

Idunn Lyng Brekken

---

## Muskelfunksjon blant barnekreftoverlevende vs. kontroller, i årene etter endt behandling

---

Masteroppgave  
Institutt for Fysisk Prestasjonsevne  
Norges idrettshøgskole, 2020



## Sammendrag

**Formål:** Gradvis bedre behandling av barnekreft har ført til svært gode overlevelsesprognoser i dag, men dessverre viser tidligere studier at barnekreftoverlevende kan lide av seneffekter som reduserer fysisk form. Det er vist redusert muskelstyrke hos barnekreftoverlevende flere år etter behandling i enkelte studier, dog er seneffekter på muskelfunksjon lite dokumentert. Hensikten med denne masteroppgaven var derfor å undersøke om det er en forskjell i muskelfunksjon mellom barnekreftoverlevende og kontroller, i årene etter endt behandling, og om eventuelle forskjeller kunne skyldes forskjeller i muskelmasse eller nervefunksjon.

**Metode:** Norske barnekreftoverlevende og kontroller, som var matchet på alder og kjønn, gjennomførte nevrologiske tester på Ullevål sykehus, og et testbatteri med måling av kroppssammensetning med DXA, muskelarkitektur med ultralyd, og tester av maksimal isometrisk styrke, spenst og muskulær utholdenhet, på Norges idrettshøgskole.

**Resultat:** 48 barnekreftoverlevende og 40 kontroller i alderen 10-19 år deltok i prosjektet. Det var ingen signifikante forskjeller i muskelfunksjon (maksimal styrke, spenst og muskulær utholdenhet), muskelarkitektur eller kroppssammensetning mellom barnekreftoverlevende og kontroller av samme kjønn ( $p > 0,05$ ). Det var sterke signifikante sammenhenger ( $0,69 < r < 0,92$ ) mellom fett- og beinfri masse og maksimal isometrisk styrke i både kneekstensjon og brystpress, for barnekreftoverlevende og kontroller for begge kjønn ( $p < 0,01$ ). Det var en moderat sammenheng mellom muskulær utholdenhet og maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon blant jentene, som var signifikant for kontrollene ( $r = 0,58$ ) ( $p < 0,05$ ), men ikke for barnekreftoverlevende ( $r = 0,37$ ) ( $p > 0,05$ ). Det var moderate, men signifikante sammenhenger mellom spenst og maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon blant jentene, for barnekreftoverlevende ( $r = 0,52$ ) ( $p < 0,05$ ) og kontroller ( $r = 0,60$ ) ( $p < 0,01$ ). Det gjaldt også guttene som var barnekreftoverlevende ( $r = 0,65$ ) ( $p < 0,01$ ), og sammenhengene var sterke for kontrollene ( $r = 0,79$ ) ( $p < 0,01$ ).

**Konklusjon:** I motsetning til funn i tidligere studier, ble det ikke funnet noen forskjell i hverken muskelfunksjon eller kroppssammensetning mellom barnekreftoverlevende og kontroller. Aktivitetsnivået var likt mellom barnekreftoverlevende og kontroller, og det kan dermed spekuleres i om dette har bidratt til å normalisere muskelfunksjonen og kroppssammensetningen til barnekreftoverlevende i dette prosjektet.

# Innholdsfortegnelse

<b>Sammendrag .....</b>	<b>3</b>
<b>Forord .....</b>	<b>6</b>
<b>Forkortelser.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Innledning .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Problemstillinger og hypoteser .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Teori.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Forekomst av barnekreft i Norge .....</b>	<b>11</b>
2.1.1 Leukemier .....	12
2.1.2 Lymfomer .....	13
2.1.3 Svulster i sentralnervesystemet .....	15
2.1.4 Øvrige kreftsvulster .....	15
<b>2.2 Behandling av barnekreft.....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Leukemier .....	16
2.2.2 Lymfomer .....	17
2.2.3 Svulster i sentralnervesystemet .....	18
2.2.4 Øvrige kreftsvulster .....	19
<b>2.3 Helsen til barnekreftoverlevende i årene etter behandling .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4 Muskelfunksjon .....</b>	<b>21</b>
2.4.3 Oksidativt stress .....	22
2.4.4 Kjemoterapi-indusert perifer nevropati (KIPN) .....	24
<b>2.5 Muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling .....</b>	<b>25</b>
<b>3. Metode .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Studiedesign og kontekst .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Forskningsetiske prinsipper .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Utvalget .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Testdagen .....</b>	<b>28</b>
<b>3.5 Nevrologiske tester på Ullevål sykehus .....</b>	<b>29</b>
<b>3.6 Kalibrering av testutstyr på NIH .....</b>	<b>29</b>
3.6.1 Styrkeapparat.....	29
3.6.2 Kraftplattform.....	29
<b>3.7 Testprotokoller på NIH .....</b>	<b>30</b>
3.7.1 Kroppssammensetning .....	30
3.7.2 Muskelarkitektur .....	30
3.7.3 Muskulær utholdenhet .....	31
3.7.4 Håndgripsstyrke .....	32

3.7.5	Maksimal isometrisk muskelstyrke .....	33
3.7.6	Spenst .....	35
<b>3.8</b>	<b><i>Databearbeiding og analyser</i></b> .....	<b>36</b>
3.8.1	Kroppssammensetning .....	36
3.8.2	Muskelarkitektur .....	37
3.8.3	Maksimal isometrisk muskelstyrke .....	37
3.8.4	Spenst .....	39
<b>3.9</b>	<b><i>Overføring av data til REDCap</i></b> .....	<b>39</b>
<b>3.10</b>	<b><i>Statistiske analyser</i></b> .....	<b>40</b>
<b>4.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>41</b>
4.1	<i>Karakteristikk av utvalget</i> .....	41
4.2	<i>Målinger</i> .....	44
4.3	<i>Muskelfunksjon</i> .....	45
4.4	<i>Sammenhenger mellom fett- og beinfri masse og muskelfunksjon</i> .....	46
4.5	<i>Sammenhenger mellom styrke og muskulær utholdenhet og spenst</i> .....	48
<b>5.</b>	<b>Diskusjon</b> .....	<b>50</b>
	<i>Muskelfunksjon blant barnekreftoverlevende</i> .....	50
	<i>Muskelstyrke og fett- og beinfri masse</i> .....	53
	<i>Muskelfunksjon og nervefunksjon</i> .....	53
	<i>Styrker og svakheter ved prosjektet</i> .....	54
	Utvalget .....	54
	Testprotokoller og analyser .....	55
<b>6.</b>	<b>Konklusjon</b> .....	<b>57</b>
	<b>Referanseliste</b> .....	<b>58</b>
	<b>Figuroversikt</b> .....	<b>69</b>
	<b>Tabelloversikt</b> .....	<b>71</b>
	<b>Vedlegg</b> .....	<b>72</b>
	<b>Vedlegg 1</b> .....	<b>72</b>
	<b>Vedlegg 2</b> .....	<b>75</b>
	<b>Vedlegg 3</b> .....	<b>78</b>
	<b>Vedlegg 4</b> .....	<b>82</b>
	<b>Vedlegg 5</b> .....	<b>86</b>
	<b>Vedlegg 6</b> .....	<b>90</b>
	<b>Vedlegg 7</b> .....	<b>95</b>

## Forord

Med denne masteroppgaven ferdigstilt har jeg fem flotte år med idrettsvitenskap tilbakelagt fra Norges Idrettshøgskole. Tenk så fort tiden har gått!

Arbeidet med masteroppgaven har vært meget lærerikt, spennende og morsomt, og gitt god erfaring med vitenskapelig forskningsarbeid. Det har vært spesielt gøy å møte så mange hyggelige barn og ungdom som har deltatt i testing.

Samtidig har denne tiden absolutt ikke blitt som jeg hadde forestilt meg, da følger av koronautbruddet i mars har preget månedene av skriveprosessen. Det har vært en tid med lite samvær med venner og andre studenter, som har ført til at jeg har sittet mye alene.

Denne oppgaven hadde ikke vært mulig uten støtte fra flere personer.

Først og fremst ønsker jeg å takke for god hjelp og veiledning fra min hovedveileder Truls Raastad og biveileder Elisabeth Edvardsen.

Jeg ønsker også å rette en stor takk til mine magiske venninner hjemmefra som har støttet meg hele veien. Takk til Sigrid som også har sittet med sin masteroppgave, men fortsatt har heiet på meg. Og, takk for alle gode ord fra Annette over Skype og i telefonsamtaler fra København.

Til sist må jeg takke foreldrene mine for en enorm støtte og alltid motiverende ord.

*Idunn Lyng Brekken*

Oslo, Oktober 2020

## **Forkortelser**

ALL	Akutt lymfatisk leukemi
AML	Akutt myelogen leukemi
ATP	Adenosintrifosfat
BMI	Body mass index (kroppsmasseindeks)
CNS	Sentralnervesystemet
EMG	Elektromyografi
ICCC	International classification of childhood cancer
KIPN	Kjemoterapi-indusert perifer nevropati
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
NIH	Norges idrettshøgskole
NOPHO	Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi
PACCS	Physical activity among childhood cancer survivors
ROS	Reaktive oksygenarter
TNS	Total Neuropathy Score
TUG	Timed Up and Go

## 1. Innledning

Fremskritt i behandling av barnekreft har ført til en samlet fem års overlevelse på 85%, for alle typene av kreft blant barn og ungdom i Norge i dag (Kreftregisteret, 2019b). Samtidig har det blitt et økt fokus på hvordan det går med barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling, deriblant også et økt fokus rettet mot deres fysiske form. Optimal muskelfunksjon er avgjørende for å klare å gjennomføre dagligdagse bevegelser, som å gå eller å løpe, men også for å drive med fysisk aktivitet (Degens et al., 2009; Frontera et al., 2015). Dessuten kan evnen til å delta i fysiske aktiviteter påvirke livskvaliteten til barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling (Green, Knight, McCarthy, De Luca, 2013).

De mest kjente seneffektene blant barnekreftoverlevende er kardiorespiratoriske, kognitive og endokrine seneffekter. Hovedårsaken til utviklingen av seneffekter, er eksponering av intensiv kreftbehandling i en periode i livet der barn og ungdom er i vekst (Helsedirektoratet, 2020b). Dette er kreftbehandling bestående av behandlingsregimer som ofte inkluderer kjemoterapeutisk behandling, i tillegg til stråleterapi og/eller kirurgi (Kreftregisteret, 2019b). Dessverre, kan friskt vev i miljøet rundt kreftcellene, deriblant muskelceller og nerveceller, bli rammet av de samme mekanismene (Gilliam et al., 2011; Sorensen et al., 2015). Den eksisterende litteraturen rundt muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende er svak, men de fleste tidligere studier har funnet at barnekreftoverlevende kan lide av seneffekter som kan hemme muskelfunksjonen i årene etter endt behandling. Noen av seneffektene som er funnet er redusert mobilitet (Ness et al., 2007; Varedi et al., 2018), redusert muskulær utholdenhet (Hovi et al., 1993; Ness et al., 2007; Järvelä et al., 2010; Hoffmann et al., 2013), redusert maksimal muskelstyrke (Hovi et al., 1993; Helseth et al., 1999; Van Brussel et al., 2006; Ness et al., 2007; Hoffmann et al., 2013; Ehrhardt et al., 2017; Wogksch et al. 2019) og redusert spenst (Järvelä et al., 2010; Ahomäki et al., 2017). To godt dokumenterte seneffekter bak celledskader i friskt vev som følge av kjemoterapeutisk behandling, er kjemoterapi-indusert perifer nevropati (KIPN) (Ewertz, et al., 2015; Bjornard et al., 2018; Zajackowska, et al., 2019; Malacrida et al., 2019) og oksidativt stress (Conklin, 2004; Bhat et al., 2015; Yang, et al., 2018). I tillegg har også stråleterapi vist å medføre skader som kan være veksthemmende og funksjonsnedsettende på friskt vev, som av den grunn har ført til et økt fokus på å



redusere mengden av strålebehandling hos barn og unge, som ofte erstattes med kjemoterapeutisk behandling (Helsedirektoratet, 2020a). Til sist har også kirurgiske inngrep, spesielt i sentralnervesystemet (CNS) eller underekstremiteten, vist å medføre negative konsekvenser på funksjonalitet etter endt behandling (Helseth et al., 1999: Hoffmann et al., 2013: Fernandez-Pineda et al. 2017). Det fysiske aktivitetsnivået kan også være av betydning for muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling (Antwi et al., 2019). I dag er det mangel på klare retningslinjer om fysisk aktivitet i årene etter behandling (Helsedirektoratet, 2020b). Av den grunn er behovet for klare retningslinjer innen identifisering, måling og oppfølging av seneffekter stort (Green et al., 2013).

## ***1.1 Problemstillinger og hypoteser***

På bakgrunn av svak eksisterende litteratur rundt muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling, var problemstillingene i mitt masterprosjekt som følger:

- 1. Er det en forskjell i muskelfunksjon (maksimal styrke, spenst og muskulær utholdenhet) mellom barnekreftoverlevende og kontroller, i årene etter endt behandling?*
- 2. Hvis dette er tilfelle, hva er de underliggende mekanismene bak redusert muskelfunksjon?*
- 3. Kan disse mekanismene knyttes til spesifikke behandlingsregimer?*

Mine hypoteser:

*Barnekreftoverlevende har redusert muskelfunksjon sammenlignet med kontroller.*

*Underliggende mekanismer bak redusert muskelfunksjon, kan skyldes mindre muskelmasse eller redusert nervefunksjon.*

*Mekanismene kan knyttes til kjemoterapeutiske behandlingsregimer.*

Dessverre var ikke informasjon om nervefunksjon eller spesifikke behandlingsregimer tilgjengelig for analyser til mitt masterprosjekt. Derfor vil fokuset falle på problemstilling og hypotese nummer 1, og delvis 2.

## 2. Teori

I dette kapitlet foreligger en beskrivelse av forekomst og behandling av de vanligste typene av barnekraft i Norge i dag. Videre følger en beskrivelse av helsen til barnekraftoverlevende. Det er også redegjort for den eksisterende litteratur på muskelfunksjon i årene etter endt behandling, og to dokumenterte mekanismer bak skader av kjemoterapeutisk behandling på muskel- og nerveceller, som er oksidativt stress og kjemoterapi-indusert perifer nevropati.

### 2.1 *Forekomst av barnekraft i Norge*

I 2018 ble 34 190 nye krefttilfeller rapportert i Norge, hvor omtrent 1% av disse var tilfeller blant barn og unge voksne under 25 år (Kreftregisteret, 2019a). Mer nøyaktig var det 187 nye tilfeller av barnekraft (0-14 år) og ungdomskraft (15-17 år) tilsammen i Norge dette året. Forekomsten av kraft blant barn og ungdom er altså relativt lav, med et lavt antall tilfeller av mange ulike krefttyper (Kreftregisteret, 2019b).

De hyppigste krefttypene blant barn i hele verden i perioden 2001-2010 var leukemier, etterfulgt av svulster i sentralnervesystemet (CNS) og deretter lymfomer. Blant ungdom var lymfomer den hyppigste krefttypen, etterfulgt av epiteliale svulster og melanomer. Leukemier og svulster i sentralnervesystemet kom deretter (Steliarova-Foucher et al., 2017). Denne fordelingen samsvarer godt med forekomsten av ulike krefttyper blant barn og unge i Norge, også frem til 2018. Blant barnekrafttilfeller var leukemier hyppigst, deretter svulster i CNS og så lymfomer. For ungdom økte forekomsten av germinalcellesvulster, melanomer og lymfomer, samtidig som forekomsten av svulster i sentralnervesystemet avtok (Kreftregisteret, 2019b).

Kreftdiagnosene blant barn deles inn etter type vev kreften befinner seg i, i motsetning til kreftdiagnosene blant voksne som deles inn etter organ. Inndelingen består av 12 hovedgrupper av kreftdiagnoser, med ulikt antall undergrupper, og følger The International classification of childhood cancer 3 (ICCC3). De tre første diagnosegruppene i ICC3 er leukemier, lymfomer og svulster i sentralnervesystemet (Kreftregisteret, 2019b).

### 2.1.1 Leukemier

Leukemier, også kalt «blodkreft», oppstår som følge av uregulert celledeling av muterte hematopoietiske stamceller som er under utvikling til spesialiserte blodceller (Seth et al., 2015; Chan, 2002), som fører til unormal benmargsfunksjon (Seth & Singh, 2015). I 2018 var 27,1 % av alle tilfeller av barnekreft i Norge leukemier (Kreftregisteret, 2019b).

Alle cellulære blodkomponenter har utviklet seg fra hematopoietiske stamceller i benmargen, som er større, uspesifiserte celler uten bestemte egenskaper. Disse utvikles i første rekke til enten myeloblaster eller lymfoblaster, som er to ulike typer umodne celler (Seita & Weissman, 2010). Myeloblaster som utvikler seg videre gjennom flere steg til spesialiserte celler, kan bli røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater. Lymfoblaster utvikler seg også gjennom flere steg til spesifiserte hvite blodceller. Akutte leukemier oppstår når bestemte genmutasjoner i myeloblaster eller lymfoblaster hindrer videre celleutvikling, og samtidig fører til hurtig og ukontrollert celledeling (Szczepanski, Van der Velden, Van Dongen, 2003). Dette fører til en opphopning av genmuterte blastiske celler i benmargen, som hindrer utviklingen av nye friske celler fra hematopoietiske stamceller. Etter hvert vil disse kreftcellene overføres til blodet, og spres i kroppen med sirkulasjonssystemet (Seth & Singh, 2015). Hele 81% av akutte leukemier blant barn og unge i Norge var akutte lymfatiske leukemier (ALL) i 2018, og omtrent 13% var tilfeller av akutte myelogene leukemier (AML) (Kreftregisteret, 2019b). ALL deles inn i to grupper, akutte B-lymfatiske og T-lymfatiske leukemier. Akutt B-lymfatisk leukemi er vanligst blant barn, og akutt T-lymfatisk leukemi er vanligst blant ungdom (Chan, 2002; Kreftregisteret, 2019b).

Friske myeloblaster og lymfoblaster utvikler seg videre til myelocytter og lymfocytter, som er noe mer spesialiserte celler enn de blastiske. Kroniske leukemier oppstår når bestemte genmutasjoner hindrer disse cellene i videre utvikling. Genmutasjonene forårsaker ikke hurtig og ukontrollert celledeling, men reduserer apoptose som gjør at cellene lever lenger. I tillegg bevarer kreftcellene noen grad av normal funksjon. Kroniske myelogene og lymfatiske leukemier kan derfor være vanskeligere å oppdage enn de akutte, og det kan ta lenger tid før man får symptomer. Heldigvis er de ikke hyppige blant barn og ungdom (Seth et al., 2015; Kreftregisteret, 2019b).

På bakgrunn av at de genmuterte cellene, kreftcellene, spres til hele kroppen med sirkulasjonssystemet, er det en fare for spredning til CNS. Dette kan skje ved at kreftcellene entrer cerebrospinalvæsken i hjernen og ryggmargen, blant annet via blod-hjernebarrieren (Lenk, Alsadeq, Schewe, 2020).

### **2.1.2 Lymfomer**

Lymfomer er en fellesbetegnelse på en heterogen gruppe av kreftsykdommer som oppstår i lymfesystemet (Kreftregisteret, 2019b). I 2018 var 12,1 % av alle tilfeller av barnekreft i Norge lymfomer (Kreftregisteret, 2019b), og de vanligste lymfomene blant barn og unge er Hodgkin lymfomer og Non-Hodgkin lymfomer (Iyver, 2013).

Hodgkin lymfomer oppstår vanligvis fra B-lymfocytter, og karakteriseres av tilstedeværelse av kreftcellene som kalles Reed-Sternberg-celler. Friske B-lymfocytter gjennomgår proliferasjon og en rekke muteringssteg før de utvikles til plasmaceller og hukommelsesceller (Kapatai & Murray, 2007). Celler med ugunstige mutasjoner i disse stegene er opphav til utvikling av kreftceller, Reed-Sternberg-celler, som i utgangspunktet skal gjennomgå apoptose. I stedet vil tilstedeværelsen av Reed-Sternberg-cellene aktivere en rekke signalmolekyler som blant annet cytokiner, kjemokiner og andre anti-apoptose-signaler i miljøet rundt, som favoriserer vekst og overlevelse av disse kreftcellene (Poppema, 2005; Kapatai et al., 2007). Hodgkin lymfomer utgjorde 15,4% av nye tilfeller av lymfomer blant barn i Norge i 2018 (Kreftregisteret, 2019b).

Basert på mer spesifikke egenskaper hos Reed-Sternberg-cellene, kan Hodgkin lymfomer deles inn i to hovedgrupper. Dette er klassiske Hodgkin lymfomer og nodulære lymfocyttrike Hodgkin lymfomer, der de klassiske Hodgkin lymfomene er vanligst i Norge blant barn og unge under 18 år (Helsedirektoratet, 2020a). Klassiske Hodgkin lymfomer kjennetegnes som Reed-Sternberg-celler med mutasjoner som reduserer affiniteten til antigen (Kapatai & Murray, 2007). Dette skyldes mangel på B-cellerreseptorer, som er avgjørende for at cellene skal kunne motta overlevelsestimuli fra antigen. Vanligvis vil Reed-Sternberg-celler uten B-cellerreseptorer øke apoptosestimuli av cellene, men ved samtidig tilstedeværelse av Epstein-Barr-virus vil de overleve (Kapatai & Murray, 2007). Epstein-Barr-virus er et allment herpesvirus blant mennesker, med en global infeksjonsrate på 95 %, som forblir i kroppen etter en

infeksjonsperiode. Viruset fører til en latent infeksjon av B-lymfocytter som kan bidra i utvikling av ulike sykdommer, deriblant kreft (Kerr, 2019). Viruset kan erstatte overlevelsesstimuliet som en B-cellereseptor hadde mottatt, og dermed hindre apoptosestimuli. Hvordan Epstein-Barr-negative Reed-Sternberg-celler uten B-cellereseptorer kan overleve, er noe usikkert i litteraturen (Poppema, 2005).

Nodulære lymfocyttrike Hodgkin lymfomer kjennetegnes som tilstedeværelse av lymfocytt-predominante kreftceller, en type Reed-Sternberg-celler, ofte kalt «popcorn-celler» som skyldes kjernens utseende (Tsai et al., 2007; Subhawong et al., 2012). Disse cellene er omringet av T-celler som er formet som rosetter, gruppering av celler som omkranser kreftcellene, i tillegg til B-celler (Piris et al., 2020; Hartmann et al., 2020). Avhengig av antall kreftceller og aktiverte B- og T-celler i miljøet rundt, kan nodulære lymfocyttrike Hodgkin lymfomer deles inn i flere sykdomsgrener.

Non-Hodgkin lymfomer har varierende sykdomsspektre, fra muterte umodne B- og T-celler, til svulster av modne og differensierte lymfocytter, og består derfor av mange ulike typer kreftsykdommer (Nogai, Dörken, Lenz, 2011). De kjennetegnes av ukontrollert vekst i lymfevev, der lokasjon og spredning varierer i stor grad (Helsedirektoratet, 2020a). De vanligste Non-Hodgkin lymfomene blant barn og unge i Norge er perifere B-celle Non-Hodgkin lymfomer inkludert Burkitt, perifere T-celle Non-Hodgkin lymfomer og lymfoblastiske lymfomer (Helsedirektoratet, 2020a). Non-Hodgkin lymfomer utgjorde 46% av nye tilfeller av lymfomer blant barn og unge i Norge i 2018, hvorav perifere B-celle Non-Hodgkin lymfomer inkludert Burkitt utgjorde halvparten av tilfellene (Kreftregisteret, 2019b).

### **2.1.3 Svulster i sentralnervesystemet**

I diagnosegruppen med svulster i CNS inngår alle svulster i hjernen og i ryggmargen. Dette er en heterogen gruppe med solide svulster, som til sammen utgjorde 26,1% av alle barnekrefttilfeller i Norge i 2018. Undergruppene er bestemt etter svulstens lokasjon i CNS, og etter hvilket vev den har utviklet seg fra (Kreftregisteret, 2019b).

Astrocytomer er undergruppen av svulster i CNS som hadde hyppigst forekomst blant barn og unge i Norge i 2018, på 21,3%. I denne gruppen inngår både lav- og høygradige astrocytomer, der de lavgradige er vanligst blant barn og unge (Kreftregisteret, 2019b). Disse er lavgradige gliomer, svulster med opphav fra gliaceller, som er støtteceller rundt nerver og blodårer i CNS (Chalil & Ramaswamy, 2016). Den vanligste typen er pilocytiske astrocytomer etterfulgt av diffuse, også kalt fibrillære, astrocytomer (Helsedirektoratet, 2020a). Pilocytiske astrocytomer oppstår oftest i lillehjernen, men kan også oppstå i andre steder i hjernen, i hjernestammen eller i ryggmargen (Sadighi & Slopis, 2013).

Gruppen med intrakraniale og intraspinale embryonale svulster forekommer nest hyppigst, med medullomastomer som den vanligste typen (Kreftregisteret, 2019b).

### **2.1.4 Øvrige kreftsvulster**

Etter leukemier, lymfomer og svulster i sentralnervesystemet, følger en rekke ulike grupper av kreftdiagnoser med vesentlig lavere hyppighet blant barn og unge i Norge. Disse er stort sett solide svulster, som alle er lokalisert utenfor CNS. Dette er gruppene med bløtvevssarkomer, germinalcellesvulster og andre maligne epiteliale svulster inkludert malignt melanom (føflekkreft). Hver av disse utgjorde 5-6% av nye barnekrefttilfeller i Norge i 2018. Enda sjeldnere var tilfeller av maligne bensvulster, nyresvulster og nevroblastomer, som utgjorde 3-4 % hver (Kreftregisteret, 2019b).

## **2.2 Behandling av barnekreft**

Utviklingen av kreftbehandling frem til i dag, har bidratt til en samlet fem års overlevelse på 85% for alle kreftdiagnoser blant barn og ungdom i Norge under 18 år. Behandlingsregimene kan innebære en sammensetning av kirurgi, strålebehandling, kjemoterapeutisk behandling, stamcelletransplantasjon og anti-inflammatoriske steroider, som i stor grad avhenger av kreftdiagnose og lokasjon, men også alder og alvorlighetsgrad (Kreftregisteret, 2019b).

I behandling av barnekreft inngår kombinasjoner av kjemoterapi svært ofte som en del av et behandlingsregime (Sassen, Zwaan, Van der Sluis, Mathot, 2020). Dette er medisiner som brukes for å svekke eller drepe kreftceller, også kalt «cellegift». For enkelte kreftdiagnoser består behandlingsregimer av kjemoterapi alene. Dog benyttes behandlingen også for å redusere, utsette eller erstatte andre behandlingsalternativer, som blant annet strålebehandling. De siste årene har det blitt et økt fokus på å redusere strålebehandlingen, spesielt hos barn, som følge av alvorlige senskader (Helsedirektoratet, 2020a). Vanlige typer av kjemoterapeutisk behandling av barnekreft er vinka-alkaloider (vinkristin og vinblastin), platinaderivater (cisplatin, carboplatin og oxaliplatin), antracykliner (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin) og taksaner (docetaxel og paclitaxel) (ICLGG, 2006: NOPHO, 2011: NOPHO, 2020). I tillegg gis kortikosteroider som deksametason og prednisolon, for deres anti-inflammatoriske effekt (Helsedirektoratet, 2020a).

### **2.2.1 Leukemier**

Leukemiene var blant kreftdiagnosene med dårligst prognoser blant barn i Norge på 60-tallet, med fem års overlevelse på kun noen få prosent. I løpet av de følgende 50 årene økte fem års overlevelse til over 80%, som i dag nesten er 88 % (Kreftregisteret, 2019b). Behandling av leukemier i dag avhenger av resultater fra vevsprøver fra blod, benmarg og spinalvæske. Som oftest består behandlingsregimene av kjemoterapeutisk behandling alene, som også støttes av stråleterapi ved CNS-infiltrering (Helsedirektoratet, 2020a).

I Norge følges nordiske retningslinjer vedtatt av NOPHO (Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi) i behandling av leukemi blant barn og unge, som i



hovedsak består av kjemoterapeutisk behandling alene (Helsedirektoratet, 2020a: NOPHO, 2020). Her inngår NOPHO-ALL-2008-protokollen for behandling av ALL hos barn og unge i alderen 1-18 år. En ny protokoll (A2G) som bygger på tidligere NOPHO-protokoller er under utarbeidelse, og skal benyttes i Norge fra 2020 (Helsedirektoratet, 2020a). NOPHO-ALL-2008- protokollen har en induksjonsfase som består av et kortikostereoid, ofte prednisolon eller deksametason, i tillegg til vinkristin, doxorubicin, PEG-asparaginase, 6-merkatopurine, samt forebyggende intratekal behandling med metotreksat mot CNS-innvolvering (NOPHO, 2011). Den intratekale behandlingen med kjemoterapi direkte i cerebrospinalvæsken gis ofte i forbindelse med spinalpunksjon for å undersøke allerede spredning til CNS (Helsedirektoratet, 2020a). Risikonivå og type ALL (T eller B-cellet) avgjør dose og disponering av behandlingen (NOPHO, 2011).

I retningslinjene til NOPHO inngår NOPHO-DBH-AML-2012-protokollen, som brukes i behandling av AML hos barn og unge i alderen 1-18 år (Helsedirektoratet, 2020a: NOPHO, 2020). Protokollen har en induksjonsfase som består av antracykliner, cytarabin, etoposid, samt intratekal metotreksat som forebyggende CNS-innvolvering som ved ALL (NOPHO, 2013: Helsedirektoratet, 2020a).

### **2.2.2 Lymfomer**

Lymfomene er blant kreftdiagnosene blant barn og unge som har oppnådd de beste prognosene, med fem års overlevelse på 100% og ca. 90% for henholdsvis Hodgkin og Non-Hodgkin lymfomer. Behandlingsregimene består av kjemoterapeutisk behandling for både Hodgkin og Non-Hodgkin lymfomene. Noen av undergruppene av lymfomer behandles fortsatt med stråling, som i hovedsak er Hodgkin lymfomer (Kreftregisteret, 2019b).

Behandling av lymfomer blant barn i Norge følger også NOPHO sine retningslinjer. Barn og unge i alderen 0-18 år med Hodgkin lymfomer behandles etter Net-PHL-C2-protokollen (NOPHO, 2020). I behandling av klassiske Hodgkin lymfomer blir ofte behandlingsregimer som består av vinkristin, etoposid, doksorubicin, i tillegg til prednisolon brukt, samt også cyklofosamid og dakarbacin. I behandling av nodulære lymfocyttrike Hodgkin lymfomer blir ofte behandling med doksorubicin, bleomycin, vinblastin og dakarbacin brukt (Helsedirektoratet, 2020a).

På bakgrunn av at non-Hodgkin lymfomer har så mange undergrupper av kreftdiagnoser, behandles disse etter egne spesifikke protokoller. Perifere B-celle Non-Hodgkin lymfomer, perifere T-celle Non-Hodgkin lymfomer og lymfoblastiske lymfomer behandles i Norge etter gjeldende protokoller som er utarbeidet av NOPHO-lymfomgruppen. Alle disse protokollene innebærer kjemoterapeutisk behandling, som overordnet består av vinkristin, doksorubicin, metotreksat og cytarabin, i tillegg til deksametason og/eller prednisolon. Lymfoblastiske lymfomer behandles også med asparaginase (Helsedirektoratet, 2020a).

### **2.2.3 Svulster i sentralnervesystemet**

Behandling av astrocytomer har ført til en samlet fem års overlevelse på 82%, og en samlet ti års overlevelse på 80%. De lavgradige gliomene har enda bedre prognoser, med en fem års overlevelse på over 90%, mens de høygradige har svært dårlige prognoser (Kreftregisteret, 2019b).

Ved behandling av solide svulster i CNS undersøkes det først om reseksjon av svulsten er mulig, med et ønske om total reseksjon da dette er den største prognosefaktoren. Kirurgi er førstelinjebehandling, men avhenger i stor grad av lokasjon og størrelse på svulsten (Helsedirektoratet, 2020a). Etter kirurgisk behandling overvåkes svulstområdet med billedtaking i håp om remisjon, men også for vurdering av eventuell tilleggsbehandling med kjemoterapi eller strålebehandling (Bonfield et al., 2015: Helsedirektoratet, 2020a).

Dersom førstelinjebehandling ikke holder i behandling av astrocytomer, gis ofte kjemoterapeutisk behandling. Da har SIOP-LGG 2004-protokollen blitt benyttet i Norge. Det har nylig blitt utformet en ny protokoll (LOGGIC) som skal benyttes i Norge fra 2020 (Helsedirektoratet, 2020a). I SIOP-LGG-2004-protokollen tilbys kjemoterapeutisk behandling med vinkristin, carboplatin og etoposid (ICLGG, 2006). De siste årene har det blitt et økt fokus på å heller tilby kjemoterapi, for å skjerme mot senskader etter strålebehandling (Chalil & Ramaswamy, 2016). Kjemoterapeutisk behandling benyttes også med formål om å utsette strålebehandlingen, spesielt hos små barn (ICLGG, 2006).

#### **2.2.4 Øvrige kreftsvulster**

For nesten alle typer av solide svulster utenfor CNS, er også kirurgi en vesentlig del av behandlingen, ofte med tilleggsbehandling med stråleterapi og/eller kjemoterapeutisk behandling (Helsedirektoratet, 2020a). Unntakene er maligne melanomer (føflekkreft) som ofte kun behandles med kirurgi, og retinoblastom som ofte kun behandles med kjemoterapeutisk behandling (Kreftregisteret, 2019b). Ved midtlinjesvulster, som nyresvulst (Wilms tumor), er det ofte behov for alle tre behandlingstypene (Helsedirektoratet, 2020a).

### **2.3 Helsen til barnekreftoverlevende i årene etter behandling**

I Norge har antall overlevende etter barne-og-ungdomskreft økt med over 1000 i perioden 2009-2018, med 5286 totalt registrert i 2018. Altså øker antall barnekreftoverlevende, samtidig som de lever lenger (Kreftregisteret, 2019b).

I følge Helsedirektoratet (2020b) kan over halvparten av langtidsoverlevende etter barnekreft utvikle én eller flere seneffekter relatert til kreftsykdom og behandling, der hovedårsaken til dette er eksponering av intensiv behandling i en aldersperiode der vekst og utvikling av kroppen er stor. I hvilken grad behandlingsregimene er trygge og effektive, avhenger av eksponeringen i kroppen. Eksponeringen bør være innenfor det terapeutiske vinduet, som betyr tilstrekkelig høy eksponering til å gi ønsket behandlingseffekt, men samtidig under nivåer som resulterer i uønskede seneffekter i etterkant (Sassen, Zwaan, Sluis & Mathot, 2020). I midlertid viser det seg at barnekreftoverlevende kan lide av seneffekter som påvirker deres helse på flere områder. Tidligere studier har funnet at barnekreftoverlevende kan ha psykiske, kognitive, sosiale og fysiske utfordringer i årene etter endt behandling (Robinson et al. 2014; Phelan et al. 2020). Barnekreftoverlevende kan oppleve en følelse av utmattelse som kan virke trettende og påvirke funksjon i hverdagen, som ikke forsvinner ved hvile (De Lima, 2018). NCCN definerer kreftrelatert utmattelse som en stressende, vedvarende, subjektiv følelse av fysisk, følelsesmessig eller kognitiv utmattelse, relatert til kreft eller kreftbehandling, som ikke er i sammenheng med nylig aktivitet, og som forstyrrer vanlig funksjon (NCCN, 2018). Dessuten kan overlevende med tidligere forskjellige kreftdiagnoser lide av kronisk langvarig kreftrelatert utmattelse, som kan vedvare opp til 30 år etter at kreftdiagnosen ble kjent (Thong, Van Noorden, Steindorf, Arndt, 2020). Faktorer som disse kan være avgjørende for livskvaliteten til barnekreftoverlevende (Helsedirektoratet, 2020b), og dessuten kan psykiske barrierer føre til blant annet redusert deltakelse i fysisk aktivitet (Antwi et al., 2019).

## 2.4 Muskelfunksjon

Muskelfunksjon kan defineres som evnen til å omgjøre kjemisk energi til mekanisk kraft, som gjør det mulig å skape kroppslig bevegelse (Frontera & Ochala, 2015). Muskelens evne til å kontrahere og utvikle kraft er avgjørende for å opprettholde positur og balanse, og dessuten for å klare å utføre dagligdagse aktiviteter (Degens, et al., 2009) og for å drive med fysisk trening (Christensen, Jones, Andersen, Daugaard, Roth, Hojman, 2014). Dette innebærer evnen til å utføre sykliske muskelkontraksjoner for å bevege kroppsmassen i sammensatte bevegelser, som ved gange og løping (Ross, Nigam, Wakeling, 2018).

Aktivering av skjelettmuskulatur styres fra CNS. Aksjonspotensialer sendes via motornevroner, som innerverer en gruppe av muskelceller som blir aktivert, også kalt en motorisk enhet. Styrken på muskelkontraksjonen styres også av CNS, ved regulering av frekvensen av aksjonspotensialer (Irving, 2017). Aktivering av en muskel eller muskelgruppe fører til en muskelkontraksjon som kan defineres som isometrisk, dynamisk konsektrisk eller dynamisk eksentrisk. En isometrisk muskelkontraksjon fører ikke til noen bevegelse av det aktuelle leddet, og kalles ofte statisk. Alternativt vil en dynamisk muskelkontraksjon skape bevegelse. Dynamisk konsentrisk muskelkontraksjon vil føre til en forkorting av muskelen under kraftutviklingen, i motsetning til ved en eksentrisk kontraksjon da muskelen forlenges. Dynamiske bevegelser med konstant vinkelhastighet i leddet kalles isokinetiske, og brukes ofte kun i laboratoriesammenheng da de er unaturlige i menneskelige bevegelsesmønstre som ofte består av akselerasjon og bremsing (Frontera et al., 2015). Hvor stor kraftutviklingen i en muskelkontraksjon er, avhenger i stor grad av muskelstørrelse, men også aktivering fra nervesystemet (Al-Majid & Waters, 2008).

Muskelstørrelsen bestemmes av muskelproteinbalansen, som er balansen mellom grad av proteinsyntese og proteinnedbryting i muskelcellene (Al-Majid et al., 2008; Hyatt et al., 2019). Redusert proteinsyntese kan være en følge av redusert transkripsjonsaktivitet, redusert tilgjengelige RNA i oppbygging av nye proteiner, eller redusert translasjonsaktivitet. Proteinnedbryting er en naturlig prosess som hele tiden foregår i muskelcellene, som fjerner ødelagte proteiner. Aktivering av ubikvitin-proteosom-systemet, calpain, caspase-3, eller økt autofagi kan øke proteinnedbrytingen (Hyatt et al., 2019). Muskelatrofi kan defineres som redusert muskelstørrelse som følge av tap av

organeller, cytoplasma eller proteiner i muskelcellene (Frontera & Ochala, 2015), som kan forekomme som følge av et skift i muskelproteinbalansen mot økt proteinnedbryting (Mukund & Subramaniam, 2020). Inaktivitet og oksidativt stress har vist å medføre mekanismer i skjelettmuskulatur som kan redusere proteinsyntese og øke proteinnedbryting, og dermed føre til økt atrofi (Al-Majid et al., 2008; Sorensen et al., 2016). Opprettholdelse av muskelmasse kan være avgjørende for livskvalitet ved at man evner å gjennomføre dagligdagse aktiviteter (Hyatt, Deminice, Yoshihara, Powers, 2019). Videre følger en beskrivelse av hvordan ulike typer av kjemoterapeutisk behandling kan påvirke friske muskel- og nerveceller.

### **2.4.3 Oksidativt stress**

En rekke typer av kjemoterapeutisk behandling fører til intracellulært oksidativt stress, som fører til ulike angrep på kreftceller med ønske om celledød (Gorrini et al., 2013; Sinha, 2020; Yang, et al., 2018). Dessverre kan friskt vev også bli skadet av disse mekanismene (Gilliam & St. Clair, 2011; Sorensen, et al., 2015).

Oksidativt stress oppstår som følge av økt intracellulær konsentrasjon av frie radikaler og reaktive oksygenmolekyler (ROS) (Mukund & Subramaniam, 2020), som er et resultat av ubalanse mellom generering av ROS og nedbryting via antioksidanter. ROS er produkter av normal energimetabolisme i elektrontransportkjeden i mitokondrier (Sosa, 2013; Sorensen, et al., 2015), med gunstige egenskaper via signalveier som regulerer celledeling og forsvar mot infeksjoner (Valko, et al., 2007; Kim, et al., 2019). Dog, er konsentrasjonen av ROS avgjørende for om egenskapene er fremmede eller ødeleggende i miljøet rundt. Under normale stabile tilstander, bidrar antioksidanter med enzymer som kontrollerer ROS, og beskytter mot intracellulære skader ved økt ROS. Ved høyere konsentrasjoner, reduseres disse beskyttende egenskapene (Yang, et al., 2018; Kim et al., 2019), og økt ROS-produksjon kan ødelegge cellulære komponenter som blant annet DNA (Kim, Kim, Seo, 2019). Antracykliner og platinaderivater er blant typene av kjemoterapeutisk behandling som fører til høyest konsentrasjon av ROS, og som blant annet fører til ødeleggelse av DNA. Dette gjelder spesielt doksorubicin, daunorubicin og epirubicin, samt cisplatin, carboplatin og oxaliplatin (Conklin, 2004; Yang, et al., 2018). Ødeleggelse av DNA som følge av økt konsentrasjon av ROS, kan blant annet føre til overekspresjon av gener som kan føre til unormal cellevekst og

mulig tumorvekst (Gorrini, Harris, Mak, 2013), men også replikasjonsstress som følge av redusert enzymaktivitet, deriblant redusert DNA-polymerase-helikase-aktivitet og redusert replikasjonshastighet, eller direkte endring i DNA-oppbygningen i basepar, back-bone-tråd eller histone-pakkingen (Srinivas, Tan, Vellayappan, Jeyasekharan, 2019). Høye konsentrasjoner av ROS fremmer alvorlige celledødsprosesser og celledød (Gorrini, et al., 2013).

Som tidligere nevnt, er elektrontransportkjeden i mitokondriene kilde til produksjon av ROS (Bhat, et al., 2015). Under normale tilstander er elektrontransportkjeden ledd i regenerering av ATP, med lav produksjon av ROS. Dersom produksjonen av ROS overgår evnen til å regulere den, kan også mitokondriefunksjonen ødelegges. Dette kan skje ved ødeleggelse av mitokondrie-DNA, som reduserer ekspresjon av proteiner som er avgjørende for blant annet elektrontransportkjeden (Sorensen et al., 2016; Bhat et al., 2015). Doksorubicin kan føre til redusert mitokondriefunksjon ved å øke generering av ROS, og ved å redusere regenerering av ATP, da doksorubicin binder til seg elektronene i elektrontransportkjeden. Cisplatin og carboplatin kan føre til direkte ødeleggelse av mitokondrie-DNA, som koder for en rekke proteiner i cellulære komponenter i mitokondriene (Sorensen et al., 2016). I tillegg til direkte ødeleggelse av DNA, kan oksidativt stress også redusere proteinsyntese, som kan føre til atrofi (Mukund & Subramaniam, 2020). Skadene som endrer mitokondriefunksjon øker autofagistimuli i cellene, som bryter ned ødelagte proteiner og organeller i celler, og dessuten øker mitofagi-stimuli som bryter ned ødelagte mitokondrier. Autofagi fungerer under stabile forhold som kvalitetskontroll, og bidrar i opprettholdelse av normal cellefunksjon. Dog kan økt autofagi som følge av ROS-indusert mitokondriedysfunksjon føre til atrofi (Sena & Chandel, 2013).

#### **2.4.4 Kjemoterapi-indusert perifer nevropati (KIPN)**

Flere typer av kjemoterapeutisk behandling kan enten føre til apoptose av kreftceller, eller redusere celledelingen (Mora, 2016), som også ender med celledød. Disse mekanismene er avgjørende for effekten av behandlingen, men dessverre kan de også skade blant annet friske nerveceller.

Perifer nevropati er en godt dokumentert seneffekt etter kjemoterapeutisk behandling av kreft, og kalles derfor ofte kjemoterapi-indusert perifer nevropati (KIPN) (Staff, et al., 2017; Ewertz, et al., 2015). KIPN skyldes ødeleggelse i nerveceller i det perifere nervesystemet, som påvirker dets funksjon. Ulike mekanismer står bak disse ødeleggelsene som avhenger av hvilken type kjemoterapeutisk behandling som er gitt (Gilchrist, 2012). Godt kjente typer av kjemoterapeutisk behandling som kan føre til KIPN er vinka-alkaloider, taksaner og platinaderivater (Gilchrist, 2012; Carozzi, et al., 2015; Mora, et al., 2016; Taillibert, et al., 2016). Vinka-alkaloider, som vinkristin og vinblastin, og taksaner, som docetaxel, paclitaxel og cabazitaxel, er typer av kjemoterapi som binder seg til mikrotubuli i cytoskjelettet i nerveceller, og dermed hemmer dets funksjon. (Klute, et al., 2014; Malacrida, et al., 2019). Mer nøyaktig binder de seg til tubulin, et protein som mikrotubuli er bygget opp av. Videre kan henholdsvis vinka-alkaloidene ødelegge sammensetningen av mikrotubuli som fremmer apoptose av cellene, og taksaner hemme mitose (Malacrida, et al., 2019). Platinaderivater, som cisplatin, carboplatin og oxaliplatin, kan binde seg til de dorsale rotganglier i ryggmargen og føre til apoptose av disse nervecellene. I tillegg kan de føre til strukturelle endringer i DNA (Carozzi & Chiorazzi, 2015). På bakgrunn av at KIPN er en godt kjent seneffekt etter kjemoterapeutisk behandling, har noen studier undersøkt nervefunksjonen til barnekreftoverlevende. Jain et al. (2014) fant at 34% av barnekreftoverlevende (5-18 år) med tidligere ALL hadde perifer nevropati målt med EMG og Total Neuropathy score (TNS), 3 år etter endt behandling. I tillegg fant Ramchandren et al. (2009) at 30% av barnekreftoverlevende (8-18 år) hadde perifer nevropati målt med EMG, og hele 100% målt med TNS, 7,5 år etter endt behandling. Felles for disse studiene var at de inkluderte barnekreftoverlevende som kun hadde fått kjemoterapeutisk behandling, og at de fant aksonal perifer nevropati i peroneusnerven, som følge av redusert amplitude målt med EMG. Dog fant ingen av studiene noen sammenheng mellom kumulativ dose av vinkristin og grad av nevropati. De diskuterer at dette kan skyldes at flere andre typer av kjemoterapeutisk behandling også inngår i



behandlingsregimer mot ALL, som blant annet platinaderivater. Varedi et al. (2018) fant at det var en sammenheng mellom grad av perifer nevropati og muskulær utholdenhet.

## ***2.5 Muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling***

Som tidligere nevnt er den eksisterende litteraturen som omhandler muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende i årene etter endt behandling svak. Blant studiene som har undersøkt dette, er det overordnet flest studier som har undersøkt muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende med tidligere ALL. Blant disse er Hovi et al. (1993) som fant at tidligere kvinnelige barnekreftoverlevende på 14-30 år hadde signifikant redusert maksimal styrke i kneekstensjon og muskulær utholdenhet, sammenlignet med kontroller, 7 år etter endt behandling i gjennomsnitt. Samme funn fant Ness et al. (2007) blant barnekreftoverlevende i alderen 19-60 år av begge kjønn, sammenlignet med referanseverdier, 24 år etter endt behandling i gjennomsnitt. Felles for disse studiene er at de diskuterer senefeffekter av strålebehandling i CNS som mulig årsak til redusert fysisk prestasjon. På den annen side fant Van Brussel et al. (2006) at maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon var signifikant redusert blant barnekreftoverlevende med tidligere ALL, som kun hadde fått kjemoterapeutisk behandling. De diskuterer blant annet økt atrofistimuli og redusert funksjon av perifere nerveceller som mulige mekanismer bak dette. Järvelä et al. (2010) fant at både muskulær utholdenhet på 30 s Sit-to-stand og hopp høyde på kontaktmatte var signifikant redusert blant barnekreftoverlevende i alderen 16-30 år. De diskuterte effekten av svært lavt aktivitetsnivå på redusert funksjon. Studien til Varedi et al. (2018) fant en sammenheng mellom signifikant redusert prestasjon på TUG og 6 minutters gange, og grad av nevropati målt med TNS.

Noen tidligere studier har også funnet redusert muskelfunksjon blant barnekreftoverlevende med tidligere lymfomer. Wogksch et al. (2019) fant at langtidsoverlevende (gjs. 36 år), som tidligere hadde hatt Hodgkin lymfomer, hadde redusert styrke i isokinetisk kneekstensjon, redusert muskelutholdenhet målt i distanse på 6 minutters gange og redusert fleksibilitet i m. hamstrings, sammenlignet med kontroller. Disse forskjellene var reduserte gjennomsnittstall for menn, men signifikante

for kvinnene. Samsvarende funn ble funnet av Ehrhardt et al. (2017), som fant redusert styrke i kneekstensjon, fleksibilitet, muskulær utholdenhet og mobilitet blant barnekreftoverlevende med tidligere Non-Hodgkin lymfomer, i alderen 20-58 år. I motsetning til Wogksch et al. (2019) og Ehrhardt et al. (2017), fant ikke De Lima et al. (2018) noen signifikant forskjell i maksimal isokinetisk kneekstensjon målt i maksimalt dreiemoment eller relativt dreiemoment, mellom langtidsoverlevende av Hodgkin lymfomer og kontroller. De fant heller ingen forskjell i muskeltykkelse til m. rectus femoris eller i muskelkvalitet.

Hoffmann et al. (2013) fant at også barnekreftoverlevende (gjs. 13,5 år) med forskjellige tidligere kreftdiagnoser presterte signifikant dårligere på test av maksimal isokinetisk kneekstensjon og muskulær utholdenhetstest, sammenlignet med kontroller. Dette gjaldt alle barnekreftoverlevende samlet. Fordelt på de ulike kreftdiagnosene fant de at barnekreftoverlevende med tidligere svulst i CNS, ben- eller bløtvev, presterte aller dårligst, og at gruppen med ALL og lymfomer presterte best. De fant også at det var en sammenheng mellom kirurgisk behandling og redusert prestasjon på testene. Videre diskuterer de at dette blant annet kan skyldes kirurgiske ødeleggelser i motoriske sentre i hjerne og ryggmarg, blant barnekreftoverlevende med tidligere svulst i CNS. Disse funnene ble støttet av Fernandez-Pineda et al. (2017) som fant at 78 % av barnekreftoverlevende i deres studie hadde komplikasjoner i muskelskjelettsystemet. De fant også at det var en signifikant sammenheng mellom svulst eller amputasjon i underekstremiteten og redusert fysisk form.

## **3. Metode**

### **3.1 Studiedesign og kontekst**

Dette masterprosjektet ble gjennomført som en del av en større tverrsnittstudie «Physical activity and fitness among childhood cancer survivors» (PACCS) del 2, som er en kartleggingsstudie som undersøker om det er en forskjell i fysisk form mellom barnekreftoverlevende og alders- og kjønnsmatchede kontroller. Barnekreftoverlevende og kontroller gjennomførte et testbatteri bestående av ulike målinger og fysiske tester ved Norges idrettshøgskole (NIH), samt nevrologiske tester ved Ullevål sykehus, i perioden februar 2019 til februar 2020. Deres fysiske form ble testet som kondisjon og muskelstyrke. Dette masterprosjektet omhandlet fysisk form målt som muskelstyrke.

### **3.2 Forskningsetiske prinsipper**

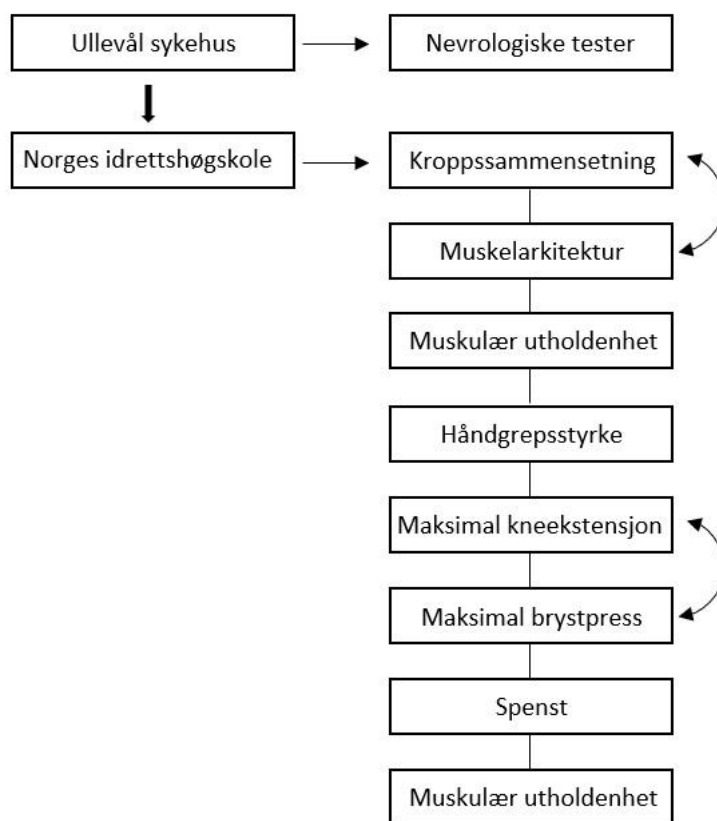
Prosjektet ble gjennomført med godkjenning fra Regional Etisk Komité (vedlegg 1) og Personvernombud (vedlegg 2). Foresatte og deltakere mottok informasjonsskriv om prosjektet i forkant (vedlegg 3, vedlegg 4, vedlegg 5). Foresatte skrev under på samtykkeskjema om deltakelse (vedlegg 6).

### **3.3 Utvalget**

Barnekreftoverlevende som ble inkludert i dette prosjektet var deltakere som tidligere hadde deltatt i PACCS del 1 (kartlegging av fysisk aktivitet), i alderen 9-16 år. Inkluderingskriterier var at det måtte være minst 6 måneder siden de deltok i del 1, og at deltakerne var under 19 år gamle. Disse fikk forespørsel om deltakelse i PACCS del 2 av oppfølgingslege på Rikshospitalet. Friske alders- og kjønnsmatchede barn og ungdom, som var venn eller søsken av barnekreftoverlevende, fungerte som kontroller. Prosjektet inkluderte norske deltakere av begge kjønn.

### 3.4 Testdagen

På testdagen gjennomførte hvert test-par nevrologiske tester ved Nevrofysiologisk laboratorium på Ullevål sykehus. Deretter gjennomførte de et testbatteri bestående av ulike kroppsmålinger og funksjonelle tester på NIH (**Figur 1**). Her ble det først gjennomført måling av kroppssammensetning og muskelarkitektur, etterfulgt av test av muskulær utholdenhet, håndgrepsstyrke, maksimal styrke i brystpress og i kneekstensjon, spenst og muskulær utholdenhet igjen. Av praktiske årsaker var rekkefølgen på måling av kroppssammensetning og muskelarkitektur, og test av isometrisk styrke i brystpress og i kneekstensjon, tilfeldig. Deltakerne hadde mottatt skriftlig beskjed om å unngå fysisk anstrengende aktivitet dagen før test-dagen.



**Figur 1:** Oversikt over rekkefølgen på testene som ble gjennomført på testdagen. De krummede pilene viser hvilke tester som hadde tilfeldig testrekkefølge.

### **3.5 *Nevrologiske tester på Ullevål sykehus***

Nevrologisk funksjon ble undersøkt med et testbatteri av flere ulike undersøkelser. Dette var spørreskjema, Toronto Klinisk Nevropatisk Skår (test av symptomer, samt sensoriske og motoriske reflekser), gradering av smerte, termotest, og EMG-undersøkelser av armer og bein. Resultatene på disse undersøkelsene ble vurdert til en sammenslått, felles skår for hver deltaker, som beskrev grad av nevropati.

### **3.6 *Kalibrering av testutstyr på NIH***

#### **3.6.1 Styrkeapparat**

Styrkeapparatet som ble brukt til testing av maksimal isometrisk styrke, ble kontrollert før hver testdag. Styrkebenken (GYM2000, Vikersund, NOR) ble satt på høykant slik at loddet hang fritt ned, og veiecella (U2A 200 Hottinger Baldwin Mestechnik, Darmstadt, Germany) ble nullstilt i software etter at tau til oppheng av vektskive var montert. Veiecella ble så belastet med en kjent vekt av typen Eleiko IWF Weightlifting Training Discs (Eleiko AS, Norge) på 20 kg, og måleriktigheten ble sjekket. Vekta ble justert i software ved avvik på mer enn 200 gram.

#### **3.6.2 Kraftplattform**

Kraftplattformen (Biomekanikk AS, Oslo, Norge) som ble brukt til testing av spenst ble kontrollert før hver testdag, ved å belaste den med en kjent vekt. En vektskive av typen Eleiko IWF Weightlifting Training Discs (Eleiko AS, Norge) på 20 kg ble lagt midt på kraftplattformen, og vekten ble målt for å kontrollere måleriktighet. Avvik på mer enn 200 gram ble notert.

### **3.7 Testprotokoller på NIH**

#### **3.7.1 Kroppssammensetning**

Høyde og vekt ble målt med henholdsvis stadiometer (SECA 217 GmbH & co, Tyskland) og vektmåler (SECA 876 GmbH & co, Tyskland), med lett bekledding og uten sko, til nærmeste 0,1 kg og 0,1 cm. BMI ble kalkulert som  $\text{kg}/\text{h}^2$ .

Kroppssammensetning ble målt med dual energy X-ray absorptiometry (Lunar iDXA GE Healthcare, Madison, Wisconsin, USA). Utstyret var kalibrert etter prosedyre angitt av leverandøren på forhånd. Deltakerne lå i ro på ryggen med ansiktet vendt opp, innenfor scannefeltet under hele scanningen. Klær med metall eller andre forstyrrende elementer ble fjernet. Dataene ble lagret i tilhørende software (enCore Software Version 14.10.022).

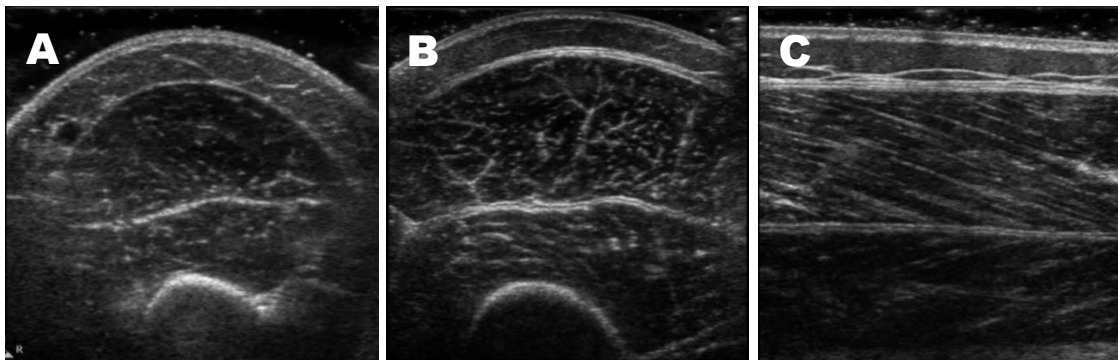
#### **3.7.2 Muskelarkitektur**

Muskeltykkelse av m. biceps brachii og m. vastus lateralis, samt pennasjonsvinkel til m. vastus lateralis, ble målt i ultralydbilder tatt med B-mode ultralyd (HD11XE, Philips Ultrasound, Revision 2.0.3 Andover, MA, USA). Ultralydbildene ble tatt i området der muskelbuken antakelig er mest påvirket ved stimuli, og derfor antatt tykkest. Dette tilsvarer 1/3 av lengden av humerus fra lateral distal epikondyl, og 40% av lengden av femur fra lateral distal epikondyl. Lengden av humerus og femur ble målt med målebånd i stående posisjon. Overarmen og låret ble palpert da avstanden fra henholdsvis tuberculum majus til den laterale epikondyl på humerus og fra trochanter major til den laterale epikondyl på femur, ble målt.

Målingen foregikk ved at deltaker lå avslappet på ryggen med ansiktet vendt opp, på en benk, med håndflaten vendt opp. Føttene ble fiksert i en standardisert stilling.

Måleområdet ble markert med et tusjmerke på huden på arm og lår. Ultralydbildene ble tatt på høyre side for alle deltakerne, men ble tatt på venstre ved eventuelle skader, sår eller arr på huden, eller ved endring av posisjonen til den aktuelle muskel. Kontaktgelé (Aquasonic 100 Ultrasound Transmission Gel) ble ført på ultralydproben (50mm, 5-12 MHz, HD11XE, Phillips, Bothel, WA, USA) og på huden ved tusjmerket. Det ble sørget for at nok kontaktgelé ble påført mellom proben og huden, slik at klare bilder kunne tas uten å komprimere muskelbuken. Proben ble plassert vinkelrett på lengden av

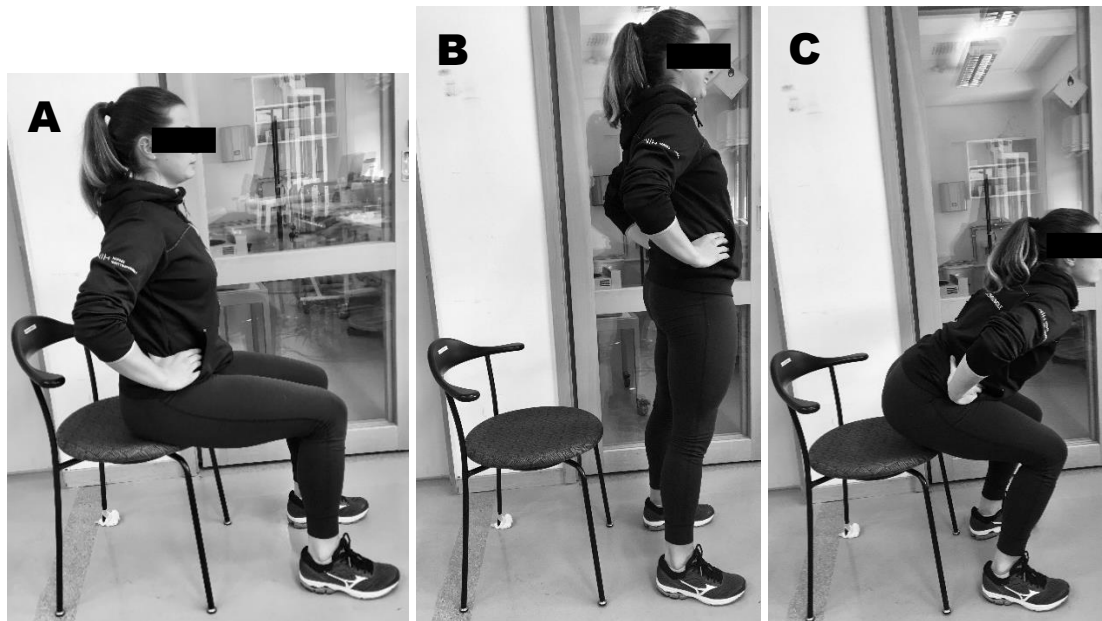
humerus og femur da bilder av muskeltykkelse ble tatt. Proben ble plassert parallelt med lengden av femur da bilde av pennasjonsvinkel ble tatt. Det ble sørget for at både den overfladiske og dype apenevrose til muskelen var tydelige i alle bildene, og at proben ble tiltet da bilde av pennasjonsvinkel ble tatt slik at også muskelfibrene ble tydelige (**Figur 2**). Det ble tatt 4-5 bilder av henholdsvis muskeltykkelse av m. biceps brachii, muskeltykkelse av m. vastus lateralis og pennasjonsvinkel til m. vastus lateralis.



**Figur 2:** Klare ultralydbilder med tydelige apenevroser til måling av muskeltykkelse til m. biceps brachii (A) og m. vastus lateralis (B), og av pennasjonsvinkel til m. vastus lateralis (C).

### 3.7.3 Muskulær utholdenhet

Muskulær utholdenhet ble testet med en Sit-to-stand-test, som ble gjennomført to ganger, med tilvenning som hensikt på første forsøk. Deltakerne touchet ned på en stol uten å sette seg helt ned, og reiste seg opp igjen, så mange ganger de kunne klare i løpet av ett minutt. Stolen hadde en setehøyde som tilsvarte omtrent  $90^\circ$  i kneleddet da deltakerne satt normalt på stolen (**Figur 3A**). En repetisjon var gyldig dersom knær og hofter var utstrakt i stående posisjon, og dersom bakdelen var nær stolsetet i sittende posisjon (**Figur 3B og C**). Resultatet fra det andre testforsøket ble brukt i analysene.

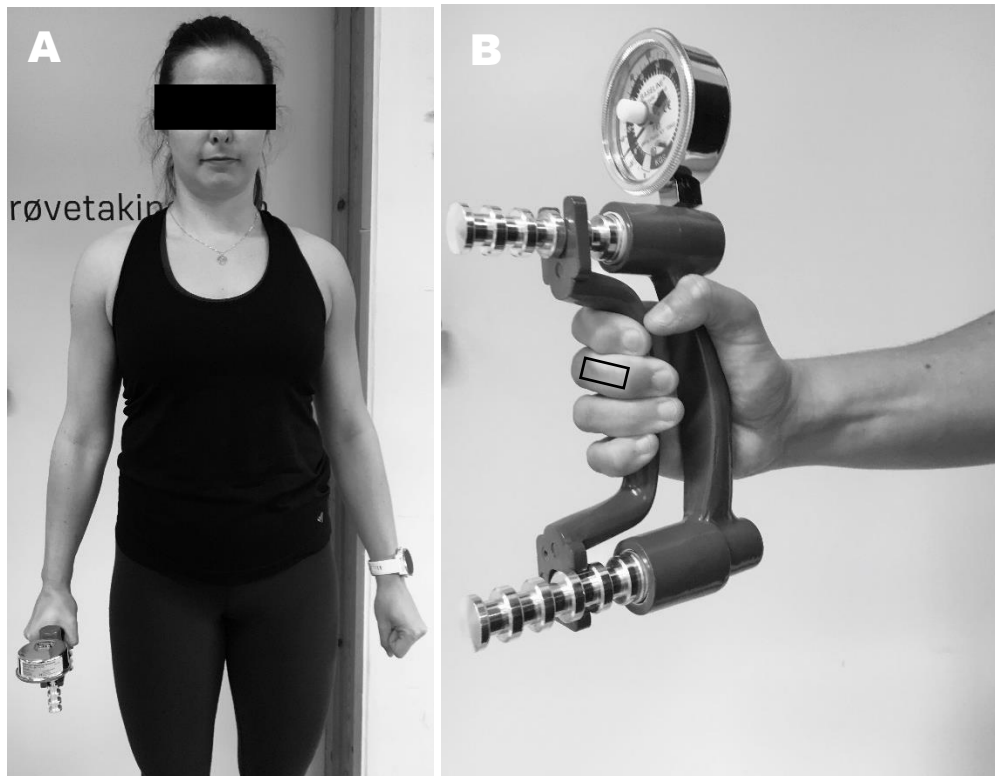


**Figur 3:** Bilder av utførelse av test av muskulær utholdenhet med Sit-to-stand-test. Valg av riktig setehøyde (A), samt stående (B) og sittende (C) posisjon under testen.

### 3.7.4 Håndgripsstyrke

Håndgripsstyrke ble målt med et hånddynamometer (Baseline Hydraulic Hand Dynamometer), som måler isometrisk kraft i kg. Deltakerne stod oppreist, og holdt dynamometeret med strak arm, rett ned, litt ut fra kroppen under testen (**Figur 4A**). Det ble kontrollert at midtre falang i langfinger krysset midt over den isometriske stangen på dynamometeret. Grepstrinnet kunne justeres til fem ulike trinn for å sørge for dette. Deltakerne fikk instruksjon om å klemme maksimalt rundt grepet på dynamometeret i et par sekunder. Det ble gjennomført tre testforsøk på hver hånd, med et par sekunder pause mellom forsøkene. Det beste resultatet fra tre forsøk ble benyttet.





**Figur 4:** *Bilde av utførelse av test av håndgrepsstyrke (A), og av riktig grep rundt dynamometeret med midtre falang som krysser stanga i dynamometeret (B).*

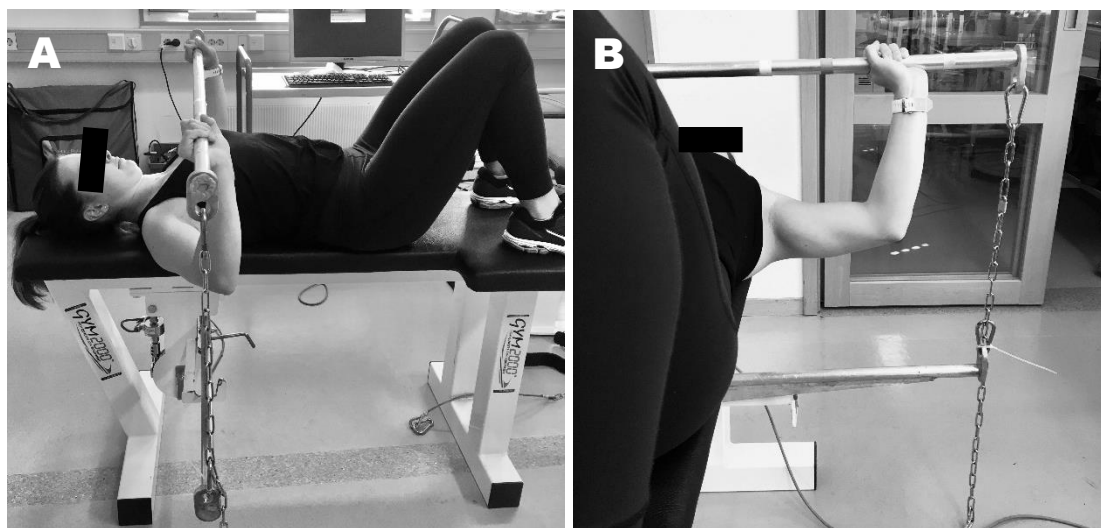
### 3.7.5 Maksimal isometrisk muskelstyrke

Maksimal isometrisk muskelstyrke i brystpress og kneekstensjon ble testet med et spesialdesignt styrkeapparat for barn (GYM2000, Vikersund, NOR), som måler draget i en kraftwire i antall kg. Som oppvarming løp deltakerne i 7-10 min på en tredemølle, på gradvis stigende belastning regulert av deltakeren selv.

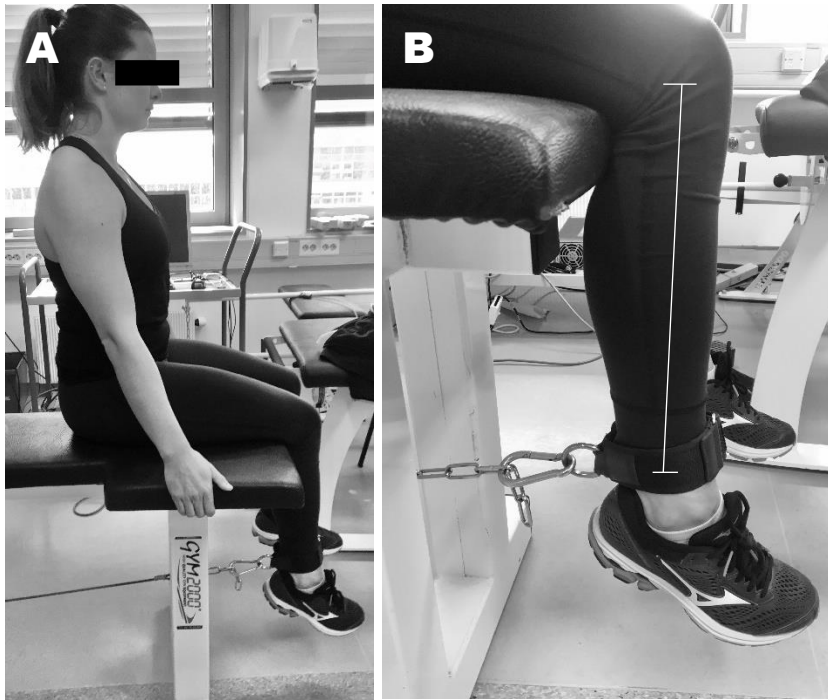
Ved testing av maksimal isometrisk styrke i brystpress, lå deltakeren på ryggen på en styrkebenk med knærne flektert slik at undersiden av føttene presset ned i benken (**Fig. 5A**). Vektstangen var bundet i hver ende til en annen vektstang plassert under benken med to kjettingtråder, som var fastbundet i en kraftwire. Da deltakerne holdt vektstangen vertikalt rett opp, ble det kontrollert at grepsbredden tilsvarte omtrent  $90^\circ$  i albueledd (**Fig. 5B**). Vektstangen hadde merker av ulike farger langs stangen, som gjorde det lettere å standardisere grepsbredden. Det ble også kontrollert at albueledd var i omtrent lik høyde som skulderledd. Kjettingtrådene mellom vektstengene var justerbare, slik at avstanden kunne endres (**Fig. 5B**). Vektstangen krysset vinkelrett over kroppens linjeakse omtrent over albueledd. Før hvert testforsøk ble vektstangen løftet slik at kjettingtrådene ble strammet opp, for å bevare en isometrisk start på testen. Fem

sekunder med kraftdata ble tatt opp under hvert testforsøk, og deltakerne ble instruert til å presse maksimalt rett opp. Det ble gjennomført minst tre testforsøk, men flere dersom det tredje var det beste eller hvis utførelsen ikke var riktig.

Under testing av maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon, satt deltakerne på enden av styrkebenken med bakside lår godt oppå benken, slik at bakside legg berørte fremsiden av benkekanten. De ble instruert til å sitte med strak rygg, og med håndgrep i begge sider av styrkebenken (**Fig. 6A**). Testen ble kun gjennomført på et bein. Rundt ankelen ble det bundet fast en muffe, rett over malleolene, som var koblet til kraftwiren med en justerbar kjettingtråd. Lengden på kjettingtråden ble endret slik at omtrent 90° i kneleddet ble oppnådd når kjettingtråden ble strammet. I denne posisjonen ble lengden fra den laterale tibiale kondyl til punktet der draget fra wiren traff tibia målt med målebånd. (**Fig. 6B**). For å bevare isometrisk start på testen, kontraherte deltakerne låret litt, slik at kjettingtråden ble stram. Deretter startet kraftopptak i software, og deltakerne var instruert til å presse foten maksimalt, rett frem, sammenhengende i fem sekunder. Det ble gjennomført minst tre testforsøk, til maksimal kraft var nådd.



**Figur 5:** Bilde av utførelse av maksimal isometrisk styrke i brystpress (A), med 90° vinkel og riktig høyde i albueledd (B). Vinkel i albueledd er litt for stor i Fig.5B.



**Figur 6:** Bilde av utførelse av maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon (A) og måling av lengden fra lateral epikondyl til draget fra wiren på tibia målt med målebånd (B).

### 3.7.6 Spenst

Hopp høyde i svikhopp ble målt med en kraftplattform (FP4, Hur Lab Oy, Tampere, Finland). Et svikhopp ble gjennomført med hendene plassert på hoftene, en skulderbreddes avstand mellom føttene ved sats og landing, og med strake bein i svevet (**Fig.7**). Deltakerne fikk muntlig og visuell beskrivelse av utførelsen av et svikhopp fra testleder, og gjennomførte et par hopp på bakken som øvelse før testen. De fikk først beskjed om å stå i ro midt på kraftplattformen da vekten deres ble målt. Deretter telte testleder til tre, og deltakerne utførte et svikhopp. Deltakerne gjennomførte minst tre svikhopp, til hopp høyden ikke lenger økte, med et par sekunder pause mellom hvert hopp.



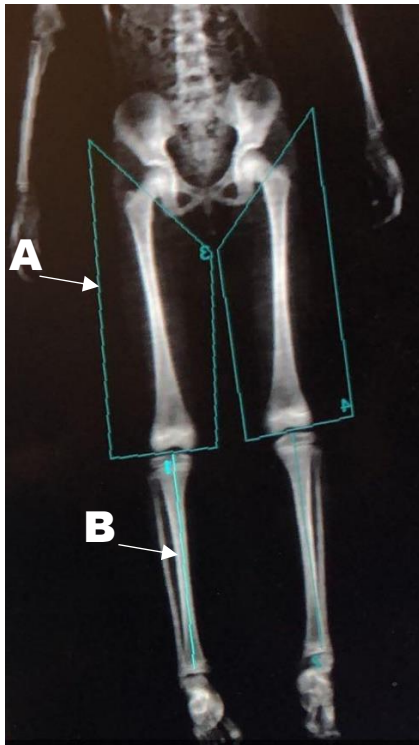
**Figur 7:** Bilder av utførelse av svikhopp på kraftplattform.

### 3.8 Databearbeiding og analyser

#### 3.8.1 Kroppssammensetning

Skanning av helkropp, med skiller mellom de ulike kroppsdelene (**Figur 8**), gav verdier for fettmasse og fett- og beinfri masse i hele kroppen, samt for bryst og armer, i tillegg til fett- og beinfri masse i lår. Legglengden ble målt anterior på tibia fra den proksimale til den distale leddoverflate, i software (enCore Software Version 14.10.022), for alle deltakerne (**Figur 8B**).

I analysene ble verdiene for masse i bryst og armer lagt sammen som verdier for overkropp, og låret med størst fett- og beinfri masse ble brukt.



**Figur 8:** Skanningsbilde med grenser for muskelmasse i lår (A) og lengde av legg til beregning av dreiemoment i kneekstensjon (B), fra analyse av DXA-skann.

### 3.8.2 Muskelarkitektur

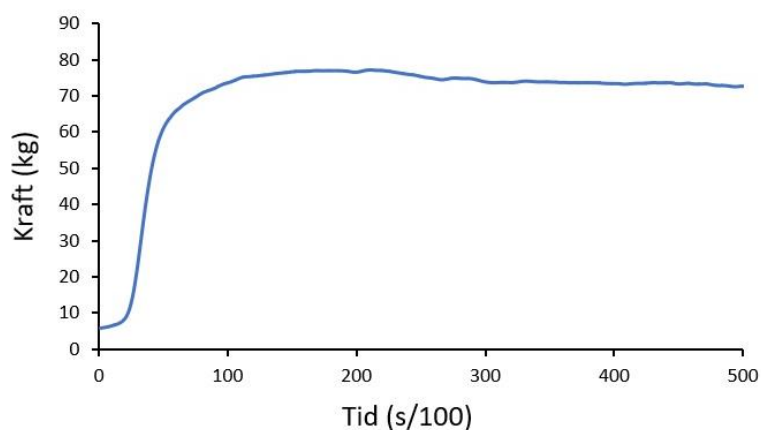
Alle ultralydbildene ble åpnet i software ImageJ (Java, National Institutes of Health USA & LOCI, 1997) eller Fiji ImageJ (Java, National Institutes of Health USA & LOCI, 2007) og vurdert. De tre klareste bildene av muskeltykkelse av m. biceps brachii og m. vastus lateralis, samt av pennasjonsvinkel til m. vastus lateralis, fra hver deltaker, ble brukt i analysene (vedlegg 7). Analysene av muskelarkitektur ble gjort av en person.

### 3.8.3 Maksimal isometrisk muskelstyrke

Under hvert testforsøk ble fem sekunder med kraftdata fra wiren tatt opp, med en frekvens på 100 Hz, i tilhørende software (MVC opptak og analyse Siri 2 version). Kraftdata fra testforsøkene til hver deltaker ble lagret i to Excel-filer (Microsoft Office Excel, 2012), en med forsøkene fra test av maksimal isometrisk brystpress og en med forsøkene fra test av maksimal isometrisk kneekstensjon. Disse ble åpnet og inspisert for anormalitet. Deretter ble det laget en grafisk fremstilling av kraftdataene, med kraftforløpet i forhold til tiden, med alle testforsøkene til hver av testene (**Figur 9**).

Høyest oppnådde kraft i hvert testforsøk ble registrert og automatisk oppført øverst i Excel-filen da kraftdata ble lagret. Disse ble vurdert og sett i forhold til kraftforløpet i den grafiske fremstillingen. Kriterier for et gyldig testforsøk innebar en avflatning av kraftkurven ved høyest oppnådd kraft, uten systematiske svingninger i kraftforløpet. Dersom høyest oppnådde kraft i et testforsøk ble vurdert som ugyldig, ble gjennomsnittet av en svingning gjeldende, som høyest oppnådde kraft for dette testforsøket.

Forholdet mellom legglengden målt med målebånd og DXA ble kalkulert for 20 deltakerne som hadde gjennomført begge målingene. Dette forholdet ble brukt til å kalkulere legglengden fra den tibiale kondyl til punktet der draget fra wiren treffer tibia, for resten av deltakerne.



**Figur 9:** Grafisk fremstilling av et gyldig testforsøk på test av maksimal isometrisk muskelstyrke.

### **3.8.4 Spenst**

Fem sekunder med kraftdata ble tatt opp under hvert testforsøk i tilhørende software (HUR Labs Force Platform Software Suite). Kroppsvekten ble kalkulert fra gjennomsnittet av den vertikale kraften, i løpet av fem sekunder da deltakerne stod stillestående på kraftplattformen. Software registrerte starten på svikthoppet når kraften falt under kroppsvekten. Slutten på hoppet var når deltakeren forlot kraftplattformen i satsen. Hopp høyde ble kalkulert i software med utgangspunkt i satshastigheten i hvert hopp, nærmere bestemt av integralet av kraften i satsen. Maksimal og gjennomsnittlig effekt (power) ble brukt fra det høyeste hoppet. Det ble valgt svikthopp som hopptype i software, slik at kraftforløpet til hvert svikthopp ble vurdert. Dersom ikke software kunne gjenkjenne kraftforløpet til et svikthopp, ble ikke hoppet godkjent.

### **3.9 Overføring av data til REDCap**

Alle data ble overført til software REDCap (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, Nashville, TN, 2004) med to testledere til stede, for å kvalitetssikre overføringen av dataene. Grenseverdier for alle variablene var lagt inn i REDCap på forhånd, som også sikret riktig plotting av dataene.

Bakgrunnsinformasjon om kreftsykdom og type behandling ble overført til REDCap fra Rikshospitalet i Oslo. Grunnet svak dokumentasjon av type og dose av kjemoterapeutisk behandling, var ikke dette tilgjengelig informasjon.

Data fra nevrologiske tester som ble gjort på Ullevål, ble ikke ferdigstilt eller overført til REDCap grunnet følger av koronaepidemien, og var derfor ikke tilgjengelig til analyser i dette prosjektet.

### 3.10 Statistiske analyser

Rådata ble visuelt inspisert for anormalitet før plotting, og i den endelige Excel-fila (Windows Excel 2016, Microsoft Corporation, Washington, USA) hentet fra REDCap. Data ble overført til software IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Armonk, NY), og det ble undersøkt om de kontinuerlige variablene var normalfordelte. Mål på samling og spredning er presentert som gjennomsnitt og standardavvik i tabeller, om ikke annet er kommentert.

Forskjeller mellom barnekreftoverlevende og kontroller ble undersøkt med u-paret t-test, splittet på kjønn. På bakgrunn av at flere av kontrollene var søsken av barnekreftoverlevende med noe ulik alder, og at det var noen færre kontroller enn barnekreftoverlevende totalt, ble ikke paret t-test valgt.

Signifikansnivået ble satt til  $p \leq 0,05$ . Basert på tidligere undersøkelser på barnekreftoverlevende var det beregnet at for å finne en forskjell i muskelstyrke mellom barnekreftoverlevende og kontroller på 10%, med statistisk styrke på 80%, krevdes gruppestørrelser på 23 deltakere.

Sammenhenger mellom variabler for begge gruppene, splittet på kjønn, ble undersøkt med lineære korrelasjonsanalyser og Pearson's korrelasjonstest. Disse er grafisk fremstilt med individuelle datapunkter, best passende lineære linje med tilhørende funksjon. Mål på grad av sammenheng ( $r$ ), og signifikansnivået som var enten  $p \leq 0,05$  eller  $p \leq 0,01$ , er oppgitt i resultatdelen i tilhørende kapittel. Sammenhengene ble vurdert som svake ( $r < 0,45$ ), moderate ( $0,45 < r < 0,7$ ) eller sterke ( $r > 0,7$ ).

I korrelasjonsanalysene ble det kun inkludert deltakere med datapunkter fra begge variablene som ble undersøkt. Antall datapunkter som mangler er oppgitt.



## 4. Resultater

### 4.1 Karakteristikk av utvalget

Totalt ble 88 deltakere inkludert i dette prosjektet, og blant disse var 48 barnekreftoverlevende og 40 kontroller. Kjønnfordelingen i gruppen med barnekreftoverlevende var helt lik, men i gruppen med kontroller var den noe skjevfordelt med overvekt av jenter. Det var ingen signifikante forskjeller i alder, høyde, vekt eller BMI mellom barnekreftoverlevende og kontroller av samme kjønn ( $p > 0,05$ ) (**Tabell 1**). Dog var det noen marginale gjennomsnittlige forskjeller.

Deltakerne var i gjennomsnitt mellom 13 og 14 år gamle da de deltok i prosjektet, men gruppen med barnekreftoverlevende var omtrent et halvt år eldre enn kontrollene.

Blant guttene var barnekreftoverlevende i gjennomsnitt 3,3 kg tyngre enn kontrollene. Spredningen i vekt i gruppen med barnekreftoverlevende var større enn i kontrollgruppen, blant jentene.

Kontrollene hadde i gjennomsnitt nesten 1 lavere i BMI enn barnekreftoverlevende, hos begge kjønn. Tre barnekreftoverlevende hadde en BMI over 25, dette var en gutt og to jenter.

**Tabell 1:** Deskriptive data for barnekreftoverlevende og kontroller, fordelt på kjønn, presentert som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik.

	Jenter			Gutter		
	Barnekreftoverl.	Kontroller	<i>p-verdi</i>	Barnekreftoverl.	Kontroller	<i>p-verdi</i>
Deltakere, n (%)	24 (50)	24 (60)		24 (50)	16 (40)	
Alder (år)	13,6 $\pm$ 2,6	13,1 $\pm$ 2,8	0,51	13,8 $\pm$ 1,8	13,4 $\pm$ 2,2	0,51
Høyde (cm)	154,0 $\pm$ 11,7	156,7 $\pm$ 10,3	0,40	162,1 $\pm$ 13,6	161,4 $\pm$ 16,2	0,87
Vekt (kg)	46,9 $\pm$ 15,1	46,2 $\pm$ 9,0	0,85	52,6 $\pm$ 14,5	49,3 $\pm$ 14,9	0,50
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,4 $\pm$ 4,4	18,6 $\pm$ 2,1	0,47	19,6 $\pm$ 3,4	18,5 $\pm$ 2,9	0,27

Forkortelser. Barnekreftoverl.: Barnekreftoverlevende, BMI: Body mass index (kroppsmasseindeks).

\*Signifikant forskjell mellom samme kjønn i ulike grupper,  $p < 0,05$

Nesten halvparten (46%) av gruppen med barnekreftoverlevende var tidligere diagnostisert med leukemi (**Tabell 2**). Denne diagnosegruppen hadde hyppigst forekomst hos begge kjønn, med relativ lik kjønnsfordeling i forhold til antallet. Av disse 22 hadde 21 hatt ALL, men for én jente ble det ikke rapportert undergruppe av leukemi.

Vesentlig færre barnekreftoverlevende var tidligere diagnostisert med nyresvulst (17%), lymfomer (15%), og nevroblastomer og andre perifere nervecellesvulster (10%). I diagnosegruppen med nyresvulster hadde alle barnekreftoverlevende hatt nefroblastom (Wilms svulst), og dette var to flere gutter enn jenter. Blant de med tidligere lymfomer, hadde begge jentene hatt Hodgkin lymfom. Blant guttene hadde to hatt Hodgkin lymfom og tre hatt non-Hodgkin lymfom. I diagnosegruppen med nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster, hadde alle hatt nevroblastom. Diagnosegruppene med lavest hyppighet var maligne bensvulster (4%), bløtvevssarkomer (4%), retinoblastom (2%) og CNS-svulster (2%). Begge jentene med tidligere maligne bensvulster hadde hatt Ewing-sarkom, en med svulst i bekkenet og en i femur. Begge tilfellene av tidligere bløtvevssarkomer, en av hvert kjønn, var rhabdomyosarkom. Gutten som hadde hatt svulst i CNS hadde hatt astrocytom.

**Tabell 2:** Sykdomshistorikk i gruppen med barnekreftoverlevende med diagnosegrupper etter ICC3-inndeling, fordelt på kjønn og totalt. Viser antall barnekreftoverlevende med de ulike kreftdiagnosene.

Diagnosegrupper	Jenter (n)	Gutter (n)	Totalt (n)	Totalt (%)
Leukemi	12	10	22	46
Lymfom	2	5	7	15
CNS-svulster		1	1	2
Nevroblastom <sup>a</sup>	3	2	5	10
Retinoblastom	1		1	2
Nyresvulst	3	5	8	17
Maligne bensvulster	2		2	4
Bløtvevssarkomer	1	1	2	4
Alle diagnosegrupper	24	24	48	100

Forkortelser. CNS-svulster: svulster i sentralnervesystemet.

<sup>a</sup>Nevroblastom og andre perifere nervecellesvulster.

Blant de 22 barnekreftoverleverne som hadde hatt leukemi, var det kun tre gutter som hadde gjennomgått annen behandling enn kjemoterapi (**Tabell 3**). Disse hadde fått strålebehandling, med ukjent strålelokasjon, og to av dem hadde fått en kumulativ stråledose på 13,4 Gy og 12 Gy. I tillegg hadde disse to fått stamcelletransplantasjon. Stråledose er ukjent for den tredje gutten.

Blant de 26 barnekreftoverleverne som hadde hatt andre kreftdiagnoser enn leukemi, var det totalt 17 som hadde fått kirurgisk behandling, 14 som hadde fått strålebehandling og 4 som hadde fått stamcelletransplantasjon (**Tabell 3**). De 17 som hadde fått kirurgisk behandling var alle 5 med tidligere nevroblastom, alle 8 med tidligere nyresvulst, begge 2 med tidligere bløtvevssarkom, en med tidligere CNS-svulst og en med tidligere malign bensvulst. Kjønnfordelingen blant disse kommer frem i **Tabell 2**. Blant de 14 som hadde fått strålebehandling var det like mange jenter og gutter (**Tabell 3**). Av disse var det 4 med tidligere lymfomer, hvorav to jenter og en gutt hadde hatt Hodgkin lymfom, og en gutt hadde hatt non-Hodgkin lymfom. Disse hadde fått en gjennomsnittlig kumulativ stråledose på 21,9 Gy. Det var også to jenter og en gutt med tidligere nevroblastom som fikk strålebehandling, der alle tre hadde fått en kumulativ stråledose på 21 Gy. I tillegg var det 4 gutter med tidligere nyresvulst som hadde fått 20,85 Gy i gjennomsnitt (14,4-36). Til sist hadde også 3 jenter, en med tidligere bløtvevssarkom og 2 med tidligere bensvulst, fått 52,1 Gy i gjennomsnitt (41,4-70). De 4 som hadde fått stamcelletransplantasjon var to jenter og en gutt med tidligere nevroblastom, i tillegg til en gutt med tidligere non-Hodgkin lymfom.

Alle barnekreftoverleverne hadde fått kjemoterapeutisk behandling.

Antall år etter endt kreftbehandling var i gjennomsnitt mellom 6 og 8 år for alle barnekreftoverleverne.

**Tabell 3:** Behandlingshistorikk i gruppen med barnekreftoverlevende skilt mellom leukemier og andre diagnosegrupper, fordelt på kjønn. Viser antall barnekreftoverlevende med ulike behandlingstyper, samt kumulativ stråledose (Gy) (Gjennomsnitt og [min-maks]) og år etter endt behandling (Gjennomsnitt ± standardavvik).

	Jenter		Gutter	
	Leukemi	Andre diagnoser*	Leukemi	Andre diagnoser*
Barnekreftoverlevende	12	12	10	14
Kirurgi		8		9
Stamcelletransplantasjon		2	2	2
Strålebehandling		7	3	7
Kumulativ stråledose (Gy)		34 [19,8-70]	12,7 [12-13,4]	21,7 [14,4-36]
Kjemoterap. behandling	alle	alle	alle	alle
År etter endt behandling	7,1 ± 2,5	7,6 ± 3,2	7,2 ± 2,8	6,3 ± 3,8

Forkortelser. Kjemoterap. behandling: Kjemoterapeutisk behandling

\*Alle diagnosegrupper bortsett fra leukemi

## 4.2 Målinger

Det var ingen signifikante forskjeller i muskelarkitektur eller kroppssammensetning mellom barnekreftoverlevende og kontroller, av samme kjønn ( $p > 0,05$ ) (**Tabell 4**). Dog, var gjennomsnittstallene marginalt lavere hos barnekreftoverlevende blant jentene, mens de var marginalt høyere hos barnekreftoverlevende blant guttene.

**Tabell 4:** Oversikt over variabler som beskriver muskelarkitektur og kroppssammensetning for barnekreftoverlevende og kontroller, fordelt på kjønn. Presentert som gjennomsnitt ± standardavvik.

Målinger	Jenter			Gutter		
	Barnekreftoverl.	Kontroller	<i>p-verdi</i>	Barnekreftoverl.	Kontroller	<i>p-verdi</i>
<b>Muskelarkitektur</b>						
MT BB (cm)	1,55 ± 0,26	1,57 ± 0,25	0,78	1,72 ± 0,34	1,68 ± 0,42	0,79
MT VL (cm)	2,05 ± 0,37	2,14 ± 0,28	0,37	2,25 ± 0,33	2,25 ± 0,38	0,98
PV VL (°)	16,8 ± 2,2	17,0 ± 2,1	0,79	17,2 ± 2,0	17,7 ± 2,7	0,50
FL VL (cm)	6,95 ± 0,87	7,19 ± 0,89	0,35	7,40 ± 0,93	7,37 ± 1,54	0,93
<b>Kroppssammensetning</b>						
FBFM Total (kg)	30,59 ± 7,94	32,11 ± 7,09	0,49	38,54 ± 9,76	36,26 ± 12,61	0,55
FBFM OK (kg)	17,60 ± 4,72	17,95 ± 5,35	0,51	22,44 ± 6,07	21,10 ± 8,03	0,57
FBFM lår (kg)	3,68 ± 1,14	3,87 ± 0,87	0,52	4,50 ± 1,40	4,43 ± 1,51	0,89
FM Total (kg)	14,70 ± 7,96	12,52 ± 3,44	0,22	12,83 ± 5,86	10,77 ± 5,22	0,29
FM OK (kg)	8,06 ± 5,79	6,32 ± 2,32	0,18	6,67 ± 3,54	5,25 ± 2,83	0,21

Forkortelser. Barnekreftoverl.: Barnekreftoverlevende, BB: Biceps brachii, FBFM: Fett- og beinfri masse, FL: Fasikkellengde, FM: Fettmasse, MT: Muskeltykkelse, OK: Overkropp, VL: Vastus lateralis, PV: Pennasjonsvinkel,

\*Signifikant forskjell mellom kjønn i ulik gruppe,  $p < 0,05$

### 4.3 Muskelfunksjon

Det var ingen signifikante forskjeller i muskelfunksjon, målt som maksimal isometrisk håndgripsstyrke, styrke i kneekstensjon og brystpress, muskulær utholdenhet og spenst, mellom barnekreftoverleverne og kontrollene av samme kjønn ( $p > 0,05$ ) (**Tabell 5**).

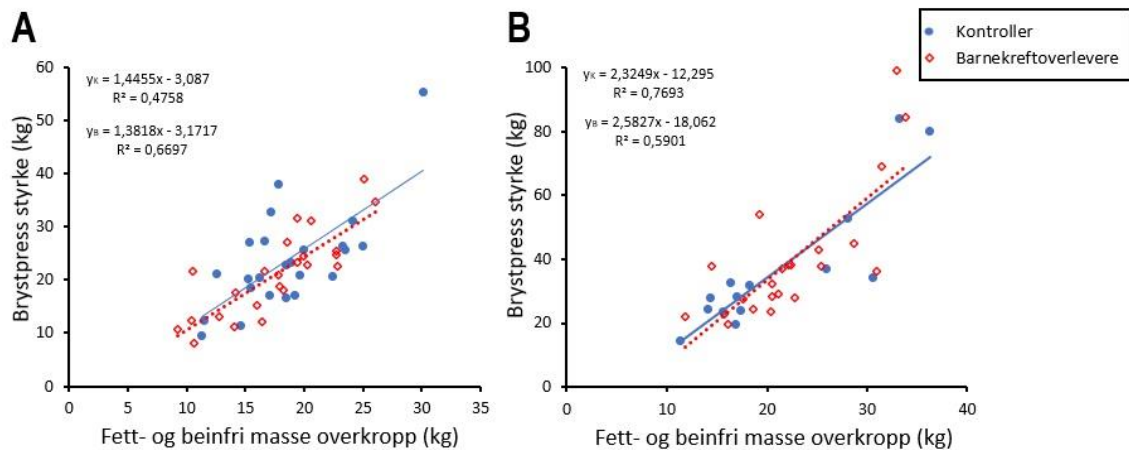
Gjennomsnittstallene var marginalt større for kontrollene, for både jentene og guttene.

**Tabell 5:** Oversikt over resultater fra tester av maksimal isometrisk muskelstyrke, muskulær utholdenhet og spenst, for barnekreftoverleverne og kontrollene, fordelt på kjønn. Presentert som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik.

Styrkevariabler	Jenter			Gutter		
	Barnekreftoverl.	Kontroller	<i>p</i> -verdi	Barnekreftoverl.	Kontroller	<i>p</i> -verdi
<i>Håndgripsstyrke</i>						
Sterkeste hånd (kg)	22,7 $\pm$ 7,1	23,2 $\pm$ 5,7	0,77	29,2 $\pm$ 12,9	30,9 $\pm$ 13,0	0,69
<i>Maks iso. kneekstensjon</i>						
Kraft (N)	320 $\pm$ 100	337 $\pm$ 105	0,56	410 $\pm$ 127	413 $\pm$ 153	0,96
Dreiemoment (Nm)	108 $\pm$ 38	119 $\pm$ 35	0,30	147 $\pm$ 55	149 $\pm$ 70	0,92
Rel. DM (Nm/kg tot)	2,32 $\pm$ 0,47	2,50 $\pm$ 0,39	0,16	2,76 $\pm$ 0,52	2,90 $\pm$ 0,63	0,45
Sp. DM (Nm/kg FBFM lår)	29,37 $\pm$ 4,70	30,62 $\pm$ 4,57	0,36	32,38 $\pm$ 5,31	32,83 $\pm$ 5,67	0,80
<i>Maks iso. brystpress</i>						
Kraft (N)	206 $\pm$ 78	224 $\pm$ 95	0,49	353 $\pm$ 200	380 $\pm$ 203	0,68
Relativ kraft (N/kg)	4,5 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,7	0,40	6,7 $\pm$ 2,7	7,4 $\pm$ 2,6	0,37
Sp. kraft (N/kg FBFM OK)	11,6 $\pm$ 2,9	12,1 $\pm$ 3,9	0,64	15,5 $\pm$ 5,5	16,5 $\pm$ 4,0	0,56
<i>Spenst</i>						
Hopp høyde (cm)	21,36 $\pm$ 4,85	23,24 $\pm$ 4,85	0,20	25,25 $\pm$ 7,32	28,22 $\pm$ 6,34	0,21
Maks power (W)	1554 $\pm$ 594	1646 $\pm$ 524	0,58	1918 $\pm$ 806	1944 $\pm$ 788	0,93
Gj.s. power (W)	444 $\pm$ 193	458 $\pm$ 139	0,77	542 $\pm$ 235	535 $\pm$ 244	0,93
<i>Muskulær utholdenhet</i>						
Sit-to-stand (n)	50 $\pm$ 15	53 $\pm$ 14	0,51	52 $\pm$ 14	54 $\pm$ 14	0,61

Forkortelser. DM: Dreiemoment, FBFM: Fett- og beinfri masse, OK: Overkropp, Rel.: Relativt, Sp.: Spesifikk, iso.: isometrisk.  
\*Signifikant forskjell mellom kjønn i ulike gruppene,  $p < 0,05$

#### 4.4 Sammenhenger mellom fett- og beinfri masse og muskelfunksjon

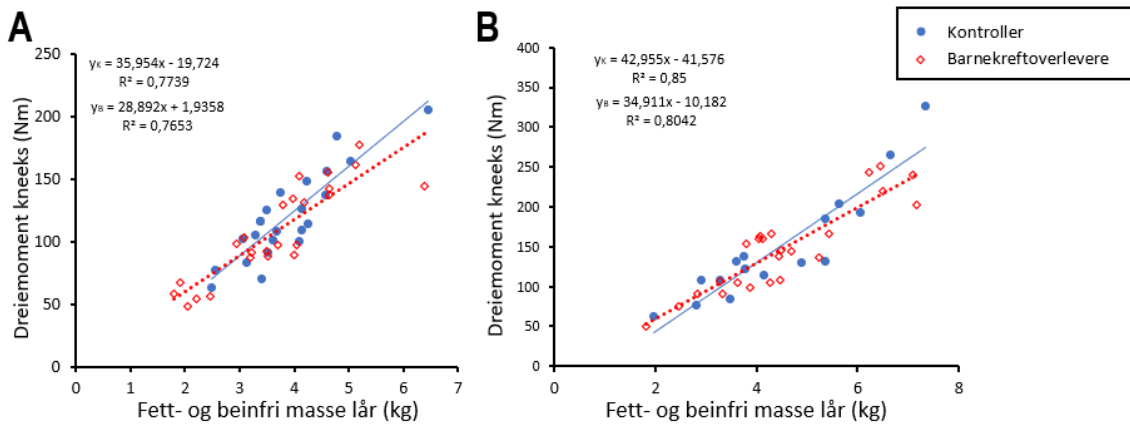


**Figur 10:** Grafisk fremstilling av forholdet mellom fett- og beinfri masse i overkropp (kg) og maksimal isometrisk styrke i brystpress (kg) for barnekreftoverlevende og kontroller, for jenter (**A**) og gutter (**B**).

Det var en sterk signifikant sammenheng mellom fett- og beinfri masse i overkropp (kg) og maksimal isometrisk styrke i brystpress (kg) hos jentene, for barnekreftoverlevende med  $r=0,82$ , som var moderat til sterk for kontroller med  $r=0,69$  ( $p<0,01$  for begge) (**Fig. 10A**).

Det var en sterk signifikant sammenheng mellom fett- og beinfri masse i overkropp (kg) og maksimal isometrisk styrke i brystpress (kg) hos guttene, for barnekreftoverlevende med  $r=0,77$  og kontroller med  $r=0,88$  ( $p<0,01$  for begge) (**Fig. 10B**).

Fig. 10B mangler to datapunkter for kontroller ( $n=14$ ) og to for barnekreftoverlevende ( $n=22$ ).



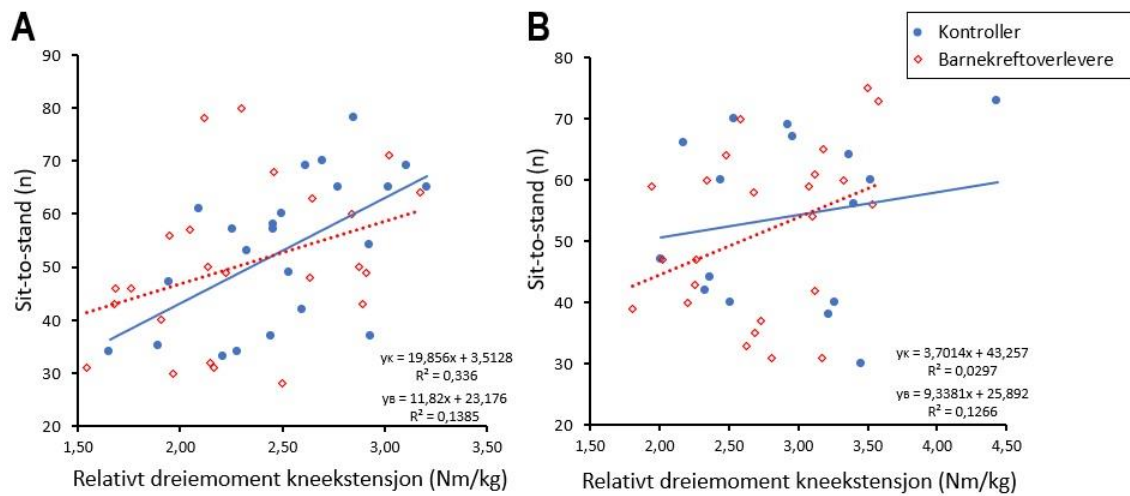
**Figur 11:** Grafisk fremstilling av forholdet mellom fett- og beinfri masse i lår (kg) og maksimalt isometrisk dreiemoment i kneekstensjon (Nm) for barnekreftoverlevende og kontroller, for jenter (A) og gutter (B).

Det var en sterk signifikant sammenheng mellom fett- og beinfri masse i lår (kg) og maksimalt isometrisk dreiemoment i kneekstensjon (Nm) hos jentene, med  $r=0,88$  for begge gruppene ( $p<0,01$  for begge) (**Fig. 11A**).

Det var en sterk signifikant sammenheng mellom fett- og beinfri masse i lår (kg) og maksimalt isometrisk dreiemoment i kneekstensjon (Nm) hos guttene, for barnekreftoverlevende med  $r=0,90$  og kontroller med  $r=0,92$  ( $p<0,01$  for begge) (**Fig. 11B**).

Fig. 11A mangler et datapunkt for kontroller ( $n=23$ ).

#### 4.5 Sammenhenger mellom styrke og muskulær utholdenhet og spenst



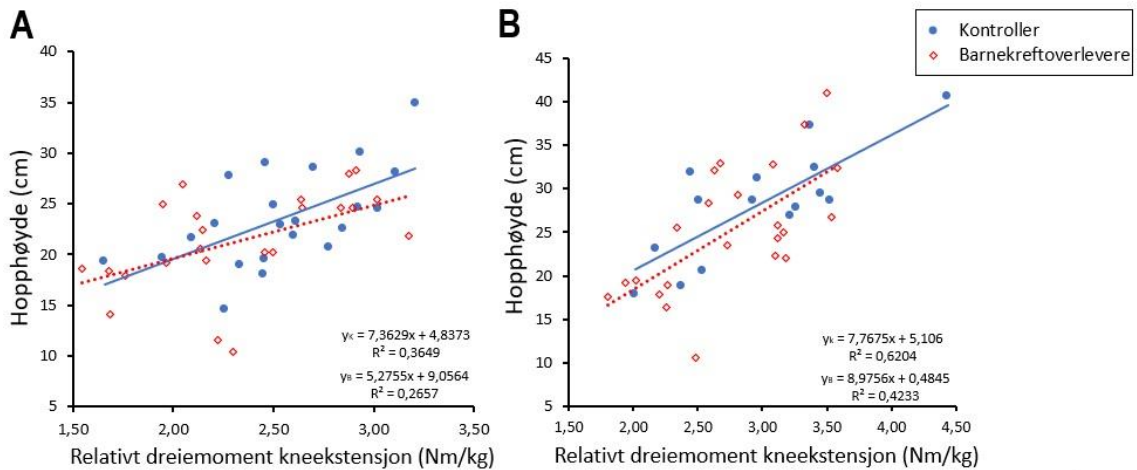
**Figur 12:** Grafisk fremstilling av forholdet mellom maksimalt isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og Sit-to-stand (n) for barnekreftoverleverere og kontroller, for jenter (A) og gutter (B).

Det var en moderat signifikant sammenheng mellom maksimalt isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og prestasjon i Sit-to-stand-testen (n) hos jentene, for kontrollene med  $r=0,58$  ( $p<0,05$ ). Det var samme tendens for barnekreftoverleverne, men sammenhengen var litt svak og ikke signifikant med  $r=0,37$  ( $p=0,07$ ) (**Fig. 12A**).

Ingen signifikant sammenheng mellom maksimalt isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og prestasjon i Sit-to-stand-testen (n) hos guttene ble funnet, men også her var det en tendens til svak sammenheng for barnekreftoverleverne med  $r=0,36$  ( $p=0,08$ ), mens det ikke var noen sammenheng for kontroller med  $r=0,17$  ( $p=0,55$ ) (**Fig. 12B**).

Fig. 12A mangler et datapunkt for kontroller ( $n=23$ ).





**Figur 13:** Grafisk fremstilling av forholdet mellom isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og hopp høyde i svikthopp (cm) for barnekreftoverlevende og kontroller, for jenter (A) og gutter (B).

Det var en moderat signifikant sammenheng mellom maksimalt isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og hopp høyde i svikthopp (cm) hos jentene, for barnekreftoverlevende med  $r=0,52$  ( $p<0,05$ ) og kontroller med  $r=0,60$  ( $p<0,01$ ) (**Fig. 13A**).

Det var en moderat signifikant sammenheng mellom maksimalt isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og hopp høyde i svikthopp (cm) hos guttene, for barnekreftoverlevende med  $r=0,65$ , og som var sterk for kontroller med  $r=0,79$  ( $p<0,01$  for begge) (**Fig. 13B**).

Fig. 13A mangler to datapunkter for kontroller ( $n=22$ ) og et for barnekreftoverlevende ( $n=23$ ). Fig. 13B mangler et datapunkt for kontroller ( $n=15$ ) og et for barnekreftoverlevende ( $n=23$ ).

## 5. Diskusjon

Hovedhensikten med dette prosjektet var å undersøke om det er forskjell i muskelfunksjon og muskelmasse mellom barnekreftoverlevende og kontroller, i årene etter endt behandling. En annen hensikt var å undersøke om barnekreftoverlevende har redusert nervefunksjon, sammenlignet med kontroller, og om spesifikke behandlingsregimer kan knyttes til redusert muskelfunksjon hos barnekreftoverlevende. Hovedfunnene var at det ikke var noen klare forskjeller i muskelfunksjon eller muskelmasse målt som fett- og beinfri masse, mellom barnekreftoverlevende og kontroller. Normal muskelfunksjon hos barnekreftoverlevende ble ytterligere støttet av at det var en sterk sammenheng mellom fett- og beinfri masse og styrke for begge gruppene.

### *Muskelfunksjon blant barnekreftoverlevende*

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i muskelfunksjon mellom barnekreftoverlevende og kontroller, målt i maksimal isometrisk styrke, spenst og muskulær utholdenhet, blant jenter eller gutter i alderen 10 til 19 år, 6 til 8 år etter endt behandling for barnekreftoverlevende ( $p>0,05$ ). Vi kan dermed ikke bekrefte hypotesen om at barnekreftoverlevende har redusert muskelfunksjon sammenlignet med kontroller.

Felles for studier som har undersøkt muskelfunksjonen til barnekreftoverlevende tidligere, er at de diskuterer kreftbehandlingen som en viktig faktor når det gjelder utvikling av seneffekter. Strålebehandling i CNS har blant annet vist å medføre skader i hjernen som kan redusere funksjonen til nervesystemet og andre organer i kroppen (Phelan et al., 2019). Det er på bakgrunn av blant annet skader som disse, at det har blitt et økt fokus på å begrense strålebehandlingen, spesielt hos barn. Dermed har intratekal behandling med metotreksat blitt inkludert i senere NOPHO-protokoller i behandling av ALL med CNS-infiltrering, og strålebehandling har blitt fjernet fra førstelinjebehandling (Helsedirektoratet, 2020a). I studiene til Hovi et al. (1999) og Ness et al. (2007), hadde henholdsvis 32 av 43, og 50 av 75 barnekreftoverlevende fått strålebehandling i CNS, som er vesentlig flere enn i dette prosjektet, der kun 3 gutter av totalt 22 barnekreftoverlevende med tidligere ALL hadde fått denne behandlingen. Selv om informasjon om strålelokasjon var ukjent, kan man anta at det var i CNS. Kumulativ

stråledose var 13,4 Gy, 12 Gy og en ukjent i dette prosjektet. I studien til Hovi et al. (1999) var kumulativ stråledose 24 Gy, og i studien til Ness et al. (2007) hadde halvparten fått kumulativ stråledose under 24 Gy og andre halvpart over 24 Gy. Sammenlignet med disse studiene er kumulative doser og antall barnekreftoverlevende med stråling i CNS lave i dette prosjektet. Dette kan være med å forklare at de tre guttene med stråling i CNS hverken skilte seg fra gjennomsnittstallene til resten av guttene med ALL uten stråling i CNS, eller fra alle barnekreftoverlevende som var gutter samlet, på testene av muskelfunksjon.

I studiene til Wogksch et al. (2019) og Ehrhardt et al. (2017) hadde henholdsvis 97,6% og 80% av barnekreftoverlevende med tidligere lymfomer fått strålebehandling. Nesten alle hadde fått strålebehandling med kumulative stråledoser på over 24 Gy, i områder ved brystet, lunger og hjertet, i studien til Wogksch et al. (2019). Stråledoser er ikke oppgitt i studien til Ehrhardt et al. (2017), men strålebehandlingen ble gitt i hjernen, bryst, nakken, mageregion- og bekkenregion. Barnekreftoverlevende i disse studiene var langtidsoverlevende med 28 år siden endt behandling i gjennomsnitt i studien til Wogksch et al. (2019), og 10-40 år siden endt behandling i studien til Ehrhardt et al. (2017). På bakgrunn av dette, er det mulig at disse har fått behandlingsregimer som har vært mindre skånsomme, sammenlignet med behandlingen av yngre barnekreftoverlevende i dette prosjektet. Dette kan ses i sammenheng med seneffektene på muskelfunksjon i deres studier. Totalt hadde 4 av 7 barnekreftoverlevende med tidligere lymfomer fått stråleterapi i dette prosjektet, med kumulativ stråledose på 19,4 Gy, hvor 3 av disse var tilfeller av Hodgkin lymfomer. Dette stemmer overens med at denne typen av lymfomer fremdeles behandles med stråleterapi for remisjon i dag. Disse skilte seg ikke ut, sammenlignet med de som ikke hadde fått strålebehandling, på testene av muskelfunksjon i dette prosjektet.

I studien til Hoffmann et al. (2013), ble det funnet at barnekreftoverlevende med tidligere svulst i CNS, ben- eller bløtvev, hadde større nedsettelse i muskelfunksjon sammenlignet med gruppen med tidligere ALL og lymfomer. Dessuten fant de at redusert fysisk prestasjon var assosiert med kirurgi i CNS. Dette samsvarer med en observasjon i dette prosjektet, da barnekreftoverleveren med tidligere svulst i CNS var blant deltakerne som presterte dårligst på test av spenst, med en hopp høyde på 16,34 cm. I tillegg fant Fernandez-Pineda et al. (2017), at kirurgiske inngrep eller amputasjon i underekstremiteten kan føre til signifikante fysiske eller funksjonelle begrensninger,

spesielt blant bensvulstoverlevende, sammenlignet med kontroller. Dette samsvarer også godt med flere observasjoner i dette prosjektet, da jenta med tidligere Ewing sarkom (bensvulst) som hadde fjernet muskulatur i m. quadriceps, samt endret utspring og feste til flere muskler i samme muskelgruppe, presterte dårligst på test av spenst med en hopp høyde på 10,39 cm. I tillegg var det en barnekreftoverlevende med protese fra midten av høyre lår, som hadde en hopp høyde på 10,52 cm. En annen observasjon var at barnekreftoverlevende med tidligere leukemi og lymfomer presterte bedre på test av spenst, sammenlignet med barnekreftoverlevende med tidligere solide svulster, i dette prosjektet. Dette samsvarer også med funn i studien til Hoffmann et al. (2013).

På bakgrunn av at informasjon om type og dose av kjemoterapeutisk behandling ikke var tilgjengelig informasjon i dette prosjektet, er det vanskelig å si noe om dette. I tillegg fikk alle barnekreftoverlevende kjemoterapeutisk behandling. Dog er type av kjemoterapeutiske behandlingsregimer som ofte er brukt for de ulike kreftdiagnosene i behandling av barnekreft i Norge, kjent (NOPHO, 2020). Van Brussel et al. (2006) fant at maksimal styrke i kneekstension var signifikant lavere hos barnekreftoverlevende med tidligere ALL, som kun hadde fått kjemoterapeutisk behandling. De diskuterer at vekt bærende muskler i underekstremiteten i større grad kan bli påvirket av lengre perioder uten belastning, enn muskulatur i overkropp, da de ikke fant noen forskjell i styrke i skulderabduksjon, dorsalfleksjon eller håndgripsstyrke. Behandlingsregimer som ble gitt, bestod av en rekke forskjellige typer av kjemoterapeutisk behandling med blant annet vinkristin, asparaginase, metotreksat, dexametason, og daunorubicin. På bakgrunn av at behandlingsregimer ofte består av flere ulike typer av kjemoterapi, kan det være vanskelig å skille dem med hensyn til mekanismer bak mulige seneffekter. Dessuten fant Hovi et al. (1993) fant at barnekreftoverlevende som hadde fått asparaginase også hadde nedsatt fysisk prestasjon på styrketester, dog bestod behandlingsregimene også av stråleterapi.

I tillegg til at tidligere studier har funnet at ulike typer av behandling har betydning for muskelfunksjon, er det også funnet at grad av fysisk aktivitet kan påvirke den fysiske formen i årene etter endt behandling. Blant studiene som har rapportert fysisk aktivitetsnivå er Hoffmann et al. (2013) som fant at aktivitetsnivået var likt mellom barnekreftoverlevende og kontroller. De fant en sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og prestasjonen på de fysiske testene for begge gruppene, men at barnekreftoverlevende presterte dårligst uavhengig av om aktivitetsnivået var høyt eller

lavt, sammenlignet med kontrollene. Dog diskuterer de at selv om aktivitetsnivået er rapportert, er ikke kvaliteten på fysisk aktivitet kjent. Dette diskuteres også i studiene til Hovi et al. (1993) og Wogksch et al. (2019), som heller ikke fant at det var noen forskjell i aktivitetsnivå, målt ved selvrappotering.

### ***Muskelstyrke og fett- og beinfri masse***

Det var sterke signifikante sammenhenger mellom maksimal muskelstyrke i brystpress og fett- og beinfri masse i overkropp, og mellom maksimal muskelstyrke i kneekstensjon og fett- og beinfri masse i lår, for barnekreftoverlevende og kontroller av begge kjønn ( $0,69 < r < 0,92$ ). I tillegg ble det ikke funnet noen forskjell i fett- og beinfri masse totalt, i overkropp eller i lår mellom barnekreftoverlevende og kontroller, for hverken jenter eller gutter ( $p > 0,05$ ). Det var heller ingen forskjell i muskeltykkelse i m. biceps brachii eller m. vastus lateralis mellom barnekreftoverlevende og kontroller, for hverken jenter eller gutter ( $p > 0,05$ ). Vi kan dermed ikke bekrefte hypotesen om at barnekreftoverlevende har mindre muskelmasse enn kontroller.

På bakgrunn av sterke sammenhenger mellom fett- og beinfri masse og styrke mellom barnekreftoverlevende og kontroller, kan man argumentere for at mulig atrofi av muskelmassen, som følge av lang periode med inaktivitet under behandling og oksidativt stress, har blitt normalisert. Da det heller ikke var noen forskjell i relativ eller spesifikk styrke, var det ingen forskjell i muskelkvaliteten. Dette kan forklares med at aktivitetsnivået var likt mellom barnekreftoverlevende og kontroller. I studien til Wogksch et al. (2019) diskuteres det at det er usikkert om det fysiologiske utbyttet av fysisk aktivitet er likt hos barnekreftoverlevende og kontroller, da de fant forskjell i muskelfunksjon selv om aktivitetsnivået var likt. Dog ser det ut til at barnekreftoverlevende i dette prosjektet har fått tilbake normal muskelmasse, målt som fett- og beinfri masse og tykkelse, og også muskelstyrken. Dette er samsvarende funn med De Lima et al. (2018) som både fant at det ikke var noen forskjell i muskelfunksjon eller muskelkvalitet, og heller ingen forskjell i fysisk aktivitetsnivå.

### ***Muskelfunksjon og nervefunksjon***

Dessverre var det ikke mulig å undersøke om det var en sammenheng mellom muskelfunksjon og nervefunksjon i dette prosjektet, da resultatene fra de nevrologiske

undersøkelsene ikke ble ferdigstilt i tide til analysene. Hypotesen som omhandler dette forskningsspørsmålet ble derfor ikke undersøkt, og følgelig ikke besvart. På bakgrunn av at det ble funnet sterke sammenhenger mellom fett- og beinfri masse og styrke, tyder det ikke på at barnekreftoverleverne har redusert nervefunksjon i stor grad. Forholdet mellom hopphøyde og lårstyrke var relativt likt hos barnekreftoverleverne og kontrollene, som også støtter dette.

### ***Styrker og svakheter ved prosjektet***

#### **Utvalget**

Det var stor heterogenitet innad i begge gruppene, som kan skyldes de vide inkluderingskriteriene med et stort aldersspenn, begge kjønn, stor variasjon i år etter endt behandling, og alle diagnosegrupper blant barnekreftoverleverne. En svakhet ved tidligere studier som undersøker muskelfunksjon blant barnekreftoverleverne, er at det inkluderes deltakere med vide spenn når det gjelder alder ved testing, alder ved diagnose og år siden endt behandling, som gjør det vanskelig å si noe om tidspunkt for utvikling av eventuelle seneffekter (Green et al., 2013).

Det var for få deltakere med i prosjektet til å kunne gjøre ønskede undergruppeanalyser på blant annet alder og diagnosegrupper. Håpet i PACCS del 2 er å inkludere mange nok barnekreftoverleverne slik at ytterligere undergruppeanalyser på alder og diagnosegrupper kan gjøres med god statistisk styrke.

På bakgrunn av at barnekreftoverleverne i dette prosjektet allerede hadde deltatt i PACCS del 1, er det en fare for at de mest fysisk aktive deltakerne ønsket å delta videre. Dog så det ikke ut som det er forskjell i aktivitetsnivå mellom utvalget i del 1 og 2, selv om statistiske analyser ikke har bekreftet dette. Dessuten var det høy deltakerprosent blant de som ble spurt om å delta i PACCS del 2.

## Testprotokoller og analyser

Måling av kroppssammensetning ble gjort av fire ulike testledere, hvorav en av testlederne gjennomførte alle analysene. Måltid og væskeinntak før DXA-skanningene ble ikke kontrollert. Kroppssammensetning påvirkes av grad av hydrering, samt innhold i magesekk, tarm og blære. For å bevare lav variasjon i måling av kroppssammensetning bør måltider og væskeinntak før skanninger standardiseres (Hangartner et al., 2013; Nana et al., 2012).

Ved måling av muskelarkitektur ble det tatt ultralydbilder i et standardisert område relativt til lengden av humerus og femur. Det er derfor uvisst om det var her muskelbuken faktisk var tykkest hos deltakerne. Dog er denne metoden også brukt av andre som har målt muskeltykkelse med ultralyd (De Lima et al., 2018). For 8 deltakere ble ultralydbildene tatt med en annen ultralydmaskin, da den opprinnelige var ute av drift. For 33 av 88 deltakere ble ultralydbilder tatt av en annen testleder. Forskjeller mellom analysene til testlederne ble undersøkt, og det ble ikke funnet noen forskjell mellom disse. I analysene ble måling av muskeltykkelse og pennasjonsvinkel gjort visuelt.

Dynamometeret som ble brukt til testing av håndgripsstyrke hadde en målevariasjon på 4 kg eller mer, mellom tre testforsøk på samme hånd, hos 30 av deltakerne. Resultatene ble lest av for hver halve kilo på dynamometeret. Det ble brukt to ulike dynamometer, da det ble vurdert at det ene dynamometeret hadde for stor målevariasjon.

Testprotokollen for test av muskulær utholdenhet, Sit-to-stand, ble endret underveis i testperioden. I den første testprotokollen var det et krav at ryggen til deltakerne skulle være inntil seteryggen i sittende posisjon, for at en repetisjon skulle være gyldig. Dessuten var også varigheten på testen 30 s, og ikke 1 min. Dette ble endret etter at 28 deltakere hadde blitt testet. Det var en signifikant forskjell i antall repetisjoner på Sit-to-stand mellom de 28 deltakerne med den første protokollen, og resten av deltakerne. Dette kan ha ført til en svakere sammenheng mellom styrke i kneekstensjon og prestasjon på sit-to-stand-testen. Dog var det ingen forskjell mellom barnekreftoverleverne og kontroller ved noen av protokollene. Uavhengig av dette, var det en stor tendens til at det andre forsøket var bedre enn første, og det ble observert at deltakerne i større grad gav maksimal innsats på andre forsøk. De 86 deltakerne som gjennomførte begge forsøkene hadde i gjennomsnitt 6 repetisjoner mer på andre forsøk,

sammenlignet med det første, selv om 7 av deltakerne hadde best resultat på det første forsøket. Altså var effekten av tilvenningen totalt sett stor, og resultater på andre forsøk viser i større grad den faktiske muskulære utholdenheten til deltakerne.

Ved test av maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon, skulle deltakerne holde ryggen strak under testforsøkene. Det ble forsøkt å kontrollere dette ved at en testleder holdt hånden forsiktig på ryggen til deltakeren for å vurdere i hvor stor grad det ble overholdt. Dog hadde testen vært bedre standardisert med en ryggstøtte, som for eksempel med en dynamometerstol. Testen ble kun gjennomført på det antatt sterkeste beinet.

Ved test av maksimal isometrisk styrke i brystpress, presset deltakerne mot en vektstang som var festet i hver ende med en kjettingtråd. Det ble observert at det var vanskelig for deltakerne å unngå horisontale bevegelser av stanga, da de forsøkte å presse maksimalt vertikalt. Dette førte til at den standardiserte posisjonen av armene var vanskelig å beholde igjennom forsøket, samtidig som at kraftdataene viste mye svingninger. Da var det imidlertid en fordel at det ble gjennomført flere forsøk for å sikre at tre var gyldige. Tesing av maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon og brystpress ble gjennomført av fire ulike testledere, der en av testlederne gjennomførte alle analysene.

Lengden fra lateral kondyl på tibia til punktet der kraften fra wiren treffer tibia, ble målt med målebånd på kun 26 deltakere. For resten av deltakerne ble denne lengden kalkulert med et forholdstall med legglengden målt fra DXA-skann, og faktisk ikke målt.

Testledere var ikke blindet på testdagen, og var derfor kjent med hvilke deltakere som var barnekreftoverleverer og kontroller. Dog var det et sterkt fokus på å gi lik beskrivelse og verbal oppmuntring under testene. Dessuten ble testene gjennomført i test-par.



## 6. Konklusjon

I motsetning til hovedhypotesen i dette masterprosjektet, ble det ikke funnet forskjell i muskelfunksjon mellom norske barnekreftoverlevende i alderen 10-19 år og kjønns- og aldersmatchede kontroller. Det ble heller ikke funnet forskjell i kroppssammensetning målt som fett- og beinfri masse mellom barnekreftoverlevende og kontroller. På bakgrunn av at det ble funnet en sterk sammenheng mellom muskelstyrke og fett- og beinfri masse, og at denne sammenhengen var lik hos barnekreftoverlevende og kontroller, kan det argumenteres for at nervefunksjonen sannsynligvis heller ikke var redusert. En mulig forklaring kan være at muskelfunksjon og karakteristikk har blitt normalisert som følge av at det ikke var noen forskjell i aktivitetsnivå, sammenlignet med kontroller. I tillegg er det også grunn til å tro at utviklingen av mer skånsomme behandlingsregimer de senere årene, har hatt betydning.

Overordnet er dette motstridende funn sammenlignet med tidligere studier, som har funnet at barnekreftoverlevende kan ha seneffekter som kan påvirke muskelfunksjonen i årene etter behandling. Derfor er det viktig å fortsette å forske på dette området i fremtiden, da barnekreftoverlevende er en økende del av befolkningen som i dag har svak oppfølging, uten klare retningslinjer.

## Referanseliste

Ahomäki, R., Harila-Saari, A., Parkkola, K., Matomäki, J., Lähteenmäki, P., M. (2017). Compulsory military service as a measure of later physical and cognitive performance of childhood cancer. *Acta Oncologica*, 56(12), 1712-1719.

doi: 10.1080/0284186X.2017.1351037

Antwi, G., O., Jayawardene, W., Lohrmann, D., K., Mueller, E., L. (2019). Physical activity and fitness among pediatric cancer survivors: a meta-analysis of observational studies. *Supportive Care in Cancer*, 27(9), 3183-3194.

doi: 10.1007/s00520-019-04788-z

Bhat, A., H., Dar, K., B., Anees, S., Zargar, M., A., Masood, A., Sofi, M., A., Ganie, S., A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: a mechanistic insight. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 74, 101-110.

doi: 10.1016/j.biopha.2015.07.025.

Bjornard, K., L., Gilchrist, L., S., Inaba, H., Diouf, B., Hockenberry, M., J., Kadan-Lottick, N., S. ... Ness, K., K. (2018). Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(10), 744-754.

doi:10.1016/S2352-4642(18)30236-0

Bonfield, C., M. & Steinbok, P. (2015). Pediatric cerebellar astrocytoma: a review. *Child's Nervous System*, 31(10), 1677-1685. doi: 10.1007/s00381-015-2719-1.

Carozzi, V., A., Canta, A., Chiorazzi, A. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience Letters*, 2(596), 90-107. doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.014

Cavaletti, G. & Marmiroli, P. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opinion on Drug Safety*, 28 (5), 500-207.

doi: 10.1097/WCO.0000000000000234

Chalil, A. & Ramaswamy, V. (2016). Low Grade Gliomas in Children. *Journal of Child Neurology*, 31(4), 517-522. doi: 10.1177/0883073815599259

Chan, K., W. (2002). Acute lymphoblastic leukemia. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 32(2), 40-49. doi: 10.1067/mps.2002.121790

Christensen, J., F., Jones, L., W., Andersen, J., L., Daugaard, G., Rorth, M., Hojman, P. (2014). Muscle dysfunction in cancer patients. *Annals of Oncology*, 25(5), 1-12. doi: 10.1093/annonc/mdt551

Conklin, K., A. (2004). Chemotherapy-Associated Oxidative Stress: Impact on Chemotherapeutic Effectiveness. *Integrative Cancer Therapies*, 3(4), 294-300. doi: 10.1177/1534735404270335

Degens, H., Erskine, R., M., Morse, C., I. (2009). Disproportionate changes in skeletal muscle strength and size with resistance training and ageing. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 9(3), 123-129.

De Lima., F., D., Bottaro, M., Valeriano, R., O., Cruz, L., Battaglini, C., L., Vieira, C., A., De Oliveira, R., J. (2018). Cancer-Related Fatigue and Muscle Quality in Hodgkin's Lymphoma Survivors. *Integrative Cancer Therapies*, 17(2), 299-305. doi: 10.1177/1534735417712009

Ehrhardt, M., J., Sandlund, J., T., Zhang, N., Liu, W., Ness, K., K., Bhakta, N. ... Mulrooney, D., A. (2017). Late outcomes of adult survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatric Blood and Cancer*, 64(4), 1-21. doi: 10.1002/pbc.26338.

Ewertz, M., Qvortrup, C., Eckhoff, L. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncologica*, 54(5), 587-591. doi: 10.3109/0284186X.2014.995775

Fernandez-Pineda, I., Hudson, M., M., Sappo, A., S., Bishop, M., W., Klosky, J., L., Brinkman, T., M. ... Ness, K., K. (2017). Long-term Functional Outcomes and Quality of Life in Adult Survivors of Childhood Extremity Sarcomas: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of Cancer Survivorship: report and practice*, 1, 1-12. doi: 10.1007/s11764-016-0556-1

Frontera, W., R. & Ochala, J. (2015). Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcified Tissue International*, 96(3), 183-195.  
doi: 10.1007/s00223-014-9915-y.

Fukunaga, Y., Takai, Y., Yoshimoto, T., Fujita, E., Yamamoto, M., Kanehisa, H. (2014). Effect of Maturation on Muscle Quality of the Lower Limb Muscles in Adolescent Boys. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1), 1-6.  
doi: 10.1186/1880-6805-33-30.

Gilchrist, L. (2012). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. *Seminars in Pediatric Neurology*, 19, 9-17. doi: 10.1016/j.spen.2012.02.011

Gilliam, L., A., A. & St. Clair, D., K. (2011). Chemotherapy-Induced Weakness and Fatigue in Skeletal Muscle: The Role of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(9), 2543-2563. doi: 10.1089/ars.2011.3965

Gorrini, C., Harris, I., S., Mak, T., W. (2013). Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 12, 931-947.  
doi: 10.1038/nrd4002

Green, J., L., Knight, S., J., McCarthy, M., De Luca, C., R. (2013). Motor Functioning During and Following Treatment With Chemotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 60, 1261-1266.  
doi: 10.1002/pbc.24537

Hamre, H., Zeller, B., Kanellopoulos, A., Kiserud, C., E., Aakhus, S., Lund, M., B. ... Ruud, E. (2013). High Prevalence of Chronic Fatigue in Adult Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma During Childhood and Adolescence. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 2(1), 2-9.  
doi: 10.1089/jayao.2012.0015

Hangartner, T., N., Warner, S., Braillon, P., Jankowski, L., Shepherd, J. (2013). The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Acquisition for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Body Composition and Considerations Regarding Analysis and Repeatability of Measures. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*, 16(4), 520-536.  
doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.007

Hartmann, S. & Eichenauer, D., A. (2020). Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histocyte rich large B-cell lymphoma. *Pathology*, 55(1), 142-153. doi: 10.1016/j.pathol.2019.10.003

Helsedirektoratet. (2020a). *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn* (Nasjonal faglig retningslinje). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 2. juni 2020 fra:  
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>

Helsedirektoratet. (2020b). *Seneffekter etter kreftbehandling* (Rapport). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 2. juni 2020 fra:  
<https://www.helsedirektoratet.no/search?searchquery=Seneffekter+etter+kreftbehandling+%3Arapport>

Helseth, E., Due-Tønnessen, B., Wesenberg, F., Lote, K., Lundar, T. (1999). Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0-19 years): survival and performance. *Child's Nervous System*, 15(9), 451-456. doi: 10.1007/s003810050437

Hoffmann, M., C., Mulrooney, D., A., Steinberger, J., Lee, J., Baker, K. S., Ness, K., K. (2013). Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 31(22), 2799-2805. doi: 10.1200/JCO.2012.47.8081

Hovi, L., Era, P., Rautonen, J., Siimes, M., A. (1993). Impaired Muscle Strength in Female Adolescents and Young Adults Surviving Leukemia in Childhood. *Cancer*, 72, 276-281.

Hyatt, H., Deminice, R., Yoshihara, T., Powers, S., K. (2019). Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: a review of the causes and effects. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 662, 49-60.  
doi: 10.1016/j.abb.2018.11.005.

ICLGG (International Consortium on Low Grade Glioma of the International Society of Pediatric Oncology). (2006). Cooperative multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Glioma SIOP-LGG 2004. Version 1 April 2004, corrected version 2006.

Irving, M. (2017). Regulation of Contraction by the Thick Filaments in Skeletal Muscle. *Biophysical Journal*, 113(12), 2579-2594. doi: 10.1016/j.bpj.2017.09.037.

Iyver, V., K. (2013). Pediatric Lymphoma Diagnosis: Role of FNAC, Biopsy, Immunohistochemistry and Molecular Diagnostics. *Indian Journal of Pediatrics*, 80(9), 756-763. doi: 10.1007/s12098-013-1128-2

Jain, P., Gulati, S., Seth, R., Bakhshi, S., Toteja, G., S., Pandey, R., M. (2014). Vincristine-induced neuropathy in childhood ALL (Acute lymphoblastic leukemia) survivors: prevalence and electrophysiological characteristics. *Journal of Child Neurology*, 29(7), 932-937. doi: 10.1177/0883073813491829

Järvelä, L., S., Niinikoski, H., Lähteenmäki, P., M., Heinonen, O, J., Kapanen, J., Arola, M., Kempainen, J. (2010). Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Cancer Survivorship*, 4, 339-345. doi: 10.1007/s11764-010-0131-0.

Kapatai, G. & Murray, P. (2007). Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Pathology*, 60, 1342-1349. doi: 10.1136/jcp.2007.050146

Kerr, J., R. (2019). Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *Journal of Clinical Pathology*, 72, 651-658. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205822

Kim, S., J., Kim, H., S., Seo, Y., R. (2019). Understanding of ROS-Inducing Strategy in Anticancer Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: 10.1155/2019/5381692

Klute, K., Nackos, E., Tasaki, S., Nguyen, D., P., Bander, N., H., Tagawa, S., T. (2014). Microtubule inhibitor-based antibody-drug conjugates for cancer therapy. *OncoTargets and Therapy*, 7, 2227-2236. doi: 10.2147/OTT.S46887

Kreftregisteret. (2019a). *Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway* (Cancer in Norway 2018). Oslo: Kreftregisteret. Hentet 22.april 2020 fra: [https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Kreft\\_i\\_Norge/](https://www.kreftregisteret.no/Registrene/Kreft_i_Norge/)

Kreftregisteret. (2019b). *Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft (Årsrapport 2018)*. Oslo: Kreftregisteret. Hentet 22.april 2020 fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-barnekreft/arsrapport-for-barnekreft-2018/>

Lehtinen, S., S., Huuskonen, U., E., Harila-Saari, A., H., Tolonen, U., Vainionpää, L., K., Lanning, B., M. (2002). Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *American Cancer Society*, *94*(9), 2466-2473. doi: 10.1002/cncr.10503.

Lenk, L., Alsadeq, A., Schewe, D., M. (2020). Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer and Metastasis Reviews*, *39*(1), 173-187. doi: 10.1007/s10555-020-09848-z.

Leone, M., Viret, P., Bui, H., T., Laverdière, C., Kalinova E., Comtois, A.-S. (2014). Assessment of Gross Motor Skills and Phenotype Profile in Children 9-11 Years of Age in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, *61*, 46-52. doi: 10.1002/pbc.24731

Malacrida, A., Meregalli, C., Rodriguez-Menendez, V., Nicolini, G. (2019). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Changes in Cytoskeleton. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(9) 2287, 1-23. doi: 10.3390/ijms20092287

Mora, E., Smith, E., M., L., Donohoe, C., Hertz, D. (2016). Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *American Journal of Cancer Research*, *6*(11), 2416-2430.

Mukund, K. & Subramaniam, S. (2020). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *WIREs Systems Biology and Medicine*, *12*, 1-46. doi: 10.1002/wsbm.1462

Nana, A., Slater, G., J., Hopkins, W., G., Burke, L., M. (2012). Effects of Daily Activities on Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurements of Body Composition in Active People. *Medicine and science in sports and exercise*, *44*(1), 180-189. doi: 10.1249/MSS.0b013e318228b60e

NCCN. (2018). *Cancer-Related Fatigue Version 2.2018*. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network. Hentet 16. juni 2020 fra: <https://oncolife.com.ua/doc/nccn/fatigue.pdf>

Ness, K., K., Baker, K., S. Dengel, D., R., Youngren, N., Sibley, S., Mertens, A., C., Gurney, J., G. (2007). Body Composition, Muscle Strength Deficits and Mobility Limitations in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, 49, 975-981. doi: 10.1002/pbc.21091

Ness, K., K., Hudson, M., M., Pui, C.-H., Green, D., M., Krull, K., R., Huang, T., T. ... Morris, E., B. (2012). Neuromuscular Impairments in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Physical Performance and Chemotherapy Doses. *Cancer*, 118(3), 828-838. doi: 10.1002/cncr.26337

Nogai, H., Dörken, B., Lenz, G. (2011). Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(14), 1803-1811. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3252

NOPHO. (2020). *Childhood Cancer in the Nordic and Baltic Countries, Report on Epidemiology and Therapeutic Results from Registries and Working Groups*. (Annual Report 2020). Aarhus: Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Hentet 3. juni 2020 fra: <https://www.barnekreftportalen.no/info/krefttyper-hos-barn/nordisk-barnekreft-samarbeide/>

NOPHO. (2011). *NOPHO – ALL 2008; Final protocol version 3a. Treatment Protocol for Children (1.0-17,9 years of age) and young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia (NOPHO – ALL 2008)*. København: Society of Paediatric Haematology and Oncology.

NOPHO. (2013). *NOPHO – DBH AML 2012 Protocol; Research study treatment of children and adolescents with acute myeloid leukaemia 0-18 years (NOPHO-DBH AML 2012)*.

Phelan, R., Eissa, H., Beckett, K., Bhatt, N., Kudek, M., Nuechternlein, B. ... Baker, K., S. (2019). Upfront Therapies and Downstream Effects: Navigating Late Effects in Childhood Cancer Survivors in Current Era. *Current Oncology Reports*, 21(12), 1-10. doi: 10.1007/s11912-019-0861-8.



Piris, M., A., Medeiros, L., J., Chang, K., C. (2020). Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, 52(1), 154-165. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.005

Pitcher, C., A., Elliott, C., M., Williams, S., A., Licari, M., K., Kuenzel, A., Shipman, P., J. ... Reid, S., L. (2012). Childhood Muscle Morphology and Strength: Alterations Over Six Months of Growth. *Muscle & Nerve*, 46(3), 360-366. doi: 10.1002/mus.23326.

Poppema, S. (2005). Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas. *Hematology-American society of Hematology Education*, 231-238. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.231

Ramchandren, S., Leonard, M., Mody, R., J., Donohue, J., E., Moyer, J., Hutchinson, R., Gurney, J., G. (2009). Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 14(3), 184-189. doi: 10.1111/j.1529-8027.2009.00230.x.

Robinson, L., L. & Hudson, M., M. (2014). Survivors of Childhood/Adolescent Cancer: Life-long Risks and Responsibilities. *Nature Reviews Cancer*, 14(1), 61-70. doi: 10.1038/nrc3634

Ross, S., A., Nigam, N., Wakeling, J., M. (2018). A modelling approach for exploring muscle dynamics during cyclic contractions. *PLOS Computational Biology*, 14(4), 1-18. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006123

Sadighi, Z. & Slopis, J. (2013) Pilocytic Astrocytoma: A Disease With Evolving Molecular Heterogeneity. *Journal of Child Neurology*, 28(5), 625-632. doi: 10.1177/0883073813476141.

Sassen, S., D., T., Zwaan, C., M., Van der Sluis, I., M., Mathot, R., A., A. (2020). Pharmacokinetics and population pharmacokinetics in pediatric oncology. *Pediatric Blood and Cancer*, 67(4), 1-11. doi: 10.1002/pbc.28132.

Scheede-Bergdahl, C. & Jagoe, R., T. (2013). After the chemotherapy: potential mechanisms for chemotherapy-induced delayed skeletal muscle dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Frontiers in Pharmacology*, 4(49), 1-7. doi: 10.3389/fphar.2013.00049

Seita, J. & Weissman, I., L. (2010) Hematopoietic Stem Cell: Self-renewal versus Differentiation. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 2(6), 640-653.  
doi: 10.1002/wsbm.86

Sena, L., A. & Chandel, N., P. (2013). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell*, 48(2), 158-167. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025

Seth, R. & Singh, A. (2015). Leukemias in children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 82(9), 817-824. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5

Sinha, B., K. (2020). Role of Oxygen and Nitrogen Radicals in the Mechanism of Anticancer Drug Cytotoxicity. *Journal of cancer science & therapy*, 12, 10-18.

Sorensen, J., C., Cheregi, B., D., Timpani, C., A., Nurgali, K., Hayes, A., Rybalka, E. (2016). Mitochondria: Inadvertent targets in chemotherapy-induced skeletal muscle toxicity and wasting? *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 74(4), 673-683.  
doi: 10.1007/s00280-016-3045-3

Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., Lleonart, M., E. (2013). Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*, 12, 376-390.  
doi: 10.1016/j.arr.2012.10.004.

Srinivas, U., S., Tan, B., W., Q., Vellayappan, B., A., Jeyasekharan, A., D. (2019). ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, 25, 2-9.  
doi: 10.1016/j.redox.2018.101084

Staff, N., P., Grisold, A., Grisold, W., Windebank, A., J. (2017). Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Annals of Neurology*, 81(6), 772-781.  
doi: 10.1002/ana.2495

Steliarova-Foucher, E., Colomet, M., Ries, L., A., G., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F. ... IICC-3 contributors. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*, 18, 719-731.  
doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9

Subhawong, A., P., Ali, S., Z., Tatsas, A., D. (2012). Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma; Cytopathologic Correlates on Fine-Needle Aspiration. *Cancer Cytopathology*, 120(4), 254-260. doi: 10.1002/cncy.21186

Szczepanski, T., Van der Velden, V., H., J., Van Dongen, J., J., M. (2003). Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 16(4), 561-582. doi: 10.1016/s1521-6926(03)00086-0.

Taillibert, S., Le Rhun, E., Chamberlain, M., C. (2016). Chemotherapy-Related Neurotoxicity. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16 (81), 1-14. doi: 10.1007/s11910-016-0686-x

Tarpey, M., D., Amorese, A., J., Balestrieri, N., P., Fisher-Wellmann., K., H., Spangenburg, E., E. (2019). Doxorubicin causes lesions in the electron transport system of skeletal muscle mitochondria that are associated with loss of contractile function. *The Journal of Biological Chemistry*, 1-25. doi: 10.1074/jbc.RA119.008426

Thong, M., S., Y., Van Noorden, C., J., F., Steindorf, K., Arndt, V. (2020). Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(17), 1-19. doi: 10.1007/s11864-020-0707-5.

Tsai, H., K. & Mauch, P., M. (2007). Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Seminars in Radiation Oncology*, 17(3), 184-189. doi: 10.1016/j.semradonc.2007.02.004

Valko., M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., T., D., Mazur, M., Telse, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.

Van Brussel, M., Takken, T., Van der Net, J., Engelbert, R., H., H., Bierings, M, Schoenmakers, M., A., G., C., Helders, P., J. M. (2006). Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Pediatric Rehabilitation*, 9(3), 267-274. doi: 10.1080/13638490500523150.

Van de Velde, M., E., Kaspers, G., L., Abbink, F., C., H., Wilhelm, A., J., Ket, J., C., F., Van den Berg, M., H. (2017). Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 114, 114-130. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004

Varedi, M., Lu, L., Howell, C., R., Partin, R., E., Hudson, M., M., Pui, C.-H. ... McKenna, R., F. (2018). Peripheral Neuropathy, Sensory Processing, and Balance in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 36(22), 2315-2322. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7871

Wogksch, M., D., Howell, C., R., Wilson, C., L., Partin, R., E., Ehrhardt, M., J., Krull, K., R. ... Ness, K., K. (2019). Physical fitness in survivors of childhood Hodgkin Lymphoma: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Pediatric Blood and Cancer*, 66(3), 1-20. doi: 10.1002/pbc.27506

Yang, H., Villani, R., M., Wang, H., Simpson, M., J., Roberts, M., S., Tang, M., Liang, X. (2018). The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 37(266), 1-10. doi: 10.1186/s13046-018-0909-x

Zajaczkowska, R., Kocot-Kepska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Science*, 20(6), 1-29. doi: 10.3390/ijms20061451

## Figuroversikt

<b>Figur 1:</b> Oversikt over rekkefølgen på testene som ble gjennomført på testdagen. De krummede pilene viser hvilke tester som hadde tilfeldig testrekkefølge. ....	28
<b>Figur 2:</b> Klare ultralydbilder med tydelige apenevroser til måling av muskeltykkelse til m. biceps brachii ( <b>A</b> ) og m. vastus lateralis ( <b>B</b> ), og av pennasjonsvinkel til m. vastus lateralis ( <b>C</b> ). ....	31
<b>Figur 3:</b> Bilder av utførelse av test av muskulær utholdenhet med Sit-to-stand-test. Valg av riktig setehøyde ( <b>A</b> ), samt stående ( <b>B</b> ) og sittende ( <b>C</b> ) posisjon under testen. ....	32
<b>Figur 4:</b> Bilde av utførelse av test av håndgripsstyrke ( <b>A</b> ), og av riktig grep rundt dynamometeret med midtre falang som krysser stanga i dynamometeret ( <b>B</b> ). ....	33
<b>Figur 5:</b> Bilde av utførelse av maksimal isometrisk styrke i brystpress ( <b>A</b> ), med 90° vinkel og riktig høyde i albueledd ( <b>B</b> ). Vinkel i albueledd er litt for stor i Fig.5B. ....	34
<b>Figur 6:</b> Bilde av utførelse av maksimal isometrisk styrke i kneekstensjon ( <b>A</b> ) og måling av lengden fra lateral epikondyl til draget fra wiren på tibia målt med målebånd ( <b>B</b> ). ....	35
<b>Figur 7:</b> Bilder av utførelse av svikthopp på kraftplattform. ....	36
<b>Figur 8:</b> Skanningsbilde med grenser for muskelmasse i lår ( <b>A</b> ) og lengde av legg til beregning av dreiemoment i kneekstensjon ( <b>B</b> ), fra analyse av DXA-skann. ....	37
<b>Figur 9:</b> Grafisk fremstilling av et gyldig testforsøk på test av maksimal isometrisk muskelstyrke. ....	38
<b>Figur 10:</b> Grafisk fremstilling av forholdet mellom fett- og beinfri masse i overkropp (kg) og maksimal isometrisk styrke i brystpress (kg) for barnekreftoverlevne og kontroller, for jenter ( <b>A</b> ) og gutter ( <b>B</b> ). ....	46
<b>Figur 11:</b> Grafisk fremstilling av forholdet mellom fett- og beinfri masse i lår (kg) og maksimalt isometrisk dreiemoment i kneekstensjon (Nm) for barnekreftoverlevne og kontroller, for jenter ( <b>A</b> ) og gutter ( <b>B</b> ). ....	47
<b>Figur 12:</b> Grafisk fremstilling av forholdet mellom maksimalt isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og Sit-to-stand (n) for barnekreftoverlevne og kontroller, for jenter ( <b>A</b> ) og gutter ( <b>B</b> ). ....	48

**Figur 13:** Grafisk fremstilling av forholdet mellom isometrisk relativt dreiemoment i kneekstensjon (Nm/kg) og hopp høyde i svikthopp (cm) for barnekreftoverlevende og kontroller, for jenter (**A**) og gutter (**B**). ..... 49

## Tabelloversikt

**Tabell 1:** Deskriptive data for barnekreftoverlevende og kontroller, fordelt på kjønn, presentert som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik..... 41

**Tabell 2:** Sykdomshistorikk i gruppen med barnekreftoverlevende med diagnosegrupper etter ICC3-inndeling, fordelt på kjønn og totalt. Viser antall barnekreftoverlevende med de ulike kreftdiagnosene..... 42

**Tabell 3:** Behandlingshistorikk i gruppen med barnekreftoverlevende skilt mellom leukemier og andre diagnosegrupper, fordelt på kjønn. Viser antall barnekreftoverlevende med ulike behandlingstyper, samt kumulativ stråledose (Gy) (Gjennomsnitt og [min-maks]) og år etter endt behandling (Gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik)..... 44

**Tabell 4:** Oversikt over variabler som beskriver muskelarkitektur og kroppssammensetning for barnekreftoverlevende og kontroller, fordelt på kjønn. Presentert som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik..... 44

**Tabell 5:** Oversikt over resultater fra tester av maksimal isometrisk muskelstyrke, muskulær utholdenhet og spenst, for barnekreftoverlevende og kontroller, fordelt på kjønn. Presentert som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik. .... 45



<b>Region:</b> REK sør-øst	<b>Saksbehandler:</b> Anne S. Kavli	<b>Telefon:</b> 22845512	<b>Vår dato:</b> 20.08.2018	<b>Vår referanse:</b> 2018/739/REK sør-øst A
			<b>Deres dato:</b> 03.07.2018	<b>Deres referanse:</b>

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Truls Raastad  
Norges idrettshøgskole

## 2018/739 Fysisk form hos barnekreftoverlevende

**Forskningsansvarlig:** Norges idrettshøgskole  
**Prosjektleder:** Truls Raastad

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 26.04.2018. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10.

### Prosjektbeskrivelse (revidert av REK)

Internasjonale studier viser at overlevende etter barnekreft har dårligere fysisk form enn jevnaldrende kontroller og har høyere risiko for å utvikle livsstilsrelaterte sykdommer. Det er vist en syv ganger høyere dødelighet av hjerte- og karsykdommer blant barnekreftoverlevende sammenlignet med jevnaldrende kontroller. Årsakene til dårligere fysisk form blant barnekreftoverlevende er mange. Behandlingen kan ha direkte negative effekter på lungefunksjon, sirkulasjonssystem, nervesystem og muskulatur. I tillegg kan fysisk aktivitetsnivå bli redusert på grunn av frykt for å bruke kroppen eller andre på grunn av andre barrierer.

Hensikten med denne studien er å kartlegge om norske barn som gjennomgått kreftbehandling er i dårligere fysisk form enn jevnaldrende kontroller og videre studere årsakene til at den fysiske formen er dårligere hos disse barna. Bedre kunnskap om hvorfor den fysiske formen til barnekreftoverlevende er redusert kan bidra til målrettede intervensjoner for ulike grupper slik at tiltakene blir mer effektive for den enkelte.

Det vil bli rekruttert 100 barnekreftoverlevende og 100 kjønns- og aldersmatchede kontroller i alderen 10-16 år i denne studien.

Forsøksdeltakerne er i alderen 10-16 år, gutter og jenter, eksklusiv barnkreftoverlevende som har blitt behandlet for hjernesvulster. Barna skal ha gjennomført og avsluttet behandling minst ett år før inklusjon i denne studien. Deltakerne rekrutteres i forbindelse med en rutinemessig oppfølgingskontroll.

Barn i alderen 10-16 år som ikke har vært behandlet for barnekreft vil rekrutteres til en kontrollgruppe. Det ønskes at hver av barnekreftoverlevende skal inviteres med seg en jevnaldrende klassekamerat/venn av samme kjønn som han/hun har et trygt forhold til, slik det blir en kjønns- og aldersmatchede kontroll til hvert barn som har vært behandlet for kreft.

Det er utarbeidet et informasjonsskriv for barn under 12 år og for barn mellom 12-16 år for begge grupper. Det skal innhentes foreldresamtykke fra foreldre for begge grupper.

**Besøksadresse:**  
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

**Telefon:** 22845511  
**E-post:** [post@helseforskning.etikkom.no](mailto:post@helseforskning.etikkom.no)  
**Web:** <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff



For studiegruppen vil det bli innhentet helseopplysninger knyttet til kreftsykdom, behandling og komplikasjoner fra pasientenes journaler.

Følgende nye helseopplysninger vil bli samlet inn (for pasientgruppen):

Pubertetsstaus (Tanner stadium), høyde, vekt og blodtrykk, resultater fra blodprøver som tas på oppfølgingsundersøkelsen (CK, proBNP, FSH, LH, testosteron, østradiol, TSH, fT4, CRP, HB, leukocytter with subgroups, trombocytter, kreatinin, HbA1C, ASAT, ALAT, bilirubin, albumin, glukose, LDH, kolesterol, LDL, HDL, triglyserider), Hjerterfunksjon (ekkokardiografi og EKG), hovedsakelig som screening for godkjenning til fysiske tester, men også som forklaringsvariabel for kondisjon (maksimalt oksygenopptak), lungefunksjon, forklaringsvariabel for kondisjon (maksimalt oksygenopptak). Dette måles også hos kontrollene når de testes på Norges idrettshøgskole.

Det skal innhentes følgende resultater fra nevrologisk undersøkelse på Nevrofysiologisk laboratorium på Ullevål sykehus for begge grupper: Resultater fra nevrografi, termotest, nevrologisk undersøkelse (Ped-mTNS)

Resultater fra fysiske tester og målinger på Norges idrettshøgskole: Kroppssammensetning (lean masse, beinmasse og fettmasse), kondisjon (maksimalt oksygenopptak) og blodvolum og hemoglobinmasse

Det skal lagres fullblod i tidligere godkjent generell forskningsbiobank OUS Barnebiobank – barnekreft med Monica Cheng Munthe-Kaas som ansvarshavende.

#### **Saksgang**

Søknad om forhåndsgodkjenning ble behandlet av komiteen i møte 26.04.2018. Det ble besluttet å utsette vedtak i saken. Følgende inngikk i komiteens vurdering jf. brev av 25.05.2018.

"Slik komiteen forstår søknaden og protokollen er studiets hensikt å kartlegge fysisk form til barn mellom 10-16 år som har vært behandlet for kreft, sammenlignet med kjønns- og aldersmatchede friske barn for å bidra til målrettede intervensjoner i framtiden.

Komiteen vurderer studien som nyttig for den aktuelle pasientgruppen og at studien kan bidra til ny kunnskap om fysisk helse hos denne pasientgruppen.

Komiteen vurderer videre at studien er meget omfattende med mange målinger og at den kan være krevende for deltakere mellom 10 -16 år. Komiteen vurderer likevel at studiens fordeler overveier ulemper for deltakerne.

Komiteen har imidlertid merknader til informasjonsskrivene.

Komiteen mener at informasjonsskrivene kunne være bedre formulert og være mer alderstilpassede:

-Det står i informasjonsskrivet *«Bakgrunnen for at vi spør om du vil delta i dette forskningsprosjektet er at vi ønsker å vite mer om den fysiske formen til barn som har gjennomgått kreftbehandling»*. Setningen er lang og komplisert.

- *«Legen vil gjøre en vurdering av hvor langt du har kommet i puberteten»*. Komiteen tviler på at barn under 12 år forstår at det betyr at legen skal se hvor mye hår du har på tissen? Det ønskes mer konkret informasjon.

Det står videre:

- *«Strømstøtene kan for noen oppleves ubehaglig». Det gjør vondt, så hvorfor ikke skrive det!*

- *«Vi bedøver huden der vi skal ta blodprøven slik at det ikke skal gjøre vondt.»* Det gjør litt vondt likevel og derfor ønskes det litt mer ærlig informasjon for barna.

Det bes prosjektleder om å revidere informasjonsskrivene i henhold til komiteens merknader. De reviderte informasjonsskrivene sendes til REK for godkjenning."

Prosjektleder har sendt tilbakemelding mottatt 03.07.2018.

Informasjonsskrivene er revidert i henhold til komiteens merknader, det er satt inn bilder som og forklart hva de enkelte undersøkelsene innebærer. Skrivene er testet på en gruppe barn i alderen 10-11 år.

#### **Ny vurdering**

Tilbakemeldingen er vurdert av komiteens leder på delegert fullmakt fra komiteen» og er å anse som tilfredsstillende.

#### **Vedtak**

Prosjektet godkjennes med hjemmel i helseforskningsloven §§ 9 og 33.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Godkjenningen gjelder til 06.08.2025.

Komiteen godkjenner opprettelse av en spesifikk forskningsbiobank "OUS Barnebiobank – barnekreft", med ansvarshavende Monica Cheng Munthe-Kaas ved Oslo universitetssykehus HF, med samme varighet som prosjektet. Biobankregisteret ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt vil få kopi av dette brev.

Det innsamlede biologiske materialet skal oppbevares aidentifisert og destrueres ved prosjektperiodens utløp.

Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Opplysningene skal oppbevares aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren».

#### *Sluttmelding og søknad om prosjektendring*

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK sør-øst på eget skjema senest 06.02.2026, jf. hfl. § 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK sør-øst dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

#### *Klageadgang*

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningsloven § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Med vennlig hilsen

Knut Engedal  
Professor dr. med.  
Leder

Anne S. Kavli  
Seniorkonsulent

**Kopi til:** kristian.sollesnes@nih.no; Biobankregisteret: biobankregisteret@fhi.no; Norges idrettshøgskole ved øverste administrative ledelse: postmottak@nih.no

## Vedlegg 2

### Truls Raastad

---

**Fra:** OUSHF PB Personvern <personvern@oslo-universitetssykehus.no>  
**Sendt:** 13. november 2018 13:23  
**Til:** Ellen Ruud  
**Kopi:** Elisabeth Edvardsen; Truls Raastad  
**Emne:** SV: Søknad om godkjenning av forskningsprosjekt ved OUS med ekstern prosjektledelse

Hei!

Takk for tilbakemeldingen.

Løsningen <https://www.project-redcap.org/> ser ut til å tilfredsstillende OUS krav til sikker overføring av data (se blant annet sslabs: <https://www.sslabs.com/ssltest/analyze.html?d=www.project-redcap.org&hideResults=on>) og kan således benyttes.

Dersom dere skal benytte en annen løsning er det fint om dere gir en tilbakemelding om det.

mvh

**Annika Mortensen**

Personvernrådgiver

Avdeling for informasjonssikkerhet og personvern | Stab pasientsikkerhet og kvalitet

**Oslo universitetssykehus HF**

Telefonnummer: 22 11 80 80

Besøk: Kirkeveien 166 (Ullevål sykehus)

[www.oslo-universitetssykehus.no/personvern](http://www.oslo-universitetssykehus.no/personvern)

---

**Fra:** Ellen Ruud

**Sendt:** 7. november 2018 13:54

**Til:** OUSHF PB Personvern

**Kopi:** 'Elisabeth Edvardsen'; Truls Raastad

**Emne:** SV: Søknad om godkjenning av forskningsprosjekt ved OUS med ekstern prosjektledelse

Hei,

Vi vurderer ulike løsninger for overføring av data på dette prosjektet til NIH. Et alternativ er RedCap ( <https://www.project-redcap.org/> ). Har OUS noen erfaring med det?

Mvh

Ellen Ruud

Prof dr med

Avdelingsleder

Barneavdeling for Kreft og Blodsykdommer

Oslo Universitetssykehus

Ikke sensitiv

---

**Fra:** OUSHF PB Personvern

**Sendt:** 28. august 2018 14:12

**Til:** Ellen Ruud

**Emne:** SV: Søknad om godkjenning av forskningsprosjekt ved OUS med ekstern prosjektledelse

Hei!

Viser til prosjektdokumentasjon for «Fysisk form hos barnekreftoverlevende».

Gitt at REK har godkjent prosjektet, og deltakerne informeres i samtykkeskrivet at det er et samarbeid mellom NIH og OUS og at data utleveres til NIH, har jeg ingen innvendinger til prosjektet slik det fremlegges.

Lagringsplass på K:\Sensitivt er bestilt Sykehuspartner, og referansenummer er SD0593751. Ved problemer med mappetilgang eller lignende, bes det om å kontakte Brukerstøtte og henviser til dette nummeret. Ønsker dere lykke til med prosjektet!

mvh

**Annika Mortensen**

Personvernrådgiver

Avdeling for informasjonssikkerhet og personvern | Stab pasientsikkerhet og kvalitet

**Oslo universitetssykehus HF**

Telefonnummer: 22 11 80 80

Besøk: Kirkeveien 166 (Ullevål sykehus)

[www.oslo-universitetssykehus.no/personvern](http://www.oslo-universitetssykehus.no/personvern)

---

**Fra:** Elsa Roland **På vegne av** OUSHF PB Sentral Godkjenning

**Sendt:** 27. august 2018 13:30

**Til:** Ellen Ruud

**Kopi:** OUSHF PB Personvern

**Emne:** SV: Søknad om godkjenning av forskningsprosjekt ved OUS med ekstern prosjektledelse

Hei

Takk for mottatt prosjektdokumentasjon. Studien er registrert i ForPro og arkivert i P360 med nr. 18/17133. REK har i vedtaket gitt godkjenning til en spesifikk forskningsbiobank, OUS Barnebiobank – barnekreft med Monica Cheng Munthe-Kaas som ansvarshavende. Dette er en generell forskningsbiobank. REK har nok misforstått her siden det i prosjektsøknad er oppgitt den generelle forskningsbiobanken.

Jeg kan gjøre REK oppmerksom på dette hvis det er ønskelig.

Vennlig hilsen Forskningsstøtte

Avdeling for forskningsadministrasjon og biobank



Denne meldingen inneholder ikke sensitiv informasjon som bryter med Oslo universitetssykehus HFs krav til informasjonssikkerhet.  
(In compliance with the Security Policy of Oslo University Hospital, the content of this message (including any attachments) is of a non-sensitive nature)

---

**Fra:** Ellen Ruud

**Sendt:** 27. august 2018 12:16

**Til:** OUSHF DL godkjenning

**Emne:** Søknad om godkjenning av forskningsprosjekt ved OUS med ekstern prosjektledelse

Hei,

Vedlagt følger søknad om godkjenning til å åpne et forskningsprosjekt ved OUS der prosjektledelse og REK søknad er i regi av Norges Idrettshøgskole. Vedlegger forskningsprotokoll, skjema for behandling av helseforskningsdata, godkjenning fra generell Barnekreft biobank, REK søknad, REK godkjenning og alle samtykkene. Jeg har tidligere spurt Personvern om det finnes en formell mal for en samarbeidsavtale med ekstern part i slike situasjoner, men har fått beskjed fra Annika Mortensen om at det holder med vedleggene som følger denne mailen. Takknemlig for rask beskjed dersom det er mangler i søknaden.

Ser fram til deres svar.

Mvh

Ellen Ruud  
Prof dr med  
Avdelingsleder  
Barneavdeling for Kreft og Blodsykdommer  
Oslo Universitetssykehus

Fysisk form hos barnekreftoverlevende, 05.02.2019, V4

INFORMASJONSSKRIV TIL UNGDOM 12-18 ÅR:

## FYSISK FORM HOS BARNEKREFTOVERLEVERE

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Vi spør om du vil delta i dette forskningsprosjektet fordi vi ønsker å få vite mer om hvordan kreftbehandling kan påvirke formen din. Kreftbehandlingen du har gjennomgått kan påvirke kroppen på mange ulike måter og mange barn og ungdom i din situasjon opplever at de fort blir slitne. Hvis vi får mer kunnskap om dette kan vi sette i gang tiltak for å hjelpe barn og ungdom til å være så fysisk aktive som de ønsker å være. På den måten kan vi kanskje hjelpe barn og ungdom til å få bedre fysisk form under og etter behandlingen.

### HVA INNEBÆRER STUDIEN?

Studien vil foregå på to forskjellige dager med noen ukers mellomrom. Første oppmøte er på Rikshospitalet i forbindelse med en vanlig oppfølgingsundersøkelse. Det vil som vanlig bli tatt en blodprøve, målt høyde, vekt og blodtrykk, og den kjente legen din vil gjennomføre den vanlige undersøkelsen. I tillegg vil legen gjøre en vurdering av hvor langt du har kommet i puberteten.

Samme dag blir det herteundersøkelse med ultralyd og en undersøkelse av lungefunksjon. Herteundersøkelsen foregår ved at du ligger på ryggen og en hjertelege "kikker" på hjertet ditt ved å holde ultralydhodet mot brystkassen din (se bilde til høyre). I tillegg vil de se på hjerterytmen din ved å feste elektroder på brystkassen. Herteundersøkelsen tar ca. 30 minutter.

*Bilde av herteundersøkelse med ultralyd*



Lungefunksjon vil bli målt ved at du puster på forskjellige måter inn i ett munnstykke. Lungefunksjonsmålingene gir oss et mål på hvor raskt du klarer å puste ut, hvor store lungene dine er og hvordan oksygen overføres fra lungene til blodet. Denne undersøkelsen vil ta ca. 30 min. Du vil totalt bruke 3-5 timer på Rikshospitalet denne dagen avhengig av hvilke andre rutineundersøkelser som er planlagt.



*Bilde av utstyret som brukes til å måle lungefunksjon*

På den andre testdagen kan du møte sammen med en klassekamerat/venn og far eller mor. Denne dagen møter dere på Ullevål sykehus der det skal gjennomføres tre enkle undersøkelser av nervesystemets kontroll på muskulatur og sanseintrykk (hvordan du bl.a. oppfatter trykk og varme mot huden). Disse undersøkelsene vil totalt ta ca. 1 time for dere to som testes sammen.

- Undersøkelse 1: **Nevrografi**: Nevrografi betyr at vi setter svak strøm i huden over ulike nerver i armene og beina for å se hvordan muskelen reagerer. Under undersøkelsen kan det gjøre litt vondt under strømstøtene, men du kan si stopp når du vil og da vil vi stoppe, til du synes det er greit å starte igjen.
- Undersøkelse 2: **Termotest**: Her vil vi undersøke om nerver som kjenner om det er varmt eller kaldt virker som de skal. Vi undersøker ved hjelp av en metallplate som kan varmes opp. Denne metallplaten fester vi utenpå huden. Vi undersøker i håndflaten, på fotryggen (oppå foten), på leggen og låret. Vi vil se på hvor fort du kjenner at det blir varmt. Det gjør vi ved at du trykker på en knapp når du kjenner at det blir varmere. Termotesten kan oppleves som litt ubehagelig, men dette går fort over. Du kan også si stopp når du ønsker det.
- Undersøkelse 3: **Nevrologisk undersøkelse**: Her vil vi undersøke nerver som sender signaler fra hjernen til musklene (motorikk), og nerver som sender signaler fra kroppen til hjernen (sanseintrykk). Undersøkelsen skjer ved at vi spør deg noen spørsmål om hvordan du opplever at disse nervene fungerer (om du føler du har kontroll over muskler og sanseintrykk). Vi vil også undersøke hvordan du oppfatter ulike typer berøring (å bli tatt på). Til slutt vil vi undersøke hvor sterke musklene dine er i hender og føtter, og teste refleksene dine.

Når dere er ferdige med Undersøkelse på Ullevål sykehus vil dere bli kjørt opp til Norges idrettshøgskole (NIH) der de fysiske Undersøkelse skal gjennomføres. Kjøreturen fra Ullevål til NIH tar ca. 10 minutter. På NIH skal dere gjennomføre målinger for kondisjon (det maksimale oksygenopptaket), muskelstyrke, spenst, blodvolum og kroppssammensetning. Undersøkelsene vil totalt ta ca. 3 timer, og dere vil få mat og drikke underveis.

- For å se hva kroppen din består av (kroppssammensetning) vil vi gjøre en dexascan undersøkelse (minner om en vanlig røntgenundersøkelse) for å beregne muskelmasse, fettmasse og beinmasse. Deretter skal vi måle tykkelsen på én lå- og én armmuskel ved hjelp av ultralyd. Dexascan tar 10 minutter og det samme gjør ultralydundersøkelsen av bein- og armmuskel.



Bilde av dexascan



Bilde av ultralydundersøkelse av lå- og arm

- Styrke i overkroppen måles ved at du ligger på en benk og presser armene alt du orker mot en fast stang (benkpress). I tillegg måler vi håndgripsstyrken din ved at du klemmer så hard du kan på et håndtak. Styrken i beina måles ved at du sitter og presser leggen mot en fast plate (knestrekk). På alle testene tar i alt du orker i 2-3 sekunder og gjentar dette 2-3 ganger med ett minuts pause mellom hvert forsøk. Til slutt vil vi telle hvor mange ganger du klarer å reise deg opp og sette deg ned på en stol i løpet av 1 min. Totalt tar styrketestene ca. 20 min.



Styrketest overkropp



Styrketest bein

- Kondisjonen din vil bli målt mens du går/løper på en tredemølle. Farten på tredemøllen starter rolig, og økes deretter gradvis til du ikke orker mer. Under testen har du på en maske som samler opp all luften som pustes ut slik at vi kan måle hvor mye oksygen kroppen din tar opp. Du kommer merke at du blir ganske sliten på slutten av denne testen (puster tungt). Undersøkelsen vil ta ca. 20 minutter, men det er kun på slutten at du blir veldig sliten. Under denne undersøkelsen vil du ha på deg utstyr som gjør at vi kan følge med på blodtykket ditt og hvordan hjertet slår underveis.



Kondisjonstest på tredemølle

- For å kunne måle hvor mye blod du har i kroppen skal du puste i et munnstykke i et par minutter. Samtidig med testen skal det også tas en blodprøve fra armen din samt to små fingerstikk. Resultatene fra blodprøvene brukes til å regne ut blodvolumet ditt [og vi ser på metabolske verdier i blodet](#). Du vil få bedøvelseskrem på armen og fingrene, slik at du ikke merker når vi stikker deg.



Bilde av utstyret som brukes til å måle blodvolum

Når du er ferdig med alle undersøkelsene vil du få utdelt en aktivitetsmåler som du skal ha på deg i én uke. Dette er den samme aktivitetsmåleren som du har gått med tidligere, og målingen gjennomføres på akkurat samme måte som sist. Du skal også fylle ut et kort spørreskjema om fysisk aktivitet [og puberteten](#) på en iPad og det tar 10-15 minutter. Dette kan du gjøre i pausene mellom undersøkelsene.



#### MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Ved å være med på denne undersøkelsen vil du lære litt om kroppen din og hvordan forskning foregår. Under den nevrologiske undersøkelsen settes det svak strøm i huden og disse strømstøtene kan gjøre litt vondt. Termotesten innebærer varmestimulering som kan oppleves som lett til moderat, men kortvarig ubehag. I forbindelse med måling av blodvolum må vi ta en blodprøve fra en armvene. Vi bedøver huden der vi skal ta blodprøven, men det vil likevel gjøre litt vondt. Ingen øvrige undersøkelser er forbundet med smerte. Måling av maksimalt oksygenopptak ved løp på tredemølle kan oppleves som slitsomt, og det kreves at du løper til du blir ganske sliten. På oppfølgingsundersøkelsen på Barneavdeling for kreft og blodsykdommer kan det bli gjort funn som får følger for den videre medisinske oppfølgingen/behandlingen av deg. Videre oppfølging av eventuelle funn vil følge de vanlige retningslinjer og rutiner på avdelingen uavhengig av forskningsprosjektet. Ingen av undersøkelsene på testdag 1 på Rikshospitalet ansees som rene forskningsundersøkelser (med unntak av blod til den generelle barnekreftbiobanken), og pasientene har rett til fullt innsyn i resultatene, som ved andre nødvendige helseundersøkelser. Dersom du ønsker å gi blod til den generelle forskningsbanken vil denne blodprøven lagres i forskningsbiobanken "OUS Barnebiobank – barnekreft (REK nr 2016/943), og vil brukes til annen forskning på barnekreft.

#### HVA SKJER MED PRØVENE OG INFORMASJONEN OM DEG?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner opplysninger. En kode knytter deg til opplysninger gjennom en navneliste.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om barnet ditt blir behandlet på en sikker måte. Informasjon om deg ditt vil bli anonymisert eller slettet senest fem år etter prosjektslutt.

#### DELTAKELSE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien. Dette vil ikke få konsekvenser for videre behandling. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte PostDoc Elisabeth Edvardsen (tlf: 23262391, epost: elisabeth.edvardsen@nih.no).

## FYSISK FORM HOS BARNEKREFTOVERLEVERE

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Bakgrunnen for at vi spør om du vil delta i dette forskningsprosjektet er at vi ønsker å få vite mer om den fysiske formen til barn og ungdom som har hatt kreft. For å vite om ungdom som har hatt kreft har utfordringer med sin fysiske form må vi sammenligne testresultatene med friske ungdommer som ikke har fått kreftbehandling. Det kalles en kontrollgruppe. Vi lurte på om du har lyst til å delta i en slik kontrollgruppe. Hvis vi får mer kunnskap om hvilke utfordringer ungdom som har hatt kreft opplever kan vi sette i gang tiltak for å hjelpe dem til å være så fysisk aktive som de ønsker å være. På den måten kan vi kanskje hjelpe barn og ungdom til å få bedre fysisk form under og etter behandlingen.

### HVA INNEBÆRER STUDIEN?

Studien vil foregå på en ettermiddag og du vil gjennomføre tester ved Ullevål sykehus og på Norges idrettshøgskole. Du møter sammen med vennen/klassekameraten som har rekruttert deg og dere gjennomfører de samme testene denne ettermiddagen.

Én uke før testdagen vil du få tilsendt en aktivitetsmåler som skal bæres i én uke. På selve testdagen leverer du inn aktivitetsmåleren på Norges idrettshøgskole.

På Ullevål sykehus skal dere gjennomføre tre enkle undersøkelser av nervesystemets kontroll på muskulatur og sanseinntrykk (hvordan du bl.a. oppfatter trykk og varme mot huden). Disse undersøkelsene vil totalt ta ca. 1 time for dere to som testes sammen.

- Undersøkelse 1: **Nevrografi:** Nevrografi betyr at vi setter svak strøm i huden over ulike nerver i armene og beina for å se hvordan muskelen reagerer. Under undersøkelsen kan det gjøre litt vondt under strømstøtene, men du kan si stopp når du vil og da vil vi stoppe, til du synes det er greit å starte igjen.
- Undersøkelse 2: **Termotest:** Her vil vi undersøke om nerver som kjenner om det er varmt eller kaldt virker som de skal. Vi undersøker ved hjelp av en metallplate som kan varmes opp. Denne metallplaten fester vi utenpå huden. Vi undersøker i håndflaten, på fotryggen (oppå foten), på leggen og låret. Vi vil se på hvor fort du kjenner at det blir varmt. Det gjør vi ved at du trykker på en knapp når du kjenner at det blir varmere. Termotesten kan oppleves som litt ubehagelig, men dette går fort over. Du kan også si stopp når du ønsker det.
- Undersøkelse 3: **Nevrologisk undersøkelse:** Her vil vi undersøke nerver som sender signaler fra hjernen til musklene (motorikk), og nerver som sender signaler fra kroppen til hjernen (sanseinntrykk). Undersøkelsen skjer ved at vi spør deg noen spørsmål om hvordan du opplever at disse nervene fungerer (om du føler du har kontroll over muskler og sanseinntrykk). Vi vil også undersøke hvordan du oppfatter ulike typer berøring (å bli tatt på). Til slutt vil vi undersøke hvor sterke musklene dine er i hender og føtter, og teste refleksene dine.

Når dere er ferdige med undersøkelsen på Ullevål sykehus vil dere bli kjørt opp til Norges idrettshøgskole (NIH) der de fysiske undersøkelsene skal gjennomføres. Kjøreturen fra Ullevål til NIH tar ca. 10 minutter. På NIH skal dere gjennomføre målinger for kondisjon (det maksimale oksygenopptaket), muskelstyrke, spenst, blodvolum og kroppssammensetning. Undersøkelsene vil totalt ta ca. 3 timer, og dere vil få mat og drikke underveis.

- For å se hva kroppen din består av (kroppssammensetning) vil vi gjøre en dexascan undersøkelse (minner om en vanlig røntgenundersøkelse) for å beregne muskelmasse, fettmasse og beinmasse. Dessuten skal vi måle tykkelsen på én lår- og én armmuskel ved hjelp av ultralyd. Dexascan tar 10 minutter og det samme gjør ultralydundersøkelsen av bein- og armmuskel.



Bilde av dexascan



Bilde av ultralydundersøkelse av lår og arm

- Lungefunksjon vil bli målt ved at du puster på forskjellige måter inn i ett munnstykke. Lungefunksjonsmålingene gir oss et mål på hvor raskt du klarer å puste ut, hvor store lungene dine er og hvordan oksygen overføres fra lungene til blodet. Denne undersøkelsen vil ta ca. 30 min.

*Bilde av utstyret som brukes til å måle lungefunksjon*



- Styrke i overkroppen måles ved at du ligger på en benk og presser armene alt du orker mot en fast stang (benkpress). I tillegg måler vi håndgripsstyrken din ved at du klemmer så hard du kan på et håndtak. Styrken i beina måles ved at du sitter og presser leggen mot en fast plate (knestrekk). På alle testene tar i alt du orker i 2-3 sekunder og gjentar dette 2-3 ganger med ett minutt pause mellom hvert forsøk. Til slutt vil vi telle hvor mange ganger du klarer å reise deg opp og sette deg ned på en stol i løpet av 1 min. Totalt tar styrketestene ca. 20 min.



Styrketest overkropp



Styrketest bein

- Kondisjonen din vil bli målt mens du går/løper på en tredemølle. Farten på tredemøllen starter rolig, og økes deretter gradvis til du ikke orker mer. Under testen har du på en maske som samler opp all luften som pustes ut slik at vi kan måle hvor mye oksygen kroppen din tar opp. Du kommer merke at du blir ganske sliten på slutten av denne testen (puster tungt). Undersøkelsen vil ta ca. 20 minutter, men det er kun på slutten at du blir veldig sliten. Under denne undersøkelsen vil du ha på deg utstyr som gjør at vi kan følge med på blodtrykket ditt og hvordan hjertet slår underveis.



*Kondisjonstest på tredemølle*

- For å kunne måle hvor mye blod du har i kroppen skal du puste i et munnstykke i et par minutter. Samtidig med testen skal det også tas en blodprøve fra armen din samt to små fingerstikk. Resultatene fra blodprøvene brukes til å regne ut blodvolumet ditt. Du vil få bedøvelseskrem på armen og fingrene, slik at du ikke merker når vi stikker deg. **Fra blodprøven vil vi også måle tradisjonelle blodfettstoffer (kolesterol).**



*Bilde av utstyret som brukes til å måle blodvolum*

Når du er ferdig med alle undersøkelsene vil du få utdelt en aktivitetsmåler som du skal ha på deg i én uke. Du skal også fylle ut et kort spørreskjema om fysisk aktivitet og pubertet på en iPad og det tar 10-15 minutter. Dette kan du gjøre i pausene mellom undersøkelsene.

#### MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Ved å være med på denne undersøkelsen vil du lære litt om kroppen din og hvordan forskning foregår. Under den nevrologiske undersøkelsen settes det svak strøm i huden og disse strømstøtene kan gjøre litt vondt. Termotesten innebærer varmestimulering som kan oppleves som lett til moderat, men kortvarig ubehag. I forbindelse med måling av blodvolum må vi ta en blodprøve fra en armvene. Vi bedøver huden der vi skal ta blodprøven, men det vil likevel gjøre litt vondt. Ingen øvrige undersøkelser er forbundet med smerte. Måling av maksimalt oksygenopptak ved løp på tredemølle kan oppleves som slitsomt, og det kreves at du løper til du blir ganske sliten.

#### HVA SKJER MED PRØVENE OG INFORMASJONEN OM DEG?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenner opplysninger. En kode knytter deg til opplysninger gjennom en navneliste.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om deg blir behandlet på en sikker måte. Informasjon om deg vil bli anonymisert eller slettet senest fem år etter prosjektslutt.

#### DELTAKELSE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien. Dette vil ikke få konsekvenser for videre behandling. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlende prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte PostDoc Elisabeth Edvardsen (tlf: 23262391, epost: elisabeth.edvardsen@nih.no).

INFORMASJONSSKRIV TIL BARN UNDER 12 ÅR:

## FYSISK FORM HOS BARNEKREFTOVERLEVERE

### HVORFOR BLIR DU SPURT OM Å VÆRE MED?

Vi spør om du vil delta i dette forskningsprosjektet fordi vi ønsker å få vite mer om hvordan kreftbehandling kan påvirke formen din. Kreftbehandlingen du har gjennomgått kan påvirke kroppen på mange ulike måter og mange barn og ungdom i din situasjon opplever at de fort blir slitne. Hvis vi får mer kunnskap om dette kan vi sette i gang tiltak for å hjelpe barn og ungdom til å være så fysisk aktive som de ønsker å være. På den måten kan vi kanskje hjelpe barn og ungdom til å få bedre fysisk form under og etter behandlingen.

### HVA VIL SKJE DERSOM DU DELTAR?

Studien vil foregå på to forskjellige dager med noen ukers mellomrom. Første oppmøte er på Rikshospitalet i forbindelse med en av dine vanlige oppfølgingsundersøkelser etter kreftbehandlingen. Det vil bli tatt blodprøve, målt høyde, lengde, vekt og blodtrykk, og legen din vil gjøre undersøkelser du kjenner fra før, som også inneholder vurdering av hvor langt du har kommet i puberteten (legen ser blant annet på utvikling av pupper og hår på tissen).

Samme dag blir det en undersøkelse av hjertet ditt med ultralyd og en undersøkelse av lungene og hvor godt du puster. Hjerterundersøkelsen foregår ved at du ligger på ryggen og en hjerterlege "kikker" på hjertet ditt ved å holde ultralydhodet mot brystkassen din (se bilde til høyre). I tillegg vil de se på hjerterytmen din ved å feste elektroder på brystkassen. Hjerterundersøkelsen tar ca. 30 minutter.



Bilde av hjerterundersøkelse med ultralyd

Pustekapasiteten din vil bli målt ved at du puster på forskjellige måter inn i ett munnstykke. Lungefunksjonsmålingene gir oss et mål på hvor raskt du klarer å puste ut, hvor store lungene dine er og hvordan oksygen overføres fra lungene til blodet. Denne undersøkelsen vil ta ca. 30 min. Totalt vil alle undersøkelsene på Rikshospitalet denne dagen ta 3-5 timer avhengig av hvilke andre rutineundersøkelser som er planlagt.



Bilde av utstyret som brukes til å måle lungefunksjon

På den andre testdagen skal du møte sammen med en klassekamerat/venn og far eller mor. Klassekameraten/vennen din skal gjennomføre akkurat de samme testene som deg. Denne dagen møter dere på Ullevål sykehus der det skal gjennomføres tre enkle undersøkelser av hvordan nervene kontrollerer muskler og sanseintrykk (blant annet hvordan du oppfatter trykk og varme mot huden). Disse undersøkelsene vil totalt ta ca. 1,5 timer for deg og vennen din som testes sammen.

- Undersøkelse 1: **Nevrografi**: Nevrografi betyr at vi setter svak strøm i huden over ulike nerver i armene og bena for å se hvordan muskelen reagerer. Under undersøkelsen kan det gjøre litt vondt under strømstøtene, men du kan si stopp når du vil og da vil vi stoppe, til du synes det er greit å starte igjen.
- Undersøkelse 2: **Termotest**: Her vil vi undersøke om nerver som kjenner om det er varmt eller kaldt virker som de skal. Vi undersøker ved hjelp av en metallplate som kan varmes opp. Denne metallplaten fester vi utenpå huden. Vi undersøker i håndflaten, på fotryggen (oppå foten), på leggen og låret. Vi vil se på hvor fort du kjenner at det blir varmt. Det gjør vi ved at du trykker på en knapp når du kjenner at det blir varmere. Termotesten kan oppleves som litt ubehagelig, men dette går fort over. Du kan også si stopp når du ønsker det.
- Undersøkelse 3: **Nevrologisk undersøkelse**: Her vil vi undersøke nerver som sender signaler fra hjernen til musklene (motorikk), og nerver som sender signaler fra kroppen til hjernen (sanseintrykk). Undersøkelsen skjer ved at vi spør deg noen spørsmål om hvordan du opplever at disse nervene fungerer (om du føler du har kontroll over muskler og sanseintrykk). Vi vil også undersøke hvordan du oppfatter ulike typer berøring (å bli tatt på). Til slutt vil vi undersøke hvor sterke musklene dine er i hender og føtter, og teste refleksene dine.

Når dere er ferdige med undersøkelsene på Ullevål sykehus vil dere bli kjørt opp til Norges idrettshøgskole (NIH) der resten av de fysiske målingene gjennomføres. Kjøreturen fra Ullevål til NIH tar ca. 10 minutter. På NIH skal dere gjennomføre undersøkelsene for kondisjon (hvor god form du er i), muskelstyrke, spenst, blodvolum (hvor mye blod du har i kroppen) og kroppssammensetning. Dere vil totalt bruke ca. 3 timer på disse undersøkelsene, og dere vil få mat og drikke underveis.

- For å se hva kroppen din består av (kroppssammensetning) vil vi gjøre en dexascan undersøkelse (minner om en vanlig røntgenundersøkelse) for å beregne muskelmasse, fettmasse og beinmasse. Deretter skal vi måle tykkelsen på én lår- og én armmuskel ved hjelp av ultralyd. Dexascan tar 15 minutter og det samme gjør ultralydundersøkelsen av bein- og armmuskel.



Bilde av dexascan

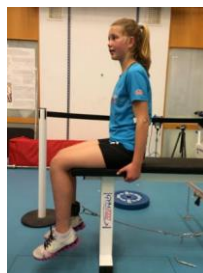


Bilde av ultralydundersøkelse av lår og arm

- Styrke i overkroppen måles ved at du ligger på en benk og presser armene alt du orker mot en fast stang (benkpress). I tillegg måler vi håndgripsstyrken din ved at du klemmer så hard du kan på et håndtak. Styrken i beina måles ved at du sitter og presser leggen mot en fast plate (knestrekk). På alle testene tar i alt du orker i 2-3 sekunder og gjentar dette 2-3 ganger med ett minutt pause mellom hvert forsøk. Til slutt vil vi telle hvor mange ganger du klarer å reise deg opp og sette deg ned på en stol i løpet av 1 min. Totalt tar styrketestene ca. 20 min.



Styrketest overkropp



Styrketest bein

- Kondisjonen din vil bli målt mens du går/løper på en tredemølle. Farten på tredemøllen starter rolig, og økes deretter gradvis til du ikke orker mer. Under testen har du på en maske som samler opp all luften som pustes ut slik at vi kan måle hvor mye oksygen kroppen din tar opp. Du kommer merke at du blir ganske sliten på slutten av denne testen (puster tungt). Undersøkelsen vil ta ca. 20 minutter, men det er kun på slutten at du blir veldig sliten. Under denne undersøkelsen vil du ha på deg utstyr som gjør at vi kan følge med på blodtrykket ditt og hvordan hjertet slår underveis.



- For å kunne måle hvor mye blod du har i kroppen skal du puste i et munnstykke i et par minutter. Samtidig med testen skal det også tas en blodprøve fra armen din samt to små fingerstikk. Resultatene fra disse blodprøvene brukes til å regne ut blodvolumet ditt. Du vil få bedøvelseskrem på armen og fingrene, slik at du ikke merker når vi stikker deg.

Bilde av utstyret som brukes til å måle blodvolum



Når du er ferdig med alle undersøkelsene vil du få utdelt en aktivitetsmåler som du skal ha på deg i én uke. Dette er den samme aktivitetsmåleren som du har gått med tidligere, og målingen gjennomføres på akkurat samme måte som sist. Du skal også fylle ut et kort spørreskjema om fysisk aktivitet og pubertet på en Ipad og det tar 10-15 minutter. Dette kan du gjøre i pausene mellom undersøkelsene.



HVA VIL SKJE DERSOM DU IKKE DELTAR

Det er frivillig å delta i prosjektet og du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien.

Fysisk form hos barnekreftoverlevende, 05.02.2019, V4



FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET FOR DITT BARN

## FYSISK FORM HOS BARNEKREFTOVERLEVERE

Dette er et spørsmål til deg som foresatt om ditt barn kan delta i et forskningsprosjekt som skal undersøke fysisk form hos barnekreftoverlevende i alderen 10 til 18 år. Vi skal undersøke dette i en gruppe barnekreftoverlevende og sammenligne med barn i samme alder som ikke har vært igjennom kreftbehandling (kontroller). Hvis du samtykker til at ditt barn kan delta i denne studien kan dere, hvis dere ønsker, invitere med en klassekamerat (eller venn) av samme kjønn og alder som ditt barn til testdagen. Hvis foresatte til klassekameraten/vennen og vennen selv bekrefter at de ønsker å delta i undersøkelsen og de godkjenner at vi kan få e-post adresse/postadresse fra dere, vil vi i prosjektledelsen sende informasjon og formell forespørsel om deltakelse i studien til de foresatte for det aktuelle barnet og ha den videre kontakten.

Barnekreftbehandling kan påvirke kroppen på mange måter. Under aktiv behandling reduseres vanligvis den fysiske formen, og det kan ta tid før man henter seg inn igjen etter behandlingsslutt. I tillegg kan det for noen være utfordrende å ta opp igjen de fysiske aktivitetene man var med på tidligere. Redusert aktivitetsnivå og seimeffekter etter behandling kan påvirke barnekreftoverlevenes fysiske form og helse mange år etter behandlingsslutt. Det er disse utfordringene knyttet til fysisk form og fysisk aktivitet vi ønsker å undersøke i denne studien for eventuelt å sette inn tiltak som bedrer formen for ungdomsgruppen på kort og lang sikt.

Før barnet ditt kan testes på fysisk form, vil det i forbindelse med en vanlig oppfølgingskontroll gjennomgå utvidete undersøkelser av hjerte, lunger, pubertetsnivå og nervefunksjon på Oslo universitetssykehus. Formålet med disse undersøkelsene er både for å forsikre oss om at det er trygt for barnet ditt å gjennomgå de fysiske testene på Norges idrettshøgskole og for å få viktig bakgrunnsinformasjon for å tolke testresultatene.

### HVA INNEBÆRER PROSJEKTET?

Studien vil foregå på to forskjellige dager med noen ukers mellomrom. Første oppmøte er i forbindelse med en vanlig oppfølgingsundersøkelse ved poliklinikken/dagposten på Barneavdeling for kreft og blodsykdommer på Rikshospitalet. Undersøkelsene kombineres med rutinekontrollen på Barnepoliklinikken. Sykepleierne vil måle høyde, vekt og blodtrykk, og den kjente legen deres vil gjøre vanlig klinisk undersøkelse som også inkluderer vurdering av pubertetsutviklingen (Tanner stadium). Som ved andre kontroller blir det rutinemessig blodprøvetaking, og vi kommer til å be om tillatelse til å ta 3-4 ml ekstra blod til en generell forskningsbiobank for framtidig barnekreftforskning (dere får eget informasjonsskriv om det).

Samme dag blir det hjerteundersøkelse med ultralyd (Ekko) og en enkel EKG-undersøkelse for å se på hjerterytme. Lungefunksjon vil bli målt ved at man puster rolig ut og inn i et munnstykke et par ganger før lungene fylles maksimalt med luft for så å puste hardt og lenge ut. Dersom man ved hjerte- eller lungeundersøkelsene har funn som tilsier at det er risikabelt å gjøre testingen på idrettshøgskolen, vil pasienten få beskjed og nødvendige medisinske tiltak settes i gang. Det blir da ikke aktuelt å fortsette i studien. Undersøkelsene på første oppmøtedag vil til sammen ta 3-5 timer, avhengig av hvilke andre rutineundersøkelser som er planlagt samme dag.

På den andre testdagen møter ditt barn sammen med klassekameraten/vennen til de fysiske testene. Dagen starter på Nevrofysiologisk laboratorium på Ullevål sykehus der det gjennomføres tre enkle undersøkelser av nervesystemets kontroll på muskulatur og sanseintrykk (hvordan vi bl.a. oppfatter trykk og varme mot

huden). Dette er standard kliniske undersøkelser, og det vil totalt ta ca. 1,5 time for de to barna som kommer til test samtidig.

1. **Nevrografi:** Formålet med undersøkelsen er å måle de tykke nervefibrene, både utoverledende (til muskler) og innoverledende (sansenintrykk). Ved nevrografi setter vi svak strøm i huden over ulike nerver i armene og bena og registrerer effekt på muskelen ved hjelp av en elektrode festet til huden. Vi setter også strøm i huden og registrerer i huden over visse nerver. Det er ikke risiko for varige skader av denne undersøkelsen. Under undersøkelsen kan det kjennes noe ubehag under strømstøtene. Metoden har vært rutineundersøkelse på pasienter i flere tiår og gjennomføres vanligvis uten problemer.
2. **Termotest:** Formålet med undersøkelsen er å kartlegge funksjonen til tynne nervefibre som har med temperaturoppfattelse å gjøre. Vi undersøker ved hjelp av en metallplate som kan varmes opp. Denne metallplaten fester vi utenpå huden. Vi undersøker i håndflate, fotrygg, legg og lår. Vi vil se på tersklene for oppfattelse av varme og du selv trykker på en knapp når du kjenner temperaturendring. Termotesten innebærer varmestimulering som kan oppleves som lett til moderat, men kortvarig ubehag.
3. **Nevrologisk undersøkelse:** Formålet med den nevrologiske undersøkelsen er å vurdere om pasienten har symptomer eller tegn på nedsatt funksjon i nerver som formidler signaler til muskler (motorikk), eller i nerver som leder signaler innover (sansenintrykk), eller i nerver som tilhører det autonome nervesystemet. Undersøkelsen skjer dels ved at det stilles noen spørsmål om vedkommende har aktuelle symptomer, dels ved at det undersøkes for respons på ulike typer berøring og for muskelstyrke i hender og føtter samt at det gjøres testing av dype senerereflekser. Undersøkelsen er ikke smertefull og innebærer ikke risiko.

På Norges idrettshøgskole gjennomfører barna testene for kondisjon (det maksimale oksygenopptaket), muskelstyrke, spenst, blodvolum og kroppssammensetning. Testene vil totalt ta ca. 3 timer og barna vil få enkel servering underveis (mat og drikke).

- Kroppssammensetning for beregning av muskelmasse, fettmasse og beinmasse vil bli målt ved en dexascan (DXA) undersøkelse (minner om en vanlig røntgenundersøkelse). Dessuten skal vi måle tykkelsen på én lår- og én armmuskel ved hjelp av ultralyd.
- Styrke måles ved å ligge på en benk og presse armene mot en fast stang (isometrisk benkpress), ved å klemme så hardt man klarer mot et håndtak (håndgripsstyrke), og ved å sitte og presse leggen mot en fast plate (isometrisk knestrek). I tillegg vil vi telle hvor mange ganger barnet klarer å reise seg opp og ned fra en stol på 1 min.
- Det maksimale oksygenopptaket vil bli målt mens man løper på en tredemølle. Hastigheten økes gradvis til man blir ganske sliten. Under testen har man på en maske på som samler opp all luften som pustes ut slik at vi kan måle oksygenopptaket. Barna har på seg elektroder og blodtrykksmåler under denne undersøkelsen slik at vi kontinuerlig følger med på hjerterefrekvens og blodtrykk.
- Måling av blodvolum skjer ved at man puster i et munnstykke forbundet med et kammer med oksygen tilsatt en liten mengde karbonmonoksid (som ofte kalles CO). Samtidig med testen skal det tas en blodprøve fra en armene for måling av blodsammensetning og metabolske verdier. Resultatene fra denne blodprøven brukes sammen med Hb-massen til å regne ut blodvolumet.

I prosjektet vil vi innhente og registrere opplysninger om barnet ditt. Opplysningene som blir registrert er:

1. Resultater fra den klinisk legeundersøkelsen med blodprøveresultater og bakgrunnsvariabler om kreftsykdom, behandling og komplikasjoner
2. Resultater fra hjerteundersøkelsen
3. Resultater fra undersøkelsen om lungefunksjon
4. Resultater fra den nevrologiske undersøkelsen

5. Resultater fra aktivitetsmålingen
6. Resultater fra måling av kroppssammensetning
7. Resultater fra måling av muskelstyrke og spenst
8. Resultater fra måling av kondisjon (maksimalt oksygenopptak)
9. Resultater fra måling av blodvolum og metabolske verdier
10. Spørreskjema: I pausene mellom undersøkelsene vil barnet fylle ut et spørreskjema om fysisk aktivitet, trøtthet og motivasjon for fysisk aktivitet på en iPad. Dette er en forenklet versjon av spørreskjemaet de fylte ut i FysAk Barnekreft prosjektet. I tillegg er det 4 enkle spørsmål om pubertetsstatus (5 for jenter).

Etter at alle undersøkelsene er gjennomført på Norges idrettshøgskole får dere utlevert en aktivitetsmåler lik den som ble brukt FysAk Barnekreft prosjektet. Den skal barnet ha på seg i én uke og aktivitetsmåleren sendes deretter i posten tilbake i ferdig frankert konvolutt.

Alle data lagres i en sikker database ved Norges idrettshøgskole (NIH). Data som samles inn ved Oslo Universitetssykehus (punkt 1-4) registreres ved OUS og overføres via papir til databasen ved NIH.

#### MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Ved å være med på denne undersøkelsen vil barna lære litt om kroppen sin og hvordan forskning foregår. Under den nevrologiske undersøkelsen settes det svak strøm i huden og disse strømstøtene kan for noen oppleves som ubehagelig. Termotesten innebærer varmestimulering som kan oppleves som lett til moderat, men kortvarig ubehag. I forbindelse med måling av blodvolum må vi ta en blodprøve fra armene. Vi bedøver huden der vi skal ta blodprøven slik at det ikke skal gjøre vondt. Ingen øvrige undersøkelser er forbundet med smerte. Måling av maksimalt oksygenopptak ved løp på tredemølle kan oppleves som slitsomt, og det kreves at de løper til de blir ganske slitene. På oppfølgingsundersøkelsen på Barneavdeling for kreft og blodsykdommer kan det bli gjort funn som får følger for den videre medisinske oppfølgingen/behandlingen av ditt barn. Videre oppfølging av eventuelle funn vil følge de vanlige retningslinjer og rutiner på avdelingen uavhengig av forskningsprosjektet. Ingen av undersøkelsene på testdag 1 på Rikshospitalet ansees som rene forskningsundersøkelser (med unntak av blod til den generelle barnekreftbiobanken), og pasientene har rett til fullt innsyn i resultatene, som ved andre nødvendige helseundersøkelser.

#### FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker at barnet ditt skal delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Vi trenger samtykke fra begge foreldrene. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke samtykket til at ditt barn skal delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for videre behandling. Dersom du trekker barnet ditt fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte PostDoc Elisabeth Edvardsen (tlf: 23262391, epost: elisabeth.edvardsen@nih.no).

#### HVA SKJER MED INFORMASJONEN OM BARNET DITT?

Informasjonen som registreres om barnet ditt skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenkende opplysninger. En kode knytter barnet til opplysninger gjennom en navneliste.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om barnet ditt blir behandlet på en sikker måte. Informasjon om barnet ditt vil bli anonymisert eller slettet senest fem år etter prosjektslutt.

Etter ny personopplysningslov har behandlingsansvarlig Norges idrettshøgskole og prosjektleder Truls Raastad et selvstendig ansvar for å sikre at behandlingen av ditt barns opplysninger har et lovlig grunnlag. Dette prosjektet har rettslig grunnlag i EUs personvernforordning artikkel 6a og 9a. Du har rett til å klage på behandlingen av deres opplysninger til Datatilsynet.

#### KONTAKTOPPLYSNINGER

Dersom du har spørsmål til prosjektet kan du kontakte prosjektleder Truls Raastad, tlf.: 23262328, mail: [truls.raastad@nih.no](mailto:truls.raastad@nih.no). Du kan ta kontakt med institusjonens personvernombud dersom du har spørsmål om behandlingen av ditt barns personopplysninger i prosjektet, Karine Justad, e-post: [karine.justad@nih.no](mailto:karine.justad@nih.no), tlf. 232 62 089.

#### DELING AV DATA OG OVERFØRINGER TIL UTLANDET

Ved å delta i prosjektet, samtykker du også til at opplysningene som samles inn i dette prosjektet kan overføres til utlandet som ledd i forskningssamarbeid og publisering. Prosjektleder vil sikre at dine opplysninger blir ivaretatt på en trygg måte.

Koden som knytter deg til dine personidentifiserbare opplysninger vil ikke bli utlevert.

#### HVA SKJER MED PRØVER SOM BLIR TATT AV BARNET DITT?

Forskningsblodprøven som eventuelt tas av barnet ditt skal oppbevares i den generelle forskningsbiobanken "OUS Barnebiobank – barnekraft (REK nr 2016/943)", lokalisert på Oslo Universitetssykehus og med overlege Monica Cheng Munthe-Kaas som ansvarshavende.

#### FORSIKRING

Alle deltakere er forsikret på testdag 1 som ved andre nødvendige helseundersøkelser i henhold til pasientskadeloven og på testdag 2 ved NIHs forsøkspersonforsikring.

#### GODKJENNING

Prosjektet er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, saksnr. (2018/739) og Personvernombudet ved OUS (P360 nr 18/17133)

Fysisk form hos barnekreftoverlevende, 05.02.2019, V4

Samtykke til deltakelse i PROSJEKTET

JEG ER VILLIG TIL Å DELTA I PROSJEKTET

Som foresatte til \_\_\_\_\_ (Fullt navn) samtykker vi til at hun/han kan delta i  
prosjektet «Fysisk form hos barnekreftoverlevende»

Vi tillater også at det tas blodprøve til "OUS Barnebiobank – barnekreft":

ja  nei  (kryss av for det som er aktuelt)

Sted og dato

Foresattes signatur

-----  
Foresattes navn med trykte bokstaver

Kontaktinformasjon:

Tlf:

Mail:

-----  
Sted og dato

Foresattes signatur

-----  
Foresattes navn med trykte bokstaver

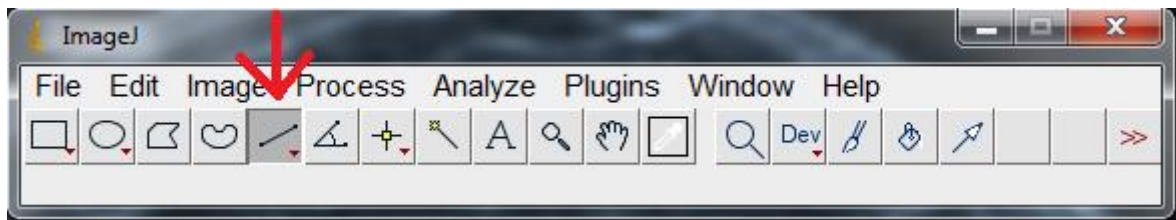
Kontaktinformasjon:

Tlf:

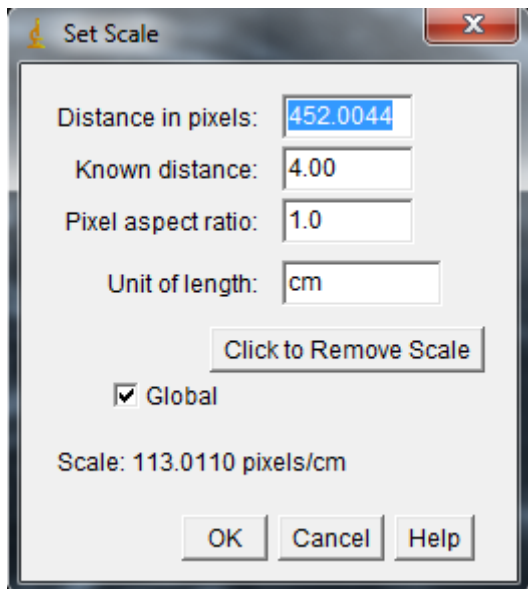
Mail:

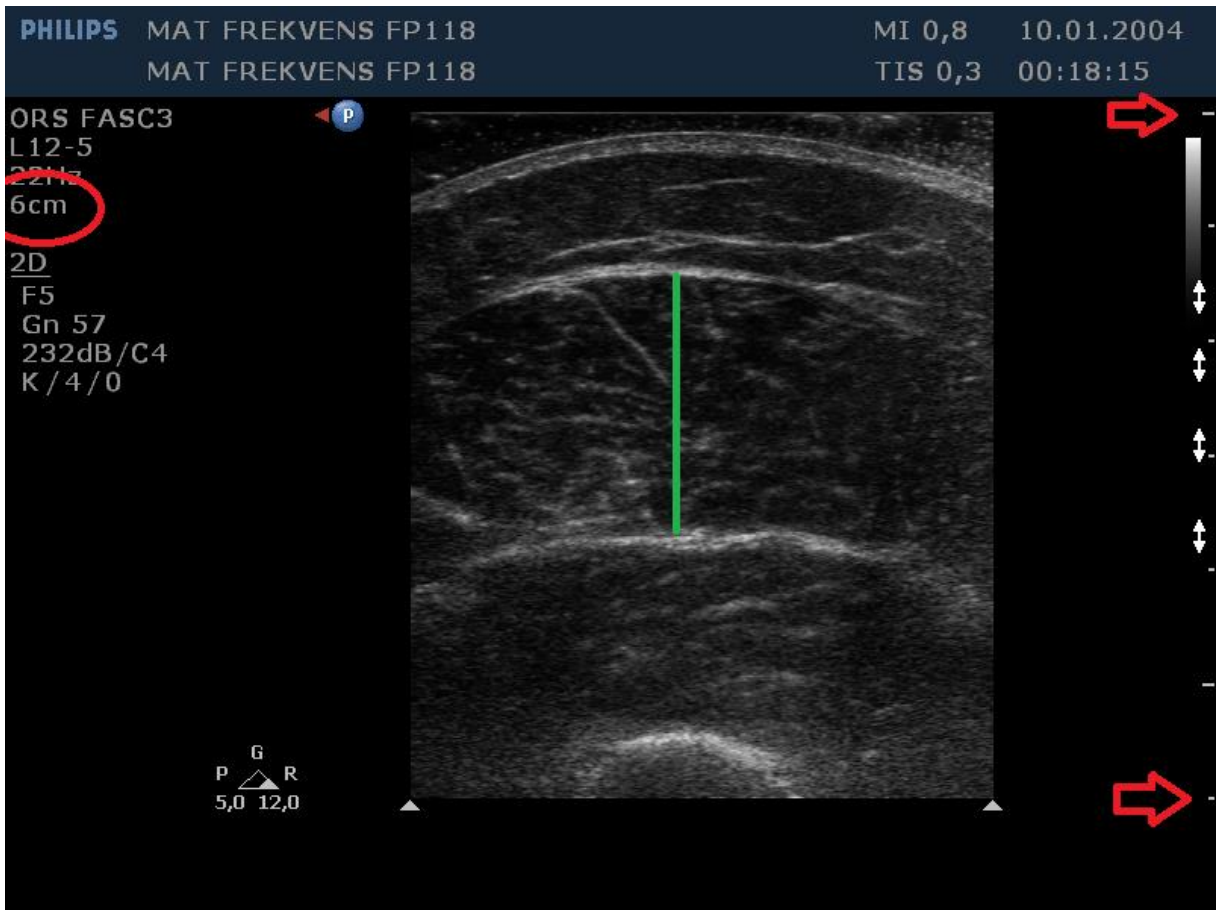
## Vedlegg 7

I ImageJ åpne bilde man skal analysere og velg verktøyet for måling av distanser

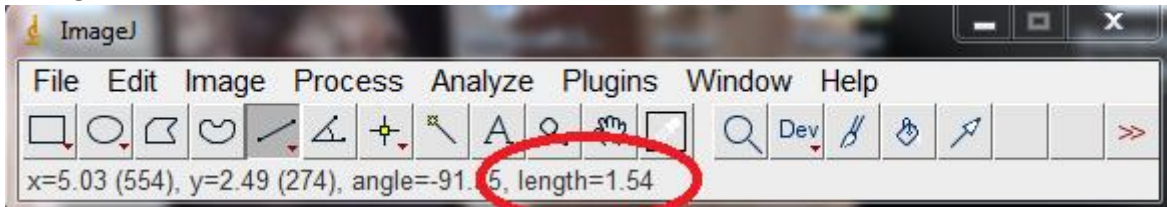


Mål en kjent distanse. Dybden til bilde står som oftest til venstre. Merket med rødt i eksempelbildet. Mål dybden av bildet og trykk på Analyze og Set scale. Kryss av for Global og skriv inn den kjente distansen.





Nå vil distansene man måler være korrekte. Lengden vises som marker på bildet under. Man må trykke på selve målingen/streken for at lengden skal vises, bommer man bare litt blir målingen borte.

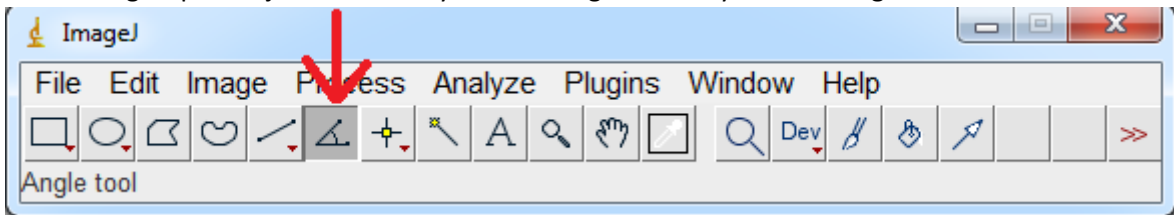


Mål deretter tykkelsen mellom fasciene, vær nøye. Den dypeste fascien kan bli noe uklar ved mye underhudsfett. Det kan hjelpe noe å justere fokuspunktene. Eksempel på måling av Vastus lateralis er vist ovenfor og av biceps vist under.

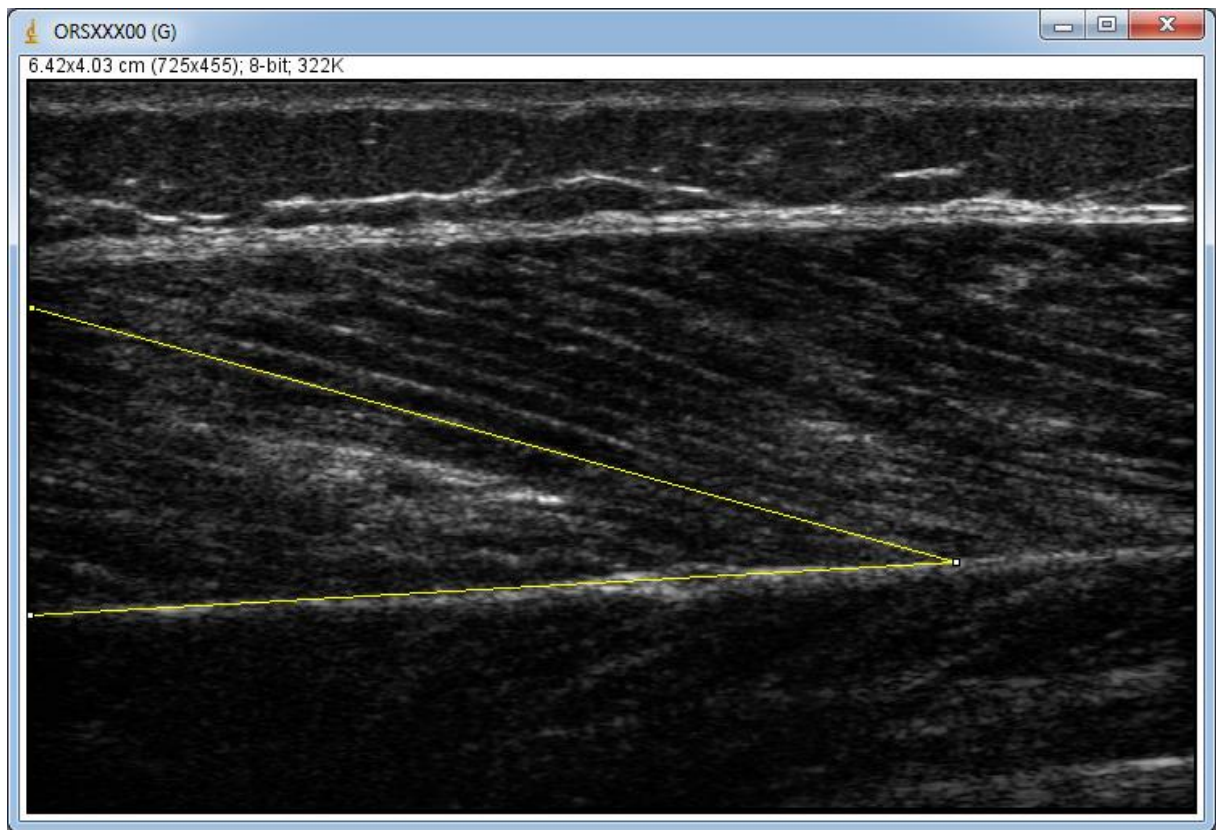




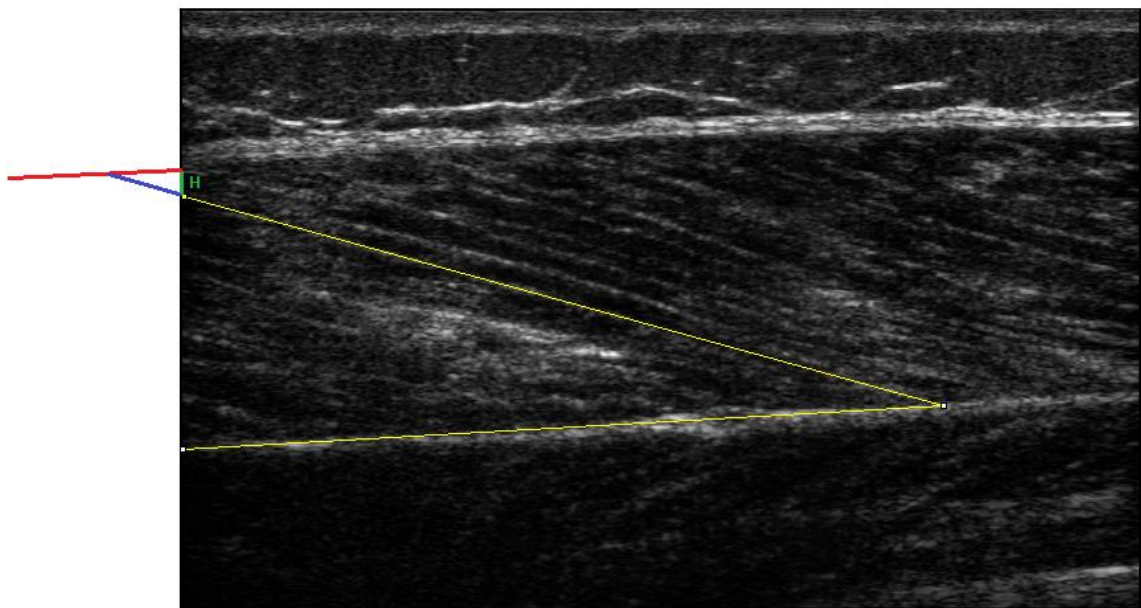
Ved måling av pennasjonsvinkel benytter man seg av verktøyet for måling av vinkler.



Marker først starten av «fasikkelen», deretter punktet den berører fascien også enden av fascien slik at man lager en vinkel mellom fasikkelen og fascien. Små forandringer gjør store utslag i vinkelen.



Det finnes flere metoder for å regne ut fasikkellengde. Dersom hele «fasikkelen» er synlig på bilde måler man bare denne legden. Når dette ikke lar seg gjøre må man estimere lengden utenfor bildet. Dette KAN man gjøre ved å ta muskeltykkelsen og dele på sinus av pennasjonsvinkel.  $H / \sin(PV)$ . En mer presis metode er derimot å måle den synlige delen av fasikkellengde og plusse på lengden utenfor bilde. Syndelig fasikkellengde +  $H / \sin(PV)$ . Der H er høyden mellom fasikkelen og fascien, markert i grønt på eksempelbildet. På eksempelbildet er det egentlig mulig å se hele fasikkellengden.



Bruker man Excel til utregninger må man huske på at Excel bruker radianer og ikke grader. Man kan da gange vinkelen med formelen  $\text{PI}()/180$ , eller bruke RADIANS funksjonen.

<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>

<http://bearboat.net/RAAViewer/RAAViewer.html>