

Sylvi Sommer

Fysisk aktivitet og benmineralitet hos brystkreftpasienter under brystkreftbehandling.

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

Masteroppgave i
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2018

Sammendrag

Bakgrunn: En av tre får kreft i Norge, og brystkreft er den vanligste kreftsykdommen blant kvinner. Moderne brystkreftbehandling er krevende og gir ofte bivirkninger som generell tretthet, redusert fysisk funksjon og redusert fysisk aktivitet. Fysisk inaktivitet i kombinasjon med en slik behandling kan tenkes å påvirke benmineralitet, men vi mangler kunnskap om dette.

Hensikt: Hensikten med studien er å undersøke hvordan fysisk aktivitet og moderne brystkreftbehandling påvirker benmineraliteten hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter, målt før kirurgi og ved 6 og 12 måneder etter kirurgi. **Material og metode:** I perioden 2014-2016 ble nydiagnostiserte brystkreftpasienter (stadium I/II) (n=161) i alderen 18-74 år inkludert i den pågående randomiserte kliniske intervensjonsstudien Energy Balance and Breast cancer Aspects (EBBA-II studien) ved Oslo Universitetssykehus. Benmineralitet ble målt før kirurgi (baseline), deretter postoperativt ved 6 og 12 mnd. Etter operasjon ble pasientene randomisert til treningsintervensjon (n=79) eller kontroll (n=82). Intervensjonen besto av to økter av 60 min per uke med fysisk aktivitets trening ute med treningsveileder i grupper, samt 120 min egen aktivitet. Intervensjonen varte over 12 mnd. Brystkreftpasienter i kontrollgruppen fikk kun standard oppfølging.

Resultater: De inkluderte brystkreftpasientene hadde en gjennomsnittlig alder på 56,4 år, og de hadde en gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (KMI) på 25,1 kg/m². Den gjennomsnittlige reduksjonen i benmineralitet for hele studiepopulasjonen fra 0 til 12 mnd var på -1,7 % for hele kroppen, -3,1 % i korsryggen og -2,2 % i venstre hofte ($p < 0,001$). Det ble ikke observert noen forskjell i benmineralitet i den fysiske aktive gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble imidlertid observert noen signifikante forskjeller mellom gruppene i undergrupper basert på endokrin terapi. Disse forskjellene var i favør kontrollgruppen i korsryggen (L1-L4) ved 12 måneder blant de som mottok endokrin behandling, og i favør intervensjonsgruppen i venstre hofte ved 6 måneder blant de som ikke mottok slik behandling.

Konklusjon: Benmineraliteten ble redusert under moderne brystkreftbehandling, og fysisk aktivitet påvirket ikke resultatene. Reduksjonen var generelt liten og derfor av usikker klinisk betydning, men det var store individuelle variasjoner.

Nøkkelord: Brystkreft, fysisk aktivitet, benmineralitet, brystkreftbehandling.

Abstract

Background: One out of three men and woman combined can expect to be diagnosed with cancer during their lifetime, and breast cancer is the most common form of cancer among women. Modern breast cancer treatment is demanding and is often resulting in side effects such as fatigue and physical inactivity. Physical inactivity in combination with other treatment associated side effects may affect bone mineral density, but there is a lack of knowledge.

Purpose: The main aim of this study is to examine if physical activity in combination with modern breast cancer treatment affects bone mineral density in newly diagnosed breast cancer patients measured before surgery, at 6 and 12 months post-surgery.

Material and methods: A total of 161 newly diagnosed breast cancer patients (stage I/II) with age 18-74 year were included in the “Energy Balance and Breast cancer Aspects” study (EBBA-II study) at Oslo University hospital. Bone mineral density was measured before surgery (baseline), and post-surgery at 6 and 12 months by Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The participants were randomized to either 12 months physical activity (intervention, n=79) or to a control group (n=82). The intervention consisted of 60 min individual tailored supervised activity in groups twice a week, plus 120 min weekly activity of chose. Breast cancer patients in the control group received standard treatment.

Results: The patients had an average age of 56,4 years, and a body mass index (BMI) of 25,1 kg/m². The breast cancer patients experienced a reduction in bone mineral density from baseline to 12 months post-surgery of -1,7 % in total body, -3,1 % in lumbar spine and -2,2 % in left hip hip ($p < 0,001$). We observed no differences between the intervention and control group in the total sample. However, there were some subgroup differences – in favor of the control group in the lumbar spine at 12 months among those who received endocrine therapy, and in favor of the intervention group in the left hip at 6 months for those who did not receive endocrine therapy.

Conclusion: Bone mineral density decreased during breast cancer treatment, and physical exercise did not seem to counteract this trend. The reduction was generally small and therefore of uncertain clinical importance, and there were large individual differences.

Keywords: Breast cancer, physical exercise, bone mineral density, breast cancer treatment.

Forord

Jeg har valgt å fordype meg i fysisk aktivitet og brystkreft. Jeg har i lengre tid hatt et ønske om å fordype meg i det samfunnsaktuelle temaet fysisk aktivitet og kreft. Dette grunnet interesse og ikke minst ønske om hva jeg kunne tenke meg å jobbe med i senere tid. Jeg var ikke vondt å be da jeg var så heldig å få skriveplass og få være en del av EBBA-II.

I EBBA-II studiet har jeg fått bidratt med å teste pasientene i fysisk form og lungekapasitet på lungelabben på Oslo universitetssykehus Ullevål, samt hatt en av treningsgruppene siden 2016. Arbeidet på Lungelabben og ute som treningsinstruktør har jeg fått et godt innblikk i hvordan en eventuell jobb hverdag kan være.

Jeg vil takke mine veiledere Anders Husøy og Inger Thune for gode tilbakemelding og råd underveis. Ikke minst vil jeg takke for opplæring på Oslo Universitetssykehus, Ullevål og som treingsinstruktør. Anders Husøy har vært både beroligende og motiverende underveis og Inger Thune har gitt meg god veiledning i oppgaven.

Jeg vil også rette en stor takk til Inger Thune som ansatte meg som masterstudent på EBBA-II studiet. Inger Thune introduserte meg for temaet Fysisk aktivitet, bryst kreft og benmineraltetthet. Du har vært veldig forståelsesfull og motiverende gjennom hele prosessen.

Jeg vil også rette en stor takk til alle pasientene involvert i studiet som bidrar til nyere forskning på fysisk aktivitet under behandling av brystkreft. Tusen takk til pasientene som har vært på treningsgruppen min på Sognsvann. Det har vært utrolig givende å trene pasientene hver tirsdag. Jeg vil også rette en takk til min samboer som har vært forståelsesfull i de mest stressende periodene, og ikke minst familie som har vært veldig hjelpsomme med det de har kunnet bidra med.

Tabelloversikt

Tabell 1. Tidsplan for en brystkreftpasient i EBBA-II studien.	36
Tabell 2. Inklusjons – og eksklusjonskriterier i EBBA-II studien	37
Tabell 3. innhold i en 60 minutters treningsøkt i EBBA-II studien	39
Tabell 4. Karakteristika av deltakere pre-operativt (n=161), både totalt og relatert til gruppetilhørighet.....	42
Tabell 5. Preoperative verdier for benmineraltetthet for alle deltakere, totalt og fordelt i grupper. Verdiene er oppgitt i gjennomsnitt \pm SD.....	43
Tabell 6. Andel (prosentvis) av brystkreftpasientene som hadde osteopeni (T-score fra –1,0 til –2,5) og osteoporose (T-score \leq –2,5) ved baseline, og 6 og 12 måneder postoperativt.....	45
Tabell 7. Forskjell i benmineraltettheten ved 6 og 12 måneder mellom intervensjons- og kontrollgruppe, presentert med forskjell (95 % konfidensintervall) og p-verdi. Justert for alder, KMI, menopausal status, samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.	45

Figuroversikt

Figur 1. Forekomst, dødelighet og fem års overlevelse over tid (Kreftregisteret, 2016)	17
Figur 2. Forekomst av brystkreft i Norge over tid per antall tilfeller per 100.00. (Kreftregisteret, 2015).....	18
Figur 3. Brystets anatomi (Foundation, 2018) http://www.abcf.org/think-pink-education/breast-cancer-101/breast-anatomy	18
Figur 4. Remodulleringsprosessen, der osteoblaster er celler som bygger ben og osteoklaster bryter ned benet.....	26
Figur 5. Benmineraltettheten hos kvinner i ulike alder er basert på aktivitetshåndboken (Bahr, 2009).	28
Figur 6. DXA-skan. Sort firkant: den skannede pasienten. Mørke grønt felt: høy benmineraltetthet. Blått felt: normalverdier av benmineraltetthet og rødt felt: lav benmineraltetthet.....	28
Figur 7. En analyse av DXA-skann for korsrygg og hofter.	29
Figur 8. visuell fremstilling av normal ben og ben med osteoporose (T-score = <-2,5). Hentet fra: https://www.endocrineweb.com/professional/research-updates/osteoporosis/study-looks-low-bone-mineral-density-acute-ischemic-strok	31
Figur 9. Forløpet fra inklusjon til 12 mnd. n=antall (Da studien pågår vil disse tallene kunne justeres)	38
Figur 10. Viser hvordan pasienten ble plassert på skanningsbenken under DXA-skan	40
Figur 11. Endring (95 % KI) i benmineraltettheten i hele kroppen fra før operasjon til 12 måneder postoperativt, for hele utvalget (n=161). Justert for alder, KMI, menopausal status samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.	43
Figur 12. Endring (95 % KI) i benmineraltettheten i korsryggen (L1-L4) fra før operasjon til 12 måneder postoperativt, for hele utvalget (n=161). Justert for alder, KMI, menopausal status samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.	44
Figur 13. Endring (95 % KI) i benmineraltettheten i venstre hofter fra før operasjon til 12 måneder postoperativt, for hele utvalget (n=161). Justert for alder, KMI, menopausal status samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.	44

Forkortelser

DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
FA	Fysisk aktivitet
Hb	Hemoglobin
KMI	Kroppsmasse indeks (kg/m ²)
SERM	Selektive østrogen reseptor modulator
DNA	Genmateriale
DCIS	ductal carcinoma in situ
LCIS	lobulært carcinoma in situ

Begrepsavklaringer

Adjuvant behandling: Tilleggsbehandling etter operasjon. Dette inkluderer stråling og mulig systemisk behandling som antihormonell behandling og/eller kjemoterapi/antistoff.

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

Fysisk form: I denne oppgaven blir fysisk form definert gjennom maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks})

Kurativ behandling: Behandling som fjerner brystkreften der målet er å bli helt frisk.

Neoadjuvant behandling: Behandling som gis før operasjon om brystkreftsvulsten er over 50 mm i største diameter, T3.

Palliativ behandling: Når kurativ behandling ikke lenger er mulig og målet er å lindre ubehag og/eller symptomer og ikke kurerer.

Premenopausal: Kvinner som ikke er postmenopausale.

Postmenopausal: Kvinner regnes som postmenopausale hvis menstruasjonen har vært borte i over 12 måneder eller de er over 55 år.

TNM-klassifisering: Klassifisering ved diagnostidspunktet som gir uttrykk for hvor stor svulsten er. T= tumor størrelse i cm, N= spredning/ikkespredning til lymfeknuter, og M= Fjernmetastaser/ikke fjernmetastaser til andre organer.

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

Styrketrening: Trening for å øke den maksimale kraften eller dreiemomentet en muskel-/musklegruppe kan skape ved en spesifikk eller forutbestemt hastighet (Bamman, 2000; Raastad, 2010).

Innhold

Sammendrag	4
Abstract	5
Forord	6
Tabelloversikt	7
Figuroversikt	8
Forkortelser	9
Begrepsavklaringer	10
Innhold	11
1. Introduksjon	13
1.1 Problemstilling.....	14
2. Teori: Brystkreft, Benmineraltetthet og Fysisk aktivitet	16
2.1 Brystkreft	16
2.1.1 Forekomst av brystkreft	16
2.1.2 Brystets anatomi og fysiologi.....	18
2.1.3 Hva er brystkreft?.....	19
2.1.4 Risikofaktorer.....	21
2.1.5 Behandling av brystkreft.....	22
2.1.6 Adjuvant behandling	23
2.2 Benmineraltetthet	25
2.2.1 Hva er benmineraltetthet	25
2.2.2 Risikofaktor for benmineraltetthet	29
2.2.3 Behandling	30
2.2.4 Osteoporose	31
2.3 Fysisk aktivitet	32
2.3.1 Fysisk aktivitet og benmineraltetthet	32
2.3.2 Fysiologisk effekt av fysisk aktivitet på skjelettet.	33
2.3.3 Fysisk aktivitet og brystkreft.....	34
3. Material og metode	36
3.1 Studiedesign	36
3.2 Utvalg.....	37

3.3	Treningsintervensjonen	38
3.4	Testprosedyrer – Målemetoder	39
3.4.1	Benmineraltetthetsmåling.....	39
3.4.2	Statistiske analyser	40
3.4.3	Etikk	41
4.	Resultater.....	42
4.1	Utvalg.....	42
4.1.1	Benmineraltetthet – preoperativt.....	42
4.2	Endringer i benmineraltetthet for hele utvalget.....	43
4.3	Forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen	45
4.4	Endringer i benmineraltetthet relatert til adjuvant behandling.....	46
4.4.1	Kjemoterapi.....	46
4.4.2	Endokrin behandling	47
5.	Diskusjon	49
5.1	Populasjonen.....	49
5.1.1	Representativitet.....	49
5.1.2	Utvalget	49
5.2	Metode	50
5.2.1	Studiedesign	50
5.2.2	Treningsintervensjonen	51
5.2.3	DXA-skann.....	51
5.2.4	Brystkreftbehandling.....	52
5.2.5	Behandling av data	52
5.3	Diskusjon av resultatene	53
5.3.1	Benmineraltetthet ved baseline	53
5.3.2	Endringer i benmineraltettheten for hele utvalget.....	53
5.3.3	Forskjeller i BMD mellom intervensjon- og kontrollgruppen	54
5.3.4	Forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen for ulike adjuvante behandlinger	56
5.4	Styrker og svakheter ved studiet.....	59
5.4.1	Styrker	59
5.4.2	Svakheter	60
6.	Konklusjon.....	61
6.1	Videre forskning	61
7.	Vedlegg	62
8.	Referanser	63

1. Introduksjon

Brystkreft er den vanligste krefttypen for kvinner i Norge og internasjonalt og utgjør nå årlig 22 % av antall nye krefttilfeller blant kvinnene i Norge (Kreftregisteret, 2016). Selv om kvinner yngre enn 30 år også kan få brystkreft, så er brystkreft vanligst i alderen 50-69 år (Kreftregisteret, 2015), og median alder ved diagnose er 62 år. Antall nye brystkrefttilfeller per 100 000 viser fortsatt en kontinuerlig økning selv om det nå er en mindre økning i insidensrate. Det var en økning på 7 % fra 2007-11 til 2012-16 (Kreftregisteret, 2016) med 123,8 nye brystkreft tilfeller per 100 000 i den siste perioden. Insidensrate for resten av verden var i samme perioden på 81,3 nye brystkreft tilfeller per 100 000 (Kreftregisteret, 2015). Moderne brystkreftbehandling bestemmes ut ifra egenskaper hos pasienten og brystkreftsvulsten, og involverer i dag kirurgi, cellegift, stråling, antihormonell terapi og annen medikamentell behandling (eks anti-vekst faktor). Moderne brystkreftbehandling er derfor ofte krevende og varer over flere år (opptil 10 år). Nyttien av bedre og tidligere diagnostikk og moderne brystkreftbehandling har vist seg ved en betydelig bedret brystkreftoverlevelse. Fem års overlevelse i perioden 2011-15 var 89 %, mens i perioden 1976-80 var den 71 %. Vi hadde i perioden 2011-15 en 10 år overlevelse på 81 %, mens 15 år overlevelse var på 76 % (Kreftregisteret, 2015).

Moderne brystkreftbehandling oppgis derimot av mange pasienter å være krevende og mange brystkreftpasienter og brystkreftoverlevende klager over økende generell tretthet, redusert evne til å være i fysisk aktivitet og ben og leddsmerter er vanlige plager. Vi har dessverre manglende kunnskap om betydningen moderne brystkreftbehandling har på beinmineraltetthet. Menneskekroppen er skapt for bevegelse i form av fysisk aktivitet og fysisk aktivitet er relatert til muskelmasse og benmineraltetthet (Bahr, 2009).

Benmineraltetthet er et mål på beinstyrke (Khan, 2001). Har du en høy benmineraltetthet, så har du et sterkere skjelett enn ved lav benmineraltetthet dermed mindre sannsynlighet for å få brudd. Skjelettets benmineraltetthet bygges opp gjennom puberteten og når som regel sin peak ved ca. 30 årene (Eva Ljunggren Ribom, 2009). Deretter reduseres benmineraltettheten med alder, spesielt så skjer det en reduksjon hos postmenopausale kvinner. Derfor er det viktig å ha et godt utgangspunkt, med en solid ”peak bone mass” for å unngå lav benmineraltetthet senere i livet. Høyere

benmineralitetthet gir sterkere skjelett og mindre sjanse for benbrudd og plager hos eldre (Consensus, 1993; Eva Ljunggren Ribom, 20009; Khan, 2001)

Studier viser at fysisk aktivitet kan redusere aldersrelatert reduksjon i benmineralitetthet, samt at benmineralitettheten kan styrkes hos postmenopausale kvinner med hard progressiv styrketrening (Eva Ljunggren Ribom, 20009; Warming, Hassager, & Christiansen, 2002). Det finnes noen få og relativt små randomiserte kliniske intervensjonsstudier med fysisk aktivitet som intervensjon blant brystkreftpasienter, men det vites derimot ikke om studier som har målt benmineralitetthet før kirurgi og under adjuvant behandling. De publiserte har inkludert pasientene langt ut i forløpet av brystkreftbehandlingen, og da mer enn 12 mnd etter gjennomført primær brystkreftbehandling, dvs at det er over et år siden pasientene gjennomgikk kirurgi, cellegift og/eller postoperativ strålebehandling (Chen et al., 2005; Irwin et al., 2009; Schwartz, Winters-Stone, & Gallucci, 2007; Waltman et al., 2010; Winters-Stone et al., 2011).

Hensikten med denne studien er å undersøke om fysisk aktivitet i kombinasjon med moderne brystkreftbehandling påvirker benmineralitettheten hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter målt før kirurgi og postoperativt ved 6 og 12 mnd, som er under og etter adjuvant brystkreftbehandling.

1.1 Problemstilling

- Er det en nedgang i beinmineralitetthet hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter, målt før kirurgi samelignet med målinger ved 6 og 12 måneder etter kirurgi og under adjuvant behandling?
- Vil en treningsintervensjon med fysisk aktivitet over 12 måneder motvirke en eventuell reduksjon i benmineralitettheten hos brystkreftpasienter som gjennomgår kirurgi og får adjuvant behandling?
- Vil effekten av trening på benmineralitettheten variere ut i fra type adjuvant brystkreftbehandling?

2. Teori: Brystkreft, Benmineraltetthet og Fysisk aktivitet

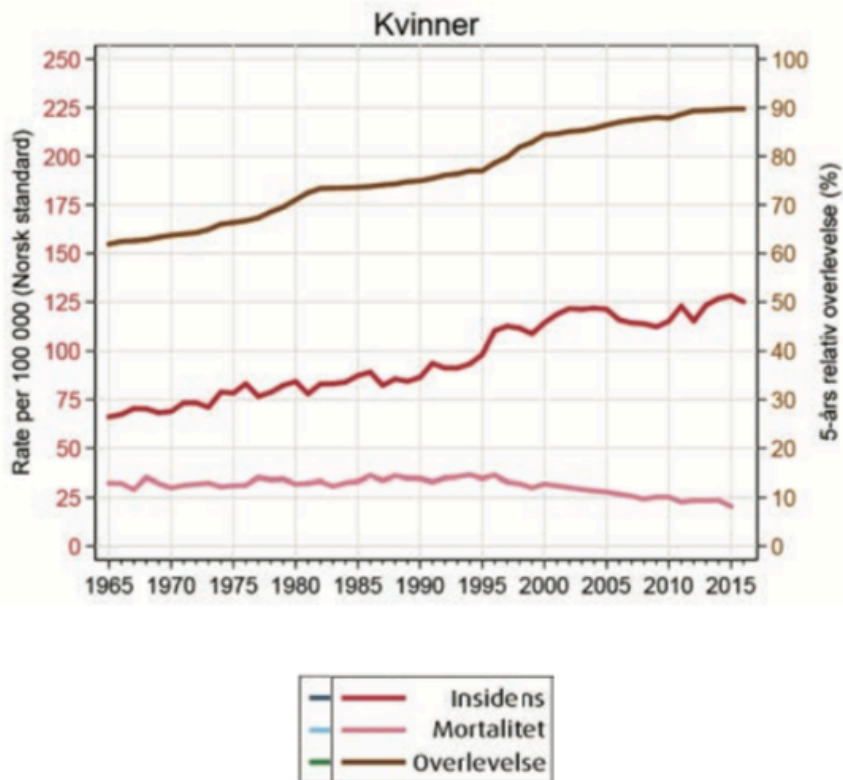
Denne masteroppgaven er sammensatt av tre ulike fagfelt, brystkreft, benmineraltetthet og fysisk aktivitet og dens effekt på benmineraltetthet. Det ble derfor naturlig å dele teorikapitlet inn i de samme tre delene. Den første delen omhandler brystkreft med forekomst, risikofaktorer og behandling, samt hvordan behandling kan påvirke benmineraltettheten. Deretter kommer del to som omhandler skjelettets struktur og funksjon, samt generell fysiologi. Tilslutt kommer delen som omhandler fysisk aktivitet og dens rolle i forbindelse med benmineraltettheten.

2.1 Brystkreft

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge og internasjonalt. Brystkreft er kjennetegnet ved at en ondartet svulst oppstår i brystvevet. Årsakene er mange og sammensatte, men nyere forskning kan vise til en rekke faktorer som kan øke eller redusere risikoen for å få brystkreft (Kreftlex, 2017; Kreftregisteret, 2016; oncolex, 2017).

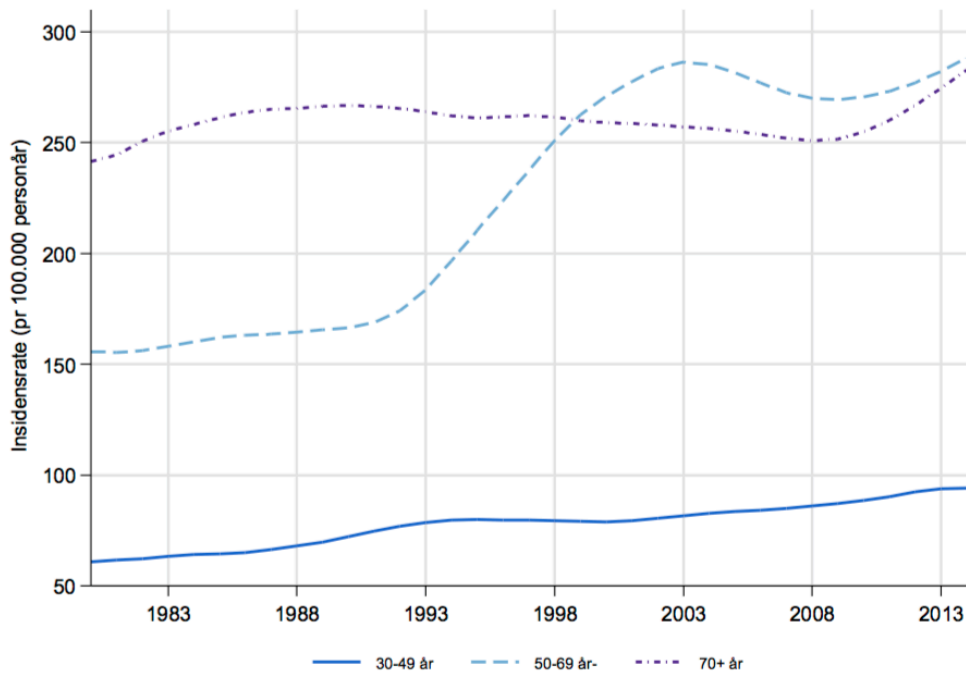
2.1.1 Forekomst av brystkreft

Antallet nye krefttilfeller i verden har vist en kontinuerlig økning de siste 50 årene i Norge så vel som i andre land. I Norge og i Sverige har vi observert en økning med hele 80% i løpet av de siste 50 årene (Kreftregisteret, 2015). Svært få menn får brystkreft, men brystkreft er den vanligste krefttypen hos kvinner og 3371 kvinner fikk diagnosen brystkreft i 2016 (Kreftregisteret, 2016). I perioden 1957-1961 var insidensen: 61,1 pr. 100.000 mot 123,8 pr. 100.000 i perioden 2012-2016 i Norge. Hver 10-11 norske kvinne kan i dag forvente å få brystkreft (Kreftregisteret, 2016). Figur 1 viser hvordan insidensraten har økt, mens dødeligheten er betydelig bedret (Kreftregisteret, 2016).



Figur 1. Forekomst, dødelighet og fem års overlevelse over tid (Kreftregisteret, 2016)

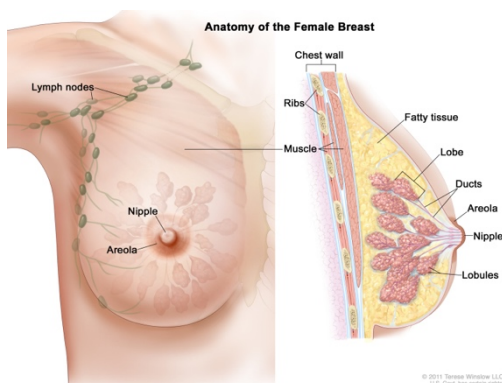
Økningen i antall nye brystkrefttilfeller/100 000 kan delvis forklares ved økning i levealder, da brystkreft er en kreftsykdom hvor sannsynligheten for å rammes øker med økende alder. Vi ser derimot en jevn økning i insidensen av brystkreft i yngre aldersgrupper (30-49 år) som vist i figur 2. Med unntak av en liten økning de siste 5 årene har forekomsten av brystkreft vært tilnærmet stabil for aldergruppen 70+. I motsetningen til aldergruppen 30-49 år har aldergruppen 50-69 år en mer markant økning. Denne økningen starter ved ca. år 1992 og flater ut i 2004. Denne økningen kan kun delvis forklares med mammografi-screeningen som ble innført i Norge på 1990 tallet, og som nå tilbyr alle kvinner mellom alderen 50-69 mammografi annet hvert år. Det å oppdage brystkreft på et tidligere stadium bedrer sjansen for effektiv behandling og gir dermed økt overlevelse (Helsedirektoratet, 2017). I tillegg til en økning i insidensen ser vi at 5 års relativ overlevelse har steget fra 60 % i 1965 til 90 % i 2016 (kreftregisteret, 2017). Det er derfor en reell økning av brystkreft i Norge så vel som i andre land uavhengig av alder og mammografiscreeningen. En slik økning tror man derfor skyldes ulike kjente og ukjente risikofaktorer (Kreftregisteret, 2016)



Figur 2. Forekomst av brystkreft i Norge over tid per antall tilfeller per 100.000. (Krefregisteret, 2015)

2.1.2 Brystets anatomi og fysiologi

Brystene er plassert på fremre brystvegg og brer seg fra kanten av brystbenet og nesten ut til armhulens midtlinje. Brystet består av fettvev, bindevev og kjertelvev. Kjertelvevet består av brystkjertler som igjen består av over 15 enkeltkjertler. Enkeltkjertlene ender i melkeganger som går mot overflaten av brystvortene og er omgitt av sammentrekkbare myoepitelceller. Det kvinnelige kjønnshormonet østrogen stimulerer vekst av melkegangene og progesteron stimulerer til utvikling av epitelet til brystkjertlene (Sand, Haug, & Sjaastad, 2014).



Figur 3. Brystets anatomi (Foundation, 2018) <http://www.abc.org/think-pink-education/breast-cancer-101/breast-anatomy>

2.1.3 Hva er brystkreft?

Brystkreft utvikles i et samspill mellom genetikk, miljø og levevaner der sammensatte biologiske mekanismer påvirker hverandre (Adami, Hunter, & Trichopoulos, 2008). Hver enkelt celle inneholder DNA og når nye celler dannes via celledeling kopieres dette. Dersom en normal celle skal utvikle seg til en kreftcelle kan dette skje ved at det under kopieringen kan forekomme feil, mutasjoner. Mutasjoner i de delene av genet som har med cellens vekstregulering å gjøre, kan resultere i at cellen deler seg ukontrollert og raskere enn den skal. Denne opphopningen av celler danner svulster, som kan være enten godartet eller ondartet. Godartede er de svulstene som ikke trenger inn omkringliggende vev, mens ondartet svulster trenger inn i omkringliggende vev eller spres videre til andre deler av kroppen. Kreftcellen kan gjennom ukontrollert celledeling vokse seg gjennom karvegger og inn i blodårer og lymfekar. Inne i blodårene eller lymfekarene kan en kreftcelle løsne fra den primære kreftsvulsten og føres videre gjennom blodårene eller lymfesystemet og spre seg til andre deler av kroppen og danne nye svulster, sekundære svulster (Sand et al., 2014). Tiden det tar fra en normal celle forandrer seg fra en godartet celle til en ondartet celle kan ta alt fra måneder til flere år, og ofte går en slik prosess gjennom ulike forstadier (Adami et al., 2008). Overgangen mellom disse stadiene er glidende. Forstadiene i et bryst dels inn i fire ulike grupper; epitelhyperplasi uten atypi, epitelhyperplasi med atypi, lobulært carinoma in situ (LCIS) og ductal carinoma in situ (DCIS). LCIS og DCIS er de mest aggressive formene av forstadieforandringene, der melkegangsystemet er fullt av unormale celler, men ingen har tatt seg gjennom membranen. Når gangceller bryter seg igjennom basalmembranen og ut i det omkringliggende vevet blir det unormale vevet definert som kreft (Adami et al., 2008).

Den vanligste måten brystkreft oppdages på er ved at kvinnen selv kjenner en kul i brystet eller opp mot armhulen. Andre kjennetegn kan være, sekret som er blank, blodtilblandet fra brystvorten, sår/eksem-lignende på huden over brystet, hud- og papilleinndragninger eller en papille som peker i en annen retning, hudmisfarging, eksem-lignende forandringer, hudfoldtykkelse/appelsinhud av uklar etiologi. Brystkreft hos unge kvinner er svært sjeldent. Forandringer i brystene hos kvinner under 35 år oppfattes ofte som nyoppståtte kuler eller klumper. Disse varierer ofte med menstruasjonssyklus, og forandringene forsvinner ofte spontant. Det kan derfor være

grunn til å se an situasjonen 1–2 måneder/menstruasjonssyklus hos disse unge kvinnene (A. M. Reitan, 2017; Helsedirektoratet, 2017).

Brystkreft blir klassifisert som heterogen dvs. sammensatt fordi brystkreft er ikke bare en type sykdom, men har mange undertyper. Det er de forskjellige egenskapene til en brystkreftsvulst som gjør at vi sier at brystkreft er en heterogen sykdom og dette har resultert i at vi deler opp brystkreft i mange undergrupper som i dag blant annet er svært viktig for valg av behandling. Denne heterogeniteten skyldes blant annet de store forskjellene i evnen til å vokse og gi spredning, og man kan til en viss grad skreddersy brystkreftbehandlingen tilpasset egenskaper hos pasienten og egenskaper til brystkreftsvulsten. Behandling varierer derfor både i type, sammensetning av forskjellige typer, varighet og oppfølging, og det såkalte TNM-klassifikasjonssystemet er med på å bestemme (Helsedirektoratet, 2017). T (tumor) beskriver størrelsen av tumor og deles inn i tre kategorier som igjen har underkategorier:

T1 – Tumor ≤ 2 cm

T2 – Tumor $> 2 \leq 5$ cm

T3 - Tumor > 5 cm

N (node) forteller om det er spredning til lymfeknuter, der N0 er ingen spredning. N1 og N2 uttrykker tegn til spredning, men skiller mellom bevegelige lymfeknuter (N1) og ikke bevegelige lymfeknuter (N2) (igjen underkategorier). M (metastase) beskriver om det forekommer fjerne metastaser til andre organer, der M0 uttrykker ingen fjerne metastase og M1 fjerne metastase påvist. Denne klassifikasjonen ligger til grunn for stadielinndelingen som benyttes for å bestemme den adjuvante behandlingen. TNM-klassifikasjonen beskriver hvor utbredt sykdommen er det tidspunktet den påvises, og klassifiseringen skjer ved histologisk undersøkning (kreftregisteret, 2017). All kreft, inkludert brystkreft påvises og bestemmes ut fra vevsprøve og histologisk undersøkelse.

Stadieinndeling

Primært operabel kreft

Stadiet I	T1N0M0
Stadiet II	T0-2N1M0
	T2N0M0

Primært inoperabel kreft

Stadiet II	T3N0M0
Stadiet III	T0-2N2M0

En pasient med brystkreftstadium I kan bli klassifisert for eksempel som T1N0M0. Dette forteller oss at pasientens tumor er < 2 cm, ingen spredning til lymfeknuter og ingen fjernmetastasering. Brystkreft kan spre seg via lymfesystemet og blodåresystemet. Det vanligste er at kreftceller vokser seg inn i lymfekar og sprer seg til nærliggende lymfeknuter som avhenger av hvor modersvulsten er plassert. Spredning via blods systemet (hematogen spredning) kan føre til spredning til skjelettet, lunger, lever og andre organer som hjerne eller hud. Vi påviser i Norge i dag brystkreft når svulsten er mindre enn tidligere og indre lokal og generell spredning (lavere stadium- Stad I/II), og ca 60 % av de som får påvist brystkreft har ikke spredning utenfor brystet (kreftregisteret, 2017). Vi deler spredning av brystkreft inn i fjernspredning og lokoregionale spredning, der lokoregional metastaser kan helbredes (Kreftregisteret, 2016). Det vanligste er lokoregional spredning ved at tumorcellen kan vokse seg inn i lymfeknuter, og deretter inn i lymfekar og metastasere til regionale lymfeknuter. Spredning gjennom lymfeknuten (lymfogen spredning) gjelder ca. 12 % (Kreftregisteret, 2015). Fjernmetastaser kan oppstå ved at kreftceller metastaserer gjennom blodbanen til skjelettet, lunger, lever og andre organer (kreftregisteret, 2017).

2.1.4 Risikofaktorer

Kjønn er den viktigste risikofaktorene for brystkreft og i 2016 var det 3636 kvinner som fikk brystkreft og 36 menn. Man regner med at 5-10 % av brystkrefttilfellene skyldes arv. De mest kjente risikofaktorer er relatert til nivåer av de kvinnelige kjønnshormonene som østrogen og progesteron, som f.eks tidlig alder ved menarche og sen overgangsalder (kumulative nivåer av østrogen), inntak av hormoner (hormontiskudd). I tillegg lang tid i sårbar fase; et bryst er først ferdig utviklet ved gjennomgått graviditet, og sen førstegangs fødsel er en risiko for utvikling av brystkreft.

Sen førstegangsfødsel vil si etter fylte 25-30 år. Andre risikofaktorer inkludert atypisk hyperlasi, ioniserende stråling, overvekt i postmenopausale år og alkohol inntak (A. M. Reitan, 2017). En viktig risikofaktor for brystkreft er nivået av hormonene østrogen og progesteron. Fysisk aktivitet kan redusere nivået av østrogen i hver menstruasjonssyklus samt at fysisk aktivitet reduserer fedme hos postmenopausale kvinner. Fysisk inaktivitet regnes nå som en risikofaktor for brystkreft og 4 timer med fysisk aktivitet over 6 met per uke gir en redusert risiko med 30-50 % hos postmenopausale kvinner (Bernstein et al., 2005; Thune, Brenn, Lund, & Gaard, 1997)

2.1.5 Behandling av brystkreft

Moderne kurerende brystkreftbehandling er sammensatt og inkluderer en rekke ulike behandlingstyper som kirurgi, kjemoterapi, stråling og hormonell behandling og tar for enkelte flere år (A. M. Reitan, 2017; Kreftlex; Kreftregisteret, 2016; oncolex, 2017).

Helsedirektoratet har opparbeidet et system (pakkeforløp) som skal bidra til effektivitet fra brystkreften blir påvist til behandlingen starter. Dette pakkeforløpet bidrar til å unngå forsinkelser og øke samarbeidet mellom aktørene i behandlingsforløpet. Fra legen mistenker at pasienten har brystkreft til eventuell operasjon skal ta maks 13 dager. Svulsten blir diagnostisert gjennom en undersøkelse der en skanner brystet for svulster kalt mammografi (Helsedirektoratet, 2017).

Kirurgi

Før kirurgi gjøres det en undersøkelse av vaktpostlymfeknuten. Denne lymfeknuten er den første som mottar lymfe fra der brystkreftsvulsten sitter (A. M. Reitan, 2017). Om vaktpostlymfeknuten er frisk er sannsynligheten for spredning til armhulen liten. Om kreftsvulsten oppdages før den har rukket å metastasere blir pasienten helbredet om hele svulsten kan bli fjernet gjennom kirurgi (Sand et al., 2014). Målet med kirurgi er å få fjernet svulsten slik at en oppnår lokal kontroll. Det finnes to forskjellige metoder når det gjelder brystkreft, enten kan hele brystet bli fjernet (mastektomi) eller kun tumoren, kalt brystbevarende operasjon (BCT) (helsedirektoratet (Johannesen, Klepp, Berge, Brenhovd, & Angelsen, 2009). Man tilstreber i dag brystbevarende kirurgi der det er mulig. Overlevelse for unge kvinner er lik uavhengig av type kirurgi (mastektomi eller BCT) (Kroman et al., 2004; Veronesi et al., 2002). I enkelte tilfeller blir pasient utsatt for preoperativbehandling, om kreftsvulsten er stor, dette for å minke svulsten ved hjelp

av cellegift eller bestråling (kreftleks, 2016). Som regel skjer dette om primærtumor blir kategorisert til stadium T3-T4 (>5cm) (Helsedirektoratet, 2017).

Et kirurgisk inngrep i form av mastektomi, brystbevarende kirurgi eller rekonstruksjons kirurgi kan gi plager hos pasienten. Større eller mindre plager som oppfattes som smerte eller reduksjon i brystveggenes optimale bevegelse. Dette kan redusere pasienten hverdagsaktivitet i en kortere eller lengre periode (Runowicz et al., 2016).

2.1.6 Adjuvant behandling

Brystkreftpasienter som har gjennomgått kirurgi får som oftest en tilleggsbehandling (A. M. Reitan, 2017; Helsedirektoratet, 2017; oncolex, 2017)

Strålebehandling

Strålebehandling gis for å drepe eventuelle brystkreftceller og forstadier til brystkreftceller, som ikke er fjernet eller kan ikke fjernes med kirurgi. Stråling gis mot brystet armhulen og i lymfeområder som svulsten avleder til dersom påvist lokal spredning til lymfeknuter. Under strålebehandlingen blir behandlingsområdet utsatt for ioniserende stråling som skader cellenes DNA, som igjen fører til at celledeling ikke lenger er mulig eller at cellene dør. Celler som er i delefasen er lettere utsatt for denne radioaktive strålingen. Riktig dose av radioaktiv stråling kan derfor virke selekterende på hovedsakelig kreftceller utelukkende fordi de er i delefasen hyppigere enn vanlige celler (Helsedirektoratet, 2017; Sand et al., 2014). Stråling har vist seg å kunne kombineres med brystbevarende kirurgi samtidig som det har redusert sjansen for tilbakefall og det har bedret brystkreftoverlevelsen (Helsedirektoratet, 2017).

Under stråling ser det ut til at det er det lite eller ingen ting som blir assosiert med benmineraltettheten, men kan ha bivirkninger som kan ofte påvirke brystkreftpasienten til å bli mer fysisk inaktiv. Under stråling kan pasienten kan oppleve tretthet, nummenhet/svakhet i overekstremiteten, kan få akutt rødhet/strålereaksjon i strålefeltet samt senkomplikasjoner som lymfødem (Runowicz et al., 2016).

Cellegift

Cellegift også kalt cytostatika eller kjemoterapi er systemiske medikamenter som brukes hos brystkreftpasienter for å svekke og drepe forstadier og eventuelle kreftceller

som ikke er blitt fjernet ved kirurgi (A. M. Reitan, 2017; Kreftregisteret, 2016). Cellegift kan bli brukt som en preoperasjons behandling for å gjøre svulsten mindre og lettere å fjerne kirurgisk. Cellegift ved brystkreft kan også ha som formål å helbrede en pasient eller drepe kreftceller eller forstadier som kan være systemisk (blod/lymfe etc). I tillegg kan cellegift bidra til å stabilisere sykdommen slik at man kan leve i mange år etter at man har eventuelt har fått spredning (A. M. Reitan, 2017; Kreftregisteret, 2016). Behandlingen skjer vanligvis intravenøst eller i pille form og transporteres gjennom blodbanen (A. M. Reitan, 2017; oncolex, 2017). Gjennom blodbanen kan cellegiften nå rundt i nesten alle kroppens celler og angriper cellens genmateriale (DNA) og skader det eller hindre nydannelse. All cellegift som brukes i behandlingen virker også på normale/friske celler, men de er flinkere til å reparere DNA-skadene i tillegg til at de normaliserer seg raskt mellom hver dose av cellegiften (A. M. Reitan, 2017).

Moderne cellegift kan gi en rekke bivirkninger som f.eks tretthet, fysisk inaktivitet endret stoffsamsetning med vektøkning som resultat og nevropati (Runowicz et al., 2016). I tillegg kan kjemoterapi hos premenopausale kvinner forårsake reduksjon av nivåer på de kvinnelige kjønnshormoner ved nedsatt funksjon av eggstokkene og derfor gi amenoré (manglende menstruasjon). Nedsatt produksjon av kjønnshormonene (østrogen og progesteron) kan ved siden av gi tidligere overgangsalder og derfor forårsake fall i benmineraltetthet (Vehmanen, Elomaa, Blomqvist, & Saarto, 2006). Risikoen for en for tidlig amenore induisert av kjemoterapi er som forventet relatert til alder, jo nærmere menopausal alder (50-52 år) jo større risiko. Gjennomsnittlig alder for de som utviklet amenore var 46 år ved start av kjemoterapi, definert som 6 mnd uten menstruasjon, mens gjennomsnittlig alder for de som foresatte å menstruere var 37 år. I dette studie ble amenore definert som 6 mnd uten menstruasjon (Vehmanen et al., 2006).

Antihormonell behandling

Østrogen er vekststimulerende, og ca. 80 % av alle brystkreftsvulster er nå hormonfølsomme. Det finnes overordnet to forskjellige måter å redusere østrogenets påvirkning ved hormonfølsomme svulster. Det eldste medikamentet er tamoxifen, som hindrer virkningen av østrogen ved å binde seg til østrogenreseptorer i brystkreftcellen. Dermed blokker tamoxifen for østrogenets mulighet til å stimulere til vekst (A. M. Reitan, 2017). De vanligste bivirkningene ved bruk av tamoxifen er hetetokter, tynnere

slimhinner, tørrhet i øyne og muskelsmerter, men også osteopeni har vært observert (Runowicz et al., 2016). I en kohortstudie studerte man bivirkninger hos brystkreftpasienter ved bruk av tamoxifen. Pasientene i den hormonreseptor positive gruppen fikk tamoxifen og ble sammenlignet med den hormonreseptor negative gruppen (kontrollgruppe). Pasienter med hormonreseptor positiv brystkreft hadde etter 3 år en nedgang i benmineralitet på -4,6 % i motsetning til kontrollgruppen med +0,6 %. Derimot så det ut som at tamoxifen kan gi en beskyttende effekt hos pasienter som hadde utviklet amenore ved 3 års kontrollen (tamoxifen gruppen -6,8% og kontroll -9,5 % i korsrygg, L1-L4). Altså større reduksjon i benmineralitet ved amenore, men redusert nedgang i gruppen med bruk av tamoxifen (Vehmanen et al., 2006).

Den andre typen av antiøstrogen er de såkalte aromatasehemmer som hindrer produksjon av aromatase et enzym som omdanner androgen til østrogen (Berg, 2009), (Klepp, 2009). Aromatasehemmere gis til pasienter som har passert overgangsalderen, postmenopausale kvinner og til premenopausale kvinner hvor produksjonen av østrogen i eggstokkene hemmes (A. M. Reitan, 2017; NBCG, 2016). De viktigste bivirkningene ved bruk av aromatasehemmere er stivhet og smerte i ledd og muskler, tynne vaginale slimhinner og andre symptomer på mangel av østrogen. I tillegg er aromatasehemmere kjent for å redusere benmineralitet og dermed gi økt risiko for osteopeni og osteoporose (A. M. Reitan, 2017; Runowicz et al., 2016).

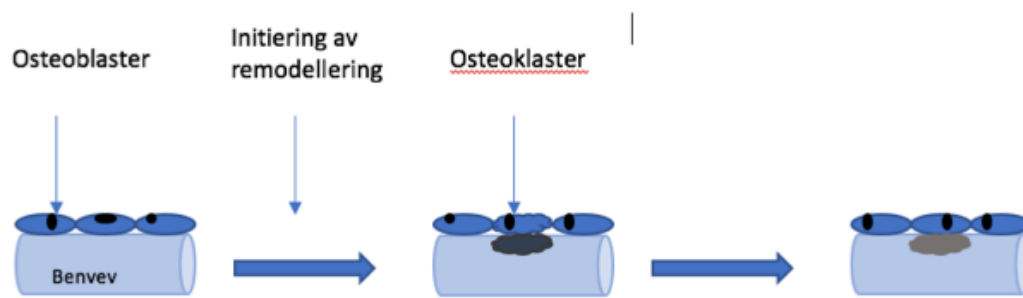
2.2 Benmineralitet

2.2.1 Hva er benmineralitet

Benmineralitet forteller oss hvor mange gram benmineraler som finnes per cm^2 . Dette er med på å bestemme hvor sterkt benet/skjelettet er.

Benet er et unikt vev i kroppen vår som har som hovedansvar å "reise" kroppen, samt støtte oppom belastninger som blir pålagt det. Den enkle oppgaven om å støtte oppom pålagt belastning krever at benet har enorm styrke og motstandskraft samtidig som det er lett, fleksibelt og tilpassningsdyktig. Benmineraliteten forteller oss noe om hvor mett skjelettet er på mineraler og er dermed med på å bestemme hvor sterkt benet er (Khan, 2001). Lav benmineralitet tilsier at benvevet er svakt og dermed mer utsatt for brudd.

Hvert år bidrar remodulering til å omsette 25 % av det trabekulære (indre) og 2-3 prosent av det kortikale beinet (ytterste skall). Benet/skjelettet er dynamisk og tilpasser seg krav som stilles f.eks fysisk aktivitet. Grunnen til at benvevet er dynamisk og tilpasningsdyktig er remoduleringen (se figur 5). Denne prosessen innebærer at osteoklaster (bennedbrytende celle) fortærer bein fra overflaten, mens osteoblaster (benoppbyggende celle) erstatter det tapte benet med nytt benvev (Bahr, 2009; Dahl, Rinvik, & Dahl, 2007). Skjelettet er avhengig av balansen mellom nedbryterne osteoklaster og byggerne osteoblaster (Hammar, 2009).



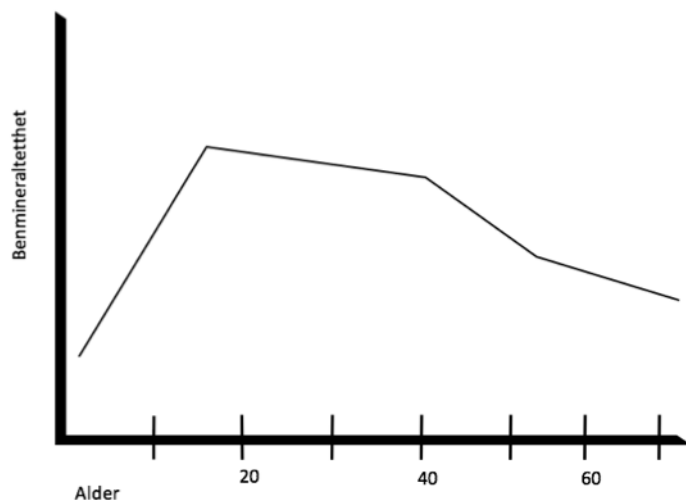
Figur 4. Remodulleringsprosessen, der osteoblaster er celler som bygger ben og osteoklaster bryter ned benet.

Osteoblaster begynner å skille ut enzymer som bryter ned umineraliserte benintercellulærsustanser på benvevsoverflaten. Osteoblastene fjerner seg når den umineraliserte intercellulærsustansen er fjernet, slik at osteoklastene kommer til og bryter ned det mineraliserte benvevet. Når benvevet blir brutt ned, blir det frigjort veksthemmende signalmolekyler som har ligget lagret i vevet og som stimulerer osteoblaster til å danne nytt bindevev (Sand et al., 2014). Under remodelleringen forblir en del osteoblaster inne i beinmatriks og kalles da osteocytter. Disse kommuniserer med hverandre og med celler på benoverflaten via lange celleutløpere som danner et nettverk av små kanaler. Osteocytter har trolig stor betydning for å motta og overføre signaler fra en mekanisk belastning av skjelettet slik at ny modulering kan starte i det belastede området (Bahr, 2009).

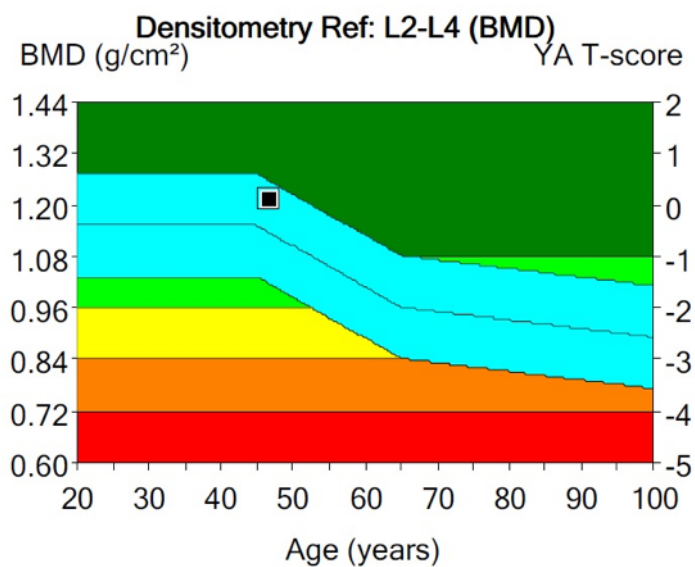
Det er flere signalmolekyler som har betydning for de ulike fasene i prosessen, deriblant har vi parathyroide-hormonet (PTH) og vitamin-D-hormonet som ved å regulere

kalsiumbalansen påvirker remodelleringsprosessen. PTH og Vitamin-D-hormonet virker både på osteoklaster og osteoblaster i nedbrytingsfasen, mens kalsitonin hemmer osteoklasteraktiviteten og dermed også hemmer benvevsnedbrytningen. Et annet signalmolekyl er trolig østrogenets effekt på lillehjernen (Hammar, 2009). Mangel på østrogen er hovedårsaken til den benskjørheten vi ser hos mange kvinner etter klimakteriet (Dahl et al., 2007). Østrogen kan påvirke denne balansen mellom osteoblaster og osteoklaster, for når østrogen reduseres kan det bli en overvekt av osteoklaster (Hammar, 2009).

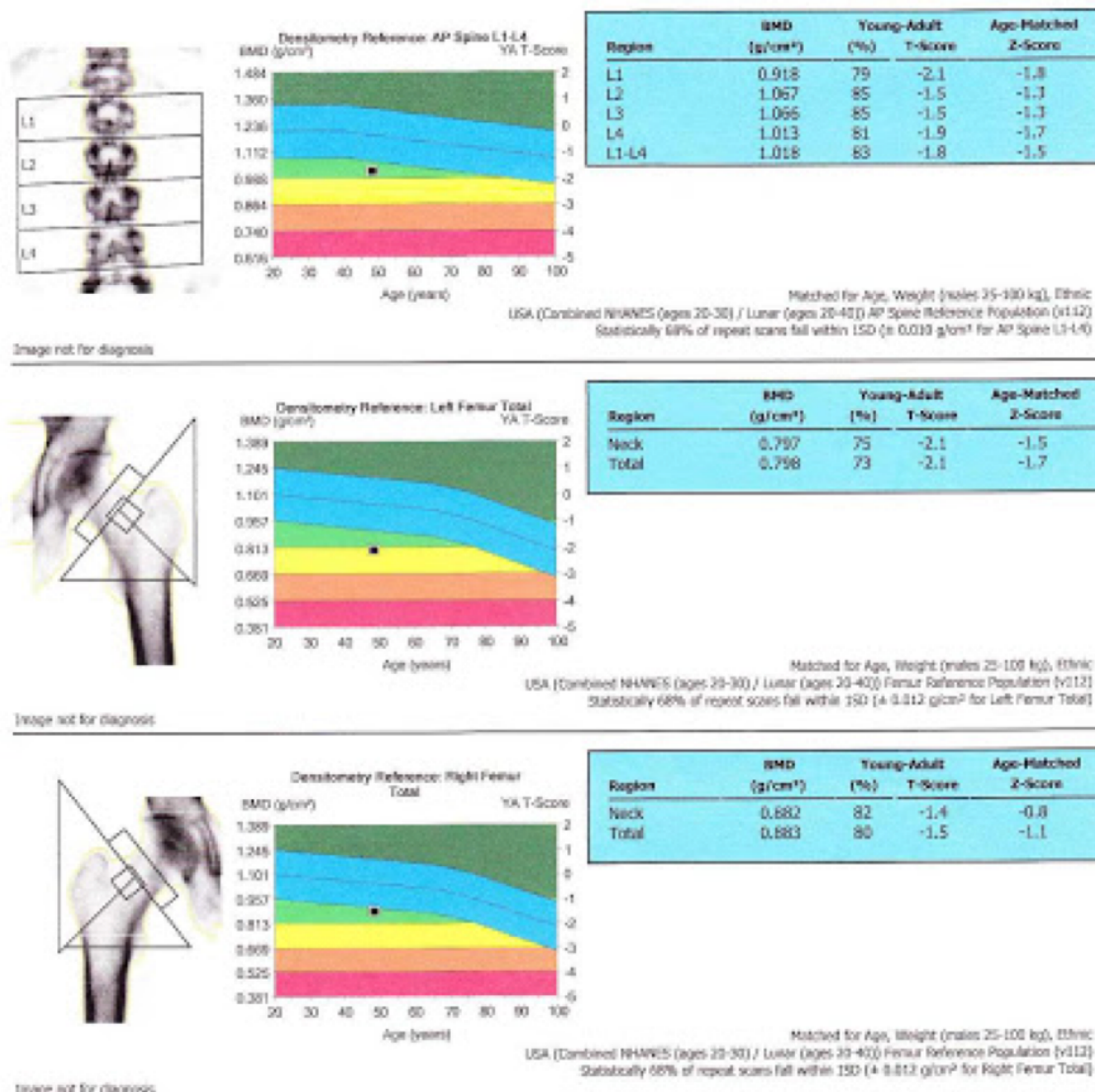
Alle får mindre benvev i skjelettet med årene. Hele 60% av veksten til benvev i skjelettet skjer før og under puberteten. Deretter er det remodelleringsprosessen som bestemmer mengden av benvev. Ettersom det gjennom remodelleringen blir brutt ned mere benmasse enn det som blir gjenoppbygget, kan dette vevs tapet, med alderen, føre til et så stort tap at knoklene ikke lenger tåler den belastningen det blir utsatt for. Ser en på det årlige bentapet hos postmenopausale kvinner har det en tendens til å være større enn det aldersbetingede tapet av benvev. Disse to faktorene er grunnen til at osteoporose er vanligere hos eldre kvinner enn hos menn. Det ser ut til at maksimal benmasse oppnås ved 20-30 års alder. Fra 20 års alder frem til menopausen skjer et langsomt tap av beinmasse (se figur 6). Derfor er det viktig å optimalisere benmineraltettheten hos yngre, slik at de har mye å ta av. Kosthold, hormonstatus, og vektbelastende aktivitet er de viktigste faktorene for å optimere (Bahr, 2009).



Figur 5. Benmineraltettheten hos kvinner i ulike alder er basert på aktivitetshåndboken (Bahr, 2009).



Figur 6. DXA-skan. Sort firkant: den skannede pasienten. Mørke grønt felt: høy benmineraltetthet. Blått felt: normalverdier av benmineraltetthet og rødt felt: lav benmineraltetthet.



Figur 7. En analyse av DXA-skann for korsrygg og hofte.

2.2.2 Risikofaktor for benmineraltetthet

Risikofaktorer for lav benmineraltetthet deles inn i to grupper - påvirkbare og ikke-påvirkbare risikofaktorer. De påvirkbare er risikofaktorer som røyking, fysisk inaktivitet, næringsmangel, lav vekt, nedsatt helse og sekundær osteoporose inkludert legemiddelbehandling. Risikofaktorene som ikke er påvirkbare er arv, høy alder, kjønn (høyest forekomst hos kvinner), tidlig menopausale, tidlige brudd og kroppslengde (Bahr, 2009).

2.2.3 Behandling

En reduksjon av benmineralitet kan behandles ved å påvirke levevaner ved å fysisk aktivitet. Kroppen har en unik evne til å tilpasse seg de kravene som stiller. For eksempel kan en anta at gjennom å øke mengden fysisk aktivitet se en parallell stigning i muskelmasse og styrken til skjelettet og studier viser at muskelstyrke korrelerer godt med beintetthet (Bahr, 2009; Dahl et al., 2007). Studier har til og med vist sammenheng mellom muskelmasse og beintetthet innenfor gitte kroppsdelene (Calbet, Moysi, Dorado, & Rodriguez, 1998; Haapasalo et al., 1998). Derfor kan vi delvis anta at redusert beintetthet forkommer ved redusert muskelstyrke, som f. eks en konsekvens av fysisk inaktivitet (Bahr, 2009; Dahl et al., 2007). Flere studier har også vist at muskelstyrke ikke bare korrelerer til beintetthet i det underliggende benet, men også til beintettheten i skjelettet for øvrig, uavhengig av den aktuelle muskelen. Dette støttes ved at effekten av mekanisk stimuli på beinvevet kan synes å være avhengig av det hormonelle og metabolske miljøet, som kan endre beincellenes følsomhet for mekanisk stimuli (Bahr, 2009).

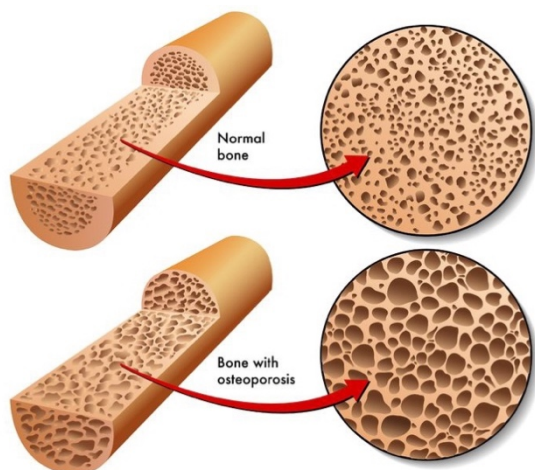
Redusert benmineralitet kan behandles farmakologisk og har da som formål å påvirke benmetabolismen. Målet er å redusere risikoen for brudd ved å redusere nedbrytingen eller stoppe reduksjonen av benmineralitet (S.-o. helsedirektoratet, 2005; Khan, 2001). Østrogen kan bli brukt til å øke kalsiumabsorpsjonen og ivareta benmineralitet, men kan øke risikoen for blant annet brystkreft (Khan, 2001). Derimot kan en benytte seg av selektive østrogenreseptor-modulatorer (SERM) som er designet slik at de gir tilnærmet lik effekt som østrogen, men uten den samme risikoen for brystkreft. SERM blokkerer effekten av østrogen på blant annet bryst og er derfor egnet å gi til blant annet brystkreftoverlevede. I tillegg til SERMs blir bisfosfonater brukt, disse binder seg til benoverflaten og hindrer osteoklastaktivitet (Khan, 2001). Postmenopausale kvinner med en T-score lavere enn -2,5 kan redusere risikoen for brudd med 50% ved hjelp av medikamenter (S.-o. helsedirektoratet, 2005). Disse medikamentene kan komme med bivirkninger som kramper i leggene, hettetokter, mage og tarmproblemer og kan øke sannsynligheten for blodpropp (Khan, 2001).

Farmakologisk behandling kan redusere tap av benmineralitet, men fysisk aktivitet er den eneste formen for behandling som reduserer tapet av benmineralitet i tillegg til å

reduere sannsynligheten for fall (Khan, 2001; Kohrt, Bloomfield, Little, Nelson, & Yingling, 2004).

2.2.4 Osteoporose

Lav bentetthet kan resultere i benskjørhet, også kalt osteoporose (se figur 8), som er en systemisk skjelettsykdom som kan medføre mikrostrukturelle svekkelser i beinvevet hvilket gjør det mindre sterkt og mer utsatt for brudd (Consensus, 1993; Eva Ljunggren Ribom, 2009; Khan, 2001). Forstadiet til osteoporose er osteopeni som er en tilstand som beskriver at ben i kroppen er tynnere enn normalt. Personer med osteopeni blir definert ut fra T-score mellom -1,0 og -2,5 (Organization, 2004). Benmineraltettheten måles ved hjelp av røntgenstråling, dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), og ifølge "World Health organization" (WHO) blir diagnosen benskjør stilt når benmineraltettheten er mer enn 2,5 standardavvik under gjennomsnittlig verdi for unge voksne i samme populasjon (Organization, 2004).



Figur 8. visuell fremstilling av normal ben og ben med osteoporose ($T\text{-score} = <-2,5$). Hentet fra: <https://www.endocrineweb.com/professional/research-updates/osteoporosis/study-looks-low-bone-mineral-density-acute-ischemic-strok>

Avhengig av årsaken til utvikling av osteoporose kan vi dele tilstanden inn i to ulike typer. Den ene er primær osteoporose som skyldes naturlig aldring, menopause og levestilningsfaktorer som fysisk inaktivitet, røyking og næringsmangel. Den andre typen er sekundær osteoporose som skyldes visse sykdommer og kan tilskrives behandling med bestemte legemidler (Bahr, 2009). Det antas at hver tredje kvinne i alderen 70-79 år har

osteoporose i hoftene. Norge har meget høy forekomst av osteoporotiske brudd sammenlignet med andre land. Beinmassen hos norske kvinner og menn er blant de laveste i Europa. Man har fortsatt ingen forklaring på hvorfor Norge er blant de land i verden med flest osteoporotiske brudd (S.-o. helsedirektoratet, 2005). Oslo har verdens høyeste hyppighet av hoftebrudd ifølge internasjonale publikasjoner (S.-o. helsedirektoratet, 2005) (St. meld. nr. 16 (2002-2003), 2003).

2.3 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet blir definert som enhver kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som gir en økning i energiforbruk utover hvilenivå (Caspersen et al., 1985). I tillegg må vi ta for oss begrepet *trening* som blir definert som en del av fysisk aktivitet, men som er en planlagt og strukturert handling som blir gjentatt med jevne mellomrom (Caspersen et al., 1985). De nasjonale og internasjonale retningslinjene fra helsedirektoratet anbefaler at voksne bør være fysisk aktive minst 150 minutter hver uke. Gjennomføres aktiviteten med høy intensitet, holder det med minst 75 min hver uke. Anbefalingene oppnås også ved en kombinasjon av fysisk aktivitet med høy, middels og lav intensitet. Samt kan aktiviteten deles oppi mindre økter med minst 10 minutters varighet. Fysisk aktivitet som styrker musklene bør gjennomføres minst to ganger i uken. I tillegg burde sedat tid reduseres og eventuelt lange perioder sedat burde stykkes opp med avbrekk med lett fysisk aktivitet. Økt dose gir økt respons inntil det doblete av anbefalingene (Bahr, 2009).

2.3.1 Fysisk aktivitet og benmineraltetthet

Lav benmineraltetthet kan sees i sammenheng med høyere risiko for frakturer. Frakturer skjer som oftest gjennom fall. Tap av benmineraltetthet kan behandles medisinsk i form av en østrogenbehandling, men dette kan medføre bivirkninger som større sannsynlighet for å utvikle blodpropp, humørendringer og kvalme (Hammar, 2009). Dessuten kan endring av livsstil i form av fysisk aktivitet både styrke skjelettet og øke muskelmasse. Den økte muskelmassen vil gjøre det lettere å ta seg imot eller hindre fall (Kohrt et al., 2004). Det er imidlertid diskutert hvilken form for fysisk aktivitet som styrker benmineraltettheten. Betydningen av aktiviteter som inneholder raske og varierte bevegelsesretninger og vektbærende belastninger ser ut til å gi størst effekt (Bahr, 2009).

Bentetthet er en ferskvare, det vil si at inaktivitet kan medføre reduksjon i benmineralitet. Effekten fysisk aktivitet har på benmineralitet kan sees etter 7-12 måneder (Eva Ljunggren Ribom, 2009). De viktigste faktorene som bestemmer benmineralitet er kosthold, hormonstatus og fysisk aktivitet (Eva Ljunggren Ribom, 2009). I alderen 30-50 år ser det ut som at vektbelastende aktivitet har størst betydning å bevare benmassen og forhindre aldersrelatert fall (Heinonen et al., 1999; Vainionpää, Korpelainen, Leppäluoto, & Jämsä, 2005), men dette diskuteres og man mangler kunnskap (Eva Ljunggren Ribom, 2009). Bentapet reduseres med alder, hos kvinner kan denne reduksjonen akselereres etter menopausen. En nyere oversiktsartikkel Segev, Hellerstein, and Dunsky (2017) konkluderer med at fysisk aktivitet ser generelt sett ut til å virke positivt på benmineralitet hos både pre- og postmenopausale kvinner. I enkelte tilfeller kunne fysisk aktivitet til og med øke benmineralitet hos postmenopausale kvinner.

Studiet til Vehmanen et al. (2006) studerte effekten av progressiv hard styrketrening på kvinner med lav – veldig lav benmineralitet i en randomiserte kontrollerte studie. De fant at hard styrketrening som trenes progressivt både kan forhindre nedgang og gi økning av benmineralitet hos kvinner med lav-veldig lav benmineralitet.

Studier viser at spaserter i seg selv kan også øke benmineralitet (Eva Ljunggren Ribom, 2009). Ved å trene balanse og stabilisering vil en bedre daglig funksjonsevne kunne livskvaliteten og man kan unngå fall. Bevegelse gir også ofte mindre smerter i muskulatur og skjelett (Eva Ljunggren Ribom, 2009).

2.3.2 Fysiologisk effekt av fysisk aktivitet på skjelettet.

Når benvevet belastes skjer det en midlertidig deformering som etterfølges av en veskestrøm i nettverket av kanaler rundt osteocytene. Dette kan trolig endre det intracellulære kalsiumnivået og igjen ha innvirkning på osteoblastene og osteoklastene. En belastning på skjelettet vil føre til at benvevet reagerer umiddelbart med å sette i gang en intracellulær reaksjon, med lokal frigjøring av prostagladiner. Dette medfører en lokal produksjon av vekstfaktorer som igjen fører til nydannelse av ben som svar på belastningen (Thorsen, Kristoffersson, Lerner, & Lorentzon, 1996). Fysisk aktivitet påvirker flere hormoner, der iblant østrogen, og vekstfaktorer som har betydning for skjelettet (Gregg, Cauley, Seeley, Ensrud, & Bauer, 1998). Teorien om deformering av

skjelettet innenfor et intervall også kalt mekanostatteorien er en anerkjent teori. Mekanostatteorien mener at i praksis kan fysisk aktivitet bli gjennomført slik at en får en deformering av skjelettet, denne deformeringen vil signalisere en risiko for brudd og dermed aktivere benproduksjonen for å eliminere denne risikoen. Dermed blir grad av fysisk aktivitet eller grad av belastning på skjelettet avgjørende for hvor mye benvev som dannes og brytes ned. Med andre ord en dannet benvev etter hva en har gjort seg fortjent til gjennom belastningen/ fysisk aktivitet (Torstveit, 2002).

2.3.3 Fysisk aktivitet og brystkreft

Flere studier har sett på effekten fysisk aktivitet har som beskyttende effekt på risiko for å utvikle brystkreft. Nivået av kjønnshormonene; østrogen- og progesteron er sentrale faktorer for normal utvikling av brystene. Reduksjon av nivåene på disse hormonene ved å fjerne produksjonen i eggetsokkene (ovariektomi), antihormonell terapi hos de som har fått brystkreft er sentralt i moderne brystkreftbehandling. Studier har vist at fysisk aktivitet kan redusere nivået av disse hormonene (Frisch et al., 1985; Jasienska, Thune, & Ellison, 2006; Moradi et al., 2000; Thune et al., 1997). En av de første som studerte om fysisk aktivitet kunne redusere brystkreftrisiko var Frisch et al. (1985) som i en retrospektiv studie av 5398 stk. kvinner i alderen 21-80 år fant de som i college tiden var aktive hadde en lavere risiko for å utvikle brystkreft senere i livet. I senere tid har flere studier støttet denne påstanden og henviser til at 4 timer lett jogging i uken kan redusere forekomsten av brystkreft hos postmenopausale kvinner med hele 30 – 50 % (Moradi et al., 2000; Thune et al., 1997). Fysisk aktivitet har ikke bare blitt studert som en beskyttende effekt for brystkreftutvikling, men i de senere år også relatert til bivirkninger av brystkreftbehandling, brystkreftoverlevelse og som en del av rehabilitering etter gjennomgått behandling. Gjennom en systematisk review av Runowicz et al. (2016) kommer det frem at ved stråling er senkomplikasjoner etter stråling som tretthet, lymfødem og nummenhet/svakhet i overekstremiteten kan reduseres ved regelmessig fysisk aktivitet. I metaanalysen til Juvet tar de for seg 25 studier med fysisk aktivitet som intervensjon for brystkreftpasienter både under og etter brystkreftbehandling. Metaanalysen kommer frem til at fysisk aktivitet gir positive effekter på fysisk funksjon og på tretthet (fatigue). Derimot vektlegges det viktigheten av videre forskning for å kunne skreddersy aktivitet til brystkreftpasienter med tanke på type aktivitet og intensitet (Juvet et al., 2017).

Ved kjemoterapi ser en ofte en rekke senbivirkninger som vektøkning (som igjen kan føre til bekymringer i forbindelse med kroppsbilde), tretthet, kognitiv svekkelse, nevropati og amenore. Ved hormonell terapi ser en at bruk av Tamoxifen kan hjelpe mot komplikasjoner som humørforandringer og økt mengde triglyserider (Runowicz et al., 2016) og redusere benmineraltettheten hos pre menopausale (Vehmanen et al., 2006). Ved bruk av aromatasehemmere så Runowicz et al. (2016) at økning i fysisk aktivitet kan redusere en rekke plager relatert til; smerter i skjelettmuskel, økte nivåer av fettstoffer (kolesterol), vaginal inntørking, redusere osteoporose og gi økt libido. Generelt har vi sett at fysisk aktivitet er verdifull under behandling og rehabilitering av kreft fordi den kan øke livskvaliteten. Under behandling av kreft får pasientene en del bivirkninger som kan være resultat av behandlingen samt sykdommen i seg selv og resultere til at pasienten blir inaktiviteten (Thune, 2009).

3. Material og metode

Populasjonen som inngår i denne masteroppgaven utgår fra at utvalg av brystkreftpasienter som deltar i den pågående randomiserte kliniske intervensjonsstudiet, Energy Balance og Breast Cancer Aspects (EBBA-II). EBBA-II-studien er en nasjonal studie initiert ved Oslo universitetssykehus (leder Inger Thune), i samarbeid med St.Olavs hospital og Vestre Viken, Drammen sykehus. Studien er også inkludert i norsk bryst cancer gruppe (NBCG-14) studier. De inkluderte pasientene til studien har utført bentetthetsmåling/kroppssammensetning i form av DXA-skann samt målt fysisk form på Oslo universitetssykehus, Ullevål. Tabellen viser en oversikt over tidsplanen for en pasient over 12 måneder.

Tabell 1. Tidsplan for en brystkreftpasient i EBBA-II studien.

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

3.1 Studiedesign

EBBA-II studien er en klinisk to-ermet randomisert intervensjonsstudie. Alle de inkluderte pasientene ble kort tid etter operasjon (10 dager +/-2-7 dager) randomisert til enten intervensjon- eller kontrollgruppe. Randomiseringen ble stratifisert etter

menopausalstatus for å sikre en jevn fordeling av pre- og postmenopausale kvinner i gruppene. Pasientene som ble randomisert til intervensjonsgruppen deltok på en treningsintervensjon som strakk seg over 12 måneder. Alle pasientene gjennomførte fysisk-formtest og DXA-scan preoperativt, og ved 6 og 12 måneder postoperativt. De gjeldene nasjonale retningslinjene for brystkreftbehandling ble til enhver tid fulgt av alle pasientene (NBCG, 2016).

3.2 Utvalg

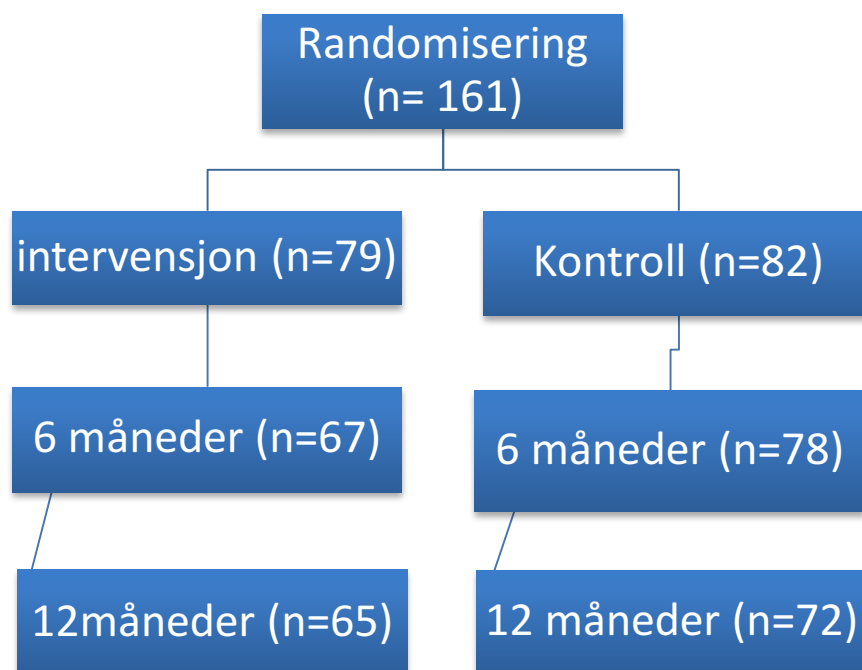
Utvalget i vår studie besto av 161 kvinnelige brystkreftpasienter (intervensjonsgruppe n=79 og kontrollgruppe n=82), i alderen 28-74 år med nylig histologisk verifisert DCIS grad 3 eller invasiv brystkreft stadium I-II. Pasientene ble rekruttert i perioden september 2014 til desember 2015, fra Oslo Universitetssykehus, Drammen sykehus og Vestre Viken, Drammen sykehus. Tabell med oversikt over inklusjon og eksklusjon?

Tabell 2. Inklusjons – og eksklusjonskriterier i EBBA-II studien

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

Alle pasientene ble inkludert i analysene, uavhengig av om de fulgte treningsprotokollen gjennom hele intervensjonen (ikke kunne delta grunnet reoperasjon, falt fra eller annet). Det var noen pasienter som måtte ut av studiet etter preoperative målinger og etter randomisering av ulike årsaker, 12 pasienter i intervensjonsgruppen og seks pasienter i kontrollgruppen. To pasienter møtte ikke opp til kontrollen ved 12 måneder i intervensjonen i motsetning til seks pasienter i kontrollgruppen. Det er flere årsaker at de ikke møtte til alle treningene: blant annet at noen av pasientene utviklet langtkommet brystkreftsykdom/døde i løpet av de første 12 månedene, ble operert, alvorlige komplikasjoner ved behandling, alvorlige familiære hendelser etc.

Brystkreftpasientene som utgikk ble oppringt og hadde en egen samtale med lege før de gikk ut av studien. Ved start av intervensjon var pasientene nylig operert og var under adjuvant behandling. Pasientene fikk individuelle behandlingsregimer, som utgjorde variasjoner på type behandling og hvor lenge behandlingen pågikk under intervensjonen.



Figur 9. Forløpet fra inklusjon til 12 mnd. n=antall (Da studien pågår vil disse tallene kunne justeres)

3.3 Treningsintervensjonen

Pasientene i intervensjonsgruppen deltok i et treningsopplegg som var tilpasset hver og en av pasientene. De hadde en individuell gjennomgang med hensyn til hvilket nivå av fysisk aktivitetsnivå som var riktig før oppstart med en fysioterapeut basert på fysisk funksjon, alder, andre plager (eks arthrose) og den brystkreftbehandlingen som ble gitt. Dette kunne også bli justert underveis. Den fysiske aktivitetsintervensjonen strakk seg over 12 måneder. Treningsopplegget hadde blitt utviklet over tid gjennom et nasjonalt og internasjonalt samarbeid og er tilpasset brystkreftpasienter under moderne brystkreftbehandling. Opplegget var basert på organisert trening i grupper bestående av 10-12 brystkreftpasienter under ledelse av fysioterapeuter eller kvalifiserte treningsinstruktører. Den organiserte treningen ble gjennomført to ganger i uken og varte i 60 minutter hver gang. I tillegg skulle pasientene i intervensjonsgruppen gjennomføre minst 120 minutter med egenaktivitet. Dette gir en total aktivitetstid på

240 minutter i uken for intervensjonsgruppen. Den organiserte treningen foregikk utendørs om ikke spesielle forhold krevde innendørstrening, og inkluderte en kondisjonsdel med stavgang, styrke, bevegelighet, balanse og avspenning. Ved spesielle sykdomssituasjoner eller behov ble individuell veiledning og trening tilpasset. Hver organisert trening besto av 15 minutters oppvarming, intervalldrag på 6x2 minutter og styrkeøvelser for både under- og overekstremiteten (Tabell vedrørende innhold i 60 min EBBA). Av etiske grunner hadde pasientene i kontrollgruppen ingen begrensninger på egentrening. Pasientene fulgte sitt individuelle behandlingsopplegg og var fritt til å velge å følge råd som eventuelt ble gitt av behandlende lege.

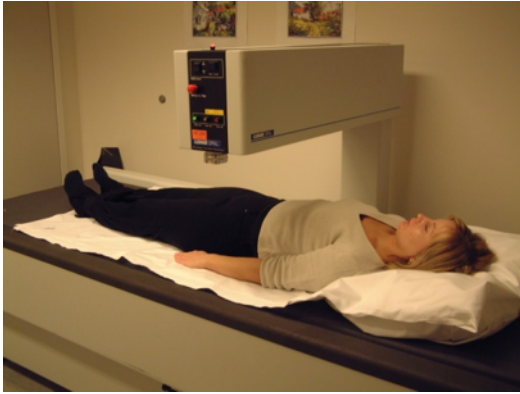
Tabell 3. innhold i en 60 minutters treningsøkt i EBBA-II studien

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

3.4 Testprosedyrer – Målemetoder

3.4.1 Benmineraltetthetsmåling

En skanning av hele kroppen ble gjort med dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Standardisert DXA-protokoll ble benyttet med utførelse av fagpersonell. Apparatet ble kalibrert hver morgen under studiet av fagpersonell. Deltageren blir skannet ved hjelp av et Total Body Analyse program (Lunar Prodigy GE, Software en Core versjon 11.4 Medical Systems A/S (www.scanex.no)). Det ble utført to helkroppsmålinger, en bilateral hofteskan og en lumbalcolumnaskan (korsryggskan) på hver person. Pasientene kunne ha på klær, men de kunne ikke inneholde metall som i glidelåser og BH-spiler. Smykker og klokke måtte også tas av for å unngå feilkilder. Høyde og vekt ble målt før undersøkelsen.



Figur 10. Viser hvordan pasienten ble plassert på skanningsbenken under DXA-skan

Pasienten skulle ligge avslappet på ryggen på skanningsbenken med armene langs siden med tomlene opp fra underlaget. Det skulle være en liten klaring mellom armene og siden på kroppen hvis mulig. Benene ble stropet sammen ved ankene. Pasienten skulle ligge stille i løpet av skanningen. Selve undersøkelsen tok ca. 30 min, avhengig av pasientens høyde og vekt. Resultatene av skanningen ble analysert og skrevet ut, for deretter å bli levert til legene i studien for vurdering og diktering. Utskriftene ble lagret i deltakernes studieperm. Utskriften inneholdt analyse med BMD oppgitt i g/cm^2 ; i tillegg ble det sett på T- og Z-score for hele kroppen totalt, venstre hofte og korsrygg (L1-L4).

3.4.2 Statistiske analyser

All data ble lagt inn i SPSS (Statistical Package and Social Science) versjon 23 der de statistiske analysene ble gjennomført, samt Microsoft Excel for Mac, versjon 15.29.1 (161215). Data ble først testet for normalitet, der ingen sterke avvik ble funnet. På grunn av betydelig andel manglende verdier på noen av de avhengige variablene (studien er pågående), ble en linear mixed model benyttet i hovedanalysene. Interaksjon mellom gruppetilhørighet og tid (0, 6 og 12 mnd) var av primær interesse, for å se hvordan intervensjons- og kontrollgruppen endret seg over intervensjonsforløpet. Justeringer er gjort for variabler som var antatt å ha en påvirkning på de avhengige variablene, og inkluderte alder, kroppsmasseindeks (KMI), brystkreftbehandling (kjemoterapi og hormonbehandling) og menopausal status. Intercept er inkludert som en tilfeldig effekt for at modellen skal kunne ta høyde for at pasientens verdier varierte ved baseline. I alle analyser vil resultatene fremstilles med tilhørende p-verdi. Signifikantsnivået, alfa (α), er satt til $<0,05$ i denne studien. Etikk

3.4.3 Etikk

EBBA-II studien er godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK 2011/500aEBBA-II/ 2014/945 EBBA-II) (vedlegg), samt registrert i www.clinicaltrial.com (NCT02240836). Alle som er involvert i studiet har signert en taushetspliktkontrakt. Studiet blir kontinuerlig vurdert av en intern etisk komite om studiet bør avbrytes. Alle pasientene signerte et informert samtykke før de ble inkludert i EBBA-II studien (vedlegg). Deltakerne har i tillegg fått muntlig og skriftlig informasjon om fordeler og ulemper deltakelse i studiet kan medføre, samt informert om at de kan trekke seg når som helst underveis.

4. Resultater

4.1 Utvalg

Tabell 4 viser baselinekarakteristika for de 161 inkluderte brystkreftpasientene. Gjennomsnittsalder ved inklusjon var 56,4 år (min-max; 28-74 år) med gjennomsnittlig KMI på 25,2 kg/m² (min-max; 17,9 – 36,3 kg/m²). Omtrent halvparten (50,6 %) av subjektene var normalvektige før operasjon, 39,4 % var overvektige og 10 % hadde fedme grad 1. Det var ingen forskjeller ($p > 0,05$) mellom intervensjons- og kontrollgruppen før operasjon – hverken i forhold til pasientkarakteristika, egenskaper ved svulsten eller brystkreftbehandlingen.

Tabell 4. Karakteristika av deltakere pre-operativt (n=161), både totalt og relatert til gruppetilhørighet.

Karakteristika	Totalt (n=161)	Intervensjon (n=79)	Kontroll (n=82)
	Gjennomsnitt ± SD	Gjennomsnitt ± SD	Gjennomsnitt ± SD
Alder (år)	56,4 ± 9,2	57,3 ± 8,96	55,5 ± 9,4
Postmenopausal (%)	73,1	74,7	71,6
Kroppssammensetning			
Høyde (cm)	167,7 ± 5,8	165,3 ± 2,2	168,0 ± 5,8
Vekt (kg)	71 ± 11,6	70,2 ± 11,1	71,8 ± 12,1
KMI (kg/m ²)	25,1 ± 3,8	24,8 ± 3,5	25,4 ± 4,1
Tumorkarakteristika			
Tumordiameter (mm)	17,9 ± 11,7	18,4 ± 12,9	17,6 ± 10,7
Ki-67 (%)	30,3 ± 2,0	33,96 ± 2,8	27,0 ± 2,8
HER-2 positiv (%)	10,8	11,4	10,3
Type behandling i %			
Kirurgi	100	100	100
Stråling	68,9	63,3	74,4
Kjemoterapi	45,3	44,3	43,3
Antihormonell	44,1	46,8	41,5

SD; standardavvik, KMI; kroppsmasseindeks, Ki-67; proliferasjonsmarkør for cellevekst, HER-2; human epidermal growth factor 2

4.1.1 Benmineraltetthet – preoperativt

Benmineraltettheten før kirurgi var tilnærmet lik for både intervensjons- og kontrollgruppen, som vist i tabell 5. Gjennomsnittlig T-score for hele utvalget lå innenfor normalverdier i alle de målte områdene, og var omtrent 0,62 for hele kroppen, -0,19 i korsrygg (L1-L4) og -0,18 i venstre hoft. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ($p > 0,05$) på dette tidspunktet.

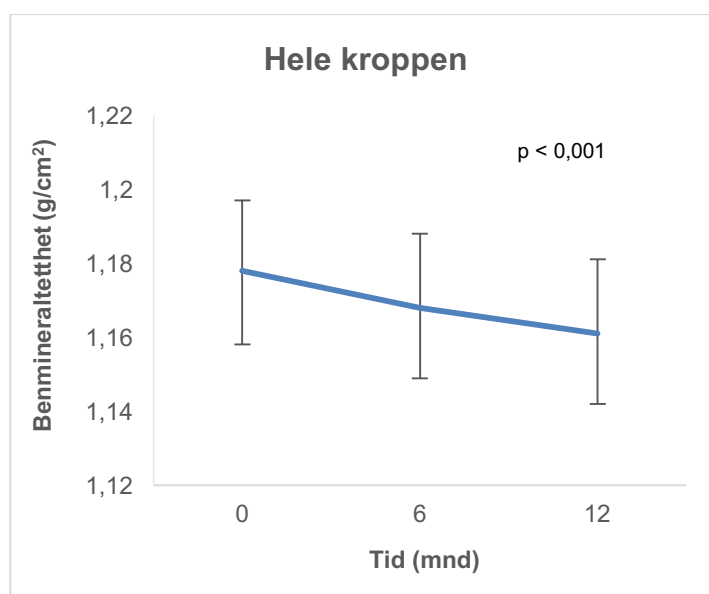
Tabell 5. Preoperative verdier for benmineraltetthet for alle deltakere, totalt og fordelt i grupper. Verdiene er oppgitt i gjennomsnitt \pm SD.

	Totalt (n=161)	Intervensjon (n=79)	Kontroll (n=82)
Helkropp			
BMD (g/cm ²)	1,175 \pm 0,10	1,173 \pm 0,11	1,177 \pm 0,09
T-score	0,617 \pm 1,24	0,600 \pm 1,33	0,634 \pm 1,15
Korsrygg (L1-L4)			
BMD (g/cm ²)	1,156 \pm 0,17	1,162 \pm 0,18	1,150 \pm 0,16
T-score	-0,189 \pm 1,44	-0,147 \pm 1,52	-0,229 \pm 1,36
Venstre Hofte			
BMD (g/cm ²)	0,986 \pm 0,14	0,991 \pm 0,14	0,981 \pm 0,14
T-score	-0,175 \pm 1,11	-0,132 \pm 1,10	-0,215 \pm 1,13

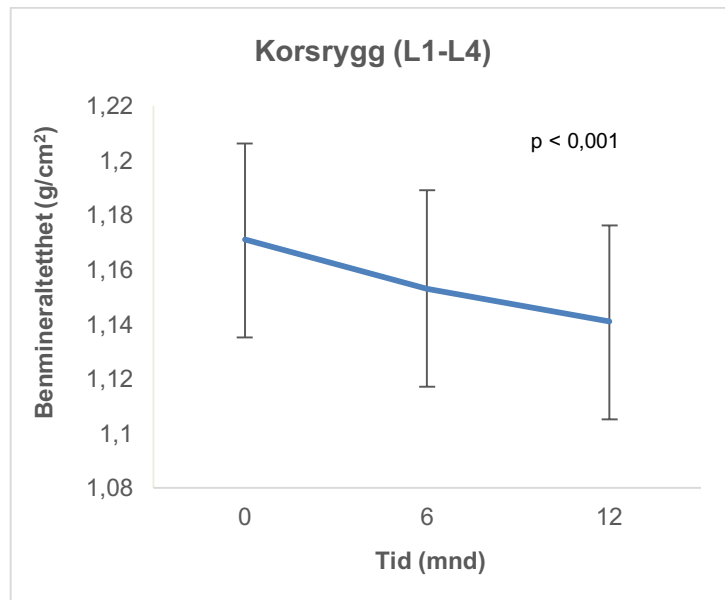
BMD; benmineraltetthet, SD; standardavvik, T-score; standard avvik fra normalverdi blant unge voksne

4.2 Endringer i benmineraltetthet for hele utvalget

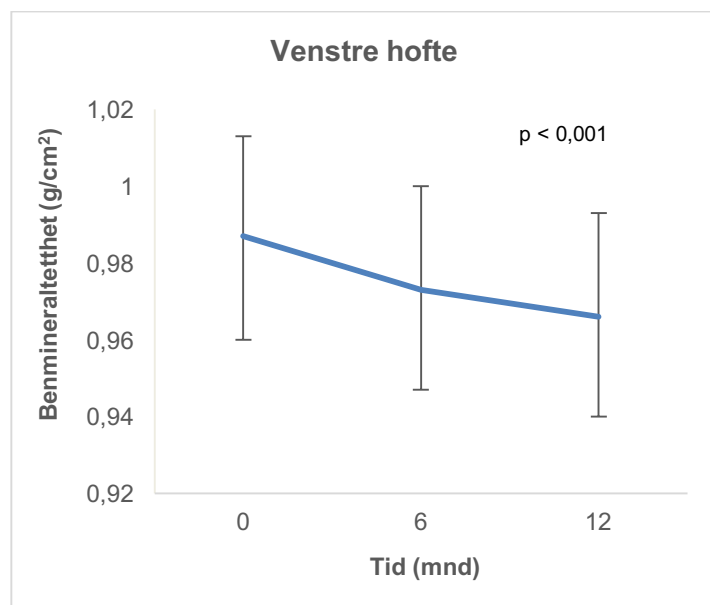
For alle de forskjellige områdene som ble analysert - hele kroppen, korsryggen og venstre hofte - finner vi signifikant nedgang i benmineraltetthet fra baseline til 12 mnd når vi ser på hele utvalget samlet. I figur 11 vises en signifikant reduksjon i hele kroppens benmineraltetthet for hele utvalget på 1 % ($p = 0,002$) fra 0-6 mnd og 1,7 % ($p < 0,001$) fra 0-12 mnd. For korsryggen (L1-L4) synker benmineraltettheten med 2,1 % fra 0-6 mnd og 3,1 % fra 0-12 mnd (figur 12), denne nedgangen er signifikant ved både 6 mnd ($p = 0,002$) og 12 mnd ($p < 0,001$). Ser vi på endringen vist i figur 13, for venstre hofte, ser vi også signifikante reduksjoner ved både 6 mnd ($p < 0,001$) og 12 mnd ($p < 0,001$) på henholdsvis 1,7 % og 2,2 %.



Figur 11. Endring (95 % KI) i benmineraltettheten i hele kroppen fra før operasjon til 12 måneder postoperativt, for hele utvalget (n=161). Justert for alder, KMI, menopausal status samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.



Figur 12. Endring (95 % KI) i benmineraltettheten i korsryggen (L1-L4) fra før operasjon til 12 måneder postoperativt, for hele utvalget (n=161). Justert for alder, KMI, menopausal status samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.



Figur 13. Endring (95 % KI) i benmineraltettheten i venstre hofte fra før operasjon til 12 måneder postoperativt, for hele utvalget (n=161). Justert for alder, KMI, menopausal status samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.

Tabell 6 viser prosentvis andel pasienter med henholdsvis osteopeni og osteoporose ved baseline, samt ved 6 og 12 måneder. Vi kan se en tendens til økning over tid i andel brystkreftpasienter som faller innenfor T-score mellom $-1,0$ og $-2,5$ (osteopeni) og $\leq -2,5$ (osteoporose) – spesielt i korsrygg og venstre hofte.

Tabell 6. Andel (prosentvis) av brystkreftpasientene som hadde osteopeni (T-score fra $-1,0$ til $-2,5$) og osteoporose (T-score $\leq -2,5$) ved baseline, og 6 og 12 måneder postoperativt.

	Preoperativt n=161	6 mnd n=145	12 mnd n=136
Hele kroppen			
Osteopeni (%)	9,9	9,6	9,6
Osteoporose (%)	0	1,4	0,7
Korsrygg (L1-L4)			
Osteopeni (%)	30,4	29,7	34,6
Osteoporose (%)	5,5	6,2	6,6
Venstre hofte			
Osteopeni (%)	21,1	27,6	29,4
Osteoporose (%)	1,9	1,4	1,5

T-score; standard avvik fra normalverdi blant unge voksne, Osteopeni; forstadium til benskjørhet, Osteoporose; benskjørhet

4.3 Forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen

Tabell 7 fremstiller gjennomsnittlig benmineraltetthet for hele kroppen, korsrygg og venstre hofte, før operasjon og ved 6 og 12 måneder for både intervensjons- og kontrollgruppen. I tillegg til gjennomsnittlige verdier blir forskjellen i endring mellom gruppene presentert. Den observerte reduksjonen i benmineraltetthet forekommer på tilnærmet lik måte i både intervensjons- og kontrollgruppen, og ingen av forskjellene mellom gruppene er signifikante verken ved 6 eller 12 måneder ($p > 0,05$).

Tabell 7. Forskjell i benmineraltettheten ved 6 og 12 måneder mellom intervensjons- og kontrollgruppe, presentert med forskjell (95 % konfidensintervall) og p-verdi. Justert for alder, KMI, menopausal status, samt bruk av kjemoterapi og antihormonell terapi.

	Preoperativt Gjennomsnitt \pm SE	6 måneder Gjennomsnitt \pm SE	12 måneder Gjennomsnitt \pm SE	Forskjell (95 % KI) 6 mnd	p	Forskjell (95 % KI) 12 mnd	p
Total BMD (g/cm ²)							
Intervensjon	1,180 \pm 0,01	1,171 \pm 0,01	1,164 \pm 0,01	0,000	0,990	0,000	0,977
Kontroll	1,175 \pm 0,01	1,166 \pm 0,01	1,159 \pm 0,01	(-0,008 - 0,009)		(-0,009 - 0,009)	
Korsrygg (g/cm ²)							
Intervensjon	1,175 \pm 0,02	1,156 \pm 0,02	1,143 \pm 0,02	-0,003	0,655	-0,004	0,648
Kontroll	1,166 \pm 0,02	1,150 \pm 0,02	1,138 \pm 0,02	(-0,018 - 0,012)		(-0,019 - 0,012)	
Venstre hofte (g/cm ²)							
Intervensjon	0,998 \pm 0,02	0,988 \pm 0,02	0,978 \pm 0,02	0,007	0,233	0,000	0,933
Kontroll	0,976 \pm 0,02	0,957 \pm 0,02	0,955 \pm 0,02	(-0,004 - 0,017)		(-0,011 - 0,012)	

SE; standardfeil, KI; konfidensintervall

4.4 Endringer i benmineraltetthet relatert til adjuvant behandling

4.4.1 Kjemoterapi

Tabell 9 presenterer endringen i benmineraltetthet mellom intervensjons- og kontrollgruppen, inndelt etter hvorvidt de mottok kjemoterapi eller ikke. Det var her ingen signifikante forskjeller over tid i benmineraltetthet mellom gruppene ($p > 0,05$), uavhengig av cellegiftbehandling.

Tabell 9. Forskjellen i benmineraltetthet mellom intervensjon og kontroll, i undergrupper basert på om de mottok kjemoterapi eller ikke. Verdiene ved pre, 6 og 12 mnd er oppgitt som gjennomsnitt \pm SE, og forskjellen mellom gruppene er presentert med forskjell (95 % konfidensintervall) og p-verdi. Justert for alder, KMI, menopausal status og antihormonell behandling.

	Med kjemoterapi		Uten kjemoterapi	
	Intervensjon n=35	Kontroll n=38	Intervensjon n=32	Kontroll n=39
Total BMD (g/cm²)				
Preoperativt	1,166 \pm 0,02	1,173 \pm 0,02	1,184 \pm 0,02	1,170 \pm 0,02
6 mnd	1,156 \pm 0,02	1,156 \pm 0,02	1,175 \pm 0,02	1,167 \pm 0,02
12 mnd	1,151 \pm 0,02	1,149 \pm 0,02	1,166 \pm 0,02	1,160 \pm 0,02
Forskjell 6 mnd	0,006 (-0,004 - 0,016) p = 0,240		-0,006 (-0,020 - 0,006) p = 0,408	
Forskjell 12 mnd	0,008 (-0,002 - 0,018) p = 0,132		-0,009 (-0,023 - 0,006) p = 0,237	
Korsrygg (L1-4) (g/cm²)				
Preoperativt	1,152 \pm 0,03	1,161 \pm 0,03	1,196 \pm 0,04	1,168 \pm 0,04
6 mnd	1,123 \pm 0,03	1,143 \pm 0,03	1,189 \pm 0,04	1,156 \pm 0,04
12 mnd	1,105 \pm 0,03	1,128 \pm 0,03	1,185 \pm 0,04	1,145 \pm 0,04
Forskjell 6 mnd	-0,010 (-0,033 - 0,013) p = 0,394		0,005 (-0,013 - 0,024) p = 0,555	
Forskjell 12 mnd	-0,014 (-0,038 - 0,009) p = 0,217		0,013 (-0,006 - 0,032) p = 0,193	
Venstre hofte (g/cm²)				
Preoperativt	0,996 \pm 0,02	0,983 \pm 0,02	1,015 \pm 0,03	0,978 \pm 0,03
6 mnd	0,984 \pm 0,02	0,962 \pm 0,02	1,008 \pm 0,03	0,965 \pm 0,03
12 mnd	0,971 \pm 0,02	0,956 \pm 0,02	1,001 \pm 0,03	0,964 \pm 0,03
Forskjell 6 mnd	0,009 (-0,009 - 0,026) p = 0,346		0,006 (-0,005 - 0,017) p = 0,309	
Forskjell 12 mnd	0,002 (-0,016 - 0,020) p = 0,820		0,001 (-0,010 - 0,013) p = 0,860	

SE; standardfeil

Den samme trenden viste seg her som tidligere, med en reduksjon over 12 måneder av kroppens totale benmineraltetthet ($p < 0,05$) – som forekom på sammenlignbar måte både på tvers av gruppetilhørighet og cellegiftbehandling. I korsryggen viste imidlertid en test for interaksjon at brystkreftpasientene som stod på kjemoterapi – uavhengig av gruppetilhørighet – hadde en signifikant større reduksjon av benmineraltetthet sammenlignet med de som ikke fikk denne behandlingen ($p = 0,009$). En lignende tendens ble observert i venstre hofte, men denne interaksjonen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,081$).

4.4.2 Endokrin behandling

Tabell 10 fremstiller endringen i benmineraltetthet mellom intervensjons- og kontrollgruppen, i undergrupper basert på om de mottok endokrin terapi eller ikke.

Tabell 10. Forskjellen i benmineraltetthet mellom intervensjon og kontroll, i undergrupper basert på om de mottok antihormonell behandling eller ikke. Verdiene ved pre, 6 og 12 mnd er oppgitt som gjennomsnitt \pm SE, og forskjellen mellom gruppene er presentert med forskjell (95 % konfidensintervall) og p-verdi. Justert for alder, KMI, menopausal status og kjemoterapi.

	Endokrin behandling		Ingen endokrin behandling	
	Intervensjon n=37	Kontroll n=34	Intervensjon n=31	Kontroll n=43
Total BMD (g/cm²)				
Preoperativt	1,169 \pm 0,02	1,162 \pm 0,02	1,176 \pm 0,02	1,180 \pm 0,02
6 m	1,156 \pm 0,02	1,153 \pm 0,02	1,171 \pm 0,02	1,170 \pm 0,02
12 m	1,154 \pm 0,02	1,145 \pm 0,02	1,157 \pm 0,02	1,164 \pm 0,02
Forskjell 6 mnd	-0,004 (-0,015 - 0,006) p = 0,448		0,005 (-0,009 - 0,019) p = 0,478	
Forskjell 12 mnd	0,002 (-0,009 - 0,013) p = 0,700		-0,003 (-0,017 - 0,011) p = 0,674	
Korsrygg (L1-4) (g/cm²)				
Preoperativt	1,158 \pm 0,04	1,158 \pm 0,04	1,179 \pm 0,04	1,170 \pm 0,03
6 m	1,140 \pm 0,04	1,149 \pm 0,04	1,159 \pm 0,04	1,149 \pm 0,03
12 m	1,128 \pm 0,04	1,147 \pm 0,04	1,149 \pm 0,04	1,128 \pm 0,03
Forskjell 6 mnd	-0,009 (-0,030 - 0,011) p = 0,369		0,001 (-0,021 - 0,023) p = 0,936	
Forskjell 12 mnd	-0,021 (-0,042 - -0,001) p = 0,044*		0,011 (-0,012 - 0,034) p = 0,335	
Venstre hofte (g/cm²)				
Preoperativt	0,984 \pm 0,03	0,960 \pm 0,03	1,015 \pm 0,03	0,998 \pm 0,03
6 m	0,967 \pm 0,03	0,953 \pm 0,03	1,013 \pm 0,03	0,972 \pm 0,03
12 m	0,965 \pm 0,03	0,952 \pm 0,03	0,993 \pm 0,03	0,967 \pm 0,03
Forskjell 6 mnd	-0,011 (-0,023 - 0,002) p = 0,095		0,024 (0,006 - 0,042) p = 0,008*	
Forskjell 12 mnd	-0,011 (-0,024 - 0,001) p = 0,080		0,009 (-0,009 - 0,027) p = 0,309	

* p < 0,05, SE; standardfeil

For brystkreftpasienter som mottok endokrin behandling var det kun i hele kroppens benmineraltetthet vi så en signifikant reduksjon over 12 måneder ($p < 0,001$). Det ble også observert en tendens til lavere benmineraltetthet i korsryggen og venstre hofte, men ingen av disse funnene var statistisk signifikante ($p > 0,05$). Når det kommer til forskjellen mellom intervensjons- og kontrollgruppen blant de som mottok endokrin behandling, er forskjellen ved 12 måneder signifikant i favør kontrollgruppen når en ser på benmineraltettheten i korsryggen ($-0,021$ g/cm²; $-0,042$ - $-0,001$; $p = 0,044$).

Nedgangen over denne perioden var $-2,8$ % for intervensjonsgruppen og $-0,9$ % for kontroll. Vi fant også en tendens til at intervensjonsgruppen hadde større reduksjon i venstre hofte enn kontrollgruppen ved 12 måneder, men dette var ikke statistisk signifikant ($p = 0,080$). Det var heller ingen andre signifikante forskjeller over tid, mellom intervensjon og kontroll, i denne undergruppen.

Brystkreftpasientene som ikke mottok endokrin behandling, uavhengig av intervensjon og kontroll, hadde en signifikant nedgang i benmineraltetthet over 12 måneder i alle områder som ble målt - hele kroppen ($p < 0,001$), korsrygg ($p < 0,001$) og venstre hofte ($p < 0,001$). I venstre hofte observerte vi blant de som ikke mottok endokrin behandling en signifikant forskjell ved 6 måneder i favør intervensjonsgruppen ($0,024 \text{ g/cm}^2$; $0,006 - 0,042$; $p = 0,008$). På dette tidspunktet hadde intervensjonsgruppen en reduksjon på omtrent $-0,2 \%$, sammenlignet med en nedgang på $-2,6 \%$ i kontrollgruppen. Denne forskjellen var imidlertid ikke lenger signifikant ved 12 måneder ($p = 0,309$).

Generelt observerte vi en noe større reduksjon i benmineraltetthet blant brystkreftpasientene som ikke mottok endokrin behandling sammenlignet med de som fikk slik behandling – spesielt i venstre hofte. En test av interaksjon avslørte en signifikant større nedgang i venstre hofte hos de som ikke fikk endokrin behandling ($p = 0,047$).

5. Diskusjon

I denne studien fant vi at pasientene hadde normal gjennomsnittlig benmineraltetthet preoperativt, men at benmineraltettheten var redusert 6 og 12 måneder postoperativt for hele utvalget – både i hele kroppen, korsryggen (L1-L4) og i venstre hofte ($p < 0.001$). Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i benmineraltetthet mellom intervensjons- og kontrollgruppen over 12 måneder i utvalget totalt. Derimot ble det observert noen signifikante forskjeller mellom gruppene ved inndeling av pasientene ut i fra endokrin behandling. Disse forskjellene var i favør kontrollgruppen i korsryggen (L1-L4) ved 12 måneder blant de som mottok endokrin behandling, og i favør intervensjonsgruppen i venstre hofte ved 6 måneder blant de som ikke mottok slik behandling. Videre fant vi en trend til at undergruppene som ikke mottok endokrin behandling generelt opplevde en større reduksjon i benmineraltetthet enn de som mottok endokrin behandling, i likhet med at de som mottok kjemoterapi opplevde en større reduksjon enn de som ikke mottok kjemoterapi.

5.1 Populajonen

5.1.1 Representativitet

Brystkreftpasientene inkludert i denne studien hadde en gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet på 55,9 år. Det er en stor aldersvariasjon ($SD = 9,2$ år), men dette reflekterer aldersspennet hos norske diagnostiserte brystkreftpasienter. Det er ikke bare heterogenitet i alder, men også i KMI, fysisk form og type behandling. Dette er representativt sammenlignet med andre norske populasjonsstudier på brystkreftpasienter (A. Emaus et al., 2010). Brystkreft pasientene i EBBA-II studien har nesten tilsvarende gjennomsnittlig høyde, vekt og KMI som folkehelseinstituttet sin helseundersøkelse av norske kvinner fra 2001 (Folkehelseinstituttet, 2013).

5.1.2 Utvalget

Utvalget i dette studiet består av 161 brystkreftpasienter, som er relativt likt som tidligere RCT-studier på brystkreftpasienter (Schwartz et al., 2007; Waltman et al., 2010; Winters-Stone et al., 2011). Antallet brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen var 79 ved baseline og 82 for kontrollgruppen. Videre delte vi inn utvalget etter type behandling, dermed ble de representative gruppene mindre i antall ved analyse. For eksempel var antall pasienter i intervensjonsgruppen som mottok endokrinbehandling

37 brystkreftpasienter, og i kontrollgruppen var antallet 34. Dette kan føre til at resultatene vi finner har større sannsynlighet for å være ren tilfeldighet. Det var også et frafall i en rekke analyser på 15 %, men frafallet var jevnt fordelt over intervensjons- og kontrollgruppen.

EBBA-II studiet har flere eksklusjonskriterier for å muliggjøre treningsintervensjonen. Disse eksklusjonskriteriene er blant annet funksjonshemming, kronisk lunge- og hjertesykdom samt $KMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$. Deltakelse i EBBA-II studien er frivillig, noe som kan resultere i at kvinner som har et godt forhold til fysisk aktivitet og trening kan ha større sannsynlighet for å tilslutte seg studiet. Testing av fysisk form og DXA-scann før operasjon og ved 6 og 12 måneder, kan i seg selv gi motivasjon til fysisk aktivitet, ikke bare for intervensjonsgruppen, men også for pasientene som ikke ble randomisert inn i treningsgrupper. Dette kan potensielt føre til mindre forskjeller mellom gruppene.

5.2 Metode

5.2.1 Studiedesign

EBBA-II studiet er et randomisert klinisk intervensjonsstudie (RCT) som regnes å være "gullstandard" for å undersøke årsak-virkning sammenheng (Jadad, 1998). At studien er randomisert innebærer at det skal være tilfeldig tildeling av gruppe for de inkluderte pasientene i studiet. Det skal være helt tilfeldig om en pasient blir plassert i intervensjon- eller kontrollgruppe. Dette gjøres for å sikre at de forskjellige gruppene blir så homogene som mulig ved baseline, dette reduserer sjansene for bias. I denne studien ble stratifisert randomisering benyttet for å sikre jevn fordeling av ulike menopausalstatus i de forskjellige gruppene. Menopausal status kan ha en innvirkning på behandlingsvalg, prognose og respons på behandling og er derfor viktig å ta hensyn til (Kernan, Viscoli, Makuch, Brass, & Horwitz, 1999).

EBBA-II studien er en åpen RCT-studie som vil si at testpersonell har tilgang til all informasjon om pasientene deriblant om de deltar i studiets intervensjons- eller kontrollgruppe. Et testpersonell som ikke er blindet vil da ha mulighet til å kunne påvirke resultatene for eksempel ved å oppmuntre til bedre deltakelse under testingen. I dette studiet er det derimot vanskelig å påvirke resultatene da en DXA-scann ikke er påvirkbar i samme grad som for eksempel en fysisk form test. En dobbelt blindet RCT,

der pasientene selv, i tillegg til testpersonalet, ikke vet hvilken gruppe de er plassert i, er ikke mulig å gjennomføre i EBBA-II sitt tilfelle.

5.2.2 Treningsintervensjonen

Treningsintervensjonen strakk seg over 12 måneder. Fordelene med en 12 måneders intervensjon er at pasientene får veiledning til fysisk aktivitet under rehabilitering. En lang intervensjonsstudie kan også resultere i at pasientene ikke greier å opprettholde samme innsats gjennom hele året. I studier i forbindelse med benmineraltetthet er lang intervensjonstid viktig da en trenger lengre intervensjonstid for å påvirke skjelettet (Segev et al., 2017). I tillegg er treningsintervensjonen i EBBA-II gjennomført to ganger i uken med veileder i motsetning til kun hjemmebasert trening. Dette gjør at studien kan ha kontroll på hva som faktisk blir gjennomført og det er lettere å avsløre hvem som ikke imøtekommer kravene for intervensjonsgruppen. Den lange intervensjonstiden kan også by på utfordringer med frafall av pasienter. De inkluderte pasientene kan miste motivasjonen til å møte på treningene og alle målingene. I tillegg er det i denne pasientgruppen mange som kan bli utsatt for relative tøffe behandlingsregimer som kan gi krevende bivirkninger, og dette i seg selv gjør at forventingen til frafall kan til dels forventes å være større enn i studier med friske personer.

Med bakgrunn i at EBBA-II studien er en nasjonal studie med høyt antall deltakere blir treningene for intervensjonsgruppen holdt av flere instruktører. Dette kan skape ulikheter i for eksempel motivasjon til pasientene, eller progresjonen og intensiteten underveis i øktene. Dette er i midlertid prøvd å justert for dette ved at alle instruktørene følger samme protokoll i tillegg til at instruktørene har deltatt på hverandres treninger både i forkant og underveis av studietiden. EBBA-II studiet hadde ikke kunnet blitt gjennomførbart med kun en instruktør med tanke på antall treningsgrupper, at studiet er nasjonal og har treninger i Trondheim, Drammen, Oppsal, Oslo osv.

5.2.3 DXA-skann

Testpersonell er skolert til å utføre skanningen. Pasienten ble informert om å legge seg på skanningsbenken og bli liggende stille. En DXA-skann er relativt lett å gjennomføre uten feilkilder. Mulig feilkilder kan forekomme dersom om kroppen blir plassert utenfor skanningsområde. Denne feilkilden blir begrenset siden studiet ekskluderer personer

med over 40 i KMI. Hvis pasienten er for stor for det oppmerkede området, så kan deler av venstre side plasseres utenfor. Områdene som da ikke blir målt vil speiles fra høyre side.

DXA-skann ble gjennomført under tilnærmet identiske forhold, med tanke på tid på døgnet, hvilken maskin, samt ble maskinen kalibrert hver morgen. Alle pasientene fikk individuelt tilpasset behandlingsform og forløp basert på NBCG sine retningslinjer. Dette medfører at målingene som ble gjennomført etter 12 og spesielt etter 6 måneder ble utført på pasienter som var på ulike tidspunkter i behandlingsforløpet. Enkelte kunne være under en mer aggressiv behandling enn andre, dette kan påvirke resultatene ved 6 måneder. Noen pasienter fikk kjemoterapi, andre ikke - for noen holdt det med en operasjon, og noen merket strålingen bedre enn andre. Alle pasientene var ferdig med kjemoterapi ved 12 måneder, men det var variasjoner på hvor lenge det var siden behandlingen ble avsluttet.

5.2.4 Brystkreftbehandling

Alle pasientene er operert for brystkreft, men ikke alle har gjort samme type kirurgiske inngrep. For eksempel har noen av pasientene fjernet hele brystet (masektomi), andre har fått brystbevarende operasjon. Som nevnt tidligere blir adjuvant behandling bestemt individuelt for hver pasient ut i fra egenskaper til pasientene og tumorens karakteristika og gjør at ulike regimer er gjennomført på forskjellige pasienter. I dette studiet har adjuvant behandling kun blitt skilt etter behandlet/ikke behandlet og det har da ikke blitt skilt på ulike former for kjemoterapi for eksempel. Dette kan ha betydning for de foreliggende resultatene.

5.2.5 Behandling av data

For å begrense sannsynligheten for type 1 feil, som vil si å forkaste nullhypotesen når den egentlig er sann, ble p-verdien satt til $<0,05$. At p-verdien må være lavere enn 0,05 vil si at det er mindre enn 5 % sannsynlighet for at eventuelle observerte effekter er tilfeldig. Det ble i dette studiet benyttet en linear mixed modell i analysen av dataen. Dette ble brukt for å benytte mest mulig av den tilgjengelige dataen, fordi en slik modell ikke eliminerer pasientene med manglende data fra analysen. Dette ble gjort for at en intention-to-treat-analyse kunne utføres, som innebærer at alle pasientene ble analysert i de gruppene de ble tilegnet ved randomisering. Det kunne også bli benyttet ANOVA,

men i motsetning til i en lineær mixed modell vil alle enheter som mangler en variabel bli utelukket. Dette kan føre til at utvalget som blir inkludert i analysen blir mindre, noe som kan føre til introduksjon av bias og mindre statistisk styrke. Om størrelsen på utvalget blir for lite er det større sjanse for type-II feil, som betyr at man beholder nullhypotesen når den ikke er sann. Sannsynligheten for type-II feil øker i et lite utvalg fordi det blir vanskelig å påvise tydelige trender med et lite datagrunnlag.

5.3 Diskusjon av resultatene

5.3.1 Benmineraltetthet ved baseline

Det finnes ingen database for benmineraltetthet for norske kvinner, utenom en liten og gammel studie (Falch & Meyer, 1996), men vi har skandinaviske data og sammenligne med. Studiens inkluderte brystkreftpasienter har en høyere benmineraltetthet i hele kroppen ($1,180 \pm 0,10$) sammenlignet med danske friske kvinner i samme alder ($1,05 \pm 0,10$), men så vet vi at danske kvinner røyker mer enn norske kvinner (Warming et al., 2002). Sammenligner vi benmineraltettheten i hele kroppen med studiet til Gjesdal, Aanderud, Haga, Brun, and Tell (2004) finner vi et tilnærmet likt gjennomsnitt ($1,180$ vs $1,184$). De inkluderte brystkreftpasientene hadde en gjennomsnittlig benmineraltetthet i hoften på $0,986 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$. Dette tilsvarer et litt høyere gjennomsnitt enn i studiet til N. Emaus et al. (2009) som representerer en gjennomsnittlig benmineraltetthet i hoften på $0,938 \text{ g/cm}^2 \pm 0,13$ for kvinner mellom 55-59 år. Derimot er populasjonen i studiet til N. Emaus et al. (2009) kun fra Tromsø i Norge. I tillegg er gjennomsnittsverdiene for hofte og korsrygg høyere for friske danske kvinner (Warming et al., 2002). Dermed kan mye tyde på at kvinnene i denne studien har tilnærmet benmineraltetthet til en normal populasjon. Det er også viktig å poengtere at norske kvinner er blant de med lavest benmineraltetthet i verden.

5.3.2 Endringer i benmineraltettheten for hele utvalget

Når vi tar for oss nedgangen i benmineraltettheten for hele kroppen, korsrygg (L1-L4) og venstre hofte uavhengig av grupper (intervensjon og kontroll) er reduksjonen i alle tilfeller signifikante. Den gjennomsnittlige reduksjonen i benmineraltetthet fra 0 til 12 måneder var -1,7 % for hele kroppen, -3,1 % for korsrygg og -2,2 % for venstre hofte. Sammenligner vi dette med andre studier finner vi en tendens til at brystkreftpasienter har en større reduksjon enn friske kvinner rundt samme alder. For eksempel finner en dansk longitudinell studie en nedgang i benmineraltetthet hos friske kvinner over to år i

hele kroppen på -0,7 %, korsrygg -1,8 % og for hoften -1,8 %. De ser også på data samlet inn som tverrsnitt studie og finner nedgang på -1 % totalt i hele kroppen, -1,1 for korsrygg, og -1,4 for hoften, dette er også gjennomsnittlig reduksjon over 2 år. I studien deres benyttet de seg av DXA-skann og utførte to målinger med to års mellomrom på 336 kvinner både pre- og postmenopausale (Warming et al., 2002). Derimot understreker Khan (2001) i boken om ben helse at benmasse hos kvinner som er rundt menopausal alder taper ca. 2% av deres benmineralitet per år. Denne prosentandelen fortsetter i 5 -10 år før den reduksjonen flater litt mer ut, fallet i benmineralitet kan mulig skyldes østrogennivåer (Khan, 2001). En kohortestudie sammenlignet antall frakturer hos overlevende brystkreftpasienter med friske kvinner og fant større sannsynlighet for frakturer hos tidligere brystkreftpasienter enn hos friske kvinner (Chen et al., 2005). Dette kan tyde på at brystkreft pasienter har en lavere benmineralitet enn friske.

Fysisk inaktivitet er en viktig risikofaktor for redusert benmineralitet (Eva Ljunggren Ribom, 20009), og moderne brystkreftbehandling kan gi bivirkninger som kan føre til redusert fysisk aktivitet (Runowicz et al., 2016). Etter kirurgi kan enkelte pasienter oppleve redusert bevegelighet i brystveggen, som kan føre til redusert fysisk aktivitet. Pasienter som blir behandlet med stråling kan oppleve tretthet og nummenhet/svakhet i overekstremiteten som igjen kan føre til redusert fysisk aktivitet. Pasienter som gjennomgår kjemoterapi kan føle seg nedbrutt og utmattet som vil kunne føre til redusert fysisk aktivitet. Pasienter som mottar hormonell behandling kan oppleve stivhet og smerter i muskler og ledd, noe som - alene og i kombinasjon med andre seneffekter - kan føre til et lavere aktivitetsnivå (Runowicz et al., 2016). Alle disse forskjellige bivirkningene kan potensielt sett føre til redusert fysisk aktivitet og i verste fall inaktivitet og kan være en mulig grunn til at vi ser en signifikant nedgang i benmineralitet hos pasientene i dette utvalget.

5.3.3 Forskjeller i BMD mellom intervensjon- og kontrollgruppen

I denne studien fant vi ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. I motsetning til denne studien finner flere andre studier en forskjell mellom intervensjonsgruppe og kontrollgruppe, som i likhet med oss tar for seg brystkreftpasienter (Irwin et al., 2009; Schwartz et al., 2007; Waltman et al., 2010; Winters-Stone et al., 2011). Derimot tar disse studiene for seg brystkreftoverlevende

kvinner. For eksempel tar studiet til Winters-Stone et al. (2011) for seg brystkreftpasienter som ble ferdig med kjemoterapi eller stråling for ≥ 1 år siden. For Waltman et al. (2010) var gjennomsnittlig tid etter endt behandling 5,95 år, samt for Irwin et al. (2009) var inklusjonskriteriet at diagnostiseringen av brystkreft skulle falle innenfor 1-10 år siden oppstart av studiet. Dette kan være med på å forklare hvorfor det i EBBA-II studien ikke har kommet frem til en signifikant forskjell mellom gruppene. EBBA-II sine målinger forekommer underveis i behandlingen, for å kunne se hvilken påvirkning behandlingen har på pasientene. Bivirkningene av brystkreftbehandlingen kan ha redusert pasientenes evne til å prestere under trening, altså redusert evne til å drive fysisk aktivitet, som gjør at vi ikke ser den samme forskjellen mellom intervensjons- og kontrollgruppene.

Flere hevder at styrketrening som gir motstand over ledd, samt trening med hopp som gir slag i skjelettet er det som gir best utslag i forbindelse med benmineraltetthet (Eva Ljunggren Ribom, 2009; Khan, 2001; Raastad, 2010). Watson, Weeks, Weis, Horan, and Beck (2015) utførte et RCT-studie på postmenopausale kvinner med lav til veldig lav benmineraltetthet. Intervensjonsgruppen trente høy intensiv progressiv styrketrening i 30 min to ganger i uken i 8 måneder, mens kontrollgruppen drev lav intensiv hjemme trening. Man observerte at høyintensiv progressiv styrketrening ga økt benmineraltetthet i både femur og korsrygg (L1-L4), mens kontrollgruppen hadde en nedgang i benmineraltetthet. Høyintensiv styrketrening viste seg å være trygt for postmenopausale kvinner med lav til veldig lav benmineraltetthet. I motsetning til Watson et al. (2015) fant vi ingen forskjell mellom gruppene, men det er viktig å påpeke at vi i vår studie tok for oss kvinner som var under behandling av brystkreft stadiet I-II.

Intervensjonsgruppen i vår studie utførte intervalltrening med staver i motbakke, noen styrkeøvelser med strikk og enkelte tøyøvelser. Med utgangspunkt i studien til Watson et al. (2015) kan det spekuleres i om det kunne vært en forskjell mellom intervensjon og kontroll om intervensjonen hadde vært basert på tung styrketrening. Derimot finner Schwartz et al. (2007) at utholdenhetstrening ga best resultat på benmineraltettheten hos brystkreftpasienter under adjuvant behandling. Studien har fordelt 72 brystkreft pasienten er inn i tre grupper, utholdenhet (n= 22), styrke (n= 21) og kontroll (n=23). Utholdenhetsgruppen trente 15-30 min fire ganger i uken, mens styrkegruppen fullførte minst to økter i uken med 8 øvelser fordelt på over og underekstremiteten. Bentapet

Schwartz et al. (2007) fant var signifikant nok til å se en klinisk osteopeni i 39 % av kontrollgruppen, 19 % i styrke og kun 9% i utholdenhetsgruppen. Derimot nevner de at styrketreningen ikke var hard nok, men at denne gruppen kvinner får nok belastning på skjelettet av å drive utholdenhets trening. Det er flere studier som ikke finner noe signifikant forskjell etter en intervensjon med styrketrening (Kim et al., 2016; Knobf et al., 2016). Det er mulig at effekten ikke blir tilstrekkelig om ikke belastningen er stor nok.

I tillegg har de fleste av studiene med signifikante forskjeller mellom gruppene tatt for seg kun postmenopausale kvinner. Dette kan også ha innvirkning på resultatene da det kan være forskjeller i behandlingsform i forbindelse med menopausal status og endokrin behandling.

5.3.4 Forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen for ulike adjuvante behandlinger.

I vår studie delte vi resultatene inn etter i ulike typer av adjuvant behandling (kjemoterapi/ingen kjemoterapi og hormonell behandling/ingen hormonellbehandling) for deretter å se på forskjell mellom intervensjon og kontroll. Dette førte til at resultatene fra intervensjons- og kontrollgruppen ble presentert med et mindre antall deltakere. For eksempel var antall pasienter i intervensjonsgruppen som mottok endokrinbehandling 37 brystkreftpasienter, og i kontrollgruppen var antallet 34. Dette kan medføre, som nevnt tidligere, at resultatene vi finner har større sannsynlighet for at er ren tilfeldighet og betydningen av stor variasjon i alder kan ytterligere vanskeliggjøre fortolkningene. Disse resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet, og er mer av eksplorativ art.

Kjemoterapi

En test for interaksjon viste at pasientene som fikk kjemoterapi hadde en signifikant større reduksjon i korsryggen sammenlignet med de som ikke mottok kjemoterapi. Derimot fant vi ingen forskjell mellom intervensjon og kontrollgruppen.

Flere studier konkluderer med at behandling av brystkreft med kjemoterapi kan akselerere reduksjonen i benmineraltettheten hos pre menopausale kvinner. Denne reduksjonen hevdes å komme av at kjemoterapi kan føre til amenore som er kjent for å

være en sterk kilde til å utvikle benskjørhet (Bruning et al., 1990; Cameron, Douglas, Brown, & Anderson, 2010; Saarto et al., 1997). Flere studier hevder at alder har en sammenheng med sjansen for å utvikle amenore ved kjemoterapi. I studiet til Saarto et al. (1997) kommer de frem til at kvinner over 40 år har en større risiko for utvikling av amenore ved kjemoterapi. I studiet til Vehmanen et al. (2006) så de at gjennomsnittsalderen til kvinnene som utviklet amenore var 46 år ved baseline. I denne studien skilte vi ikke på pasientenes menopausale stadium. Denne studien tok heller ikke for seg menstruasjonssyklus for å se om den avhørte. I populasjonen i denne studien var det flest postmenopausale kvinner og dette kan være noe av grunnen til at vi ikke ser større forskjeller mellom de som mottok og de som ikke mottok kjemoterapi. Det er i gjennomsnitt snillere kjemoterapibehandling hos de eldste brystkreftpasientene, men i denne studien er de eldste representert med et mindre antall. Derimot er det flere studier som mener cellegift kan ha en direkte giftig effekt på bendannende celler i remodelleringsprosessen og dermed føre til redusert benmineralitet. Disse studiene er ikke blitt gjennomført på mennesker og er i tillegg relativt gamle (Friedlaender, Tross, Doganis, Kirkwood, & Baron, 1984; May, West, Mcdermott, & Huffer, 1994). Behandling av brystkreft eller kreft generelt blir kontinuerlig oppdatert med ny form for dosering, og nye former for cellegift osv. Vi har ikke skilt på type kjemoterapi, eller delt utvalget på yngre og eldre og eller kroppssammensetning (normalvektige vs overvektige).

Endokrin behandling

En test for interaksjon viste at pasientene som ikke fikk endokrin behandling hadde en generell tendens til å oppleve større reduksjon i benmineralitet enn de som fikk endokrin behandling. Ved 12 måneder etter operasjon ble det observert en signifikant større reduksjon av benmineralitet i venstre hofte for de som ikke mottok endokrin behandling. For pasientene som mottok endokrin behandling var det en signifikant forskjell i benmineralitet i korsryggen når vi delte inn gruppen etter deltakelse i kontroll- eller intervensjonsgruppen, i favør kontrollgruppen. Etter 12 måneder hadde intervensjonsgruppen -2,8% nedgang i motsetning til kontroll med -0,9% reduksjon. For pasientene som ikke mottok endokrin behandling var det en signifikant forskjell mellom gruppene ved 6 måneder i favør intervensjonsgruppen. Denne forskjellen var ikke lenger signifikant ved 12 måneder. Dette kan muligens forklare ved at postmenopausale kvinner som er over 50 år som får aromatasehemmere også får

biofosfanater grunnet at dette reduserer spredning til skjelettet, og samtidig styrker benskjelettet (NBCG, 2016).

Østrogen har en kompleks påvirkning på benmassen ved å påvirke mange ulike type celler og ulike mediatorer. Østrogenet kan blant annet virke direkte på benmassen ved å binde seg til oseoblaser sin østrogenreseptor og dermed stimulerer til vekst. Østrogen kan også holde nivået av osteoklaster nede og dermed hemme nedbryting og vedlikehold benmassen. Pasienter med hormonreseptor positiv svulst mottar hormonell behandling for å redusere produksjonen eller virkningen av østrogen (Khan, 2001). Dette kan også mulig resultere til nedsatt benmineraltetthet og da kan en tenke seg til at en ville ha større mulighet til å se en positiv effekt for intervensjonsgruppen, når vi delte utvalget inn etter type behandling.

Utenom den signifikante reduksjonen i korsrygg er det ingen signifikante forskjeller mellom intervensjon og kontroll for de som mottok endokrin behandling. Antall postmenopausale som mottok endokrin behandling utgjorde nesten 70% av pasientene. Dette gjør at behandling med aromatasehemmere mest sannsynlig er den største gruppen her. Thomas et al. (2017) sin studie tok for seg effekten trening har på brystkreft pasienter som mottok aromatasehemmere og kom frem til at kroppssammensetningen til intervensjonsgruppen endret seg signifikant til det bedre. I likhet med dette studiet fant de ingen signifikante forskjeller for benmineraltettheten (Thomas et al., 2017). Det er lite studier på effekten trening har på brystkreftpasienter som mottar aromatasehemmere, men en kjent bivirkning er reduksjon i benmineraltettheten. Derfor ble pasienter som tidligere mottok aromatasehemmere anbefalt at en bentetthetsmåling, i form av DXA-skann. Etter at en rekke pasienter nå får biofosfanater så er dette endret til de som ikke får det. Deretter skal målingen forekomme annet hvert år (Helsedirektoratet, 2017; Kreftregisteret, 2016). I dag er retningslinjene for behandlingen endret av brystkreftpasienter med hormonreseptor positive svulster endret. I dag mottar pasientene biofosfanater eks Zoledronsyre (Zometa) som i motsetning til aromatasehemmere brukt hos pasienter i en nylig studie av Thomas et al. (2017), gir gunstige bivirkning som skal stimulere skjelettet (Helsedirektoratet, 2017). I tillegg er testingen i EBBA-II studien gjort ved 6 og 12 måneder etter operasjon og ikke 6 og 12 måneder med endokrin behandling. I denne studien har vi ikke skilt på lengden av endokrin behandling, så lengden de aktuelle

pasientene har mottatt endokrin behandling kan ha vært kort eller opp mot 10 måneder for noen.

Studiet til Vehmanen et al. (2006) observerte nedgang i benmineraltettheten for de som mottok hormonell behandling kontra de som hadde hormonreseptor negativ kreft og derfor ikke mottok hormonell behandling. I tillegg så de at postmenopausale kvinner som mottok hormonell behandling så ut til å få en beskyttet effekt i forbindelse med reduksjonen av benmineraltettheten, kontra de postmenopausale kvinnene som ikke mottok hormonell behandling. For både kontroll og intervensjonsgruppen som mottok og ikke mottok hormonell behandling er det signifikante reduksjoner i benmineraltettheten for hele kroppen, korsrygg og venstre hofte. I motsetning til resultatene fra vår studie ser Vehmanen et al. (2006) kun på bruk av Tamoxifen i forbindelse med den hormonelle behandlingen.

5.4 Styrker og svakheter ved studiet

5.4.1 Styrker

En styrke er at studiet er bygd opp som en RCT som blir sett på som gullstandard av alle studiemetodene (Jadad, 1998). Ved å ha en kontrollgruppe som er lik intervensjonsgruppen kan vi sammenligne disse gruppene for å se hvilken effekt fysisk aktivitet kan ha under behandling. Få studier gjennomfører baseline målinger før operasjon, som i dette studiet, men dette kan vanskeliggjøre sammenligninger med andre studier. Samtidig er det viktig å få med målinger av benmineraltetthet før de starter behandlingen for å få med effekten behandlingen har på benmineraltettheten.

Denne studien er en del av en større nasjonal brystkreftstudie (EBBA-II). Dette gjør at populasjonen i denne studien i stor grad representerer norske brystkreftpasienter diagnostisert med stadium I-II. I utgangspunktet skulle alle kvinner i alderen 18-75 år som fikk påvist brystkreft i rekrutteringsperioden ved institusjoner som representerte EBBA-II få tilbud om å delta i studien. Dette fører til at kvinner i alle aldre kunne bli inkludert og dermed få et representativt utvalg i forhold til faktisk populasjonen for brystkreft i Norge. Underveis i studiet har pasientene fått oppfølging av skolerte leger med spesiell kompetanse i kreftbehandling, sykepleiere, fysioterapeuter, ernæringsfysiologer og treningsinstruktører som har deltatt i prosjektet. Det gjør at pasientene har fått de samme instruksjonene ved alle målingene. I tillegg har alle

testpersoner blitt skolert. Det har vært flere treningsinstruktører og fysioterapeuter for å imøtekomme oppmøtet i forskjellige deler av landet, samt mengden inkluderte pasienter. Treningsinstruktørene har fulgt en standard prosedyre for hver enkelt økt i tillegg til å delta på hverandres økter for å få treningene likest mulig. Studien har hatt høy deltakelse og lite frafall.

DXA-skanning er den mest vanlige metoden for å måle blant annet benmineraltettheten, dermed er det lettere å sammenligne resultater fra forskjellige studier. DXA-skann er kjent for å være nøyaktig samt pålitelig, og derfor blir den sett på som en gullstandard for mål av kroppskomposisjoner (Khan, 2001).

5.4.2 Svakheter

Pasientene som havnet i kontrollgruppen, fikk ingen restriksjoner i forbindelse med fysisk aktivitet. Dette gjør at de i utgangspunktet kunne trene like mye som intervensjonsgruppen. Det er ikke etisk forsvarlig å legge restriksjoner på mengde fysisk aktivitet når vi vet hvor mye fysisk aktivitet gjør for helsen generelt, da spesielt i dette tilfellet med pasienter.

Det har ikke blitt stratifisert eller justert for variasjonen i mottatt behandling eller sett på undergrupper av ulike behandlingsregimer relatert til benmineraltetthet og/eller nytten av en treningsintervensjon. Betydningen av ulike regimer for gitt kjemoterapi er ikke vurdert. Det kunne vært interessant å skille mellom ulike typer endokrin behandling, eventuelt ulike doseringer, samt skille på hvem som ble medisinsk behandlet for tap av benmineraltetthet. Individenes behandling blir kartlagt etter svulstens egenskaper og alle de forskjellige behandlingsforløpene kan være av betydning.

6. Konklusjon

Denne studien konkluderer med at brystkreftpasienter under behandling får en redusert benmineraltetthet. Denne reduksjonen kan skyldes bivirkninger av brystkreftbehandlingen som fører til fysisk inaktivitet i perioder. Gjennom denne studien kan vi ikke utelukke at fysisk aktivitet under behandling har en gunstig effekt på benmineraltettheten, da treningsintervensjonen kan ha hatt for liten mekanisk stimuli på skjelettet. Ut ifra resultatene til studien varierer ikke effekten av trening ut ifra type adjuvant behandling, men dette kan ikke fastslås. Det er viktig å poengtere at fysisk aktivitet ikke hadde noe negativ innvirkning på pasientene og vil medføre mange andre positive effekter som bedre livskvalitet.

6.1 Videre forskning

Det er viktig å poengtere nødvendigheten av forskning som tar for seg brystkreftpasienter som er under behandling, med preoperativ baselinemålinger preoperativt. Det vil være hensiktsmessig å se på om en treningsintervensjon som er basert på progressiv hard styrketrening kan ha en innvirkning på reduksjonen i benmineraltetthet hos brystkreftpasienter under behandling. Generelt trengs det mer kunnskap om effekten av fysisk aktivitet og hvilken intensitet, varighet og type aktivitet som eventuelt ville gitt best effekt. Det trengs også flere studier som ser på effekten fysisk aktivitet har på benmineraltettheten ut ifra type adjuvant behandling, derfor er det hensiktsmessig å dele utvalget opp i type endokrin behandling og kjemoterapi.

7. Vedlegg

1. Informasjonsbrosjyre
2. Samtykkeskjema
3. Godkjenning fra REK
4. Tidskjema
5. Testprotokoll for DXA

8. Referanser

- A. M. Reitan, T. K. S. (2017). *Kreftsykepleie*: Cappelen Damm akademiske.
- Adami, H.-O., Hunter, D. J., & Trichopoulos, D. (2008). *Textbook of cancer epidemiology* (Vol. 36): Monographs in Epidemiology and.
- Bahr, R. (2009). Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. *Helsedirektoratet, Oslo*.
- Bamman, M. M. (2000). *Med.Sci.Sports Exerc.*, 32.
- Berg, J. P. (2009). aromatase. Retrieved from <https://sml.snl.no/aromatase>
- Bernstein, L., Patel, A. V., Ursin, G., Sullivan-Halley, J., Press, M. F., Deapen, D., . . . Norman, S. A. (2005). Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1671-1679.
- Bruning, P., Pit, M., de Jong-Bakker, M., Van den Ende, A., Hart, A., & Van Enk, A. (1990). Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *British Journal of Cancer*, 61(2), 308.
- Calbet, J., Moysi, J., Dorado, C., & Rodriguez, L. (1998). Bone mineral content and density in professional tennis players. *Calcified tissue international*, 62(6), 491-496.
- Cameron, D. A., Douglas, S., Brown, J. E., & Anderson, R. A. (2010). Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? *Breast cancer research and treatment*, 123(3), 805-814.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports*, 100(2), 126.
- Chen, Z., Maricic, M., Bassford, T. L., Pettinger, M., Ritenbaugh, C., Lopez, A. M., . . . LeBoff, M. S. (2005). Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(5), 552-558.
- Consensus, A. (1993). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 94(6), 646-650.
- Dahl, H. A., Rinvik, E., & Dahl, H. A. (2007). *Menneskets funksjonelle anatomi: med hovedvekt på bevegesapparater*: Cappelen akademisk forl.
- 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 research and treatment*, 121(3), 651-660.
- Emaus, N., Omsland, T. K., Ahmed, L. A., Grimnes, G., Sneve, M., & Berntsen, G. K. (2009). Bone mineral density at the hip in Norwegian women and men—prevalence of osteoporosis depends on chosen references: the Tromsø Study. *European journal of epidemiology*, 24(6), 321-328.
- Eva Ljunggren Ribom, K. P.-A. (2009). Osteoporose *Aktivitetshåndboken*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Falch, J., & Meyer, H. (1996). Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry. A reference material from Oslo. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 116(19), 2299-2302.
- Folkehelseinstituttet. (2013). Helseundersøkelsen i Oslo (HUBRO). Retrieved from Foundation, A. B. C. (2018). Breast Anatomy

- Friedlaender, G. E., Tross, R., Doganis, A., Kirkwood, J., & Baron, R. (1984). Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 66(4), 602-607.
- Frisch, R. E., Wyshak, G., Albright, N., Albright, T., Schiff, I., Jones, K., . . . Marguglio, M. (1985). Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *British Journal of Cancer*, 52(6), 885-891.
- Gjesdal, C. G., Aanderud, S. J., Haga, H.-J., Brun, J. G., & Tell, G. S. (2004). Femoral and whole-body bone mineral density in middle-aged and older Norwegian men and women: suitability of the reference values. *Osteoporosis international*, 15(7), 525-534.
- Gregg, E. W., Cauley, J. A., Seeley, D. G., Ensrud, K. E., & Bauer, D. C. (1998). Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Annals of internal medicine*, 129(2), 81-88.
- Hammar, M. (2009). *Overgangsalderen Aktivitetshåndboken*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Heinonen, A., Kannus, P., Sievänen, H., Pasanen, M., Oja, P., & Vuori, I. (1999). Good Maintenance of High-Impact Activity-Induced Bone Gain by Voluntary, Unsupervised Exercises: An 8-Month Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(1), 125-128.
- Helsedirektoratet. (2017). *Brystkreft - handlingsprogram*
- helsedirektoratet, S.-o. (2005). *Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd*.
- Haapasalo, H., Kannus, P., Sievänen, H., Pasanen, M., Uusi-Rasi, K., Heinonen, A., . . . Vuori, I. (1998). Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(2), 310-319.
- Irwin, M. L., Alvarez-Reeves, M., Cadmus, L., Mierzejewski, E., Mayne, S. T., Yu, H., . . . DiPietro, L. (2009). Exercise improves body fat, lean mass, and bone mass in breast cancer survivors. *Obesity*, 17(8), 1534-1541.
- Jadad, A. R. (1998). Randomised controlled trials: a user's guide. *Health Technology Assessment*, 2(13), 214.
- Jasienska, G., Thune, I., & Ellison, P. T. (2006). Fatness at birth predicts adult susceptibility to ovarian suppression: an empirical test of the Predictive Adaptive Response hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(34), 12759-12762.
- Johannesen, D., Klepp, O., Berge, V., Brenhovd, B., & Angelsen, A. (2009). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. *Oslo: Helsedirektoratet*.
- Juvet, L., Thune, I., Elvsaa, I. Ø., Fors, E., Lundgren, S., Bertheussen, G., . . . Oldervoll, L. (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. *The Breast*, 33, 166-177.
- Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Makuch, R. W., Brass, L. M., & Horwitz, R. I. (1999). Stratified randomization for clinical trials. *Journal of clinical epidemiology*, 52(1), 19-26.
- Khan, K. (2001). *Physical activity and bone health: Human Kinetics*.
- Kim, S. H., Cho, Y. U., Kim, S. J., Hong, S., Han, M. S., & Choi, E. (2016). The effect on bone outcomes of adding exercise to supplements for osteopenic breast

- cancer survivors: a pilot randomized controlled trial. *Cancer nursing*, 39(2), 144-152.
- Klepp, O. (2009). Aromatasehemmere. Retrieved from <https://sml.snl.no/aromatasehemmere>
- Knobf, M. T., Jeon, S., Smith, B., Harris, L., Kerstetter, J., Thompson, A. S., & Insogna, K. (2016). Effect of a randomized controlled exercise trial on bone outcomes: influence of adjuvant endocrine therapy. *Breast cancer research and treatment*, 155(3), 491-500.
- Kohrt, W. M., Bloomfield, S. A., Little, K. D., Nelson, M. E., & Yingling, V. R. (2004). Physical activity and bone health. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(11), 1985-1996.
- Kreftlex. Om brystkreft. Retrieved from <http://kreftlex.no/Brystkreft>
- Kreftlex. (2017). Om brystkreft. Retrieved from Kreftregisteret. (2015). Kreft i Norge 2015.
- Kreftregisteret. (2016). Kreft i Norge 2016.
- kreftregisteret. (2017). *Årsrapport for brystkreft 2016*
- Kroman, N., Holtveg, H., Wohlfahrt, J., Jensen, M. B., Mouridsen, H. T., Blichert-Toft, M., & Melbye, M. (2004). Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*, 100(4), 688-693.
- May, K. P., West, S. G., Mcdermott, M. T., & Huffer, W. E. (1994). The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis & Rheumatology*, 37(2), 201-206.
- Moradi, T., Nyrén, O., Zack, M., Magnusson, C., Persson, I., & Adami, H.-O. (2000). Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes and Control*, 11(6), 523-531.
- NBCG. (2016). *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft* (Vol. 8. utgave ed). Oslo.
- oncolex. (2017). *Brystkreft* Om brystkreft. Hentet fra <http://oncolex.no/Bryst>
- Organization, W. H. (2004). *WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level*. Paper presented at the Summary meeting report.
- Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, N. L., Henry, K. S., Mackey, H. T., Cowens-Alvarado, R. L., . . . Jacobs, L. A. (2016). American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(1), 43-73.
- Raastad, T. (2010). *Styrketrening-i teori og praksis*: Gyldendal.
- Sand, O., Haug, E., & Sjaastad, Ø. V. (2014). *Menneskets fysiologi*: Gyldendal akademisk.
- Schwartz, A. L., Winters-Stone, K., & Gallucci, B. (2007). *Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy*. Paper presented at the Oncology nursing forum.
- Segev, D., Hellerstein, D., & Dunsky, A. (2017). Physical activity-does it really increase bone density in postmenopausal women? A Review of articles published between 2001-2016. *Current aging science*.
- Saarto, T., Blomqvist, C., Välimäki, M., Mäkelä, P., Sarna, S., & Elomaa, I. (1997). Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 15(4), 1341-1347.
- Sosial- og helsedirektoratet (2005). Faglige retningslinjer for forebygging og

- behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. Oslo.
- St. melding nr.16 (2002-2003). Resept for et sunnere Norge. Folkehelsepolitikken. Det Kongelige Helsedepartementet. Oslo.
- Thomas, G. A., Cartmel, B., Harrigan, M., Fiellin, M., Capozza, S., Zhou, Y., . . . Ligibel, J. (2017). The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity*, 25(2), 346-351.
- Thorsen, K., Kristoffersson, A. O., Lerner, U. H., & Lorentzon, R. P. (1996). In situ microdialysis in bone tissue. Stimulation of prostaglandin E2 release by weight-bearing mechanical loading. *Journal of Clinical Investigation*, 98(11), 2446.
- Thune, I. (2009). *Kreft Aktivitetshåndboken*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 336(18), 1269-1275.
- Torstveit, M. (2002). Medisin og vitenskap-Basalfagene-Skjelettets adaptasjon til mekanisk belastning. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 122(21), 2109-2110.
- Vainionpää, A., Korpelainen, R., Leppäluoto, J., & Jämsä, T. (2005). Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporosis international*, 16(2), 191-197.
- Vehmanen, L., Elomaa, I., Blomqvist, C., & Saarto, T. (2006). Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *Journal of Clinical Oncology*, 24(4), 675-680.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., . . . Marubini, E. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1227-1232.
- Waltman, N., Twiss, J., Ott, C., Gross, G., Lindsey, A., Moore, T., . . . Kupzyk, K. (2010). The effect of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporosis international*, 21(8), 1361-1369.
- Warming, L., Hassager, C., & Christiansen, C. (2002). Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporosis international*, 13(2), 105-112.
- Watson, S., Weeks, B., Weis, L., Horan, S., & Beck, B. (2015). Heavy resistance training is safe and improves bone, function, and stature in postmenopausal women with low to very low bone mass: novel early findings from the LIFTMOR trial. *Osteoporosis international*, 26(12), 2889-2894.
- Winters-Stone, K. M., Dobek, J., Nail, L., Bennett, J. A., Leo, M. C., Naik, A., & Schwartz, A. (2011). Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 127(2), 447.

Hvis du har noen spørsmål vedrørende studien, kan du kontakte prosjektleder Inger Thune på e-post: ebbastudien@medisin.uio.no eller mobil: 90 88 19 64.

Tidsplan for EBBA-II studien, uke 1-52

Tidsskjema	Studieprogram	Personell
Før operasjonen	Informasjon / invitasjon-deltakelse	Lege / sykepleier
	Legeundersøkelse Spørreskjema Aktivitetsundersøkelser Blod/ spytt urin/ /feces/-prøver bentetthet	Lege Sykepleier Ernæringsfysiolog Fysioterapeut
Operasjon	Operasjon	Kirurg
3-4 uker etter operasjonen	Trening / standard Skritteller Kostdagbok	Lege Sykepleier Fysioterapeut
3 måneder	Telefonsamtale med sykepleier	Sykepleier
6 måneder	6 måneders kontroll	
	Legeundersøkelse Spørreskjema Aktivitetsundersøkelser Blod/ spytt/urin/-prøver Bentetthet Aktivitetsmåling/Kostdagbok	Lege Sykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiolog
12 måneder	12 måneder kontroll	
	Som ved 6-mdrs. kontroll Trening avsluttes - Oppfølging begynner	Lege Sykepleier Fysioterapeut Ernæringsfysiolog
Videre oppfølging år: 2,3,4,5 og 10		

EBBA-II studien

Energi Balanse og Brystkreft Aspekter
Norsk Bryst Cancer Gruppe studie 14 (NBCG-14)

Fysisk aktivitet for brystkreftpasienter

Er fysisk aktivitet gunstig for brystkreftpasienter under og etter kreftbehandling?



EBBA-II

Ideen bak EBBA-II studien (Energi Balanse og Brystkreft Aspekter) er å studere om fysisk aktivitet påvirker kroppens energi- og hormonbalanse, og om denne prosessen er av betydning for tilbakefall av sykdommen.

En brystkreftoperasjon og påfølgende behandling kan gi plager etter en tid. Dette kan være nedsatt bevegelighet, muskelspenninger, holdningsforandringer, vektøkning, engstelse og hos noen også hevelse (lymfødem) i arm eller bryst.

Fysisk aktivitet kan være en måte å forebygge eller redusere slike plager.

Fysisk aktivitet kan bedre hjerte- og lungefunksjonen, bedre mage- og tarmfunksjonen, gi bedre søvn, bedre energi- og hormonbalanse, gi gunstig vektregulering, styrke kroppens immunforsvar, bedre toleranse for tilleggsbehandling og redusere angst og depresjon.

Fysisk aktivitet kan gi økt livskvalitet.

Målsetting med studien: Studere betydningen av fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter. Vi planlegger å inkludere 600 brystkreftpasienter (300 pasienter i kontrollgruppen og 300 pasienter i intervensjonsgruppen), kvinner i alderen 18-75 år med nylig diagnostisert brystkreft ved Oslo Universitetssykehus, St.Olavs Hospital, Trondheim og Vestre Viken, Drammen sykehus. Loddrekning avgjør hvilken gruppe du kommer i.

EBBA-II

Alle deltagerne skal gjennomføre en kartlegging av fysisk form, styrke, kroppsmål og registrering av kosthold ved prosjektets start og slutt. Vi ber alle besvare forskjellige spørreskjemaer underveis i studien.

Kontrollgruppen: følger vanlig behandlingsopplegg for brystkreftpasienter og de råd som gis av behandlende lege.

Treningsopplegg i intervensjonsgruppen: Deltakerne skal være i aktivitet minst tre dager i uken, og all fysisk aktivitet skal registreres. To ganger pr. uke vil det være organisert trening i gruppe under ledelse av fysioterapeut.

Treningen foregår utendørs, sammen med andre i samme situasjon.



Treningen vil inkludere: stavgang, kondisjon, styrke, bevegelighet, holdning, balanse og avspenning. Du vil få individuell veiledning og trening tilpasset både din sykdomssituasjon og dagsform.

Faglig trygghet: En fysioterapeut har medisinskfaglig bakgrunn og erfaring i pasientbehandling. Derfor kan fysioterapeuten gi deg informasjon om lymfesystemet, riktig trening i forhold til smerter og forebygging av skader, hjelpe til å redusere engstelse og stimulere til en fysisk aktiv hverdag.

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)

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

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 ugunstig 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 60 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 deltagende 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 forskningsspørsmål.

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 genetikk.

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 prosjektstutt. 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 prosjektstutt.

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



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 måneds 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

Prosedyre DEXA scan



Prosedyre:

Deltageren blir scannet ved hjelp av et Total Body Analyse program (Lunar Prodigy GE, Software en Core versjon 11.4 Medical Systems A/S (www.scanex.no)).

Det utføres to helkroppsmålinger, en bilateral hoftescan og en lumbalcolumnscan på hver person. Deltageren kan ha på klær men det kan ikke være med metall som i glidelåser og BH-spiler. Smykker og klokke må også tas av for å unngå artefakter (feilkilder). Høyde/vekt måles før undersøkelse

Utgangsstilling:

Personen skal ligge avslappet på ryggen på scanningsbenken med armene langs siden med tomlene opp fra underlaget. Det skal være en liten klaring mellom armene og siden på kroppen hvis mulig. Bena stropes sammen ved ankene. Pasienten skal ikke røre på seg i løpet av scanningen.

Selve undersøkelsen tar ca 30 minutter, avhengig av deltagerens høyde og vekt. Resultatene av scanningen analyseres og skrives ut, leveres til vurdering og diktering av legene i studien. Utskriften lagres i deltagerens studieperm.

Verdier som skal beskrives:

Tissue fat %

- total fat
- trunk fat

Beintetthet (BMD) T score og Z score

- Ve hofte
- Rygg L1-4

Dexascan skal utføres:

- 1) før operasjon (baseline)
- 2) 6 mndr. kontroll,
- 3) 12 mndr kontroll
- 4) 2 års kontroll
- 5) 5 års kontroll
- 6) 10 års kontroll

DEXA (dual energy X-ray absorptiometry)

DEXA can estimate three body compartments consisting of fat mass, lean body mass, and bone mass. DEXA systems use a source that generates X-rays at two energies. The differential attenuation of the two energies is used to estimate the bone mineral content and the soft tissue composition. When two X-ray energies are used, only two tissue compartments can be measured; therefore, soft tissue measurements (i.e., fat and lean body mass) can only be measured in areas where no bone is present. DEXA also has the ability to determine body composition in defined regions, such as the arms, legs, and trunk. DEXA measurements are based in part on the assumption that the hydration of fat-free mass remains constant at 73%. Hydration, however, can vary from 67%–85%, and can be variable in certain disease states. Other assumptions used to derive body composition estimates are considered proprietary by DEXA manufacturers (e.g., Lunar, Hologic, and Norland).

DEXA as a Technique to Monitor Changes in Body Composition

For example, DEXA measurements of bone mass are thought to have a precision error of 1%–3%, and given the slow rate of change in bone mineral density in postmenopausal women treated for osteoporosis, it is likely that DEXA scans would only be able to detect a significant change in bone mineral density in the typical patients after two years of therapy. Of course, changes in body composition are anticipated to be larger and more rapid than changes in bone mineral density in postmenopausal women; therefore, precision errors in DEXA scans become less critical in interpreting results. Many studies have used DEXA to monitor changes in body composition, and the precision is similar to that estimated for DEXA measurements of bone mineral density.

Referanser

1. Furberg A.-S., Jasienska G., Bjurstaam N., Torjesen P.A., Emaus A., Lipson S.F., Ellison P.T., Thune I. Metabolic syndrome and hormonal profile- serum high- density lipoprotein cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA-study. *Cancer Epid. Biomarkers and Prev*, 2005;14: 11-9.
2. Emaus A, Espetvedt S, Veierød MB, Ballard-Barbash R, Furberg AS, Ellison PT, Jasienska G, Hjartåker A, Thune I. 17 β -Estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women. *Hum Reprod* 2008; 23:919–27
3. Nissen MJ, Shapiro A, Swenson KK. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2011 Mar;11(1):52-60
4. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Karlsson MK. Breast cancer-related chronic arm lymphedema is associated with excess adipose and muscle tissue. *Lymphat Res Biol* 2009;7:3-10.[1]