderssen, S. A. (2012). Accelerometer-determined physical activity in adults and older people. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(2), 266-272. doi: 10.1249/MSS.0b013e31822cb354
- Harrison, S., Hayes, S. C., & Newman, B. (2009). Level of physical activity and characteristics associated with change following breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*, *18*(4), 387-394. doi: 10.1002/pon.1504
- Helsedirektoratet. (2014). Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet.
- Hendelman, D., Miller, K., Baggett, C., Debold, E., & Freedson, P. (2000). Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *32*(9 Suppl), S442-449.
- Henderson, K.D., Lu, Y., & Bernstein, L. (2011). Obesity and physical activity. In V. T. DeVita, S. A. Rosenberg & S. Hellman (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer, Health.
- Henriksson, J., & Sundberg, C.J. (2009). Generelle effekter av fysisk aktivitet. In R. Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 8-36). [Oslo]: Helsedirektoratet.
- Heymsfield, Steven. (2005). *Human body composition*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Heyward, Vivian H., & Wagner, Dale R. (2004). *Applied body composition assessment*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.

- Hildebrand, Maria. (2011). *Validering av akselerometeret ActiGraph: i hvilken grad registrerer ActiGraph GTIM, versjon 3, sykling sammenlignet med gange, og hvor stor er en eventuell underestimering?* Oslo: [M. Hildebrand].
- Hjartaker, A., Langseth, H., & Weiderpass, E. (2008). Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 630, 72-93.
- Holick, C. N., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Bersch, A. J., Stampfer, M. J., . . . Willett, W. C. (2008). Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 17(2), 379-386. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0771
- Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293(20), 2479-2486. doi: 10.1001/jama.293.20.2479
- Holtberget, Kristian. (2012). *Måling av kroppssammensetning i militær sammenheng* (Vol. 2/2012). Oslo: Norwegian Defence University College.
- International Agency for Research on Cancer. (2013). from <http://www.iarc.fr>
- Irwin, M. L. (2006). Randomized controlled trials of physical activity and breast cancer prevention. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 34(4), 182-193. doi: 10.1249/01.jes.0000240026.15126.ca
- Irwin, M. L., Crumley, D., McTiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F. D., . . . Ballard-Barbash, R. (2003). Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer*, 97(7), 1746-1757. doi: 10.1002/cncr.11227
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Baumgartner, R. N., Baumgartner, K. B., Bernstein, L., Gilliland, F. D., & Ballard-Barbash, R. (2005). Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *Journal of Clinical Oncology*, 23(4), 774-782. doi: 10.1200/jco.2005.04.036
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Bernstein, L., Gilliland, F. D., Baumgartner, R., Baumgartner, K., & Ballard-Barbash, R. (2004). Physical activity levels among breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(9), 1484-1491.
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Bernstein, L., Gilliland, F. D., Baumgartner, R., Baumgartner, K., & Ballard-Barbash, R. (2005). Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 14(12), 2881-2888. doi: 10.1158/1055-9965.epi-05-0185
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Manson, J. E., Thomson, C. A., Sternfeld, B., Stefanick, M. L., . . . Chlebowski, R. (2011). Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 4(4), 522-529. doi: 10.1158/1940-6207.capr-10-0295
- Jacobsen, Dag, Ingvaldsen, Baard, Kjeldsen, Sverre Erik A. Solheim Kaare, Lund, Kristin, & Toverud, Kari C. (2001). *Sykdomslære: indremedisin, kirurgi og anestesi*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Muss, H. B., Pituskin, E. N., Scott, J. M., . . . Haykowsky, M. (2012). Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of Clinical Oncology*, 30(20), 2530-2537. doi: 10.1200/jco.2011.39.9014

- Jones, L. W., Haykowsky, M., Pituskin, E. N., Jendzjowsky, N. G., Tomczak, C. R., Haennel, R. G., & Mackey, J. R. (2007). Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. *Oncologist*, *12*(10), 1156-1164. doi: 10.1634/theoncologist.12-10-1156
- Jørgensen, T., Andersen, L.B., Froberg, K., Maeder, U., Huth Smith, L.V. , & Aadahl, M. . (2009). Position statement: Testing physical condition in a population – how good are the methods? *European Journal of Sport Science*, *9*, 257-267.
- Kent, Michael. (2006). *The Oxford dictionary of sports science & medicine*. Oxford: Oxford University Press.
- Kreftregisteret. (2014). Cancer in Norway 2012.
- Kunnskapssenteret. (2009). Rehabilitation of breast cancer patients, Report from Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Helath Service), Systemic review.
- Kushi, L. H., Doyle, C., McCullough, M., Rock, C. L., Demark-Wahnefried, W., Bandera, E. V., . . . Physical Activity Guidelines Advisory, Committee. (2012). 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: A Cancer Journal for Clinicians*, *62*(1), 30-67. doi: 10.3322/caac.20140
- Kåresen, Rolf, & Wist, Erik. (2012). Svulster i mammae. In R. Kåresen, E. Wist & A. Reppe (Eds.), *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell* (pp. 316-340). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Lahmann, P. H., Lissner, L., & Berglund, G. (2004). Breast cancer risk in overweight postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, *13*(8), 1414.
- Lahmann, P. H., Lissner, L., Gullberg, B., Olsson, H., & Berglund, G. (2003). A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study. *International Journal of Cancer*, *103*(2), 246-252. doi: 10.1002/ijc.10799
- Leenders, N. Y., Sherman, W. M., & Nagaraja, H. N. (2006). Energy expenditure estimated by accelerometry and doubly labeled water: do they agree? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *38*(12), 2165-2172. doi: 10.1249/01.mss.0000235883.94357.95
- Ligibel, J. A., Partridge, A., Giobbie-Hurder, A., Campbell, N., Shockro, L., Salinardi, T., & Winer, E. P. (2010). Physical and psychological outcomes among women in a telephone-based exercise intervention during adjuvant therapy for early stage breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)*, *19*(8), 1553-1559. doi: 10.1089/jwh.2009.1760
- Loe, H., Rognmo, O., Saltin, B., & Wisloff, U. (2013). Aerobic capacity reference data in 3816 healthy men and women 20-90 years. *PloS One*, *8*(5), e64319. doi: 10.1371/journal.pone.0064319
- Loprinzi, P. D., & Cardinal, B. J. (2012). Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment. *Breast Cancer*, *19*(1), 4-10. doi: 10.1007/s12282-011-0292-3
- Lynch, B. M., Dunstan, D. W., Healy, G. N., Winkler, E., Eakin, E., & Owen, N. (2010). Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer Causes and Control*, *21*(2), 283-288. doi: 10.1007/s10552-009-9460-6

- Maccio, A., & Madeddu, C. (2011). Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *ScientificWorldJournal*, *11*, 2020-2036. doi: 10.1100/2011/806787
- Majed, B., Dozol, A., Ribassin-Majed, L., Senouci, K., & Asselain, B. (2011). Increased risk of contralateral breast cancers among overweight and obese women: a time-dependent association. *Breast Cancer Research and Treatment*, *126*(3), 729-738. doi: 10.1007/s10549-010-1153-z
- 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 Journal of Palliative Care*, *18*(2), 109-116. doi: 10.4103/0973-1075.100826
- Mason, C., Alfano, C. M., Smith, A. W., Wang, C. Y., Neuhouser, M. L., Duggan, C., . . . McTiernan, A. (2013). Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, *22*(6), 1153-1161. doi: 10.1158/1055-9965.epi-13-0141
- Matthew, C. E. (2005). Calibration of accelerometer output for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *37*(11 Suppl), S512-522.
- Matthews, C. E., Ainsworth, B. E., Thompson, R. W., & Bassett, D. R., Jr. (2002). Sources of variance in daily physical activity levels as measured by an accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *34*(8), 1376-1381.
- Matthews, C. E., Wilcox, S., Hanby, C. L., Der Ananian, C., Heiney, S. P., Gebretsadik, T., & Shintani, A. (2007). Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, *15*(2), 203-211. doi: 10.1007/s00520-006-0122-x
- McArdle, William D., Katch, Victor L., & Katch, Frank I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McTiernan, A., Ulrich, C., Slate, S., & Potter, J. (1998). Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes and Control*, *9*(5), 487-509.
- Melanson, E. L., Jr., & Freedson, P. S. (1995). Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *27*(6), 934-940.
- Montoye, Henry J. (1996). *Measuring physical activity and energy expenditure*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Moradi, T., Nyren, O., Zack, M., Magnusson, C., Persson, I., & Adami, H. O. (2000). Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes and Control*, *11*(6), 523-531.
- NBCG. (2014). from <http://www.nbcg.no/blaaboka>
- NCI. (2013). National Cancer Institute. Retrieved 03.11.13, 2013, from <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>
- Nissen, M. J., Shapiro, A., & Swenson, K. K. (2011). Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, *11*(1), 52-60. doi: 10.3816/CBC.2011.n.009
- Norgan, N. G. (2005). Laboratory and field measurements of body composition. *Public Health Nutrition*, *8*(7A), 1108-1122.
- Oncolex. (2014). Oppslagsverk for diagnostikk og behandling av kreft., from <http://www.oncolex.no/no/Bryst>

- Peel, A. B., Thomas, S. M., Dittus, K., Jones, L. W., & Lakoski, S. G. (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*, 3(1), e000432. doi: 10.1161/jaha.113.000432
- Peel, J. B., Sui, X., Adams, S. A., Hebert, J. R., Hardin, J. W., & Blair, S. N. (2009). A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(4), 742-748. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818edac7
- Piccart-Gebhart, M. J. (2005). Moving away from the "one shoe fits all" strategy: the key to future progress in chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23(8), 1611-1613. doi: 10.1200/jco.2005.01.007
- Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., & Marcus, B. H. (2005). Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3577-3587. doi: 10.1200/jco.2005.03.080
- Pivarnik, J. M., Reeves, M. J., & Rafferty, A. P. (2003). Seasonal variation in adult leisure-time physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(6), 1004-1008. doi: 10.1249/01.mss.0000069747.55950.b1
- Prince, S. A., Adamo, K. B., Hamel, M. E., Hardt, J., Connor Gorber, S., & Tremblay, M. (2008). A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 5, 56. doi: 10.1186/1479-5868-5-56
- Ranhoff, A.H. (2014). *God helse. Hva du selv kan gjøre*: Kom forlag.
- Reinertsen, K. V., Cvancarova, M., Loge, J. H., Edvardsen, H., Wist, E., & Fossa, S. D. (2010). Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 4(4), 405-414. doi: 10.1007/s11764-010-0145-7
- Riddoch, C. J., Mattocks, C., Deere, K., Saunders, J., Kirkby, J., Tilling, K., . . . Ness, A. R. (2007). Objective measurement of levels and patterns of physical activity. *Archives of Disease in Childhood*, 92(11), 963-969. doi: 10.1136/adc.2006.112136
- Rogers, L. Q., Hopkins-Price, P., Vicari, S., Pamerter, R., Courneya, K. S., Markwell, S., . . . Lowy, M. (2009). A randomized trial to increase physical activity in breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(4), 935-946. doi: 10.1249/MSS.0b013e31818e0e1b
- Romaguera, D., Vergnaud, A. C., Peeters, P. H., van Gils, C. H., Chan, D. S., Ferrari, P., . . . Norat, T. (2012). Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), 150-163. doi: 10.3945/ajcn.111.031674
- Sasaki, J. E., John, D., & Freedson, P. S. (2011). Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 14(5), 411-416. doi: 10.1016/j.jsams.2011.04.003
- Schmitz, K. (2011). Physical Activity and Breast Cancer Survivorship. In K. S. Courneya & C. M. Friedenreich (Eds.), *Physical activity and cancer* (pp. XIII, 387 s. : ill.). Berlin: Springer.
- Schmitz, K.H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M., . . . Schwartz, A. L. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1409-1426. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
- Schneider, C.M., Dennehy, C.A., & Carter, S.D. (2003). *Exercise and cancer recovery*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.

- 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. *Cancer*, 110(4), 918-925. doi: 10.1002/cncr.22862
- Shephard, R.J., Stephens, T., & Bouchard, C. (1994). *Physical activity, fitness, and health: international proceedings and consensus statement*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Short, C. E., James, E. L., Stacey, F., & Plotnikoff, R. C. (2013). A qualitative synthesis of trials promoting physical activity behaviour change among post-treatment breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 7(4), 570-581. doi: 10.1007/s11764-013-0296-4
- Slørdahl, L. & Bremnes, R.M. (2012). Cytostatika. In R. Kåresen, E. Wist & A. Reppe (Eds.), *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell* (pp. 97-107). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Sternfeld, B., Weltzien, E., Quesenberry, C. P., Jr., Castillo, A. L., Kwan, M., Slattery, M. L., & Caan, B. J. (2009). Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 18(1), 87-95. doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0595
- Stone, P. C., & Minton, O. (2008). Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer*, 44(8), 1097-1104. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.037
- Surgeon General. (1996). *Physical activity and health: a report of the Surgeon General*. McLean, Va.: International Medical Publ.
- Taylor, H. L., Buskirk, E., & Henschel, A. (1955). Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *Journal of Applied Physiology*, 8(1), 73-80.
- Thomas, Jerry R., Silverman, Stephen J., & Nelson, Jack K. (2011). *Research methods in physical activity*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Thune, I. (2009). Kreft. In R. Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 359-373). [Oslo]: Helsedirektoratet.
- Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 336(18), 1269-1275. doi: 10.1056/nejm199705013361801
- Troiano, R. P., McClain, J. J., Brychta, R. J., & Chen, K. Y. (2014). Evolution of accelerometer methods for physical activity research. *British Journal of Sports Medicine*. doi: 10.1136/bjsports-2014-093546
- 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. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(3), 319-329.
- Volaklis, K. A., Halle, M., & Tokmakidis, S. P. (2013). Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien Klin Wochenschr*, 125(11-12), 297-301. doi: 10.1007/s00508-013-0365-8
- Wagner, P. D. (2000). New ideas on limitations to VO₂max. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 28(1), 10-14.
- Wasserman, Karlman. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- WCRF. (2013). from <http://www.wcrf.org>

- Welk, G. J. (2005). Principles of design and analyses for the calibration of accelerometry-based activity monitors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(11 Suppl), S501-511.
- WHO. (2008). Global Recommendations on Physical Activity for Health.
- Yngve, A., Nilsson, A., Sjostrom, M., & Ekelund, U. (2003). Effect of monitor placement and of activity setting on the MTI accelerometer output. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(2), 320-326. doi: 10.1249/01.mss.0000048829.75758.a0
- 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.

Tabelloversikt

Tabell 1: Oversikt over hva ulike aktiviteter tilsvarer i metabolske ekvivalenter (MET) og kaloriforbruk (kcal) (Ranhoff, 2014).....	17
Tabell 2: Maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$) gitt i $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hos norske friske kvinner i alderen 20-85 år ($n=365$).....	37
Tabell 3: Inklusjons- og eksklusjonskriterier i EBBA-II studien og i den foreliggende oppgaven.....	40
Tabell 4: Målinger som ble gjennomført til bestemt tidsperiode i EBBA II-studien....	41
Tabell 5: Treningsprogram for brystkreftpasientene som deltok i intervensjonsgruppen	43
Tabell 6: Grenseverdier for lav-, moderat- og høy intensitet basert på tellinger per minutt fra akselerometer	46
Tabell 7: Karakteristika (gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) eller prosent (%)) av brystkreftpasientene ved baseline (preoperativ) i intervensjons- og kontrollgruppen. EBBA-II pilotstudien ($n=56$).....	47
Tabell 8: Aktivitetsnivå målt som antall minutter per dag i ulike intensitetssoner, skritt per dag og tellinger per minutt (TPM) (gjennomsnitt \pm standardavvik (SD)) hos brystkreftpasienter ved baseline, seks- og tolv måneder.	48
Tabell 9: Normalvektige og overvektige brystkreftpasienter (%) i intervensjons- og kontrollgruppen basert på kroppsmasseindeks (KMI).	49
Tabell 10: Normalvektige og overvektige brystkreftpasienter (%) i intervensjons- og kontrollgruppen basert på total fettmasse (FM)	51
Tabell 11: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet (gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) hos overvektige brystkreftpasienter (total fettmasse ≥ 30) i intervensjons- og kontrollgruppen.	52
Tabell 12: Sammenhengen mellom maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$, $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) og fysisk aktivitet (FA) i antall minutter per dag i ulike intensitetssoner hos intervensjonsgruppen ved seks måneder	54
Tabell 13: Sammenhengen mellom maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ maks}}$, $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) og fysisk aktivitet (FA) i ulike intensitetssoner i antall minutter per dag hos kontrollgruppen ved seks måneder	55

Figuroversikt

Figur 1: Actigraph GT3X/GT3X-plus - måler aktivitetsnivå.....	18
Figur 2: Måling av aktivitetsnivå i form av tellinger per minutt, gir informasjon om varierende intensitet, frekvens og varighet i løpet av en dag (her vist som time for time)	19
Figur 3: DXA Scan – måling av kroppssammensetning	21
Figur 4: Kardiopulmonal belastningstest (CPET) på tredemølle	22
Figur 5: Antall nye brystkrefttilfeller i gjennomsnitt under femårsperioder fra 1953-2012 (Krefregisteret, 2014)	24
Figur 6: Insidensrate av nye brystkrefttilfeller per 100 000 i gjennomsnitt under femårsperioder fra 1953-2007	24
Figur 7: Økning i fem års relativ brystkreftoverlevelse fra tidsperioden 1973-2012 (Krefregisteret, 2014)	25
Figur 8: Overlevelsesrate (%) blant kvinner med brystkreft relatert til lav, moderat og høy kardiorespiratorisk (CRF) n=14811 (J. B. Peel et al., 2009).....	35
Figur 9: Tidslinje for EBBA-II studien	40
Figur 10: Flytskjema over antall brystkreftpasienter (n) ved baseline, seks- og tolv måneder i EBBA-II pilot. Antall (n) kan variere med ulike målevariabler	42
Figur 11: Antall minutter per dag (gjennomsnitt) i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet ^a hos intervensjons- og kontrollgruppen	49
Figur 12: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos normalvektige og overvektige ^a brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt ± standard avvik.....	50
Figur 13: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos normalvektige og overvektige ^a brystkreftpasienter i kontrollgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt ± standard avvik.....	51
Figur 14: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos brystkreftpasienter som mottok kjemoterapi og ikke i intervensjonsgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt ± standard avvik.	53
Figur 15: Antall minutter per dag i fysisk aktivitet med moderat-høy intensitet hos brystkreftpasienter som mottok kjemoterapi og ikke i kontrollgruppen. Oppgitt som gjennomsnitt ± standard avvik.....	53

Forkortelser

CPET	Cardiopulmonal exercise testing (Kardiopulmunal belastningstest)
TPM	Telling per minutt
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
FA	Fysisk aktivitet
FM	Fettmasse
KMI	Kroppsmasseindeks
MET	Metabolic equivalent task (metabolsk ekvivalent)
$\text{ml/kg}\cdot^{-1}/\text{min}\cdot^{-1}$	Milliliter per kilogram kroppsvekt per minutt
RCT	Randomized Controlled Trials (Randomisert kontrollert studie)
SD	Standard deviation (Standard avvik)
VO_2	Oksygenopptak
$\text{VO}_{2\text{ maks}}$	Maksimalt oksygenopptak



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 kostholdsloggbok 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

Blodprovene som blir tatt vil bli lagret i forskningsbiobanken "Energi Balanse 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 odelagt 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.



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 gjenkjenning 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 Fødselsregisteret) 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.



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)

 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 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	Dersom pasienten er under cellegiftbehandling må blodprøvene tas ila 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



Region: REK sør-øst A
Saksbehandler: Jørgen Hardang
Telefon: 22845516

Vår dato: 31.05.2011
Vår referanse: 2011/500
Deres dato:
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. Mani 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
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.

