

Mari Skifjeld

Lungefunksjon og fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter før og under brystkreft behandling.

En delstudie av en randomisert klinisk intervensjonsstudie-
EBBA-II studien, Oslo Universitetssykehus

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2017

Sammendrag

Bakgrunn: Moderne brystkreftbehandling kan gi betydelige bivirkninger deriblant redusert fysisk funksjon. Lungefunksjonen er en god markør på generell fysisk funksjon, men vi har liten kunnskap om og hvordan lungefunksjonen påvirkes av moderne brystkreftbehandling.

Hensikt: Hensikten med studien er å undersøke hvorvidt brystkreftbehandling påvirker lungefunksjonen i hvile og om en treningsintervensjon i samme periode er relatert til variasjoner i lungefunksjon og ulik type brystkreftbehandling.

Materiale og metode: I perioden 2014-2016 deltok brystkreftpasienter (n=161) i alderen 28-74 år (stadium I/II) i den pågående randomiserte kliniske intervensjonsstudien Energy, Balance and Breast Cancer Aspects (EBBA-II studien). Lungefunksjonen ble målt hos de nydiagnostiserte brystkreftpasientene før operasjon og ved 6 og 12 måneder postoperativt. Etter operasjonen ble pasientene randomisert til treningsintervensjon (n=79) eller kontroll (n=82). Intervensjonen bestod av organisert gruppetrening 60 min x 2/uke under ledelse av treningsveileder samt 120 min egen aktivitet over 12 måneder. Kontrollgruppen fikk standard oppfølging.

Resultater: Brystkreftpasientene hadde en gjennomsnittsalder på 55,9 år, kroppsmasse indeks (KMI), 25,2 kg/m². Gjennomsnittlig forsert vitalkapasitet (FVC), forsert ekspiratorisk volum første sekundet av utpust (FEV₁) og diffusjonskapasiteten for karbonmonoksid (DL_{CO}) ble redusert ved 6 måneder med henholdsvis 4 – 8 % både i intervensjonsgruppen og i kontrollgruppen (p<0,05). Ingen forskjell ble observert mellom intervensjons- og kontrollgruppen for hele utvalget. Pasientene som mottok kjemoterapi hadde en større reduksjon i DL_{CO} ved 6 måneder (9,7 % intervensjon, 11,7 % kontroll) sammenlignet med gruppen som ikke mottok kjemoterapi (4,1 % intervensjon, 4,7 % kontroll). For pasientene som hadde preoperativ VO_{2maks} ≤ 30,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹ ble det observert en forskjell i DL_{CO} mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen både ved 6 måneder (p=0,026) og ved 12 måneder (p<0,001).

Konklusjon: Lungefunksjonen ble redusert under moderne brystkreftbehandling, spesielt for de som mottok kjemoterapi. Nyten av en treningsintervensjon kan være relatert til type brystkreftbehandling og fysisk form før operasjon. Studien er hypotesegenererende, og klinisk betydning av funnene er usikre.

Nøkkelord: Brystkreft, fysisk aktivitet, lungefunksjon, brystkreftbehandling.

Abstract

Background: Modern breast cancer treatment can cause considerable side effects such as reduced physical function. Pulmonary function is used as a marker of general physical function, but there is need for more research targeting how pulmonary function is affected by modern breast cancer treatment.

Purpose: The purpose of this study was to determine whether breast cancer treatment affects pulmonary function at rest, as well as the effect of an exercise intervention over the same period is related to variation in pulmonary function and to different types of breast cancer treatment.

Materials and methods: In the period 2014-2016, breast cancer patients (n=161) aged 28-74 (stage I/II), participated in a randomized clinical intervention study Energy, Balance and Breast Cancer Aspects (EBBA-II). Pulmonary function tests were performed prior to surgery (baseline) and at 6 and 12 months postoperatively. After surgery, patients were randomized to exercise intervention (n=79) or control group (n=82). The intervention included supervised group exercise 60 min x 2/ week and 120 min home-based exercise for 12 months.

Results: Breast cancer patients had a mean age 55,9 years, body mass index (BMI) 25,2 kg/m². From pre surgery to 6 months after, the mean forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume-one second (FEV₁) and carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) were significantly reduced (4 – 8 %) in the intervention and control group. No differences were observed between the groups. DL_{CO} decreased 9.7 % in the intervention group and 11.7 % control for patients received chemotherapy, compared to non-chemotherapy (4.1 % intervention, 4.7 % control). A difference in DL_{CO} was observed between the intervention and control group for patients with preoperative VO_{2maks} ≤ 30,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹ at 6 months (p= 0.026) and at 12 months (p<0.001).

Conclusion: The pulmonary function was reduced during modern breast cancer treatment. The benefit of an exercise intervention may be related to the type of breast cancer treatment and physical fitness before surgery. The study is hypothetical and the clinical importance of the findings is uncertain.

Keywords: breast cancer, physical activity, pulmonary function, breast cancer treatment

Forord

Jeg har valgt fordype meg innenfor fysisk aktivitet og brystkreft for å kunne både lære og øke min kunnskap innenfor dette området. Brystkreft og fysisk aktivitet er en tematikk som er svært aktuell og klinisk relevant i dagens samfunn, samtidig som dette er et felt jeg ønsker å kunne jobbe med videre i fremtiden.

Jeg har vært så heldig å fått lov til å være en del av EBBA-II studien og en spennende og lærerik prosess med masteroppgaven er nå snart over. Jeg har arbeidet og bidratt i studien siden januar 2016 og vært med i alle faser av den aktive delen av studien og vært instruktør for en av treningsgruppene. I tillegg gjennomført mange tester av deltakende brystkreftpasienter på lungefysiologisk laboratorium, Oslo Unversitetssykehus, Ullevål. Jeg er takknemlig for alle pasientene jeg har fått lov til å møte og dette har gitt meg inspirasjon og motivasjon til arbeidet.

Jeg vil takke min medveileder Anders Husøy for gode råd og tilbakemeldinger underveis. Takk for tilliten du har gitt meg som testleder, motivasjon og oppmuntring og at du alltid har vært tilgjengelig hvis det er noe jeg har lurt på.

Videre vil jeg takke min hovedveileder Inger Thune for at jeg fikk lov til å bli med på dette prosjektet, og som introduserte meg for temaet brystkreft, fysisk aktivitet og lungefunksjon. I tillegg en stor takk for ditt engasjement, humør og for at du har tatt godt vare på meg selv oppi mange svært hektiske perioder.

Jeg vil også rette en stor takk til treningsgruppen på Sognsvann for gode treninger, godt humør og fine samtaler. Det har vært en glede å trene med dere hver torsdag. Tusen takk til kjæreste og familie som har vært tålmodige og oppmuntrende, og alltid stilt opp hvis jeg trenger råd og motivasjon. Tilslutt en siste takk til alle medstudenter, og spesielt Sigrid for utallige timer med skriving, en god dose masterhumor og gode råd underveis i hele prosessen.

Mari Skifjeld

Oslo, 2017

Tabelloversikt

Tabell 1 Sykdommer og faktorer som kan påvirke DL _{CO} (Macintyre et al., 2005).	26
Tabell 2 TNM- klassifisering.....	30
Tabell 3 Risikofaktorer og faktorer som kan redusere risikoen for brystkreft (Oncolex, 2015; Reitan & Schjølberg, 2017).	31
Tabell 4 Tidsplan for en brystkreftpasient i EBBA-II studien.....	46
Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriterier i EBBA-II studien	47
Tabell 6 Innhold i en 60 minutters treningsøkt i EBBA-II studien	49
Tabell 7 Karakteristika av studiens deltakere preoperativt (baseline) (n=161) og relatert til gruppetilhørighet.	54
Tabell 8 <i>Lungefunksjon og VO_{2maks} preoperativt for alle deltakerne (totalt) og ved gruppetilhørighet. Verdiene er oppgitt i gjennomsnitt ± SD og prosent (%) av forventet verdi.</i>	55
Tabell 9 Endringer i lungefunksjon (FVC, FEV ₁ ,MVV) i intervensjonsgruppen (n=79) og kontrollgruppen (n=82) preoperativt, 6 og 12 måneder etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall (95 %).	56
Tabell 10 Endring i lungefunksjon fra før operasjon til 6 og 12 måneder postoperativt i intervensjons- og kontrollgruppen med og uten kjemoterapi som adjuvant behandling. Verdiene er oppgitt i gjennomsnitt med konfidensintervall (95%).	59

Figuroversikt

Figur 1 Lungenes anatomi (Med-Health.net, 2016) http://www.med-health.net/Lungs-Function.html	19
Figur 2 Fordeling av lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), inspiratorisk reservevolum (IRV), tidevolum (Vt), ekspiratorisk reservevolum (ERV), residual volum (RV), inspiratorisk kapasitet (IC), funksjonell residualkapasitet (FRC), og inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) (Cotes, 2006).	20
Figur 3 Flow- volum: kurvens fasong gir en kvalitativ vurdering av lungefunksjonen. X-aksen, volum; Y-aksen; flow (hastigheten) (Ali, Warren, & Levitzky, 2005).....	22
Figur 4 Illustrasjon av gassutvekslingen mellom O ₂ og CO ₂ (Frisk & Funksjonell, 2015)	25
Figur 5 Aldersspesifikk insidensrate per 100 000 ved diagnose 2009 – 2013 (Kreftregisteret, 2016)	27
Figur 6 Trender i forekomst, dødelighet og fem års relativ overlevelse (Kreftregisteret, 2016).....	27
Figur 7 Brystets anatomi (Foundation, 2016) http://www.abcf.org/think-pink-education/breast-cancer-101/breast-anatomy	28
Figur 8 Tidsforløpet fra påvist brystkreft til adjuvant behandling (L.K. Juvet et al., 2009).....	34
Figur 9 <i>Vaktpostlymfeknutebiopsi av brystet. Radioaktivitet/blåfarge innsprøytes nær svulsten (A). Det som er innsprøytet er lokalisert med en enhet som oppdager radioaktivitet (B). Vaktpostlymfeknuten fjernes og kontrolleres for kreftceller (C) (NCI, 2011) https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging/sentinel-node-biopsy-fact-sheet#q3</i>	35
Figur 10 Klinisk målvolum (CTV). Bryst med regionale lymfeknuter inkludert aksillenivå I-III (NBCG, 2016).	36
Figur 11 Flytskjema fra randomisering til 6 og 12 måneders kontroll.....	48
Figur 12 <i>Utførelse av diffusjonskapasitet for karbonmonoksid ved "single-breath"-metoden (Cotes, 2006).</i>	52
Figur 13 <i>Endring i DL_{co} (mmol/min(kPa) fra før operasjon, 6 måneder og 12 måneder etter operasjon for intervensjons- og kontrollgruppen. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95 %).</i>	57
Figur 14 <i>Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt for pasienter som ikke mottok kjemoterapi. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).</i>	60

Figur 15 Endring i DL _{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt for pasienter som mottok kjemoterapi. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).	60
Figur 16 Endring i DL _{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter med VO _{2 maks} ≤ 30,5 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ . Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%). *p<0,05 **p<0,001	61
Figur 17 Endring i DL _{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter med VO _{2 maks} ≥ 30,6 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ . Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).	62
Figur 18 Endring i DL _{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter som mottok kjemoterapi med VO _{2maks} ≤ 30,6 ml·kg ⁻¹ . Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%). *p=0,058 **p=0,072	63
Figur 19 Endring i DL _{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter som mottok kjemoterapi med VO _{2maks} ≥ 30,6 ml·kg ⁻¹ . Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).	63

Forkortelser

CO	Karbonmonoksid
CO ₂	Karbondioksid
DL _{CO}	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (mmol/min/kPa)
DL _{CO} /Adj	Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid justert for mengde hemoglobin i blodet (mmol/min/kPa)
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekundet av utpust (L)
FVC	Forsert vitalkapasitet (L)
Hb	Hemoglobin
KMI	Kroppsmasse relativ til kroppshøyde (kg/m ²)
L·min ⁻¹	Liter per minutt
ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	Milliliter per kilo kroppsvekt per minutt
mmol/min/kPa	Millimol per minutt per kilopascal
MVV	Maksimal voluntær ventilasjon
VA	Alveolært volum
VO _{2maks}	Maksimalt oksygenopptak

Begrepsavklaringer

Adjuvant behandling: Tilleggsbehandling etter operasjon som inkluderer stråling og/eller systemisk behandling (antihormonell behandling og/eller kjemoterapibehandling).

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

Fysisk form: I denne oppgaven: maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}).

Kurativ behandling: Behandlingen som fjerner brystkreften og målet er å bli helt frisk

Lungefunksjon: Måle de ulike egenskapene i lungene (mekaniske forhold, gassutveksling, lungevolum).

Neoadjuvant behandling: Gis før operasjon hvis det er tilfeller hvor brystkreftsvulsten er over 50 mm i største diameter (T3)

Palliativ behandling: Kurativ behandling ikke lenger er mulig og målet er å lindre ubehag/symptomer.

Premenopausal: Før menstruasjonen har opphørt.

Postmenopausal: 50-55 år og uteblitt menstruasjon > 1 år før diagnose.

TNM-klassifisering: Et uttrykk for hvor stor svulsten er og hvor utbredt kreften er på diagnosetidspunkt.

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

Innhold

Sammendrag	4
Abstract	5
Forord	6
Tabelloversikt	7
Figuroversikt	8
Forkortelser	10
Begrepsavklaringer	11
Innhold	12
1. Introduksjon	15
1.1 Problemstilling	Error! Bookmark not defined.
2. Teori	18
2.1 Lungenes oppbygning og funksjon	18
2.1.1 Fordeling av lungevolum	19
2.1.2 Minutt- og alveolær ventilasjon	21
2.1.3 Perfusjon	21
2.2 Måling av lungefunksjon	22
2.2.1 Flow-volum.....	22
2.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon (MVV).....	23
2.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL _{CO})	23
2.3 Brystkreft	26
2.3.1 Forekomst av brystkreft i Norge	26
2.3.2 Brystets anatomi og fysiologi	28
2.3.3 TNM klassifisering	30
2.3.4 Risikofaktorer	31
2.4 Behandling av brystkreft	33
2.4.1 Kirurgi	34
2.4.2 Adjuvant brystkreft behandling	35
2.5 Bivirkninger av brystkreftbehandling relatert til lungefunksjon	38
2.5.1 Lungefunksjon – kirurgi	38
2.5.2 Lungefunksjon – strålebehandling	39
2.5.3 Lungefunksjon – antihormonell behandling	40
2.5.4 Lungefunksjon – kjemoterapi	41
2.6 Fysisk aktivitet og lungefunksjon	43

3. Materiale og metode	46
3.1 Studiedesign.....	47
3.2 Utvalg.....	47
3.3 Treningsintervensjonen.....	49
3.4 Testprosedyrer - Målemetoder	50
3.4.1 Antropometriske målinger	50
3.4.2 Måling av lungefunksjon	50
3.4.3 Belastningstest på tredemølle	52
3.5 Statistiske analyser	52
3.6 Etikk.....	53
4. Resultater.....	54
4.1 Utvalg.....	54
4.1.1 Lungefunksjon – preoperativt.....	55
4.2 Endring i lungefunksjon.....	55
4.3 Endring i lungefunksjon relatert til adjuvant behandling	58
4.3.1 FVC, FEV ₁ og MVV.....	58
4.3.2 DL _{CO}	59
4.4 Endring i DL _{CO} mellom intervensjons- og kontrollgruppen relatert til fysisk form.....	61
4.4.1 Endring i DL _{CO} mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter som mottok kjemoterapi, relatert til fysisk form	62
5. Diskusjon	64
5.1 Metodiske betraktninger	64
5.1.1 Utvalg og representativitet.....	64
5.1.2 Studiedesign og forsøksprosedyre	65
5.1.3 Tidspunkt for testing.....	67
5.1.4 Testpersonell.....	68
5.1.5 Behandling av data	68
5.1.6 Styrker og svakheter ved studien	68
5.2 Diskusjon av resultatene	70
5.2.1 Lungefunksjon og fysisk form før operasjon.....	70
5.2.2 Endring i lungefunksjon – før operasjon til 6 og 12 måneder	72
5.2.3 Endring i lungefunksjon mellom intervensjons- og kontrollgruppen	73
5.2.4 Endring i lungefunksjon relatert til kjemoterapibehandling - intervensjon	74
5.2.5 Endring i DL _{CO} over tid mellom intervensjons- og kontrollgruppen, relatert til fysisk form ved baseline.....	75
5.3 Praktisk betydning.....	76
Videre forskning	78

6. Konklusjon.....	79
Referanser.....	80
Oversikt over vedlegg	89

1. Introduksjon

Brystkreft er den vanligste kreftsykdommen blant kvinner både i Norge og internasjonalt (Globocan, 2012; Kreftregisteret, 2016). I Norge ble det i 2015 diagnostisert totalt 32 592 nye krefttilfeller, og 3415 nye tilfeller av brystkreft (Kreftregisteret, 2016). Det har vært en sterk økning av antall nye brystkrefttilfeller de siste 50 årene; i perioden 1955 – 1959 var det 37,6 nye tilfeller per 100 000 kvinner, mens det var 123,3 nye tilfeller per 100 000 kvinner i perioden 2011 – 2015 (Kreftregisteret, 2016). Det er forventet at antall nye tilfeller av brystkreft vil øke ytterligere de neste 20 årene blant annet fordi vi lever lenger og risikoen for kreft øker med økende alder (Kreftregisteret, 2016). Brystkreft utgjør omtrent 20 % av alle krefttilfeller og er mest utbredt blant kvinner mellom 25-69 år (Kreftregisteret, 2016). Ved å sammenligne den siste femårsperioden (2011-2015) med den forrige (2006-2010) ser man at antall brystkrefttilfeller per 100 000 har økt med 8 % her i landet. Brystkreftoverlevelsen har derimot blitt betydelig bedre i løpet av de siste tiårene, og nesten ni av ti kvinner som rammes av denne diagnosen er i live etter fem år (Kreftregisteret, 2016). Moderne og tidligere diagnostikk og bedre kunnskap om brystkreftsykdommen har resultert i bedre behandling. Imidlertid er moderne brystkreftbehandling sammensatt, og kan være krevende og gi betydelige bivirkninger.

Systematiske oversiktsartikler og meta-analyser har vist at fysisk aktivitet og trening kan øke fysisk kapasitet og muskelstyrke, redusere kroppsvekt, forbedre kroppssammensetningen, øke livskvaliteten og redusere fatigue (Furmaniak, Menig, & Markes, 2016; Hewitt, Mokbel, van Someren, Jewell, & Garrod, 2005; L. K. Juvet et al., 2017; Spence, Heesch, & Brown, 2010; Swenson, Henly, Shapiro, & Schroeder, 2005). Resultater fra noen studier viser dessuten at brystkreftpasienter har utfordringer med å opprettholde sitt fysiske aktivitetsnivå under adjuvant behandling (Irwin et al., 2004; Kwan et al., 2012). Imidlertid mangler det fortsatt mye kunnskap om nytten av ulike treningsopplegg relatert til brystkreftprognose og behandlingsrelaterte bivirkninger som vi ser hos brystkreftpasienter (L. K. Juvet et al., 2017; Wengström et al., 2017).

Lungefunksjon er et mål på fysisk funksjon, og er også en indikator relatert til generell tretthet, diagnostisering og evaluering av ulike respiratoriske funksjonsnedsettelse (Durmich et al., 2015). Det finnes få studier og derav lite kunnskap om nytten av en

treningsintervensjon på lungefunksjon for brystkreftpasienter under adjuvant behandling. Få studier (n= 3) har inkludert lungefunksjonsparametere, på tross av at blant annet kjemoterapibehandling potensielt kan svekke lungefunksjonen i hvile og under trening (J. C. Brown, Winters-Stone, Lee, & Schmitz, 2012). Det foreligger per i dag ingen studier som har målt lungefunksjon preoperativt, for deretter å kartlegge endring i lungefunksjon under behandling relatert til en treningsintervensjon. To studier som har inkludert lungefunksjonsparametere fant økning i lungefunksjon hos brystkreftpasienter som trente i 6 måneder etter adjuvant behandling (Schneider, Hsieh, Sprod, Carter, & Hayward, 2007; Sprod, Hsieh, Hayward, & Schneider, 2010) og lungefunksjonen ble opprettholdt hos brystkreftpasienter (n=17) som trente i 6 måneder under adjuvant behandling (Schneider et al., 2007).

I tillegg har én studie undersøkt hvordan lungefunksjonen til brystkreftpasienter (n=96) blir endret etter ulike adjuvant behandling (kirurgi, kirurgi/stråling, kirurgi/kjemoterapi, kirurgi/stråling/kjemoterapi). Studien fant økning i lungefunksjon hos pasientene som hadde gjennomgått en kombinasjon av kirurgi, stråle- og kjemoterapibehandling etter en treningsintervensjon på 6 måneder (Hsieh et al., 2008).

Det er derimot flere studier som har undersøkt endring i lungefunksjonen hos brystkreftpasienter som er under adjuvant behandling, men ikke inkludert en treningsintervensjon. To studier (n= 34, n= 35) rapporterer nedgang i lungefunksjon hos brystkreftpasienter som mottar kjemoterapi (Spyropoulou, Leotsinidis, Tsiamita, Spiropoulos, & Kardamakis, 2009; Yerushalmi et al., 2009).

Hensikten med studien er å undersøke hvorvidt brystkreftbehandling påvirker lungefunksjonen i hvile og om en treningsintervensjon i samme periode er relatert til variasjoner i lungefunksjon og ulike typer brystkreftbehandling.

1.1 Problemstilling

- Er det en nedgang i lungefunksjon av betydning hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter som er under adjuvant behandling?
- Vil en treningsintervensjon på tolv måneder motvirke en eventuell reduksjon i lungefunksjon hos brystkreftpasienter som får adjuvant behandling?
- Vil effekten av trening på lungefunksjon variere ut i fra fysisk form preoperativt og med type adjuvant behandling?

2. Teori

2.1 Lungenes oppbygning og funksjon

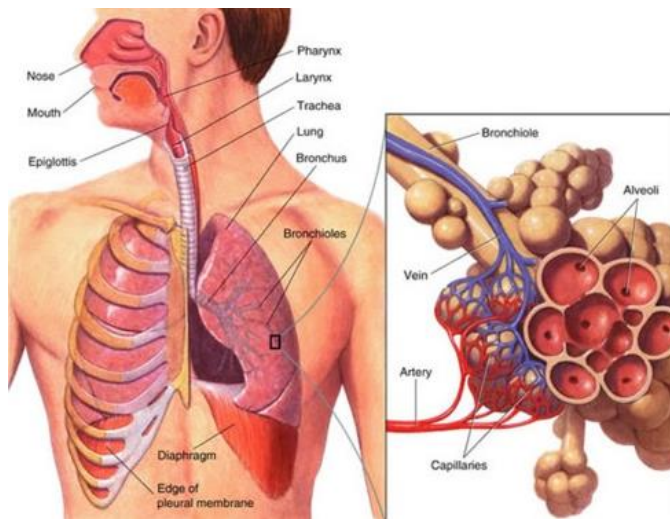
Lungene er omgitt av brystkassen og ligger inne i brysthulen med en brystvegg som skiller lungene fra hverandre. Lungene er bygd opp av elastiske bindevev med en svampaktig konsistens, som gjør at lungene kan utvide seg sammen når vi puster inn, og trekke seg sammen ved ekspirasjon. Diafragma (mellomgulvet) er en tversgående muskel som ligger horisontalt under lungene. Når den kontraherer (nedover mot buken) skapes det et større luftrom i lungene. Dette medfører et undertrykk som gjør at luft strømmer ned i lungene og blir fylt med ny luft.

Utvendig består lungene av pleura, som består av lungehinnen (pleura vicalis) og brysthinnen (pleura parietalis). Mellom de to lagene er det en væskefylt pleuraspalte, som gjør at lungene kan bevege seg enkelt i forhold til brystkassen (Nicolaysen, Holck, & Berg, 2013). Lungene er litt ulike og har ingen forbindelse med hverandre. Den høyre lungen er størst og består av tre lungelapper og venstre lunge består av to lungelapper (Nicolaysen et al., 2013). Lungelappene er igjen delt inn i segmenter, hvor høyre lunge består av ti segmenter og venstre lunge består av ni segmenter (Sand, 2001).

Cellene i kroppen må hele tiden tilføres oksygen (O_2) for at næringsstoffene skal kunne brytes ned og virke som energi i cellene og kroppens prosesser. Det er lungene som sørger for å tilføre O_2 til blodet, og samtidig kvitte seg med karbondioksid (CO_2) (Cotes, 2006). Det er ventilasjonen gjennom luftveiene som står for transport av luft til og fra lungene, mens gassutvekslingen innebærer transport av O_2 og CO_2 mellom luften i lungene og kroppens celler (McArdle, Katch, & Katch, 2010). O_2 vil diffundere fra alveolærluften til blodet og fra blodet og videre til cellene. Det er kort avstand mellom blodet i lungekapillærene og luften i alveolene som gjør at gassutvekslingen skjer raskt (Sand, 2001).

For at O_2 og CO_2 skal kunne transporteres inn og ut, må transporten foregå gjennom luftveiene, som deles inn i øvre og nedre luftveier. De øvre luftveiene består av nesehulen, munnhullet og svelget, og hovedfunksjonen er rense, fukte og varme opp luften (Cotes, 2006). De nedre luftveiene består av strupehodet, luftrøret og luftrørsforgreininger. Luftøret deler seg i to bronkier, én til hver lunge (høyre og venstre hovedbronkie). Inne i lungene forgreiner bronkiene seg og ender i alveoler

(blæreformede utposninger), der gassutvekslingen skjer (Nicolaysen et al., 2013). Til sammen inneholder lungene 300-500 millioner alveoler med en overflate på omtrent 75 – 80 m² hos en voksen person (Sand, 2001). Alveolærveggen består av et enlaget plateepitel, med ett tett kapillærnett. På bakgrunn av den store diffusjonsoverflaten til alveolene og kapillærene, og den korte diffusjonsavstanden mellom alveole og kapillær, kan store mengder O₂ og CO₂ utveksles mellom alveolærluften og blodet i lungekapillærene på kort tid (Sand, 2001).



Figur 1 Lungenes anatomi (Med-Health.net, 2016) <http://www.med-health.net/Lungs-Function.html>

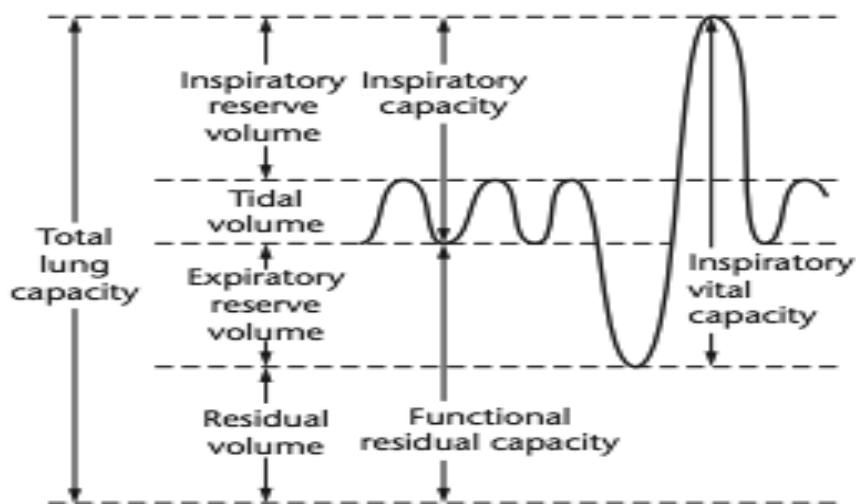
2.1.1 Fordeling av lungevolum

Lungevolumet er avhengig av kjønn og anatomiske forhold som alder, kroppsstørrelse og kroppssammensetning og vil ikke endres ved trening (McArdle et al., 2010). Tidevolumet (V_t) er volumet av den luftmengden som trekkes inn og slippes ut av luftveiene ved hvert åndedrag, og er omtrent på 0,5 liter hos et voksent menneske (Cotes, 2006). Ved muskelarbeid kan opptaket økes fra 6-7 liter per minutt i hvile til omtrent 100 liter per minutt. Etter en rolig inspirasjon i hvile, kan man ved maksimal inspirasjon trekke inn ytterligere 2,5 – 3,5 liter luft, som er det inspiratoriske reservevolumet (IRV) (Cotes, 2006). Etter å ha utført normal ekspirasjon, kan man ved maksimal bruk av ekspirasjonsmusklene presse ut 1500 ml luft som kalles ekspiratorisk reservevolumet (ERV). Residualvolum er mengden luft som er igjen i lungene etter maksimal ekspirasjon (omtrent 1000 ml) (Cotes, 2006). Vitalkapasiteten (VC) er

summen av V_t , IRV og ERV og er den maksimale mengden luft som frivillig kan pustes ut etter en maksimal inspirasjon (Cotes, 2006).

Når en har utført full ekspirasjon vil det første sekundet reflektere den maksimale ventilatoriske kapasiteten i lungene, hvor forsert ekspiratorisk volum første sekundet av utpust (FEV_1) er en mye brukt indeks på lungefunksjon (Cotes, 2006). VC reduseres ved økende alder på grunn av mindre bevegelighet i brysthulen, som fører til at man ikke vil kunne klemme til like godt rundt lungene og dermed ikke tømme seg på den samme måten (Sand, 2001). Den totale lungekapasiteten (TLC) er summen av VC og RV (Cotes, 2006) (figur 2).

Lungene vokser i barndommen, men med årene svekkes lungene som følge av aldring og sykdom. I tillegg vil røyking føre til ytterlig skade på lungene. Normale lungevolumnivåer er definert med hensyn til alder, kjønn og høyde. For å optimalisere er det sentralt å justere for etnisitet og kroppssammensetning (Cotes, 2006).



Figur 2 Fordeling av lungevolum. Total lungekapasitet (TLC), inspiratorisk reservevolum (IRV), tidevolum (V_t), ekspiratorisk reservevolum (ERV), residual volum (RV), inspiratorisk kapasitet (IC), funksjonell residualkapasitet (FRC), og inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) (Cotes, 2006).

2.1.2 Minutt- og alveolær ventilasjon

Minuttventilasjonen (V_E) angir hvor mye luft som ventileres per minutt ($V_E = \text{tidevolum} \times \text{pustefrekvens}$) (Vander, 2001). I hvile vil en normal person puste 500 ml luft inn og ut av lungene og trekke pusten ca. 10 ganger per minutt. Minuttventilasjonen = $500 \text{ ml} \times 10 = 5000 \text{ ml}$ per minutt. Ved fysisk aktivitet kan minuttventilasjonen økes 17 – 20 ganger (McArdle et al., 2010).

Det anatomiske dødsvolumet er luften som kun når luftrøret og ikke helt ned til alveolene for gassutveksling. Hos friske personer er det omtrent på 150 – 200 ml, som tilsvarer ca 30 % av tidevolumet (V_t) (McArdle et al., 2010). Dødsvolumet kan øke betydelig og føre til redusert gassutveksling ved ulike lungesykdommer (Vander, 2001). Alveolær ventilasjon (V_A) er det totale volumet av luft som kommer til alveolene per minutt ($V_A = V_t - \text{anatomisk dødsvolum} \times \text{pustefrekvens}$) og deltar i gassutvekslingen.

2.1.3 Perfusjon

Dårlig samsvar mellom ventilasjon og perfusjon (blodgjennomstrømming) i alveolene kan føre til utilstrekkelig oksygenutveksling mellom alveolene og kapillærene. Lungene består av omtrent 300 millioner alveoler som mottar CO_2 og tilfører O_2 til kapillærene. For at dette skal være effektivt, bør det være en overensstemmelse av ventilasjon og perfusjon i hver enkelt alveole. Dersom dette ikke er tilfelle er det en eventuell ventilasjons/perfusjon ”mismatch”. Ulike lungesykdommer kan føre til at blod som kommer i kontakt med ”ikke ventilerte alveoler” ikke har mulighet til å ta opp O_2 eller avgi CO_2 . Det kan også forekomme ventilerte alveoler uten blodtilførsel, hvor det er begrensning på den kardiaale siden (Vander, 2001).

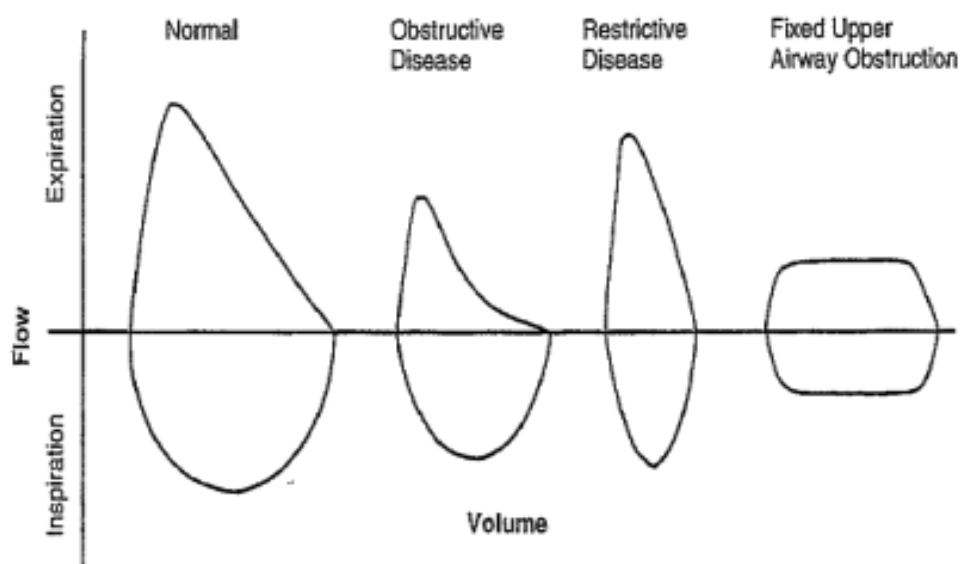
Det finnes lokale homestatiske responser i lungene for å minimere uoverensstemmelsen mellom ventilasjon og perfusjon. De endrer blant annet blodstrømsfordelingen i blodkarene slik at mindre blod strømmer til områder med lavere ventilasjon og mer blod til godt ventilerte områder (Vander, 2001).

2.2 Måling av lungefunksjon

For å undersøke lungefunksjonen kan man utføre tester for å måle de ulike egenskapene i lungene, både ved å se på de mekaniske forholdene, gassutveksling og lungevolum. I den foreliggende studien er det målt maksimal ekspiratorisk spirometri, maksimal voluntær ventilasjon (MVV) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO}).

2.2.1 Flow-volum

Spirometri er regnet som gullstandard for lungefunksjonstester og måler hvordan et individ inhalerer eller utånder volum av luft over en gitt tidsperiode. Det er en viktig lungefunksjonsprosedyre i forbindelse med forebygging, diagnostisering og evaluering av ulike respiratoriske funksjonsnedsettelse (Durmic et al., 2015). Spirometri kan brukes til å kartlegge volum og strømhastighet ved en flow-volum kurve. Denne kurven indikerer ulike tilstander i lungene og ut i fra kurvens form kan man vurdere pasientens lungefunksjon (figur 3). To viktige variabler ved spirometri er forsert vitalkapasitet (FVC) og FEV_1 . FVC er det totale volumet av luft som utåndes med maksimal forsert anstrengelse etter maksimal inspirasjon (Miller et al., 2005). FEV_1 er det maksimale volumet som blir utåndet i det første sekundet gjennom utførelsen av FVC (Miller et al., 2005). Begge variablene uttrykkes i liter.



Figur 3 Flow- volum: kurvens fasong gir en kvalitativ vurdering av lungefunksjonen. X-aksen, volum; Y-aksen; flow (hastigheten) (Ali, Warren, & Levitzky, 2005)

Dersom FVC er redusert ved spirometri kan det tyde på redusert vital kapasitet og restriktiv lungesykdom. Restriktiv lungesykdom (eksempel fibrose) kan forklares ved normal luftveismotstand, men nedsatt respiratorisk bevegelighet på grunn av unormale tilstander i lungevevet, pleura eller brystveggen. $FEV_1 < 80\%$ av vital kapasitet kan tyde på obstruktiv lungesykdom (eksempel astma). En øk luftveismotstand vil gjøre det vanskelig å puste rask gjennom de trange luftveiene (Vander, 2001).

Alderen vil også påvirke disse målingene da det respiratoriske systemet gjennomgår ulike anatomiske og fysiologiske endringer med alderen, som blant annet at styrken i diafragma reduseres. Lungene er ferdig utviklet ved 20-25 års alderen, og deretter er aldring assosiert med progressiv nedgang i lungefunksjon (Quanjer et al., 1993).

2.2.2 Maksimal voluntær ventilasjon (MVV)

MVV er et mål på den ventilatoriske kapasiteten og er det maksimale volumet en person frivillig klarer å puste ved forsert ventilasjon i løpet av ett minutt. For kvinner ligger gjennomsnittsverdiene for MVV fra 80 til 120 L·min⁻¹ (McArdle et al., 2010). MVV måles ved det maksimale volumet av luft en person kan puste så dypt og raskt som mulig med en kontrollert frekvens over en tidsperiode på 12 sekunder (Miller et al., 2005). Utførelsen av MVV avhenger av innsats fra testperson, som følger med fare for reproduserbarheten (McArdle et al., 2010). Ved måling av MVV kan man finne pustereservene som er differansen mellom målt MVV og den maksimale ventilasjonen under belastning. Lav pustereserve indikerer at det er ventilasjonen som begrenser personens evne til fysisk arbeid. Pustereserven oppgis i prosent av MVV og uttrykkes:

$$\text{Pustereserve} = \frac{\text{MVV} - V_{\text{max}}}{\text{MVV}} \times 100$$

(Cooper & Storer, 2001)

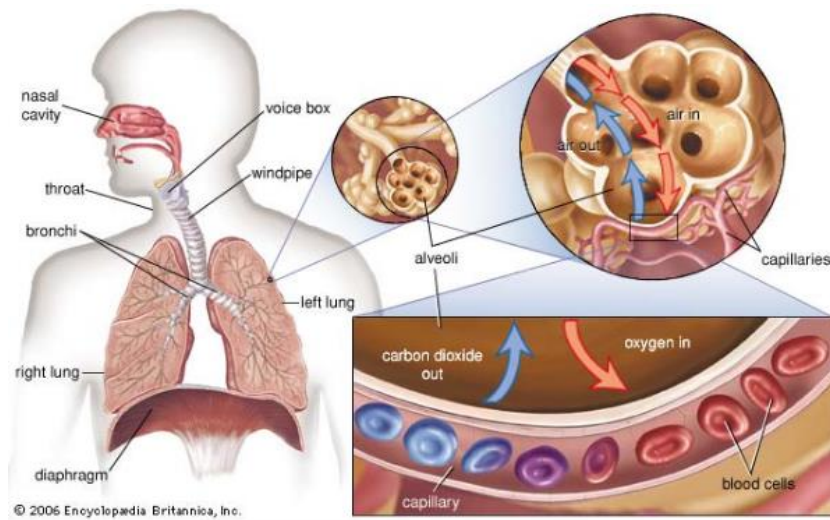
2.2.3 Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO})

DL_{CO} er et mål på den gassmengden som diffunderer fra alveolene til blodet over den alveolære membranen. DL_{CO} er dermed et mål på lungenes totale gassutvekslingskapasitet som inkluderer diffusjonskapasitet og samspill mellom ventilasjon og perfusjon. DL_{CO} avhenger av flere fysiologiske faktorer som blant annet alder, kjønn, høyde og etnisitet. I tillegg blir DL_{CO} påvirket av forhold som hemoglobin (Hb), lungevolum, trening og kroppssammensetning (Macintyre et al., 2005).

Diffusjonen fra lungene til kapillærene er avhengig av avstanden for diffusjonen i gassfasen, tykkelsen på membranveggen og blodvolumet til kapillærene. I tillegg avhenger det av sammensetning til alveolærgassen, membranens diffusjonsegenskaper og konsentrasjonen og bindingsegenskapene til Hb i kapillærene (Macintyre et al., 2005).

Fysiologiske endringer kan påvirke ledningsevnen til membranen og bindingen mellom karbonmonoksid (CO) og Hb, som igjen vil påvirke DL_{CO} . Når lungene fylles med luft, vil ledningsevnen til membranen øke (på grunn av økende overflateareal), mens volumet av Hb i kapillærblod vil variere (på grunn av strekking og utflatning av alveolære kapillærer). Effekten av disse endringene er at DL_{CO} har en tendens til å øke etter hvert som lungene fylles med luft. Det er vist at trening kan rekruttere kapillærene rundt alveolene og øke Hb i kapillærene som vil øke DL_{CO} (Macintyre et al., 2005).

Diffusjonskapasiteten kan måles via en pusteprøve, ved hjelp av en metode kalt "single-breath". Pasienten puster inn små mengder CO og metan, og gasskonsentrasjonene måles både i luften som går inn i lungene og luften som pustes ut. Hvor lett lungene kan absorbere oksygen fra luften ser man ut i fra endringene i gasskonsentrasjonene. Opptaket av CO består først og fremst av membranens ledningsevne ved diffusjon og bindingen av CO til hemoglobin (Macintyre et al., 2005). På bakgrunn av at bindingen mellom CO og Hb er en sentral faktor for diffusjon av CO, er det viktig at resultater fra en DL_{CO} -måling justeres for pasientens Hb-verider. Det er spesielt sentralt for pasienter under kjemoterapibehandling, der Hb-nivået endrer seg (Pellegrino et al., 2005). For kvinner er standard Hb-verdier 13,4 g/dl (Marrades et al., 1997).



Figur 4 Illustrasjon av gassutvekslingen mellom O_2 og CO_2 (Frisk & Funksjonell, 2015)

Nytten av DL_{CO}

DL_{CO} benyttes primært ved diagnostikk og oppfølging av interstitielle lungesykdommer (sykdommer som angriper vevet omkring alveolene) og emfysem (delvis ødelagt alveolærvegger) (Pellegrino et al., 2005).

Gitt at diffusjonen mellom alveolene og kapillærene normalt oppnår likevekt, vil flere kapillærer som deltar i denne prosessen gjøre at mer O_2 og CO_2 kan utveksles. I hvile er mange kapillærer lukket og trening vil føre til at kapillærene åpner seg og mottar blod, som forbedrer gassutvekslingen (Vander, 2001).

Diffusjonen mellom alveolene og kapillærene kan bli svekket på flere måter, og kan føre til utilstrekkelig O_2 diffundert til blodet. Overflatearealet av alveolene som er i kontakt med kapillærene kan bli redusert ved for eksempel lungeødem da noen alveoler kan bli fylt med væske. Diffusjonen kan også være svekket dersom alveolærveggen blir fortykket med bindevev (interstitiell lungefibrose) (Vander, 2001).

Tabell 1 Sykdommer og faktorer som kan påvirke DL_{CO} (Macintyre et al., 2005).

Sykdommer og faktorer som reduserer DL_{CO}	Sykdommer og faktorer som øker DL_{CO}
Nedsatt funksjon i de respiratoriske musklene (postoperativt etter brystkreftoperasjon)	Endring i hemoglobin
Thorax misdannelser (hindre full inspirasjon)	Økning av antall røde blodceller
Emfysem	Venstre-til-høyre shunt
Pulmonal emboli (blodpropp i lungene)	Astma
Endring i hemoglobin	Pulmonal blødning
Anemi	Trening
Pulmonal ødem	Overvekt
Interstitiell lungesykdom	Liggende stilling
Pulmonal vaskulitt	
Pulmonal hypertensjon	

I forbindelse med fysisk aktivitet er det vist at DL_{CO} målt i hvile kan være en prediktor for maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) og at DL_{CO} kan påvirkes hos voksne som følge av fysisk aktivitet og trening (Hanson, 1969; Kaufmann & Swenson, 1981). Det er også rapportert at de som er godt trent har en høyere diffusjonskapasitet, sammenlignet med de som er dårligere trent (Zavorsky & Smoliga, 2017).

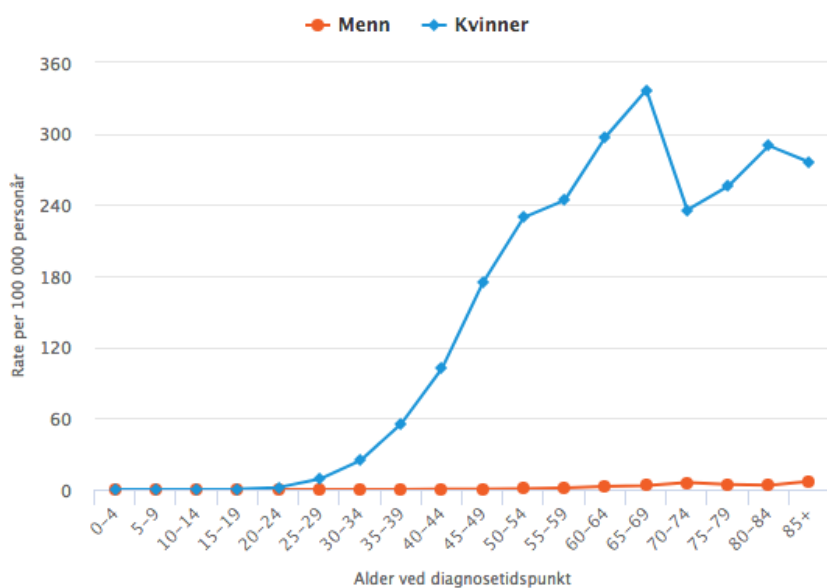
2.3 *Brystkreft*

2.3.1 Forekomst av brystkreft i Norge

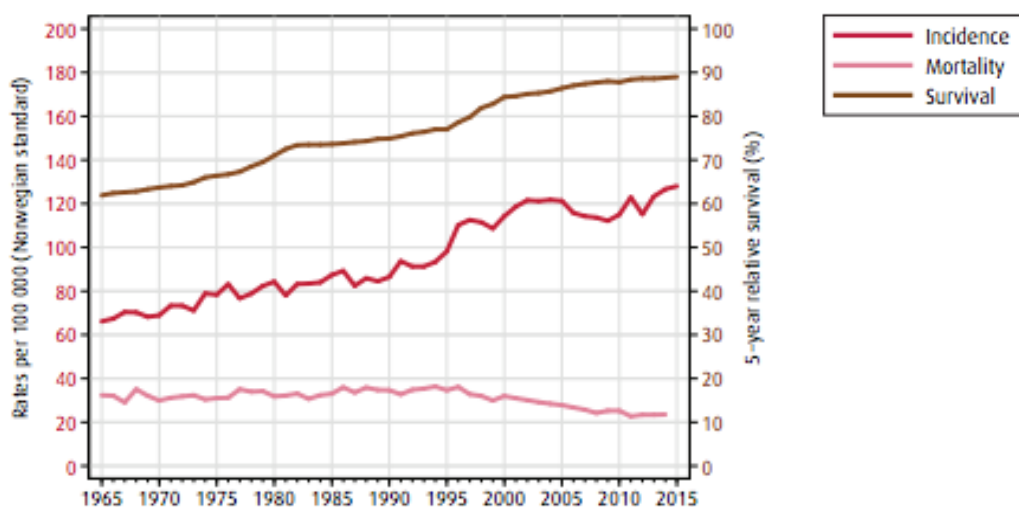
Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner og 3415 kvinner fikk påvist brystkreft i Norge i 2015 (Kreftregisteret, 2016). Det har vært en kontinuerlig økning av brystkreft blant kvinner i Norge de siste 50 årene. Nå rammes hver 10. – 11.kvinne av brystkreft her i landet, men det er geografiske og sosiale variasjoner. For eksempel i de større byene er det enkelte områder hver 8.- 9. kvinne rammes, mens det i Sogn og Fjordane er en lavere andel som får brystkreft.

Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år og kun 5,1 % av tilfellene var yngre enn 40 år i perioden 2009-2013 (figur 5) (Kreftregisteret, 2016). Økningen i antall nye brystkrefttilfeller er imidlertid parallell med bedring i overlevelsen. Fra 1976 –

1980 var 71 % brystkreftpasienter i live etter fem år, sammenlignet med tallene fra 2011 – 2015 der 89 % var i live etter fem år (figur 6) (Kreftregisteret, 2016). Omtrent 9 av 10 kvinner som rammes er i live fem år etter diagnose, og i januar 2016 var det i underkant av 43 000 kvinner og menn som hadde blitt friske, eller som levde med brystkreft. Brystkreft er allikevel den vanligste dødsårsaken til kvinner i alderen 40-60 år i Norge, og 663 kvinner og 6 menn døde av brystkreft i 2014 (Kreftregisteret, 2016).



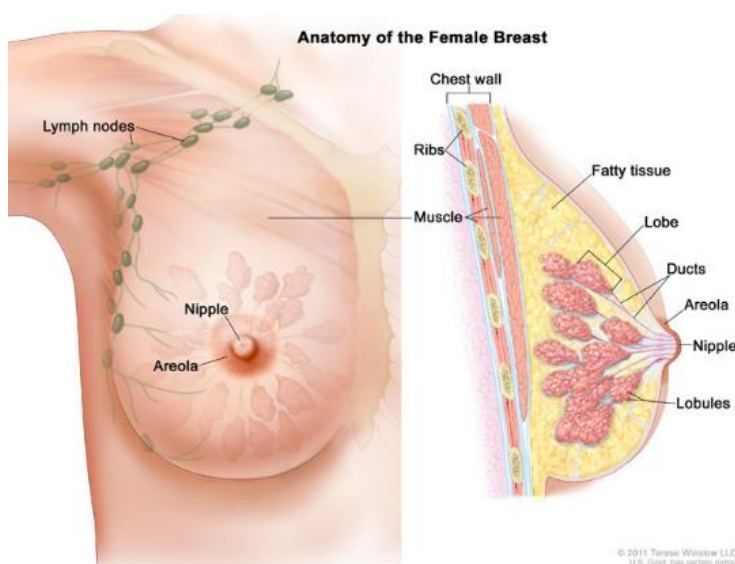
Figur 5 Aldersspesifikk insidensrate per 100 000 ved diagnose 2009 – 2013 (Kreftregisteret, 2016)



Figur 6 Trender i forekomst, dødelighet og fem års relativ overlevelse (Kreftregisteret, 2016)

2.3.2 Brystets anatomi og fysiologi

Brystene ligger på fremre brystvegg, fra kanten av brystbenet nesten til armhulens midtlinje. Brystene består av fettvev, bindevev og kjertelvev. Kjertelvevet består av brystkjertler der det finnes 15-20 enkeltkjertler i hver av brystkjertlene. Disse enkeltkjertlene ender på overflaten av brystvortene gjennom melkegangene og kjertlene og gangene er omgitt av myoepitelceller som kan trekke seg sammen (Sand, 2001). Brystkjertlene vil vokse i puberteten på grunn av hormonell stimulering, da gangsystemet og fettvevet vokser. Det er imidlertid først under en graviditet at brystkjertlene ferdigutvikles (Sand, 2001). De kvinnelige kjønnshormonene bidrar til at brystkjertlene vokser, ved at østrogenene stimulerer veksten av melkegangen og progesteron vil stimulere utviklingen av brystkjertlenes epitel (Sand, 2001).



Figur 7 Brystets anatomi (Foundation, 2016) <http://www.abcf.org/think-pink-education/breast-cancer-101/breast-anatomy>

Brystkreft er ukontrollert celledeling som danner svulster i brystet. Det er en heterogen sykdom da den er sammensatt og omfatter ulike typer brystkreftceller med svært forskjellige egenskaper og evne til å vokse og gi spredning. Det er dette som bestemmer behandlingen, som da kan være svært forskjellig både med hensyn til type og varighet av behandlingen og oppfølgingen.

Brystkreft kan deles inn i fire hovedkategorier av genetiske profiler (luminal A, luminal B, human epidermal vekstfaktor 2 (HER2) positivt og basal like) (Reitan & Schjølberg, 2017). Brystkreft er mest vanlig etter menopausen (når kvinnen ikke lenger har

menstruasjon) og vil variere mellom de som er diagnostisert før og etter dette tidspunktet. Brystkreftpasienter har lenge blitt klassifisert på bakgrunn av deres hormonreseptor type; i hvilken grad kreftcellene har reseptorer for østrogen og progesteron. Hormonreseptor positiv kreft er den vanligste undergruppen av brystkreft og har bedre prognoser enn hormonreseptor negativ brystkreft (WCRF, 2017). Sykdommen kan også deles inn etter hvilke celler brystkreften utgår fra, enten den duktale (som utgår fra gangkjertelepitelet) eller den lobulære (som utgår fra kjertelepitelet).

De aller fleste ondartede brystkrefttumorene er karsinomer som oppstår i brystets epitelvev. Sarkomatoide tumorer er svært sjeldne, som er svulster med maligne epiteliale og heterologe elementer (NBCG, 2016). Noen svulster er langsomt voksende tumorer som metastaserer senere, mens andre er raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasing. Ondartede (maligne) svulster kan gjøre alvorlig skade på nærliggende organer og vev, da de forsetter å vokse (NBCG, 2016).

Brystkreft kan spre seg både hematogent (sprer seg med blodet) og lymfogent (med lymfeårer og lymfevev). Hematogen spredning fører til spredning til skjelett (40-75 %), lunger (2-15 %) og lever (3-10 %) (Oncolox, 2015). Tumorceller fra brystkreft invaderer vanligvis lymfekar og metastaserer til regionale lymfeknuter, først og fremst i aksillen (armhulen) (Oncolox, 2015).

Vi har også forstadier til brystkreft, og disse premaligne tilstandene kjennetegnes ved at det er tegn på unormal celledeling enten i gangsystemet (duktalt) eller i terminale kjertelendestykkene (lobulært). Det er ikke tegn til at epitelcellene har brutt gjennom basalmembranen (NBCG, 2016). Ductal Carcinoma In Situ (DCIS), er et forstadium som går ut fra melkegangene. Lobulært Carcinoma In Situ (LCIS) er da de terminale kjertelstykkene er overfylt av epitelceller som ikke filtrerer gjennom basalmembranen. (NBCG, 2016). DCIS og LCIS graderes i grad 1, 2 og 3 der grad 3 tilsier at celler vokser raskest. DCIS/LCIS utgjør 25-30 % hos de kvinnene som får påvist forandringene i brystene ved mammografi/ultral lyd undersøkelser .

De fleste som får påvist brystkreft har kun sykdom lokalt i brystet når diagnosen stilles, da mer enn 60 % av pasientene ikke har spredning til lymfeknuter (Kreftregisteret,

2016). Samtidig er det vist at ca 25 % har spredning til aksillære lymfeknuter. De andre pasientene har lokalavansert sykdom, enten innvekst i hud eller brystvegg eller stor tumor (≥ 50 mm). Det er relativt få som har spredning til andre organer (Kreftregisteret, 2016).

2.3.3 TNM klassifisering

TNM- klassifiseringen gir et uttrykk for hvor stor svulsten er og hvor utbredt kreften er på det tidspunktet sykdommen påvises (Oncolex, 2015). Endelig TNM- klassifisering vil skje etter at svulsten er undersøkt histologisk (vevet undersøkes etter at det er tatt ut under operasjon). Denne klassifiseringen er sentral i valget av videre adjuvant kurerende brystkreftbehandling. "T" beskriver størrelsen av tumor (diameteren cm/mm). Dersom tumoren er mindre enn 20 mm i største diameter blir svulsten klassifisert som T1. T2 er svulster som har en diameter mellom 20-50 mm og T3 innebærer tumor > 50 mm i største diameter (Oncolex, 2015). "N" uttrykker om det er spredning til lymfeknuter (node) og dersom man er klassifisert med N0 er det ingen tegn til spredning til lymfeknutene. Både N1 (bevegelige lymfeknuter) og N2 (ikke bevegelige lymfeknuter) er tegn til spredning (Oncolex, 2015). "M" er et uttrykk for fjernmetastase (spredning) til andre organer. Ved ingen fjernspredning klassifiseres det som M0 (Oncolex, 2015) (tabell 2).

Tabell 2 TNM- klassifisering

Primærtumor (T)	Lymfeknutestatus (N)	Fjernspredning (M)
T0= Ingen erkjent primærtumor	N0= Ingen lymfeknytemetastaser	M0= Ingen fjernspredning påvist
T1= Tumor < 20 mm i største diameter	N1= Bevegelige ipsilaterale aksillære lymfeknutemetastaser	M1= Fjernspredning påvist
T2= Tumor > 20 mm, < 50 mm i største diameter	N2= Ipsilaterale aksillære lymfeknutemetastaser fiksert til hverandre eller andre strukturer.	
T3= Tumor > 50 mm i største diameter	N3= Ipsilateral spredning til infraclavikulære lymfeknuter	

2.3.4 Risikofaktorer

De viktigste risikofaktorene er alderen og det å være kvinne (Kåresen, Wist, & Reppe, 2012). Arv er også en sentral risikofaktor, men man antar at kun 5-10 % av all brystkreft er arvelig, resten er brystkreft som har oppstått spontant (Kåresen et al., 2012). Det er derfor manglende kunnskap knyttet til hvorfor noen kvinner får brystkreft, mens andre ikke får det. Ny kunnskap viser at blant annet arv, sårbarhetsgener, genmiljø interaksjon og livsstil kan være årsaksfaktorer (Reitan & Schjølberg, 2017).

De aller fleste risikofaktorene er relatert til å kunne innvirke på nivåer eller effekten av de kvinnelige kjønnshormonene østrogen og progesteron. Faktorer som for eksempel øker nivåer av østrogen hos pre- eller postmenopausale kvinner vil øke brystkreftrisikoen. Det er derfor en rekke faktorer som nå oppfattes som risikofaktorer til brystkreft på bakgrunn av at de påvirker nivået av kjønnshormoner gjennom hele livet/ ulike faser av livet, men det er fortsatt mye vi ikke vet om denne sykdommen. De mest sentrale risikofaktorene samt mulige beskyttende faktorer er presentert i tabell 3.

Tabell 3 Risikofaktorer og faktorer som kan redusere risikoen for brystkreft (Oncolex, 2015; Reitan & Schjølberg, 2017).

Risikofaktorer	Faktorer som kan redusere risikoen
Alder	Sen menarche* og tidlig menopause
Arv	Første graviditet < 20-25 år
Kvinne	Flere graviditeter før fylte 30
Tidlig menarche* (før fylte 12 år)	Amming
Sen menopause	Fysisk aktivitet (over 4 timer per uke)
Sen førstegangsfødsel	Ingen kjent brystkreft i familien
Sen overgangsalder	
Barnløshet	
Østrogenbruk i livet (p-piller + overgangsalder)	
Overvekt i voksen alder (etter menopause*)	
Atypisk hyperplasi (uvanlig celledeling)	
Alkohol	
Høy mammografisk tetthet	

* Menarche = første menstruasjon *Menopause = Når kvinner ikke lenger har menstruasjon

Fysisk aktivitet

Fysisk inaktivitet er på bakgrunn av studier oppfattet som en risikofaktor for å få brystkreft. Fysisk aktivitet reduserer blant annet østrogennivåer i menstruasjonssyklus og biologiske faktorer som er av betydning for brystkreftutvikling (WCRF, 2017). I en nylig rapport med mange ulike meta-analyser konkluderer World Cancer Research Fund (WCRF) at det er en dose- respons mellom fysisk aktivitet og postmenopausal brystkreftrisiko ved at økende fysisk aktivitet reduserer risikoen (WCRF, 2017). Det er derfor en sterkest assosiasjon ved moderat- høy intensitet relatert til fritidsaktivitet, som var regelmessig i løpet av hele livet (WCRF, 2017). Det er observert en risikoreduksjon i alle KMI- kategorier, utenom kvinner med en $KMI \geq 30$. Risikoreduksjonen var sterkest hos postmenopausale kvinner, normalvektige, kvinner som har gått gravid flere ganger og uten brystkreft i familien fra før (Kruk & Czerniak, 2013). En eldre studie fra 1997 har vist at dersom man er minst fire timer fysisk aktiv per uke vil det redusere risikoen for brystkreft, spesielt for premenopausale og yngre postmenopausale kvinner (I. Thune, Brenn, Lund, & Gaard, 1997).

Vektøkning

Det er fortsatt usikkert om overvekt i tidlig alder påvirker brystkreftrisikoen, men vektøkning i voksen alder og overvekt/fedme i postmenopausal alder øker risikoen (WCRF, 2017). Sammenhengen mellom overvekt/fedme og brystkreft kan blant annet forklares ved at det produseres østrogen i fettvev. En nyere studie fant at risikoen for å utvikle brystkreft for postmenopausale kvinner var gjennomgående høyere for kvinner med normal KMI og sentral fedme (Park et al., 2017). I tillegg er det vist at overvekt og fysisk aktivitet er uavhengige faktorer der kvinner som er overvektige og ikke går ned i vekt (som angitt) også kan redusere risikoen for brystkreft (Park et al., 2017).

Kosthold/Alkohol

Kosthold har blitt undersøkt i en rekke studier, men det foreligger i dag begrenset med dokumentasjon på at et kosthold rikt på blant annet meieriprodukter, karotenioder og grønnsaker med lite stivelse reduserer risikoen for brystkreft (WCRF, 2017). Derimot er alkohol en kostholdskomponent som ser ut til å øke risikoen for å utvikle brystkreft (WCRF, 2017). En økt risiko for brystkreft er assosiert med store mengder alkohol, spesielt for kvinner som har drukket moderate mengder gjennom hele livet (White, DeRoo, Weinberg, & Sandler, 2017). Høyt alkoholforbruk er også positivt assosiert

med endogene østrogener og absolutt mammografisk tetthet hos premenopausale kvinner, da høy mammografitetthet og østrogener er sterke risikofaktorer for brystkreft (Frydenberg et al., 2015). Det ble observert at de som drakk over syv enheter per uke hadde en gjennomsnittlig mammografisk tetthet på 46,17 cm², sammenlignet med kvinner som drakk én enhet eller mindre per uke med en tetthet på 31,26 cm², som tilsvarer 47,6 % høyere gjennomsnittlig mammografisk tetthet (Frydenberg et al., 2015).

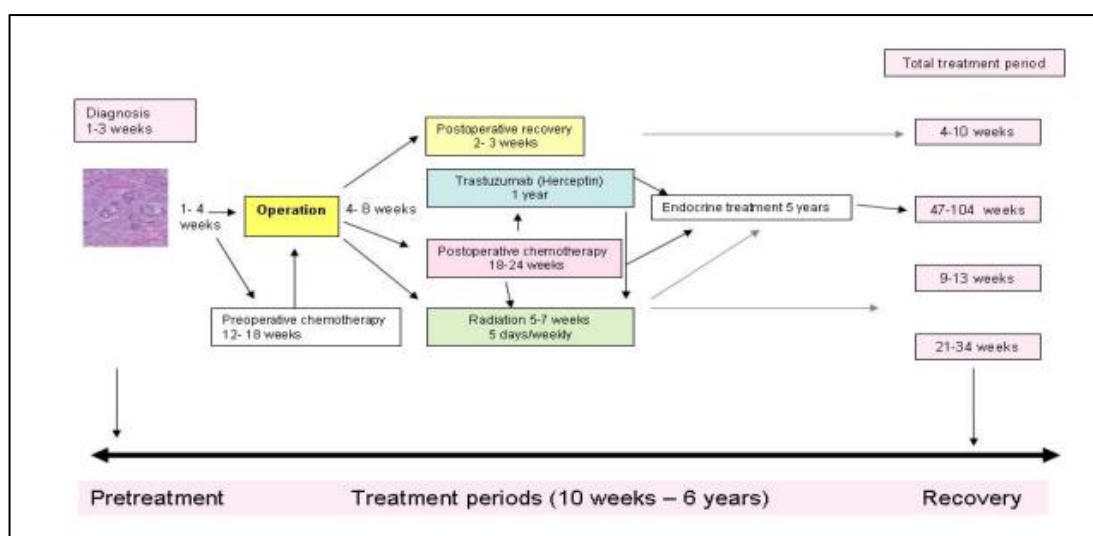
2.4 Behandling av brystkreft

Brystkreftbehandling gis ut fra gjeldende kunnskap og bestemmes ut fra karakteristika hos brystkreftpasienten (alder, KMI, menopause, komorbiditet) brystkreftsvulstens egenskaper (type, reseptorstatus) og lokalisasjon av sykdom (lokalt, metastaser). En kreftsvulst klassifiseres etter tumorstørrelse (T), antall lymfeknuter med spredning (N) og metastase (M) (tabell 2). Andre tumoregenskaper er hormonreseptorer; østrogenreseptor (ER) og progesteronreseptor (PgR) og reseptor for human epidermal vekstfaktor 2 (HER2). Hvor aggressiv kreften er beskrives ved grad av aggressivitet (grad 1-3) og ved en markør på svulstens delingsaktivitet (Ki67) (NBCG, 2016).

Det har skjedd store endringer i forbindelse med diagnostisering og behandling av brystkreft de siste tiårene. Kvinner får i større grad diagnostisert sykdommen tidligere blant annet på grunn av mammografiscreening, og bedre kirurgiske teknikker. Det er i tillegg økende kunnskap om brystkreftsvulstens egenskaper og sykdomsutvikling har resultert i mange og mer effektive behandlingsopplegg. Behandlingen har i økende grad blitt tilpasset den enkelte pasient og brystkreftssvulstens egenskaper, som har ført til bedre behandlingsalternativer som har bedret helbredelse og forbygging av tilbakefall (Furmaniak et al., 2016). Brystkreftpasienter som har spredning lever mye lenger nå med sin kroniske brystkreftsykdom. I utgangspunktet er enten behandlingen kurativ (målet er å bli helt frisk) eller palliativ (målet er å bedre langstidsoverlevelse, lindre ubehag/symptomer) (NBCG, 2016).

I dag består den kurative brystkreftbehandling, hvor målsettingen er å kurere brystkreftsykdommen, av en kombinasjon av flere behandlingsformer og man kan skille mellom adjuvant og neoadjuvant behandling. Adjuvant behandling er en tilleggsbehandling etter operasjon som inkluderer stråling og/eller systemisk behandling (antihormonell behandling og/eller kjemoterapibehandling). Neoadjuvant behandling

gis før operasjon hvis det er tilfeller hvor brystkreftsvulsten er over 50 mm i største diameter (T3) og et ønske om å minske svulsten. Dette vil optimalisere og redusere det kirurgiske inngrepet (Martínez-Campa et al., 2017). I Norge får pasientene behandling i tråd med standardiserte nasjonale anbefalinger for kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling (NBCG, 2016). Disse retningslinjene justeres to ganger i året for å justere behandlingen i takt med ny nasjonal og internasjonal kunnskap.



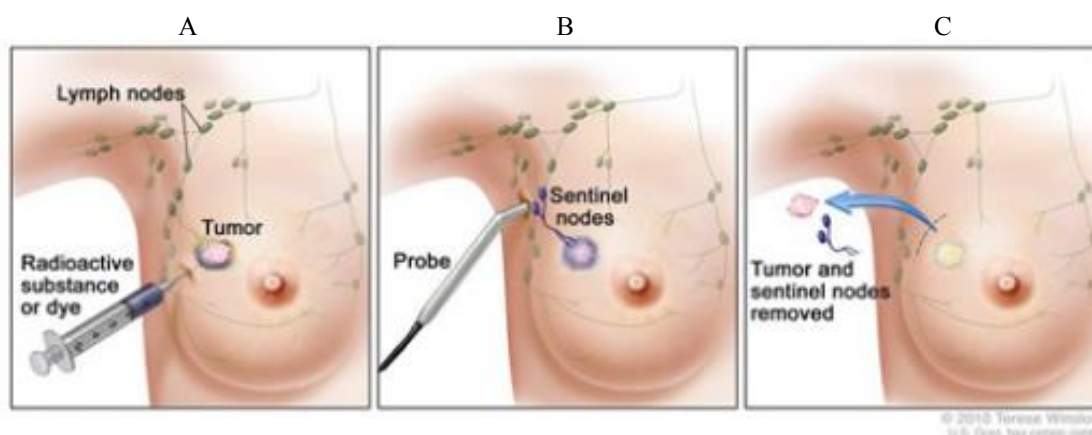
Figur 8 Tidsforløpet fra påvist brystkreft til adjuvant behandling (L.K. Juvet et al., 2009)

2.4.1 Kirurgi

Målet med kirurgisk behandling er å fjerne brystkreftsvulsten, få lokal kontroll på tumor og bedre overlevelsen for pasientene (NBCG, 2016). Av de som får brystkreft er omtrent 90 % operable når kreften påvises, og det finnes ulike kirurgiske behandlingsmuligheter av primærtumor. Den vanligste kirurgiske behandlingen er i dag brystbevarende kirurgi (BCT) kombinert med vaktpostlymfeknute-biopsi (sentinel node biopsy) for å påvise eventuell spredning til armhulen. Omtrent 70 % av alle brystkreftoperasjoner i Norge anvender denne metoden. Lenge var total fjerning av hele brystet (mastektomi) den vanligste måten, men brukes kun i dag der brystbevarende kirurgi ikke er mulig ved for eksempel store svulster. Det er flere studier, både i Norge og internasjonalt, som har vist at brystbevarende kirurgi ikke førte til noen overlevelsesforskjeller sammenlignet med mastektomi, dersom brystkreftpasienten som

fikk brystbevarende operasjoner også mottok postoperativ strålebehandling (Reitan & Schjølberg, 2017).

Undersøkele av vaktpostlymfeknuten gjøres nå før operasjon av alle brystkreftpasienter i Norge. Fjerning av lymfeknuter i armhulen (aksilledisseksjon) gjøres når undersøkelse av vaktlymfeknuten har påvist spredning til armhulen. Sannsynligheten for spredning til armhulen er liten dersom det ikke er spredning til vakspostlymfeknuten, som er den første lymfeknuten i armhulen som mottar lymfe fra området der brystkreftsvulsten sitter (Reitan & Schjølberg, 2017).



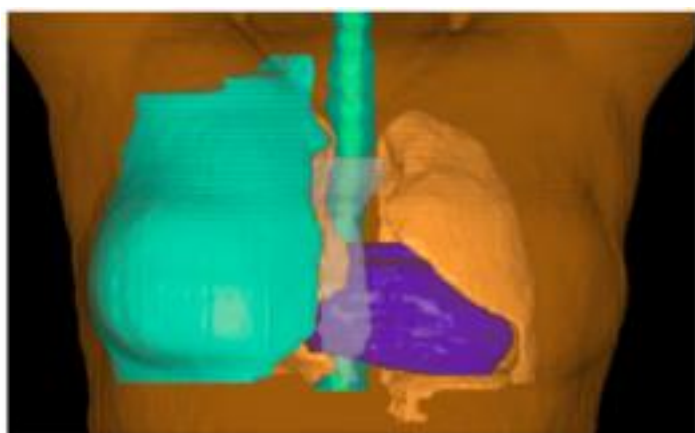
Figur 9 Vaktpostlymfeknutebiopsi av brystet. Radioaktivitet/blåfarge innsprøytes nær svulsten (A). Det som er innsprøytet er lokalisert med en enhet som oppdager radioaktivitet (B). Vaktpostlymfeknuten fjernes og kontrolleres for kreficeller (C) (NCI, 2011) <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging/sentinel-node-biopsy-fact-sheet#q3>).

2.4.2 Adjuvant brystkreft behandling

Adjuvant behandling ved brystkreft er en tilleggsbehandling etter kirurgi og skal redusere risikoen for tilbakefall. Adjuvant behandling bestemmes ut i fra alder, histologisk gradering, primær tumorstørrelse, histologisk lymfeknutestatus, hormonreseptor status og HER2 status. Behandlingen består vanligvis av postoperativ strålebehandling, antihormonell behandling og/eller kjemoterapibehandling (NBCG, 2016). Behandlingen varierer fra 10 uker opp til 5-10 år hos de med lengst behandling (NBCG, 2016).

Strålebehandling

Målet med strålebehandling er først og fremst å redusere risikoen for tilbakefall, fjerne eventuelle gjenværende kreftceller i arrflaten/brystet/lymfeknuter og dermed å øke sjansen for å bli kurert og hindre tilbakefall (NBCG, 2016). Postoperativ strålebehandling anbefales dersom pasienten har gjennomgått brystbevarende operasjon, primærtumor er over 50 mm og etter ikke radikalt kirurgisk inngrep. Strålingen gis mot brystet, armhulen, samt i lymfeknuteområder som den aktuelle brystkreftsvulsten avleder til (armhulen, rundt kragebenet) dersom det er påvist spredning til lymfeknuter (NBCG, 2016). Kreftsvulsten utsettes for ioniserende stråling som skader kreftcellenes arvestoff, som vil føre til at celledeling ikke lenger er mulig eller at cellen dør (NBCG, 2016). Dersom det ikke er indikasjon på kjemoterapi starter strålebehandlingen 6-8 uker etter operasjon av brystkreftsvulsten. Ved indikasjon for kjemoterapi bør behandlingen starte 3-4 uker etter at kjemoterapien er avsluttet. Også de som har forstadier av brystkreft (DCIS/LCIS) mottar strålebehandling, og en studie viste nylig at stråling halverte risikoen for tilbakefall etter brystbevarende operasjon ved DCIS (Donker et al., 2013).



Figur 10 Klinisk målvolym (CTV). Bryst med regionale lymfeknuter inkludert aksillenivå I-III (NBCG, 2016).

Antihormonell behandling

Dersom det er en viss risiko for tilbakefall og svulsten er østrogenreseptor- positiv får pasienten tilbud om adjuvant antihormonell behandling (NBCG, 2016). Tamoksifen regnes som et av de viktigste antiøstrogenene, i tillegg til aromatasehemmere (AI). Tamoksifen er førstevalget hos premenopausale kvinner og blokkerer østrogenets binding til kreftceller som er østrogenfølsomme eller hindrer produksjon av østrogen

utenfor eggstokkene (Reitan & Schjølberg, 2017). En meta-analyse har observert at bruk av tamoksifen i fem år hos østrogenreseptor- positive pasienter førte til omtrent 30 % relativ reduksjon av dødelighet hos brystkreftpasienter (Davies et al., 2011). Resultatene fra en annen studie viser at bruk av tamoksifen i 10 år gir 3-4 % absolutt reduksjon i tilbakefall, og 2-3 % redusert risiko for å dø av brystkreft (Davies et al., 2013). Aromatasehemmere er kun aktuelt hos postmenopausale brystkreftpasienter, da østrogen ikke lenger produseres i eggstokkene, men i fettvev og muskulatur. Flere studier viser at aromatasehemmere bør være førstevalget hos postmenopausale brystkreftpasienter med østrogenreseptor- positiv brystkreft og fordelene er størst for kvinner med høyere risiko for tilbakefall. Det er også vist at kvinner med svært lav risiko for tilbakefall, har en liten fordel ved å bruke aromatasehemmere, sammenlignet med tamoksifen i løpet av de første fem årene. Varigheten ved bruk av aromatasehemmere ser ut til å være tiltrekkelig fra to til fem år (NBCG, 2016).

Kjemoterapibehandling

Kjemoterapi innebærer behandling med kreftdrepende midler, vanligvis ved intravenøs infusjon, men gis i økende grad også i tablettform eller som injeksjon i muskulatur. Gjennom systemisk omsetning i blodbanen vil den nå de voksende kreftcellene i nesten alle kroppens vev og påvirke alle kroppens celler (Martínez-Campa et al., 2017). Valg av type kjemoterapi og hvorvidt det skal gis avgjøres ut i fra egenskaper ved brystkreftsvulsten (HER-2 positiv, aggressivitet, reseptor positivitet), stadiet av sykdom og karakteristika av pasienten (alder, komorbiditet, overvekt) (NBCG, 2016). For kvinner som er under 50 år oppnås det gjennomsnittlig 10 % reduksjon i risikoen for dø av brystkreft med kjemoterapibehandling. Kjemoterapibehandling reduserer i tillegg 10 år risiko for å dø av brystkreft med en tredjedel ((EBCTCG), 2005).

Valg og sammensetningen av behandlingen endrer seg stadig, og i følge EBCTCG (2005) er en kombinasjon av flere cytostatika vist å være mer effektivt enn bruk av ett enkelt cytostatikum. Her i landet danner antracyclin-holdig kjemoterapi; Epirubicin Cyclofosfosamid (EC) generell basis for adjuvant kjemoterapi. I tillegg etterfulgt av 12 ukentlige doser med taxaner hos noen pasienter (HER-2 positive tumorer, lumbinal B) (NBCG, 2016). En behandling på fire til seks måneder er vanlig behandlingsslengde med cellegift. Dersom svulsten er HER2-positiv vil pasienten få tilleggsbehandling med trastuzumab (monokalt antistoff) i ett år. Det viser en reduksjon i risiko for tilbakefall

på ca 50 % hos kvinner som har HER-positive svulster og trastuzumab er derfor inkludert i de adjuvante behandlingsanbefalingene (NBCG, 2016) (figur 8).

2.5 Bivirkninger av brystkreftbehandling relatert til lungefunksjon

Moderne brystkreftbehandling kan gi betydelige bivirkninger under og etter behandling (NBCG, 2016; Runowicz et al., 2016). Brystkreftpasienter som er ferdig med første fase av adjuvant brystkreftbehandling etter for eksempel strålebehandling og/eller kjemoterapi oppfattes som kurert, og har ønske om ha et vanlig hverdagsliv med familie, venner og i arbeid. Bivirkninger eller plager som eventuelt oppstår i etterkant av behandlingen kan være i forbindelse med én spesiell behandling, eller relatert en kombinasjon av mange faktorer. Det er blant annet rapportert at mellom 72 – 95 % av pasientene som får brystkreftbehandling opplever fatigue (Schneider et al., 2007). Kreftrelatert fatigue beskrives som en vedvarende subjektiv følelse av tretthet relatert til kreftbehandling som har innvirkning på vanlig funksjon (NCCN, 2017). Bivirkningene etter brystkreftbehandling kan variere avhengig av strålebehandling, pågående antihormonell behandling eller kjemoterapi (Furmaniak et al., 2016). I min studie vil jeg fokusere på bivirkninger av brystkreftbehandling etter kirurgi, strålebehandling, antihormonell behandling og kjemoterapi som kan påvirke lungefunksjon.

2.5.1 Lungefunksjon – kirurgi

Kirurgi relatert til brystveggen som ved brystkreftoperasjoner vil i mer eller mindre grad kunne gi forbigående større eller mindre plager i form av smerter eller reduksjon i brystveggenes optimale bevegelse. Dette vil kunne redusere hverdagsaktiviteten i en lengre eller kortere periode avhengig av det kirurgiske inngrepet, reoperasjoner, mastektomi eller direkte rekonstruksjon av et bryst etter mastektomi som noen gjennomgår, samt plager hos pasienten. Man har også observert at kirurgi kan gi pneumoni (inflammasjon i lungevevet), og at dette var mest utbredt for brystkreftpasientene som hadde gjennomgått mastektomi (Dörr, Bertmann, & Herrmann, 2005).

Lymfødem er en vanlig komplikasjon som følge av blant annet fjerning av store svulster med påvist spredning til lymfeknuter. Det beskrives som hevelse og opphopning av væske som følge av redusert transportkapasitet i lymfesystemet (Schmitz, 2010).

Lymfødem kan utvikle seg i overekstremitetene og/eller rundt primærtumor og ofte forbundet med smerter i skuldre og armer (Irvin, Muss, & Mayer, 2011).

Strålebehandling øker risikoen for å utvikle lymfødem, men det kan utvikles hos alle brystkreftpasienter. Kvinner som har lymfødem kan oppleve nedsatt funksjonsevne og livskvalitet (Irvin et al., 2011; L. K. Juvet et al., 2017).

2.5.2 Lungefunksjon – strålebehandling

I senere tid har det blitt utviklet stråleteknikker som er mer presise og skader mindre organer i nærheten av tumor. Det er sjeldent det oppstår langsiktige bivirkninger som påvirker hjerte og lunge (L. C. Brown, Mutter, & Halyard, 2015; NCCN, 2016). Dagens kunnskap som omhandler skader på hjertet og lungene induert av stråling er ofte relatert til eldre teknikker og utstyr. Det vil med andre ord være lavere risiko for lunge- og hjertekomplikasjoner for pasienter som gjennomgår stråling i dag, men det er stadig ny kunnskap og pågående studier som knyttes opp til dagens behandlingsopplegg (Gaya & Ashford, 2005). Pustestyrte strålebehandling brukes i dag ved venstresidig brystkreft for å unngå mest mulig stråling mot hjertet, som utføres ved dyp innpust og holder pusten mens stråledosen gis. På denne måten holdes hjertet i større grad bort fra området der strålebehandlingen gis, uten å svekke området som er målet for strålingen. (Vikström, Hjelstuen, Mjaaland, & Dybvik, 2011).

Imidlertid er strålebehandlingen i dag assosiert med klinisk signifikante lungekomplikasjoner. Strålebehandling kan føre til akutte eller kroniske lungekomplikasjoner avhengig av stråledosen, varigheten, tidligere eksisterende lungesykdom eller volumet av vevet som er bestrålt (Abid, Malhotra, & Perry, 2001). Akutt lungesykdom som følge av strålebehandling kan oppstå fra to uker til tre måneder etter behandling, og er som regel begrenset til området som har blitt bestrålt.

Pneumoni og lungefibrose

Strålebehandling kan føre til lungekomplikasjoner som blant annet pneumoni og lungefibrose. Pneumoni oppstår som regel tre til seks måneder etter stråling og pasientene kan oppleve hoste, dyspné, feber eller brystmerter, men hos de fleste pasientene oppstår det uten symptomer. Fibrose kan forekomme seks til tolv måneder etter stråling og er som regel en følgesykdom (Hernberg et al., 2002).

Alvorlighetsgraden av strålingspneumoni øker med økt volum av vevet som er bestrålt

og økt stråledose (Rothwell, Kelly, & Joslin, 1985). Det forekommer hos 1-10 % av brystkreftpasientene med de moderne strålingsteknikkene som blir brukt i dag, som er Computer Tomograg (CT) dose-planlagt med reduksjon av det lungevolum som bestråles.

Ved spredning til lymfeknuter, bestråles lymfeknuteområder som øker strålevolumet og forekomsten av bivirkninger betydelig (Blom Goldman, Anderson, Wennberg, & Lind, 2014). Få studier har undersøkt lungefunksjonen etter moderne strålingsbehandling, men én tidligere studie har vist reduksjon i lungefunksjon og utvikling av pneumoni hos pasienter som var behandlet med stråling (Dörr et al., 2005). Pneumoni er avhengig av det utsatte lungevolumet, og kan også knyttes opp mot et mindre bestrålt lungevolum hos pasientene som har gjennomgått brystbevarende kirurgi (Dörr et al., 2005).

Fatigue

Postoperativ strålebehandling har i noen studier vært relatert til økning i fatigue hos brystkreftpasienter, der 77 % opplever fatigue under strålebehandlingen. Fatigue ble observert å være mest urbredt i den tredje uken av strålebehandlingen og ble gradvis mer redusert ut i behandlingsforløpet (Manir et al., 2012).

2.5.3 Lungefunksjon – antihormonell behandling

Antihormonell behandling mener man er en mer skånsom behandlingsform sammenlignet med andre behandlingsopplegg, men det er et økende fokus på betydelige bivirkninger i forbindelse med antihormonelle legemidler.

Lungefibrose

Antihormonell behandling i form av tamoksifen har vært assosiert med lungefibrose (Bentzen, Skoczylas, Overgaard, & Overgaard, 1996; Dörr et al., 2005). Tamoksifen har vist seg å frembringe transformerende vekstfaktor-beta (TGF beta) sekresjon, som er delaktig i patogenesen av strålingsindusert fibrose (Bentzen et al., 1996).

Lungeemboli

Kvinner som er behandlet med tamoksifen har en høyere risiko for å utvikle lungeemboli (blodpropp i lungene) de to første årene etter eksponering. I tillegg er det

vist at eldre kvinner har en høyere risiko enn yngre kvinner i løpet av de to første årene hvor tamoksifen blir gitt (Hernandez, Sørensen, Pedersen, Jacobsen, & Lash, 2009).

Andre bivirkninger

Det oppstår også andre bivirkninger i forbindelse med antihormonell behandling. Spesielt postmenopausale brystkreftpasienter opplever tørre luftveier og hetetokter, som igjen vil påvirke nattesøvnen. Dette vil igjen føre til redusert søvnkvalitet og føre til ytterligere tretthet. Mange pasienter får også vektoppgang på grunn av endret energiomsetning som en bivirkning av antihormonell behandling, samt økt appetitt (Reitan & Schjølberg, 2017).

Aromatasahemmere har også vist seg og være forbundet med betydelige muskel-skjelett-smerter, og disse medikamentene kan også føre til reduksjon i beinmasse (Reitan & Schjølberg, 2017).

2.5.4 Lungefunksjon – kjemoterapi

Kort- og langsiktige bivirkninger

Kjemoterapi ved taxaner er kjent for føre med seg plager i form av væskeoppsamling i kroppen og nevropati som er relatert til smerter under føttene og nedsatt følsomhet i perifere ekstremiteter. Dette er plager som kan gå relativt raskt over, mens hos noen kan de vedvare i flere måneder eller år etter endt behandling. Kortsiktige bivirkninger som oppkast, kvalme, tretthet, stomatitt (munnhulebetennelse), alopeci (hårtap), myelonsuppresjon (redusert benmargsaktivitet), trombeombolisme (blodpropp) og myalgier (muskelsmerter) kan også oppstå for pasienter som er under kjemoterapi behandling. Langsiktige bivirkninger kan være vektøkning, tretthet, kognitiv dysfunksjon, hjerteproblemer og for tidlig overgangsalder. I tillegg rapporterer pasienter som enten går gjennom stråle- eller kjemoterapibehandling angst og depresjon før, under og etter behandlingen på grunn av bivirkningene (Furmaniak et al., 2016).

Lungekomplikasjoner i forbindelse med kjemoterapibehandling kan deles inn i tidlig utbrudd, som resulterer i interstetiell lungesykdom, og sent utbrudd med lungefibrose som følgesykdom.

Interstitiell pneumoni

Interstitiell pneumoni kan utvikles etter første fullført dose av kjemoterapi, eller så sent som mange måneder etter endt behandling. Taxaner er blant annet assosiert med forekomst av interstitiell pneumoni mellom 3 – 10 % (Abid et al., 2001). Det er i tillegg observert en forekomst av pneumoni hos 64 % som var under høydose- kjemoterapi, men antar at andre faktorer som alder, tobakkbruk kan også være årsaken til disse funnene (Wilczynski, Erasmus, Petros, Vredenburg, & Folz, 1998). Pasientene kan oppleve dyspné, hoste og i noen tilfeller feber.

Av alle pasienter som mottar kjemoterapi, er det sannsynlig at det kan oppstå lungekomplikasjoner hos 20 % som kan føre til alveolitt (betennelsestilstand) med eller uten lungefibrose (Snyder & Hertz, 1988). Som følge av denne tilstanden kan redusert gassutveksling og oksygenmangel i blodet forekomme. Langtidsbehandling kan føre til dannelse av arvvev i lungene og unormal utvikling av lungevev (Cherniack, Abrams, & Kalica, 1994).

Lungefibrose

De fleste lungesykdommer som forekommer av kjemoterapi oppstår mer en to måneder etter at behandlingen er avsluttet. Lungefibrose som følge av kjemoterapibehandling med cyklofosamid er sjelden, men forekomme både tidlig og sent i behandlingsforløpet. Det kan oppstå én til seks måneder etter første fase og symptomene ligner på de som forekommer i forbindelse med pneumoni (Abid et al., 2001).

Fatigue

Det er observert en stor utbredelse av fatigue hos pasienter som mottar kjemoterapi (91%), med en størst økning i fatigue etter den første syklusen. Etter dette er det rapportert et stabilt nivå i de påfølgende syklusene. Etter endt kjemoterapi gikk det gjennomsnittlige nivået av fatigue ned hos brystkreftpasientene. I tillegg har det blitt observert at anemi er en medvirkende faktor som forårsaket fatigue (Manir et al., 2012).

Nyere studier har observert at treningsintervensjoner under og etter behandling kan være hensiktsmessig og redusere fatigue hos brystkreftpasienter (Schneider et al., 2007; van Waart et al., 2015)

2.6 Fysisk aktivitet og lungefunksjon

Fysisk aktivitet er en hver kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulaturen som gir en økning i energiforbruket utover hvilenivå (Caspersen et al., 1985). Til sammenligning er trening en del av fysisk aktivitet begrepet som er planlagt, strukturert og gjentatt med jevne mellomrom (Caspersen et al., 1985). På bakgrunn av at 25 % av alle nye krefttilfeller i verden er forbundet med overvekt og fysisk inaktive levevaner, er det viktig med ny og bedre kunnskap om hvilken betydning dette har for forebygging og behandling av ulike kreftsykdommer (Runowicz et al., 2016; Inger Thune, 2008).

Fysisk form (helserelatert) består av ulike komponenter som kardiorespiratorisk utholdenhet, muskelstyrke, kroppssammensetning og fleksibilitet. I denne oppgaven er kardiorespiratorisk utholdenhet (VO_{2maks}) benyttet som mål på fysisk form.

Brystkreftsykdommen utvikles i samspill mellom genetikk, levevaner, miljø og biologiske prosesser. Fysisk aktivitet påvirker mange biologiske prosesser som blant annet energiomsetning, insulinresistent og nivåer av kjønnshormoner (Inger Thune, 2008). Kvinner med høye nivåer av androgener og østrogener har en høyere risiko for å utvikle brystkreft.

Fysisk aktivitet vil kunne redusere østrogenmengden som kvinner utsettes for gjennom livet ved forandringer av nivået av hormoner ved hver menstruasjonssyklus og vil øke alderen for menstruasjonstart (Emaus et al., 2008; Friedenreich & Orenstein, 2002).

Kunnskapen om disse faktorenes innvirkning på biologiske mekanismer er et viktig grunnlag for å forstå den biologiske plausibiliteten for sammenhengene som er observert mellom fysisk aktivitet og enkelte brystkreftsykdommen (Inger Thune, 2008).

I de siste 20 årene har forskning vist at fysisk aktivitet ikke bare kan forebygge mot en rekke kreftformer, men også være sentralt i behandlings- og rehabiliteringsfasen (Inger Thune, 2008). I løpet av det siste tiåret har det vært en stor økning i forskning på fysisk aktivitet under brystkreftbehandling (Jones, Peppercorn, Scott, & Battaglini, 2010), men studiene er små og har store metodiske utfordringer (L. K. Juvet et al., 2017). I tillegg er det få studier som har inkludert lungefunksjonsparametere som mål på fysisk funksjon, og det vites ikke om noen studier som har målt lungefunksjonen før brystkreftkirurgi og sammenlignet målingene med postoperative lungefunksjonsverdier.

Trening kan føre til at fordelingen av blodstrømmen endres, og det blir bedre tilpasning mellom gjennomblødning og ventilasjonen (spesielt i de øvre delene av lungene får større blodstrøm), samt at lungenes gassutveksling blir bedre. Bedret fordeling av blodstrømmen i lungene kan forklares ved økt blodvolum i kombinasjon med endrede egenskaper i lungekarene. Under arbeid forbrukes store mengder oksygen, samtidig som det dannes nesten like mye karbondioksid. Ved maksimalt arbeid reduseres innholdet av karbondioksid i arterieblodet og i utåndingsluften, til tross for den økningen. Dette skjer på bakgrunn av at minuttvolumet har økt 15-30 ganger, samtidig som mengden karbondioksid bare har økt 10-15 ganger (Henriksson & Sundberg, 2008)

Det er vel etablert at fysisk aktivitet under brystkreftbehandling har positive effekter som forbedret og vedlikeholdt fysisk form, mindre opplevelse av fatigue og bedret livskvalitet (Campbell, Mutrie, White, McGuire, & Kearney, 2005; Courneya et al., 2007; Drouin et al., 2006; L. K. Juvet et al., 2017; Mock et al., 1997; Mock et al., 2005; Mutrie et al., 2007; Segal et al., 2001; van Waart et al., 2015). Flere studier har også undersøkt effekten av en treningsintervensjoner etter endt behandling med liknende funn (Hsieh et al., 2008; Schneider et al., 2007; Sprod et al., 2010).

I dag anbefales det at brystkreftoverlevende blir veiledet til unngå inaktivitet og returnere til dagligdagse aktiviteter så tidlig som mulig etter gjennomført kirurgi og/eller stråling og kjemoterapi. I tillegg følge de generelle anbefalingene om fysisk aktivitet minst 150 minutter moderat- eller 75 minutter med høy intensitet per uke. Aktiviteten bør også inkludere styrketrening minst to dager i uken, med fokus på styrketrening for kvinner som er behandlet med adjuvant kjemoterapi eller antihormonell behandling (Runowicz et al., 2016).

Formålet med studien var derfor å undersøke hvorvidt moderne brystkreftbehandling påvirker lungefunksjonen i hvile ved måling av lungefunksjonen preoperativt og sammenlignet med 6 og 12 måneder postoperativt. I tillegg undersøke om en treningsintervensjon i samme periode kunne påvirke lungefunksjonen samlet og/eller om en slik treningsintervensjon under moderne brystkreftbehandling ville være avhengig av fysisk form før operasjon og/eller til type mottatt brystkreftbehandling.

3. Materiale og metode

Denne masteroppgaven utgår fra pågående randomisert klinisk intervensjonsstudie Energy Balance og Breast Cancer Aspects (EBBA-II) (www.clinicaltrials.gov NCT02240836). EBBAII-studien er en nasjonal brystkreftstudie, initiert ved Oslo Universitetssykehus (leder Inger Thune). Studien er et samarbeid mellom Oslo universitetssykehus, St.Olavs hospital og Vestre Viken, Drammen sykehus og er inkludert i norsk bryst cancer gruppe (NBCG-14) studier. Dataene i denne oppgaven er hentet fra et utvalg av pasienter som deltar i studien hvor lungefunksjonen ble undersøkt ved lungefysiologisk seksjon, Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Tabell 4 viser en oversikt over tidsplanen for en pasient over 12 måneder.

Tabell 4 Tidsplan for en brystkreftpasient i EBBA-II studien

Tidsskjema	Studieprogram
Før operasjon	Informasjon/invitasjon til deltagelse - Spørreskjema - Fastende blodprøver - Klinisk undersøkelse - Bentetthet/ kroppssammensetning (DXA) - Måling av lungefunksjon - Aktivitetsundersøkelse (VO _{2maks})
Operasjon	
3-4 uker etter operasjon	Randomisering – Intervensjon/ kontroll
Kontroll – 6 måneder +/- 2 uker fra randomiseringsdag	- Spørreskjema - Fastende blodprøver - Klinisk undersøkelse - Bentetthet/ kroppssammensetning (DXA) - Måling av lungefunksjon - Aktivitetsundersøkelse (VO _{2maks})
Kontroll – 12 måneder +/- 2 uker fra randomiseringsdag	Som ved 6 måneder. Intervensjon slutt – start på oppfølging 2, 3, 4, 5 og 10 år etter endt intervensjon.

3.1 Studiedesign

EBBAII-studien er en klinisk to-ermet randomisert intervensjonsstudie. Alle de inkluderte pasientene ble kort tid (10 dager +/- 2-7 dager) etter operasjon randomisert til enten intervensjons- eller kontrollgruppen. Stratifisert randomisering med hensyn til menopause status ble benyttet for å sikre at ulike menopause status var likt representert i intervensjons- og kontrollgruppe. Pasientene som ble randomisert til intervensjonsgruppen deltok på et aktivitetsprogram over 12 måneder. Alle pasientene gjennomførte lungefunksjonstester preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt. De gjeldene nasjonale retningslinje for brystkreftbehandling ble til enhver tid fulgt av alle pasientene (NBCG, 2016). EBBA-II studien er tilknyttet Oslo Universitetssykehus, ledes av egen styringsgruppe og har ulike nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere.

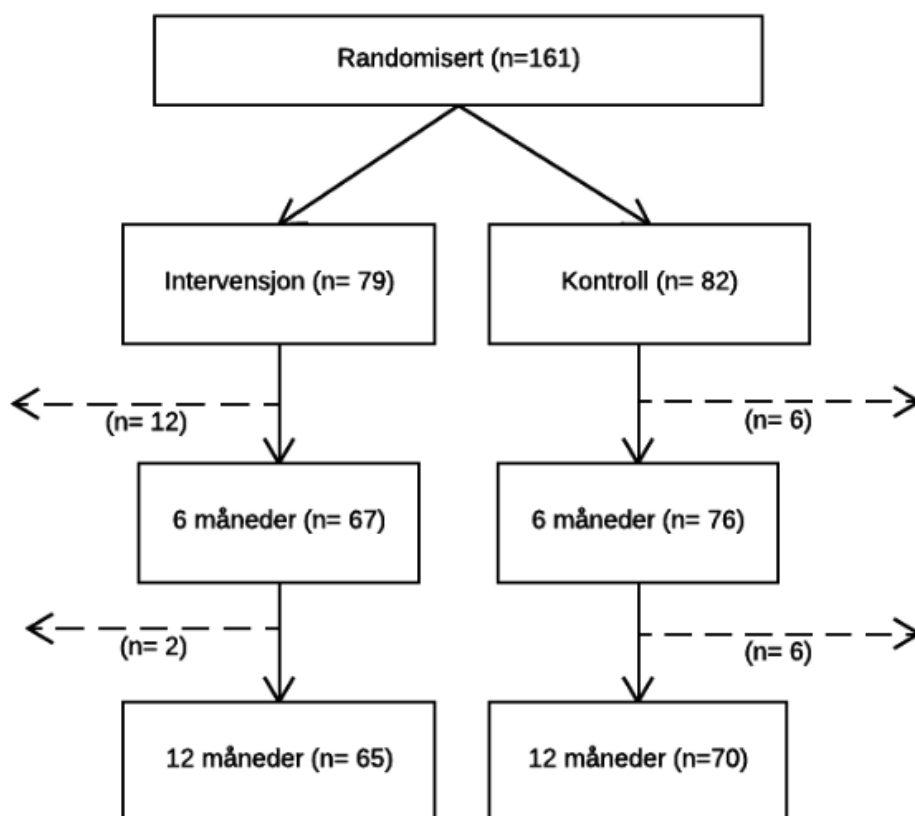
3.2 Utvalg

Utvalget bestod av 161 kvinnelige brystkreftpasienter (79 pasienter – intervensjonsgruppen og 82 pasienter – kontrollgruppen), i alderen 28-74 år med nylig histologisk verifisert DCIS grad 3 eller invasiv brystkreft stadium I-II. Pasientene var fra Oslo Universitetssykehus og Vestre Viken, Drammen sykehus og ble rekruttert i perioden september 2014 til desember 2015. Tabell 5 viser oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Tabell 5 Inklusjons- og eksklusjonskriterier i EBBA-II studien

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Kvinner i alderen 18-75 år	Verifisert hjertesykdom (tidligere gjennomgått
Nylig diagnostisert DCIS grad 3	hjerteinfarkt, kjent klaffefeil, nedsatt
Brystkreft stadium I-II, invasiv histologisk	hjerterfunksjon)
verifisert, uten kjent fjernmetastasering	Vanskelig regulerbar diabetes/ thyroidealidelser
Beherske norsk både skriftlig og muntlig	Muskel-skjelett/ andre sykdommer/ skade som
Evne til å samarbeide i en intervensjonsstudie	vanskeliggjør fysisk aktivitet
over 12 måneder	Reisetid til behandlingssted må ikke overstige 1,5
	time

Alle pasientene ble inkludert i analysen, uavhengig av etterfølgelse av treningsprotokoll eller frafall. Det var 12 pasienter i intervensjonsgruppen som trakk seg etter preoperative målinger sammenlignet med seks i kontrollgruppen. To møtte ikke opp til kontrollen ved 12 måneder i intervensjonsgruppen i motsetning til seks pasienter i kontrollgruppen. Årsakene til dette var blant annet at noen pasienter fikk langkommet brystkreftsykdom/døde i løpet av de første 12 måneder, ble reoperert, alvorlige komplikasjoner ved behandlingen, alvorlige hendelser i familien og noen trakk seg da de ikke hadde tid eller anledning uten å oppgi årsak. Flytskjema fra er vist i Figur 11. Pasientene hadde nylig blitt operert og var under adjuvant behandling da intervensjonen startet. På grunn av at pasientene fikk tilpasset individuelt behandlingsregime, varierte det hvor lenge behandlingen pågikk under intervensjonen.



Figur 11 Flytskjema fra randomisering til 6 og 12 måneders kontroll

3.3 Treningsintervensjonen

Brystkreftpasientene deltok på et aktivitetsprogram over 12 måneder som var tilpasset deltakende kvinner. Dette treningsopplegget ble spesielt utviklet over tid i nasjonalt og internasjonalt samarbeid og er tilpasset brystkreftpasienter under moderne brystkreftbehandling. Det ble utført organisert trening i grupper bestående av 10-12 brystkreftpasienter under ledelse av fysioterapeut eller kvalifiserte treningsinstruktører. Den organiserte treningsaktiviteten varte i 60 min x 2/uke, samt at alle skulle trene minst 120 minutter med egenaktivitet i tillegg, totalt 240 minutter. Treningen foregikk utendørs om ikke spesielle forhold krevde innendørstrening (glatte forhold, kneplager) og inkluderte stavgang, kondisjon, styrke, bevegelse, balanse og avspenning. Individuell veiledning og trening ble tilpasset i forhold til pasientens sykdomssituasjon og behov. Hver 60 minutter bestod av 15 minutters oppvarming, 6x2 minutter intervalldrag og styrkeøvelser for både over- og underekstremitetene (tabell 6). Pasientene som havnet i kontrollgruppen hadde ingen begrensninger på egentrening, men fulgte vanlig behandlingsopplegg for brystkreftpasienter og de råd som ble gitt av behandlende lege.

Tabell 6 Innhold i en 60 minutters treningsøkt i EBBA-II studien

Hva	Hvordan	Varighet (min)
Oppvarming	Stavgang frem til treningsstedet	10 – 15
Utholdenhet	6 x 2 min intervaller m/ staver i motbakke. 1 ½ minutt pause mellom hvert drag	20
Bevegelse og tøyning	Øvelser med stav for å utfordre bevegelsen, uten for mye press de første ukene etter operasjon.	5
Styrke – overkropp	Bruk av strikk med fokus på bryst, biceps, triceps og skuldre. 3 x 10 reps.	5
Stryke – ben	Knebøy og utfall med egen kroppsvekt. 3 x 10 reps.	5
Styrke – mage	Mageøvelse med stav, bruker styrken for å presse stav mot bakken.	2
Nedtrapping	Stavgang tilbake til startstedet	10 – 15

3.4 Testprosedyrer - Målemetoder

Alle testene ble gjennomført på Lungefysiologisk laboratorium, lungeavdelingen ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Alle tester ble utført preoperativt, samt 6 og 12 måneder etter randomisering (tabell 4). Pasientene utførte tre ulike lungefunksjonstester; flow-volum, maksimal voluntær ventilasjon (MVV) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO}), samt belastningstest på tredemølle. Testene ble gjennomført av det samme opplærte personellet gjennom studien, og alle undersøkelser ble utført under identiske klimatiske og atmosfæriske betingelser, ved relativ luftfuktighet (30-60 %) og normal romtemperatur (18-24°C).

3.4.1 Antropometriske målinger

Høyde og vekt ble målt på alle brystkreftpasientene som ble inkludert i studien. Måleinstrumentene var de samme og ble regelmessig kalibrert. For å måle vekten ble et manuelt vektapparat brukt (Lindells, Sverige). Vekten ble målt uten sko, kun med treningsklær som treningstights/bukse og en t-skjorte. På bakgrunn av det ble 0,3 kg trukket fra vekten som ble målt og kroppsvekten ble rundet av til nærmeste 0,1 kg. Høyden til pasientene ble målt uten sko, med hodet og hæler inntil vegg (Medicintechnik, KaWe, Tyskland). Høyden ble avrundet til nærmeste hele centimeter.

3.4.2 Måling av lungefunksjon

Det ble brukt V_{max} Sensor Medics Encor 229 (California, USA) til gjennomføring av lungefunksjonstestene. Måleinstrumentene ble regelmessig kalibrert og før oppstart ble utstyret volumkalibrert, der det ble benyttet en kalibreringspumpe med et kjent volum (3 l pumpe).

”Flow- volum”

Pasienten satt på en krakk med rak rygg, med begge bena i gulvet, og koblet til utstyret via et munnstykke med en neseclype etter gjeldende retningslinjer (Miller et al., 2005). I forkant av utførelsen gjennomgikk testlederen fremgangsmåten og prosedyren. Testen startet med at deltakeren pustet normalt inn i munnstykke for å måle flow-volum i hvile. Ved signal fra testleder, inhalerte pasienten maksimalt etterfulgt av en fullstendig og eksplosiv ekspirasjon i minimum seks sekunder. Ved nytt signal fra testleder avsluttet pasienten ved å inhalere inn i munnstykket. Testen ble gjentatt tre ganger, der den testen med høyest FEV_1 og FVC ble brukt som det tellende resultatet. For å få godkjent

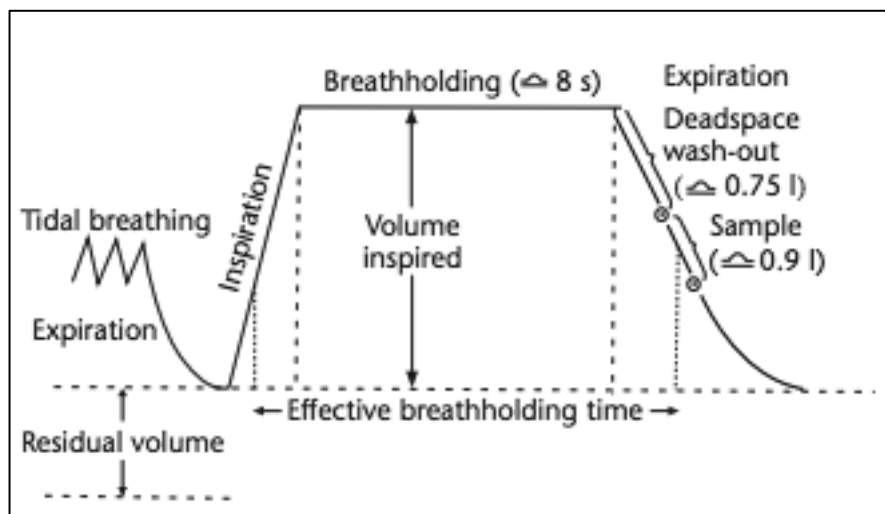
måling måtte ekspirasjonen minst vare seks sekunder, forskjellen mellom den høyeste og nest høyeste verdien skulle ikke være mer enn 5 %, samt at kurven skulle ha en spiss topp.

Maksimal voluntær ventilasjon (MVV)

Maksimal voluntær ventilasjon (MVV) er det maksimale volumet av luft en person kan puste i løpet av et minutt. Når denne øvelsen utføres frivillig, blir indeksen kalt MVV. Testen ble utført stående og pasienten var koblet til utstyret ved munnstykke og neseklype etter gjeldende retningslinjer (Miller et al., 2005). Testleder ga instruksjoner og oppfordring i forkant av testen om å oppnå størst mulig dybde- og pustefrekvens i løpet av en gitt tidsperiode. Pasienten pustet først normalt inn i munnstykke. Ved signal fra testleder startet deltakeren å puste raskt og dypt i 12 sekunder (75-150 pust/min i pustefrekvens). Testen ble gjennomført tre ganger, og det beste resultatet ble rapportert (Cotes, 2006).

Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO})

DL_{CO} ble målt ved "single-breath" metoden etter gjeldene retningslinjer (Macintyre et al., 2005). I forkant av hver test ble utstyret kalibrert med hensyn til metan (CH₄, 0.3%) og karbonmonoksid (CO, 0.3%). Pasienten gjennomførte testen sittende på en krakk, med begge bena i gulvet og koblet til utstyret via munnstykke og neseklype. I forkant av testen demonstrerte og forklarte testleder nøye prosedyren. Testen startet med at pasienten pustet med normal inn- og utpust, til vedkommende var komfortabel. Videre beskjed fra testleder var å ta et lite ekstra innpust, for deretter å utføre en rolig og bestemt ekshalasjon til residualvolum (RV, ikke forsert). Videre fulgte en inspiratorisk vitalkapasitet (IVC) med inhalasjon av gassblandingen. Varigheten på inhalasjonen burde ikke være under 2,5 sekunder, men maksimalt 4 sekunder. Etter inhalasjon holdt pasienten pusten i 8 sekunder, for å forsikre om at gassblandingen fikk tid til å "blande seg" i lungene. Ved signal om endt tid fra testleder, ekspirerte pasienten rolig ut og testen ble avsluttet (figur 12). Testen ble gjennomført to ganger, der det ikke måtte være mer enn 10 % avvik i resultat mellom de to testene. For å forsikre at pasienten hadde kvittet seg med den inhalerte gassblandingen, ble de to testene utført med minimum fire minutters mellomrom.



Figur 12 Utførelse av diffusjonskapasitet for karbonmonoksid ved "single-breath"-metoden (Cotes, 2006).

3.4.3 Belastningstest på tredemølle

Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ble målt som en del av cardiopulmonal belastningsundersøkelse (CPET), gjennomført på tredemølle (Woodway GmbH, D-79576, Wei lam Rhein, Tyskland). Ekspirasjonsluften ble til en hver tid analysert av Vmax SensorMedics gassanalysator med hensyn til oksygen og karbondioksid (Yorba Linda, USA). Deltakerne var koblet til utstyret via en maske og VO_{2maks} ble målt ved gangtest til utmattelse. Det ble gjort i form av en modifisert BALKE-protokoll, der stigningen økte mens hastigheten ble holdt konstant. Standardprotokoll ble brukt ved en startfart på enten 3,5 km/t eller 4,5 km/t, avhengig de fysiske forutsetningene til pasienten. Denne hastigheten gikk pasienten på i tre minutter med en standardisert stigning på 4 %. Etter tre minutter økte hastigheten med 0,3 km/t og stigningen begynte å øke med 2 % hvert minutt. Maksimal stigning på tredemøllen er 20 % og dersom pasienten holdt på lenger enn dette, økte hastigheten med 0,5 km/t hvert minutt. Utstyret ble gasskalibrert før hver undersøkelse med hensyn til O_2 og CO_2 .

3.5 Statistiske analyser

På bakgrunn av at variablene ved testing viste seg å være tilnærmet normalfordelte, ble det benyttet sammensatt lineær modell (linear mixed model) for å se på forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen over tid (preoperativ, 6 måneder og 12

måneder). Analysene er justert for menopause status, alder og KMI. Alle dataene ble lagt inn i SPSS (Statistical Package and Social Sciences) versjon 23 der de statistiske analysene ble gjennomført, samt Microsoft® Excel® for Mac, versjon 12.2.0 (090605) til utforming av figurer. Alle data er oppgitt i gjennomsnitt med konfidensintervall (95%) hvis ikke annet er oppgitt. P verdi $\leq 0,05$ ble benyttet som signifikant forskjell.

3.6 Etikk

EBBA-II studien er godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (vedlegg 1) og er registret i www.clinicaltrial.com. Min del av studien gir ingen etiske dilemmaer utover dette og det som er kommentert under. Alle som er involvert i prosjektet har signert taushetspliktkontrakt. Det ble oppnevnt en egen intern etisk komité som kontinuerlig vurderer om studien bør avbrytes dersom det kommer frem forskjell i andel hendelser i kontroll- og intervensjonsgruppen som tilsvarer en p-verdi på ca. 0,05. Aktuelle pasienter ble forespurt da de ble klarert for operasjon. Alle pasientene signerte et informert samtykke før de ble inkludert i EBBA-II studien (vedlegg 2). I tillegg har alle deltakerne fått muntlig og skriftlig informasjon om fordeler og ulemper studien kan føre med seg og kan når som helst trekke seg underveis.

4. Resultater

4.1 Utvalg

Tabell 7 viser karakteristika av de 161 kvinnene ved inklusjon (preoperativt) som deltok i studien. Gjennomsnittsverdier ved inklusjon var 55,9 år (28-74 år) og KMI på 25,2 kg/m² (17,9 – 36,3 kg/m²). Andel av de inkluderte kvinnene som var normalvektige før operasjon var 50,6 % (KMI: 18,5 – 24,9), overvektige var 39,4 % (KMI: 25 – 29,9) og fedme grad 1 utgjorde 10 % (KMI: 30 – 34,9). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i de ulike karakteristika mellom intervensjons- og kontrollgruppen før operasjon.

Tabell 7 Karakteristika av studiens deltakere preoperativt (baseline) (n=161) og relatert til gruppetilhørighet.

Karakteristikk - preoperativt	Studieutvalg (total) (n=161) Mean ± SD	Intervensjon (n=79) Mean ± SD	Kontroll (n=82) Mean ± SD
Alder (år)	55,9 ± 9,2	56,8 ± 8,9	55,1 ± 9,3
Postmenopausal (%)	73	74,7	71,6
Kroppssammensetning			
Høyde (cm)	166,7 ± 14,5	165,3 ± 2,2	168 ± 0,3
Vekt (kg)	70,2 ± 12,6	68,7 ± 1,5	71,6 ± 1,3
KMI (kg/m ²)	25,2 ± 3,89	24,97 ± 3,68	25,4 ± 4,10
Tumorkarakteristika			
Tumordiameter (mm)	17,9 ± 0,9	18,4 ± 1,5	17,6 ± 1,2
Ki-67 (%)	30,3 ± 2,0	33,9 ± 2,8	27,0 ± 2,8
HER-2 positiv (%)	10,8	11,4	10,3
Brystkreftbehandling			
Kirurgi (BCT/Mastektomi)	100/41	43/23	57/18
Stråling (ja/nei)	111/33	50/17	61/16
Kjemoterapi (ja/nei)	73/71	35/32	38/39
Antihormonell (ja/nei)	71/74	37/31	34/43

Postmenopausal, 50-55 år og uteblitt menstruasjon > 1 år før diagnose; KMI, kroppsmasseindeks; BCT, brystbevarende kirurgi; Mastektomi, fjerning av brystet; HER-2 positiv, human epidermal vekstfaktor 2; Ki-67, celledelingsaktivitet *antall vil variere på grunn av manglende verdier.

4.1.1 Lungefunksjon – preoperativt

For hele utvalget før operasjon var det en variasjon i FVC mellom 1,95– 5,66 liter (L) mens det var en variasjon i FEV₁ fra 1,36– 4,16 L. MVV varierte fra 46 –165 L·min⁻¹ og DL_{CO} hadde en spredning fra 4,0 til 10,4 mmol/min/kPa og 81 % av pasientene målte ≥ 80 % av forventet verdi før operasjon. VO_{2maks} varierte fra 14,8 – 51,6 ml·kg⁻¹·min⁻¹. Det var ingen signifikante forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen før operasjon. Gjennomsnittverdiene er oppgitt i tabell 8.

Tabell 8 Lungefunksjon og VO_{2maks} preoperativt for alle deltakerne (totalt) og ved gruppetilhørighet. Verdiene er oppgitt i gjennomsnitt ±SD og prosent (%) av forventet verdi.

	Studieutvalg (n=161)	Intervensjon (n=79)	Kontroll (n=82)
FVC			
Liter (L)	3,68 ± 0,60	3,66 ± 0,60	3,71 ± 0,60
% forventet	119,71 ± 15,97	120,57 ± 17,17	118,89 ± 14,65
FEV ₁			
Liter (L)	2,73 ± 0,51	2,71 ± 0,50	2,75 ± 0,53
% forventet	104,24 ± 15,97	104,81 ± 16,06	103,68 ± 15,97
MVV			
Liter (L)·min ⁻¹	107,2 ± 21,7	105,7 ± 23,0	108,6 ± 20,4
% forventet	94,3 ± 17,8	94,4 ± 19,3	94,2 ± 16,4
DL _{CO} *			
mmol/min/kPa	7,38 ± 1,19	7,24 ± 1,18	7,51 ± 1,19
% forventet	89,6 ± 11,9	88,5 ± 11,7	90,7 ± 12,0
VO _{2maks}			
ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	30,6 ± 7,1	30,7 ± 6,9	30,6 ± 7,3

*Justert for hemoglobin (Hb); FVC, forsert vitalkapasitet; FEV₁, forsert ekspiratorisk volum første sekundet av utpust; MVV, maksimal voluntær ventilasjon; DL_{CO}, diffusjonskapasitet for karbonmonoksid; VO_{2maks}, maksimalt oksygenopptak. ** % av forventet gjennomsnittsalder av populasjonen (55,9) og alder ved gruppetilhørighet.

4.2 Endring i lungefunksjon

Tabell 9 viser endring i lungefunksjon (FVC, FEV₁, MVV) fra før operasjon til 6 og 12 måneder postoperativt i henholdsvis intervensjons- og kontrollgruppen. Det var en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i lungefunksjon fra før operasjon til 6 måneder for begge gruppene (p<0,001). En gjennomsnittlig reduksjon i FVC på 4 % ble sett i både

intervensjons- og kontrollgruppen og ingen forskjell ble observert mellom gruppene ($p=0,906$). FEV₁ hadde tilsynelatende lik reduksjon (3,6 % intervensjon, 4,7 % kontroll), heller ikke her en forskjell mellom gruppene ($p=0,493$).

Fra før operasjon til 6 måneder hadde 20 av 161 pasienter (12,4%) en reduksjon i FVC ≥ 10 %, og 23 av 161 pasienter (14,3 %) hadde en reduksjon i FEV₁ på ≥ 10 %.

Fra før operasjon til 12 måneder etter operasjon ble FVC redusert med 3,2 % i intervensjonsgruppen og 4 % i kontrollgruppen, men ingen forskjell mellom gruppene ble observert ($p=0,369$). Reduksjonen i FEV₁ ved 12 måneder var 3,6 % i intervensjonsgruppen, og henholdsvis 4,7 % i kontrollgruppen, uten å observere en forskjell mellom gruppene ($p=0,447$). Den samme endringen ble ikke observert i MVV, men en tendens til signifikant reduksjon ved 6 måneder for begge gruppene ($p=0,083$), men ingen signifikant endring ved 12 måneder ($p=0,660$) (tabell 9).

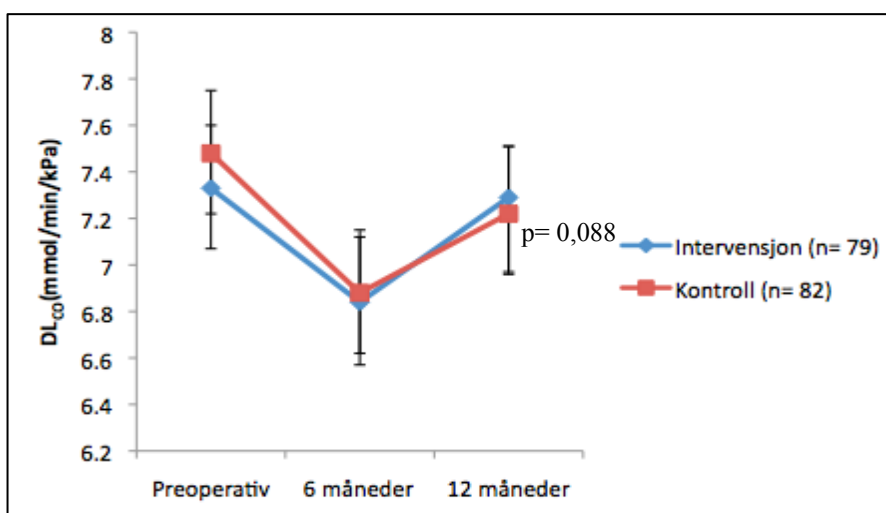
Tabell 9 Endringer i lungefunksjon (FVC, FEV₁, MVV) i intervensjonsgruppen ($n=79$) og kontrollgruppen ($n=82$) preoperativt, 6 og 12 måneder etter operasjon. Verdiene er presentert som gjennomsnitt med konfidensintervall (95 %).

	Preoperativt	6 måneder postoperativt	12 måneder postoperativt	% endring (pre-6m)	% endring (pre-12m)
FVC (L)					
Intervensjon	3,75 (3,59 – 3,90)	3,60 (3,44 – 3,76)	3,63 (3,47 – 3,79)	-4 %	-3,2 %
Kontroll	3,70 (3,56 – 3,84)	3,54 (3,40 – 3,68)	3,55 (3,41 – 3,69)	-4 %	-4,0 %
FEV ₁ (L)					
Intervensjon	2,75 (2,63 – 2,87)	2,65 (2,52 – 2,77)	2,65 (2,53 – 2,77)	-3,6 %	-3,6 %
Kontroll	2,74 (2,63 – 2,85)	2,61 (2,50 – 2,72)	2,61 (2,50 – 2,72)	-4,7 %	-4,7 %
MVV (L·min ⁻¹)					
Intervensjon	107,4 (101,7 – 113,2)	107,3 (101,5 – 113,2)	107,1 (101,2 – 112,9)	-0,1 %	0,1 %
Kontroll	107,5 (102,8 – 112,1)	105,2 (100,5 – 109,8)	108,2 (103,4 – 112,9)	-2,2 %	0,6 %

Både intervensjons- og kontrollgruppen hadde en reduksjon i DL_{CO} fra før operasjon til 6 måneder, med en reduksjon på 6,7 % i intervensjonsgruppen og henholdsvis 8 % i kontrollgruppen, uten å se en forskjell mellom gruppene på dette tidspunktet ($p=0,536$) (figur 13).

Seks måneder etter operasjon ble det observert at 62,7 % av det totale utvalget målte ≥ 80 % av forventet verdi i DL_{CO} . Femtittre av 161 pasienter (33%) hadde en reduksjon ≥ 10 %.

Fra før operasjon til 12 måneder var det en reduksjon i intervensjonsgruppen på 0,5 %, til sammenligning med kontrollgruppen som hadde en reduksjon på 3,5 %. En tendens til forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen ble observert på dette tidspunktet ($p=0,088$).



Figur 13 Endring i DL_{CO} (mmol/min(kPa)) fra før operasjon, 6 måneder og 12 måneder etter operasjon for intervensjons- og kontrollgruppen. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95 %).

4.3 Endring i lungefunksjon relatert til adjuvant behandling

4.3.1 FVC, FEV₁ og MVV

Tabell 10 presenter endring gjennomsnittsverdiene (95 %) fra før operasjon til 6 og 12 måneder postoperativt relatert til kjemoterapi behandling.

For pasientene som ikke mottok kjemoterapi var FVC og FEV₁ gjennomsnittlig redusert (3,9 - 4,6 %) fra før operasjon til 6 måneder i intervensjons- og kontrollgruppen ($p < 0,001$). Ingen forskjell mellom gruppene ble observert verken i FVC ($p = 0,796$) eller FEV₁ ($p = 0,979$). Pasientene som mottok kjemoterapibehandling hadde en gjennomsnittlig reduksjon (4,1 – 5 %) fra før operasjon til 6 måneder i både intervensjons- og kontrollgruppen ($p < 0,001$), uten at det ble observert en forskjell mellom gruppene FVC ($p = 0,823$), FEV₁ ($p = 0,662$).

Fra før operasjon til 12 måneder ble FVC redusert med 4,7 % i intervensjonsgruppen og henholdsvis 4,8 % i kontrollgruppen for pasientene som mottok kjemoterapi ($p < 0,001$), men ingen forskjell ble observert mellom gruppene ($p = 0,343$). En mindre reduksjon ble sett i gruppen som ikke mottok kjemoterapi (2 % intervensjon, 3,1 % kontroll). Det ble ikke observert en forskjell mellom intervensjons- eller kontrollgruppen på dette tidspunktet ($p = 0,992$).

En nedgang i MVV ble observert fra før operasjon til 6 måneder for pasientene som mottok kjemoterapi (0,3 % intervensjon, 3,7 % kontroll) ($p = 0,033$). Ingen forskjell ble observert mellom gruppene verken ved 6 måneder ($p = 0,162$) eller ved 12 måneder ($p = 0,368$).

Tabell 10 Endring i lungefunksjon fra før operasjon til 6 og 12 måneder postoperativt i intervensjons- og kontrollgruppen med og uten kjemoterapi som adjuvant behandling. Verdiene er oppgitt i gjennomsnitt med konfidensintervall (95%).

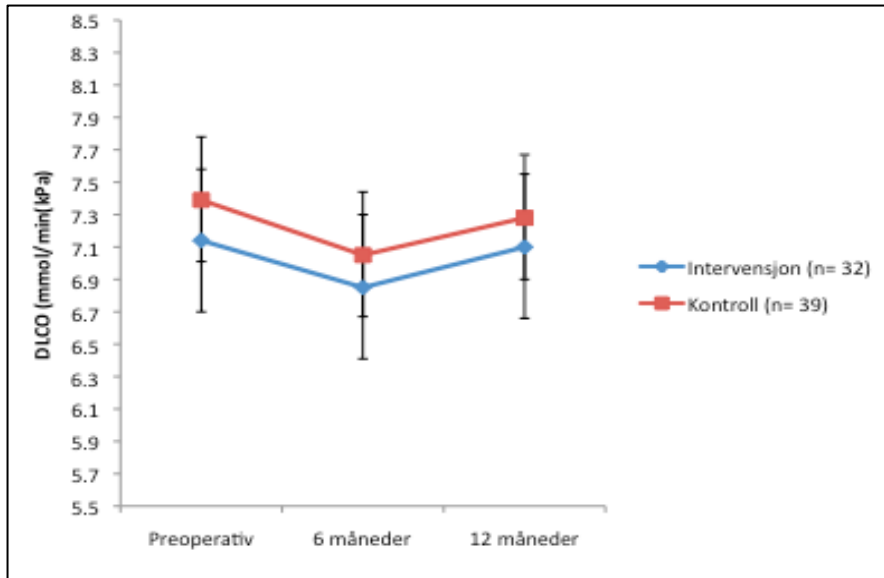
	Adjuvant behandling uten kjemoterapi (n=71)		Adjuvant behandling med kjemoterapi (n=73)	
	Intervensjon (n=32)	Kontroll (n=39)	Intervensjon (n=35)	Kontroll (n=38)
FVC (L)				
Preoperativt	3,55 (3,19 – 3,90)	3,58 (3,37 – 3,80)	3,87 (3,66 – 4,07)	3,76 (3,57 – 3,95)
6 måneder	3,39 (3,04 – 3,74)	3,44 (3,23 – 3,66)	3,71 (3,50 – 3,92)	3,60 (3,41 – 3,79)
12 måneder	3,48 (3,13 – 3,83)	3,47 (3,25 – 3,68)	3,69 (3,49 – 3,90)	3,58 (3,39 – 3,77)
FEV₁ (L)				
Preoperativt	2,63 (2,35 – 2,91)	2,65 (2,49 – 2,82)	2,84 (2,69 – 2,98)	2,81 (2,64 – 2,97)
6 måneder	2,51 (2,23 – 2,79)	2,54 (2,37 – 2,70)	2,72 (2,57 – 2,87)	2,67 (2,50 – 2,83)
12 måneder	2,52 (2,24 – 2,80)	2,56 (2,39 – 2,72)	2,73 (2,58 – 2,87)	2,65 (2,49 – 2,92)
MVV (L·min⁻¹)				
Preoperativt	104,3 (89,8 – 118,9)	106,2 (98,5 – 113,9)	109,6 (102,4 – 116,7)	106,8 (100,2 – 113,4)
6 måneder	103,5 (88,9 – 118,2)	106,2 (98,4 – 113,9)	109,3 (102,1 – 116,4)	102,2 (95,5 – 108,8)
12 måneder	104,8 (90,2 – 119,4)	105,3 (97,5 – 113,1)	108,3 (101,2 – 115,5)	109,4 (102,7 – 116,1)

4.3.2 DL_{CO}

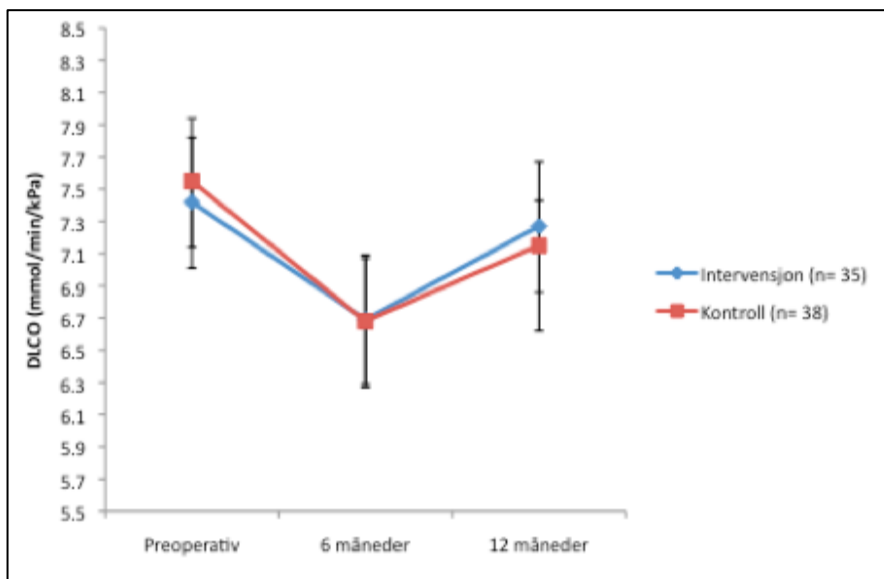
Seks måneder etter operasjon hadde pasientene som ikke mottok kjemoterapi relativt lik reduksjon i DL_{CO} (4,1 % intervensjon, 4,7 % kontroll) (p= 0,002), og ingen forskjell mellom gruppene ble observert (p= 0,729). Fra før operasjon til 12 måneder ble det ikke observert en signifikant nedgang for noen av gruppene (0,6 % intervensjon, 1,4 % kontroll) (p= 0,292). Det ble heller ikke sett en forskjell mellom gruppene ved 12 måneders-kontrollen (p= 0,202) (figur 14).

Figur 15 viser endringer i DL_{CO} for pasientene som mottok kjemoterapi. Seks måneder etter operasjon ble det observert 9,8 % reduksjon i intervensjonsgruppen og 11,7 % i kontrollgruppen (p < 0,001). Det ble ikke sett en forskjell mellom gruppene ved 6 måneder (p= 0,380). Imidlertid var det stor variasjon i reduksjonen fra pasient til pasient, og 38 av 73 (52 %) som mottok kjemoterapi hadde en reduksjon ≥10 % i DL_{CO}.

Fra før operasjon til 12 måneder hadde både intervensjons og kontrollgruppen en mindre reduksjon (2 % intervensjon, 5,3 % kontroll) (p < 0,001), og ingen signifikant forskjell mellom gruppene ble observert (p= 0,128).



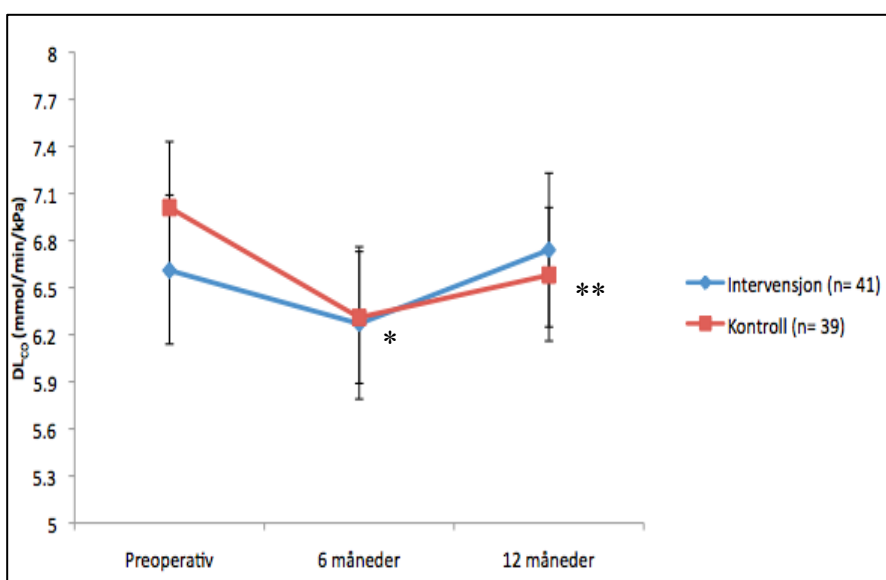
Figur 14 Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt for pasienter som ikke mottok kjemoterapi. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).



Figur 15 Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt for pasienter som mottok kjemoterapi. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).

4.4 Endring i DL_{CO} mellom intervensjons- og kontrollgruppen relatert til fysisk form

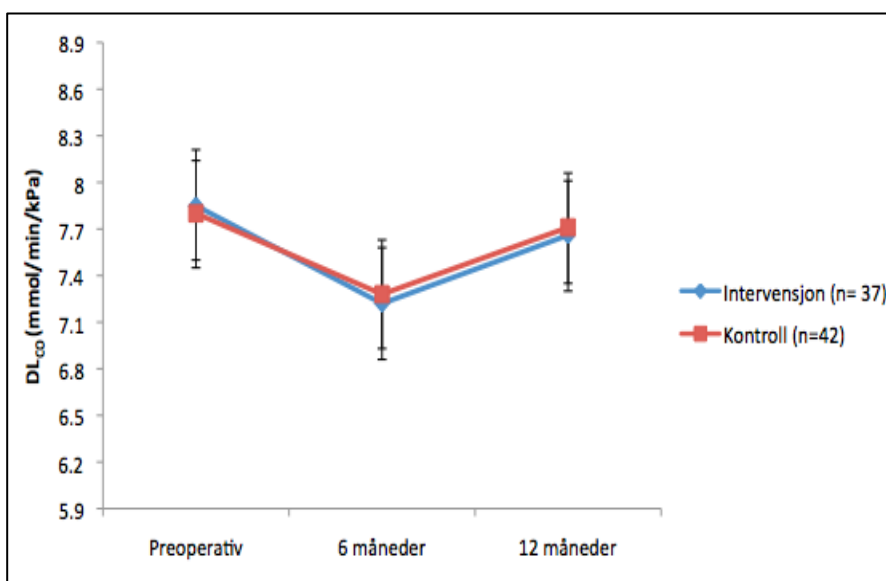
Figur 16 viser endringer i DL_{CO} i intervensjons- og kontrollgruppen fra før operasjon til 6 og 12 måneder postoperativt for brystkreftpasienter med preoperativ VO_{2maks} ≤ 30,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹. Fra før operasjon til 6 måneder ble DL_{CO} redusert med 5,1 % i intervensjonsgruppen og henholdsvis 10 % i kontrollgruppen (p<0,001), og forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant (p= 0,026). Fra før operasjon til 12 måneder økte DL_{CO} med 2 % i intervensjonsgruppen, sammenlignet med en reduksjon på 6,1 % i kontrollgruppen (p= <0,001). Det ble sett en signifikant forskjell mellom gruppene også på dette tidspunktet (p= <0,001).



Figur 16 Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter med VO_{2maks} ≤ 30,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%). *p<0,05 **p<0,001

Endringen i DL_{CO} i intervensjons- og kontrollgruppen fra før operasjon til 6 og 12 måneder postoperativt for brystkreftpasienter med preoperativ VO_{2maks} ≥ 30,6 ml·kg⁻¹·min⁻¹ er presentert i figur 17. DL_{CO} ble redusert i begge gruppene fra før operasjon til 6 måneder med 8 % intervensjonsgruppen og 6,7 % i kontrollgruppen (p<0,001). Ingen signifikant forskjell ble observert mellom gruppene på dette tidspunktet (p= 0,548). DL_{CO} ble redusert med 2,4 % i intervensjonsgruppen og henholdsvis 1,2 % i

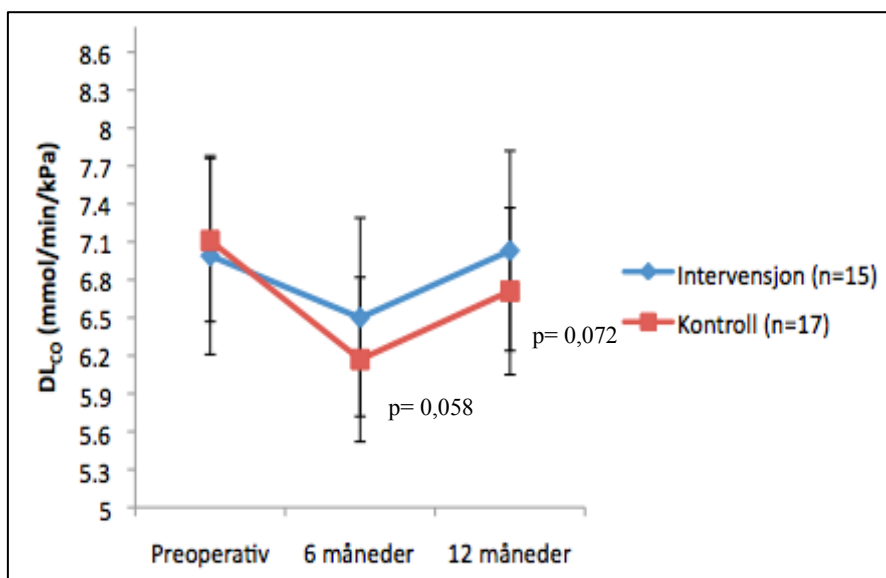
kontrollgruppen fra før operasjon til 12 måneder ($p=0,371$), heller ikke dette viste en statistisk signifikant forskjell ($p= 0,513$).



Figur 17 Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter med $VO_{2maks} \geq 30,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).

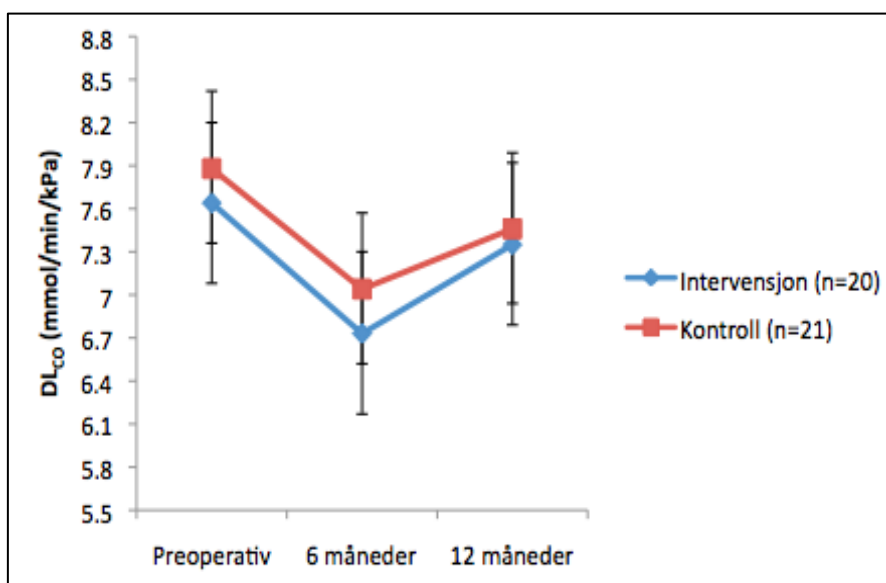
4.4.1 Endring i DL_{CO} mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter som mottok kjemoterapi, relatert til fysisk form

For pasientene som mottok kjemoterapi behandling og hadde $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ før operasjon, ble det observert en reduksjon i DL_{CO} fra før operasjon til 6 måneder på 7 % i intervensjonsgruppen og 13,2 % i kontrollgruppen ($p < 0,001$). En tendens til forskjell mellom gruppene ble observert på dette tidspunktet ($p = 0,058$). Fra før operasjon til 12 måneder hadde intervensjonsgruppen en liten oppgang på 0,6 % i motsetning til kontrollgruppen som hadde en reduksjon i DL_{CO} på 5,6 % ($p = 0,019$). Ved 12 måneder var det en tendens til forskjell mellom gruppene ($p = 0,072$) (figur 18).



Figur 18 Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter som mottok kjemoterapi med $VO_{2maks} \leq 30,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%). * $p=0,058$ ** $p=0,072$

Seks måneder etter operasjon var det en reduksjon i DL_{CO} for pasientene som mottok kjemoterapi med et maksimalt oksygenopptak $\geq 30,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, med 11,9 % i intervensjonsgruppen og henholdsvis 10,7 % i kontrollgruppen ($p < 0,001$). Fra før operasjon til 12 måneder hadde intervensjonsgruppen 3,8 % nedgang til sammenligning med kontrollgruppen med en nedgang på 5,3 % ($p=0,166$). Ingen forskjell ble sett mellom gruppene verken ved 6 måneder ($p=0,801$) eller ved 12 måneder ($p=0,574$) (figur 19).



Figur 19 Endring i DL_{CO} (mmol/min/kPa) preoperativt, 6 og 12 måneder postoperativt mellom intervensjons- og kontrollgruppen for pasienter som mottok kjemoterapi med $VO_{2maks} \geq 30,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$. Gjennomsnittet er presentert med konfidensintervall (95%).

5. Diskusjon

Hensikten med studien var å undersøke hvorvidt moderne brystkreftbehandling påvirker lungefunksjonen i hvile ved måling av lungefunksjonen preoperativt og sammenlignet med 6 og 12 måneder postoperativt. I tillegg undersøke om en treningsintervensjon i samme periode kunne påvirke lungefunksjonen samlet og/eller om en slik treningsintervensjon under moderne brystkreftbehandling ville være avhengig av fysisk form før operasjon og/eller til type mottatt brystkreftbehandling.

Vi fant at pasientene hadde en god preoperativ gjennomsnittlig lungefunksjon, men at lungefunksjonen var redusert 6 og 12 måneder postoperativt for hele utvalget. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i lungefunksjon mellom intervensjons- og kontrollgruppen når alle brystkreftpasienter var inkludert på de gitte tidspunktene, men en tendens til forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen i DL_{CO} ved 12 måneder. Heller ingen forskjell mellom gruppene ble observert ved inndeling av pasientene ut i fra kjemoterapi som adjuvant behandling, men inndelingen ble ikke gjort etter type kjemoterapi. Brystkreftpasienter som er i dårligere form før operasjon hadde en større nytte av en treningsintervensjon med tanke på lungefunksjonen til sammenligning med pasientene som er i bedre form.

5.1 Metodiske betraktninger

5.1.1 Utvalg og representativitet

Utvalget som er inkludert representerer brystkreftpasienter med en snittalderen på 55,9 år og en KMI på 25,2 kg/m². Det er en stor aldersvariasjon, men dette vil representere det alderspenn av brystkreftpasienter vi har i samfunnet, men unntak av de eldste. I tillegg er utvalget representativt ved diagnostidspunkt sammenlignet med andre norske populasjonsstudier på brystkreftpasienter (Emaus et al., 2010; Lofterød et al., 2016).

Selv om totalt 161 brystkreftpasienter ble inkludert i denne studien så er heterogeniteten i sammensetningen (alder, komorbiditet, fysisk form, variasjon i type behandling) stor. Studien er hypotesegenererende, og det trengs flere og større studier for å si noe sikkert om funnene i denne studien. Andre studier som har sett på lungefunksjon relatert til en treningsintervensjon under eller etter adjuvant brystkreftbehandling inkluderer også få pasienter.

EBBA-II studien har en rekke eksklusjonskriterier blant annet kvinner med funksjonshemming og kroniske lunge- og hjertesykdommer grunnet at dette er en intervensjonsstudie med fysisk aktivitet. Pasienter med KMI ≥ 40 kg/m² er også ekskludert fra studien og således kan man ikke si noe om resultatene i den foreliggende studien også gjelder for disse gruppene. Deltakelse i EBBA-II studien er frivillig og kvinner som fra før av har et forhold til trening og fysisk aktivitet kan med større sannsynlighet takke ja, enn kvinner som aldri har vært fysisk aktive. Under selve intervensjonen kan i tillegg kontrollgruppen være en utfordring, da kvinner som takker ja til studien stort sett har et ønske om å havne i intervensjonsgruppen. Dersom pasientene kommer i kontrollgruppen kan dette gi motivasjon for å trene på egenhånd, som potensielt vil kunne føre til mindre forskjell mellom gruppene.

5.1.2 Studiedesign og forsøksprosedyre

Alle brystkreftpasienter har fått nøye informasjon og gjennomgang av studien av de samme to sykepleierne, kreftspesialist og testledere. I tillegg møtte de det samme studieteamet bestående av den samme legen og studiesykepleieren samt tre andre leger skolert til studien ved alle kontrollene.

Studiedesign

EBBA-II studien er en randomisert klinisk intervensjonsstudie (RCT) som regnes å være ”gullstandard” for å undersøke årsak - virkning sammenheng (Jadad, 1998). Randomisering innebærer at det skal være tilfeldig hvilken gruppe pasientene havner i, slik at man sikrer jevn fordeling av blant annet kliniske og demografiske faktorer som kan ha betydning for utfallet. Alle pasientene har lik sjans for å bli tildelt enten intervensjons- eller kontrollgruppen. Hensikten med tilfeldig fordeling er å sikre at karakteristikken til pasientene vil være så lik som mulig mellom gruppene ved baseline, som vil redusere utvalgsskjevhet (bias). Studien har i tillegg benyttet stratifisert randomisering, for å sikre at ulik menopause status var likt representert i intervensjons- og kontrollgruppen, da dette trolig er en faktor som har innvirkning på behandlingsvalg, prognose og respons på behandlingen (Kernan, Viscoli, Makuch, Brass, & Horwitz, 1999).

Den foreliggende studien er en åpen RCT, som vil si at alle som er involvert i forsøket vet hvilken intervensjon som gis til pasientene. Ulempen med dette er at testpersonellet

vet hvilke pasienter som er i hvilken gruppe, som gjør at de eksempelvis vil kunne motivere i ulik grad ut i fra gruppetilhørighet under testene. En singel- blindet RCT ville styrket studiedesignet, da testpersonellet ikke hadde visst hvilke pasienter som tilhørte intervensjonsgruppen. En dobbel- blindet RCT ville ikke vært mulig å gjennomføre i denne sammenheng, på bakgrunn av at intervensjonen innebærer trening.

Lungefunksjon - prosedyre

Alle brystkreftpasientene fikk den samme nøye instruksjonen om testene og denne prosedyren for lungefunksjonstestene ble nøye gjennomgått for pasienten i forkant og underveis i testingen av det samme studieteamet. Pasienten utførte lungefunksjonstestene to-tre ganger for å sikre valide målinger. Dette ga også en innlæring av teknikk slik at alle skulle få mulighet til å gjennomføre etter beste evne. FVC er mer styrt av innsatsen enn FEV₁ og krever at pasienten er motivert til å gjennomføre testene. Den testen med det beste resultatet ble tellende.

Treningsintervensjonen

I denne studien var det flere treningsveiledere inkludert (treningsinstruktører og fysioterapeuter), som kan ha ført til at pasientene ble utfordret ulikt med tanke på progresjon og intensitet. Dette ble imidlertid forsøkt justert ut fra at alle brukte samme treningsprotokoll og at treningsveilederne måtte delta i hverandres treninger i første fase for å justere hverandres opplegg. Derimot er det ikke mulig at én person i samfunnet trener alle grupper, og pasienter som er under adjuvant brystkreftbehandling. EBBA-II studien vil derfor gjenspeile hvordan det i praksis vil fungere.

Treningsintervensjon varte i 12 måneder og er betydelig lenger enn tilsvarende brystkreftstudier som inkluderer trening under brystkreftbehandling, med en varighet fra 12 – 26 uker (Campbell et al., 2005; Courneya et al., 2007; Mock et al., 2005; Mutrie et al., 2007; Segal et al., 2001; Travier et al., 2015; van Waart et al., 2015). Fordelene med en intervensjon over 12 måneder er at pasientene får veiledning både under stråle- og kjemoterapibehandling samt antihormonell behandling. Dette skaper en variasjon i hva pasientene utsettes for og vanskeliggjør sammenligninger. Potensielt kan derimot en så lang treningsintervensjon gi motivasjon og inspirasjon til pasientene om å forsette med videre trening etter endt intervensjon. En annen fordel er at treningen ble gjennomført med treningsveileder to ganger i uken, sammenlignet med tidligere studier

som har selvrapporert/hjemmebasert trening (Demark-Wahnefried et al., 2008; Drouin et al., 2006; Heim, v d Malsburg, & Niklas, 2007; Kim, Kang, Smith, & Landers, 2006; Mock et al., 1994; Mock et al., 1997; Mock et al., 2005; Schwartz, Winters-Stone, & Gallucci, 2007).

En intervensjonsperiode på 12 måneder kan også by på utfordringer. Det vil være større sjanse for frafall, da deltakerne kan miste motivasjonen, og oppmøte på treningene vil variere. På bakgrunn av at denne studien inkluderer brystkreftpasienter hvor noen mottar krevende kjemoterapi med betydelig bivirkninger, så vil det forventes større frafall enn i studier som inkluderer friske personer som ikke mottar krevende behandling.

5.1.3 Tidspunkt for testing

Alle lungefunksjonstestene ble gjennomført under identiske forhold og utstyret ble kalibrert i forkant av testene i henhold til protokoll. De første lungefunksjonstestene ble utført før operasjon og det vites ikke om andre studier som har målt lungefunksjon før operasjon. Dette er en stor fordel da man har muligheten til å se hvordan lungefunksjonen påvirkes under og etter behandlingen.

Alle pasientene som var inkludert i studien fikk en skreddersydd behandlingsform basert på de gjeldende NCCG sine retningslinjer, som gjorde at lungefunksjonstestene ved 6 måneder ble utført på ulike tidspunkt i behandlingsforløpet. En mer aggressiv krefttype betyr en mer krevende kjemoterapibehandling som også er mer langvarig, sammenlignet med en mindre aggressiv brystkreft. Dette kan ha påvirket målingene ved 6 måneder, grunnet at noen ikke har fått kjemoterapi, har avsluttet behandlingen, mens andre pasienter fremdeles var under behandling. Alle pasientene var ferdig med kjemoterapi ved 12 måneder, men det var en variasjon i hvor lenge siden det var behandlingen var avsluttet.

Tidspunktet på dagen lungefunksjonstestene ble gjennomført kan også være av betydning. De fleste kroppsfunksjoner viser døgnvariasjoner, noe som kan påvirke resultatene på lungefunksjonstestene. Det er av betydning ved at noen pasienter testet på ettermiddagen, mens andre på morgningen. Det er funnet at DL_{CO} faller 1,2 – 2,2 % hver time utover dagen (Cinkotai & Thomson, 1966). På den andre siden ble det ikke funnet

døgnvariasjon i DL_{CO} når det er justert for endringer i hemoglobin (Frey, Crapo, Jensen, & Elliott, 1987).

5.1.4 Testpersonell

Tre ulike testledere har testet pasientene, men med god opplæring sammen i forkant. Det å ha ulike testledere kan allikevel ha hatt en viss innvirkning på teknikk og motivasjon hos pasientene. Testlederens oppgave er å motivere pasienten til å yte maksimal innsats og pasienter som nettopp har fått brystkreftdiagnosen eller har startet behandling er i tillegg i en svært sårbar periode som testleder må forholde seg til.

5.1.5 Behandling av data

P-verdien ble satt til $< 0,05$, som vil si at det er 5 % sannsynlighet for at det vi observerer i analysen er tilfeldig ved utvalget som har blitt studert. Denne grenseverdien blir satt for å begrense sannsynligheten for å få type-I feil, som vil si at man forkaster nullhypotesen når den egentlig er sann. Ved å bruke sammensatt lineær modell inkluderer analysen hele utvalget og sletter kun de tidspunktene det er manglende data på. I motsetning ville en ANOVA brukt listevis utelating (listewise deletion) for behandling av manglende verdier ved at alle enheter som mangler data på minst én variabel blir utelukket fra analysene. Dette kan igjen påvirke statistisk styrke (power) som blant annet er avhengig av utvalgsstørrelse og en ANOVA kan føre til at utvalget som blir med i analysene er betraktelig mindre. Dersom utvalgsstørrelsen er liten, er det mindre sjanse for å finne forskjeller mellom gruppene som er reelle og større sjanse for type-II feil.

5.1.6 Styrker og svakheter ved studien

Styrker

Denne studien er en del av en større nasjonal brystkreftstudie (EBBA-II studien). I studien har det vært oppfølging av de som er ansatt i prosjektet som sykepleiere, testledere og leger. Dette er en styrke ved studien da pasientene har fått de samme instruksjonene ved alle målingene (preoperativt, 6 og 12 måneder). En annen styrke ved studien er at det er gjort preoperative målinger, som gjør at man får kartlagt status hos lungefunksjonen hos nyadiagnostiserte brystkreftpasienter før behandlingen blir gitt. Det er en stor fordel med studien at pasientene utfører lungefunksjonstester under behandling da dette kan påvirke fysisk funksjon, til tross for at pasientene er i ulike

faser i behandlingsforløpet ved 6 og 12 måneder. I tillegg foreligger det per i dag svært få studier som har sett på lungefunksjon målt hos brystkreftpasienter som mottar kjemoterapi. Det er også funnet et tydelig mønster i resultatene da variablene får en større reduksjon med kjemoterapi sammenlignet med annen behandling, spesielt ved 6 måneder. I tillegg er det benyttet validerte tester, som sikrer valide resultater.

Svakheter

Kontrollgruppen

Pasientene som var i kontrollgruppen fikk ingen begrensninger på sitt fysiske aktivitetsnivå. Det har heller ikke blitt undersøkt i hvor stor grad kontrollgruppen var aktive under de 12 månedene intervensjonsgruppen trente. Dette finnes det informasjon om, men på grunn av arbeidsmengde ble ikke dette nærmere undersøkt. Dersom kontrollgruppen økte sitt aktivitetsnivå grunnet økt oppmerksomhet rundt trening, så ville dette antakelig ha påvirket funnene i denne studien. Dette kunne blitt tatt hensyn til ved å kartlegge lungefunksjon preoperativt og det utførte fysiske aktivitetsnivået under 12 måneder målt objektivt over én uke både ved 6 og 12 måneder samt selvrapportert trening under hele perioden.

Brystkreftbehandling

Pasientene i denne studien er operert for brystkreft, men ikke alle har gjennomført samme type kirurgisk inngrep. Noen har fjernet hele brystet (mastektomi), mens andre har fått brystbevarende kirurgi. I tillegg har noen gjennomført vaktlymfeknutebiopsi for å vurdere spredningen til lymfeknutene. Det er sentralt å nevne at i denne studien er det ikke undersøkt betydningen av variasjonen i kirurgiske inngrep relatert til lungefunksjonen postoperativt. I tillegg til preoperative målingene kunne det vært interessant å måle lungefunksjonen postoperativt (før oppstart av adjuvant behandling), for å undersøke om man for eksempel så en forskjell i lungefunksjon på de som gjennomførte brystbevarende kirurgi opp mot de som hadde gjennomgått mastektomi.

Det har ikke blitt stratifisert eller justert for variasjonen i mottatt behandling eller sett på undergrupper av ulike behandlingsregimer relatert til lungefunksjonen og/ eller nytten av en treningsintervensjon. Betydningen av ulike regimer for gitt kjemoterapi er ikke vurdert. Det kunne vært interessant å skille mellom de som fikk ulik FEC-kur eller mellom de som fikk taxaner eller ikke. Det er heller ikke undersøkt ulike dosering eller

type strålebehandling. Ettersom det blir gitt behandling ut fra brystkreftsvulstens egenskaper og pasientens status, vil det være individuell respons på type behandling som blir gitt og i hvor stor grad man opplever bivirkninger. Dette i sin helhet kan ha betydning for funnene i den foreliggende studien og ved å dele inn utvalget på denne måten kunne det vært naturlig å tenke seg at det ville gitt interessante resultater, men grupper med lite antall vanskeliggjorde slike analyser.

Lungefunksjonstester

Pasientene ble testet underveis i behandlingen (6 måneder), noe som i utgangspunktet er nyttig for å se hvordan kroppen reagerer på ulike typer adjuvant behandling. Ulempen er at det er store variasjoner i hvor langt hver pasient er kommet i behandlingsforløpet, noe som har hatt betydning for lungefunksjonsmålingene på dette tidspunktet. Man burde av den grunn individualisert lungefunksjonstestene i forhold til behandlingen. Imidlertid var ikke dette mulig å gjennomføre ettersom den foreliggende studien er en del av et større prosjekt hvor målingene er satt i henhold til bestemte tidspunkt.

5.2 Diskusjon av resultatene

5.2.1 Lungefunksjon og fysisk form før operasjon

FVC og FEV₁

I denne studien ble det observert store variasjoner i lungefunksjonen for hele utvalget før operasjon, men pasientene målte i gjennomsnitt 3,69 L (119,7 % av forventet) i FVC og henholdsvis 2,73 L i FEV₁ (104,2 %). Dette samsvarer med norske friske kvinner i alderen 50 – 59 år, som er vist å ha målt gjennomsnittlig FVC på 3,7 L og 2,8 L i FEV₁ (Edvardsen et al., 2013). Dette kan tyde på at brystkreftpasientene i denne studien har en normal lungefunksjon før operasjon.

De mest nærliggende internasjonale studiene å sammenligne med har målt FVC og FEV₁ før en treningsintervensjon etter endt behandling (Hsieh et al., 2008; Schneider et al., 2007; Sprod et al., 2010) og før trening, under behandling (Schneider et al., 2007). FVC varierte fra 95 – 100,2 % av forventet verdi og FEV₁ varierte fra 89,4 – 93,9 % av forventet verdi (Hsieh et al., 2008; Schneider et al., 2007; Sprod et al., 2010). Det er verdt å merke seg at gjennomsnittsalderen var høyere (57 – 59,7 år) i to av studiene til sammenligning med den foreliggende studien (55,9 år). Til tross for litt høyere

gjennomsnittsalder, kan nok ikke det forklare forskjellen. Det er imidlertid ikke målt kritisk lave verdier i noen studiene, som gjør at denne forskjellen ved baseline muligens kan forklares ved at studiene har målt lungefunksjonen etter behandling, da det er kjent at adjuvant behandling kan påvirke lungefunksjonen. I tillegg kan det være variasjoner i måleapparatet som kan ha forårsaket disse forskjellene. Det er uvisst hvordan lungefunksjonen til pasientene i de andre studiene var før operasjon eller behandling, som gjør det vanskelig å sammenligne med den foreliggende studien.

MVV

Etter søk i eksisterende litteratur er det ikke funnet noen studier som har undersøkt MVV før operasjon hos brystkreftpasienter. Denne studien observerte i gjennomsnitt $107,3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ (94,3 % av forventet verdi). Dette samsvarer med studien til Neder et al. (1999) som fant at kvinner mellom 50 – 59 år hadde en gjennomsnittlig MVV på $105,9 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ (Neder, Andreoni, Lerario, & Nery, 1999). Deltakerne var imidlertid brasilianske, men friske kvinner, som kan tyde på at norske kvinner har normal MVV. I en klinisk setting har MVV lite å tilføye dersom FEV_1 er tilgjengelig, men ved svekket ventilatorisk kapasitet som er svekket av andre mekanismer enn de som påvirker FEV_1 kan det være nyttig.

DL_{CO}

Det er ikke funnet noen studier som har undersøkt DL_{CO} i hvile før en treningsintervensjon for brystkreftpasienter. Imidlertid er det funnet studier som har målt DL_{CO} etter operasjon, før behandling med en gjennomsnittlig variasjon fra 80 – 93,8 % av forventet verdi (Erven et al., 2012; Ooi et al., 2001; Yerushalmi et al., 2009). Foreliggende studie samsvarer med disse studiene, da DL_{CO} i gjennomsnitt ble målt til 89,6 % av forventet verdi før operasjon. Yerushalmi et al. (2009) observerte at 82 % av pasientene hadde $\text{DL}_{\text{CO}} \geq 80$ % av forventet verdi, i samsvar med denne studien som fant at 81 % av pasientene målte ≥ 80 % av forventet verdi før operasjon. Gjennomsnittsalderen i de nevnte studiene var på 52 år, som er litt lavere enn i den foreliggende studien.

VO_{2maks}

En studie har etablert referanseverdier for $\text{VO}_{2\text{maks}}$ ved å undersøke kardiorespiratorisk respons under maksimal belastning på tredemølle. Studien inkluderte 365 norske

kvinner og fant en gjennomsnittlig $VO_{2\text{maks}}$ på $30,4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ for friske kvinner i alderen 50 – 59 år (Edvardsen et al., 2013). Resultater fra den foreliggende studien viser gjennomsnittlig $VO_{2\text{maks}}$ på $30,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for hele utvalget ($n=161$). Dette tyder på at brystkreftpasientene i denne studien har en normal kardiorespiratorisk form, sammenlignet med den norske befolkningen.

5.2.2 Endring i lungefunksjon – før operasjon til 6 og 12 måneder

Før hele utvalget ble en reduksjon i FVC, FEV_1 og DL_{CO} observert fra før operasjon til 6 og 12 måneder etter operasjon. Reduksjonen som ble funnet i den foreliggende studien er relativt liten, og

men en stor variasjon hos hver enkelt pasient. Mekanismene som ligger bak denne reduksjonen er noe uklar, men en årsak kan være at ulik type adjuvant behandling vil påvirke lungefunksjonen i større eller mindre grad. Det var 23 av 161 pasienter (14,3 %) som hadde en reduksjon i $FEV_1 \geq 10\%$ fra før operasjon til 6 måneder. Hvor stor reduksjonen er kan henge sammen med ulik strålebehandlingens dose, metode og størrelse på området, i tillegg kan reduksjonen skyldes blant annet lungefibrose og pneumoni hos pasientene som har gjennomgått strålebehandling/kjemoterapi, som er beskrevet i teorikapittelet. Det vil derfor være svært individuelt hvordan lungevevet responderer på brystkreftbehandling.

Brystkreftpasienter behandlet med kjemoterapi fikk en større reduksjon i DL_{CO} enn de som fikk annen behandling, men en stor variasjon fra pasient til pasient. Det er blant annet sett at 53 av 161 (33%) hadde en reduksjon $\geq 10\%$ i DL_{CO} , hvor 41 av disse 53 (77%) mottok kjemoterapi. En nedgang i DL_{CO} kan muligens gjenspeile interstitiell lungesykdom på grunn av lungefortetning. Dette kan føre til nedsatt evne til diffusjonskapasitet over alveolærmembranen som kan føre til restriktiv lungesykdom hos kvinner som har gjennomgått kjemoterapi (Spyropoulou et al., 2009). I tillegg kan dette kan si oss noe om variasjonen i målingen og at en reduksjon ikke nødvendigvis skyldes kun behandlingen, men mulig skyldes variasjon i måleapparatet, døgnvariasjoner eller andre faktorer som påvirker DL_{CO} .

Studier som har undersøkt endring i lungefunksjonen hos brystkreftpasienter som har mottatt kjemoterapi uavhengig av en treningsintervensjon har et lite materiale og

rapporterer omtrent like stor reduksjon i lungefunksjon som i foreliggende studie (Bhalla et al., 1999; Erven et al., 2012; Lind et al., 1998; Ooi et al., 2001; Spyropoulou et al., 2009; Theuws et al., 1999; Yerushalmi et al., 2009). Fire av studiene observerte signifikant reduksjon i DL_{CO} etter kjemoterapibehandling (Bhalla et al., 1999; Spyropoulou et al., 2009; Theuws et al., 1999; Yerushalmi et al., 2009). Det er rapportert at kun 14 % av brystkreftpasientene hadde DL_{CO} over 80 % av forventet verdi etter endt behandling, sammenlignet med 82 % hadde over 80 % av forventet verdi før behandling (Yerushalmi et al., 2009). Spyropoulou et al. (2009) sammenlignet pasienter som kun mottok strålebehandling opp mot en kombinasjon av stråling og kjemoterapi og konkluderte med at en denne kombinasjonen fører til en signifikant reduksjon i lungefunksjon tre måneder etter avsluttet strålebehandling (Spyropoulou et al., 2009).

5.2.3 Endring i lungefunksjon mellom intervensjons- og kontrollgruppen

Det ble ikke observert noen forskjeller i FVC, FEV₁, MVV eller DL_{CO} mellom intervensjons- og kontrollgruppen verken fra før operasjon til 6 eller 12 måneder postoperativt. Det er ikke sett at en treningsintervensjon på tolv måneder motvirker reduksjonen i lungefunksjon, da årsaken til reduksjon i lungefunksjon kan mest sannsynlig tilskrives behandling med stråling eller kjemoterapi som brystkreftpasientene fikk i etterkant av operasjonen.

FVC og FEV₁

Én studie har undersøkt effekten av en individuell treningsintervensjon på 6 måneder, der 113 brystkreftpasienter ble enten tildelt gruppen ”trening under behandling” (n=17) eller ”trening etter behandling” (n=96). En treningsintervensjon på 6 måneder viste seg å opprettholde FVC og FEV₁ hos brystkreftpasienter som trener under behandling (Schneider et al., 2007). Funnene samsvarer ikke med den foreliggende studien der lungefunksjonen ble redusert det første året etter en brystkreftdiagnose i både intervensjons- og kontrollgruppen. Én av grunnene til dette kan være at studien til Schneider et al. (2007) innebar en treningsintervensjon som var tilpasset hver enkelt deltaker og individuell oppfølging hver treningsøkt. Intervensjonen varte i tillegg i 6 måneder. En svakhet med studien er at den ikke inkluderte en kontrollgruppe, som gjør at man ikke med sikkerhet kan si at det var selve intervensjonen som gjorde at lungefunksjonen ble opprettholdt. Gruppen ble sammenlignet med pasienter som trente etter endt behandling (n=96) der økning i lungefunksjonen ble observert. En årsak til

dette kan forklares ved at 15 av 17 mottok kjemoterapibehandling i gruppen som trente under behandling, sammenlignet med 41 av 96 pasienter i gruppen som trente etter endt behandling. På bakgrunn av lite utvalg (n=17), ingen kontrollgruppe og ingen randomisering må det større studier til for å si at FVC og FEV₁ opprettholdes for brystkreftpasienter som trener under behandling.

Studien til Sprod et al. (2010) inkluderte 114 brystkreftpasienter som ble tildelt gruppe ut i fra varigheten på intervensjonen (3 eller 6 måneder), sammenlignet med en kontrollgruppe. Intervensjonen inneholdt individuell organisert trening, tilpasset pasientenes fysiske form og ønsker. Det ble kun funnet økninger i lungefunksjon i treningsgruppen som trente i 6 måneder. Disse funnene støtter opp under resultatene i studien til Schneider et al. (2007) i gruppen som trente etter behandling. Det er sentralt å nevne at gruppen som trente i 6 måneder hadde en lavere gjennomsnittsalder (57,6 år) enn pasientene som trente i 3 måneder (60,3 år) og henholdsvis kontrollgruppen (61,2 år). I tillegg var gruppen som trente i 6 måneder svært flere (n=68), i forhold til 3 måneder (n=29) og kontrollgruppen (n=17). En svakhet med studien til Sprod et al. (2010) er at pasientene ikke ble randomisert til de ulike gruppene. Dette kan ha påvirket resultatet, da de som har sagt ja til en treningsintervensjon var mest sannsynlig fysisk aktive fra før av, og med stor sannsynlighet vil de mest aktive takke ja til en treningsintervensjon på 6 måneder. I tillegg er gruppene svært ulike med tanke på antall. Dette i sin helhet gjør det vanskelig å sammenligne studien til Sprod et al. (2010) med den foreliggende studien.

5.2.4 Endring i lungefunksjon relatert til kjemoterapibehandling - intervensjon

Det er kun funnet én studie som har undersøkt effekten av treningsintervensjon på 6 måneder ved rapportering lungefunksjonen (FVC og FEV₁) hos brystkreftpasienter (n=96) som har gjennomgått ulik brystkreftbehandling (Hsieh et al., 2008). Uavhengig av behandlingsform opprettholdt alle pasientene FVC og FEV₁ som følge av treningsintervensjonen (Hsieh et al., 2008). Et interessant funn var at gruppen som hadde gjennomgått operasjon, stråling og kjemoterapi (n=27) hadde en økning i FVC etter en treningsintervensjon (4,7 %), i motsetning til kun operasjon og stråling. Dette kan indikere at individuell trening kan være til nytte for kreftoverlevende uavhengig av behandlingstype (Hsieh et al., 2008). Utvalget i studien ble delt inn i de ulike gruppene

ut i fra behandling, inkluderte kun kvinner fra ett geografisk område og uten en kontrollgruppe. På bakgrunn av dette kan man ikke med sikkerhet si at det var selve intervensjonen som gjorde at lungefunksjonen økte etter endt adjuvant behandling. I tillegg er intervensjonen gjennomført etter endt behandling, som gjør studien lite sammenlignbart med den foreliggende studien.

I motsetning til Hsieh et al. (2008) har ikke denne studien delt opp gruppene ut i fra ulike type behandling. Dette er en svakhet, som kan ha hatt betydning for resultatet. Det kunne vært interessant å dele inn gruppene ut i fra hvor lenge behandlingen varte, hvor høy dose og hva slags forskjellig type cytostatika pasientene fikk. Dette på bakgrunn av at det er sett en nedgang på 12,6 % i gjennomsnitt DL_{CO} ved antracyclin-holdig kjemoterapi (FEC) (Bhalla et al., 1999) og at dose-tett kjemoterapi er assosiert med en betydelig nedgang i DL_{CO} (Yerushalmi et al., 2009).

5.2.5 Endring i DL_{CO} over tid mellom intervensjons- og kontrollgruppen, relatert til fysisk form ved baseline

I denne studien var gjennomsnittlig DL_{CO} ved baseline 6,61 mmol/min/kPa for gruppen som hadde $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Til sammenligning hadde gruppen med $VO_{2maks} \geq 30,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, betydelig høyere DL_{CO} ved baseline (7,85 mmol/min/kPa). På bakgrunn av resultatene ser det ut til at effekten av trening på lungefunksjon (DL_{CO}) varierer ut i fra fysisk form før operasjon. Det at brystkreftpasienter som har $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ har større nytte av en treningsintervensjon, enn de som er bedre trent ($VO_{2maks} \geq 30,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), kan muligens forklares ved at de som er dårlig trent har alt å tjene på å øke aktivitetsnivået og ser en større progresjon på bakgrunn av deres utgangspunkt. De som allerede er bedre trent vil ikke ha så stor nytte av intervensjonen, da de er vant med å belaste kroppen, og intervalltrening to ganger i uken vil muligens ikke være nok til å påvirke DL_{CO} ytterligere.

Assosiasjonen mellom DL_{CO} og maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) er undersøkt er funnet at personer som har høyere DL_{CO} har også høyere VO_{2maks} sammenlignet med personer med lavere DL_{CO} . I tillegg ble det observert at veldig godt trente øker sin odds for å ha høyere DL_{CO} åtte ganger, sammenlignet med de som er godt trent og dårlig/veldig dårlig trent ut i fra estimert VO_{2maks} (Zavorsky & Smoliga, 2017).

Det er sentralt å nevne at det er sprikende funn om hvorvidt DL_{CO} kan påvirkes hos voksne som følge av fysisk aktivitet og trening. Noen studier har vist forbedringer med vedvarende trening for voksne (Hanson, 1969; Kaufmann & Swenson, 1981), mens andre har ikke funnet det (Dempsey et al., 1977; Flaherty, Smoliga, & Zavorsky, 2014; Reuschlein, Reddan, Burpee, Gee, & Rankin, 1968). Flaherty et al. (2014) undersøkte om en treningsintervensjon ville føre til økning av DL_{CO} hos 23 utrente kvinner. Deltakerne ble randomisert til enten hjemmebasert moderat- intensitet trening ($n=14$) eller høy- intensitet intervalltrening med instruktør ($n=14$) over seks uker og studien fant at DL_{CO} er uendret ved trening. En svakhet med denne studien er at kvinnene ikke klarte å holde høy nok intensitet under noen av øktene, som kan ha betydning for resultatet. Dette kan muligens forklares ved at alle øktene ble gjennomført på ergometersyssel. Til sammenligning kan det spekuleres i om kvinnene med $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ i den foreliggende studien holdt en høy nok intensitet som førte til forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen. I tillegg varte treningsintervensjonen i den foreliggende studien i 12 måneder til sammenligning med seks uker, som også kan ha ført til disse forskjellene. Det er verdt å merke seg at 88 % var postmenopausale i gruppen med $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, til sammenligning med 55,7 % i gruppen med $VO_{2maks} \geq 30,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Da analysene kun inkluderte pasienter som mottok kjemoterapi ble det observert en større reduksjon i både intervensjons- kontrollgruppen fra før operasjon til 6 og 12 måneder etter operasjon for pasientene med $VO_{2maks} \geq 30,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, sammenlignet med gruppen med $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Årsakene til disse funnene kan muligens forklares ved at gruppen hadde en lavere gjennomsnittsalder (51,8 år), og derav flere mottok kjemoterapi behandling (51,9 %), sammenlignet med 59,7 år og 40 % mottok kjemoterapi i gruppen med $VO_{2maks} \leq 30,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

5.3 Praktisk betydning

Denne studien har bekreftet funn gjort i andre studier om at lungefunksjonen kan reduseres ved behandling av brystkreft. Årsakene til dette kan være at behandling i form av kirurgi, stråling og kjemoterapi kan føre til reduksjon i muskelfunksjon (smerter etter operasjon), eller skade på lungevevet som kan forårsake reduksjon i lungefunksjon og diffusjonskapasitet. Det er fortsatt usikkert hvilke mekanismer som forårsaker dette. Det

ser ut til at omfanget av reduksjon i lungefunksjon er tilknyttet dosering, intensitet og hyppighet samt hvilke områder i lungene som påvirkes av de ulike behandlingsregimene.

Det var store variasjoner og individuelle forskjeller mellom pasientene, som tyder på at ulike behandlingsformer fører til store individuelle variasjoner. Dette må i så fall vurderes i hvert enkelt tilfelle der en tar individuelle hensyn i videre behandling av pasienter med brystkreft.

Videre forskning

Større og flere studier er nødvendig for å se om en treningsintervensjon påvirker lungefunksjonen hos brystkreftpasienter under adjuvant behandling. Den foreliggende studien var basert på et utvalg fra hovedstudien til EBBA-II som skal inkludere 600 pasienter.

6. Konklusjon

Lungefunksjonen målt i hvile ble signifikant redusert 6 måneder postoperativt. Gruppene som var under eller avsluttet behandling med kjemoterapi hadde større reduksjon i DL_{CO} enn pasienter som kun fikk strålebehandling og/eller antihormonell behandling. Når hele utvalget ble inkludert ble det ikke observert at treningsintervensjonen motvirker denne reduksjonen. Brystkreftpasienter som er i dårligere fysisk form før operasjon, hadde en større nytte av treningsintervensjonen med tanke på lungefunksjon til sammenligning med pasientene som var i bedre form.

Resultatene av studien er interessante og hypotese genererende. Ved inklusjon av flere pasienter kan man undersøke flere undergrupper (alder, fysisk form, behandlingsform/varighet) og dermed vurdere nytten av en treningsintervensjon relatert til lungefunksjon og reduksjon i fysisk funksjon.

Referanser

- (EBCTCG), E. B. C. T. C. G. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
- Abid, S. H., Malhotra, V., & Perry, M. C. (2001). Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol*, 13(4), 242-248.
- Ali, J., Warren, S., & Levitzky, M. (2005). *Pulmonary pathophysiology* (n. ed. Ed.). USA: McGraw-Hill.
- Bentzen, S. M., Skoczylas, J. Z., Overgaard, M., & Overgaard, J. (1996). Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*, 88(13), 918-922.
- Bhalla, K. S., Wilczynski, S. W., Abushamaa, A. M., Petros, W. P., McDonald, C. S., Loftis, J. S., . . . Rodney, J. F. (1999). Pulmonary Toxicity of Induction Chemotherapy Prior to Standard or High-dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Support *Vol. 161*. Retrieved from doi:https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9903059
- Blom Goldman, U., Anderson, M., Wennberg, B., & Lind, P. (2014). Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose-volume constraints in breast cancer irradiation. *J Radiother Pract*, 13(2), 211-217. doi:10.1017/S1460396913000228
- Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. (2012). Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*, 2(4), 2775-2809. doi:10.1002/cphy.c120005
- Brown, L. C., Mutter, R. W., & Halyard, M. Y. (2015). Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int J Womens Health*, 7, 449-458. doi:10.2147/IJWH.S55552
- Campbell, A., Mutrie, N., White, F., McGuire, F., & Kearney, N. (2005). A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs*, 9(1), 56-63. doi:10.1016/j.ejon.2004.03.007
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 100(2), 126-131.
- Cherniack, R. M., Abrams, J., & Kalica, A. R. (1994). NHLBI Workshop summary. Pulmonary disease associated with breast cancer therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(4), 1169-1173. doi:10.1164/ajrccm.150.4.7921454
- Cinkotai, F. F., & Thomson, M. L. (1966). Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J Appl Physiol*, 21(2), 539-542.

- Cooper, C. B., & Storer, T. W. (2001). Exercise testing and interpretation: a practical approach. Retrieved from doi:10.1183/09041950.005s1693
- Cotes, J. E. (2006). *Lung function : physiology, measurement and application in medicine* (6th ed. ed.). Malden: Blackwell.
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., . . . McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, *25*(28), 4396-4404. doi:10.1200/JCO.2006.08.2024
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., . . . (EBCTCG), E. B. C. T. C. G. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, *378*(9793), 771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
- Davies, C., Pan, H., Godwin, J., Gray, R., Arriagada, R., Raina, V., . . . Group, A. T. L. A. S. A. C. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, *381*(9869), 805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
- Demark-Wahnefried, W., Case, L. D., Blackwell, K., Marcom, P. K., Kraus, W., Aziz, N., . . . Shaw, E. (2008). Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*, *8*(1), 70-79. doi:10.3816/CBC.2008.n.005
- Dempsey, J. A., Gledhill, N., Reddan, W. G., Forster, H. V., Hanson, P. G., & Claremont, A. D. (1977). Pulmonary adaptation to exercise: effects of exercise type and duration, chronic hypoxia and physical training. *Ann N Y Acad Sci*, *301*, 243-261.
- Donker, M., Litière, S., Werutsky, G., Julien, J. P., Fentiman, I. S., Agresti, R., . . . Bijker, N. (2013). Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, *31*(32), 4054-4059. doi:10.1200/JCO.2013.49.5077
- Drouin, J. S., Young, T. J., Beeler, J., Byrne, K., Birk, T. J., Hryniuk, W. M., & Hryniuk, L. E. (2006). Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. *Cancer*, *107*(10), 2490-2495. doi:10.1002/cncr.22267
- Durmic, T., Lazovic, B., Djelic, M., Lazic, J. S., Zikic, D., Zugic, V., . . . Mazic, S. (2015). Sport-specific influences on respiratory patterns in elite athletes. *J Bras Pneumol*, *41*(6), 516-522. doi:10.1590/S1806-37562015000000050

- Dörr, W., Bertmann, S., & Herrmann, T. (2005). Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol*, *181*(9), 567-573. doi:10.1007/s00066-005-1457-9
- Edvardsen, E., Scient, C., Hansen, B. H., Holme, I. M., Dyrstad, S. M., & Anderssen, S. A. (2013). Reference values for cardiorespiratory response and fitness on the treadmill in a 20- to 85-year-old population. *Chest*, *144*(1), 241-248. doi:10.1378/chest.12-1458
- Emaus, A., Veierød, M. B., Furberg, A. S., Espetvedt, S., Friedenreich, C., Ellison, P. T., . . . Thune, I. (2008). Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*, *40*(6), 1022-1030. doi:10.1249/MSS.0b013e318167411f
- Emaus, A., Veierød, M. B., Tretli, S., Finstad, S. E., Selmer, R., Furberg, A. S., . . . Thune, I. (2010). Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, *121*(3), 651-660. doi:10.1007/s10549-009-0603-y
- Erven, K., Weltens, C., Nackaerts, K., Fieuws, S., Decramer, M., & Lievens, Y. (2012). Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *82*(2), 701-707. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.058
- Flaherty, J. M., Smoliga, J. M., & Zavorsky, G. S. (2014). The effect of increased physical activity on pulmonary diffusing capacity in unfit women. *Exp Physiol*, *99*(3), 562-570. doi:10.1113/expphysiol.2013.076406
- Foundation, A. B. C. (2016). Breast Anatomy. Retrieved from <http://www.abcf.org/think-pink-education/breast-cancer-101/breast-anatomy>
- Frey, T. M., Crapo, R. O., Jensen, R. L., & Elliott, C. G. (1987). Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis*, *136*(6), 1381-1384. doi:10.1164/ajrccm/136.6.1381
- Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*, *132*(11 Suppl), 3456S-3464S.
- Frisk, & Funksjonell. (2015). Lungene del 1 - ventilasjon og gassutveksling. Retrieved from <http://www.friskogfunksjonell.no/lunge-1/>
- Frydenberg, H., Flote, V. G., Larsson, I. M., Barrett, E. S., Furberg, A. S., Ursin, G., . . . Thune, I. (2015). Alcohol consumption, endogenous estrogen and mammographic density among premenopausal women. *Breast Cancer Res*, *17*, 103. doi:10.1186/s13058-015-0620-1
- Furmaniak, A. C., Menig, M., & Markes, M. H. (2016). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *9*, CD005001. doi:10.1002/14651858.CD005001.pub3

- Gaya, A. M., & Ashford, R. F. (2005). Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, *17*(3), 153-159.
- Globocan. (2012). Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Retrieved from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- Hanson, J. S. (1969). Physical training and the pulmonary diffusing capacity. *Dis Chest*, *56*(6), 488-493.
- Heim, M. E., v d Malsburg, M. L., & Niklas, A. (2007). Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie*, *30*(8-9), 429-434. doi:10.1159/0000104097
- Henriksson, J., & Sundberg, C. (2008). *Generelle effekter av fysisk aktivitet*. In *Aktivitetshåndboken* (pp. 9-32).
- Hernandez, R. K., Sørensen, H. T., Pedersen, L., Jacobsen, J., & Lash, T. L. (2009). Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*, *115*(19), 4442-4449. doi:10.1002/cncr.24508
- Hernberg, M., Virkkunen, P., Maasilta, P., Keyriläinen, J., Blomqvist, C., Bergh, J., & Wiklund, T. (2002). Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *52*(1), 128-136.
- Hewitt, J. A., Mokbel, K., van Someren, K. A., Jewell, A. P., & Garrod, R. (2005). Exercise for breast cancer survival: the effect on cancer risk and cancer-related fatigue (CRF). *Int J Fertil Womens Med*, *50*(5 Pt 1), 231-239.
- Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Hydock, D. S., Carter, S. D., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2008). Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*, *35*(6), 909-915. doi:10.1188/08.ONF.909-915
- Irvin, W., Muss, H. B., & Mayer, D. K. (2011). Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist*, *16*(9), 1203-1214. doi:10.1634/theoncologist.2011-0159
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Bernstein, L., Gilliland, F. D., Baumgartner, R., Baumgartner, K., & Ballard-Barbash, R. (2004). Physical activity levels among breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, *36*(9), 1484-1491.
- Jadad, A. R. (1998). *Randomised controlled trials: A user's guide*. In.
- Jones, L. W., Peppercorn, J., Scott, J. M., & Battaglini, C. (2010). Erratum to: Exercise therapy in the management of solid tumors. *Curr Treat Options Oncol*, *11*(3-4), 73-86. doi:10.1007/s11864-010-0132-2

- Juvet, L. K., Elvsaas, I. Ø., Leivseth, G., Anker, G., Bertheussen, G. F., Falkmer, U., . . . Norderhaug, I. N. (2009). *Rehabilitation of breast cancer patients*. Retrieved from
- Juvet, L. K., Thune, I., Elvsaas, I. K. Ø., Fors, E. A., Lundgren, S., Bertheussen, G., . . . Oldervoll, L. M. (2017). The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast*, *33*, 166-177. doi:10.1016/j.breast.2017.04.003
- Kaufmann, D. A., & Swenson, E. W. (1981). Pulmonary changes during marathon training: a longitudinal study. *Respiration*, *41*(4), 217-223.
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Makuch, R. W., Brass, L. M., & Horwitz, R. I. (1999). Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol*, *52*(1), 19-26.
- Kim, C. J., Kang, D. H., Smith, B. A., & Landers, K. A. (2006). Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nurs*, *29*(2), 156-165.
- Kreftregisteret. (2016). *Cancer In Norway 2015*. Retrieved from Oslo:
- Kruk, J., & Czerniak, U. (2013). Physical activity and its relation to cancer risk: updating the evidence. *Asian Pac J Cancer Prev*, *14*(7), 3993-4003.
- Kwan, M. L., Sternfeld, B., Ergas, I. J., Timperi, A. W., Roh, J. M., Hong, C. C., . . . Kushi, L. H. (2012). Change in physical activity during active treatment in a prospective study of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, *131*(2), 679-690. doi:10.1007/s10549-011-1788-4
- Kåresen, R., Wist, E., & Reppe, A. (2012). *Kreftsykdommer : en basisbok for helsepersonell* (4. utg. [illustrasjoner: David Keeping, Zoobotanica, Ane Reppe]. ed.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Lind, P. A., Rosfors, S., Wennberg, B., Glas, U., Bevegård, S., & Fornander, T. (1998). Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiother Oncol*, *49*(3), 245-254.
- Lofterød, T., Frydenberg, H., Flote, V., Risberg, T., Eggen, A., McTiernan, A., . . . Thune, I. (2016). Abstract P1-07-06: Weight gain during pre- and postmenopausal years results in earlier onset of breast cancer. The Tromsø cohort study. In (Vol. 76): American Association for Cancer Research.
- Macintyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P., Brusasco, V., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*, *26*(4), 720-735. doi:10.1183/09031936.05.00034905

- Manir, K. S., Bhadra, K., Kumar, G., Manna, A., Patra, N. B., & Sarkar, S. K. (2012). Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: course and prevalence. *Indian J Palliat Care, 18*(2), 109-116. doi:10.4103/0973-1075.100826
- Marrades, R. M., Diaz, O., Roca, J., Campistol, J. M., Torregrosa, J. V., Barberà, J. A., . . . Rodríguez-Roisin, R. (1997). Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med, 155*(1), 236-241. doi:10.1164/ajrccm.155.1.9001318
- Martínez-Campa, C., Menéndez-Menéndez, J., Alonso-González, C., González, A., Álvarez-García, V., & Cos, S. (2017). What is known about melatonin, chemotherapy and altered gene expression in breast cancer. *Oncol Lett, 13*(4), 2003-2014. doi:10.3892/ol.2017.5712
- McArdle, W. D., Katch, V. L., & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance* (vols. 7th ed. ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Med-Health.net. (2016). Lungs Function, Anatomy & Protection. Retrieved from <http://www.med-health.net/Lungs-Function.html>
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Force, A. E. T. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J, 26*(2), 319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
- Mock, V., Burke, M. B., Sheehan, P., Creaton, E. M., Winningham, M. L., McKenney-Tedder, S., . . . Liebman, M. (1994). A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum, 21*(5), 899-907; discussion 908.
- Mock, V., Dow, K. H., Meares, C. J., Grimm, P. M., Dienemann, J. A., Haisfield-Wolfe, M. E., . . . Gage, I. (1997). Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum, 24*(6), 991-1000.
- Mock, V., Frangakis, C., Davidson, N. E., Ropka, M. E., Pickett, M., Poniatowski, B., . . . McCorkle, R. (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology, 14*(6), 464-477. doi:10.1002/pon.863
- Mutrie, N., Campbell, A. M., Whyte, F., McConnachie, A., Emslie, C., Lee, L., . . . Ritchie, D. (2007). Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ, 334*(7592), 517. doi:10.1136/bmj.39094.648553.AE
- Nagata, S., Ueda, N., Yoshida, Y., Matsuda, H., & Maehara, Y. (2010). Severe interstitial pneumonitis associated with the administration of taxanes. *J Infect Chemother, 16*(5), 340-344. doi:10.1007/s10156-010-0058-4

- NBCG. (2016). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. In (8.utgave ed.). Oslo: Helsedirektoratet.
- NCCN. (2017). *Cancer-Related Fatigue*. Retrieved from
- NCI. (2011). Sentinel Lymph Node Biopsy.
- Neder, J. A., Andreoni, S., Lerario, M. C., & Nery, L. E. (1999). Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res, 32*(6), 719-727.
- Nicolaysen, G., Holck, P., & Berg, A. (2013). *Kroppens funksjon og oppbygning* (Vol. [5]). Oslo: Gyldendal.
- Oncolex. (2015). Om brystkreft. Retrieved from <http://oncolex.no/Bryst>
- Ooi, G. C., Kwong, D. L., Ho, J. C., Lock, D. T., Chan, F. L., Lam, W. K., . . . Tsang, K. W. (2001). Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 50*(2), 411-419.
- Park, Y. M., White, A. J., Nichols, H. B., O'Brien, K. M., Weinberg, C. R., & Sandler, D. P. (2017). The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *International journal of cancer*. doi:10.1002/ijc.30684
- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., . . . Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J, 26*(5), 948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., & Yernault, J. C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J, 6 Suppl 16*, 5-40. doi:10.1183/09041950.005s1693
- Reitan, A. M., & Schjølberg, T. K. (2017). *Kreftsykepleie* (T. K. Schjølberg Ed. 4 (2017) ed.): Cappelen Damm akademisk.
- Reuschlein, P. S., Reddan, W. G., Burpee, J., Gee, J. B., & Rankin, J. (1968). Effect of physical training on the pulmonary diffusing capacity during submaximal work. *J Appl Physiol, 24*(2), 152-158.
- Rothwell, R. I., Kelly, S. A., & Joslin, C. A. (1985). Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer. *Radiother Oncol, 4*(1), 9-14.
- Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, N. L., Henry, K. S., Mackey, H. T., Cowens-Alvarado, R. L., . . . Ganz, P. A. (2016). American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol, 34*(6), 611-635. doi:10.1200/JCO.2015.64.3809
- Sand, O. (2001). *Menneskets fysiologi* (1. utg, 1. oppl. ed.). Oslo: Gyldendal akademisk.

- Schmitz, K. H. (2010). Balancing lymphedema risk: exercise versus deconditioning for breast cancer survivors. *Exerc Sport Sci Rev*, 38(1), 17-24. doi:10.1097/JES.0b013e3181c5cd5a
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*, 110(4), 918-925. doi:10.1002/cncr.22862
- Schwartz, A. L., Winters-Stone, K., & Gallucci, B. (2007). Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*, 34(3), 627-633. doi:10.1188/07.ONF.627-633
- Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J., . . . Reid, R. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 19(3), 657-665. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.657
- Snyder, L., & Hertz, M. (1988). Cytotoxic drug-induced injury. In (Vol. 3, pp. 217-228): *Semin Respir Infect*.
- Spence, R. R., Heesch, K. C., & Brown, W. J. (2010). Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 36(2), 185-194. doi:10.1016/j.ctrv.2009.11.003
- Sprod, L. K., Hsieh, C. C., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2010). Three versus six months of exercise training in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, 121(2), 413-419. doi:10.1007/s10549-010-0913-0
- Spyropoulou, D., Leotsinidis, M., Tsiamita, M., Spiropoulos, K., & Kardamakis, D. (2009). Pulmonary function testing in women with breast cancer treated with radiotherapy and chemotherapy. *In Vivo*, 23(5), 867-871.
- Swenson, K. K., Henly, S. J., Shapiro, A. C., & Schroeder, L. M. (2005). Interventions to prevent loss of bone mineral density in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 9(2), 177-184. doi:10.1188/05.CJON.177-184
- Theuws, J. C., Muller, S. H., Seppenwoolde, Y., Kwa, S. L., Boersma, L. J., Hart, G. A., . . . Lebesque, J. V. (1999). Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J Clin Oncol*, 17(10), 3091-3100. doi:10.1200/JCO.1999.17.10.3091
- Thune, I. (2008). *Aktivitetshåndboka*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 336(18), 1269-1275. doi:10.1056/NEJM199705013361801
- Travier, N., Velthuis, M. J., Steins Bisschop, C. N., van den Buijs, B., Monninkhof, E. M., Backx, F., . . . May, A. M. (2015). Effects of an 18-week exercise

- programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med*, 13, 121. doi:10.1186/s12916-015-0362-z
- van Waart, H., Stuiver, M. M., van Harten, W. H., Geleijn, E., Kieffer, J. M., Buffart, L. M., . . . Aaronson, N. K. (2015). Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 33(17), 1918-1927. doi:10.1200/JCO.2014.59.1081
- Vander, A. J. (2001). *Human physiology : the mechanisms of body function*. In *Respiration* (pp. 463-500).
- Vikström, J., Hjelstuen, M. H., Mjaaland, I., & Dybvik, K. I. (2011). Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol*, 50(1), 42-50. doi:10.3109/0284186X.2010.512923
- WCRF. (2017). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. In AICR (Ed.).
- Wengström, Y., Bolam, K. A., Mijwel, S., Sundberg, C. J., Backman, M., Browall, M., . . . Rundqvist, H. (2017). Optitrain: a randomised controlled exercise trial for women with breast cancer undergoing chemotherapy. *BMC Cancer*, 17(1), 100. doi:10.1186/s12885-017-3079-x
- White, A. J., DeRoo, L. A., Weinberg, C. R., & Sandler, D. P. (2017). Binge drinking modifies the association between lifetime alcohol intake and breast cancer risk in moderate drinkers. *Am J Epidemiol*. doi:10.1093/aje/kwx118
- Wilczynski, S. W., Erasmus, J. J., Petros, W. P., Vredenburgh, J. J., & Folz, R. J. (1998). Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(2), 565-573. doi:10.1164/ajrccm.157.2.9705072
- Yerushalmi, R., Kramer, M. R., Rizel, S., Sulkes, A., Gelmon, K., Granot, T., . . . Stemmer, S. M. (2009). Decline in pulmonary function in patients with breast cancer receiving dose-dense chemotherapy: a prospective study. *Ann Oncol*, 20(3), 437-440. doi:10.1093/annonc/mdn652
- Zavorsky, G. S., & Smoliga, J. M. (2017). The association between cardiorespiratory fitness and pulmonary diffusing capacity. *Respir Physiol Neurobiol*. doi:10.1016/j.resp.2017.03.007

Oversikt over vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra Regional etisk komité

Vedlegg 2: Informasjonsskriv og samtykkeerklæring

Vedlegg 3: Tidsskjema for deltagelse

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK sør-øst	Anette Solli Karlsen	22845522	05.09.2014	2014/945/REK sør-øst A
			Deres dato:	Deres referanse:
			28.08.2014	

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Inger Thune
Oslo Universitetssykehus

2014/945 EBBA-II

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF
Prosjektleder: Inger Thune

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 23.10.2014. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

Prosjektbeskrivelse

Formålet med denne studien er å undersøke effekten av fysisk aktivitet på metabolsk profil og livskvalitet, tilbakefall og prognose, under og etter behandling hos pasienter med brystkreft.

En gunstig livsstil er assosiert med økt risiko for brystkreft. Det er antatt at en slik livsstil medfører en uheldig metabolsk og hormonell profil som kan bidra til utvikling og progresjon av brystkreft. I prosjektet planlegges det å undersøke om en fysisk aktivitet intervensjon har effekt på metabolsk og hormonell profil, og om en slik intervensjon under behandling kan påvirke prognose og eventuelt tilbakefall av sykdom.

Det er tidligere gjennomført en pilotstudie med 60 deltakere for å teste den medisinske forsvarligheten og gjennomførbarheten av intervensjonen hos pasienter under behandling for brystkreft (REK sør-øst saksnummer 2011/500). Det søkes nå godkjenning for hovedstudien.

I hovedstudien skal totalt 600 nylig diagnostiserte brystkreftpasienter i alderen 18-75 år randomiseres i forholdet 1:1, til intervensjon med fysisk aktivitet eller uten fysisk aktivitet (kontrollgruppe). Øvrig behandling er likt i de to gruppene. Deltakerne skal rekrutteres fra egen pasientkohort ved Oslo universitetssykehus HF, St. Olav hospital, Trondheim og Drammen Sykehus, Vestre Viken HF. Intervensjonen skal gjennomføres parallelt med at kvinnene mottar standard behandling i henhold til gjeldende retningslinjer.

Den fysiske aktivitetsintervensjonen skal i størst mulig grad tilpasses de deltakende kvinnene. Aktiviteten vil foregå utendørs, ledet av fysioterapeuter 60 min to ganger i uken. Deltakeren må i tillegg utføre minimum 120 minutter fysisk aktivitet hjemme per uke. Kontrollgruppen kan være så fysisk aktive de vil, men vil ikke bli tilbudt deltakelse i organisert aktivitet gjennom prosjektet. Intervensjonen foregår over 12 måneder, deretter skal deltakerne følges opp gjennom 10 år.

Primære endepunkter er effekter på metabolsk og hormonell profil, samt livskvalitet. Sekundære endepunkter livskvalitet og tilbakefall av sykdom..

Deltakerne vil møte til poliklinisk kontroll og blodprøver ved inklusjon, deretter ved 6 måneder samt etter 1, 2, 5 og 10 år. Metabolsk og hormonell profil skal måles i blodprøver. Livskvalitet skal selvrappeteres på spørreskjema ved alle oppfølgingsbesøk. Det skal måles fysisk kondisjon ved VO₂max og hjerte- og lungefunksjon ved intervensjonens oppstart, deretter ved 6 og 12 måneder samt etter 2 år. Hos intervensjonsgruppen skal intensitet under treningsøktene måles ved bruk av akselerometer og pulsklokke.

Det er planlagt genetiske analyser av gener knyttet til metabolsk og hormonell profil, samt sårbarhetsgener for brystkreft. Det planlegges i prosjektet å gi genetisk veiledning til de kvinner som ønsker tilbakemelding på disse analysene.

Innsamlet biologisk materiale skal inngå i biobank, «EBBA-II», med ansvarshavende Inger Thune ved Oslo universitetssykehus HF.

Det søkes om at de data og biologisk prøver som er innsamlet fra 60 kvinner i forbindelse med gjennomføring av pilotstudien (REK sør-øst saksnummer 2011/500) kan inngå i hovedstudien.

Saksbehandling

Søknaden ble behandlet i møte 12.06.2014, og det ble fattet et utsettende vedtak.

Komiteen ba om tilbakemelding på følgende merknader:

1. Det bes om en redegjørelse for hvilke «sårbarhetsgener» som er planlagt undersøkt i prosjektet, samt prosjektleders vurdering av disse geners potensielle, prediktive betydning.
2. Det forutsettes at deltakerne kan reservere seg mot genetiske undersøkelser i prosjektet. Det bes om at dette tydeliggjøres i informasjonsskrivet, og at det legges til et eget avkrysningsfelt med mulighet for å reservere seg mot slike undersøkelser i samtykkedelen.
3. Det forutsettes at de som ikke reserverer seg mot genetiske undersøkelser i prosjektet, tilbys genetisk veiledning før og etter de genetiske undersøkelsene gjennomføres, i tråd med de krav som stilles til slike undersøkelser i bioteknologiloven.
4. Det bes om en redegjørelse for hvilke offentlige registre det planlegges å innhente opplysninger fra. Det bes om en oversikt over hvilke variabler som skal hentes fra disse registrene, og hvordan disse skal knyttes opp mot studiens endepunkt og forsknings spørsmål.

Prosjektleder har sendt tilbakemelding, denne ble mottatt 28.08.2014.

Av tilbakemeldingen fremkommer det at de gener det er planlagt å undersøke i prosjektet, ikke har prediktiv betydning. Det er gitt anledning til at deltakerne kan reservere seg mot at det gjøres genetiske undersøkelser. Det redegjøres samtidig for at det skal gis genetisk veiledning før og etter gjennomføring av genetiske undersøkelser.

Det er videre redegjort for at det etter samtykke skal innhentes opplysninger fra kreftregisteret og Fødselsregisteret, dette opplyses det om i det reviderte informasjonsskrivet.

Ny vurdering

Komiteen fremholder at prosjektet fremstår med stor potensiell nytteverdi, ved at det her kan innhente ny kunnskap om effekten av gjeldende anbefalinger for fysisk aktivitet til voksne i en spesifikk pasientgruppe. Komiteens leder har vurdert tilbakemeldingen inkludert det reviderte informasjonsskrivet, og denne er å anse som tilfredsstillende.

REK ønsker å påpeke at beskrivelsene av de genetiske undersøkelsene i informasjonsskrivet nå inngår i avsnittet biobank. Man kan med fordel gi denne informasjonen under et eget avsnitt.

Videre forutsettes det at genetisk veiledning gis av spesialist i klinisk genetik.

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 31.12.2025.

Komiteen godkjenner opprettelse av en spesifikk forskningsbiobank, EBBA-II, med ansvarshavende Inger Thune ved Oslo universitetssykehus, med samme varighet som prosjektet. Biobankregisteret ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt vil få kopi av dette brev.

Av dokumentasjonshensyn skal opplysninger og biologisk materiale oppbevares i 5 år etter prosjektslutt. Opplysningene skal oppbevares aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en datafil. Opplysninger og biologisk materiale skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

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

Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, jf. helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Dersom det skal gjøres endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK, jf. helseforskningsloven § 11.

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

Med vennlig hilsen

Knut Engedal
Professor dr. med.
Leder

Anette Solli Karlsen
Komitesekretær

Kopi til: kjetve@ous-hf.no, oushfdl@ous-hf.no; nina.hovland@fhi.no

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

Bakgrunn

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å se på hvilken betydning fysisk aktivitet og metabolsk profil har å si for brystkreftbehandling. Vår kunnskap om brystkreftsykdommen blir stadig bedre, og nye og mer effektive behandlingsopplegg tas i bruk. Imidlertid er moderne brystkreftbehandling ofte krevende og kan gi bivirkninger som vektoppgang og redusert fysisk aktivitet. Vi vet ikke om fysisk aktivitet og vektoppgang rett etter diagnose kan innvirke på evnen til å tåle langvarige behandlingsopplegg. Dersom du er i alderen 18-75 år og nylig har fått diagnosen brystkreft, vil vi spørre deg om å delta i undersøkelsen. Oslo universitetssykehus er ansvarlig for studien.

Hva innebærer studien?

Dette er en studie der vi ønsker å inkludere 600 kvinner i alderen 18-75 år som nylig har fått diagnostisert brystkreft (300 i kontroll-gruppen, 300 i fysisk aktivitet intervensjonsgruppen). De som trekkes ut til aktivitetsgruppen vil få ett tilrettelagt fysisk aktivitetsopplegg gjennom 12 måneder, i tillegg til vanlig behandlingsopplegg. Aktiviteten består av utendørs aktivitetsøkter, ledet av fysioterapeuter 60 min x 2 ganger per uke. Deltageren må i tillegg utføre fysisk aktivitet hjemme, tilsammen i minimum 120 minutter hver uke. Dette vil registreres. Kontrollgruppen kan være så mye fysisk aktiv de vil, men mottar kun standard oppfølging. Begge grupper vil gjennomføre fysiske tester, fylle ut spørreskjema, ta blod-, urin-, avførings- og spyttprøver, få målt kroppssammensetning, utføre aktivitetsregistrering og føre kostholdsdagbok i løpet av studien. Deltagelse i EBBA-II studien vil kreve mer av din tid og innsats i løpet av studieperioden, og vil innebære oppfølging i 10 år.

I forbindelse med studien er det planlagt å gjøre genetiske undersøkelser slik at studien også kan bidra til økt kunnskap og bedre brystkreftbehandling på sikt også innenfor genetik. Du vil tilbys genetisk veiledning før og etter de genetiske undersøkelsene gjennomføres, i tråd med de gjeldende retningslinjer. Hvis du ikke ønsker at det blir utført genetiske undersøkelser av ditt prøvemateriale krysser du ikke av i feltet nedenfor. Dette vil ikke ha noen innvirkning på din øvrige deltagelse i studien.

Mulige fordeler og ulemper

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

Forskningsbiobank

Blod-, urin-, avførings- og spyttprøvene som blir tatt vil bli lagret i forskningsbiobanken "Energibalanse og Brystkreftaspekter (EBBA)" ved Oslo Universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet inngår i biobanken.

Oslo Universitetssykehus ved Inger Thune er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2030. Etter dette vil materialet bli ødelagt etter interne retningslinjer

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

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

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Opplysningene du gir kan senere bli sammenholdt med informasjon fra Kreftregisteret og Fødselsregistret etter gjeldende regler som Datatilsynet og Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk gir. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet i år 2030.

Frivillig deltakelse

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

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte Inger Thune, overlege, dr.med. prosjektleder, på tlf. 908 81 964.

Informasjon

En beskrivelse av studien er tilgjengelig på www.ClinicalTrials.gov. Nettsiden vil ikke inneholde informasjon som kan identifisere deg, og kun et sammendrag av resultatene vil bli lagt ut. Som deltaker i undersøkelsen kan du i tillegg få tilsendt informasjon om hovedresultatene. Ønsker du dette, må du gi oss beskjed.

Finansiering

Studien er finansiert gjennom midler fra Oslo Universitetssykehus, Forskningsrådet, Kreftforeningen, Exstrastiftelsen Helse og Rehabilitering, Aktiv mot kreft-Gjensidigestiftelsen og Sanitetskvinnene. Ytterligere støtte fra legater og andre institusjoner kan senere bli aktuelt.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

- Jeg gir også min tillatelse til at det utføres genetiske undersøkelser i henhold til den informasjon som er gitt.

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)



Tidsskjema for deltagerne

Tidsskjema	Pasienten	Kontakt- us/Informasjon
Dag x-1	Informasjon/invitasjon til deltagelse	Studiesykepleier deler ut infohefte + evt. ringer pasienten
Dag x-2-8	Samtykkeerklæring Innlevering skjema/akselerometer	Lege/studiesykepleier
	Fastende: Blod/spytt/feces/urin-prøver BT/puls/høyde/vekt/WHR Spørreskjema; a) Generelt/medisinsk bakgrunn b) Kost-FFQ c) Livskvalitet DEXAscan Aktivitets-/funksjonsus.	Studiesykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiolog Dersom blodprøver tas etter aktivitetstest - minimum 48 timer etter test
Operasjon (Dag 0)	Operasjon	
Dag 10+/-2 dager	Fastende: Blod/spytt/urinprøver Akselerometer- 7 dager Kostdagbok – 7 dager	Kostdagbok og akselerometer samkjøres. Ringe: kostdagbok/akselerometer (dag 2/7)
Dag 10+/-2 + 7 dager	Randomisering Innlevering skjema/akselerometer	Studiesykepleier
Dag 21-28 (ca 3 uker)	Individuell time med fysioterapeut Intervensjonstart	Fysioterapeut
Dag 28	Alle skal ha startet med intervensjon	Lege/fysioterapeut besøk hver 4.uke
3 måneder	Telefonsamtale fra EBBA	Studiesykepleier
6 måneder	6 måneders kontroll	
+/- 2 uker fra randomiseringsdato	Visitt dag 1: Fastende: blod/spytt/urin-prøver BT/puls/høyde/vekt/WHR Spørreskjema (livskvalitet) Akselerometer – 7 dager Kostdagbok – 7 dager DEXAscan	Studiesykepleier v/cellegiftbehandling blodprøver 2 foregående dager før kur.
	Visitt dag 2: Legekonsultasjon Aktivitets-/funksjonsus. Innlevering skjema/akselerometer	Lege Studiesykepleier Ernæringsfysiolog/Fysioterapeut
12 måneder	12 måneders kontroll	
+/- 2 uker fra randomiseringsdato	Visitt dag 1: Fastende: Blod/spytt/feces/urin-prøver BT/puls/høyde/vekt/WHR Spørreskjema (FFQ/livskvalitet) Akselerometer – 7 dager Kostdagbok – 7 dager DEXAscan	Studiesykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiolog
	Visitt dag 2: Lege-konsultasjon Aktivitets-/funksjonsus. Innlevering skjema/akselerometer	Lege Studiesykepleier Ernæringsfysiolog Fysioterapeut
	Intervensjonen avsluttes	Kontroll år 2,3,4,5 og 10

