

Lene Obrestad

Endekriterier for bestemmelse av maksimalt oksygenopptak hos brystkreftpasienter som deltar i en treningsintervensjon

Delstudie fra EBBA II pilot

Masteroppgave i idrettsvitenskap

Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2014

Sammendrag

Bakgrunn: Endekriteriene kan brukes for å anslå utmattelse. Det er ingen konsekvent bruk av endekriteriene for bestemmelse av maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}), derfor er endekriteriene ofte dårlig beskrevet, noen ganger fraværende, for lave og tar ikke hensyn til kjønn og alder. Brystkreftpasienter går gjennom en krevende behandlingsprosess med bivirkninger som kan påvirke evnen til å ta seg helt ut, men her mangler det kunnskap.

Hensikt: Hensikten med den foreliggende masteroppgaven er å undersøke om brystkreftpasientene ble presset like hardt ved måling av VO_{2max} og om kreftbehandling påvirker evnen til utmattelse målt ved de mest vanligste endekriterie for bestemmelse av VO_{2max} : avflatning i VO_2 , Respiratorisk utvekslings ratio (RER), blodlaktatkonsentrasjon, hjerterefrekvens og Borg skala.

Material og metode: Nydiagnostiserte brystkreftpasienter (N=56) i alderen 35-75 år og i brystkreftstadium I og II deltok i pilotstudien «Energi Balanse og Brystkreft Aspekter» (EBBA II) ved Oslo universitetssykehus i perioden 2011-13. Brystkreftpasientene som deltok i denne kliniske randomiserte intervensjonsstudien ble randomisert til en treningsintervensjon (N=30) eller en kontrollgruppe (N=26). Intervensjonen hadde en varighet på 12 måneder og besto av utendørs gruppebasert trening på 60 minutter to ganger pr uke og egentrening på 60 minutter pr uke. VO_{2max} ble målt direkte ved gange i motbakke på tredemølle til utmattelse preoperativt, under behandling ved 6 måneder og etter 12 måneder.

Resultater: Totalt gjennomførte 40 brystkreftpasienter med gjennomsnittlig alder på 54 år. Det var ingen signifikante forskjeller før, under og etter behandling mellom intervensjon og kontrollgruppens endekriterier for bestemmelse av VO_{2max} . Brystkreftpasientene hadde en god prosentvis oppnåelse av endekriteriene (83-100 %) med unntak av avflatning i VO_2 og hjerterefrekvens som lå mellom 20-83 %. Brystkreftpasientene som mottok kjemoterapi (N=27) fikk en reduksjon i maksimal hjerterefrekvens fra baseline til 6 måneder på henholdsvis 177.8 og 172.1 $s \cdot min^{-1}$ (P=0.004). Den samme kjemoterapigruppen oppga også høyere Borg skala ved 6

måneder sammenlignet med gruppen som fikk strålebehandling på henholdsvis 17.8 (1.3) mot 17.0 (1.5) (P=0,04).

Konklusjon: Brystkreftpasientene ble presset likt under belastningsundersøkelsen og testpersonellet var ikke påvirket av å vite hvilken gruppetilhørighet brystkreftpasienten hadde. Kjemoterapi har påvirket brystkreftpasientene ved at de ikke oppnår like høy hjertefrekvens samtidig som de føler at belastningen er mer anstrengende sammenlignet med de brystkreftpasientene som ikke mottok kjemoterapi.

Nøkkelord: Endekriterier for maksimalt oksygenopptak, utmattelse, brystkreft, kjemoterapi, strålebehandling, trening.

Abstract

Background: The end criteria are tools to estimate exhaustion. There is no consensus or consistent use of the end criteria when determining VO_{2max} . Consequently they are often poorly described, sometimes even nonexistent. Sex and age are rarely taken into consideration. The field lacks research as patients with breast cancer undergo a tough treatment process including potential adverse reactions that may affect their ability to «push oneself» to exhaustion.

Purpose: The aim of this thesis is to investigate whether or not the included breast cancer patients were pushed to exhaustion when VO_{2max} was tested and to see if the treatment affects the ability to become exhausted. To do so the most common end criteria for determining VO_{2max} have been used: plateau in VO_2 , respiratory exchange ratio (RER), blood lactate, heart rate and Borg scale.

Materials and methods: The thesis considers 56 women between 35 and 75 years of age whom have recently diagnosed with stage I and II breast cancer. The women were included in the pilot study of a Norwegian clinical randomized intervention study: “Energy, Balance, Breast cancer and Aspects” (EBBA II pilot). After surgery the patients were randomized either into an intervention group (N=30) or a control group (N=26). The intervention included two weekly 60 minute outdoor workouts led by a trained instructor as well as 60 minutes of individual training every week. It lasted a total of 12 months. VO_{2max} was measured directly using a treadmill set at walking pace with gradually increasing incline. Tests were conducted at inclusion and at six- and twelve months post-surgery.

Results: A total of 40 breast cancer completed the intervention. Considering tests before, during and after treatment, no significant differences were observed between the intervention- and the control group when comparing the end criteria for determination VO_{2max} . A large percentage of the breast cancer patients fulfill the end criteria (83-100%) with the exception of the plateau in the VO_2 and heart rate which varied between 20-83%. The breast cancer patients receiving chemotherapy (N=27) demonstrated a reduction in the peak heart rate at six months compared to scores at baseline with scores at 172.1 and 177.8 $b \cdot min^{-1}$ respectively (P=0.004). The chemotherapy group also scored

higher on the Borg-scale after six months compared to the group solely receiving radiotherapy with scores of 17.8 (1.3) versus 17.0 (1.9) respectively (P=0.04).

Conclusion: The breast cancer patients were pushed equally hard and the technician were not affected by knowing the group identity. Chemotherapy affects breast cancer patients` ability to reach the same heart rate as before surgery and makes the VO_{2max} test feel more exhausting in comparison with the breast cancer patients without chemotherapy treatment.

Keywords: End criteria for reaching maximal oxygen uptake, exhaustion, breast cancer, chemotherapy, radiation therapy, exercise.

Innhold

| | |
|--|-----------|
| Sammendrag | 3 |
| Abstract | 5 |
| Innhold | 7 |
| Forord | 9 |
| 1. Innledning | 10 |
| 2. Teori | 12 |
| 2.1 Maksimalt oksygenopptak | 12 |
| 2.1.1 Faktorer som bestemmer maksimalt oksygenopptak | 13 |
| 2.1.2 Alder og kjønnsmessige forskjeller | 13 |
| 2.1.3 Bestemmelse av maksimalt oksygenopptak | 14 |
| 2.1.4 Ergometer | 14 |
| 2.1.5 Normalverdier | 15 |
| 2.1.6 Kriterier for oppnådd maksimalt oksygenopptak | 15 |
| 2.2 Brystkreft | 22 |
| 2.2.1 TNM – klassifikasjon og stadielinndeling | 24 |
| 2.2.2 Risikofaktorer for brystkreft | 25 |
| 2.2.3 Behandling av brystkreft | 26 |
| 2.2.4 Bivirkninger av brystkreftbehandling | 27 |
| 2.3 Fysisk aktivitet og brystkreft | 30 |
| 2.3.1 Endekriterier og brystkreftpasienter | 31 |
| 3. Problemstilling | 32 |
| 3.1 0-hypotese | 32 |
| 4. Materialet og Metode | 33 |
| 4.1 Studiedesign og utvalg | 33 |
| 4.2 Prosedyre | 35 |
| 4.2.1 Antropometri..... | 35 |
| 4.2.2 Protokoll ved belastning på tredemølle | 36 |
| 4.2.3 Endekriteriene som er brukt | 37 |
| 4.3 Kvalitetssikring av data og feilkilder | 38 |
| 4.4 Treningsintervensjonen | 38 |
| 4.4.1 Kontrollgruppen..... | 39 |
| 4.5 Behandling av data | 39 |
| 4.5.1 Statistikk | 39 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5. | Resultater | 41 |
| 5.1 | Utvalg | 41 |
| 5.1.1 | Årsak til avsluttet test | 43 |
| 5.2 | Endekriterier | 44 |
| 5.2.1 | Intervensjons- og kontrollgruppens endekriterier | 44 |
| 5.2.2 | Endekriteriene ved de ulike tidspunktene | 45 |
| 5.2.3 | Endekriteriene og behandling | 47 |
| 5.2.4 | Endekriteriene ved de ulike tidspunktene i forhold til behandling | 49 |
| 6. | Diskusjon | 51 |
| 6.1.1 | Hovedfunn | 51 |
| 6.2 | Diskusjon av metode | 51 |
| 6.2.1 | Studie design | 51 |
| 6.2.2 | Forsøksprosedyre | 52 |
| 6.2.3 | Tidspunkt for testing | 53 |
| 6.2.4 | Utvalg og representativitet | 53 |
| 6.3 | Diskusjon av resultater | 53 |
| 6.3.1 | Avflatning av VO_2 | 54 |
| 6.3.2 | Respiratorisk utvekslings ratio | 55 |
| 6.3.3 | Blodlaktatkonsentrasjon | 56 |
| 6.3.4 | Hjertefrekvens | 57 |
| 6.3.5 | Borg skala | 59 |
| 6.4 | Oppsummering | 60 |
| 6.5 | Videre forskning | 61 |
| 7. | Konklusjon | 62 |
| 8. | Kilder | 63 |
| | Tabelloversikt | 72 |
| | Figuroversikt | 73 |
| | Forkortelser | 74 |
| | Vedlegg | 75 |

Forord

Hurra! Nå er jeg snart ferdig, og skriver nå mine siste ord i denne sammenheng. Å skrive en masteroppgave har vært utfordrende og lærerikt. Gjennom dette året har jeg først og fremst lært meg å skrive en masteroppgave, men også lært at mye skal på plass før en stor klinisk studie settes i gang, og at dette kan ta tid. Selve arbeidet med masteroppgaven har vært spennende, tidkrevende, frustrerende og gitt meg god kunnskap rundt temaet.

Jeg vil først og fremst takke Elisabeth Edvardsen for super veiledning gjennom hele året, hun har støttet, motivert og engasjert meg. Hun har alltid et stort engasjement som smitter, både i gode og tråere tider. Elisabeth har vært en super hovedveileder som virkelig fortjener en stor takk.

Sender også en takk til bi-veileder Frøydis Fjeldheim og prosjektleder Inger Thune som har hjulpet meg gjennom denne oppgaven. De har tatt meg godt i mot og takker for positive og konstruktive tilbakemeldinger.

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

En siste takk går til en herlig gjeng på kontor 2C og andre medstudenter for seriøse og useriøse diskusjoner, luftepauser, god humor og sosialt samvær.

Lene Obrestad

Oslo, 2014

1. Innledning

For å angi en effekt av en treningsintervensjon blir ofte maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) målt (Basset & Howley, 1999) hvor gullstandard for bestemmelse av aerob kapasitet er en direkte måling av VO_{2max} (Safrit, Glaucia Costa, Hooper, Patterson, & Ehlert, 1988). For bestemmelse av VO_{2max} er det anbefalt å bruke gode endekriterier for å oppnå en tilstrekkelig utmattelse under belastningen for å kunne sikre et valid og reliabelt resultat. Videre er man avhengig av testleders erfaring og ferdigheter til å motivere samt forsøkspersonens (FP) evne til å anstrenge seg til utmattelse. Dette er spesielt viktig i store tverrsnittsundersøkelser samt i randomiserte kontrollerte studier hvor VO_{2max} benyttes som et mål på treningsfremgang.

Det settes strenge krav til når VO_{2max} er oppnådd (Wagner, 2000), hvor ulike endekriterier har blitt benyttet for å sikre en tilstrekkelig utmattelse. De vanligste kriteriene har tradisjonelt vært avflating i oksygenopptaket ved fortsatt økende belastning, høy respiratorisk utvekslings ratio (RER), høy blodlaktatkonsentrasjon, høy hjertefrekvens og subjektiv angivelse av utmattelse (eks Borg skala). Problemet med endekriteriene er at de blir brukt forskjellig, tar ikke høyde for alder eller kjønn, eller er enkelte ganger helt fraværende (Jones, Makrides, Hitchcock, Chypchar, & McCartney, 1985; Fairbairn et al., 1994; Davis, Storer, Caiozzo, & Pham, 2002).

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge og i resten av verden (Jemal, Siegel, Xu, & Ward, 2010; Ferlay et al., 2013; Cancer Registry of Norway, 2014). Betydning av fysisk aktivitet og trening hos pasienter med brystkreft vies i dag stor oppmerksomhet i ulike forskningsprosjekter. Det forskes på effekt av trening, hva som kan redusere ettervirkning av behandling og på overlevelse. Brystkreftbehandling er imidlertid en hard påkjenning for kroppen hvor kirurgi, kjemoterapi, strålebehandling og anti-hormonell terapi kan medføre bivirkninger som blant annet påvirker livskvalitet, fysisk funksjon, gi kvalme og fatigue (Loprinzi & Cardinal, 2012; Alcântara-Silva, Freitas-junior, Freitas, & Machado, 2013; Mayer, 2013). Bivirkningene kan også redusere evnen til å arbeide med høy intensitet, men det mangler fortsatt en del kunnskap om dette (Jones et al., 2012).

Datamaterialet til den foreliggende masteroppgaven er fra en multisenter randomisert kontrollert studie; EBBA II pilot hvor hensikten blant annet er å undersøke effekt av trening under og etter behandling. For å kontrollere for intern validitet er det anbefalt at forskningspersonellet er blindet. Blinding betyr at den som samler inn data ikke har kjennskap til FP sin gruppetilhørighet (Thomas, Nelson, & Silverman, 2011). Testpersonellet er imidlertid ikke blindet i EBBA II pilot, hvilket kan medføre bias med hensyn til grad av motivering og «heining» under måling av VO_{2max} .

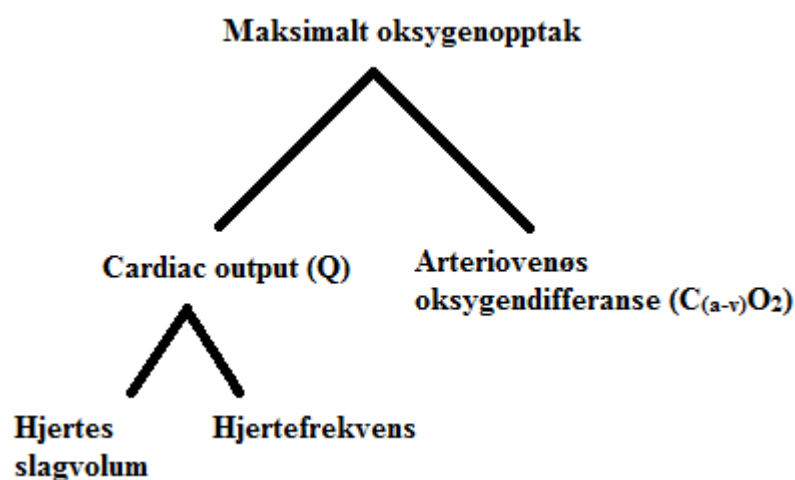
Hensikten med denne masteroppgaven er å undersøke typiske endekriterier for bestemmelse av VO_{2max} hos kvinner med nydiagnostisert brystkreft, samt undersøke om brystkreftpasientene blir presset like hardt uavhengig av gruppetilhørighet. Videre ønsker man å undersøke hvordan behandlingen påvirker evnen til å anstrenge seg maksimalt ved gange i motbakke på tredemølle målt ved de vanligste endekriteriene for bestemmelse av VO_{2max} : avflatning i VO_2 , respiratorisk utvekslings ratio (RER), [blodlaktat], hjerterefrekvens og Borg skala.

2. Teori

Den første delen av teorikapittelet omhandler maksimalt oksygenopptak og gir en oversikt over de typiske endekriteriene. Deretter presenteres brystkreft, behandling og bivirkninger av brystkreftbehandling. Tilslutt gis en kort presentasjon av brystkreft og fysisk aktivitet samt endekriterier som er presentert i studier på brystkreft.

2.1 Maksimalt oksygenopptak

De første målingene av maksimalt oksygenopptak ble utført i 1920-årene av Hill og Lupton (Hill & Lupton, 1923). Maksimalt oksygenopptak defineres som «den maksimale mengde oksygen en person kan ta opp, transportere og forbruke under arbeid hvor store muskelgrupper er involvert» (Basset & Howley, 1999). Maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) regnes således som den beste indikatoren for organismens aerobe kapasitet, og er både relatert til et individs fysiske prestasjonsevne og helsestatus. VO_{2max} kan uttrykkes ved hjelp av Fick's ligning som sier at VO_{2max} er produktet av cardiac output (Q) og den arteriovenøse oksygendifferansen ($C_{(a-v)}O_2$) (figur 1). En høy VO_{2max} er en uavhengig variabel som kan beskytte mot kardiovaskulær død og all helsereelatert død. VO_{2max} er også en god prediktor for økt livs lengde (Aspenes et al., 2011).



Figur 1: Faktorer som bestemmer et individs maksimale oksygenopptak.

2.1.1 Faktorer som bestemmer maksimalt oksygenopptak

Det er flere faktorer som er med og bestemmer størrelsen på VO_{2max} . Herav kan nevnes treningsstatus, helsestatus, alder, fysiologiske faktorer, arv, kjønn, kroppsvekt og kulturelle forskjeller (McArdle, Katch, & Katch, 2010). Av disse faktorene er noen påvirkbare og andre upåvirkelige. De påvirkbare faktorene er vekt, kroppssammensetning og treningsstatus. De upåvirkelige er kjønn, arv, gen, maksimal hjertefrekvens og alder (McArdle et al., 2010). Maksimal oksygenopptak er avhengig av flere fysiologiske faktorer som: oksygenfraksjonen til inspirasjonsluften, hemoglobinkonsentrasjonen i blodet, Q , kapillærtettheten i musklene og blodgjennomstrømningen, hemoglobinet evne til å binde seg til oksygen ($Hb-O_2$ affinitet), samt metabolske komponenter (Wagner, 2000; McArdle et al., 2010). VO_{2max} begrenses enten perifert av den metabolske kapasiteten til muskulaturen eller sentralt av oksygenleveransen til muskulaturen (McArdle et al., 2010). Den metabolske kapasiteten påvirkes hovedsakelig av hjertes slagvolum, minuttvolum, blodvolum, hemoglobinkonsentrasjon i blodet, kapillærtettheten og $Hb-O_2$ affiniteten. Oksygenleveransen til de arbeidende musklene påvirkes av lungenes diffusjonskapasitet, kapillærtettheten og oksygenfraksjonen til inspirasjonsluften (Wagner, 2000).

Treningsstatus er avgjørende for hvilke faktorer som begrenser mest under en belastningsundersøkelse (Åstrand & Rodahl, 2003). Hos trente individer blir VO_{2max} begrenset av oksygenleveransen til den aktive muskulaturen (Wagner, 2000; McArdle et al., 2010). Dersom man gir trente personer mer oksygen i ventilasjonen fører det til en høyere VO_{2max} , derfor vet man at trente blir begrenset av oksygenleveransen. Den samme økning får man ikke hos utrente. Utrente blir begrenset av den metabolske kapasiteten og evnen til å presse seg på belastningsundersøkelsen (Wagner, 2000).

2.1.2 Alder og kjønnsmessige forskjeller

Maksimalt oksygenopptak har en topp rundt 20 års alderen, for deretter å avta med alderen (Zoeller, 2008; Edvardsen et al., 2013; Loe, Rognmo, Saltin, & Wisloff, 2013). Reduksjonen er tilnærmet lineær på ca 8 % per 10 år hos norske kvinner og menn (Edvardsen et al., 2013; Loe et al., 2013). Reduksjonen kan blant annet forklares med en fysiologisk nedgang i Q hovedsaklig på grunn av en reduksjon i maksimal hjertefrekvens (HF_{max}) (6-10 slag per min per tiår) og lavere slagvolum som totalt vil

påvirke Q (Ogawa et al., 1992; Hawkins & Wiswell, 2003; Nelson, Petersen, & Dlin, 2010). Andre faktorer som tap av muskelmasse og økt fettprosent grunnet lavere aktivitetsnivå, er også viktige faktorer for nedgangen i VO_{2max} ved økende alder (Ogawa et al., 1992; Hawkins & Wiswell, 2003; Åstrand & Rodahl, 2003; Thomas, 2007; Betik & Hepple, 2008; Loe et al., 2013).

Sammenlignet med menn har kvinner 22-27 % lavere VO_{2max} oppgitt relativt til kroppsmassen (Davis, Wilson, Caiozzo, Storer, & Pham, 2006; Edvardsen et al., 2013; Loe et al., 2013). Dette forklares med at kvinner blant annet har 10 % lavere hemoglobinkonsentrasjon i blodet, totalt lavere blodvolum, høyere fettprosent og mindre muskelmasse. Videre har kvinner en mindre kroppsmasse enn menn, og tilsvarende mindre hjerte. Dette fører til at kvinner har et mindre slagvolum som vil påvirke Q (Åstrand & Rodahl, 2003). Begge kjønn responderer imidlertid likt på trening, og kan påvirke de aktuelle faktorene i positiv retning (McArdle et al., 2010).

2.1.3 Bestemmelse av maksimalt oksygenopptak

VO_{2max} blir oftest uttrykt i $L \cdot \text{min}^{-1}$ (absolutt verdi) eller $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (relativ verdi). Ved å bruke relativ verdi medregnes individets kroppsmasse (kg) og vil da gi et mer nøyaktig bilde av prestasjonen under vektbærende aktivitet som gange og løping (McArdle et al., 2010). Gullstandard for bestemmelse av VO_{2max} er ved direkte måling av opptatt mengde oksygen i ekspirasjonsluften under en maksimal belastningsundersøkelse (Åstrand & Rodahl, 2003).

2.1.4 Ergometer

Måling av VO_{2max} utføres vanligvis på tredemølle eller ergometersykkel.

Fordelen med å utføre belastningen på tredemøllen er at det genereres større muskelmasse og bevegelsesmønsteret blir mer dynamisk. Det bidrar til mindre muskulær tretthet som ofte forekommer ved bruk av

ergometersykkel. På tredemøllen vil forsøkspersonene bære hele sin kroppsvikt som gjør testsituasjonen mer funksjonell. Ulempene med en tredemølletest er at det trengs



Figur 2: Tredemølle og ergometersykkel.

noe lengre tilvenning hos voksne og eldre. Det kan også være vanskelig å få god kvalitet på EKG og blodtrykksmålinger hvis man ønsker å måle dette (McArdle et al., 2010). Forsøkspersoner oppnår imidlertid en høyere VO_{2max} ved bruk av tredemølle (5-15 %) (Åstrand & Saltin, 1961; Hermansen & Saltin, 1969), og hvor man lettest oppnår en eller flere kriterier for en valid VO_{2max} (McArdle et al., 2010). Dette er også vist hos brystkreftpasienter, hvor tredemøllen i tillegg var det ergometeret brystkreftpasientene likte best (Dolan, Lane, & McKenzie, 2012).

2.1.5 Normalverdier

Studier som har undersøkt normalverdier for maksimalt oksygenopptak har hatt en tendens til å basere seg på peak oksygenopptak, indirekte målemetoder, estimeringer ved bruk av likninger, spesielle grupper, er gamle, små utvalg eller fravær av kvinner eller eldre (Astrand, 1960; Hansen, Sue, & Wasserman, 1984; Inbar et al., 1994; Jackson et al., 1996; Nelson et al., 2010; Wang et al., 2010). Normalverdier er viktige for å få et overblikk over hvor den aerobe kapasiteten bør være i forhold til alder. For å ha gode og valide normalverdier må man ha gode og relevante endekriterier for bestemmelse av VO_{2max} .

2.1.6 Kriterier for oppnådd maksimalt oksygenopptak

Det settes strenge krav til når VO_{2max} virkelig er nådd (Wagner, 2000). Hovedkriteriet for at VO_{2max} er oppnådd under en belastningsundersøkelse har tradisjonelt vært en avflatning i oksygenopptaket (VO_2) ved en fortsatt økning i belastningen ($<2.1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ eller $<150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ om kroppsvekten er 72 kg) (Taylor, Buskirk, & Henschel, 1955). Avflatningen oppstår fordi hjertes maksimale kapasitet er nådd (Stamford, Rowland, & Moffatt, 1978; Basset & Howley, 1999) og kan sies i slutten av belastningsundersøkelsen. Det er ikke alle som oppnår en avflatning i VO_2 (Basset & Howley, 1999; Wagner, 2000). Det betyr derimot ikke at forsøkspersonen ikke har oppnådd sin VO_{2max} (Duncan, Howley, & Johnson, 1997). Eksempelvis kan forsøkspersonene oppnå sin VO_{2max} når testen avsluttes, uten at det vil være en avflatning fordi personen ikke øker belastningen (Basset & Howley, 1999).

Det klassiske kriteriet til Taylor og medarbeidere (1955) er ikke alltid hensiktsmessig å bruke (American College of Sports, Pescatello, Arena, Riebe, & Thompson, 2014). Derfor brukes det ofte hjelpekriterier istede. De ulike hjelpekriteriene som er hyppigst

brukt er: høy respiratorisk utvekslings ratio (RER) ≥ 1.0 , 1.10, eller 1.15 (Issekutz & Rodahl, 1961; Howley, Bassett, & Welch, 1995; Davis et al., 2002; Nelson et al., 2010), høy blodlaktatkonsentrasjon ($[\text{blodlaktat}] \geq 8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) (Howley et al., 1995), prosentvis aldersjustert estimat av hjertefrekvens (220-alder) (Jackson, Sui, Hebert, Church, & Blair, 2009) og en subjektiv oppfattelse av belastningen (For eksempel Borg skala) (Church et al., 2008). Blir ikke kriteriene oppnådd er det tradisjonelt vanlig å bruke $\text{VO}_{2\text{peak}}$ istedenfor $\text{VO}_{2\text{max}}$ (Wagner, 2000). Endekriteriene har blitt brukt alene, men også i kombinasjon med flere (Edvardsen et al., 2013). Problemet med kriteriene i dag, er at de ofte er dårlig beskrevet eller satt for lavt (Jones et al., 1985; Fairbairn et al., 1994; Davis et al., 2002).

Det har kommet et forslag for nye anbefalinger vedrørende RER og blodlaktat for kvinner og menn for bestemmelse av $\text{VO}_{2\text{max}}$. Begge kriteriene må være oppnådd og baserer seg på kjønn og aldersforskjeller. Anbefalingene for kvinner kan leses av i tabell 1 (Edvardsen, Hem, & Anderssen, 2014).

Tabell 1: Endekriteriene for oppnådd maksimal belastning for respiratorisk utvekslings ratio (RER) og blodlaktat etter belastning* (Edvardsen et al., 2014).

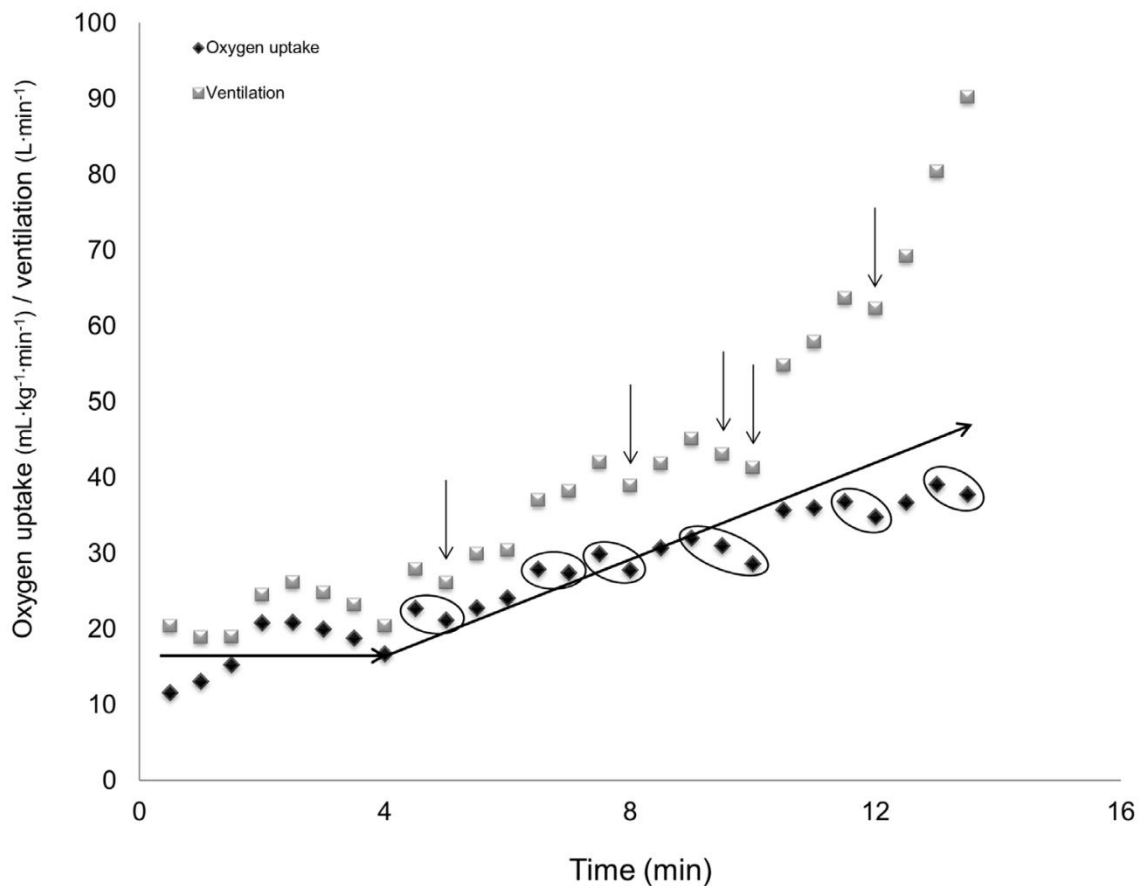
| | RER | Blodlaktat* |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| | (VCO_2/VO_2) | ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
| 20-49 år | ≥ 1.10 | ≥ 7.0 |
| 50-64 år | ≥ 1.05 | ≥ 5.0 |
| ≥ 65 år | ≥ 1.00 | ≥ 3.5 |

* Målt 1 minutt etter belastningen er avsluttet.

Avflating i VO_2

Taylor og medarbeidere (1955) sin definisjon på avflatning av VO_2 er sett på som gullstanderen for bestemmelse av $\text{VO}_{2\text{max}}$. Metoden er gammel, laget for menn og baserer seg på flere systematiske belastningsundersøkelser ved bruk av «steady state» over flere dager (2-5). Det ble observert en økning i VO_2 fra dag til dag og økningen var på ca $4.2 \pm 1.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Basert på denne observasjonen hevdet forfatterne at en økning på < 2 standeravvik av den forventede økningen i VO_2 tilfredsstillende en avflatning. Avflatningen representerer $\leq 2.1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ økning til neste nivået eller $150 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ om deltakerens kroppsmasse er 72 kg (Taylor et al., 1955). Selv om

metoden blir sett på som gullstanderen for å definere VO_{2max} finnes det flere grunner til at denne metoden ikke passer til alle protokoller. En progressiv økende protokoll er ofte brukt i studier og ved klinisk testing. Denne type protokoll gir lavere belastningsøkninger under tredemølletesten. Ved å ha mindre belastningsøkninger under belastningen kan det føre til flere svingninger i målingene mellom hver gang det blir registrert (hvert 30 sek) og dermed kan deltakerne oppnå flere avflatninger under belastningen (figur 3) (Edwardsen et al., 2013).



Figur 3: Oksygenopptak ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) og minuttventilasjon ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) plottet mot tid (Edwardsen et al., 2013). Pilene som peker ned indikerer et «drop» i ventilasjonen sammen med en nedgang i VO_2 som er markert ved en sirkel. De rette pilene viser den forventede økningen i VO_2 .

Nyere studier har foreslått å bruke minuttventilasjon istedenfor arbeidsbelastning for å sikre at forsøkspersonene (FP) oppnår sitt respiratoriske kompensasjonspunkt mot slutten av belastningen (Edwardsen et al., 2014). Punktet reflekterer den siste fasen av utmattelsen der hyperventilasjon oppstår for å minske det arterielle pCO_2 ¹ som kommer

¹ Blodets arterielle gasstrykk av karbondioksid.

fra den metabolske acidosen² (Åstrand & Rodahl, 2003). Ventilasjonen måles og vises kontinuerlig sammen med pustemønsteret til FP. Om ventilasjonen øker og oksygenopptaket er konstant selv om belastningen øker er det fornuftig å anta at gassutvekslingen har nådd sitt maksimale opptak (Edvardsen et al., 2013). Teknologiske fremskritt har ført til at analysemetodene som ble brukt i studien til Taylor og medarbeidere (1955) ikke lenger er hensiktsmessige og det har kommet nye og bedre metoder som fører til at «cut off» verdiene blir for liberale og skal derfor ikke brukes lengre (Edvardsen et al., 2013). Det er ingen studier på brystkreft som har rapportert avflatning i VO_2 .

Respiratorisk utvekslings ratio

Hos personer som ikke oppnår en avflatning i VO_2 er høy RER verdi ≥ 1.15 tradisjonelt det mest brukte kriterium for å angi VO_{2max} (Howley et al., 1995), andre verdier er også brukt som for eksempel 1.0 og 1.10 (Davis et al., 2002; Nelson et al., 2010). RER angir forholdet mellom mengde avgitt karbondioksid i forhold til mengde opptatt oksygen (CO_2/VO_2) under en belastningsundersøkelse.

Det antas at økningen i RER under høy arbeidsintensitet er forårsaket av en ubalanse mellom produksjonen og eliminasjon av melkesyre og deres reaksjon med bikarbonat likevekten i blodet (Issekutz & Rodahl, 1961). I tillegg blir CO_2 generert fra muskularbeid som medfører økt ventilasjon med påfølgende økning av RER (Howley et al., 1995). Når den anaerobe energiomsetningen bidrar betydelig i den totale energiomsetningen vil RER overstige 1.00 og ved intensivt arbeid vil RER kunne overstige 1.2-1.3. Dette er grunnen til at høye RER verdier ofte brukes som et fysiologisk hjelpekriterium for oppnåelse av VO_{2max} . Det er viktig å påpeke at belastningsundersøkelsen ikke skal stoppes selv om forsøkspersonen oppnår det valgte kriteriet. Poole og medarbeidere (2008) viste blant annet at det oppsto en underestimering av VO_{2max} på 27 % og 16 % ved å avslutte belastningstesten rett etter oppnådd RER kriteriet på 1.10 og 1.15 (Poole, Wilkerson, & Jones, 2008).

For brystkreftpasienter er det få studier som rapporterer RER i forbindelse med måling av VO_{2max} . De få studiene som har nevnt RER viser at brystkreftpasienter klarer å oppnå

² Betyr at kroppen produserer mer syre enn den kan kvitte seg med.

en høy RER verdi, både under og etter behandling (Courneya et al., 2003; Herrero et al., 2006; Jones et al., 2012).

Blodlaktatkonsentrasjon

Produksjonen av blodlaktat forekommer under høy intensitet og angir således størrelsen på bidraget fra anaerobe prosesser (Gladden, 2004). Konsentrasjon av blodlaktat er derfor en nyttig og objektiv indeks for arbeidsintensitet og anstrengelse. I et maksimalt arbeid vil den anaerobe energiomsetningen bidra vesentlig. Dette vil føre til at musklene ikke vil få tilstrekkelig oksygentilførsel, og kroppen starter produksjonen av melkesyre (HLA). Siden HLa er en relativt sterk syre vil mer enn 99 % ved fysiologisk pH dissosiere til hydrogen (H^+) og laktat (La^-) ioner i både muskel, blod og andre organer (Gladden, 2004). Derfor er det mulig å bestemme melkesyrekonsentrasjonen. Økning i laktat er eksponentiell ved gradvis økende belastning (Åstrand, 1952). Høye nivåer av blodlaktat er assosiert med rekrutteringen av type II fiber i musklene og en progressiv eller kjapp nedgang i intracellulær pO_2 (Howley et al., 1995; Gladden, 2004). Blodlaktatkonsentrasjonen bestemmes normalt ved måling av et par dråper blod fra en fingertupp eller øreflipp.

Det er både kjønnsforskjeller og aldersforskjeller i blodlaktat produksjon målt ved maksimal belastning, noe som er viktig å ta hensyn til når endekriteriene besluttes. Kvinner har vist seg å ha lavere laktatproduksjon sammenlignet med menn (Weber & Schneider, 2000; Edvardsen et al., 2013). Dette kan forklares ved at menn har en større kapasitet til å generere ATP^3 via anaerob glykolyse sammenlignet med kvinner (Edvardsen et al., 2013). En reduksjon rundt 50 % er funnet i laktatmålinger mellom yngre og eldre, hvilket demonstrerer deres lavere kapasitet for blodlaktat produksjon (Edvardsen et al., 2013). Lavere $[La^-]$ hos eldre kan forklares av dyspné, tap av type II fiber etterfulgt av muskulær tretthet og lavere kapasitet for anaerob glykolyse (Davis, Storer, & Caiozzo, 1997; Åstrand & Rodahl, 2003).

Blodlaktat er en ikke-manipulerbar variabel og derfor blir det argumentert for økt bruk som endekriterie for bestemmelse av VO_{2max} . Å utføre blodlaktat målinger er enkelt, det har høy målenøyaktighet og representerer et bedre fysiologisk mål på høy intensitets arbeid sammenlignet med avflatning i VO_2 , RER og prosentvis aldersestimat av

³ ATP – Adenosintrifosfat.

maksimal hjertefrekvens (Edvardsen et al., 2014). RER kan blant annet påvirkes av pustemønsteret ved at forsøkspersonen er nervøs eller opplever ubehag ved masken og dermed starter å hyperventilere. Tilsvarende kan hjertefrekvensen bli påvirket av psykologiske faktorer (Åstrand & Rodahl, 2003). Selv på bakgrunn av dette blir ikke blodlaktat hyppig brukt ved bestemmelse av VO_{2max} og er heller ikke målt i studier med brystkreftpasienter.

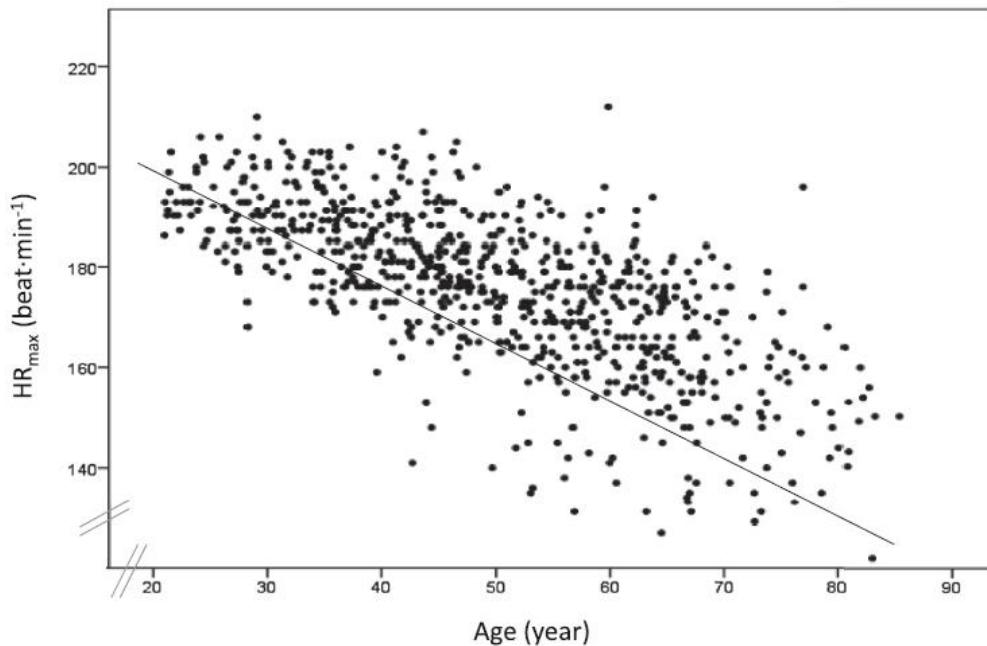
Hjertefrekvens

Puls og pulsfrekvens brukes synonymt med hjertefrekvens (HF) og måles i slag pr. minutt. Størrelsen på HF bestemmes av sentralnervesystemet, nærmere bestemt det autonome nervesystemet (Sand, Sjaastad, & Haug, 2008). Studier har påvist et lineært forhold mellom oksygenopptaket, arbeidsintensitet og hjertefrekvens ved økende arbeidsbelastning ved gange, løping og sykling (Londeree & Ames, 1976; Arts & Kuipers, 1994). Hjertefrekvensen står for det meste av økningen i cardiac output under belastning, men HF_{max} er ikke trenbar (Froelicher, 1993). HF_{max} er derimot påvirket av arv og alder.

HF_{max} er den høyeste hjertefrekvens som kan registreres under et hardt maksimalt arbeid. HF_{max} er ikke en variabel som kan predikere maksimal innsats, men kan gi et bilde på graden av utmattelse i store populasjoner (Edvardsen et al., 2013; American College of Sports et al., 2014). For å anslå om FP oppnår HF_{max} brukes det formler for estimering (220-alder) og ulike prosentvise oppnåelse av 220-alder, der 95 % av 220-alder er det hyppigste brukte. Det er blitt stilt spørsmål ved prosentvis HF_{max} (Howley et al., 1995). 220-alder gir ofte store individuelle forskjeller og øker ved økende alder (Edvardsen et al., 2013; Loe et al., 2013) (figur 4). Standardavviket er ofte høyt og indikerer unøyaktigheten til denne formelen (Fairbarn et al., 1994; Inbar et al., 1994; Davis et al., 2002). Belastningen må dermed ikke stoppes ved oppnådd estimert hjertefrekvens fordi det vil underestimere den maksimale innsatsen og føre til for lave resultater (Edvardsen et al., 2013). På bakgrunn av dette er HF ikke anbefalt som kriterium, verken av American College of Sports Medicine (ACSM) eller Edvardsen og medarbeidere (2013).

Hjertefrekvensen i studier på brystkreftpasienter blir ofte oppgitt, men da som hvilepuls (Rahnama, Nouri, Rahmaninia, Damirchi, & Emami, 2010), % av predikert

hjerterefrekvens (Schneider, Hsieh, Sprod, Carter, & Hayward, 2007; Vincent et al., 2013) eller HF_{max} (Kim, Kang, Smith, & Landers, 2006; Jones et al., 2012).



Figur 4: Scatterplot av maksimal hjerterefrekvens (HF_{max}) og alder. Linjen illustrerer formelen 220-alder (Edvardsen et al., 2013).

Borg skala

Under en belastningsundersøkelse er det vanlig at FP angir den subjektive følelsen av utmattelsen. Borg skala er en subjektiv målemetode for intensitet og brukes ved at forsøkspersonen skal angi hvor anstrengende de mener belastningen er ved bruk av den subjektive anstrengelsesskalaen. Borg skala, utviklet av Gunnar Borg i 1974 (Borg, 1974) er den mest benyttede subjektive skalaen. Endekriteriet som oftest brukes for en tilfredsstillende opplevd anstrengelse er ≥ 17 . Borg skala går fra 6-20 der 6 er svært, svært lett til 20 som er svært, svært anstrengende (figur 5) (Borg, 1974). Skalaen ble konstruert for å følge hjerterefrekvensen under belastning

| The Borg Scale | |
|----------------|--------------------|
| 6 | No exertion at all |
| 7 | Extremely light |
| 8 | |
| 9 | Very light |
| 10 | |
| 11 | Light |
| 12 | |
| 13 | Somewhat hard |
| 14 | |
| 15 | Hard (heavy) |
| 16 | |
| 17 | Very hard |
| 18 | |
| 19 | Extremely hard |
| 20 | Maximal exertion |

Figur 5: Borg skala₆₋₂₀ (Wonders, 2012).

på sykkel hos friske middelaldrende menn som utførte moderat til hard aktivitet. Hjerterefrekvensen skulle være omtrent 10 ganger mer enn verdien, 60 for 60 slag pr minutt og 200 for 200 slag pr minutt (Borg, 1974). Det har blitt presentert en sammenheng mellom den subjektive oppgitte anstrengelsen og fysiologiske målinger som hjerterefrekvens og blodlaktat (Borg, Hassmen, & Lagerstrom, 1987). I en meta analyse av Chen og medarbeidere (2002) fant de at hjerterefrekvensen ikke var mer relatert til den subjektive følelsen av anstrengelsen enn andre variabler som O₂ opptak, % av O₂ opptak, RER, blodlaktat eller ventilasjon (Chen, Fan, & Moe, 2002).

En svensk studie har sett på forskjellen mellom den utførte aktiviteten (METs)⁴ og sammenlignet det med den subjektive opplevelsen av anstrengelse (Borg skala) hos brystkreftpasienter under kjemoterapi. Resultatet fra studien gir en indikasjon på at opplevd anstrengelse kan øke under behandling og dermed gå på bekostning av reel intensitet (Johnsson, Johnsson, & Johansson, 2013).

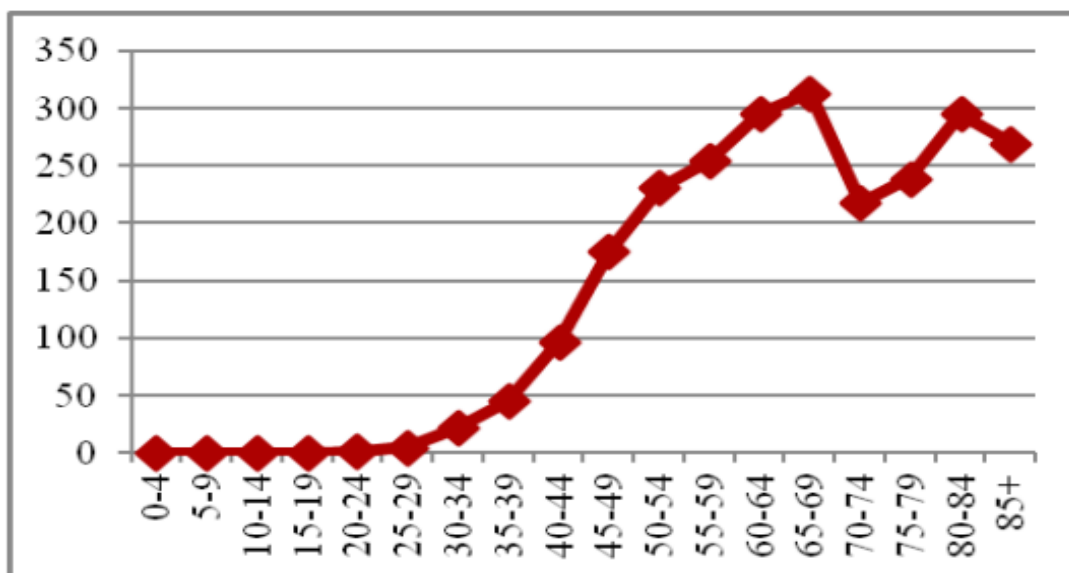
2.2 *Brystkreft*

Kreft er en samlebetegnelse på ca 200 ulike krefttyper som kan angripe alle cellene i kroppen og er et generelt begrep for unormal og ukontrollert cellevekst (Nome, 2010). Brystkreft utvikles i et komplisert samspill mellom genetikk, miljø og levevaner der sammensatte biologiske mekanismer påvirker hverandre (Henriksson, Karlsson, Larsen, & Bahr, 2009). Kreftcellene deler seg og utvikler en krefttumor. En tumor kan være godartet (benign) eller ondartet (malign) (Schneider, Dennehy, & Carter, 2003; Kåresen, Wist, & Reppe, 2012). I motsetning til den benigne tumoren vil den maligne tumoren ikke respektere vevsgrensene. Metastasing defineres som spredning av kreftceller fra primær tumor via blod eller lymfe til steder lokalisert fjernt anatomisk (Kåresen et al., 2012).

Brystkreft er den hyppigste krefttypen hos kvinner i Norge og internasjonalt (Jemal et al., 2010; Ferlay et al., 2013; Cancer Registry of Norway, 2014). Brystkreft rammer 1 av 10 kvinner i Norge (Cancer Registry of Norway, 2014). I 2012 ble 2956 kvinner i

⁴ Metabolsk ekvivalent. METs angir hvor mange ganger større energiforbruket er ved en aktivitet, i forhold til hvilemetabolismen.

Norge diagnostisert med brystkreft. Det er den tredje hyppigste dødsårsaken for kvinner i Norge og krevde livet til 649 kvinner i 2012 (Cancer Registry of Norway, 2014). I femårsperioden 2008-2012 var det 2 % færre som døde av brystkreft sammenlignet med forrige femårsperiode (Cancer Registry of Norway, 2014). 5 års overlevelse for brystkreft uavhengig av diagnose var 89,1 % i 2012 (Cancer Registry of Norway, 2014).



Figur 6: Aldersjustert innsidens rate etter alder ved diagnose 2007–2012 (Cancer Registry of Norway, 2014).

De fleste tilfeller av kreft er sporadiske, men 5-10 % av all kreft skyldes arvelige gen (Reitan & Schjølberg, 2010; Kåresen et al., 2012). Arvelig brystkreft oppstår oftest før fylte 65 år. Begge kjønn kan overføre kreften uten å utvikle kreften selv (McPherson, Steel, & Dixon, 2000; Kåresen et al., 2012).

Tidlige stadier av brystkreft gir sjeldent uttalte symptomer, og vil i mange tilfeller utvikle seg i det skjulte (Reitan & Schjølberg, 2010). Et fysisk tegn på brystkreft er en smertefri kul i brystet.

Behandlingsresultatet blir bedre dersom sykdommen oppdages på et tidlig stadium (Smith et al., 2004).

Screeningsundersøkelser for brystkreft med mammografi baseres på røntgenologiske endringer (Hofvind, Geller, Vacek, Thoresen, & Skaane, 2007).



Figur 7: Kvinne som screenes ved mammografi (Oncolox, 2014).

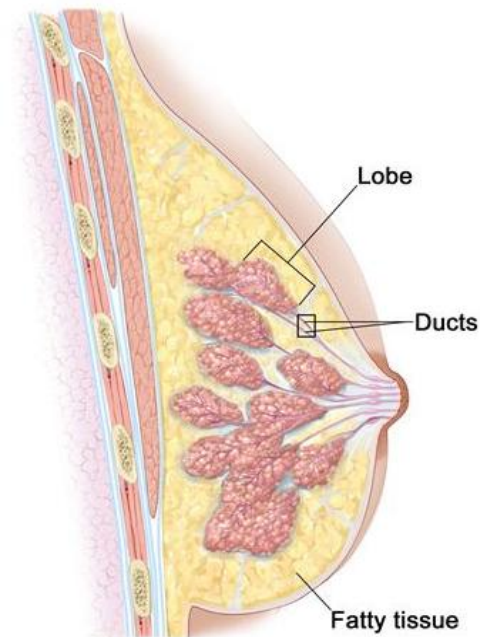
På mammografi kan en oppdage begynnende kreftceller eller en liten krefttumor før den er palpabel⁵ og har fått de biologiske egenskapene til spredning (Reitan & Schjøberg, 2010).

Brystkreft oppstår i brystkjertlene (lobulære karsinomer⁶) eller melkegangene (duktale karsinomer⁷). 75 % av brystkreftsvulstene er duktale karsinomer og 10-20 % er lobulære karsinomer (Kåresen et al., 2012; Oncolex, 2014). Bestemmelse av østrogen, progesteronreseptor⁸, HER2⁹ og proliferasjonsgrad¹⁰ utføres på alle brystkreftsvulster og har betydning for behandlingsopplegget som gis (NBCG, 2007; Oncolex, 2014).

2.2.1 TNM – klassifikasjon og stadielinndeling

TNM – klassifikasjonssystemet er et internasjonalt klassifikasjonssystem som gir en beskrivelse av tumors lokale vekstforhold, utbredelse, regional sykdomsutbredelse og fjernspredning. **T** beskriver utbredelsen av primærtumoren lokalt i moderorganet (størrelse og innvekst i andre organ). **N** er lymfeknuter og eventuell spredning, hvor tallet før N angir hvor mange lymfeknuter som er berørt. **M** står for metastase som i denne sammenheng er spredning til organer fjernt fra hovedtumoren. På bakgrunn av TNM klassifikasjonen kan svulstene deles inn i stadier (NBCG, 2007).

Stadieinndelingen benyttes for å bestemme behandlingen (Dishman, Heath, & Lee, 2013; Oncolex, 2014). Tabell 2 viser stadielinndelingen kategorisert i forhold til TNM klassifikasjonen og om brystkreftsykdommen betraktes som primært operabel eller inoperabel (NBCG, 2007).



Figur 8: Illustrasjon av brystet med inntegnet brystkjertler (lobe), melkegangene (ducts) og fettvev (NCI, 2014).

⁵ Palpabel betyr at tumor kan føles med handen (Nylenna, Kåss, & Welle-Strand, 2004).

⁶ Lobulære karsinomer er en subtype brystkreft som oppstår i brystkjertlene. Karsinom betyr kreftsvulst.

⁷ Duktale karsinomer er den vanligste brystkreft typen som oppstår i melkegangene. Karsinom betyr kreftsvulst.

⁸ Progesteronreseptor er en reseptor som måler det kvinnelige kjønnshormonet progesteron.

⁹ Human epidermal vekstfaktor reseptor, er et protein som er reseptor for vekststimulering.

¹⁰ Proliferasjon er vekst på grunn av økt antall celler. Proliferasjonsgrad er hvor mye vekst det er.

Tabell 2: Stadieninndelingen kategorisert ved primær operabel eller inoperabel (NBCG, 2007).

| Primært operabel kreftsykdom | | Primært inoperabel kreftsykdom | |
|-------------------------------------|----------|---------------------------------------|------------|
| Stadium I | T1N0M0 | Stadium II | T3N0M0 |
| Stadium II | T0-2N1M0 | Stadium III | T0-2N2M0 |
| | T2N0M0 | | T3N1-2M0 |
| | | | T4N0-2M0 |
| | | | T0-4N3M0 |
| | | Stadium IV | T1-4N0-3M1 |

2.2.2 Risikofaktorer for brystkreft

Det finnes både risikofaktorer og beskyttende faktorer for å få brystkreft. Tabell 3 gir en oversikt over de vanligste risikofaktorene og faktorene som er med å redusere risikoen for å få brystkreft.

Tabell 3: Risikofaktorer og faktorer som beskytter for brystkreft (AICR, 2007; Kåresen et al., 2012; White, Park, Kolonel, Henderson, & Wilkens, 2012; American Society of Clinical Oncology, 2013; Hartz & He, 2013).

| Risikofaktor for brystkreft | Beskyttende effekt for brystkreft |
|---|--|
| Kvinne | Amming |
| Høy alder | Fysisk aktivitet |
| Høy alder ved første graviditet | Frukt og grønnsaker |
| Ingen barn | Overvekt (BMI > 30) før menopause |
| Alkohol | Få barn i tidlig alder |
| P-piller | |
| Ung alder ved første menstruasjon < 12 år | |
| Familiær historie av brystkreft | |
| Personlig historie av kreft | |
| Overvekt (BMI > 30) etter menopause | |
| Vektøkning etter menopause | |
| Høy blodkonsentrasjon av østrogen etter Menopause | |
| Høy alder ved menopause > 55 år | |

2.2.3 Behandling av brystkreft

Behandling av brystkreft består av flere elementer: Lokalbehandling (kirurgi og strålebehandling) og systemiskbehandling (kjemoterapi og antihormonell behandling). Ut fra hva som er målet med behandlingen deler vi behandlingen inn i kurativ¹¹, palliativ¹² og adjuvant behandling¹³.

Kirurgi

Rundt 90 % av alle som får brystkreft er primært operable, som betyr operasjon uten forbehandling. Målet med kirurgi er å få kontroll lokalt før metastasering oppstår (Kåresen et al., 2012). Før ble mastektomi¹⁴ sett på som gullstanderen ved kirurgi for brystkreft. Undersøkelser har senere vist at brystbevarende kirurgi med påfølgende strålebehandling har like god overlevelse ratio som mastektomi, men med bedre livskvalitet (Veronesi et al., 2002). For å sjekke om det er spredning til lymfene brukes sentinel node¹⁵ teknikken og ved bruk av farge eller et radioaktivt stoff finner kirurgen vaktpostlymfeknuten. Er det ikke spredning i vaktpostlymfeknuten er sjansen liten for videre spredning og uten påvist spredning utføres ikke aksilledisseksjon¹⁶ (Kåresen et al., 2012). Tilbakefallsrisikoen er stor uten strålebehandling, og derfor blir det gitt strålebehandling til alle som gjennomfører brystbevarende kirurgi her i landet (Kåresen et al., 2012; Oncolex, 2014).

Strålebehandling

I strålebehandling blir energi overført fra strålekjeden til krefttumoren med mål om å ødelegge de maligne cellene (Schneider et al., 2003; NBCG, 2007). Ved strålebehandling treffer strålene både de normale cellene og kreftcellene (Jetne, 2010). Målet med strålebehandling er å ødelegge forstadier og eventuelle resterende kreftceller med minst mulig skader på frisk vev og organer i nærheten (Schneider et al., 2003; Oncolex, 2014).

¹¹ Kurativ = helbredende

¹² Palliativ = lindrende

¹³ Adjuvant behandling = tilleggsbehandling

¹⁴ Ved mastektomi blir hele brystet fjernet

¹⁵ Er det samme som vaktpostlymfeknute.

¹⁶ Fullstendig fjerning av fettvev og alle lymfeknuter i armhulen.

Kjemoterapi

Kjemoterapi er ulike giftstoffer som har som mål å drepe kreftcellene (Schneider et al., 2003). Hovedprinsippet med kjemoterapi er å utnytte forskjellen mellom maligne celler og normal vev (Nome, 2010). Det utnyttes små og kvantitative ulikheter i cellene og den terapeutiske gevinsten i favør friskt vev er ofte marginal. Kjemoterapi kan kategoriseres ut fra den cellulære virkningsmekanismen, noen virker på DNA, noen induserer metabolsk blokkade i cellene og andre griper inn i cytoskjelettet (Kåresen et al., 2012). De fleste kjemoterapibehandlingene virker på celler i delingscyklusen, noe som forklarer en rekke av bivirkningene (Nome, 2010). Kjemoterapien som gis til brystkreft pasientene er individuell og varer i 18-24 uker (Schmitz et al., 2010; Oncolox, 2014).

Antihormonell behandling

Den antihormonelle behandlingen baserer seg på at noen kreftceller er avhengig av hormonell stimulering for å vokse. Ved å endre det hormonelle miljøet i kroppen, kan man oppnå redusert vekst av kreftceller og minske tilbakefallsrisikoen samt øke sjansen for varig helbredning (Schneider et al., 2003; Reitan & Schjølberg, 2010; Kåresen et al., 2012). Hormonbehandlingen startes etter kjemoterapi, men kan gis sammen med strålebehandling (Oncolox, 2014).

2.2.4 Bivirkninger av brystkreftbehandling

Behandlingen for brystkreft kan være krevende og gi en rekke bivirkninger. Dose, kombinasjonsbehandling, type kirurgi og hvordan pasientene reagerer på bivirkningene kan variere fra pasient til pasient (Oncolox, 2014). Det er både akutte og seneffekter. Akutte bivirkninger oppstår under eller rett etter behandling og avtar vanligvis i grad etter 3-6 måneder. De vanligste akutte bivirkningene er kvalme, nedsatt almenntilstand, fatigue, smerter og vektforandringer (Mayer, 2013). Seneffektene av behandlingen oppstår oftest etter 1 år.

Pulmonale og kardiologiske endringer av strålebehandling

Strålebehandling kan føre til flere fysiologiske forandringer for brystkreftpasienter. Lokalisasjonen av svulsten og hvor strålebehandlingen rettes mot er avgjørende. Eksempel: Har hjertet vært i strålefeltet (venstresidig brystkreft) kan det oppstå skader på hjertet. Strålebehandlingen av venstre bryst er således forbundet med en økning i hjertetoksisitet, hovedsakelig manifestert av iskemisk hjertesykdom som angina,

hjerteinfarkt, kardiomyopati¹⁷ og betennelse i hjerteposen (Carver et al., 2007; Schultz-Hector & Trott, 2007). Kardiomyopati kan føre til hjertesvikt ettersom hjertes pumpekapasitet reduseres og personer med kardiomyopati har økt risiko for arytmi og/eller plutselig død (Schultz-Hector & Trott, 2007). Dette fører til nedsatt Q i form av redusert minuttvolum som ut fra Fick`s ligning reduserer pasientens maksimale oksygenopptak. Risikoen for skader på hjertet (seneffekter) er ofte forsinket med flere år (10-30 år) (Carver et al., 2007).

Pulmonale komplikasjoner etter strålebehandling deles i tidlige (strålerelatert lungebetennelse/pneumonitt) og seneffekter (lungefibrose) (Park, Chung, Chun, & Suh, 2000). Rundt 20 % av alle brystkreftpasienter har vist seg å få lungekomplikasjoner (Coppes & Luijk, 2010). Lungebetennelsen oppstår vanligvis 4-12 uker etter ferdig strålebehandling (Park et al., 2000). Lungefibrose oppstår 6-12 måneder etter strålebehandlingen (Park et al., 2000; Carver et al., 2007). Lungene blir stivere, mindre bevegelige og arealet som brukes til gassutveksling reduseres (Sand et al., 2008). Lungefibrose gjør at gassutvekslingen mellom lungene og blodet er dårligere enn normalt. Sannsynligheten for lungeskader er relaterte til total dose, fraksjon¹⁸ og bestrålt lungevolum (Park et al., 2000; Wist, 2010). Risiko for stråleindusert lungebetennelse øker med kjemoterapi (Carver et al., 2007).

Pulmonale og kardiale endringer av kjemoterapi

Kjemoterapi kan gi akutte, subakutte eller kroniske bivirkninger (Florescu, Cinteza, & Vinereanu, 2013). Kardiale akutte og subakutte bivirkningene er blant annet: arytmier, abnormal ventrikkel repolarisering¹⁹ og iskemi. Bivirkningene gir forandringer i hjertes sammentrekning og fylling som i verste fall fører til hjertefeil og død (Florescu et al., 2013). Den vanligste formen for hjertetoksisitet er venstre ventrikkel svikt (Carver et al., 2007; Mayer, 2013). Skade på hjertemuskelen og ledningssystemet i hjertet påvirker pumpekapasiteten som kan føre til at det fraktes mindre oksygen ut til de arbeidende musklene.

¹⁷ Kardiomyopati er sykkelige forandringer i hjertemuskelen.

¹⁸ Fraksjon betyr hvor mange ganger strålingen blir utført.

¹⁹ Ventrikkelenes repolarisering betyr at ventrikkelenes "vender tilbake" til sitt elektriske utgangsnivå. Benevnes med T-bølgen i et EKG.

Lungetoksisitet kan medføre lungefibrose og/eller gi en reduksjon i pasientens lungefunksjon (Carver et al., 2007). Pulmonale bivirkninger induisert av kjemoterapi oppstår ofte som alveolitt med eller uten lungefibrose. Alveolitt er en betennelsessykdom i alveoleveggen. Både alveolitt og lungefibrose vil redusere gassutvekslingen som kan påvirke oksygen tilgjengeligheten i blodet og føre til lavere oksygenopptak (Gjæver, 2014). Lungefibrose gir i tillegg en nedgang i den ventilatoriske kapasiteten fordi lungene blir stivere (Carver et al., 2007).

Anemi

Kreftrelatert anemi inkluderer infiltrasjon av beinmarg, nedgang av hemoglobin produksjonen, jernmangel og lave erytrocytter (rødeblodceller) (Kayl & Meyers, 2006). De fleste brystkreftpasientene som mottar kjemoterapi vil oppleve enn mild form for anemi (hemoglobin <12 g/dl), og alvorlig anemi kan påvirke opp til 80 % av pasientene (Groopman & Itri, 1999). Anemi vil føre til dårligere livskvalitet, nedgang i fysisk funksjon og redusert oksygenopptak (Gledhill, Warburton, & Jamnik, 1999).

Kreftrelatert fatigue

Fatigue er en opplevelse av vedvarende tretthet, kraftløshet, mangel på energi og er det symptomet flest brystkreftpasienter opplever (Carver et al., 2007; Alcântara-Silva et al., 2013). Kreftrelatert fatigue er karakterisert med ekstrem trøtthet, nedgang i fysisk og mental kapasitet som ikke forsvinner med hvile. Det kan påvirke den daglige aktiviteten og livskvaliteten i negativ retning (Alcântara-Silva et al., 2013). Mekanismene bak kreftrelatert fatigue er ikke klare (Hwang et al., 2008; Velthuis, Agasi-Idenburg, Aufdemkampe, & Wittink, 2010). Fatigue kan være relatert til anemi, søvnforstyrrelser, dårlig kosthold, metabolske forandringer eller inflammatorisk respons (økte nivåer av cytokiner²⁰) (Kayl & Meyers, 2006). Fatigue kan vedvare måneder etter avsluttet behandling (Reitan & Schjølberg, 2010). I tillegg til bivirkningene vil fatigue ofte gi en nedgang i det daglige aktivitetsnivået under behandlingen og fører til en lavere toleranse for trening (Mock et al., 1997; Alcântara-Silva et al., 2013).

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger lokal- og systemiskbehandling kan gi er: hudsårhet på strålingsstedet, lymfeødem, nerveskader i armen, kvalme, midlertidig amenoré,

²⁰ Cytokiner er et signalstoff som aktiverer den spesifikke delen av immunforsvaret (Sand et al., 2008).

utmattelse, tap av beinmineraltetthet, vektøkning, varmetokter, oppkast, søvnløshet, depresjon, hodeverk, muskelsmerter, nedgang i livskvalitet eller skader på rundtliggende muskler og vev (Winningham, MacVicar, Bondoc, Anderson, & Minton, 1989; Chen et al., 2005; Carver et al., 2007; NBCG, 2007; Heideman, Russell, Gundy, Rookus, & Voskuil, 2009; Schmitz et al., 2010; Wist, 2010; Mayer, 2013).

2.3 Fysisk aktivitet og brystkreft

Fysisk aktivitet er all kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som øker energiforbruket vesentlig utover hvilenivå (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Fysisk aktivitet har vist seg og redusere risikoen for å få brystkreft med 25 % (Thune, Brenn, Lund, & Gaard, 1997; Friedenreich & Cust, 2008; Friedenreich, Neilson, & Lynch, 2010; Friedenreich, 2011; Volaklis, Halle, & Tokmakidis, 2013). Ulike former for fysisk aktivitet er blitt undersøkt og det diskuteres i om hard fysisk aktivitet kan forebygge mer, men all aktivitet vil redusere risikoen (Herrero et al., 2006; Friedenreich, 2011; Wu, Zhang, & Kang, 2013).

Før ble kreftpasienter anbefalt å hvile seg friske samt unngå fysiske anstrengelser (Stone et al., 2000). Undersøkelser har i senere tid bekreftet at mye hvile og mangel på fysisk aktivitet kan føre til dårlig allmenntilstand og dermed reduserer fysisk funksjon (Markes, Brockow, & Resch, 2006). Systematisk trening har vist seg å være en effektiv intervensjon for å øke livskvaliteten, fysisk funksjon, kardiorespiratorisk fitness, påvirker psykososiale faktorer i positiv retning, bedrer kroppssammensetningen og minske trøtthet og kvalme hos pasienter med brystkreft og pasienter som har overlevd brystkreft (McNeely et al., 2006; Volaklis et al., 2013). I tillegg viser noen studier at fysisk aktivitet kan påvirke generell dødlighet og spesifikk brystkreft dødlighet, men ingen sikker kunnskap eksisterer (AICR, 2007; Ballard-Barbash et al., 2012).

Å bruke trening som en del av støttebehandlingen for brystkreftpasienter er ikke etablert praksis da kunnskap mangler om dette i adjuvant setting (AICR, 2007; NBCG, 2007). I 2010 konkluderte American College of Sports Medicine at trening er trygt for kreftpasienter under pågående stråle- og kjemoterapi behandling, hvis dette skjer under tett oppfølging og i samarbeid med behandlende lege (Schmitz et al., 2010). Dette ble ytterlig understreket av norske kreftspesialister nylig (Bakken, Ranhoff, & Toverud, 2014).

2.3.1 Endekriterier og brystkreftpasienter

Det er få randomiserte kontrollerte studier (RCT) på brystkreft som har målt VO_{2max} direkte med en treningsintervensjon og kontrollgruppe. Undertegnede har bare funnet fem (Burnham & Wilcox, 2002; Courneya et al., 2003; Herrero et al., 2006), der to av disse måler VO_{2max} under behandling (Kim et al., 2006; Courneya et al., 2007). De tre andre studiene utfører intervensjonen etter behandlingen er avsluttet. Endekriteriene er dårlig beskrevet, og noen ganger fraværende i disse studiene (Burnham & Wilcox, 2002; Courneya et al., 2007). Endekriteriene som nevnes er avflatning i VO_2 , RER, maksimal hjertefrekvens og opplevd anstrengelse. Det er imidlertid bare RER og maksimal hjertefrekvens som blir rapportert i studiene. Studiene viser at brystkreftpasientene klarer å oppnå en høy RER verdi etter (Courneya et al., 2003; Herrero et al., 2006) og under behandling (Kim et al., 2006). I tillegg er det funnet en kohorte studie som rapporterer RER og hjertefrekvens under behandling (Jones et al., 2012).

3. Problemstilling

Følgende problemstillinger er utarbeidet på bakgrunn av den kunnskapen som foreligger:

- Er det noen forskjell i grad av utmattelse mellom trenings- og kontrollgruppen hos kvinner som deltar i en treningsintervensjon etter operasjon for brystkreft?
- I hvilken grad vil adjuvant brystkreft behandling i form av kjemoterapi og strålebehandling påvirke evnen til maksimal utmattelse hos brystkreftpasienter under pågående og nylig avsluttet behandling?

3.1 0-hypotese

- Testpersonellet har blitt påvirket av å vite gruppetilhørigheten til brystkreftpasientene, og har dermed presset brystkreftpasientene ulikt.
- Kjemoterapi vil ikke påvirke evnen til utmattelse under en belastningsundersøkelse målt ved kjente endekriterier.

4. Materialet og Metode

Populasjonen som deltar er kvinner med nyoppdaget brystkreft. Kvinnene er inkludert i **E**nergi, **B**alanse og **B**rystkraft **A**spekter II studien (EBBA II pilot). EBBA II er en multisenter randomisert kontrollert studie hvor hovedendepunktet er å undersøke om fysisk aktivitet og trening påvirker kroppens energi- og hormonbalanse, og om denne prosessen har betydning for tilbakefall av brystkreft. Prosjektleder er overlege og professor Inger Thune i samarbeid med forskningsgruppen Translational Research Energetic and Cancer og Oslo universitetssykehus.

Alle brystkreftpasientene som deltok i EBBA II pilot ble informert både skriftlig og muntlig om studiets protokoll og prosedyrer. De undertegnet på et samtykkeskjema (vedlegg 2) som forklarer hva studien går ut på, og at de til enhver tid kan trekke seg uten å oppgi hvorfor og uten negative konsekvenser for videre behandling. EBBA II er godkjent av regional etisk komité for medisinsk forskningsetikk (vedlegg 1), datatilsynet og bruker de etiske retningslinjene som Helsinki deklarasjonen har utarbeidet. Resultatene ble oppbevart i et låst skap og registrert i et dataregister uten mulighet for å bli personidentifisert.

4.1 Studiedesign og utvalg

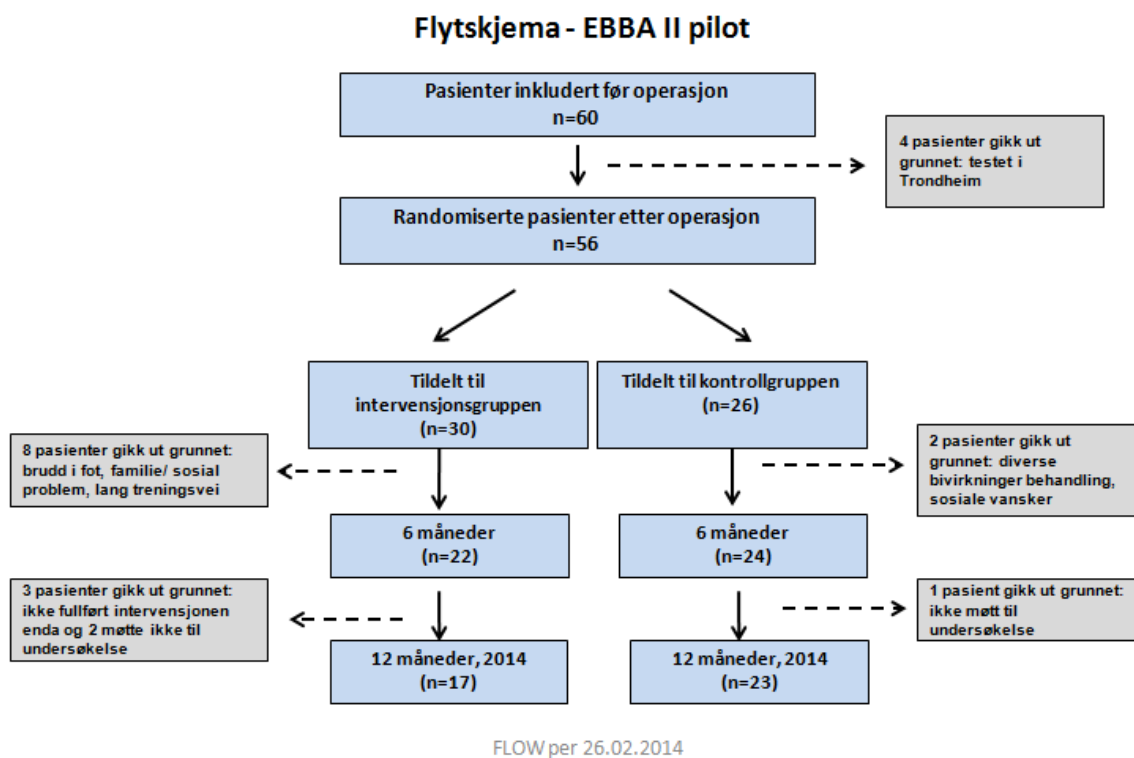
Inklusjonen til pilotstudien startet i september 2011 og ble avsluttet juni 2013. Det er således tre brystkreftpasienter som ikke hadde fullført hele intervensjonen da datainnsamlingen for foreliggende oppgave ble avsluttet.

EBBA II har et prospektivt to-armet randomisert design, hvor forsøkspersonene (FP) ble randomisert til en intervensjonsgruppe bestående av systemisk trening eller en kontrollgruppe. Det ble benyttet stratifisert utvelgelse i forhold til menopausestatus for å sikre prosentvis like mange med samme status i hver gruppe. Intervensjonen har en varighet på 12 måneder.

Kvinnene som deltar i studien er i alderen 35-75 år som nylig er diagnostisert med brystkreft stadium I og II. Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier for å delta i EBBA II pilot er beskrevet i tabell 4.

Tabell 4: Inklusjon og eksklusjonskriterier for EBBA II pilot.

| Inklusjonskriterier: | Eksklusjonskriterier: |
|--|---|
| Kvinner i alderen 35-75 | Alvorlig hjertesykdom |
| Nylig diagnostisert med brystkreft (stadium I-II) | Dårlig regulert diabetes og defekt skjoldbruskkjertel |
| Snakke og skrive flytende norsk | Muskelskjelettsykdom som gjør trening vanskelig |
| Mulighet til å delta i studien som går over 12 måneder | BMI >40 eller BMI <18,5 |
| | Operert for overvekt/fedme |
| | Over 1,5 time reise til behandlingssted |



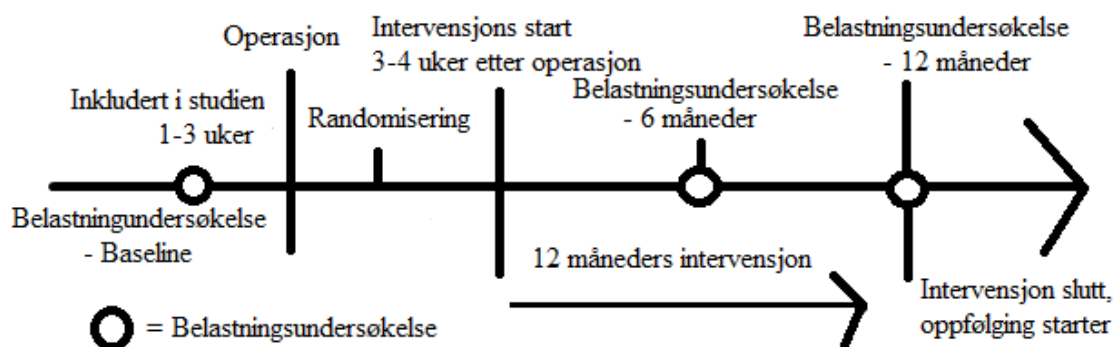
Figur 9: Flytskjemaet gjennom hele studieløpet i EBBA II pilot.

I henhold til REK godkjenning (vedlegg 1) ble det inkludert 60 brystkreftpasienter. Det var flere tilgjengelige, men det er bare en pilot og antallet er da begrenset. Fire brystkreftpasienter ble testet i Trondheim og er derfor ekskludert. Det var da 56 brystkreftpasienter som ble randomisert til intervensjons- og kontrollgruppen. Ved 6 måneders belastningsundersøkelsen var det 10 brystkreftpasienter som gikk ut av

studien av ulike årsaker. Per 26.02 er det 40 brystkreftpasienter som har fullført den siste belastningsundersøkelsen (figur 9).

4.2 Prosedyre

Etter signering av samtykkeskjema gikk brystkreftpasientene gjennom en rekke undersøkelser (vedlegg 3). Et forenklet tidsforløp til EBBA II pilot kan sees i figur 10. For å vurdere effekt etter treningsintervensjonen med hensyn til utholdenhet ble maksimalt oksygenopptak målt ved belastningsundersøkelsen før operasjon, etter 6 og 12 måneder. Maksimalt oksygenopptak ble målt etter samme prosedyrer som beskrevet nedenfor.



Figur 10: Tidsforløpet for EBBA II.

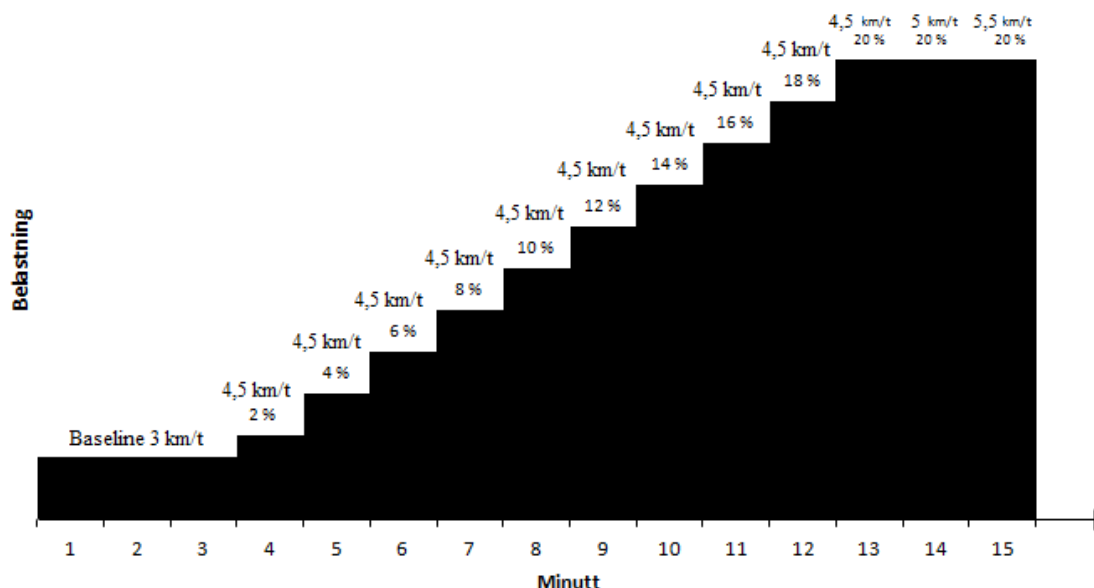
Alle brystkreftpasientene gjennomgikk en klinisk undersøkelse av lege i forkant av belastningsundersøkelsen. Belastningsundersøkelsene ble gjennomført på lungefysiologisk laboratorium ved Oslo Universitetssykehus, avdeling Ullevål. Undersøkelsen ble utført av trent testpersonell ved laboratoriet.

4.2.1 Antropometri

Høyden ble målt med et målebånd fastspent til veggen der brystkreftpasienten sto uten sko, med hælene og hodet helt inntil veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland). Høyden ble rundet til nærmeste centimeter. Kroppsmassen til brystkreftpasientene ble målt med en vekt fra Lindells (Sverige), hvor brystkreftpasienten var iført treningsklær og uten sko. Det ble trukket fra en ca vekt på klesplaggene de hadde på seg (0.2-0.5 kg). Vekten ble rundet til nærmeste 0.1 kilo. BMI ble beregnet ut ifra formelen: $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$.

4.2.2 Protokoll ved belastning på tredemølle

Brystkreftpasientene ble belastet på tredemølle (Woodway PPS70, Tyskland) etter en modifisert balke-protokoll til utmattelse (Balke & Ware, 1959). Det ble brukt to ulike starthastigheter (3.5km/t og 4.5 km/t) ved belastningsundersøkelsen avhengig av brystkreftpasientens alder, form og adipositas. Brystkreftpasientene startet på en belastning på ca 3 km/t i 3 minutter. Deretter økte hastigheten på tredemøllen til starthastigheten og de neste minuttene økte vinkelen med 2 % for hvert minutt opp til 20 % motbakke. Hvis brystkreftpasienten var i stand til å fortsette etter 20 % motbakke økte hastigheten med 0.5 km/t pr minutt (figur 11). Belastningen ble avsluttet ved utmattelse når brystkreftpasienten til tross for iherdig oppmuntring ønsket å avslutte.



Figur 11: Figuren viser belastningen målt i km/t og helningsvinkel i prosent ved starthastighet 4.5 km/t. Helningsvinkelen på tredemøllen går maksimalt til 20 %. For å øke belastningen etter dette punktet, ble hastigheten økt med 0.5 km/t hvert minutt til utmattelse.

For måling av gassutveksling og ventilasjon under belastningsundersøkelsen ble det brukt en individuell tilpasset Hans Rudolph maske (2700; Hans Rudolph inc., Shawnee, KS, USA). Masken dekker både nese og munn. Gassutvekslingen ble analysert med Vmax SensorMedics gassanalysator av merket Yorba Linda (USA). VO_{2max} måling med



Figur 12: Kvinne på en belastningstest.

gassanalysator har en feilmargin på $\pm 3\%$ (Åstrand & Rodahl, 2003). Analysemetoden pust i pust ble brukt under testen og RER samt ventilasjonen ble målt i hvile og kontinuerlig under testen ved bruk av gassanalysator.

For bestemmelse av størrelsen på den anaerobe energiomsetningen ble det brukt hemolysert blod via en kapillær blodprøve fra fingeren ca 1 minutt etter at belastningsundersøkelsen var avsluttet (figur 13). Blodprøven ble umiddelbart analysert ved bruk av ABL 725 series (København) og analyseresultater for blodlaktatkonsentrasjon ble notert.



Figur 13: Illustrerer en kapillær blodprøve fra fingeren.

For registrering av hjerterefrekvensen i hvile og under belastningsundersøkelsen ble det benyttet et multi-link 12-avlednings EKG system (GE medical, United States). Før påmontering av elektrodene ble huden preparert med skrubbe og sprit. Elektrodene ble deretter påmontert i henhold til ACSM's standard oppsett for arbeidsbelastning.

Borg skala₆₋₂₀ ble brukt for bestemmelse av subjektiv oppfattelse av utmattelse (figur 5). Brystkreftpasientene ble opplært i hvordan Borg skala fungerte før belastningen startet. Under belastningen oppga brystkreftpasienten den subjektive opplevelsen av anstrengelse som ble notert i dataprogrammet. Etter belastningen var avsluttet ble brystkreftpasientene spurt om hvor den subjektive oppfattelsen av anstrengelsen var rett før belastningen ble avsluttet. Brystkreftpasientene skulle også angi hvor de ble mest slitne. Alternativene var: Dyspné, muskulær utmattelse, generell utmattelse og annet. Ble testen avsluttet pga medisinske årsaker ble dette notert.

4.2.3 Endekriteriene som er brukt

I den foreliggende masteroppgaven ble et platå i VO_2 ble definert som tilstedeværelsen av en avflating i VO_2 til tross for en økning i ventilasjon ved maksimal innsats. FP som ikke økte ventilasjonen til tross for et platå i VO_2 ble ikke akseptert. RER og blodlaktat verdiene som brukes er basert på de nye anbefalingene fra Edvardsen og medarbeidere (2014) (tabell 2). Maksimal hjerterefrekvens ble godkjent om brystkreftpasientene oppnådde en hjerterefrekvens som var $\geq 95\%$ 220-alder. Opplevd anstrengelse ble akseptert om brystkreftpasientene oppnådde ≥ 17 på Borg skala.

4.3 Kvalitetssikring av data og feilkilder

Testpersonellet gjennomgikk en grundig opplæring av testprosedyren og protokoll med erfarne testledere for å sikre så valide og reproduserbare data som mulig. Før belastningsundersøkelsen ble utstyret gasskalibrert og volumkalibrert. For volumkalibrering ble det benyttet en 3 liters kalibreringspumpe av merket Hans Rudolph inc (serie 5530). Pumpingen ble utført manuelt og volumet ble justert og verifisert i dataprogrammet (Vmax 20.7) ved oppstart daglig. For gasskalibreringen ble det brukt to ulike gasskolber med et kjent innhold av karbondioksid (CO₂) og oksygen (O₂) innenfor et fysiologisk område.

Selv om masken er individuelt tilpasset kan en feilkilde være at masken ikke er tett. Masken kan være for stor eller kan det være at den ikke sitter stramt nok. Dette vil føre til at all inspiratorisk og ekspiratorisk luft ikke blir målt og dette påvirker ventilasjonen. For å forhindre dette ble masken strammet med flere justerbare stropper og deretter ble det utført en lekkasjesjekk, ved at testlederen holdt håndflaten foran munnen på masken og FP pustet ut. Når FP puster ut vil en lekkasje være fremtredene med for eksempel luft i øynene.

4.4 Treningsintervensjonen

Treningsintervensjonen starter 3-4 uker etter operasjon og ble utført to ganger i uken i 12 måneder. Treningen ble gjennomført utendørs med fokus på utholdenhet og funksjonell styrketrening (tabell 5). Treningstimen var 60 minutter og fulgte samme opplegg gjennom hele året, slik at nye brystkreftpasienter fortløpende kunne inkluderes i den pågående treningen. Utholdenhetstreningen besto av intervalltrening og intensiteten lå mellom 85-95 % av maksimal hjertefrekvens. Intensiteten ble kontrollert med pulsklokker. I tillegg til fellestreningen utførte brystkreftpasientene minimum 60 min egentrening i uken. All aktivitet ble loggført i en egen aktivitetsdagbok. Det presiseres at form og dagsform varierer sterkt, spesielt hos de som fremdeles får behandling, men brystkreftpasientene har også deltatt på dårlige dager.

Tabell 5: Treningstime for EBBA II deltakere (60 minutter).

| Type aktivitet | Hvordan | Varighet |
|-------------------------|---|-----------------|
| Oppvarming | Gange til treningsstedet, alle går i eget tempo, noen går lengre for å holde seg i aktivitet til alle kommer frem | 10- 15 minutter |
| Utholdenhet | 6 x 2 min intervall i motbakke med 1 ½ min aktiv pause | 20 minutter |
| Bevegelighet og tøyning | Øvelser med og uten stav. Første ukene etter operasjon skal utføres uten å presse seg | 5 minutter |
| Styrke for armer | 3 x 10-12 repetisjoner ved bruk av stikk | 5 minutter |
| Styrke for ben | 2 x 10-12 repetisjoner med egen kroppsvekt | 5 minutter |
| Nedtrapping | Gange tilbake til startsted | 10- 15 minutter |

4.4.1 **Kontrollgruppen**

Brystkreftpasientene i kontrollgruppen hadde ingen restriksjoner for fysisk aktivitet og trening. De mottok standardbehandling i forhold til NBCG sine retningslinjer (NBCG, 2007).

4.5 **Behandling av data**

I resultatdelen undersøkes det om kjemoterapi påvirker endekriteriene oppnådd ved en belastningsundersøkelse. For å kunne gjøre dette ble brystkreftpasientene delt inn i to grupper etter behandlingen. Gruppe 1 besto av brystkreftpasienter som er operert og har fått stråling og kjemoterapi eller operasjon og kjemoterapi. Gruppe 2 besto av brystkreftpasienter som kun er operert eller er operert og har mottatt strålebehandling.

4.5.1 **Statistikk**

For å undersøke om brystkreftpasientene ble presset likt og om brystkreftbehandlingen påvirker evnen til utmattelse målt ved de vanligste endekriteriene for bestemmelse av VO_{2max} ble statistikkpakken SPSS 21 (SPSS Inc, Chicago, IL) brukt. Det ble brukt t-test for uavhengige grupper for å undersøke forskjellen i endekriteriene mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ved baseline, 6 og 12 måneder. For å analysere hvordan endekriteriene endret seg over tidsperiodene ble one way repeated measurement ANOVA brukt. Det ble brukt t-test for uavhengige grupper for å se på om kjemoterapi påvirket endekriteriene. Dersom data ikke var normalfordelt ble det brukt Friedman test for ikke-parametriske variabler. Datamaterialet er oppgitt som

gjennomsnitt og standardavvik om annet ikke er oppgitt. P-verdi ≤ 0.05 ble benyttet som signifikant forskjell.

5. Resultater

I første del av kapittelet presenteres demografiske bakgrunnsresultater av brystkreftpasientene som deltok i pilotundersøkelsen for EBBA II piloten. Deretter følger en presentasjon av endekriteriene i forhold til kontroll/intervensjonsgruppen og hvordan kjemoterapi påvirker endekriteriene ved belastningsundersøkelsen.

5.1 Utvalg

Tabell 6 angir karakteristikk av brystkreftpasientene som er inkludert i EBBA II pilot. Av alle de inkluderte brystkreftpasientene var 57.4 % normalvektige, 29.5 % var overvektige og 13.1 % hadde en BMI mellom 30-34.9 og ble derfor kategorisert som fedme grad I. Det var 24 % av brystkreftpasientene som var aktive røykere. Ved baseline oppnådde 58.2 % forventet eller over det forventede maksimale oksygenopptaket målt i $L \cdot \text{min}^{-1}$. Målt som $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ var det 52.7 % som var lik eller over det forventede maksimale oksygenopptaket. Det var ingen signifikante forskjeller mellom intervensjon og kontrollgruppen.

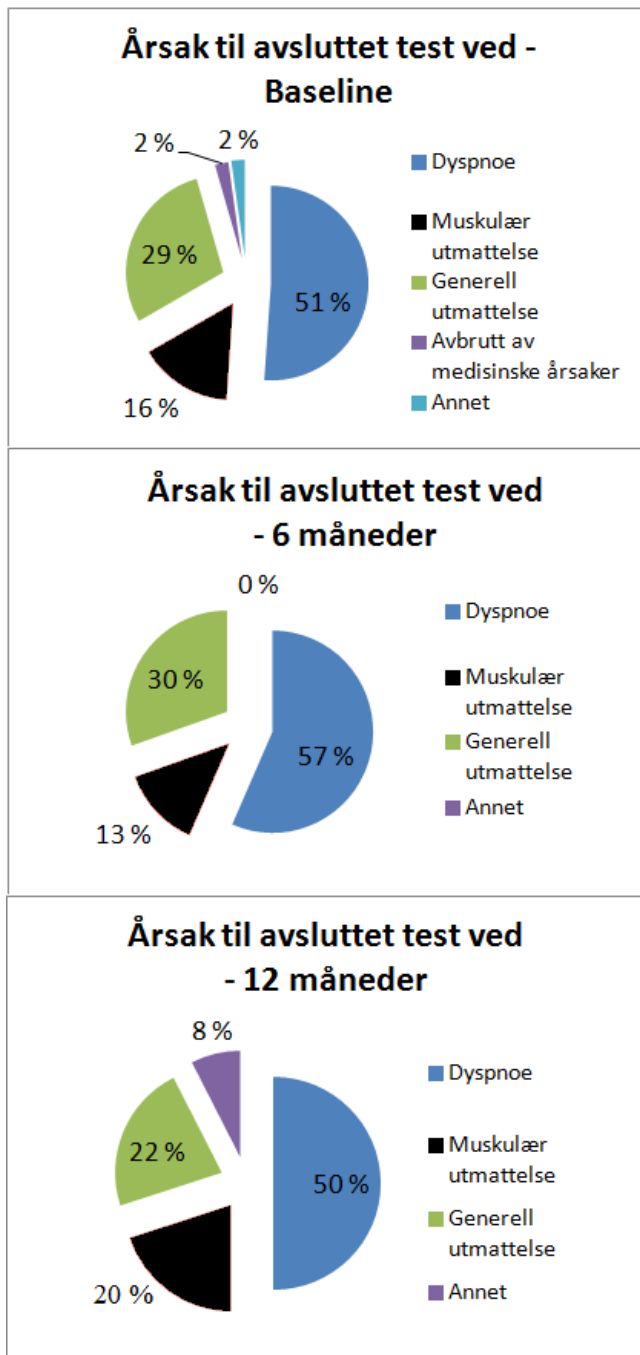
Tabell 6: Karakteristika studiepopulasjon i av intervensjons og kontrollgruppen. EBBA-II pilot (n=56).*

| Karakteristika | Total populasjon (n= 56) | Intervensjon (n=30) | Kontroll (n= 26) | P-verdi |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------|
| Alder (år) | 55.2 (7.8) | 56.1 (7.9) | 54.3 (7.7) | 0.40 |
| Kroppssammensetning | | | | |
| Vekt (kg) | 69.8 (10.9) | 69.5 (10.3) | 70.1 (11.8) | 0.81 |
| Høyde (cm) | 167.2 (5.9) | 167.0 (5.5) | 167.4 (6.5) | 0.82 |
| BMI (kg/m ²) | 24.9 (3.3) | 24.8 (3.1) | 24.9 (3.6) | 0.88 |
| Kliniske variabler | | | | |
| Størrelse, mm | 17.1 (9.1) | 18.1 (7.5) | 16.2 (10.6) | |
| Venstresidig tumor | 25 (58 %) | 12 (57 %) | 16 (73 %) | |
| Høyresidig tumor | 17 (39 %) | 9 (43 %) | 5 (23 %) | |
| Stadium I | 30 (70 %) | 14 (67 %) | 16 (73 %) | |
| Stadium II | 13 (30 %) | 7 (33 %) | 6 (28 %) | |
| Behandling | | | | |
| Kirurgi | | | | |
| Brystbevarende | 32 (70 %) | 13 (57 %) | 19 (83 %) | |
| Mastektomi | 12 (26 %) | 8 (35 %) | 4 (17 %) | |
| Sentinal node | 42 (93 %) | 19 (86 %) | 23 (88 %) | |
| Aksille disseksjon | 10 (21 %) | 6 (26 %) | 4 (17 %) | |
| Onkologisk behandling | | | | |
| Kjemoterapi | 29 (64 %) | 13 (59 %) | 16 (69 %) | |
| Strålebehandling | 34 (77 %) | 15 (71 %) | 19 (83 %) | |
| CPET | | | | |
| VO _{2max} (L/min) | 2.18 (0.5) | 2.1 (0.5) | 2.3 (0.4) | 0.33 |
| VO _{2max} (ml/kg/min) | 32.0 (7.7) | 31.1 (7.5) | 33.1 (8.0) | 0.34 |

*Oppgitt som gjennomsnitt og standardavvik eller antall og prosent. N kan variere pga manglende målinger. VO_{2max} = maksimalt oksygenopptak.

5.1.1 Årsak til avsluttet test

Hovedårsak til at testen ble avsluttet var dyspné, 51 % ved baseline, 57 % ved 6 måneder og 50 % etter 12 måneder (figur 14). Det var ingen forskjeller mellom kontroll og intervensjonsgruppen på hvorfor testen ble avsluttet.



Figur 14: Årsak til avsluttet test ved baseline, 6 og 12 mnd.

5.2 Endekriterier

Endekriteriene som presenteres her er: avflating i VO_2 , RER, [blodlaktat], maksimal hjertefrekvens (HF_{max}) og Borg skala.

5.2.1 Intervensjons- og kontrollgruppens endekriterier

T-test for uavhengige grupper ble utført for å sammenligne intervensjons- og kontrollgruppens endekriterier. Friedman test ble utført på skjevfordelte data. Det var ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ved baseline, 6 måneder og 12 måneder i noen av de oppgitte endekriteriene. Tabell 7 beskriver gjennomsnittet, standardavviket og oppgir P-verdien for 6 og 12 måneder.

Tabell 7: Endekriterie variablene sammenlignet med intervensjons- og kontrollgruppen oppgitt ved 6 og 12 måneder (SD).

| Endekriterie | 6 måneder | | | 12 måneder | | |
|---|-------------------------|---------------------|--------------|-------------------------|---------------------|--------------|
| | Intervensjon (N =22) | Kontroll (N =24) | P – verdi | Intervensjon (N =17) | Kontroll (N =23) | P – verdi |
| RER (VCO_2/VO_2) | 1.22 (0.06) | 1.18 (0.09) | 0.08 | 1.15 (0.06) | 1.18 (1.3) | 0.33 |
| Blodlaktat ($mmol \cdot L^{-1}$) * | 8.8 (1.9) | 7.6 (2.5) | 0.12 | 9.4 (1.8) | 9.2 (2.7) | 0.82 |
| Maksimal hjertefrekvens ($s \cdot min^{-1}$) | 167.3 (12.8) | 169.7 (16.8) | 0.59 | 167.0 (12.0) | 174.6 (13.5) | 0.07 |
| Borg skala ₆₋₂₀ | 17.4 (1.5) | 17.5 (1.2) | 0.82 | 17.6 (1.1) | 17.6 (1.3) | 0.83 |

* Blodlaktatmålingene avviker fra oppgitt N.

Prosentvis oppnådd kriterier

Prosentvis oppnådd kriteriet varierte mellom 83 – 100 % oppnåelse ved unntak av oppnådd avflating og hjertefrekvens som ligger mellom 20-47 % og 47-83 % (tabell 8).

Tabell 8: Oppnåelse av endekriteriene (%) for en maksimal test ved baseline, 6 måneder og 12 måneder.

| Endekriterie | Alle | Intervensjon | Kontroll |
|-----------------------------|-------------|---------------------|-----------------|
| <i>Baseline</i> | | | |
| Avflating i VO ₂ | 25 % | 20 % | 29 % |
| RER * | 86 % | 83 % | 88 % |
| Blodlaktat * | 87 % | 87 % | 86 % |
| Hjertefrekvens 220- alder | 69 % | 47 % | 72 % |
| Borg skala ≥17 | 85 % | 90 % | 80 % |
| <i>6 måneder</i> | | | |
| Avflating i VO ₂ | 30 % | 27 % | 33 % |
| RER * | 98 % | 100 % | 96 % |
| Blodlaktat * | 89 % | 94 % | 85 % |
| Hjertefrekvens 220- alder | 59 % | 59 % | 58 % |
| Borg skala ≥17 | 83 % | 77 % | 88 % |
| <i>12 måneder</i> | | | |
| Avflating i VO ₂ | 33 % | 47 % | 22 % |
| RER * | 90 % | 88 % | 91 % |
| Blodlaktat * | 95 % | 94 % | 95 % |
| Hjertefrekvens 220- alder | 68 % | 47 % | 83 % |
| Borg skala ≥17 | 90 % | 94 % | 86 % |

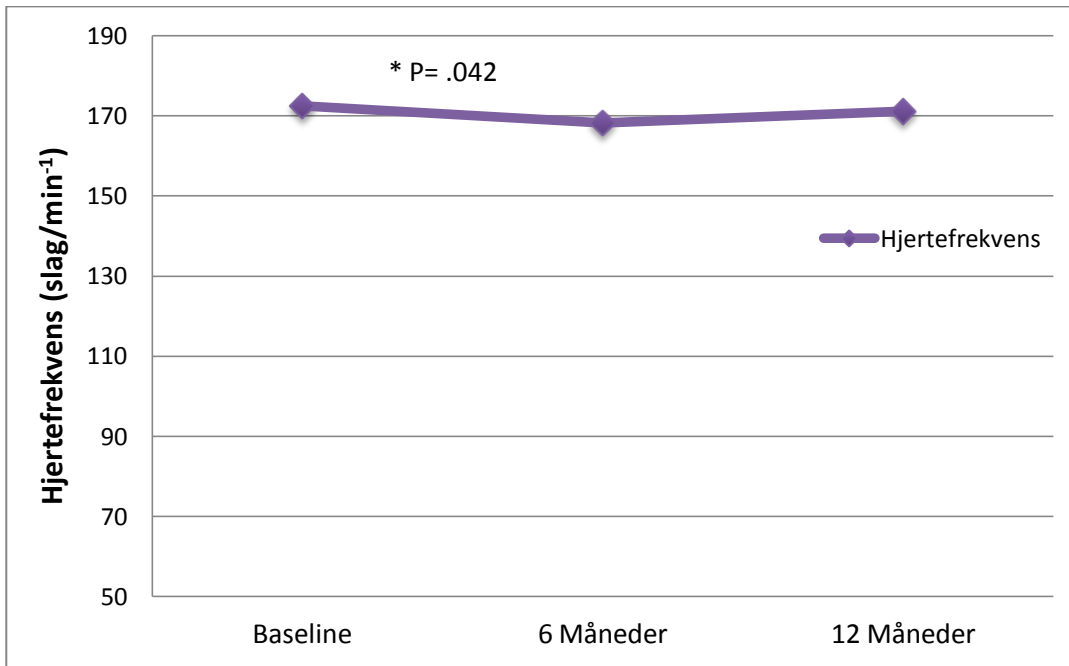
* Oppnådd kriterie ut fra aldersklassene og de nye anbefalingene (Edvardsen et al., 2014) (tabell 2).

5.2.2 Endekriteriene ved de ulike tidspunktene

Det ble utført en one way repeted measures ANOVA for å se hvordan endekriteriene endret seg gjennom de ulike tidspunktene (baseline – 6 mnd - 12 mnd). Analysen er utført uavhengig av gruppetilhørighet (tabell 9). Det var ingen signifikante forskjeller i tid for RER, blodlaktat og Borg skala. Det var signifikante forskjeller i hjertefrekvens (P=0.042). Hjertefrekvensen gikk ned mellom baseline og 6 måneder (figur 15).

Tabell 9: Endekriteriene: RER, blodlaktat, hjerterefrekvens og Borg skala ved baseline, 6 mnd og 12 mnd.

| Tidspunkt | Gjennomsnitt (SD) | <i>P</i>-verdi |
|--|--------------------------|-----------------------|
| <i>RER (VCO₂/VO₂)</i> | | |
| Baseline | 1.19 (0.1) | |
| 6 mnd | 1.20 (0.08) | <i>0.14</i> |
| 12 mnd | 1.17 (0.08) | |
| <i>Blodlaktat (mmol·L⁻¹)</i> | | |
| Baseline | 7.98 (2.6) | |
| 6 mnd | 8.0 (2.2) | <i>0.08</i> |
| 12 mnd | 8.74 (2.1) | |
| <i>Hjertefrekvens (s·min⁻¹)</i> | | |
| Baseline | 172.5 (16.7) | |
| 6 mnd | 168 (15.5) | <i>0.042</i> |
| 12 mnd | 171 (13.6) | |
| <i>Borg skala₆₋₂₀</i> | | |
| Baseline | 17.7 (1.4) | |
| 6 mnd | 17.7 (1.3) | <i>0.95</i> |
| 12 mnd | 17.7 (1.1) | |



Figur 15: Gjennomsnittlig hjertefrekvens gjennom tidsperiodene.

5.2.3 Endekriteriene og behandling

Det var ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, derfor ble behandlingsopplegget analysert uavhengig av intervensjonsgruppen og kun etter behandling. Gruppe 1 besto av operasjon og stråling med påfølgende kjemoterapi og operasjon etterfulgt av kjemoterapi. Gruppe 2 besto av brystkreftpasienter som kun er operert samt er operert og har mottatt strålebehandling (kap 4.5). Det var 61 % (N=27) brystkreftpasienter som fikk kjemoterapi og som fullførte belastningsundersøkelsen ved 6 måneder og 65 % (N=26) etter 12 måneder. Til sammenligning var det 39 % (N=17) av brystkreftpasientene som fullførte belastningsundersøkelsen i gruppe 2 ved 6 mnd og 35 % (N=14) ved 12 mnd. Den nye inndelingen førte til signifikante forskjeller ved baseline mellom gruppene i Borg skala (P=.003) og hjertefrekvens (P=.018). Brystkreftpasientene i gruppe 2 hadde lavere maksimal hjertefrekvens og lavere score på Borg skala.

T-test for uavhengige grupper ble utført for å se om kjemoterapi påvirket endekriteriene (Avflating i VO₂, RER, [blodlaktat], hjertefrekvens og Borg skala) ved 6 og 12 måneder (tabell 10-11). Det blir kun presentert data ved 6 og 12 måneder fordi behandlingen ikke har startet ved baseline.

Endekriteriene etter 6 og 12 måneder

Tabell 10: Endekriteriene presentert delt i behandling etter 6 måneder (SD).

| Endekriterie | 6 måneder | | |
|--|-------------------------|------------------------------|----------------|
| | Kjemoterapi (N = 27) | Uten kjemoterapi (N = 17) | <i>P-verdi</i> |
| Avflating i VO ₂ | 40.7 % | 17.6 % | |
| RER (VCO ₂ /VO ₂) | 1.21 (0.09) | 1.19 (0.08) | 0.28 |
| Blodlaktat (mmol·L ⁻¹) * | 8.3 (2.1) | 8.1 (2.6) | 0.80 |
| Hjertefrekvens (s·min ⁻¹) | 172.3 (14.8) | 163.9 (13.4) | 0.06 |
| Borg skala ₆₋₂₀ | 17.8 (1.3) | 17.0 (1.5) | 0.04 |

* N = 22 i kjemoterapi gruppen og N = 13 i strålingsgruppen

Det var signifikant forskjell i Borg skala ved 6 måneder (P=0.04). Behandlingsgruppen som mottok kjemoterapi oppnådde høyere score enn det brystkreftpasientene som ikke hadde mottatt kjemoterapi gjorde. Det var ingen signifikante forskjeller i de andre endekriteriene ved 6 måneder (tabell 10).

Tabell 11: Endekriteriene etter behandlingsgruppe etter 12 måneder (SD).

| Endekriterie | 12 måneder | | |
|--|-------------------------|------------------------------|----------------|
| | Kjemoterapi (N = 26) | Uten kjemoterapi (N = 14) | <i>P-verdi</i> |
| Avflating i VO ₂ | 30.8 % | 35.7 % | |
| RER (VCO ₂ /VO ₂) | 1.18 (0.08) | 1.14 (0.09) | 0.13 |
| Blodlaktat (mmol·L ⁻¹) * | 9.5 (2.14) | 9.0 (2.56) | 0.50 |
| Hjertefrekvens (s·min ⁻¹) | 176.4 (10.7) | 162.2 (13.1) | 0.001 |
| Borg skala ₆₋₂₀ | 17.5 (1.5) | 17.8 (1.3) | 0.41 |

*N= 24 i kjemoterapi og 14 i strålingsgruppen

Det er signifikant forskjell mellom hjertefrekvens i de to ulike behandlingsgruppene (P=0.001). Behandlingsgruppen som fikk kjemoterapi hadde høyere hjertefrekvens enn gruppen uten kjemoterapi. Blant de andre endekriteriene var det ingen signifikante forskjeller (tabell 11).

5.2.4 Endekriteriene ved de ulike tidspunktene i forhold til behandling

Det ble utført en one way repeated measures ANOVA for å se hvordan behandlingen påvirket endekriteriene over tid (tabell 12). Av brystkreftpasientene som fikk kjemoterapi som en del av behandlingen var det 24 kvinner som deltok på belastningsundersøkelsen ved baseline, 6 og 12 måneder. Gruppen uten kjemoterapi besto av 14 kvinner.

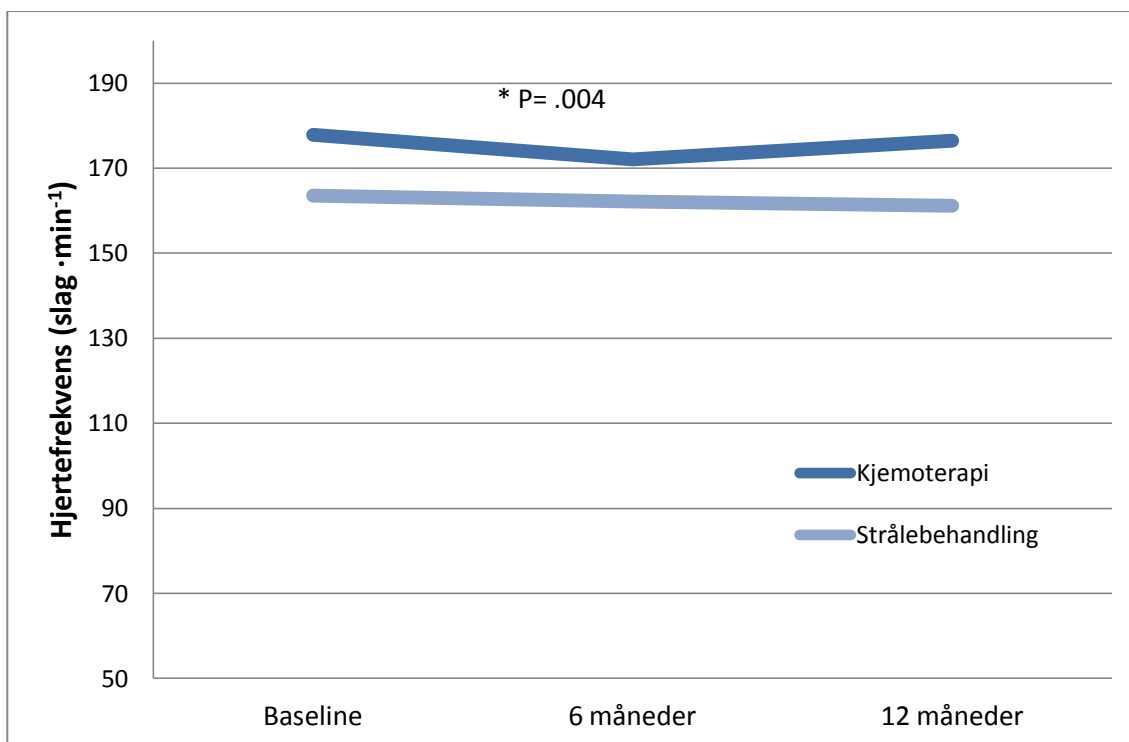
Tabell 12: Endekriteriene gjennom tidsperiodene delt i behandlingsgruppene (kjemoterapi og uten kjemoterapi).

| Tidspunkt | Med kjemoterapi (N=24) | | Uten kjemoterapi (N=14) | |
|--|---------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| | Gjennomsnitt (SD) | <i>P-verdi</i> | Gjennomsnitt (SD) | <i>P-verdi</i> |
| <i>RER (VCO₂/VO₂)</i> | | | | |
| Baseline | 1.21 (0.09) | | 1.17 (0.1) | |
| 6 mnd | 1.21 (0.09) | 0.32 | 1.18 (0.07) | 0.47 |
| 12 mnd | 1.18 (0.08) | | 1.14 (0.09) | |
| <i>Blodlaktat (mmol·L⁻¹) *</i> | | | | |
| Baseline | 8.4 (2.6) | | 7.23 (2.4) | |
| 6 mnd | 8.3 (2.1) | 0.24 | 7.53 (2.5) | 0.22 |
| 12 mnd | 9.2 (1.9) | | 8.01 (2.1) | |
| <i>Hjertefrekvens (slag·min⁻¹)</i> | | | | |
| Baseline | 177.8 (13.6) | | 163.6 (18.2) | |
| 6 mnd | 172.1 (15.7) | 0.007 | 161.2 (13.4) | 0.88 |
| 12 mnd | 176.5 (11.2) | | 162.2 (13.1) | |
| <i>Borg skala₆₋₂₀</i> | | | | |
| Baseline | 18.25 (1.19) | | 16.78 (1.3) | |
| 6 mnd | 18 (0.99) | 0.21 | 17.1 (1.6) | 0.08 |
| 12 mnd | 17.6 (1.1) | | 17.8 (1.3) | |

* N = 18 i gruppen med kjemoterapi og N = 10 i gruppen uten kjemoterapi

Det var en signifikant forskjell i hjertefrekvens i kjemoterapi behandlingsgruppen (P=0.007). Forskjellen var mellom baseline og 6 måneder (figur 16, P=0.004). Det var ingen signifikante forskjeller mellom de andre endekriteriene gjennom tidsperioden.

Brystkreftpasientene som ikke fikk kjemoterapi som en del av behandlingen hadde ingen signifikante forskjeller i endekriteriene gjennom intervensjonsperioden.



Figur 16: Gjennomsnittlig hjerterefrekvens ved baseline, 6 og 12 måneder for brystkreftpasienter som fikk kjemoterapi og strålebehandling.

6. Diskusjon

Hensikten med denne masteroppgaven var å undersøke om det var forskjell i grad av utmattelse målt ved ulike endekriterier mellom en intervensjon og kontrollgruppe ved måling av VO_{2max} . I tillegg ønsket man å se på om kjemoterapi og strålebehandling påvirket evnen til å presse seg til utmattelse før, under og etter nylig avsluttet behandling.

6.1.1 Hovedfunn

Ved måling av VO_{2max} var det ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen i endekriteriene: avflating i VO_2 , RER, [blodlaktat], HF_{max} og Borg skala ved baseline, etter 6- og 12 måneder. Man kan derfor anta at deltakerne ble presset like hardt uavhengig av gruppetilhørighet, og at testpersonellet ikke var påvirket av å vite hvilken gruppe brystkreftpasientene deltok i.

Uavhengig av intervensjonsgruppe ble det imidlertid observert en signifikant lavere HF_{max} ved 6 måneder (figur 15), nedgangen oppsto hos FP som gjennomgikk kjemoterapi (figur 16). De samme FP scoret også signifikant høyere på Borg skala under kjemoterapibehandling. Ved 12 måneder var derimot denne forskjellen borte.

6.2 Diskusjon av metode

6.2.1 Studie design

En randomisert kontrollert studie (RCT) er gullstanderen når man skal studere årsak og virkning (Thomas et al., 2011). Fordelen med å randomisere er at det minimerer bias og balanserer de ulike faktorene slik at gruppene som skal sammenlignes innehar de samme egenskapene. Dette gir muligheter for å se på forandringer og medfører økt sannsynlighet for at en eventuell effekt skyldes intervensjonen. En annen fordel med en RCT er at alle har lik mulighet for å inkluderes i intervensjonsgruppen.

En god RCT har både blindet testpersonell og blindede forsøkspersoner, dette kalles dobbel blinding (Day & Altman, 2000). Det er derimot vanskelig med dobbel blinding i treningsintervensjoner fordi det er umulig å skjule for FP om de trener eller ikke. Blindet testpersonell betyr at de som samler inn, bearbeider og tolker data ikke vet hvilken gruppe FP tilhører (Day & Altman, 2000). Testlederne i EBBA II pilot var

imidlertid ikke blindet. Dette svekker intern validitet og gir en mindre generaliserbarhet. Uten blinding kan det også forekomme bias med hensyn til forventning og grad av motivering og «heing» på FP i treningsgruppen. Videre kan testpersonellet bevist eller ubevist presse deltakerne i treningsgruppen hardere på belastningsundersøkelsen. Ubevist fordi de antar at brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen tåler belastningen bedre og bevisst fordi de ønsker at treningsintervensjonen skal gi ønsket effekt. Å presse FP i intervensjonsgruppen hardere er ikke etisk riktig og karakteriseres som juks. Hovedgrunnen til at testlederne ikke var blindet i EBBA II pilot var imidlertid fordi det medførte for store praktiske utfordringer i opplæring av eksternt testpersonell.

6.2.2 Forsøksprosedyre

Gullstandard for bestemmelse av aerob kapasitet er en direkte måling av VO_{2max} (Safrit et al., 1988). I den foreliggende studien ble VO_{2max} målt direkte ved gassutveksling, noe som er en klar styrke for studien. Det ble benyttet en modifisert Balke-protokoll med gange på tredemølle i motbakke, hvilket er en belastningsprotokoll som passer både yngre og eldre FP i varierende form. I tillegg er gange i motbakke en velkjent bevegelsesform som bruker store dynamiske muskelgrupper. Dette gir gode forutsetninger for at brystkreftpasientene skal kunne presse seg uten å være redd for å snuble eller falle (McArdle et al., 2010).

I den foreliggende masteroppgaven ble avflatningen i VO_2 definert som tilstedeværelse av en avflatning til tross for en økning i ventilasjon ved maksimal belastning (kap 4.2.3). Avflatningen i VO_2 i den foreliggende studien skiller seg imidlertid fra Taylor og medarbeidere (1955) sin opprinnelige metode. Den gikk i korthet ut på at en avflatning i oksygenopptaket ved en fortsatt økning i belastning tilsvarer $<2.1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ eller $<150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. I EBBA II pilot ble det brukt minuttventilasjon istedenfor arbeidsbelastning for å sikre at FP passerte sitt respiratoriske kompensasjonspunkt i siste del av belastningen.

Det var fire testledere og fire leger som gjennomførte de ulike belastningsundersøkelsene fordelt på kun 60 inkluderte FP. Så mange involverte kan være uheldig fordi det alltid vil være individuelle variasjoner i grad av motivering og oppmuntring til å fortsette. Man bør av den grunn forsøke å redusere antall personell til et minimum når hovedstudien starter. Fastsatte og definerte endekriterier for VO_{2max} vil

derimot bidra til å minimere denne forskjellen. En avklaring av definerte endekriterier er således av stor betydning.

6.2.3 Tidspunkt for testing

Som kjent ble bestemmelse av VO_{2max} utført før operasjon, etter 6 måneder (under behandlingsforløpet) og etter 12 måneder. Ved å teste før operasjon gis det en unik mulighet for å se på hvordan behandlingen vil påvirke ulike faktorer gjennom hele behandlingsperioden. På grunn av spesielle hendelser i pilotstudien ble 6 måneders belastningsundersøkelsen gjennomført først etter 9 måneder for 24 % av FP, når kjemoterapibehandlingen var avsluttet. Dette kan påvirke resultatene i en mer «positiv retning» både fysisk og psykisk sammenlignet med de som fortsatt var under behandling.

6.2.4 Utvalg og representativitet

I et forskningsprosjekt forekommer det at utvalget er forskjellig fra den faktiske populasjonen, hvilket kan svekke den eksterne validiteten og generaliserbarheten (Thomas et al., 2011). Brystkreft oppdages hyppigst i sykdomsstadium I og II (89 %), forekommer noe hyppigere på venstre enn på høyre side og 80 % av all brystkreft oppstår etter fylte 50 år (figur 6) (Cancer Registry of Norway, 2014; Oncolex, 2014). Kvinnene i EBBA II pilot hadde sykdomsstadium I eller II, 58 % av dem har venstresidig brystkreft og gjennomsnittsalderen var 55.2 år. Behandlingen er i trå med NBCG sine retningslinjer som er lik for hele landet (NBCG, 2007). Datamaterialet har også en god variasjon i aerob kapasitet noe som reflekterer virkeligheten. Dermed kan vi si at datamaterialet er representativt i forhold til den norske populasjonen med brystkreft.

6.3 Diskusjon av resultater

Resultatene i den foreliggende masteroppgaven viser at det ikke var signifikant forskjell i de typiske endekriteriene for bestemmelse av VO_{2max} , slik som avflating i VO_2 ved fortsatt økende ventilasjon, RER, [blodlaktat], maksimal hjertefrekvens og Borg skala mellom intervensjon og kontrollgruppen. Brystkreftpasienter som mottok kjemoterapi hadde høyere HF_{max} samt følte det mer anstrengende, til tross for at de andre endekriterier var uendret.

Det er benyttet flere ulike endekriterier for VO_{2max} , det klassiske og mest kjente kriteriet er en avflating i VO_2 ved fortsatt økende belastning (Taylor et al., 1955). Hos forsøkspersoner som ikke oppnår avflating benytter man ulike hjelpekriterier som: RER over et vist nivå (Issekutz & Rodahl, 1961; Davis et al., 2002), høye nivåer av [blodlaktat] (Åstrand, 1952; Howley et al., 1995), HF fra 95-97 % av predikert HF_{max} ut i fra 220-alder (Jackson et al., 2009) og Borg skala over et visst nivå (Church et al., 2008). Nedenfor følger en diskusjon av hvert enkelt endekriterie.

6.3.1 Avflatning av VO_2

Før operasjon var det kun 25 % som oppnådde en avflatning i VO_2 ved fortsatt økende ventilasjon. Det var naturlig nok ingen forskjell mellom gruppene siden denne målingen ble utført før behandlingen startet. Dette er det samme som kvinnene i studien til Doherty og medarbeidere (2003), men lavere sammenlignet med studien til Edvarlsen og medarbeidere (2014), tross for at man brukte samme testprotokoll og metode som i foreliggende masteroppgave. Dette kan muligens forklares med at brystkreftpasientene nylig har fått en alvorlig kreftdiagnose, er i psykisk ubalanse og dermed ikke er 100 % motivert for belastningen. Undertegnede har ikke funnet andre studier om brystkreft som har rapportert grad av avflatning i VO_2 .

Avflatning i VO_2 mellom intervensjon og kontrollgruppen

Etter 6 måneder oppnådde 27 % av brystkreftpasientene i treningsgruppen og 33 % i kontrollgruppen en avflatning i VO_2 . Dvs. en noe høyere andel av avflatning. Dette kan kanskje forklares ved en læringsprosess til testsituasjonen, da brystkreftpasientene trolig var mer forberedt på undersøkelsen ved den andre testen. I tillegg var den psykiske påkjenningen trolig mindre hos pasienten sammenlignet med første test.

Ved siste test, etter 12 mnd oppnådde hele 47 % av brystkreftpasientene i treningsgruppen en avflatning i VO_2 mot kun 22 % i kontrollgruppen. Dette kan forklares ved at brystkreftpasientene har erfart gjennom treningen at det ikke er farlig å presse seg og derfor tør å ta mer i. En studie viste at selv godt trente og topp motiverte kan ha problemer med å oppnå avflatning i VO_2 (Doherty, Nobbs, & Noakes, 2003). VO_{2max} var lavere hos brystkreftpasienter som oppnådde avflatningen og det var ingen forskjell i alder. Det kan dermed være litt tilfeldig hvem som oppnår avflating, noe som viser at den fysiske formen ikke betyr så mye.

Avflatning i VO₂ og behandling

Av de brystkreftpasientene som mottok kjemoterapi oppnådde 41 % en avflatning i VO₂ ved 6 måneder og 31 % etter 12 måneder. Gruppen som ikke fikk kjemoterapi hadde en oppnåelse på 18 % ved 6 måneder og 36 % ved 12 måneder. En høyere oppnådd avflatning hos de som mottok kjemoterapi kan forklares med at de ble mer andpustne og dermed fikk høyere ventilasjon mot slutten. Dette bekreftes også ved høyere score på Borg skala.

6.3.2 Respiratorisk utvekslings ratio

Respiratorisk utvekslings ratio (RER) er mengde karbondioksid avgitt dividert med mengde opptatt oksygen (CO₂/VO₂). Tradisjonelt har RER ≥ 1.15 vært det mest brukte hjulpekriteriet hvis en avflatning i VO₂ ikke er oppnådd (Howley et al., 1995). Imidlertid har varierende verdier blitt brukt (≥ 1.10 , ≥ 1.05 eller ≥ 1.0) (Howley et al., 1995; Davis et al., 2002; Nelson et al., 2010) hvilket gjør det vanskelig å sammenligne grad av anstrengelse mellom studiene. Før operasjon oppnådde 86 % av alle brystkreftpasientene RER kriteriet for bestemmelse av VO_{2max} (gj.snitt oppnåelse var på 1.19). Den foreliggende masteroppgaven bruker anbefalingene fra Edvardsen og medarbeidere (2014) som gir en høyere oppnåelse fordi de er justert for alder, dvs. RER ≥ 1.10 for de ≤ 49 år, RER ≥ 1.05 for de i alderen 50-64 og RER ≥ 1.00 for de eldste. I studien til Edvardsen og medarbeidere (2014) var det bare 65 % av forsøkspersonene som oppnådde 1.15. Den foreliggende masteroppgaven bekrefter at å justere RER kriteriet etter alder synes fornuftig da RER både er kjønns- og aldersavhengig.

RER i intervensjon og kontrollgruppen

Det var ingen signifikante forskjeller mellom intervensjon og kontrollgruppen i oppnåelse av RER kriteriet etter 6 og etter 12 måneder. Gjennomsnittlig oppnåelse etter 6 måneder i intervensjonsgruppen var 1.22 og 1.18 for kontrollgruppen. 100 % i intervensjonsgruppen og 96 % i kontrollgruppen oppnådde kriteriet for RER ved 6 måneder. Etter 12 måneder var RER 1.15 i intervensjonsgruppen og 1.18 i kontrollgruppen som gir en oppnåelse på 88 % i intervensjonsgruppen og 91 % i kontrollgruppen. Det var ingen forskjell i alder for oppnåelse av RER kriteriet. Totalt sett kan dette betyr at brystkreftpasientene har oppnådd kriteriet for RER, hvilket signaliserer høy grad av utmattelse og bekreftes også av høy [blodlaktat]. Det er kun funnet to tidligere treningsstudier på overlevende brystkreftpasienter som har rapportert

RER (Courneya et al., 2003; Herrero et al., 2006). De fant ingen forskjeller i RER mellom gruppene, noe som samsvarer med resultatene i den foreliggende masteroppgaven. Begge studiene har imidlertid lavere RER verdier (1.12 og 1.13) sammenlignet med den foreliggende masteroppgaven. Dette kan tyde på at de ikke presset brystkreftpasienter like hardt som den foreliggende studien gjorde. Belastningen ble utført på sykkel der lokal tretthet i beinmuskulaturen ofte inntreffer før de oppnår maksimale verdier, og dette kan forklare den lavere RER verdien.

RER og behandling

Både under og etter behandling oppnådde gruppen med kjemoterapi en noe høyere RER verdi (1.21 og 1.18) sammenlignet med strålebehandlingsgruppen (1.19 og 1.14), men forskjellen er ikke signifikant.

I en studie av Jones og medarbeidere på brystkreftpasientene som var under behandling med kjemoterapi oppnådde FP en høyere RER (1.22) sammenlignet med før og etter behandling (Jones et al., 2012), hvilket sammenfaller med resultatene i den foreliggende masteroppgaven ved 6 måneder. Resultatet viser at brystkreftpasienter oppnår høy RER uavhengig av om de står på behandling eller ikke.

6.3.3 Blodlaktatkonsentrasjon

Å bruke blodlaktat som et kriterium for bestemmelse av VO_{2max} blir argumentert med at dette er en ikke-manipulerbar variabel, enkel å måle blodlaktat, har høy målenøyaktighet og representerer et bedre fysiologisk mål på høy intensitets arbeid sammenlignet med avflatingen i VO_{2max} , RER og prosentvis aldersestimat av maksimal hjertefrekvens (Edvardsen et al., 2014). RER kan bl.a. påvirkes av pustemønsteret ved at brystkreftpasienten er nervøs eller opplever ubehag ved masken og dermed starter å hyperventilere. Tilsvarende kan hjertefrekvensen bli påvirket av psykologiske faktorer (Astrand, 1960). Av den grunn burde man bruke blodlaktat kriteriet oftere.

Undertegnede har ikke funnet noen studier som bruker blodlaktat hos brystkreftpasienter etter belastning.

Før operasjon var den gjennomsnittlige [blodlaktat] på $8.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, hvilket etter de nye anbefalingene er en prosentvis oppnåelse på 87 %. De nye anbefalingene som her er benyttet er: ≥ 7.0 for de ≤ 49 år, ≥ 5.0 for de mellom 50-64 år og ≥ 3.5 for de eldste. Dette

fordi laktat er både alders- og kjønnsavhengig (Edwardsen et al., 2014). De gamle og mest brukte laktatkriteriet ($8\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) er basert på funnene fra 14-18 år gamle gutter og jenter (Åstrand, 1952), hvilket ikke passer for godt voksne kvinner.

Blodlaktatkonsentrasjon mellom intervensjon og kontrollgruppen

Det var ingen signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen i oppnådde [blodlaktat], verken ved 6 måneder eller 12 måneder. Tendensen er likevel at intervensjonsgruppen oppnådde høyere verdier ($8.8\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 6 mnd og $9.4\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 12 mnd) sammenlignet med kontrollgruppen ($7.6\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 6 mnd og $9.2\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 12 mnd). De høye verdiene indikerer at FP har hatt et høyt innslag av anaerobt arbeid, hvilket også bekreftes av høye RER verdier. Brystkreftpasientene har således blitt presset like hardt på belastningsundersøkelsen.

Blodlaktatkonsentrasjon og behandling

Det var ingen signifikante forskjeller i [blodlaktat] ved 6 eller 12 måneder relatert til behandling. Tendensen var imidlertid at kjemoterapi gav noe høyere blodlaktatmålinger ($8.3\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 6 mnd og $9.5\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 12 mnd) sammenlignet med strålebehandlingen ($8.1\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 6 mnd og $9.0\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ved 12 mnd). Denne tendensen forklarer også tilsvarende tendens i RER.

6.3.4 Hjerterefrekvens

69 % av brystkreftpasientene ($n=38$) oppnådde $\text{HF}_{\text{max}} \geq 95\%$ av 220- alder før operasjon. Det var som forventet stor variasjon i materialet, angitt ved et standardavvik på hele ± 16.3 . Dette er i samsvar med andre studier (Inbar et al., 1994; Edwardsen et al., 2014). På grunn av den store variasjonen i HF_{max} blir ikke hjerterefrekvens anbefalt som et endekriterie for bestemmelse av $\text{VO}_{2\text{max}}$ (American College of Sports et al., 2014; Edwardsen et al., 2014). Ved å sammenligne resultater mellom studier kan HF_{max} allikevel gi et meget godt bilde på i hvilken grad forsøkspersonene ble utmattet (Edwardsen et al., 2013). Sammenlignet med andre studier som har undersøkt $\text{VO}_{2\text{max}}$ hos brystkreftpasienter har brystkreftpasientene i den foreliggende masteroppgaven klart høyere hjerterefrekvens (Courneya et al., 2003; Kim et al., 2006; Jones et al., 2012) hvilket indikerer at FP i EBBA pilot har blitt presset godt og dermed indikerer høy validitet av datamaterialet.

Forskjell i maksimal hjertefrekvens mellom intervensjon og kontrollgruppen

Det var ingen signifikante forskjeller i HF_{max} mellom intervensjons- og kontrollgruppen ved 6 og 12 måneder. Dette betyr at det ikke var forskjell i grad av utmattelse mellom intervensjons- og kontrollgruppen, som også bekreftets ved RER og blodlaktat. Derfor ble endringen i endekriteriene over tid analysert uavhengig av gruppetilhørighet, hvor det oppsto en signifikant forskjell i HF, som betyr at hjertefrekvensen endret seg gjennom de ulike måletidspunktene. Forskjellen lå mellom baseline og 6 måneder (figur 15) og viser en nedgang i HF. Nedgangen i hjertefrekvensen var hos brystkreftpasienter som mottok kjemoterapi og blir diskutert nedenfor.

Maksimal hjertefrekvens og behandling

Ved baseline og 12 måneder var hjertefrekvensen signifikant høyere i gruppen som mottok kjemoterapi sammenlignet med gruppen som fikk stråling. En lavere HF_{max} i gruppen som ikke mottok kjemoterapi kan forklares med at disse pasientene var i gjennomsnitt 5 år eldre enn gruppen som mottar kjemoterapi. Det er godt kjent at HF_{max} reduseres omtrent med litt mindre enn et slag pr år (Hawkins & Wiswell, 2003; Nelson et al., 2010). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell ved 6 måneder, fordi gruppene har en gjennomsnittlig lik HF_{max} .

Det er svært få studier som har registrert HF_{max} hos brystkreftpasienter ved belastningsundersøkelse under pågående behandling (Kim et al., 2006; Jones et al., 2012). Den foreliggende masteroppgaven oppnådde klart høyere HF_{max} enn hva Kim og medarbeidere (2006) rapporterte, tross for at deltakerne i Kim og medarbeidere (2006) er noe yngre. Dette kan tyde på at brystkreftpasientene ikke ble presset like hardt som brystkreftpasientene i den foreliggende studien. En annen forklaring kan være at brystkreftpasientene i studien til Kim og medarbeidere (2006) ikke har gjennomgått nok sykluser med kjemoterapi for å oppnå den samme nedgangen i HF som den foreliggende masteroppgaven fant.

I studien til Jones og medarbeidere (2012) ble HF_{max} rapportert både før, under og etter behandlingen, og var klart lavere enn i den foreliggende masteroppgaven (158, 164 og 157 mot 172-178 for behandlingsgruppen som fikk kjemoterapi). Jones og medarbeidere brukte ergometersykkel for måling av VO_{2max} . En ulempe med ergometersykkel kan være at lokal tretthet inntreffer i beinmuskulaturen før

forsøkspersonen har nådd sine maksimale verdier, og kan forklare den lavere HF_{max} i studien til Jones og medarbeidere (2012), da alderen var lik.

Høyere HF_{max} i den foreliggende masteroppgaven indikerer at brystkreftpasientene har blitt presset langt tøffere enn hva som er rapportert i andre studier under behandling. I tillegg ble det brukt tredemølle hvor man lettere oppnår en eller flere kriterier for en valid VO_{2max} (McArdle et al., 2010). At andre studier ikke har testet like hardt fører til lavere VO_{2max} , som understreker viktigheten av lik bruk av endekriteriene. Det indikerer også høy grad av validitet av datamaterialet i EBBA II pilot. Lik bruk av endekriteriene vil minimere forskjellen mellom studiene og kan utrykke graden av utmattelse bedre.

Brystkreftpasientene som fikk kjemoterapi hadde lavere HF_{max} under behandling sammenlignet med stråling (figur 16). Dette kan forklares av flere årsaker. Dagsformen for brystkreftpasienter som mottar kjemoterapi kan variere veldig (Kåresen et al., 2012) og er avhengig av når sist behandling var, hvor i behandlingsopplegget brystkreftpasientene er og grad av dosering. Kjemoterapibehandlingen er ofte så krevende at brystkreftpasientene stadig er slitne og har ikke overskudd eller motivasjon til å presse seg til utmattelse. Bivirkningene som flest brystkreftpasienter opplever er kreftrelatert fatigue (Carver et al., 2007; Alcântara-Silva et al., 2013), og vil gi en nedgang i fysisk og psykisk kapasitet som kan påvirke evnen til å presse seg til utmattelse (Johnsson et al., 2013). For å utføre en maksimal utmattelse stilles det store krav til den anaerobe kapasiteten som kan være vanskelig å oppnå, spesielt for utrente og eldre (Misquita et al., 2001). For å oppnå en maksimal belastning er man avhengig av en god dag og at man er uthvilt for å kunne presse seg til utmattelse.

En annen årsak kan skyldes at det maksimale oksygenopptaket ble redusert hos brystkreftpasientene som fikk kjemoterapi (data ikke vist) og dette kan forklare en lavere HF_{max} målt under behandling.

6.3.5 Borg skala

Borg skala blir ofte brukt til å måle subjektiv grad av anstrengelse. Dette er fordi man har sett et forhold mellom opplevd anstrengelse og fysiologiske målinger som HF og blodlaktat (Borg, 1974). Styrken av forholdet og validiteten har imidlertid vist seg å være lavere enn tidligere antatt (Chen et al., 2002). Ved baseline var det 85 % av

brystkreftpasientene som oppnådde kriteriet for Borg skala (≥ 17). Dette betyr at brystkreftpasientene opplevde belastningsundersøkelsen som meget anstrengende eller mer.

Borg skala mellom intervensjons- og kontrollgruppen

Det er ingen forskjell mellom intervensjon og kontrollgruppen i oppnåelse av Borg skala, som betyr at brystkreftpasientene opplever belastningen like anstrengende. Brystkreftpasientene opplever at de presser seg hardt, uavhengig av om de trener eller ikke.

Borg skala og behandling

Brystkreftpasientene som gjennomgikk kjemoterapi oppga en signifikant høyere score på Borg skala under behandling (6mnd). Det vil si at de følte belastningsundersøkelsen var mer belastende og slitsomt sammenlignet med de som ikke fikk kjemoterapi. Resultatet sammenfaller med resultatene til Johnsson og medarbeidere (2013) som fant at METs/RPE ratioen var større under behandlingen sammenlignet med første måling. Økningen i Borg skala i den foreliggende studien og METs/RPE ratioen under kjemoterapi behandlingen i studien til Johnsson og medarbeidere (2013) kan forklares med generell fatigue som kan opptre etter kjemoterapi (Velthuis et al., 2010). I den foreliggende studien var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene etter 12 måneder.

6.4 Oppsummering

Det er ingen signifikante forskjeller i endekriteriene mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Dette betyr at brystkreftpasienten ble presset likt på belastningen og at den interne validiteten og generaliserbarheten er bra.

Det er imidlertid en tendens at kjemoterapi gir høyere RER- og blodlaktatverdier sammenlignet med strålebehandlingen. Brystkreftpasientene føler også økt grad av anstrengelse under behandling med kjemoterapi. Behandlingen medfører at brystkreftpasientene som mottar kjemoterapi oppnår høyere blodlaktat- og RER- verdier selv om de ikke oppnår like høy HF som før operasjon. Kjemoterapi er en hard påkjenning for kroppen og har mange bivirkninger. Bivirkningene forsvinner vanligvis etter behandlingen er avsluttet (Mayer, 2013).

6.5 Videre forskning

Den foreliggende studien besto av resultater fra EBBA II pilot. For å kunne fastslå at kreftbehandling ikke påvirker evnen til å ta seg ut, kan EBBA II hovedstudien etterprøve foreliggende resultater. Det er ventet at 5-600 brystkreftpasienter skal inkluderes i hovedstudien, og ved å ha flere FP er det i tillegg mulig å se på de spesifikke behandlingsgruppene.

Det blir anbefalt å bruke et standardisert skjema for endekriterier. Et standardisert skjema vil medføre at kriteriene blir vurdert likt, kan si noe om utmattelsen og studier kan lettere sammenlignes opp mot hverandre.

7. Konklusjon

Det var ingen forskjell i grad av utmattelse mellom trenings- og kontrollgruppen hos kvinner som deltar i en treningsintervensjon etter operasjon for brystkreft. På bakgrunn av dette forkaster vi den første 0-hypotesen.

Behandling med kjemoterapi har ingen innvirkning på endekriteriene avflatning i VO_2 , RER, [blodlaktat] bortsett fra at brystkreftpasientene ikke oppnår like høy hjertefrekvens som før operasjon og etter 12 måneder. I tillegg oppleves belastningen mer anstrengende sammenlignet med brystkreftpasienter som ikke mottar kjemoterapi, og derfor forkaster vi den siste 0-hypotesen.

8. Kilder

- AICR. (2007). World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR,.
- Alcântara-Silva, T., Freitas-junior, R., Freitas, N., & Machado, G. (2013). Fatigue related to radiotherapy for breast and/or gynaecological cancer: a systematic review. *JCN*, 22:2679-2686.
- American College of Sports, M., Pescatello, L. S., Arena, R., Riebe, D., & Thompson, P. D. (2014). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- American Society of Clinical Oncology. (2013, January 2013). Breast cancer - Risk factors. Retrieved 02.02, 2013, from <http://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/risk-factors>
- Arts, F. J., & Kuipers, H. (1994). The relation between power output, oxygen uptake and heart rate in male athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 15(5), 228-231.
- Aspenes, S. T., Nilsen, T. I., Skaug, E. A., Bertheussen, G. F., Ellingsen, O., Vatten, L., & Wisloff, U. (2011). Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(8), 1465-1473.
- Astrand, I. (1960). Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 49(169), 1-92.
- Bakken, M., Ranhoff, A. H., & Toverud, K. C. (2014). *God helse*. Oslo: Kom.
- Balke, B., & Ware, R. W. (1959). An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *United States Armed Forces Medical Journal*, 10(6), 675-688.
- 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.
- Basset, D. R., & Howley, E. T. (1999). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*.
- Betik, A. C., & Hepple, R. T. (2008). Determinants of VO₂ max decline with aging: an integrated perspective. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33(1), 130-140.
- Borg, G., Hassmen, P., & Lagerstrom, M. (1987). Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 56(6), 679-685.

- Borg, G. A. (1974). Perceived exertion. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2, 131-153.
- Burnham, T. R., & Wilcox, A. (2002). Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(12), 1863-1867.
- Cancer Registry of Norway. (2014). Cancer in Norway 2012 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway.
- Carver, J. R., Shapiro, C. L., Ng, A., Jacobs, L., Schwartz, C., Virgo, K. S., . . . Panel, A. C. S. E. (2007). American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3991-4008.
- 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.
- Chen, M. J., Fan, X., & Moe, S. T. (2002). Criterion-related validity of the Borg ratings of perceived exertion scale in healthy individuals: a meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 20(11), 873-899.
- Chen, Z., Maricic, M., Bassford, T. L., Pettinger, M., Ritenbaugh, C., Lopez, A. M., . . . Leboff, M. S. (2005). Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(5), 552-558.
- Church, T. S., Gill, T. M., Newman, A. B., Blair, S. N., Earnest, C. P., & Pahor, M. (2008). Maximal fitness testing in sedentary elderly at substantial risk of disability: LIFE-P study experience. *J Aging Phys Act*, 16(4), 408-415.
- Coppes, R. P., & Lujck, P. V. (2010). Radiation-Induced disease. In P. Palange, Simonds, A (Ed.), *ERS handbook, respiratory medicin* (1 ed., pp. 304-305): European respiratory society.
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), 1660-1668.
- 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.
- Davis, J. A., Storer, T. W., & Caiozzo, V. J. (1997). Prediction of normal values for lactate threshold estimated by gas exchange in men and women. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 76(2), 157-164.

- Davis, J. A., Storer, T. W., Caiozzo, V. J., & Pham, P. H. (2002). Lower reference limit for maximal oxygen uptake in men and women. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 22(5), 332-338.
- Davis, J. A., Wilson, L. D., Caiozzo, V. J., Storer, T. W., & Pham, P. H. (2006). Maximal oxygen uptake at the same fat-free mass is greater in men than women. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 26(1), 61-66.
- Day, S. J., & Altman, D. G. (2000). Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ*, 321(7259), 504.
- Dishman, R. K., Heath, G. W., & Lee, I. M. (2013). *Physical activity epidemiology*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Doherty, M., Nobbs, L., & Noakes, T. D. (2003). Low frequency of the "plateau phenomenon" during maximal exercise in elite British athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 89(6), 619-623.
- 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.
- 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.
- Edvardsen, E., Hem, E., & Anderssen, S. A. (2014). End criteria for reaching maximal oxygen uptake must be strict and adjusted to sex and age: a cross-sectional study. *PloS One*, 9(1), e85276.
- 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.
- Fairbairn, M. S., Blackie, S. P., McElvaney, N. G., Wiggs, B. R., Pare, P. D., & Pardy, R. L. (1994). Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults. *Chest*, 105(5), 1365-1369.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W., Comber, H., . . . Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1374-1403.
- Florescu, M., Cinteza, M., & Vinereanu, D. (2013). Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica (Buchar)*, 8(1), 59-67.
- Friedenreich, C. M. (2011). Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results in Cancer Research*, 188, 125-139.

- Friedenreich, C. M., & Cust, A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British Journal of Sports Medicine*, 42(8), 636-647.
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., & Lynch, B. M. (2010). State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer*, 46(14), 2593-2604.
- Froelicher, V. F. (1993). *Exercise and the heart*. St. Louis, Mo.: Mosby.
- Gjæver, P. (2014). *Lungesykdommer*: Universitetsforlaget.
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *Journal of Physiology*, 558(Pt 1), 5-30.
- Gledhill, N., Warburton, D., & Jamnik, V. (1999). Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24(1), 54-65.
- Groopman, J. E., & Itri, L. M. (1999). Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(19), 1616-1634.
- Hansen, J. E., Sue, D. Y., & Wasserman, K. (1984). Predicted values for clinical exercise testing. *American Review of Respiratory Disease*, 129(2 Pt 2), S49-55.
- Hartz, A. J., & He, T. (2013). Cohort study of risk factors for breast cancer in post menopausal women. *Epidemiol Health*, 35, e2013003.
- Hawkins, S., & Wiswell, R. (2003). Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Medicine*, 33(12), 877-888.
- Heideman, W. H., Russell, N. S., Gundy, C., Rookus, M. A., & Voskuil, D. W. (2009). The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *European Journal of Cancer*, 45(1), 119-126.
- Henriksson, J., Karlsson, J., Larsen, B.-I., & Bahr, R. (2009). *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. [Oslo]: Helsedirektoratet.
- Hermansen, L., & Saltin, B. (1969). Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 26(1), 31-37.
- Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Perez, M., Canete, S., . . . Lucia, A. (2006). Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *International Journal of Sports Medicine*, 27(7), 573-580.
- Hill, A., & Lupton, H. (1923). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Quarterly Journal of Medicine*, 16:135-171.

- Hofvind, S., Geller, B., Vacek, P. M., Thoresen, S., & Skaane, P. (2007). Using the European guidelines to evaluate the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *European Journal of Epidemiology*, 22(7), 447-455.
- Howley, E. T., Bassett, D. R., Jr., & Welch, H. G. (1995). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 27(9), 1292-1301.
- Hwang, J. H., Chang, H. J., Shim, Y. H., Park, W. H., Park, W., Huh, S. J., & Yang, J. H. (2008). Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Medical Journal*, 49(3), 443-450.
- Inbar, O., Oren, A., Scheinowitz, M., Rotstein, A., Dlin, R., & Casaburi, R. (1994). Normal cardiopulmonary responses during incremental exercise in 20- to 70-yr-old men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 26(5), 538-546.
- Issekutz, B., Jr., & Rodahl, K. (1961). Respiratory quotient during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 16, 606-610.
- Jackson, A. S., Sui, X., Hebert, J. R., Church, T. S., & Blair, S. N. (2009). Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. *Archives of Internal Medicine*, 169(19), 1781-1787.
- Jackson, A. S., Wier, L. T., Ayers, G. W., Beard, E. F., Stuteville, J. E., & Blair, S. N. (1996). Changes in aerobic power of women, ages 20-64 yr. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28(7), 884-891.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(5), 277-300.
- Jetne, V. (2010). Strålebehandling *Kreftsykepleie* (pp. 408-427): Akribe.
- Johnsson, A., Johnsson, A., & Johansson, K. (2013). Physical activity during and after adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Physiotherapy*, 99(3), 221-227.
- 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.
- Jones, N. L., Makrides, L., Hitchcock, C., Chypchar, T., & McCartney, N. (1985). Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *American Review of Respiratory Disease*, 131(5), 700-708.
- Kayl, A. E., & Meyers, C. A. (2006). Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 18(1), 24-28.
- Kim, C. J., Kang, D. H., Smith, B. A., & Landers, K. A. (2006). Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nursing*, 29(2), 156-165.

- Kåresen, R., Wist, E., & Reppe, A. (2012). *Kreftsykdommer: en basisbok for helsepersonell*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- 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.
- Londeree, B. R., & Ames, S. A. (1976). Trend analysis of the % VO₂ max-HR regression. *Medicine and Science in Sports*, 8(2), 123-125.
- 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.
- Markes, M., Brockow, T., & Resch, K. L. (2006). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Mayer, E. L. (2013). Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 9-14.
- McArdle, W. D., Katch, V. L., & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- McNeely, M. L., Campbell, K. L., Rowe, B. H., Klassen, T. P., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2006). Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 175(1), 34-41.
- McPherson, K., Steel, C. M., & Dixon, J. M. (2000). ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*, 321(7261), 624-628.
- Misquita, N. A., Davis, D. C., Dobrovolsky, C. L., Ryan, A. S., Dennis, K. E., & Nicklas, B. J. (2001). Applicability of maximal oxygen consumption criteria in obese, postmenopausal women. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 10(9), 879-885.
- Mock, V., Dow, K. H., Meares, C. J., Grimm, P. M., Dienemann, J. A., Haisfield-Wolfe, M. E., . . . Gage, I. (1997). Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 24(6), 991-1000.
- NBCG. (2007). *NBCGs behandlingsanbefalinger; blåboka*: Norsk bryst cancer gruppe.
- NCI. (2014, 04/17/2014). Breast Cancer Treatment (PDQ®). Retrieved 10 th of may, 2014, from <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page2>
- Nelson, M. D., Petersen, S. R., & Dlin, R. A. (2010). Effects of age and counseling on the cardiorespiratory response to graded exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(2), 255-264.
- Nome, O. (2010). Generell onkologi *Kreftsykepleie* (pp. 367-398). Oslo: Akribes AS.

- Nylenna, M., Kåss, E., & Welle-Strand, G. A. M. G. (2004). *Medisinsk ordbok*. Oslo: Kunnskapsforl.
- Ogawa, T., Spina, R. J., Martin, W. H., 3rd, Kohrt, W. M., Schechtman, K. B., Holloszy, J. O., & Ehsani, A. A. (1992). Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation*, *86*(2), 494-503.
- Oncolex. (2014). Oppslagsverk for diagnostikk og behandling av kreft. 2013, from <http://oncolex.no>
- Park, K. J., Chung, J. Y., Chun, M. S., & Suh, J. H. (2000). Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics*, *20*(1), 83-98.
- Poole, D. C., Wilkerson, D. P., & Jones, A. M. (2008). Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. *European Journal of Applied Physiology*, *102*(4), 403-410.
- Rahnama, N., Nouri, R., Rahmaninia, F., Damirchi, A., & Emami, H. (2010). The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *Journal of Research in Medical Sciences*, *15*(2), 78-83.
- Reitan, A. M., & Schjølberg, T. K. (2010). *Kreftsykepleie: pasient, utfordring, handling*. Oslo: Akribes.
- Safrit, M. J., Glauca Costa, M., Hooper, L. M., Patterson, P., & Ehlert, S. A. (1988). The validity generalization of distance run tests. *Canadian Journal of Sport Sciences*, *13*(4), 188-196.
- Sand, O., Sjaastad, Ø., & Haug, E. (2008). *Menneskets fysiologi*: Gyldendal akademisk.
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M., . . . American College of Sports, M. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *42*(7).
- 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.
- Schultz-Hector, S., & Trott, K. R. (2007). Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *67*(1), 10-18.
- Smith, R. A., Duffy, S. W., Gabe, R., Tabar, L., Yen, A. M., & Chen, T. H. (2004). The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiologic Clinics of North America*, *42*(5), 793-806.

- Stamford, B. A., Rowland, R., & Moffatt, R. J. (1978). Effects of severe prior exercise on assessment of maximal oxygen uptake. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 44(4), 559-563.
- Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. J., & Kearney, N. (2000). Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. *Annals of Oncology*, 11(8), 971-975.
- 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, D. R. (2007). Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition*, 26(4), 389-399.
- Thomas, J., Nelson, J., & Silverman, S. (2011). *Research methods in physical activity: Human Kinetics*.
- 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.
- Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., & Wittink, H. M. (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 22(3), 208-221.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., . . . Marubini, E. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1227-1232.
- 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.
- Wagner, P. D. (2000). New ideas on limitations to VO₂max. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 28(1), 10-14.
- Wang, C. Y., Haskell, W. L., Farrell, S. W., Lamonte, M. J., Blair, S. N., Curtin, L. R., . . . Burt, V. L. (2010). Cardiorespiratory fitness levels among US adults 20-49 years of age: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, 171(4), 426-435.

- Weber, C. L., & Schneider, D. A. (2000). Maximal accumulated oxygen deficit expressed relative to the active muscle mass for cycling in untrained male and female subjects. *European Journal of Applied Physiology*, 82(4), 255-261.
- White, K. K., Park, S. Y., Kolonel, L. N., Henderson, B. E., & Wilkens, L. R. (2012). Body size and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *International Journal of Cancer*, 131(5), E705-716.
- Winningham, M. L., MacVicar, M. G., Bondoc, M., Anderson, J. I., & Minton, J. P. (1989). Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer on adjuvant chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 16(5), 683-689.
- Wist, E. (2010). *Brystkreft Kreftsykepleie* (pp. 431-439). Oslo: Akribes.
- Wonders, K. Y. (2012). *The Role of Exercise in Cancer Survivorship* (P. R. Mohan Ed.).
- Wu, Y., Zhang, D., & Kang, S. (2013). Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(3), 869-882.
- 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 Men and Women Respond Differently to Exercise? *American Journal of Lifestyle Medicine*, 2(6), 492-499.
- Åstrand, P.-O. (1952). *Experimental studies of physical working capacity in relation to sex and age*. Copenhagen: Ejnar Munksgaard.
- Åstrand, P.-O., & Rodahl, K. (2003). *Textbook of work physiology: physiological bases of exercise*. Champaign, Ill.: Human Kinetics.
- Åstrand, P.-O., & Saltin, B. (1961). Maximal oxygen uptake and heart rate in various types of muscular activity. *Journal of Applied Physiology*, 16, 977-981.

Tabelloversikt

| | |
|---|----|
| Tabell 1: Endekriteriene for oppnådd maksimal belastning for respiratorisk utvekslings ratio (RER) og blodlaktat etter belastning* (Edvardsen et al., 2014)..... | 16 |
| Tabell 2: Stadieinndelingen kategorisert ved primær operabel eller inoperabel (NBCG, 2007)..... | 25 |
| Tabell 3: Risikofaktorer og faktorer som beskytter for brystkreft (AICR, 2007; Kåresen et al., 2012; White, Park, Kolonel, Henderson, & Wilkens, 2012; American Society of Clinical Oncology, 2013; Hartz & He, 2013)..... | 25 |
| Tabell 4: Inklusjon og eksklusjonskriterier for EBBA II pilot. | 34 |
| Tabell 5: Treningstime for EBBA II deltakere (60 minutter)..... | 39 |
| Tabell 6: Karakteristika studiepopulasjon i av intervensjons og kontrollgruppen. EBBA-II pilot (n=56).* | 42 |
| Tabell 7: Endekriterie variablene sammenlignet med intervensjons- og kontrollgruppen oppgitt ved 6 og 12 måneder (SD)..... | 44 |
| Tabell 8: Oppnåelse av endekriteriene (%) for en maksimal test ved baseline, 6 måneder og 12 måneder..... | 45 |
| Tabell 9: Endekriteriene: RER, blodlaktat, hjertefrekvens og Borg skala ved baseline, 6 mnd og 12 mnd. | 46 |
| Tabell 10: Endekriteriene presentert delt i behandling etter 6 måneder (SD). | 48 |
| Tabell 11: Endekriteriene etter behandlingsgruppe etter 12 måneder (SD). | 48 |
| Tabell 12: Endekriteriene gjennom tidsperiodene delt i behandlingsgruppene (kjemoterapi og uten kjemoterapi). | 49 |

Figuroversikt

| | |
|--|----|
| Figur 1: Faktorer som bestemmer et individs maksimale oksygenopptak. | 12 |
| Figur 2: Tredemølle og ergometersykkel. | 14 |
| Figur 3: Oksygenopptak ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) og minuttventilasjon ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) plottet mot tid (Edvardsen et al., 2013). Pilene som peker ned indikerer et «drop» i ventilasjonen sammen med en nedgang i VO_2 som er markert ved en sirkel. De rette pilene viser den forventede økningen i VO_2 | 17 |
| Figur 4: Scatterplot av maksimal hjertefrekvens (HF_{max}) og alder. Linjen illustrerer formelen $220-\text{alder}$ (Edvardsen et al., 2013). | 21 |
| Figur 5: Borg skala ₆₋₂₀ (Wonders, 2012). | 21 |
| Figur 6: Aldersjustert innsidens rate etter alder ved diagnose 2007–2012 (Cancer Registry of Norway, 2014). | 23 |
| Figur 7: Kvinne som screenes ved mammografi (Oncolex, 2014). | 23 |
| Figur 8: Illustrasjon av brystet med inntegnet brystkjertler (lobe), melkegangene (ducts) og fettvev (NCI, 2014). | 24 |
| Figur 9: Flytskjemaet gjennom hele studieløpet i EBBA II pilot. | 34 |
| Figur 10: Tidsforløpet for EBBA II. | 35 |
| Figur 11: Figuren viser belastningen målt i km/t og helningsvinkel i prosent ved starthastighet 4.5 km/t. Helningsvinkelen på tredemøllen går maksimalt til 20 %. For å øke belastningen etter dette punktet, ble hastigheten økt med 0.5 km/t hvert minutt til utmattelse. | 36 |
| Figur 12: Kvinne på en belastningstest. | 36 |
| Figur 13: Illustrerer en kapillær blodprøve fra fingeren. | 37 |
| Figur 14: Årsak til avsluttet test ved baseline, 6 og 12 mnd. | 43 |
| Figur 15: Gjennomsnittlig hjertefrekvens gjennom tidsperiodene. | 47 |
| Figur 16: Gjennomsnittlig hjertefrekvens ved baseline, 6 og 12 måneder for brystkreftpasienter som fikk kjemoterapi og strålebehandling. | 50 |

Forkortelser

| | |
|--|---|
| [blodlaktat] | Blodlaktatkonsentrasjon |
| BMI | Kroppssammensetning (kg/m^2) |
| $C_{(a-v)}\text{O}_2$ | Differanse i oksygeninnhold mellom alveolært og venøst blod |
| CO_2 | Karbondioksid |
| CPET | Kardiopulmonal belastningsundersøkelse |
| EKG | Elektrokardiogram |
| FP | Forsøksperson |
| HER2 | Human epidermal vekstfaktor |
| HF | Hjertefrekvens ($\text{s}\cdot\text{min}^{-1}$) |
| HF_{max} | Maksimal hjertefrekvens ($\text{s}\cdot\text{min}^{-1}$) |
| HF_{peak} | Høyeste oppnådde hjertefrekvens under maksimal belastning ($\text{s}\cdot\text{min}^{-1}$) |
| HLa | Melkesyre |
| La^- | Laktat |
| $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ | Liter per minutt |
| METs | Metabolsk ekvivalent. 1 MET = hvilemetabolismen som utgjør et oksygenforbruk på $3.5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ |
| $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ | Milliliter per kilo kroppsvekt |
| O_2 | Oksygen |
| Q | Cardiac output |
| RCT | Randomisert kontrollert studie |
| RER | Respiratorisk utvekslings ratio (CO_2/VO_2) |
| $\text{s}\cdot\text{min}^{-1}$ | Slag per minutt |
| VO_2 | Oksygenopptak |
| $\text{VO}_{2\text{max}}$ | Maksimalt oksygenopptak |
| VO_{peak} | Høyeste oppnådde oksygenopptak |

Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra regional etisk komité



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. Man tar også hensyn til dette i moderne brystkreftbehandling. Det er således medisinsk faglig naturlig og særdeles viktig å inkludere testing av både sårbarhetsgener og BRCA1/BRCA2 i en ny forskningsstudie. Pilotstudien må sees på som en test av logistikk, forsvarlig og medisinsk faglig gjennomførbarhet. Antallet på 30 i kontrollgruppen + 30 intervensjonsgruppen er beregnet ut fra dette. Deltakerne som inngår i pilotstudien ønskes av faglige grunner senere å inngå i hovedstudien som planlegges med 500 pasienter. Dette antallet vil være av en størrelse hvor sårbarhet, inkludert mutasjonsbærere (5 -10 % av alle brystkrefttilfeller) kan studeres. På denne bakgrunn ber vi om at REK vurderer gentesting med BRCA1/BRCA2 i EBBA-II ut fra et antall på 500 pasienter som skal inngå i hovedstudien, da dette gir muligheter til ny anvendbar

Besøksadresse: Gullhaug torg 4A
0484 Oslo
Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no>

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

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

Komiteens vurdering

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

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

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

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

Vedtak:

Komiteen godkjenner at prosjektet gjennomføres i samsvar med det som framgår av søknaden og av tilbakemelding på komiteens merknader under forutsetning av at det ikke 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.

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

Bakgrunn

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

Hva innebærer studien?

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

Mulige fordeler og ulemper

Vi vet ennå ikke om fysisk aktivitet under behandling er gunstig for brystkreftpasienter. Dersom en slik studie viser at fysisk aktivitet under behandling er gunstig og påvirker metabolsk profil av betydning for tilbakefall av sykdommen, så burde fysisk aktivitet bli en naturlig del av brystkreftbehandlingen.

Det er ikke sikkert at du vil ikke ha noen spesielle fordeler av studien, men erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnose.

Forskningsbiobank

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

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

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

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

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

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte Inger Thune, overlege, dr.med. prosjektleder, 90881964.

Informasjon

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

Finansiering

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

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-

(Signert av prosjektdeltaker, dato)


Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-

(Signert, rolle i studien, dato)

Vedlegg 3: Tidsskjema for EBBA II pilot

|  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 |

