Tale Birkeland Irgens

# Subjektivt og objektivt målt treningsintensitet hos brystkreftpasienter under aktiv behandling.

-en delstudie av piloten til EBBA-II

**E**nergi, **B**alanse og **B**rystkreft **A**spekter (EBBA)- II studien (NBCG-14)
Oslo Universitetssykehus

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2014

## Abstract

**Background:** About 40 000 women are breast cancer survivors in Norway, and studies report that breast cancer patients reduce their physical activity during adjuvant treatment. However, few studies have used objective measurements including heart rate monitoring, and less is known whether physical activity among breast cancer patients during adjuvant treatment varies by cardiopulmonal function and by breast cancer treatment.

**Purpose:** The aim was to study how often, and how, the use of heart rate monitors were among breast cancer patients undergoing breastcancer treatment during supervised exercise sessions, and whether these intensity levels recorded reflect self-reported levels, and cardiopulmonal function, and whether high intensity activity could take place also when receiving chemotherapy treatment.

**Material and methods:** During the period 2011 – 2013, 60 breast cancer patients (Stage I/II), aged 35-75 years, participated in the **E**nergy **B**alance and **B**reast cancer **A**spects (EBBA)-II pilot study, a randomized clinical intervention at the Oslo University Hospital. The patients were randomized after surgery to an intervention group (n=31) or a control group (n=29). After 6 months of the pilot study a validation study took part among 26 breast cancer patients in the intervention group in order to try out out using heart rate monitors during supervised exercise sessions. $VO_{2max}$ (maximal oxygen uptake) was assessed three times using a maximal exercise test on treadmill.

**Results:** Only 61% (n=16) of those 26 breast cancer patients included had a satisfactorily use of heart rate monitors (≥15 training sessions). Patients with unsatisfactorily use of heart rate monitors compared to patients with satisfactorily use were older (63,1 yrs versus 52,4 yrs, p< 0,001) and had less years of schooling. When comparing self reported physical activity intensity level with objective measurement using heart rate monitors a pattern was observed. Breast cancer patients reported more often longer periods of high and moderate training intensity compared to the recorded objective heart rate monitors (p=0,206, p=0,109, respectively). Heart rate monitors showed that patients receiving chemotherapy compared to the other patients spent a suggestively longer time in high intensity physical activity (p=0,133), and had a higher calorie consumption (p=0,014) and mean heart rate (p<0,001) at EBBA- training sessions.

**Conclusion:** Among the breast cancer patients there are great variations in how the heart rate monitors are spent, and how often they have been used, and older patients may need more supervision. As breast cancer patients may over-report their intensity level, a heart rate monitor may be a valid instrument to use as it correlates well with $VO_{2maks}$ and can be used also among those receiving chemotherapy as an additional control of heart rate and cardiopulmonal function.

**Keywords:** Breast cancer, treatment, chemotherapy, heart rate, heart rate monitor.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** I Norge er rundt 40 000 kvinner brystkreftoverlevere, og studier har rapportert at brystkreftpasienter reduserer sitt fysiske aktivitetsnivå under adjuvant behandling. Imidlertid har få studier benyttet objektive målemetoder, som for eksempel pulsklokke. Vi vet lite om hvordan fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter under adjuvant behandling varierer med kardiopulmonal funksjon og behandling.

**Hensikt:** Målet med studien var å studere hvordan, og hvor ofte pulsklokker ble benyttet av brystkreftpasienter under veiledet, gruppebasert trening, samt å undersøke hvordan disse objektive intensitetsmålene reflekterte den selvrapporterte intensiteten, den kardiopulmonale funksjonen, og i hvilke grad trening med høy intensitet kunne finne sted hos dem som mottok behandling med kjemoterapi.

**Materiale og metode:** I tidsperioden 2011-2013 deltok 60 brystkreftpasienter (stadium I/II) mellom 35 og 75 år i **E**nergi **B**alanse og **B**rystkreft **A**spekter (EBBA)-II pilotstudien, en randomisert kontrollert klinisk intervensjonsstudie ved Oslo Universitetssykehus. Postoperativt ble pasientene randomisert til intervensjonsgruppen (n=31) eller kontrollgruppen (n=29). 6 måneder ut i pilotstudien startet en valideringsstudie av 26 pasienter i intervensjonsgruppen, hvor bruk av pulsklokke under veiledet gruppetrening ble undersøkt. $VO_{2max}$ (maksimalt oksyfgenopptak) ble målt tre ganger i løpet av intervensjonsperioden ved en maksimal belastningstest på tredemølle.

**Resultater:** Kun 61% (n=16) av de 26 inkluderte brystkreftpasientene hadde brukt pulsklokkene tilfredsstillende (≥15 treningsøkter). Pasienter med ikke-tilfredsstillende bruk av pulsklokke sammenlignet med pasienter med tilfredsstillende bruk var eldre (63,1 år versus 52,4 år, $p<0,001$) og hadde færre år med skolegang. Ved sammenligning av subjektiv (aktivitetsdagbok) og objektiv (pulsklokke) intensitet, ble det observert et mønster. Brystkreftpasienter rapporterte ofte om lengre perioder i høy og moderat intensitet sammenlignet med objektive registreringer ($p=0,206$, $p=0,109$, henholdsvis). Pulsklokkene viste at pasienter som mottok kjemoterapi tilbrakte betraktelig lengre tid i fysisk aktivitet med høy intensitet ($p=0,133$), og hadde høyere kaloriforbruk ($p=0,014$) og hjertefrekvens ($p<0,001$) på EBBA- treninger sammenlignet med de andre pasientene.

**Konklusjon:** Blant brystkreftpasientene er det store variasjoner i hvordan, og hvor ofte pulsklokkene er benyttet, og eldre pasienter kan trenge mer veiledning. Ettersom brystkreftpasienter kan overrapportere treningsintensitet, kan pulsklokker være en egnet målemetode ettersom den korrelerer godt med $VO_{2maks}$, og kan bli brukt som et ytterligere mål på hjertefrekvens og kardiopulmonal funksjon, også blant dem som mottar kjemoterapi.


**Nøkkelord:** Brystkreft, kjemoterapi, behandling, hjertefrekvens, pulsklokke.

## Forord

Da jeg i 2008 bestemte meg for å fortsette med idrett – og helse studiene var det etter å ha lyttet til et foredrag om fysisk aktivitet og kreft. Det fanget min interesse umiddelbart. Jeg tenkte allerede da at jeg gjerne ønsket å skrive en masteroppgave om tema. Da jeg noen år senere, ved Norges idrettshøyskole ble presentert for EBBA-II prosjektet var jeg svært glad da jeg fikk mulighet til å skrive min masteroppgave i dette prosjektet. Jeg har vært heldig som har fått jobbe tett sammen med en god forskningsgruppe, og i et større og nasjonalt forskningsprosjekt som EBBA-II studien. Jeg har gjort meg mange nyttige erfaringer gjennom året, spesielt når det kommer til datainnsamling og det å besvare en omfattende problemstilling.

Jeg vil takke mine tre veiledere for veldig god hjelp gjennom hele året. Min hovedveileder, Hanne Frydenberg har vært meget flink til å veilede meg rundt de faglige utfordringene, spesielt knyttet til kreftpasienter og statistikk. I tillegg har hun hjulpet meg å organisere og strukturere oppgaven på best mulig måte. Det har vært en stor trygghet for meg å vite at hun alltid er beredt. Trine Stensrud, min biveileder ved Norges idrettshøyskole, har hjulpet meg mye med den faglige delen som omhandler treningsintensitet, målemetoder og fysiologiske aspekter ved treningens effekt på pasientene. En stor takk til Inger Thune, leder av EBBA-II studien, for at du inkluderte meg i prosjektet og for uvurderlig oppfølging underveis. Tusen takk også til alle de andre i forskningsgruppen som har hjulpet meg videre når det har stoppet litt opp.

Til min kjære samboer, Erlend –tusen takk for all god hjelp, for de motiverende samtalene og for den store interessen du har vist for mitt fagfelt og min masteroppgave -det har hjulpet meg mye. Miro, hunden min, som har gitt meg andre ting og tenke på og sørget for frisk luft. Til slutt vil jeg takke Mari for fine stunder i løpet av vår masterutdanning.

Tale Birkeland Irgens, Oslo, juni 2014.

# Innhold

**Abstract** ..... 3

**Innhold** ..... 6

**1. Innledning** ..... 8

**1.1 Problemområde** ..... 9

**1.2 Avgrensninger** ..... 10

**1.3 Begrepsavklaring** ..... 11

**2. Teori** ..... 12

**2.1 Fysisk aktivitet** ..... 12
2.1.1 Definisjoner ..... 12
2.1.2 Dose-respons-forhold ..... 13
2.1.3 Anbefalinger for fysisk aktivitet ..... 14

**2.2 Målemetoder for treningsintensitet** ..... 14
2.2.1 Objektive målemetoder ..... 15
2.2.2 Subjektive målemetoder ..... 16

**2.3 Måling av maksimalt oksygenopptak ($VO_{2maks}$) –et objektivt mål på fysisk form** ..... 17

**2.4 Brystkreft** ..... 19
2.4.1 Insidens, prevalens og overlevelse ..... 19
2.4.2 Hva er brystkreft ..... 21
2.4.3 Risikofaktorer ..... 23

**2.5 Behandling av brystkreft** ..... 25

**2.6 Trening, fysisk aktivitet og brystkreft** ..... 29
2.6.1 Generelle effekter av fysisk aktivitet og trening ..... 29
2.6.2 Treningsintensitet ..... 33

**3. Materiale og metode** ..... 35

**3.1 Populasjon og studiedesign** ..... 35

**3.2 Testprosedyrer og målemetoder** ..... 38
3.2.1 Antropometriske målinger ..... 38

**3.3 Objektive målemetoder** ..... 38
3.3.1 Pulsklokke Polar RS300X ..... 38
3.3.2 Belastningstest på tredemølle, CPET ..... 39
3.3.3 Belastningsprotokoll ..... 39
3.3.4 Akselerometer til måling av fysisk aktivitet ..... 40

**3.4 Subjektive målemetoder** ..... 40
3.4.1 Selvrapportering og bruk av treningsdagbok ..... 40

**3.5 Rapportering av resultater** ..... **41**
3.5.1 Statistiske begrensninger ..... 41

**3.6 Litteratursøk** ..... **43**

**3.7 Etikk** ..... **43**

**4. Resultater** ..... **44**

**4.1 Materiale** ..... **44**
4.1.1 Oppmøte på EBBA-treninger gjennom intervensjonsåret ..... 46

**4.2 Treningsintensitet og fysiologiske variabler hos brystkreftpasientene** ..... **47**
4.2.1 Aktuelle pasientkarakteristika og fysiologiske variabler ..... 48

**4.3 Sammenheng mellom subjektiv og objektiv treningsintensitet** ..... **49**
4.3.1 Samvariasjon mellom objektivt og subjektivt registrert treningsintensitet ..... 50

**5. Diskusjon** ..... **52**

**5.1 Metodiske betraktninger** ..... **52**

**5.2 Diskusjon av resultatene** ..... **58**

**5.3 Videre forskning og praktisk betydning av oppgaven** ..... **66**

**6. Konklusjon** ..... **67**

**7. Referanser** ..... **68**

**8. Tabelloversikt** ..... **73**

**9. Figuroversikt** ..... **74**

**10. Forkortelser** ..... **75**

**11. Vedlegg** ..... **76**

# 1. Innledning

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge, og i verden for øvrig. I perioden 1953-1957 var insidensen av brystkreft hos kvinner i Norge på 855/100 000, mot 2886/100 000 i perioden 2008-2012 (Cancer Registry of Norway, 2014). Årsaken til denne økningen skyldes en reell økning, samt en økning i antall eldre, ettersom brystkreft tiltar med økende alder. Samtidig som vi har hatt en betydelig økning i brystkreftinsidensen, har vi også sett en bedring i brystkreftoverlevelse. Fra 1973 og frem til 2012 har den 5 års relative overlevelsen økt fra henholdsvis 67,9% til 89,1% (Cancer Registry of Norway, 2014). Denne bedringen i brystkreftoverlevelse skyldes bedre diagnostikk og behandling, og har resultert i at vi har mange brystkreftoverlevere blant oss. Den siste oversikten fra kreftregsisteret viser at 39712 kvinner lever med en brystkreftdiagnose i Norge i dag (Cancer Registry of Norway, 2014).

Nyere forskning viser at ugunstig livsstil kan være en medvirkende årsak til den observerte økningen i antall nye brystkrefttilfeller (AICR/WCRF, 2014; Flote, Furberg, & Thune, 2014). Overvekt og fysisk inaktivitet er blant de risikofaktorene som i de siste 20 årene har fått økende oppmerksomhet relatert til brystkreftrisiko og brystkreftoverlevelse (AICR/WCRF, 2014; I. Thune, 2013; World Cancer Research Fund, 2014a). Fysisk aktive kvinner har om lag 25% redusert risiko for å utvikle brystkreft sammenlignet med inaktive kvinner. Den største effekten er sett hos dem som har vært aktive hele livet og/eller etter menopause, da helst fysisk aktivitet gjennomført regelmessig og med moderat til høy intensitet (Flote et al., 2014; Lynch, Neilson, & Friedenreich, 2011; AACR, 2013). Internasjonale og nasjonale studier og ekspertpaneler har således konkludert med at fysisk aktivitet kan være med å forebygge brystkreftutvikling.

Det er derimot manglende kunnskap om betydningen av overvekt og fysisk aktivitet under og etter gjennomgått brystkreftbehandling. Moderne brystkreftbehandling er krevende og kan gi betydelige bivirkninger, som redusert fysisk funksjon, muskel –og leddplager, fatigue (utmattelse eller trøtthet som kjennetegnes av en subjektiv opplevelse av energimangel eller nedstemthet og generell redusert livskvalitet). Det er derfor av stor betydning at behandling og rehabiliteringsfasen optimaliseres slik at pasientenes fysiske funksjon og livskvalitet optimaliseres (www.ASCO.org, 2014). I en meta-analyse fra 2011 med seks inkluderte studier (12,108 brystkreftpasienter), fant man at postdiagnostisk fysisk aktivitet reduserte tilbakefall av sykdommen med 24%, brystkreftdødelighet med 34% og totaldødelighet med 41% (Ezzeldin & Al-Homaidh, 2011). Andre studier viser ingen sikker

effekt av fysisk aktivitet på reduksjon i brystkreftspesifikt tilbakefall og dødelighet (World Cancer Research Fund, 2014b; AACR, 2013).

I historisk perspektiv ble brystkreftpasienter, så vel som de fleste andre kreftpasienter og mange andre pasienter med kroniske sykdommer, anbefalt å hvile og minske sin fysiske aktivitet for å samle krefter. Fysisk aktivitet har derimot vist seg gunstig for å bedre den fysiske funksjonen. Fysisk aktivitet kan også være med å redusere bivirkninger hos brystkreftpasienter som skyldes brystkreftsykdommen i seg selv og brystkreftbehandling. Fysisk inaktivitet hos brystkreftpasienter kan medføre tap av fysisk funksjon, muskelstyrke, vektøkning og evne til å bevege seg (Thune, 2008). I tillegg vet vi at de aller fleste ofte kan ha en oppfatning av at de er fysisk aktive, selv om de ikke er det, samt at de rapporter en høyere intensitet av fysisk aktivitet enn det som er reelt (Emaus et al., 2010). De aller fleste har en tendens til ”ønsketenkning” og overrapportering av gunstig livsstil (Emaus et al., 2010). Objektive mål på utført fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter er derfor viktig.

I mitt masterarbeid har jeg derfor benyttet objektive (pulsklokker) *og* subjektive (selvrapportering) mål på treningsintensitet blant nydiagnostiserte brystkreftpasienter. Data er hentet fra pilotstudien til en randomisert, kontrollert treningsintervensjon; Energi, Balanse og Brystkreft Aspekter (EBBA) II-studien. Denne intervensjonsstudien har til hensikt 1) å studere hvilken effekt fysisk aktivitet har på metabolsk profil (kroppsmasse, lipidprofil, glukose, insulin) blant nydiagnostiserte brystkreftpasienter under og etter brystkreftbehandling, og 2) å studere hvilken effekt fysisk aktivitet har på tilbakefall og brystkreftprognose.

## *1.1 Problemområde*

Gjennom mitt masterarbeid ønsker jeg å undersøke spørsmål knyttet til brystkreftpasienters treningsintensitet. Hvordan, og hvor ofte benyttes pulsklokker under gruppebasert trening hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter? Klarer disse pasientene å delta på trening med moderat og høy intensitet? Hvordan opplever brystkreftpasienter sitt aktivitetsnivå sammenlignet med det som observeres ved bruk av pulsklokker? Er det en sammenheng mellom subjektivt og objektivt målt intensitet blant disse pasientene? Er denne i så fall relatert til kardiopulmonal kapasitet og varierer dette hos de som mottar kjemoterapi sammenlignet med de som ikke mottar kjemoterapi?

I arbeidet blir det derfor viktig å se på de nydiagnostiserte brystkreftpasientenes evne til å trene med moderat (ca 70% av $HF_{maks}$ (maksimal hjertefrekvens)) og høy (85-95% av $HF_{maks}$)

intensitet (uavhengig av behandlingsregime), sett i lys av sentrale pasientkarakteristika. Dette leder meg til min problemstilling, som lyder:

- *Hvor ofte, og hvordan er bruken av pulsklokker hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter postoperativt og under behandling med kjemoterapi under en gruppebasert treningsintervensjon?*

- *Kan brystkreftpasienter som mottar behandling med kjemoterapi delta i en treningsintervensjon med moderat og høy intensitet målt i prosent av maksimal hjertefrekvens ($HF_{maks,}$) og målt i minutter?*

- *Er det forskjeller i opplevelsen av subjektiv (aktivitetsdagbok) og objektiv (pulsklokke) treningsintensitet hos brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen?*

**Null-hypotese ($H_0$) – alternativ hypotese ($H_1$)**

*$H_0$: Pasienter som mottar kjemoterapi greier ikke å trene med moderat og høy intensitet i perioden de mottar denne behandlingen.*

*$H_1$: Pasienter som mottar kjemoterapi greier å trene med moderat og høy intensitet i perioden de mottar denne behandlingen.*

## *1.2 Avgrensninger*

Problemstillingen min er avgrenset til å undersøke kvinnelige brystkreftpasienter's bruk av pulsklokker, og om disse pasientene kan trene med moderat og høy intensitet. Jeg vil derimot ikke undersøke muskelstyrke, muskelmasse eller brystkreftpasientenes livskvalitet eller grad av fatigue.

## *1.3 Begrepsavklaring*

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

**Trening:** Trening kan forstås som en undergruppe av fysisk aktivitet som er planlagt, strukturert og repetert og som har til hensikt å opprettholde eller forbedre fysisk form som maksimalt oksygenopptak, bevegelighet eller muskelstyrke (Caspersen et al., 1985b; Nerhus, Anderssen, Lerkelund, & Kolle, 2011).

**Subjektive målemetoder:** Ved subjektive målemetoder gjøres en personlig vurdering av egen aktivitet på bakgrunn av den enkeltes oppfatning (Fitzgerald & Morrow, 2006).

**Objektive målemetoder:** Ved objektive målemetoder er måling av fysisk aktivitet bestemt av et instrument og den enkeltes oppfatning eller formening tas ikke med i betraktningen (Fitzgerald og Morrow, 2006).

**Objektiv treningsintensitet:** Registreres i dette arbeidet via pulsklokke og bestemmes ut fra prosent av maksimal hjertefrekvens. Polars 5 intensitessoner er komprimert til tre intensitessoner (lav, moderat, høy).

**Subjektiv treningsintensitet:** Den subjektive intensiteten besvares som 1, 2 eller 3 (lett, moderat, hard) og registreres i aktivitetsdagbok.

**Kurativ behandling:** Behandling som fjerner brystkreft og gjør en frisk (Kåresen & Wist, 2009).

**Adjuvant behandling:** Behandling som gis i kurativ setting i tillegg til kirurgi for å fjerne eventuelle kreftceller som ikke ble sett under operasjonen. Behandlingen gis i form av stråling, cellegift og/eller hormonterapi og/eller antistoffbehandling (Kåresen & Wist, 2009).

# 2. Teori

## *2.1 Fysisk aktivitet*

### 2.1.1 Definisjoner

Fysisk aktivitet kan defineres som ”enhver kroppslig bevegelse skapt av skjelettmuskulatur og som resulterer i økt energiforbruk” (Caspersen et al., 1985b). Begrepet fysisk aktivitet omfatter ulike typer aktivitet med stor variasjon i intensitet, alt fra hus –og hagearbeid til kroppsøving og lek. Fysisk aktivitet består således av de ulike dimensjonene, type aktivitet, intensitet, frekvens og varighet. Intensiteten kan enten måles som absolutt (energiforbruk per tidsenhet) eller som relativ intensitet (andel av maksimal kapasitet). Frekvensen sier noe om antall ganger en er fysisk aktiv i løpet av en tidsperiode (for eksempel antall ganger/uke), mens varighet sier noe om tid brukt på fysisk aktivitet (minutter/timer) (Nerhus et al., 2011). Det finnes flere måter å kategorisere intensiteten av fysisk aktivitet på, lav, moderat og høy intensitet er blant de vanligste (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985a; Nerhus et al., 2011, s., 150).

Intensitet, frekvens og varighet utgjør den totale (volum) fysiske aktiviteten, og det er dette som utgjør den ekstra energiomsetningen over basalmetabolismen (Nerhus et al., 2011). Den totale energiomsetningen ved fysisk aktivitet bestemmes av mengden muskulatur som initierer en bevegelse, samt intensitet, varighet og frekvens av muskulære kontraksjoner (Caspersen et al., 1985a). Mengden energi som kreves for å gjennomføre en bevegelse kan måles enten i kilojoule (kJ), et mål på energiforbruk, eller i kilokalorier (kcal. 1 kcal = 4,2 kJ) som er et mål på hvor mye varme som produseres. Måling av energiomsetning er således et intensitetsmål på fysisk aktivitet. Vanligvis uttrykkes dette forbruket som et multiplum av energiomsetningen i hvile (hvilestoffskiftet). Forholdet mellom energiomsetning i aktivitet og hvile kan uttrykkes i MET (metabolic equivalent). En MET tilsvarer hos voksne et oksygenopptak på 3,5 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Dette tilsvarer et energiforbruk på 1 $kcal \cdot kg^{-1} \cdot time^{-1}$ (Nerhus et al., 2011, s. 150). Oversikt over energiforbruk og MET score i forhold til ulike fysisk aktiviteter er illustrert i figur 1.

Trening kan forstås som en undergruppe av fysisk aktivitet som er planlagt, strukturert og repetert og som har til hensikt å opprettholde eller forbedre fysisk form (Caspersen et al., 1985b; Nerhus et al., 2011). Trening er en systematisk påvirkning av kroppen og en kan selv avgjøre hva slags type påvirkning man ønsker (for eksempel utholdenhetstrening/ styrketrening) (Nerhus et al., 2011).

Fysisk form er et sett av egenskaper man har eller erverver seg, og som er relatert til

evnen man har til å utføre fysisk aktivitet. Fysisk form deles gjerne inn i to komponenter; *prestasjonsrelatert* form, sier noe om nødvendige komponenter for optimal prestasjon og *helserelatert* form som omhandler den enkeltes evne til å gjennomføre dagligdagse aktiviteter med overskudd. I tillegg innehar begrepet fysiologiske trekk og kvaliteter som er forbundet med lav risiko for å utvikle livsstilssykdommer og lidelser (Nerhus et al., 2011, s. 150).

| Kaloriforbruk per time (person på ca. 70 kg) og MET for ulike aktiviteter | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| FYSISK AKTIVITET | KCAL/ TIME | MET | FYSISK AKTIVITET | KCAL/ TIME | MET |
| Sove/sitte og lese/se på TV | 74 | 0,9 | Klippe plen (manuelt) | 310 | 4,5 |
| Stå | 89 | 1,3 | Rake (hagearbeid) | 310 | 4,5 |
| Sitte og snakke/ skrive | 111 | 1,5 | Badminton/ volleyball | 318 | 5,5 |
| Tørke støv | 163 | 2,3 | Graving og hakking | 414 | 5,5 |
| Kle seg/vaske seg | 192 | 2,5 | Vedhugst | 444 | 6,3 |
| Bilreparering | 259 | 3 | Fotball | 510 | 7 |
| Vaske gulv | 281 | 3,3 | Jogge (8 km/t) | 500 | 7 |
| Gange, moderat (4,8 km/t) | 243 | 3,5 | Aerobics, hard | 814 | 7,3 |
| Hus- og hagearbeid | 252 | 3,5 | Måke snø | 481 | 7,5 |
| Vaske vinduer | 259 | 3,5 | Sykling (22 km/t) | 560 | 8 |
| Gange, rask (6,4 km/t) | 280 | 4 | Langrenn, moderat innsats | 520 | 9 |
| Sykling, rolig (12 km/t) | 243 | 4 | Løpe (9,7 km/t) | 700 | 10 |
| Bordtennis | 280 | 4 | | | |
| Fra Ainsworth og medarbeidere. Med Sci Sports Exerc. *Compendium of physical activities* (2011). | | | | | |

*Figur 1: Met score: Bearbeidet etter Ainsworth (Ranhoff, 2014)*

### 2.1.2 Dose-respons-forhold

En dose-respons sammenheng sier noe om hvilken grad av sammenheng som eksisterer mellom en påvirkningsdose av f.eks. fysisk aktivitet og risiko for sykdom (Bahr, Larsen, Karlsson, & Henriksson, 2009). Det eksisterer et dose-respons forhold mellom total mengde fysisk aktivitet og ulike helsevariabler. Den forebyggende effekten (helseutbyttet) fysisk aktivitet har, øker oftest med økende aktivitetsnivå, men forholdet er ikke alltid lineært. For eksempel er det ofte slik at de som er i dårligst fysisk form har størst helsegevinst og helsegevinsten ser ut til å være betinget av det totale energiforbruket og mindre av intensiteten (Andersen & Strømme, 2001). På bakgrunn av at dose-responsforholdet mellom fysisk

aktivitet og helsegevinst fremstår som et kontinuum uten noen nedre grense kan det hevdes at all aktivitet er bedre enn ingen (Andersen & Strømme, 2001; Bahr et al., 2009).

### 2.1.3 Anbefalinger for fysisk aktivitet

De generelle nordiske anbefalingene for fysisk aktivitet hos voksne er i 2013 endret fra 30 minutters daglig fysisk aktivitet, til minst 150 min/uke av moderat intensitet eller minst 75 min/uke med høy intensitet (Kushi et al., 2012; www.ASCO.org, 2014). For å oppnå en ytterligere helsegevinst er det spesifisert at voksne bør øke moderat fysisk aktivitet til 300 min/uke eller høy intensitet til 150 min/uke, eller en kombinasjon av moderat og høy intensitet (Helsedirektoratet, 2011). Gjennom de reviderte anbefalingene tydeliggjøres viktigheten av å redusere stillesittende tid hos barn, ungdom og voksne (Helsedirektoratet, 2011). American Cancer Society´s anbefalinger tilsier at voksne skal være aktive i minst 30 minutter, med moderat-intensiv fysisk aktivitet 5 eller flere dager i uken (i tillegg til dagligdagse aktiviteter) (www.ASCO.org, 2014). Det er i noen studier observert at kun 20% av brystkreftpasienter oppfyller anbefalingene om fysisk aktivitet (Emaus et al., 2010; Fitzgerald & Morrow, 2006).

## *2.2 Målemetoder for treningsintensitet*

Validitet sier noe om i hvilken grad en målemetode måler et en ønsker å måle, og om nøyaktigheten av en måling (Thomas, Nelson, & Silverman, 2011; www.http://dapa-toolkit.mrc.ac.uk, 2014). Validering av fysisk aktivitet og trening er vanskelig fordi det er vanskelig å fastslå absolutte ”sannheter”. Målemetoder innen fysisk aktivitet og trening kan valideres opp mot en annen målemetode med bedre nøyaktighet, eksempelvis kan en subjektiv målemetode (for eksempel apørreskjema/aktivitetsdagbok) valideres opp mot en objektiv målemetode (for eksempel akselerometer) (www.http://dapa-toolkit.mrc.ac.uk, 2014). Reliabilitet i en målemetode fordrer at resultatene er reproduserbare og stabile under ulike forhold. En test kan ikke betraktes som valid dersom den ikke er reliabel –altså, dersom testen ikke er konsistent, ved at testen ikke måler det samme hver gang, er ikke testen til å stole på (Thomas et al., 2011).

Målemetoder for fysisk aktivitet kan deles i subjektive og objektive målemetoder. Ved subjektive målemetoder gjøres en personlig vurdering av egen aktivitet på bakgrunn av den enkeltes oppfatning. Ved objektive målemetoder er måling av fysisk aktivitet bestemt av et instrument, og den enkeltes oppfatning eller formening tas ikke med i betraktningen (Fitzgerald og Morrow, 2006).

### 2.2.1 Objektive målemetoder

**Måling av maksimal hjertefrekvens ($HF_{maks}$) og akselerometer**

En hjertefrekvensmåling er et direkte mål av en fysiologisk respons til fysisk aktivitet. Vanligvis er en hjertefrekvensmåler en stropp rundt brystet med en trådløs tilknytning til en datalogger i en pulsklokke. Et annet alternativ er hjertefrekvensmåling med elektroder, men dette kan ofte være uhensiktsmessig, og i veien for den som skal bruke det.

Hjertefrekvens (HF) kan defineres som antall ventrikulære slag per minutt og telles fra elektrokatdiogram (EKG) eller blodtrykkskurver. HF kan også bestemmes ved å bruke et stetoskop eller ved palpering over hjertet, under hvile eller trening (Åstrand & Rodahl, 1977). HF brukes ofte for å kontrollere treningsintensitet pga dens lineære sammenheng med oksygenopptak (Aamot, Forbord, Karlsen, & Støylen, 2013).

Mellom hjertefrekvens og energiomsetning under aktivitet som inkluderer store muskelgrupper er det oftest en lineær sammenheng (Tjelta, 2013). Flere faktorer kan påvirke denne sammenhengen, som for eksempel kjønn, alder, vekt og fysisk form. I tillegg kan kroppsholdning og følelsesliv (for eksempel stress og angst) spille inn. Når en er i fysisk aktivitet og intensiteten øker, må hjertet pumpe mer oksygenrikt blod til musklene som er i arbeid. Dette fører til en økning av hjertefrekvensen. For å sikre at en trener i riktig intensitets-sone kan antall pulsslag per minutt benyttes som mål på intensitet (Tjelta, 2013). Den høyeste hjertefrekvensen en kan oppnå under trening kalles maksimal hjertefrekvens ($HF_{maks}$). Testing av $HF_{maks}$ er svært krevende, men ulike formler for estimering er utarbeidet, for eksempel $HF_{maks}$ =220 minus alder (www.http://dapa-toolkit.mrc.ac.uk, 2014). Med alder reduseres $HF_{maks}$ gradvis, noe som i praksis betyr at en ung person vil ha en $HF_{maks}$ på for eksempel 210 slag per minutt mens en person på 65 år ville hatt en $HF_{maks}$ på for eksempel 165 slag per minutt (Åstrand & Rodahl, 1977).

Dersom en tester maksimalt oksygenopptak ($VO2_{maks}$), benyttes ofte den høyeste målte hjertefrekvens som $HF_{maks}$. Man antar imidlertid at $HF_{maks}$ ligger ca 5-10 slag/min høyere enn den som måles under en slik test (Åstrand & Rodahl, 1977). For å angi treningsintensitet er prosent av $HF_{maks}$ en enkel og god metode. ”Pulsreserve” er differansen mellom $HF_{maks}$ og hjertefrekvens når en er rolig og avslappet ($HF_{hvile}$) (Tjelta, 2013). Til tross for at prosentvis intensitetsmåling er en mye brukt metode, har den enkelte svakheter. Bl.a. tar den ikke hensyn til at to like gamle utøvere med samme $HF_{maks}$, som følge av ulik hvilepuls kan ha svært ulik ”pulsreserve”. Metoden tar utgangspunkt i at hvile defineres som 0% arbeidsintensitet og $HF_{maks}$ som 100%. Dersom en utøver da blir bedt om å trene på en viss prosent av sin maksimale ”pulsreserve”, vil de to (som har ulik pulsreserve) relativt sett trene

på ulik prosent av $HF_{maks}$. Personen som er i dårligst form av de to vil trene på den samme relative belastningen, men med en høyere prosent av $HF_{maks}$ enn den godt trente (Tjelta, 2013).

Akselerometer er et lite, teknisk instrument for måling av fysisk aktivitet som vanligvis festes med en stropp rundt livet. Ved bruk av et akselerometer får man et direkte mål på kroppens, eller deler av kroppens akselerasjon. Gjennom stadige teknologiske forbedringer kan man i dag måle aktiviteten spesifikt og nøyaktig over en lengre tidsperiode (lengre enn 7 dager) (Fitzgerald & Morrow, 2006).

I en studie fra 2013 ble det inkludert 9 friske kontroller (37.4±12.7 år) og 8 pasienter med type I diabetes (45.2±13.4 år), kvinner og menn, til en standardisert aktivitetsprotokoll. Hjertefrekvensmålere (pulsklokker) og akselerometer ble brukt for å kvantifisere og kartlegge aktivitet (Manohar et al., 2013). Hensikten med studien var å vurdere samstemmighet mellom de to målemetodene. Pasientene gjennomførte aktivitet i intensitetsspennet; stasjonær til gange med hastighet på 4,8 km/t, hvor samstemmighet ble rangert fra svak til veldig høy. Resultatene fra akselerometer skilte bedre mellom aktivitet og hvile, sammenlignet med hjertefrekvensresultatene som viste noe tydelig skille. Begge målemetodene registrerte endring i intensitet hos deltagerne, men ved måling av hjertefrekvens var forskjellen liten mellom stasjonær og de laveste intensitetene (1,6 og 3,2 km/t) (Manohar et al., 2013).

### 2.2.2 Subjektive målemetoder

**Loggføring og treningsdagbok**

Det finnes flere subjektive målemetoder, bl.a. loggføring, treningsdagbok og spørreskjema. Loggføring og treningsdagbok krever at forskningsobjektet gir en detaljert beskrivelse av all aktivitet som gjennomføres daglig. Hvordan disse loggene og dagbøkene er bygget opp varierer, men det vanligste er å fullføre dem fortløpende, ut i fra hvilken aktivitet en har utført og varigheten på den. En logg fanger opp aktiviteten til den enkelte i bredere kategorier av aktivitet, målt for eksempel ut fra intensitet på aktiviteten og kan i tillegg brukes til bl.a. registrering av spisevaner (Bouchard et al., 1983). En bør være oppmerksom på at forskningsobjekter som bruker subjektive målemetoder kan endre sitt daglige aktivitetsnivå fordi de vet at de blir målt. Dette kan i enkelte tilfeller føre til under eller –overrapportering (Bouchard et al., 1983; Emaus et al., 2010).

I en studie av Emaus et al. (2010) var hensikten å se på sammenhengen mellom selvrapportert og objektivt målt fysisk aktivitet, hjertefrekvens i hvile ($HF_{hvile}$) og fysisk form blant 5607 norske kvinner og menn mellom 30 og 69 år. Deltagerne rapporterte nivå av fysisk

aktivitet på fritid og i jobbsammenheng (Emaus et al., 2010). I en sub-gruppe av studien bestående av 313 norske kvinner og menn (40-44 år) ble fysisk aktivitet og fysisk form målt objektivt med henholdsvis akselerometer og testing av $VO_{2maks}$. Resultatene viste at selvrapportert fysisk aktivitet var signifikant korrelert med $VO_{2maks}$ og moderat –og høy intensiv fysisk aktivitet (Emaus et al., 2010).

**Spørreskjema**

Spørreskjema er den subjektive metoden som er mest utbredt og fordelene med den er at den gir forskerne mye informasjon, den når ut til mange, alle kan måles samtidig og det er som regel en mindre kostbar metode. En av hovedgrunnene til at dette er en billigere metode å benytte er at man ikke trenger testpersonell, og at kvaliteten kan heves ved gjennomgang av innleverte skjemaer av profesjonelt personell. Dette gjør metoden kostnadseffektiv og tidsbesparende (Matthews, 2002). Et spørreskjema varierer i hvor detaljrikt det er. Et typisk spørreskjema er det som kalles et recall-spørreskjema, altså et som har til formål å innhente informasjon om den fysiske aktiviteten en *har* vært i løpet av en periode, for eksempel de siste 6 måneder. Et slikt inneholder vanligvis 5-15 elementer, mens andre type skjemaer hvor man for eksempel vil kategorisere ulike dimensjoner ved aktivitet og aktivitetsnivå kan inneholde mange flere elementer. På bakgrunn av slike data kan man vanligvis stratifisere populasjonen inn i kategorier hva angår aktivitetsnivå, type og tid. Perioden man ønsker å innhente informasjon om via spørreskjema, varer ofte mellom en uke og en måned, men også dette varierer med hvilke type spørreskjema en bruker og hva som er målet med forskningen (Ainsworth, Haskell, Whitt, Irwin, & Swatz, 2000).

## *2.3 Måling av maksimalt oksygenopptak ($VO_{2maks}$) –et objektivt mål på fysisk form*

Maksimalt oksygenopptak eller kardiorespiratorisk form kan defineres som den maksimale mengden oksygen kroppen kan ta opp og forbruke under muskelarbeid (Basset & Howley, 2000; Zoeller, 2008). Indirekte kalorimetri eller måling av oksygenopptak er den mest benyttede målemetoden for å bestemme energiomsetningen. For hver liter oksygen som omsettes i organismen, frigjøres ca 5 kcal og oksygenopptaket er således et mål på aerob energiomsetning.

I klinisk sammenheng er det vanlig å benytte en kardiopulmonal belastningstest (Cardio Pulmonal Exercise Test - CPET) for måling av kardiorespiratorisk form (Karlman Wasserman, 2005; K. Wasserman, 2005). Flere ulike protokoller kan benyttes, men generelt

anbefales en Remote Application Media Protocol (RAMP-protokoll) med jevnt stigende belastning og en optimal varighet mellom 8-12 minutter. Dette er en fordel da pasienten ikke merker store og brå endringer underveis i belastningstesten (Wasserman et al., 1987). Varighet over eller under 8-12 minutter har en tendens til å underestimere $VO_{2\ maks}$ (Cooper & Storer, 2001). Gassutveksling måles kontinuerlig under testen ved at ekspirasjonsluften analyseres for volum per tidsenhet, minuttventilasjon (VE), % $O_2$ og % $CO_2$. Konsentrasjonen av $O_2$ og $CO_2$ i inspirasjonsluften er kjent og $VO_2$ kan således beregnes. I tillegg måles hjertefrekvens ved elektrokardiogram (EKG), oksygenmetning og blodtrykk under hele belastningstesten.

CPET utføres vanligvis på ergometersykkel eller tredemølle. Det oppnås vanligvis en høyere $VO_{2\ maks}$ ved bruk av tredemølle, sammenliknet med andre ergometre, på grunn av at en større andel muskelmasse aktiveres under belastningstesten og at teknikken likner et normalt bevegelsesmønster (McArdle, Katch, & Katch, 2010). Tolv tidligere brystkreftpasienter fikk en signifikant høyere $VO_{2\ maks}$ ved gjennomføring av en maksimal aerob utholdenhetstest på tredemølle sammenliknet med sykkel (28.7 ± 4.7 versus 23.9 ± 4.7 $ml \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$, $p=0.03$) (Dolan, Lane, & McKenzie, 2012).

Flere kriterier bør oppfylles for å kunne si at $VO_{2maks}$ er nådd (Wagner, 2000). Det er foreslått ulike kriterier i litteraturen, men det mest benyttede hovedkriteriet er en avflatning i $VO_2$ ved fortsatt økende belastning, samt følgende hjelpekriterier; respiratorisk utvekslings kvotient (RER) > 1,1, HF ≥ 97% $HF_{maks}$, laktatkonsentrasjon i blodet $[La^-]$ > 8 mmol/L og BORG skala ≥ 17 for å gi subjektiv oppfattelse av egen utmattelse (Duncan, Howley, & Johnson, 1997; Edvardsen, Hem, & Anderssen, 2013; Taylor, Buskirk, & Henschel, 1955). Nylig ble det foreslått ulike kriterier for ulike aldersgrupper, men det understrekes at testpersonell må vurdere grad av utmattelse og at Borg skala skal benyttes for subjektiv oppfattelse av anstrengelse (Edvardsen et al., 2013). Dersom kriteriene ikke oppfylles under belastningstesten, kan oksygenopptaket omtales som $VO_{2\ peak}$, framfor $VO_{2\ maks}$ (Wagner, 2000)

Normalverdier for $VO_{2maks}$ i den norske befolkning er for kvinner mellom 32.2 og 35.9 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ og menn mellom 39.5 og 44.3 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ (Aspenes et al., 2011; Edvardsen et al., 2013). Variasjonen mellom studiene skyldes antakelig forskjellige avslutningskriterier (Edvardsen et al., 2013).

I en oppfølgingsstudie over 16 år, fra 1993 av Sandvik og medarbeidere, ble 1960 friske, norske menn i alderen 40-59 år testet for vanlige risikofaktorer for hjerte-og karsykdom og fysisk form (ved belastningstest på ergometersykkel) ved baseline. Formålet

med studien var å undersøke om dårlig fysisk form er en selvstendig prediktor for kardiovaskulær relatert dødelighet (Sandvik et al., 1993). Etter 16 år var 271 av mennene døde, 53% av kardiovaskulære årsaker. Den justerte relative risikoen for alle typer dødelighet var halvert hos menn med best fysisk form (øvre kvartil) sammenlignet med menn som hadde dårligst fysisk form (nedre kvartil) (RR= 0,54, konfidensintervall: 0,32-0,89). En rekke andre studier har observert at fysisk form er en selvstendig, langvarig prediktor for kardiovaskulær dødelighet blant friske, middelaldrende menn (Bahr et al., 2009; Sandvik et al., 1993). På bakgrunn av dette kan det hevdes at det å ha en god fysisk form vil gi en helsemessig gevinst i form av redusert risiko for død. Denne kunnskapen understreker at fysisk aktivitet i befolkningen, deriblant også blant brystkreftpasienter, er gunstig for å opprettholde eller bedre fysisk form.

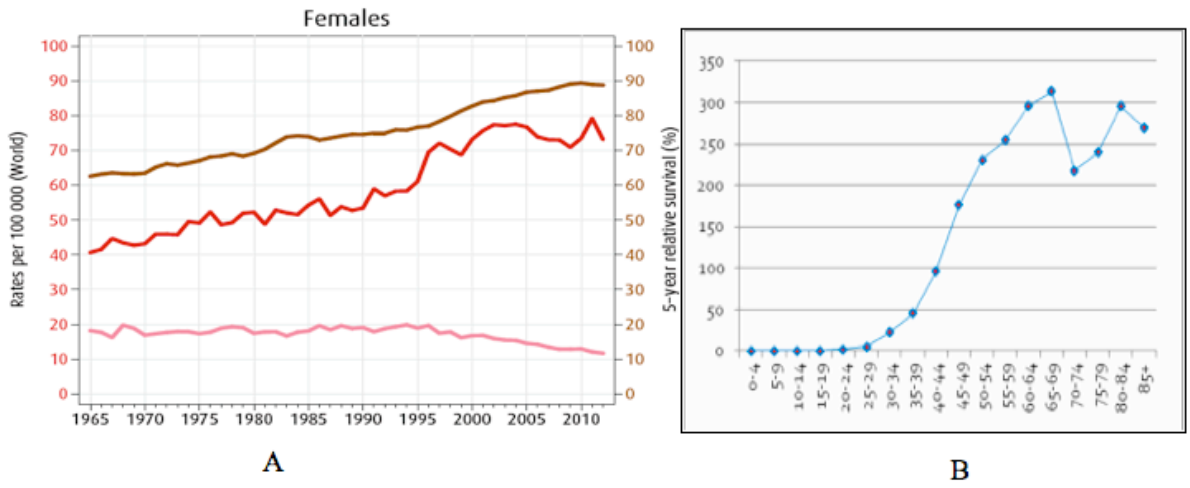
## *2.4 Brystkreft*

### 2.4.1 Insidens, prevalens og overlevelse

Både i Norge og verden for øvrig, er brystkreft den vanligste kreftformen hos kvinner, med om lag 1.7 millioner nye tilfeller i verden i 2012. Dette tilsvarer 25% av all type kreft som rammer kvinner (World Cancer Research Fund, 2014a). Brystkreft utgjør om lag 22% av alle krefttilfeller hos kvinner i Norge (Cancer Registry of Norway, 2014). I 2012 fikk 2956 kvinner diagnosen i Norge, mot 1235 i 1970. I 1953-57 var aldersjustert insidensrate per 100.000 personår i Norge på 36,7, mot 73,9 i perioden 2008-12 (Cancer Registry of Norway, 2014). I 2012 døde 605 kvinner av brystkreft. Fra 2008 til 2012 var den relative fem års overlevelsen for brystkreft 89,1 %, mens den i 1973 til 1977 var 67.9% (figur 2A). Brystkreft er dermed den krefttypen i Norge med flest overlevende (Cancer Registry of Norway, 2014). Brystkreft rammer som regel kvinner over 50 år, og utgjør 34% av all kreft hos kvinner mellom 25-49 år. Hos kvinner opp til 65 år er brystkreft den viktigste årsak til tapte leveår, og rangerer foran hjerte/karsykdommer og ulykker (Kreftregisteret 2014). Det er en økning i forekomsten av brystkreft i de fleste land, med høyest forekomst i den vestlige delen av verden (Europa og Nord Amerika har høyest insidens, mens Asia har lavest insidens) (Adami, Hunter, & Trichopoulos, 2008). Endringer i demografien, med en stadig økende og aldrende befolkning, vil virke inn på antall brystkrefttilfeller, da brystkreft rammer flest eldre. Samtidig som det er flere ” brystkreftoverlevere” kartlegges også flere personer som lever med senvirkninger av sykdommen og behandlingen. I tillegg lever kronisk syke brystkreftkreftpasienter lengre (Cancer Registry of Norway, 2014). I Norge, så vel som i

andre land, har det vært en økning i nye tilfeller med brystkreft de siste 50 årene, og 39712 personer levde med brystkreft i Norge i 2012 (Cancer Registry of Norway, 2014).

Årsaker til økningen i nye tilfeller av brystkreft er sammensatt, men man mener det er en reell økning i Norge, selv om bedre diagnostikk og økt levealder har betydning. Det er flere antall nye brystkrefttilfeller i dag i aldersgruppen 50 – 60 år enn tidligere, og antall nye brystkrefttilfeller justert for en eldre befolkning viser en økning. Bedre diagnostikk og mammografiscreening har resultert i at man påviser brystkreft tidligere. Dermed oppdages mindre brystkreftsvulster og brystkreft oppdages på et tidligere stadium, og dermed hos flere som ikke har spredning. Myndighetenes mammografiprogram gir alle kvinner mellom 50-69 år i Norge et tilbud om røntgenundersøkelse av brystene annethvert år (Helsedirektoratet, 2012). Til tross for at mange overlever denne sykdommen, er brystkreft den viktigste årsaken til død hos kvinner yngre enn 60 år (figur 2 B) (Cancer Registry of Norway, 2014). Det er hovedsakelig kvinner over 50 år som utvikler brystkreft, og kun 5 % av nye tilfeller diagnostiseres hos kvinner under 40 år. Insidensen øker etter menopausen og fortsetter å øke med økende alder inntil 70 år, da den synker. Dette støtter hypotesen om at risikofaktorene kan være ulike for pre- og postmenopausale kvinner, og at brystkreft er en hormonrelatert kreftsykdom.

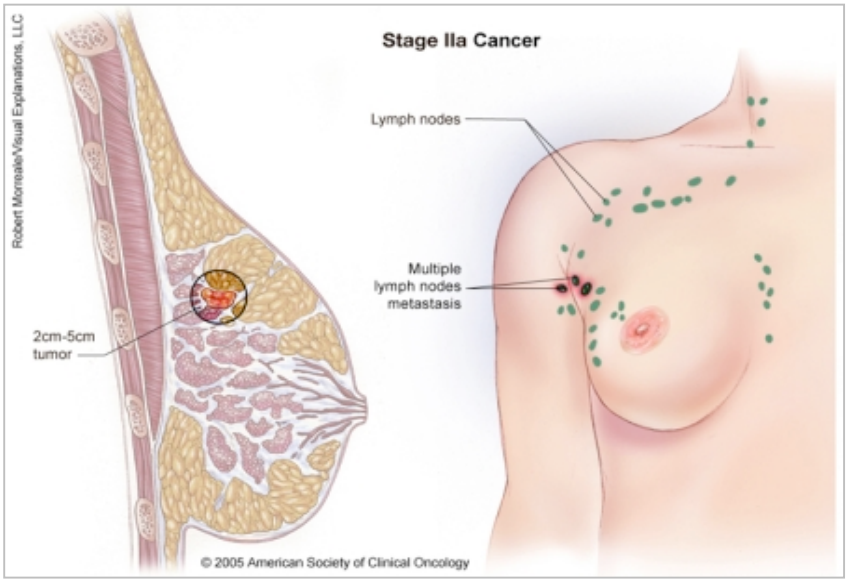



*Figur 2: A: Brystkreft insidens (rød strek), mortalitet (rosa strek) og 5-års relativ overlevelse (mørkerød strek) for kvinner i Norge (Cancer Registry of Norway, 2014). B: Aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2005-2009 (Kreftregisteret 2014)*

### 2.4.2 Hva er brystkreft

Betegnelsen kreft stammer fra det greske ordet karkinos, som betyr krabbe. Kreft kjennetegnes av ukontrollert cellevekst og celledeling, som enten kan skyldes forandringer på DNA som igjen påvirker genuttrykket, eller mutasjoner (mutasjon= forandring i en organismes arvestoff som kan føre til skade på DNA (Brøgger, 2009)). Brystkreft er ukontrollert vekst av celler utgående fra brystvevsceller i brystet som utvikler seg til en kul (figur 3). Den vanligste typen brystkreft er en kreftsvulst i brystet som utvikles fra kjertel-epitelcellene og heter derfor ductalt infiltrerende carcinoma. Dette utgjør 2/3 av alle kreftsvulster i brystet. Svulsten kan vokse ut av melkegang-systemet (ductus lactiferi), for så å vokse ut i det omkringliggende vev. Når den er vokst ut i det omkringliggende vevet, er svulsten definert som infiltrerende (Kåresen, Schlichting, & Wist, 1998). Kreftceller kan forflytte seg gjennom lymfeårene eller blodårene og på den måten spre seg til flere steder i kroppen, både nært og fjernt fra utgangspunktet. Slik kan kreftceller også spre seg til regionale lymfeknuter. Når en kreftsvulst flytter seg fra sitt opprinnelige utgangspunkt til et fjerntliggende område i kroppen, defineres det som metastaser (Kåresen & Wist, 2009). Metastaser er fjernspredning av kreftsvulster. Brystkreft karakteriseres ved svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. 25–30 % av brystkreft-tilfellene er aggressive, dette vil si at de vokser fort og lett metastaserer. De aller fleste tumorene er karsinomer. Sarkomatoide tumorer er sjeldne, men er viktig å være klar over, da de skal behandles forskjellig fra de øvrige mammakarsinomer. Brystkreft rammer svært sjelden menn (<20 tilfeller i året i Norge). Sykdommen arter seg på samme måte som hos kvinner, og behandles i utgangspunktet etter de samme prinsipper.

Symptomene på brystkreft er lite fremtredende før svulsten er blitt flere cm stor. Av og til trekkes huden og brystvorten innover. Ved videre vekst kan svulsten gi sårdannelse og/eller deformering av brystet. Vandig eller blodig væske fra brystvorten skyldes ofte godartede forandringer i melkegangene, men kan også være et tegn på brystkreft. Brystkreft har tendens til å spre seg til lymfeknuter i armhulen på samme side, og kan senere spre seg til halsgrop, huden på brystveggen og til andre organer (skjelett, lunger, lever). En av de tidligste tegnene på brystkreft kan være små hudinndragninger eller søkk i huden på brystet. Andre tegn kan være derivert eller invertert mamille (brystvorte) (Kåresen og Wist, 2009, s. 272).




*Figur 3: Brystets anatomi og brystkreft stadium IIa (American Society of Clinical Oncology, 2005)*

**Histologiske typer brystkreft - TNM-systemet**

Hormonrespetorstatus (HER-2 (herceptinreseptor-2), ER (østrogenreseptor) PGr (progesteronreseptor)) og Ki67 (mål på proliferasjonsgrad) analyseres for pasienter hvor adjuvant systemisk behandling er aktuelt (www.nbcg.no, 2014). Reseptorstatusen bestemmer hvilken behandling som skal gis, og forteller noe om egenskapene til svulsten. For vurdering av proliferasjonsaktivitet (celledelingsaktivitet) blir proteinet og antigenet Ki67 benyttet. Ettersom proteinet kun er tilstede hos celler i aktiv fase av cellesyklusen, er dette en god markør for å oppdage delingsfraksjon hos en gruppe celler. En høy Ki67 ekspresjon (≥30%) er assosiert med økt risiko for tilbakefall og død, og det blir dermed som regel startet behandling med kjemoterapi (www.nbcg.no, 2014). HER-2 positivitet er assosiert med en mer aggressiv krefttype, men det finnes i dag spesifikt rettet antistoffbehandling mot krefttyper med en slik egenskap. Til tross for at krefttypen er aggressiv er prognosen dermed god (www.nbcg.no, 2014).

In-situ forandringer er tilstand som nærmer seg vanlig kreft, men hvor celler i gangsystemet ikke har tatt seg gjennom basalmembranen. Dette gjør at carsinoma in situ ikke spres til andre organ. Ducalt carcinoma in situ er den hissigste forstadieendringen, men tilstanden kan ha stor variasjon. Risiko for utvikling av kreft avhenger av størrelsen og cellenes utseende (Kåresen & Wist, 2006).

TNM står for Tumor (svulst), Node (lymfeknute), Metastase (spredning). ”T” betegner størrelse/utbredelse av den lokale tumor i og omkring brystet, ”N” uttrykker om det er spredning til lymfeknuter mens ”M” uttrykker fjernmetastaser. Hensikten med TNM-systemet er å betegne hvor utbredt sykdommen er ved påvisningstidspunkt. Klassifikasjonen er avgjørende for prognose og adjuvant behandling. Tumorstørrelse: T1<2 cm, T2=2-5 cm, T3>5 cm. N0= ikke spredning til lymfeknuter, og N1, N2 eller N3 ved spredning til lymfeknuter. Metastaser til andre organer klassifiseres M1 (M0 dersom sykdommen ikke metastaserer) (Oncolex, 2014a).

### 2.4.3 Risikofaktorer

Å kartlegge årsakssammenhenger til utvikling av brystkreft kan være vanskelig ettersom mange årsakssammenhenger er multifaktorielle. Mange faktorer må bidra sammen for at brystkreft utvikles (Kåresen & Wist, 2009, s. 283). Risikofaktor betyr at faktoren er assosiert med sykdommen (Tretli, 2006, s. 27). Den aller viktigste risikofaktoren for utvikling av brystkreft er kjønn, kun 4 menn fikk brystkreft i Norge i 2012 (Cancer Registry of Norway, 2014). Deretter følger alder (økende alder gir økt risiko) og arv. Nyere forskning viser at bare 5-10% av brystkrefttilfeller er arvelig, mens resten er spontant oppstått kreft. Tidlig menarche (den første menstruasjon) og sen menopause (opphør av menstruasjon) er også forbundet med økt risiko for brystkreft, mens ooforektomi (operativ fjerning av eggstokker) før 35 års alder beskytter (Tretli, 2006, s. 27). Dersom en får barn før fylte 25 år er dette en beskyttende faktor, mens å få barn etter fylte 30 år, eller ikke å få barn i det hele tatt, øker risikoen (AICR/WCRF, 2007), (tabell 1).

Andre risikofaktorer er tilført eksogent østrogen (p-piller og hormonterapi i overgangsalderen) (Kåresen & Wist, 2006, s. 265-267). Ved menopause var det tidligere vanlig å gi hormonbehandling, Hormone Replacement Therapy (HRT) med østrogen, oftest kombinert med gestagen. I ”Million Women Study” (sitert av (Kåresen & Wist, 2006, s. 267) fra 2003 viste bl.a. at ”kvinner etter klimakteriet som brukte østrogen/progestin-regimer, fordoblet sannsynligheten for å utvikle brystkreft sammenlignet med dem som aldri har brukt HRT”. ”Kvinner som bare brukte østrogen, økte sannsynligheten for å få brystkreft med 30%”. Kvinner som gikk på et kombinasjonsmedikament (bestående av østrogen, progesteron og androgenaktivitet) økte sannsynligheten med 45%. ”Kvinner som var brukere av HRT, hadde en 22% økt risiko for å dø av brystkreft sammenlignet med dem som ikke brukte noe” (Kåresen & Wist, 2009 s., 292).

Et inntak på mer enn 12 gram ren alkohol per dag (2 glass rødvin) gir en relativ risikoøkning rundt 2 sammenlignet med dem som ikke drikker (Kåresen & Wist, 2006, s. 265-267).

Overvekt (KMI (kroppsmasseindeks) >30 kg/m$^2$) og vektøkning i voksen alder gir økt risiko for brystkreft hos postmenopausale, mens fysisk aktivitet er beskyttende (AICR/WCRF, 2007; Chan et al., 2014; Thune, 2008). Studier tyder på at fysisk aktivitet og kroppsvekt er uavhengige variabler, og derfor er ikke den fysiske aktiviteten kun beskyttende på grunn av vektreduksjon (AICR/WCRF, 2007; Thune, 2008; Thune & Smeland, 2000). Kvinner som er overvektige, men ikke går ned i vekt som følge av fysisk aktivitet, vil likevel redusere risikoen for brystkreft. Hos postmenopausale er overvekt en av flere etablerte risikofaktorer for utvikling av brystkreft. Det biologiske samspillet mellom KMI og brystkreft er ikke fullstendig etablert. Høyere nivåer av estradiol gjennom aromatase av androgener i fettvev, samt høyere nivåer av insulin, kan hos postmenopausale brystkreftpasienter medvirke til dårligere prognose (AICR/WCRF, 2007). I en review og metaanalyse fra 2014 ble det rapportert en sammenheng mellom KMI og brystkreftdødelighet (Chan et al., 2014). I den samme studien viste resultatene at høy KMI hos brystkreftoverlevere var assosiert med lavere generell –og brystkreftspesifikk overlevelse, uavhengig av når KMI ble målt hos pasientene (12 mnd etter diagnose/ 12 mnd eller mer etter diagnose/ før diagnose). For måletidspunktene før diagnose, 12 mnd etter diagnose og 12 mnd eller mer etter diagnose hadde overvektige brystkreftpasienter henholdsvis 41%, 23% og 21% høyere risiko for total dødelighet, sammenlignet med normalvektige. Brystkreftspesifikk dødelighet relatert til KMI viste henholdsvis 35%, 25% og 68% sammenlignet med normalvektige for de samme måletidspunktene (Chan et al., 2014).

Risikofaktorene som påvirker utvikling av brystkreft er forskjellige ved premenopausal og postmenopausal diagnostisering (World Cancer Research Fund, 2014a). Hos postmenopausale kvinner er kroppsfett, alkoholvaner, kroppshøyde, abdominalt fett og vektøkning assosiert med risiko for utvikling av brystkreft, mens fysisk aktivitet ser ut til å beskytte (World Cancer Research Fund, 2014a).

Kroppsvekt og fysisk inaktivitet er atferds –avhengige, og kan i stor grad påvirkes av individet. I en review artikkel fra 2011 fant 40% (73 studier) av de inkluderte studiene en risikoreduksjon for utvikling av brystkreft ved sammenligning av dem som var mest fysisk aktive, mot dem som var minst fysisk aktive (Lynch et al., 2011). I mange av studiene ble det rapportert et dose-responsforhold mellom økende nivå av fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft. I den samme artikkelen ble det observert 15% og 18% risikoreduksjon ved

deltagelse i henholdsvis moderat –og høy-intensiv fysisk aktivitet. Økende varighet viste seg også å ha positive effekter på risikoreduksjon; 2-3 timer/uke tilsvarte en risikoreduksjon på 9%, mens 6,5 time per uke tilsvarte 30% redusert risiko for å utvikle brystkreft (Lynch et al., 2011).

*Tabell 1: Risikofaktorer og faktorer som reduserer risiko for brystkreft (Kåresen og Wist, 2006, 2009; Lynch et al., 2011; Oncolex, 2014)*

| **Mulige risikofaktorer for brystkreft** | **Faktorer som reduserer risikoen** |
|---|---|
| Kjønn (kvinne) | Ingen brystkreft i familien |
| Alder (økende alder gir økt risiko) | Første graviditet <20-25 år |
| Brystkreft i familien (arvelighet/genetikk) | Regelmessig fysisk aktivitet/trening |
| Tidlig menarche (første menstruasjon) | Ooforektomi (fjerning av eggstokk) |
| Sen menopause (siste menstruasjon) | Inntak av frukt, grønt, olivenolje, fiber og grønn te |
| Ingen graviditet/få graviditeter >30 år | Amming |
| Overvekt (KMI >30 (postmenopausalt)) | |
| Alkoholvaner | |
| Tidligere brystkreft | |
| Tilført eksogent østrogen | |

## *2.5 Behandling av brystkreft*

For brystkreftpasienter finnes flere behandlingsprinsipper. Disse er kirurgi, kjemoterapi (cytostatika), strålebehandling og hormonell behandling. Det er vanlig å bruke en kombinasjon av behandlingsmetoder. Den brystkreftbehandlingen som til enhver tid gis er i henhold til nasjonale retningslinjer som kontinuerlige justeres og endres ved behov av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) (www.nbcg.no, 2014).

### Kirurgi

Kirurgi er en viktig del av moderne brystkreftbehandling. Tidligere var de kirurgiske teknikkene preget av store mutilerende inngrep. I dag behandles flere og flere med brystbevarende inngrep (Wist, 2012, s. 30). Vaktpostlymfeknutebiopsi er et inngrep som benyttes i tidlig stadium av brystkreft, oftest sammen med brystbevarende kirurgi eller mastektomi (fjerne hele brystet). Vaktpostlymfeknuten er den første lymfeknuten som drenerer lymfen fra et bestemt område, og den reflekterer således status til de andre lymfeknutene som drenerer fra det samme området. Dersom det eksisterer maligne celler i lymfestrømmen fra primærtumor, kommer disse først til denne lymfeknuten. De øvrige lymfeknutene i aksillen (armhulen) vil med stor sannsynlighet være fri for metastaser dersom vaktpostlymfeknuten ikke inneholder tumorceller (Oncolex, 2014b).

**Strålebehandling**

Strålebehandling er høyenergetisk røntgenstråling som gjør at kreftceller enten dør eller slutter å dele seg. Målet er å gi en stråledose som er stor nok til å ramme kreftcellene uten å skade friskt vev (Kåresen & Wist, 2009). For brystkreftpasienter gis strålebehandling ofte i kombinasjon med annen behandling, og tilpasses individuelt (Oncolex, 2012). Om brystkreftpasienten skal ha strålebehandling etter operasjon avgjøres av typen operasjon som er utført (brystbevarende eller fjerning av hele brystet), karakteristika ved pasienten (eks alder), egenskaper ved svulsten (aggressivitet av sykdom) samt eventuell spredning til lymfeknuter. Stråledosen som gis følger NBCGs retningslinjer. Strålebehandling hos brystkreftpasientene gis lokalt mot brystvegg og eventuelle lymfeknutestasjoner, dette for å redusere risiko for senere tilbakefall av brystkreft (www.nbcg.no). Strålebehandling er en smertefri behandling. Brystkreftpasienten mottar som oftest daglig 2 Gy fraksjoner (mandag-fredag, totalt 5 per uke) til totalt 50 Gy, altså 25 ganger. Stråledose måles i Grey (Gy), (1 Gy= 1 joule/kg. Grunnen til at strålebehandlingen gis i fraksjoner er at de normale cellene skal få tid til å reparere seg selv. Dersom strålingen er rettet mot regionale lymfeknuter ligger vanligvis totaldosen på 46 Gy, dersom den rettes mot bryst/brystvegg er totaldosen på 50 Gy og mot tumorsengen ligger totaldosen på 66 Gy (Oncolex, 2012).

Bivirkninger som følge av strålebehandling ved brystkreft avhenger bl.a. av stråledoser og egenskaper til huden hos pasienten. Vanlige bivirkninger hos brystkreftpasienter er rød, øm og sår hud. De akutte plagene forsvinner vanligvis i løpet av 2-3 uker. Strålebehandling kan ofte resultere i økt fiberdannelse i vevet, og eksempelvis vil underhud i så tilfelle bli hardere og mindre smidig (www.nbcg.no, 2014). Noe av stråledosen når man bestråler bryst vil nå lungene. Stråleteknikkene som brukes i dag er i midlertidig så moderne at risiko for lunge- og hjertesykdom etter stråling har blitt betydelig mindre (www.nbcg.no, 2014) (Chapiro & Recht, 2001). I longitudinelle studier (studier med lang oppfølgingstid) på brystkreftpasienter som mottok moderne strålebehandling hvor hjertet ble skjermet fra så mye stråling som mulig, ble det ikke funnet økt forekomst av hjertesykdom (Nixon et al., 1998). Til tross for disse funnene er det likevel risiko for hjertetoksiske effekter, dersom de daglige dosene er høye (Chapiro & Recht, 2001). Strålebehandlingen planlegges individuelt, slik at stråledosen mot vitale organ minimeres, og alle som har venstresidig brystkreft og stråles ved Oslo Universitetssykehus får pustestyrt behandling for å redusere hjertebestrålingen.

**Kjemoterapi**

Kjemoterapi (cytostatika) er en systemisk behandling som har til hensikt å forstyrre cellenes normale funksjon, og dermed ødelegge eller hemme kreftcellenes vekst. Kjemoterapi innbefatter medisinering med ett eller flere medikament (www.nbcg.no, 2014) (Kåresen & Wist, 2009). Det er de cellene som er i rask vekst som i hovedsak påvirkes av kjemoterapibehandling. Studier med relativt store populasjoner, har vist at kjemoterapi relativt reduserer årlig dødsrate av brystkreft med 38% for pasienter <50 år, mens dødsraten reduseres med om lag 20% hos pasienter mellom 50-69 år (McKelvie & Jones, 1989). I Norge har NBCG utarbeidet retningslinjer for hvem som skal få tilleggsbehandling med kjemoterapi. Hver kvinne blir vurdert i forhold til kjemoterapi ut fra alder, tumorstørrelse, lymfeknutestatus, tumorkarakteristika og allmenntilstand.

Bivirkninger som resultat av kjemoterapibehandling er avhengig av egenskaper hos pasienten (alder, comorbiditet), type medikament, doseringsmengde og lengde på behandlingen. Noen får mange bivirkninger, mens andre får få (American Cancer Society & Network, 2006). Celledelingen i beinmargscellene hemmes kraftig, men forbigående, ved bruk av kjemoterapibehandling. Det resulterer i redusert immunforsvar som følge av redusert antall hvite blodceller i perifert blod, og iblant også redusert antall blodplater. I en slik tilstand vil pasienten være mer mottagelig for bl.a. infeksjon (American Cancer Society & Network, 2006). Mange pasienter som er under kjemoterapibehandling mister håret som følge av stopp i celledelingen i hårsekkene, men håret vokser for øvrig ut igjen etter avsluttet behandling. Andre vanlige bivirkninger av denne behandlingsformen er kvalme, i tillegg kan den virke lokalirriterende (for eksempel kan det oppstå sår i huden) dersom man setter kjemoterapi utenfor blodåren (ekstravasalt) (Jacobsen, Kjeldsen, Ingvaldsen, Lund, & Solheim, 2003). Dersom en tidligere har hatt hjertesykdom, eller er i risikogruppe for å utvikle sådan, kan enkelte typer kjemoterapi øke risikoen for dette. I så fall må en få tilpasset behandling med andre medikamenter som ikke virker på denne måten. De vanligste bivirkningene av behandling med kjemoterapi er summert; redusert immunforsvar, tap av hår, redusert appetitt, kvalme og oppkast, fatigue og sårhet i munnen og vektoppgang. I tillegg kan kjemoterapi påvirke menstruasjonssyklusen og føre til fravær av menstruasjon. Disse plagene kan enten være forbigående eller permanente.

Fatigue er en tilstand som kan forstås som kronisk tretthet, og kan ramme kreftpasienter. Tilstanden er ikke fullstendig klarlagt, men kunnskapen blir stadig bedre. Fatigue kan skyldes sykdommen i seg selv, eller være en bivirkning av cellegift, strålebehandling, hormon-behandling, kirurgisk behandling eller kombinasjoner av disse.

Fatigue beskrives av pasienter som en plagsom tretthet som ikke forsvinner etter søvn/hvile, og medfører ofte konsentrasjons-vansker og dårlig korttidshukommelse. For dem som sliter med denne plagen kan vanlige hverdagsoppgaver virke utmattende og være invalidiserende i forhold til å leve et normalt liv (Flote et al., 2014). Anbefalinger som hjelper mot fatigue er regelmessig trening, søvn til bestemte tider og regelmessige måltider. For øvrig bør man starte rolig med fysisk aktivitet og trening, da harde økter kan gjøre trettheten verre. Fatigue er en tilstand som hos de fleste varer fra ½-2 år, men for noen få resten av livet (Flote et al., 2014).

**Hormonbehandling og antistoffbehandling**

Både hos kurative pasienter, og hos pasienter med metastaserende (spredning) brystkreft, er hormonbehandling en av de mest sentrale behandlingene som gis til brystkreftpasienter med hormonpositiv sykdom. Brystvevets vekst og funksjon er avhengig av mange hormoner, og denne hormonfølsomheten vil i varierende grad opprettholdes i et tumorvev. Nyere forskning har funnet positive effekter av endokrin behandling, både via økt kunnskap om østrogeneffekter og utvikling av nye medikamenter for østrogenpåvirkelig brystkreft. Avgjørende for respons på hormonell behandling er tilstedeværelse av østrogen –og progesteronreseptorer i tumor (nbcg, 2012). Hormonbehandlingen kan ha flere virkemåter, bl.a. kan antiøstrogener redusere vekst av enkelte kreft-tumorer ved at den blokkerer bindingsstedet for hormoner på celleoverflaten. De viktigste medikamentgruppene til bruk i kurativ brystkreftbehandling er anti-østrogen (tamoxifen (TAM)) og aromataseinhibitorer/(AI hemmere). Tamoxifen og aromataseinhibitorer i 5 år etter brystkreftoperasjon har vist betydelige effekter på overlevelse og er det viktigste enkeltmedikamentet ved slik behandling. Tamoxifen har i tillegg en rekke østrogene effekter, spesielt hos postmenopausale kvinner. Dette synes å gi positive «bivirkninger» på skjelettet og lipidstoffskiftet (nbcg, 2012). I 2013 og i 2014 har studier resultert i at man nå gir antihormonell terapi til et økende antall brystkreftpasienter i 10 år (www.nbcg.no, 2014).

Til tross for at hormonbehandling er skånsom sammenlignet med cellegiftbehandling, har den bivirkninger. Mange pasienter klager over økt appetitt som følge av endrede hormonnivåer, etterfulgt av overvekt og tiltaksløshet. Svette og hetetokter er også vanlig, noe som kan påvirke nattesøvnen og gi ytterligere tretthet. En del av medikamentene øker risikoen for benskjørhet, og anti-hormonelle medikamenter mot brystkreft kan gi muskel-skjelett-smerter, spesielt rundt hofte og lår. Noen pasienter rapporterer også om endret personlighet. De fleste bivirkningene blir mildere underveis i behandlingen og oppleves som akseptabelt for de fleste (www.nbcg.no, 2014).

**Å leve med brystkreft**

Som jeg har nevt tidligere bedres stadig brystkreftbehandling, noe som gir grunnlag for optimisme rundt det å bli frisk fra sin brystkreft, leve godt etter gjennomgått behandling samt å leve lenge og godt med en kreftsykdom. Vi ser stadig en betydelig bedring i 5-års relativ overlevelse for brystkreftpaseinter (Cancer Registry of Norway, 2014; Flote et al., 2014).

Brystkreft kan opptre ulikt hos ulike personer. Brystkrefstsvulstens egenskaper vil i stor grad være avgjørende for hvilke behandling som skal gis i tillegg til å si noe om risiko for tilbakefall. På bakgrunn av dette og egenskaper hos pasienten, behandles hver pasient individuelt, ofte med kombinasjoner av de ulike behandlingsregimene. Dette vil i tilfeller hvor brystkreftpaseinten ikke kan kureres, gi en betydelig livsforlengelse, optimalt med tilhørende god fysisk og psykisk helse. Moderne brystkreftbehandling er likevel krevende og kan gi langvarige senskader. Bivirkninger fra kreftbehandling kan øke behovet for rehabilitering, oppfølging og kontroller, i tillegg til å redusere daglig livskvalitet (Flote et al., 2014). De vanligste plagene fra brystkreftbehandling er fatigue, ledd- og muskelplager. I tillegg kan brystkreften i seg selv, og behandlingen, øke risikoen for å utvikle annen kronisk sykdom, samt å få en annen kreftsykdom senere i livet (Flote et al., 2014). I tillegg til bedret brystkreftbehandling er levevaner av stor betydning for brystkreftpasienter og brystkreftoverlevere. Det er vist at en sunn livsstil som innebærer fysisk aktivitet, variert kosthold, fravær av røyking og opprettholdelse av en sunn vekt, kan forebygge ny kreftsykdom. Derfor kan brystkreftpasienter og overlevere, delvis påvirke sin helsetilstand både fysisk og psykisk (Flote et al., 2014). Hvordan en opplever sin kreftsykdom varierer fra person til person. Å få en kreftdiagnose er en svært krevende situasjon for de aller fleste. Noen aksepterer sykdommen og lever normalt videre, andre forstår det ikke, mens enkelte lar sykdommen styre det videre livet, og mange kan også slite med angst for tilbakefall av sykdommen (Flote et al., 2014).

## *2.6 Trening, fysisk aktivitet og brystkreft*

### 2.6.1 Generelle effekter av fysisk aktivitet og trening

Brystkreft utvikles i et komplisert samspill mellom arv, fysiologiske prosesser og levevaner, hvor ugunstige biologiske prosesser stimulerer til cellevekst i brystvev. Fysisk aktivitet kan innvirke på flere av disse faktorene, dette være seg energiomsetning, nivåer av kjønnshormoner, hyperinsulinemi, insulinresistens, samt cellenes evne til å reparere DNA. For å kunne forstå hvordan de biologiske mekanismene virker på hverandre er det viktig å

forstå hvordan fysisk aktivitet virker på dem, og hvordan fysisk aktivitet kan påvirke risikoen for å utvikle brystkreft.

De helsemessige gevinstene av fysisk aktivitet kan skyldes aktiviteten i seg selv, men også fravær av inaktivitet (Thune, 2008). Når brystkreft utvikles, er spesielt østrogens effekt av sentral betydning, og vi vet at fysisk aktivitet påvirker produksjonen, metabolismen og utskillelsen av østrogen (AICR/WCRF, 2007; Jasienska, Ziomkiewicz, Thune, Lipson, & Ellison, 2006). Studier har vist at fysisk aktivitet 4 timer per uke (intensitet tilsvarende 6 METS) reduserer sjansen for å få brystkreft med 30-50% hos postmenopausale kvinner (AICR/WCRF, 2007; Thune, 2008). Hos premenopausale kvinner kan også fysisk aktivitet virke beskyttende. Hos kvinner predisponert for brystkreft (bærere av genene BRCA1/BRCA2) viser studier at de som var inaktive hadde en tidligere utvikling av sykdommen enn de som var aktive. Dette understreker sammenhengen mellom arv og miljø. Puberteten sees på som en sårbar periode fordi brystene da er under utvikling og er sårbare for påvirkning av potensielle kreftfremkallende faktorer. Denne sensitive perioden antas å beskyttes av fysisk aktivitet (AICR/WCRF, 2007).

Lynch og medarbeidere (2011) gjennomførte en studie som inkluderte 73 observasjonelle, epidemiologiske studier om fysisk aktivitet og risiko for utvikling av brystkreft. Funnene viser at fysisk aktivitet vil kunne innvirke positivt på en rekke faktorer i forbindelse med ny brystkreftsykdom. Fysisk aktivitet vil i behandlingsfasen kunne innvirke positivt på bivirkninger fra behandlingen, forebygge muskelsvinn og vektøkning, gi bedret humør og økt livskvalitet (Lynch et al., 2011). I etterbehandlingsfasen vil fysisk aktivitet sannsynligvis ha gunstige effekter for den enkelte, bl.a. vil det hjelpe pasienten å finne tilbake til sin fysiske funksjonsevne og livskvalitet, samt takle negative bivirkninger ved behandlingen (som fatigue og/eller vektøkning). Fysisk aktivitet kan redusere sannsynligheten for å få andre kroniske sykdommer (som for eksempel diabetes, hjertesykdom og osteoporose) (Lynch et al., 2011).

**Risikoreduksjon for utvikling av brystkreft**

Det er mange biologiske faktorer som kan påvirkes ved økt fysisk aktivitet og som samtidig kan relateres til risiko for å få brystkreft (Thune & Furberg, 2001; World Cancer Research Fund, 2014b; AACR, 2013). Lynch og medarbeidere (2011) fant en 25% risikoreduksjon når man sammenlignet de kvinnene som var mest fysisk aktive med de som var minst fysisk aktive. Risikoreduksjonen var større blant dem som hadde hatt lengst varighet på aktiviteten. Kvinner som deltok i aktivitet 2-3 timer per uke hadde en risikoreduksjon på omlag 9%, mens

de som deltok 6,5 timer eller mer per uke reduserte risikoen med 30%. Det samme gjaldt intensitet; de som deltok i fysisk aktivitet med høy intensitet hadde bedre effekt enn de som deltok i fysisk aktivitet med moderat intensitet. Moderat intensiv fysisk aktivitet ga en risikoreduksjon på 15%, mens deltagelse i aktivitet med høyere intensitet ga en risikoreduksjon på 18% (Lynch et al., 2011).

Den minste ”måldosen” som gir helsegevinst hos dem som er/har vært fysisk inaktive er aktivitet med moderat intensitet som tilsvarer et energiforbruk på om lag 1000 kcal/uke, eller 30 min gange i moderat tempo daglig (Andersen & Strømme, 2001). I en prospektiv kohortstudie fra 2014 fant man at kvinner som endret sitt fysiske aktivitetsnivå fra aktiv til inaktiv mellom alderen 14-30 år hadde en signifikant økt risiko for å utvikle brystkreft postmenopausalt. For kvinner i den samme aldersgruppen som endret fysisk aktivitetsnivå fra inaktiv til aktiv fant man en signifikant redusert risiko for utvikling av brystkreft postmenopausalt. Til tross for dette, konkluderer den samme studien, at det ikke fantes en invers sammenheng mellom effekt av fysisk aktivitet på postmenopausal utvikling av brystkreft i studiepopulasjonen, men at fysisk aktivitet er en viktig modifiserbar livsstilsfaktor (Benjaminsen, Lund, Braaten, & Weiderpass, 2014). American Cancer Society viser også til at fysisk aktivitet med moderat og høy intensitet kan være med å redusere risiko for utvikling av brystkreft (Kushi et al., 2012).

Lynch et al. (2011) undersøkte om trening i ulike faser av livet har innvirkning på risikoreduksjon for utvikling av brystkreft. De fant at trening hos personer >50 år ga bedre effekt sammenlignet med unge/ unge voksne (om lag 20 år) og voksne (30-40 år) (Lynch et al., 2011). Fysisk aktivitet er estimert til å ha en 25% risikoreduksjon for utvikling av brystkreft (AICR 2007/AICR2014). Friedenreich og Cust (2008) fant at fysisk aktivitet i 47 av 62 inkluderte studier ga en risikoreduksjon for utvikling av brystkreft på gjennomsnittlig 25-30%. For øvrig var risikoreduksjonen størst hos spesifikke undergrupper. Livslang aktivitet og aktivitet sent i livet, samt fysisk aktivitet med høy intensitet, var av typene aktivitet som ga størst risikoreduksjon. Blant gruppene av kvinner som i følge denne studien hadde størst risikoreduksjon, var postmenopausale kvinner, kvinner med normal KMI, kvinner med ikke-hvit etnisitet, de med negativ hormonreseptorstatus, kvinner uten familiehistorie med brystkreft og kvinner som har født barn (Friedenreich & Cust, 2008). Bernstein et al. (2001) fant en invers sammenheng mellom fysisk aktivitet, både hos svarte og hvite kvinner (Bernstein et al., 2005).

**Mortalitet og tilbakefall**

I følge Lemanne, Cassileth og Gubili´s review-artikkel fra 2013 finnes en sterk sammenheng mellom trening etter stilt brystkreftdiagnose, og redusert kreft-relatert dødelighet. Alle dødsårsaker hos kreftoverlevende som hos en normalbefolkning reduseres med økende grad av fysisk aktivitet (Lemanne, Cassileth, & Gubili, 2013). I en kohortstudie (Nurses Health Study) med 2987 brystkreftoverlevere, ble det funnet at 3 timer moderat-intensiv trening i uken var det som krevdes for å finne en statistisk signifikant reduksjon i brystkreftspesifikk overlevelse (Holmes, Chen, Feskanich, Kroenke, & Colditz, 2005). I denne studien ble fysisk aktivitet kategorisert som MET-timer (3 MET-timer tilsvarer gange med gjennomsnittshastighet fra 2-2,9 km/t i én time). Økende antall MET-timer i uken reduserte risikoen for brystkreftrelatert dødelighet hos alle deltagere, men effekten var størst hos dem med reseptor-positive tumorer. Risikoreduksjon er målt i relativ risiko (RR) for død som følge av brystkreft. Hos de minst fysisk aktive (3-8,9 MET-timer i uken) fant forskerne en RR på 0,80 mot en RR på 0,60 for de mest fysisk aktive (24 MET-timer eller mer per uke) (Holmes et al., 2005). Den samme studien konkluderer med at fysisk aktivitet generelt kan redusere risikoen for brystkreftrelatert dødelighet, med den største effekten vist hos kvinner som gjennomførte fysisk aktivitet tilsvarende 3-5 timer i uken. De fant ikke overbevisende sammenheng mellom økt effekt av fysisk aktivitet og økt energiforbruk. I tillegg fant de at kvinner som oppfyller anbefalingen om fysisk aktivitet bedrer sin generelle overlevelse (Holmes et al., 2005).

Enkelte studier har observert at fysisk aktivitet kan redusere risiko for tilbakefall av brystkreftsykdommen, samt forlenge overlevelse for enkelte grupper (Lemanne et al., 2013), men det mangler randomiserte kliniske studier (AICR/WCRF, 2014). Man vet således ikke om det er arvelige egenskaper knyttet til brystkreftpasienter og det å være fysisk aktiv og/eller at det er den fysiske aktiviteten man har hatt før man har fått sin brystkreft som innvirker (AICR/WCRF, 2014; http://www.cancer.gov, 2014). Man vet derimot at fysisk aktivitet reduserer risikoen for å få andre kroniske sykdommer, som for eksempel diabetes, hjertesykdom og osteoporose (AICR 2014). Vi vet således ikke i dag om fysisk aktivitet beskytter mot tilbakefall av brystkreft eller om det påvirker brystkreftspesifikk overlevelse. Derfor etterspør man randomiserte kliniske studier med fysisk aktivitetsintervensjon blant brystkreftpasienter (AICR/WCRF, 2007, 2014).

**Fysisk aktivitet og overvekt**

Det er vist at overvekt, da spesielt bukfedme, øker risiko for å utvikle brystkreft. Fettlagrene kan påvirke dannelsen av androgener og østrogener (AICR/WCRF, 2014). Det er også vist at utholdenhetstrening kan påvirke mitokondrie-enzym aktivitet, som kan føre til en økning i eller forbedring av fettforbrenningen ved et gitt oksygenopptak (Basset & Howley, 2000). Overvekt er ofte forbundet med økte nivåer av insulin i blodet, noe som er med på å fremme vekst av brystkreftceller. Det kan derfor se ut til at personer som er i regelmessig fysisk aktivitet kan redusere mengde kroppsfett og dermed være beskyttet mot utvikling av brystkreft via ulike biologiske prosesser av betydning for ukontrollert cellevekst i brystvev.

Fysisk aktivitet kan også direkte påvirke nivåer av østrogener (Jasienska et al., 2006) og eksponering av hormonnivåer i kroppen (Friedenreich, 2004; McTiernan, 1997). McCollough og medarbeidere gjennomførte i 2012 en eksperimentell studie hvor de så på sammenhengen mellom fritidsaktiviteter og risiko for utvikling av brystkreft, i tillegg til aktivitetsnivå, vektøkning og kroppsstørrelse. Målet med studien var å kunne gi retningslinjer om hvilket aktivitetsnivå man skulle anbefale, og om vektøkning og kroppsstørrelse har noe å si for risikoen for å utvikle brystkreft (McCoullough et al., 2012). Resultatene viste at hyppig fysisk aktivitet (10-19 timer per uke), med en hvilken som helst intensitet, i løpet av den reproduserbare perioden i livet og postmenopausalt, ga den største risikoreduksjonen. Dataene indikerer i tillegg at en vesentlig vektøkning postmenopausalt kan utligne fordelene forbundet med regelmessig fysisk aktivitet. Det vi ser av denne studien er at kvinner, også senere i livet, kan redusere risiko for utvikling av brystkreft dersom de opprettholder en sunn vekt og regelmessig deltar i moderate mengder fysisk aktivitet (McCoullough et al., 2012).

### 2.6.2 Treningsintensitet

Flere studier har vist at treningsintensitet er den viktigste faktoren hva gjelder aerob utholdenhet og $VO_{2maks}$, både hos friske og syke (Helgerud et al., 2007; Wisløff et al., 2007). Høy intensiv (90-95% av $HF_{maks}$) utholdende intervalltrening var mer effektivt sammenlignet med den samme totale arbeidsmengde ved treningsintensitet på 70% eller 85% av $HF_{maks}$,i følge (Helgerud et al., 2007). De rapporterte om 2-3 ganger høyere verdier i $VO_{2peak}$ etter høy intensitets intervalltrening, sammenlignet med moderat og lav intensiv intervalltrening (85-90% mot 70% av $HF_{maks}$), både hos friske og syke (Helgerud et al., 2007). Høy intensiv utholdende intervalltrening har vist seg å øke $VO_{2maks}$ med 7% hos unge, friske, mannlige utøvere og 15% hos friske eldre > 65 år (Helgerud et al., 2007; Østerås, Hoff, & Helgerud, 2005). I følge Helgerud et. al. (2007) gir aerob høy intensiv intervalltrening hos pasienter med

ulike hjertesykdommer en signifikant økning i $VO_{2maks}$ sammenlignet med lange treningsøkter i lav intensitet og trening ved laktatterskel ($p<0,01$) (Helgerud et al., 2007). Funnene fra disse studiene tyder på at høy intensitet er det mest effektive for å øke aerob kapasietet.

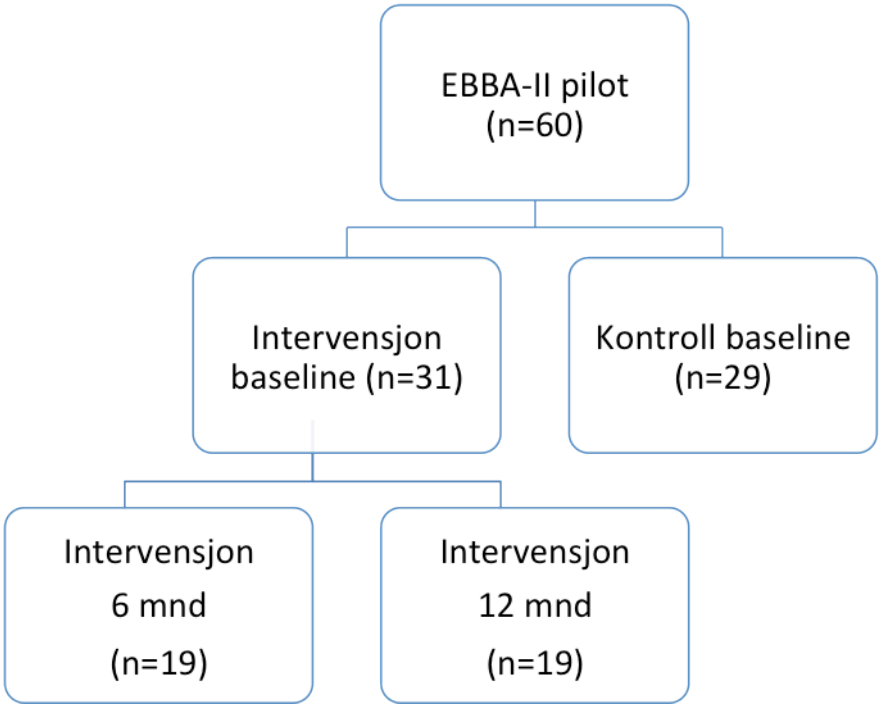
I 2012 ble det gjennomført en studie som ønsket å undersøke om intervalltrening med moderat og høy intensitet kunne føre til kardiovaskulære komplikasjoner blant 4846 norske pasienter med koronar hjertesykdom. Pasientene gjennomførte 175 820 treningstimer i begge intensitetssoner. Under trening med moderat intensitet fant man et tilfelle av fatal hjertestans mot to tilfeller av ikke-fatal hjertestans under trening med høy intensitet. Ingen hjerteinfarkt ble registrert. Komplikasjonsraten per treningstime per pasient var 1 per 23 182 for moderat intensitet og 1 per 23 182 for høy intensitet (Rognmo et al., 2012).

I en norsk prospektiv kohortstudie med oppfølging over 18 år (del av Nord Trøndelag helseundersøkelse; HUNT) ble det inkludert 2137 menn og 1367 kvinner med hjerte –og karsykdom, hvor 81,6% av mennene og 80,5% av kvinnene døde i løpet av intervensjonsperioden, hovedsakelig som følge av kardiovaskulær sykdom. De fant at trening, spesielt med moderat og høy intensitet var assosiert med lavere dødelighet hos denne pasientgruppen (Moholdt, Wisløff, Nilsen, & Slørdahl, 2008).

# 3. Materiale og metode

## *3.1 Populasjon og studiedesign*

EBBA-II pilotstudien er en forstudie til EBBA-II hovedstudien som er en nasjonal brystkreft studie (NBCG-14 studie). EBBA-II pilotstudien er en randomisert, kontrollert klinisk intervensjonsstudie med fysisk aktivitet i 12 måneder, og inklusjonen pågikk i perioden 2011-2013, og pasientene skal følges opp i 10 år. Utvalget bestod av 60 brystkreftpasienter i alderen 35-75 år med nylig histologisk verifisert invasiv brystkreft eller DCIS grad 3 ved Oslo Universitetssykehus (OUS), St. Olavs Hospital og Drammen Sykehus (EBBA-II Protokoll, 2011) som ble randomisert til en intervensjonsgruppe (n=31) og en kontrollgruppe (n=29) (Figur 4). Kandidater for inklusjon i den foreliggende oppgaven var kvinner mellom 35 og 75 år, med nylig diagnostisert invasiv brystkreft (stadium I-II) uten kjent spredning, behandlet ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål.



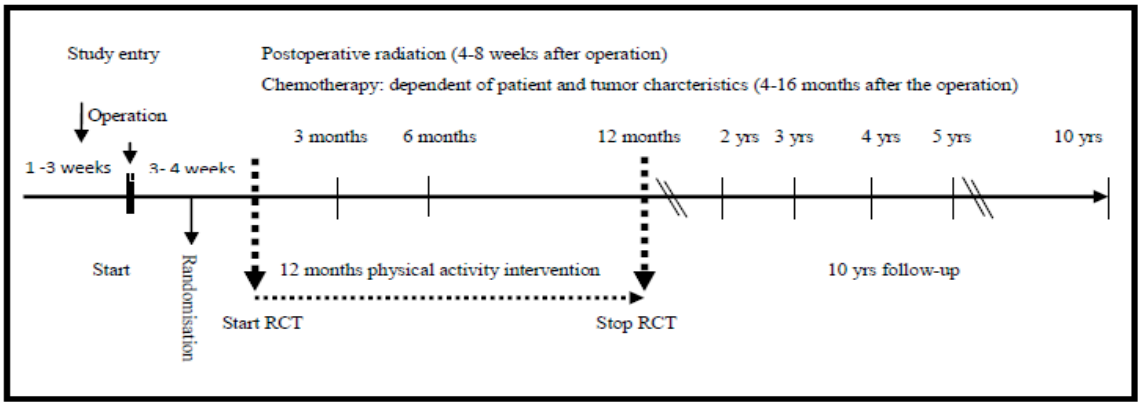

*Figur 4: Flowchartet viser EBBA-II pilotstudie (n=60) til avsluttet intervensjon ved 12 måneder (de siste pasienter fullfører 12 måneder 30. juni 2014)*

Nydiagnostiserte brystkreft pasienter ble inkludert dersom de oppfylte inklusjonskriteriene. Deltagerne måtte kunne flytende muntlig og skriftlig norsk, i tillegg til å ha mulighet til å delta i studien gjennom hele året. Eksklusjonskriteriene var alvorlig hjertesykdom (tidligere myokardialt infarkt, kjente klaffefeil eller svekket hjertefunksjon eller lignende), dårlig

kontrollert diabetes eller stoffskifte sykdom, muskel-skjelett sykdom som påvirket muligheten til å være i fysisk aktivitet, pasienter med KMI > 40 kg/m$^2$ eller gjennomgått kirurgisk behandling av overvekt/fedme. Av praktiske grunner ble det satt maksimal reisetid til trening til 1,5 time (EBBA-II Protokoll, 2011).

Pilotstudien ble påbegynt i 2011, og 60 pasienter var planlagt inkludert for å teste ut prosedyrer og logistikk for gjennomføring av hovedstudien. EBBA-II pilot studie (EBBA-II protokoll 2011) har ellers foregått under stort sett de samme metodiske og praktiske vilkår og begrensninger som man nå har planlagt for hovedstudien (EBBA-II Protokoll, 2014). Deltagerne i EBBA-II pilotstudien mottok i tillegg til operasjon standardisert brystkreftbehandling, enten i form av kjemoterapi, strålebehandling, hormonell behandling eller en kombinasjon av disse. Studiedeltagerne ble invitert og rekruttert til studien ved diagnostisering (før operasjon) på bryst- og endokrinkirurgisk poliklinikk. Inviterte brystkreftpasienter mottok informasjonsbrosjyre samt generell informasjon av studiesykepleier og/eller lege. Dersom pasientene ønsket å delta i EBBA-II pilotstudien signerte hun et informert samtykke (EBBA-II Protokoll, 2011).

Før operasjonen måtte pasienten gjennom ulike undersøkelser og tester (bl.a. klinisk undersøkelse, blodprøver, spørreskjemaer, DEXAscan og fysisk belastningstest). 1-3 uker etter inkludering i studien ble deltagerne operert. 3-4 uker etter operasjon ble deltagerne randomisert enten til en kontroll – eller en intervensjonsgruppe. Ved 3 måneder ble det gitt oppfølging via telefonsamtale (av studiesykepleier). Ved 6 og 12 måneder ble pasienten undersøkt og testet igjen. Heretter følger legeoppfølging av deltagerne ved 2, 3, 4, 5 og 10 år (figur 5) (EBBA-II Protokoll, 2011). I mitt masterarbeid har jeg fulgt pasientene i min populasjon over 12 måneder, og data er hentet fra EBBA-II pilotstudiens ukentlige treninger.




*Figur 5: Tidslinje for pasienter i EBBA-II studien, (EBBA-II Protokoll, 2011)*

**Intervensjonsgruppen**

Brystkreftpasienter randomisert til intervensjonsgruppen i EBBA-II pilotstudien følger standard behandling i henhold til NBCG sine behandlingsretningslinjer (http://www.nbcg.no), og deltok på to treninger i uken (á 60 min) som foregikk i grupper av pasienter (maks 8-10) over 12 måneder, ledet av fysioterapeuter og med assistanse av treningspedagoger. Aktivitetene fant sted utendørs og bestod av mye intervallpreget utholdenhetstrening. Aktiviteten ble tilpasset individuelt slik at intensitet varierte avhengig av utgangsmålinger (C-PET/egenskaper hos pasienten) og vær og føre (Tabell 2). I tillegg måtte deltageren utføre fysisk aktivitet hjemme, minst én gang i uken, i minimum 60 min totalt per uke. Deltageren registrerte intensiteten på EBBA-treningen i en aktivitetsdagbok.

Både under styrketreningen og utholdenhetstreningen på EBBA-treningene ble pulsklokke benyttet for å styre og overvåke intensiteten på treningen. Hensikten med utholdenhetstreningen var å stimulere til å bruke de store muskelgrupper, øke hjertets slagvolum og øke den aerobe kapasiteten. Målet var at deltagerne skal opprettholde en intensitet på > 80% (intervallpreget) av $HF_{maks}$, noe som tilsvarer 15-17 på Borgs skala. Målet for styrketreningen var å vedlikeholde og øke pasientens muskelstyrke i hensikt å bedre daglig funksjon, med øvelser på 8-10 repetisjoner. Økten i sin helhet bestod av en oppvarmingsdel på 10 min, en intervallpreget utholdenhetsdel på 2 min x 6 med aktiv pause i 1,5 min (22 min totalt), en styrkedel på 12 min, en del med bevegelighetstrening (med/uten stav) på 8 min og til slutt nedtrapping i 8 min (tabell 2).

*Tabell 2: Viser innhold i en EBBA-trening (á 60 minutter).*

| **Fysisk aktivitets intervensjon EBBA-II: start 17 +/-2 dager etter operasjonen** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Hva** | **Hvordan** | **Intensitet** | **Mål** | **Tid (min)** |
| **Oppvarming** | Rask gange og forberedelse til intervalltrening frem til treningsstedet. Det er mulig å øke intensiteteten etter hvert med vektvest/ vektmansjetter | $HF_{max}$: 60-80 %<br>BORG: 9 - 12 | Gradvis økning av energiomsetningen<br>Forhindre plager/skader | 10 |
| **Utholdenhet** | Intervall i motbakke<br>• 2 min x 3, 1½ min aktiv pause | $HF_{max}$:80% ><br>BORG:15– 17 | Øke den aerobe kapasitet | 11 |
| **Styrke** | • Strekkapparatet i undereks med egenvekt<br>• Overkropp med strikk | 8-12 rep x 2 | Vedlikeholde/øke maksimal styrke | 6 |
| **Utholdenhet** | Intervall i motbakke<br>• 2 min x 3, 1½ min aktiv pause | $HF_{max}$: 80% ><br>BORG:15 – 17 | Øke den aerobe kapasitet | 11 |
| **Styrke** | • Overkropp<br>• Buk / rygg (med stav) | 8 – 12 rep x 2<br>30 sek-1 min | Vedlikeholde/ øke maksimal styrke | 6 |
| **Bevegelighet, kroppsholdning og balanse** | Øvelser med/uten stav. De første ukene skal deltagerene gjøre øvelser uten å presse seg<br>• Over-/under-ekstremitet<br>• Kroppsholdning/balanse | Så godt som mulig – uten smerter | Økt fysisk funksjonalitet/ balanse | 8 |
| **Nedtrapping /avslutning** | Gange tilbake til startstedet | BORG: 9-12 | Oppsummering av dagens økt | 8 |

**Kontrollgruppen**

Kontrollgruppen kunne være så mye fysisk aktive de ville, men mottok kun standard oppfølging i henhold til NBCG sine retningslinjer (EBBA-II Protokoll, 2011)

## *3.2 Testprosedyrer og målemetoder*

### 3.2.1 Antropometriske målinger

Høyde og vekt ble målt ved baseline og før testing, pre –og postoperativt. Kroppshøyden ble målt uten sko, stående på gulvet med hode og hæler inntil veggen (Medizintechnik, KaWe, Tyskland). Høyden ble målt til nærmeste 0,5 cm. Pasientens kroppsvekt ble målt iført lette klær og uten sko (Lindells, 7608201-5, Sverige). Vekten ble målt til nærmeste 0,1 kg (EBBA-II Protokoll, 2011).

Blodtrykk er en betegnelse på det trykket blodet møter innsiden av blodårene med, som resultat av hjertets rytmiske pumpevirksomhet. Trykket ligger på forskjellige nivå i de ulike typer blodårer. Det er høyest i arteriene, lavere i kappilærene og lavest i venene. Når man bruker benevnelsen blodtrykk refereres det vanligvis til trykket i arteriene, det *arterielle blodtrykket.* Når hjertet pumper blod ut i de store arteriene vil trykket i disse stige – og nå en maksimal verdi, det systoliske blodtrykk. I hjertets hvileperiode faller trykket igjen og når sin minimale verdi –diastolen (Kåresen & Wist, 2009 s., 292). Når vi i EBBA-II studien målte blodtrykket til deltagerne ble et elektronisk blodtrykksapparat (Sun Tech Tango, Morisville, USA) benyttet. Testen ble utført i sittende, avslappet stilling og gjennomført minimum to ganger på høyre overarm (begge målinger noteres). *Et blodtrykk > 180/110mmHg før start fører til eksklusjon fra belastningsundersøkelsen og forsøkspersonen informeres om mistanke om hypertensjon. Tilsvarende hvis blodtrykket overstiger 250/120 mmHg under arbeidsbelastningen (EBBA-II Protokoll, 2011, s. 3).*

## *3.3 Objektive målemetoder*

### 3.3.1 Pulsklokke Polar RS300X

For å måle, overvåke og validere objektivt utført trening relatert til blant annet intensitet på EBBA-II gruppetreningene hos pasientene i intervensjonen, ble pulsklokker innført som målemetode 6 måneder ut i start av EBBA-II piloten. Intervensjonsgruppen fikk utdelt pulsklokke av typen Polar RS300X, samt pulsbelte med pulssensor. Det ble lagt inn data for: kjønn, alder, vekt, $VO_{2\ max}$, $HF_{peak}$. Pulsklokkene skulle brukes under hele intervensjonsperioden som da gjenstod hos de som allerede hadde startet og for 12 måneder for de som deretter ble inkludert, under alle EBBA-treningene. Pulsbeltet ble fuktet før bruk

og festet rundt brystet, med pulssensoren over nedre del av brystbenet. Pulsklokkene ble avlest en gang i måneden og data lagt inn på polarpersonaltrainer.com. Deltagerne kunne selv følge med på sine egne resultater på nettsiden.

### 3.3.2 Belastningstest på tredemølle, CPET

En CPET er, som nevnt tidligere en klinisk arbeids-belastnings-undersøkelse til utmattelse på tredemølle (Woodway, Germany). Alle deltagerne i EBBA-II pilot gjennomførte denne undersøkelsen ved lungefysiologisk laboratorium ved Oslo Universitetssykehus. Den første av de fire undersøkelsene ble gjennomført etter inklusjon i studien, preoperativt. Ved hver undersøkelse ble det registrert høyde og vekt i tillegg til at lungefunksjonen til den enkelte ble målt. Blodtrykk og hvile-EKG ble også målt. CPET-undersøkelsen ble gjennomført under normal værelsestemperatur (18-24 grader Celsius) og relativ luftfuktighet (30-60%). En rekke ulike fysiologiske variabler knyttet til hjertet og lunger ble målt.

Før selve testen startet fikk hver pasient individuell tilvenning på tredemøllen. Dette for å sikre så god teknikk som mulig, med mest mulig normal gange. Betydningen av å anstrenge seg til utmattelse ble påpekt. SensorMedics Vmax Spektra (SensorMedics Corporation, California, USA) målte i løpet av testen oksygenopptak, minuttventilasjon (VE) og respiratorisk utvekslingsratio (RER). Gjennomsnittlig hvert 30. sekund ble det målt; mengde ekspirasjonsluft, volumprosent oksygen og karbondioksid med pust i pust som analysemetode. Ekspirasjonsluften analyseres kontinuerlig da pasienten puster i en Douglas maske (Hans Rudolph Inc., Kansas City, USA).

Forut for testen ble testutstyr kalibrert etter gjeldende retningslinjer (EBBA-II Protokoll, 2011). Høyeste målte hjertefrekvens ble registrert under belastningsundersøkelsen og er i mitt arbeid kalt $HF_{maks}$. For å få så nøyaktige resultater som mulig, ble EKG benyttet som målemetode, og for å sikre god kontakt mellom huden og EKG-utstyret, ble pasient skrubbet lett med sandpapir før det ble tørket bort, vasket med sprit, og elektrodene festet til brystet etter ACSM´s standard oppsett (Thompson, Gordon, & Pescatello, 2010). Bekledning hos deltagere ble trukket fra kroppsvekten. For lett bekledning (for eksempel tights og T-skjorte) 0,3 kg. For tyngre bekledning (for eksempel genser og bukse) ble det trukket fra 0,5 kg (EBBA-II Protokoll, 2011).

### 3.3.3 Belastningsprotokoll

Belastningsprotokollen på tredemøllen var en gående ramp-protokoll med konstant hastighet og progressiv økende helningsvinkel (2%) hvert minutt. Avhengig av forventet funksjonsnivå

(fra 2.8-4.8 km/t) startet alle pasientene på en individuelt tilpasset arbeidsbelastning. For de sprekeste økte hastigheten med ca 0.5 km/t hvert min etter at helningsvinkelen hadde passert 20%. Under belastningsundersøkelsen ble nivå på BORG RPE (rate of perceived exertion)-skala 6-20 registrert hvert andre min, i tillegg til at den ble forklart grundig før start. Hjertefrekvensen ble målt kontinuerlig ved hjelp av 12-avleds EKG og høyeste registrerte verdi ble rapportert i utskrifts-rapporten. Blodtrykks-responsen ble målt hvert 2. minutt og rett etter avsluttet test. Like etter avsluttet test ble høyeste Borg-registrering notert (EBBA-II Protokoll, 2011).

### 3.3.4 Akselerometer til måling av fysisk aktivitet

Alle pasientene, uavhengig om de er i intervensjon- eller kontrollgruppe benyttet akselerometeret Actigraph GT3X/GT3X pluss i tre perioder i løpet av ett år. Aktivitetsnivået ble målt i åtte dager sammenhengende ved baseline, etterfulgt av seks - og tolv måneder. Akselerometeret var festet til hofta på høyre side, og måtte være på hele tiden unntatt om natten. Epoch-perioden ble satt til hvert tiende sekund. For øvrig har jeg ikke brukt data hentet fra denne målemetoden, men det vil være relevant for meg å sammenligne bruk av akselerometer med andre målemetoder, for eksempel pulsklokke.

## *3.4 Subjektive målemetoder*

### 3.4.1 Selvrapportering og bruk av treningsdagbok

I EBBA-II pilotstudien skulle alle deltagere i intervensjonsgruppen registrere opplevd intensitet etter hver EBBA-trening og egentrening. Intensiteten ble oppgitt for hele økten totalt med et tall fra 1-3, hvor 1= lett, 2= moderat og 3= hard intensitet (utdypende forklaring under rapportering av resultater) i en treningsdagbok. Studiesykepleier loggførte og bearbeidet registreringer i pasientenes aktivitetsdagbok og andre aktuelle skjema, og gjorde en nøye gjennomgang av sådan i henhold til etablert kunnskap og validerte studier (AICR/WCRF, 2007).

Jeg gikk deretter gjennom all aktivitetsregistrering til hver pasient som var inkludert i min populasjon, og så hvilken intensitet vedkommende hadde rapportert per økt (dag og dato ble også registrert). Underveis plottet jeg så tallene i Excel, før jeg konverterte dem til SPSS for videre bearbeidelse. Disse tallene ble så sammenlignet med intensiteten som man hadde registrert ved de objektive målingene (pulsklokke).

## *3.5 Rapportering av resultater*

Etter at pasienten hadde gjennomført belastningsundersøkelsen fikk de muntlig og skriftlig (pasientvennlig utskriftsrapport) tilbakemelding med testresultater, i henhold til de gjeldende regler i EBBA-II pilotstudien. I pasientens journal ble det skrevet et standard legenotat. Hendelser og funn ble vurdert av lege, og ved behov ble pasienten henvist videre.

Aktuelle fysiologiske målevariabler ble kontinuerlig lagt inn i statistikkprogrammet SPSS. All informasjon ble lagret på Forskningsserver ved OUS. Det ble også lagret en skriftlig kopi av alle relevante testresultater i EBBA-II studiens egne lokaler i et eget låsbart skap (EBBA-II Protokoll, 2011).

### 3.5.1 Statistiske begrensninger

I denne oppgaven har jeg studert selvrapport og objektiv intensitet. Den objektive intensiteten er hentet fra pulsklokkene, mens de subjektive dataene baseres på hva pasientene selv har rapportert som treningsintensitet. De objektive dataene fra pulsklokkene ble lagt inn på en nettside; polarpersonaltrainer.com, og hver gang pasienten startet og stoppet pulsklokken ble en fysisk aktivitets-økt registrert. Aktiviteten ble registrert via pulsbeltet, og rangert i fem intensitessoner på bakgrunn av den enkeltes $VO_{2maks}$, hjertefrekvens, kjønn (kvinne) og alder. Disse data ble lagt inn på klokkene før første gangs bruk. De fem intensitetssonene oppga intensitet i prosent av $HF_{maks}$. Til bruk i den foreliggende oppgave ønsket jeg å forenkle intensitetssonene, fordi sammenligningsgrunnlaget med subjektiv intensitet skulle være så godt som mulig. Derfor komprimerte vi intensitessonene fra fem til tre (sone 1 og sone 2 tilsvarer lett intensitet. Sone 3 tilsvarer moderat intensitet. Sone 4 og 5 tilsvarer høy intensitet). Intensitetssonene på pulsklokkene bestemmes ut fra pasientkarakteristika (for eksempel $HF_{maks,}$ kjønn og alder) som legges inn på klokken før første bruksdag. Eksempel på en intensitessone hos en tilfeldig pasient fra min populasjon, sone 1= 88-103 bpm (beats per minute/ slag per minutt), sone 2= 105-121, sone 3= 122-138, sone 4= 140-156, sone 5= 157-173 bpm.

Statistikere hadde i forkant av EBBA-II pilotstudien utført en styrkeberegning for å tilpasse antall pasienter til kontroll – og intervensjonsgruppen. Ettersom styrkeberegningen gjaldt for hele EBBA-II pilotstudien, utførte jeg ikke nye styrkeberegninger for min populasjon, men dette ble tatt hensyn til da mitt utvalg var mindre. I analysen av mine data og til fremstilling av resultatdel har jeg benyttet meg av den statistiske programvaren SPSS (PASW). Jeg har utført deskriptiv statistikk, students t-test for uavhengige grupper (independent sample) og Pearsons korrelasjonsanalyser. I desember 2013 fikk alle

masterstudenter knyttet til EBBA-II studien utlevert et datasett bearbeidet av kvalifisert personell ved Oslo Universitetssykehus. I dette datasettet fantes mange ulike typer variabler knyttet til bl.a. karakteristika ved pasientene. Data fra pulsklokke og selvrapportering fantes ikke i datasettet vi fikk utlevert, derfor har jeg selv plottet og kategorisert data fra disse måleinstrumentene slik at jeg i etterkant kunne gjennomføre statistiske analyser.

I datasettet jeg fikk utlevert er det registrert data (tall) for alle variablene til alle pasientene. I plotting og kategorisering av data hentet fra selvrapportert (subjektiv) intensitet har jeg inkludert alle pasienter som på et eller annet tidspunkt i løpet av intervensjonsåret har registrert treningsintensiteten, dette for å kunne inkludere så mange pasienter som mulig. Blant pasientene som hadde selvrapportert intensiteten av utført fysisk aktivitet, fant jeg at de som har registrert har gjort det relativt kontinuerlig gjennom hele intervensjonsåret.

For å finne ut hvilke pasienter som har vært på EBBA- treninger gikk jeg gjennom én og én treningsøkt for hver pasient og undersøkte om dette stemte overens med dager (tirsdag og torsdag) datoer/ukenummer (for eksempel ferier/høytidsdager) og tidsrom (fra ca 09:00 til 11:30 for formiddagsøkter, fra ca 16:00 til 19:00 for ettermiddagsøkter) som det hadde vært EBBA- trening på (for ikke å registrere egentreningsøkter, hvor de også kunne bruke pulsklokkene). Både fysioterapeuter (som ledet EBBA-II treningene) og pasientene selv registrerte oppmøte. For å inkludere så mange som mulig valgte vi å godkjenne en EBBA-trening dersom enten fysioterapeut eller pasient hadde registrert oppmøte eller dersom kun fysioterapeut eller kun pasient hadde registrert oppmøte. Minstekravet for inklusjon av objektive data fra pulsklokke var i utgangspunktet 20 EBBA-treninger, men ettersom bruken av pulsklokkene kom i gang underveis i deltakelsen av pilotstudien og dermed ikke alle hadde mulighet til så mange økter, ble minstekravet i den foreliggende oppgaven senket til minimum 15 gjennomførte EBBA-II treninger. En ”godkjent” EBBA-trening var således en trening som fant sted på riktig ukedag innenfor det tidsrommet treningen ble holdt, og som hadde en omtrentlig varighet på alt fra 30-70/80 minutter. Ved sammenligning av data fra pulsklokke med subjektive data fra oppmøte, fant vi at mange av pasientene har vært på flere EBBA-II treninger enn det pulsklokkene tilsier. Dette kan tyde på at flere av pasientene har vært på EBBA- II treninger uten at de har benyttet pulsklokke, også etter at de hadde startet med bruk av pulsklokker.

## 3.6 Litteratursøk

I mine litteratursøk har jeg først og fremst benyttet meg av søkedatabasen PubMed (med tilgang fra Norges Idrettshøyskole). I tillegg har jeg hentet relevant litteratur fra bibliotek og fra EBBA-II studiens egen litteratur.
Relevante søkeord jeg har brukt er bl.a.: Breast cancer, breast neoplasms, motor activity, intensity, women, heartrate, heart rate monitor.

## 3.7 Etikk

EBBA-II pilotstudien var godkjent av Regional Etisk Komité (REK) for gjennomføring. Helsinkideklerasjonen er en erklæring etiske retningslinjer som ble vedtatt av Verdens Legeforening i helsinki, 1964. Denne brukes over hele verden og alle som jobber med forskningsetikk forholder seg til denne. Prinsippet om informert, frivillig samtykke står sentralt i Helsinkideklarasjonen, sammen med forskerens ansvar om å drive en fruktbar, forskningsetisk praksis. Deklarasjonen slår også fast at forskningen aldri skal sette forskningsobjektet i risiko eller ubehag for å fremme vitenskapen eller komme samfunnet til nytte. Forsøkspersonen skal alltid komme først (Førde, 2009). Forskning på sårbare grupper er også et viktig punkt. Likevel åpnes det for forskning på disse målgruppene, så lenge den antas å komme den sårbare gruppen til gode (Førde, 2009). Deltagerne i EBBA-II kan sees på som en sårbar gruppe, men fordi forskningen er antatt å komme dem til gode er det forsvarlig å gjennomføre intervensjonen. Alle personlige opplysninger er konfidensielle, og alle tilknyttet prosjektet har signert taushetspliktavtale. Dette for på best mulig måte sikre personvernet til deltagerne.

# 4. Resultater

## *4.1 Materiale*

Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet for deltakende brystkreftpasienter i EBBA-II pilot sin intervensjonsgruppe og som ble inkludert i min studie var 56,5 år (42-68 år). Disse brystkreftpasientene utgjør min studiepopulasjon (n=26), og 69% var postmenopausale ved diagnosetidspunktet. De har i gjennomsnitt 15,2 års skolegang, gjennomsnittlig menarchealder er 13,1 år og de har i gjennomsnitt fått 0,8 barn. Preoperativt har de KMI på 25,1 kg/m$^2$ (Tabell 3).

*Tabell 3: Karakteristika (gjennomsnitt ± standardavvik (SD)) preoperativt (baseline) av brystkreftpasienter (n=26) i intervensjonsgruppen, EBBA-II pilotstudien.*

| **Karakteristika** | **Gjennomsnitt/prosent (±SD) (n=26)** |
|---|---|
| Alder (år) | 56,50±8,46 |
| Skolegang (år) | 15,26±4,26 |
| Menarche (år) | 13,08±1,38 |
| Parietet (født flere barn) (%) | 85 |
| Premenopausal (%) | 31 |
| Postmenopausal (%) | 69 |
| **Kliniske målinger** | |
| Høyde (cm) | 167,08±5,27 |
| Vekt (kg) | 70,03±10,47 |
| KMI (kg/m$^2$) | 25,05±3,24 |
| Systolisk BT | 130,11±25,68 |
| **Livsstils-karakteristika** | |
| Røyker (%) | 23 |
| **Behandling (%)** | |
| Kjemoterapi | 46 |
| Stråling | 50 |
| Antihormonell terapi | 54 |
| **Funksjonsmålinger v/C-PET** | |
| $HF_{maks}$ CPET (slag/min) | 166,73±15,60 |
| $VO_{2maks}$ (ml•kg$^{-1}$•min$^{-1}$) | 30,32±7,76 |
| $DL_{co}$ (mmol•min$^{-1}$•kPa$^{-1}$) | 7,58±1,15 |

*Forkortelser: Mean=gjennomsnitt, SD=standard avvik, n=antall, KMI=kroppsmasseindeks, BT=blodtrykk, $HF_{maks}$=maksimal hjertefrekvens, $VO_{2maks}$= maksimalt oksygenopptak, DLco=diffusjonskapasitet, CPET=Cardio Pulmonal Exercise test). Deskriptiv statistikk, SPSS.*

Blant de deltakende brystkreftpasienter mottok ca halvparten cellegift (46%), strålebehandling (50%) eller antihormonell terapi (54%). Den preoperative gjennomsnittlige maksimale hjertefrekvensen ($HF_{maks}$) er 166,7 (slag/min), med et maksimalt oksygenopptak ($VO_{2maks}$) på 30,3 ($ml \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$).

*Tabell 4: Karakteristika preoperativt (baseline) av brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen intervensjonsgruppen (n=26) i EBBA-II pilotstudien som har brukt/ikke brukt pulsklokke[A].*

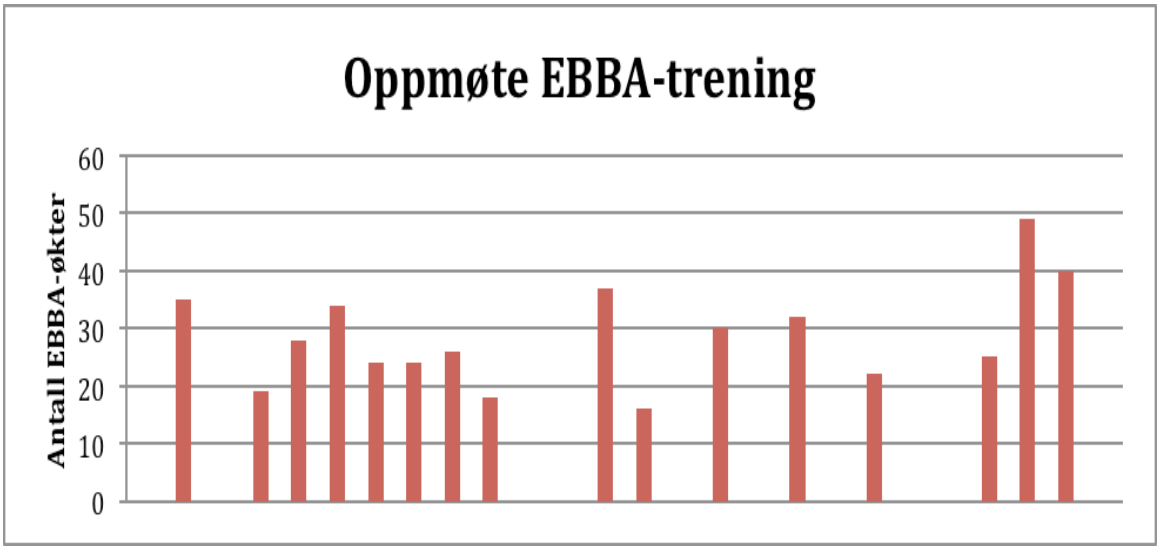
| **Karakteristika** | **Brukt pulsklokke (mean±SD) (n=16)** | **Ikke brukt pulsklokke (mean±SD) (n=10)** | ***p-verdi*** |
|---|---|---|---|
| Alder (år) | 52,37±7,86 | 63,10±4,17 | *<0,001* |
| Skolegang (år) | 16,25±2,38 | 13,67±6,03 | *0,136* |
| Menarche (år) | 13,13±1,26 | 13,00±1,63 | *0,828* |
| Paritet (født flere barn) (%) | 61,5 | 38,5 | |
| Premenopausale (%) | 50 | 0 | |
| Postmenopausale (%) | 50 | 100 | |
| **Kliniske målinger** | | | |
| Høyde (cm) | 168,09±5,15 | 165,45±30 | *0,220* |
| Vekt (kg) | 71,01±12,21 | 68,47±7,19 | *0,558* |
| KMI ($kg/m^2$) | 25,07±3,75 | 25,01±2,38 | *0,966* |
| Systolisk BT | 126,50±26,83 | 135,90±23,91 | *0,375* |
| **Livsstils-karakteristika** | | | |
| Røyker (%) | 12,5 | 40 | |
| **Behandling, (%)** | | | |
| Kjemoterapi | 69 | 10 | |
| Stråling | 69 | 20 | |
| Antihormonell terapi | 50 | 8 | |
| **Funksjonsmålinger** | | | |
| $HF_{maks}$ CPET (slag/min) | 170,94±16,47 | 160,00±11,88 | *0,081* |
| $VO_{2maks}$ ($ml \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$) | 32,79±7,29 | 26,36±7,08 | *0,037* |
| $DL_{co}$ ($mmol \bullet min^{-1} \bullet kPa^{-1}$) | 7,57±0,89 | 7,59±1,66 | *0,982* |

*Alle analyser er utført med Students t-test, SPSS (p-verdi= 0,05). Forkortelser: Mean=gjennomsnitt, SD=standard avvik, n=antall, KMI=kroppsmasseindeks, BT=blodtrykk, $HF_{maks}$=maksimal hjertefrekvens, $VO_{2maks}$= maksimalt oksygenopptak, DLco=diffusjonskapasitet, CPET=Cardio Pulmonal Exercise test). Deskriptiv statistikk, SPSS.*

Gjennomsnittsalderen hos pasienter som har brukt pulsklokke (n=16) var 52,4 år og hos pasienter som ikke har brukt pulsklokke (n=10) 63,1 år (p <0,001). Blant pasientene som har pulsklokkedata var 50% postmenopausale, mens blant pasienter som ikke har pulsklokkedata

var 100% postmenopausale. Gjennomsnittlig postoperativ KMI hos dem som har brukt pulsklokke var 25,1 mot 25,0 blant pasientene som ikke brukte pulsklokke (p=0,966). Blant deltagende brystkreftpasienter i pulsklokkedata-gruppen mottok 69% behandling med kjemoterapi, mot 10% i gruppen uten pulsklokkedata. Den preoperative gjennomsnittlige $HF_{maks}$ hos gruppen som har pulsklokkedata var gjennomsnittlig 171 (slag/min), mot 160 (slag/min) i gruppen som ikke hadde pulsklokkedata (p= 0,081). For de samme gruppene var gjennomsnittsverdiene for maksimalt oksygenopptak ($VO_{2maks}$) på henholdsvis 32,8 ($ml \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$) og 26,4 ($ml \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$) (p= 0,037).

### 4.1.1 Oppmøte på EBBA-treninger gjennom intervensjonsåret




*Figur 6: Deltakelse på EBBA-treningene hvor pulsklokke er benyttet (n= 16)*

Totalt brukte 61,5% av pasientene i intervensjonsgruppen pulsklokkene tilstrekkelig (≥15 økter) på sine treninger i løpet av intervensjonsåret (Figur 6). I løpet av intervensjonsåret var det for deltagende brystkreftpasienter definert et minimum antall gruppebaserte EBBA-II treninger. Hver deltager kunne være borte fra trening i til sammen 8 uker (dette ble etter hvert justert til 12 uker), fordelt på sommerferie, påske og jul. Dersom pasientene mottok kjemoterapi eller strålebehandling på samme dag som EBBA-II trening, var det vanlig å ikke delta. Av denne grunn ble kjemoterapibehandling ofte lagt til de dager da det ikke var EBBA-trening slik at pasientene skulle få med seg så mange treninger som mulig. Dette kunne ikke gjøres ved strålebehandling, men da var pasientene stort sett med på den gruppebaserte

EBBA-II treningen.

## 4.2 Treningsintensitet og fysiologiske variabler hos brystkreftpasientene

Pasienter i gruppen som ikke har mottatt kjemoterapi har vært gjennomsnittlig 22,5 minutter i høy intensitet, mens pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi har vært gjennomsnittlig 16,3 minutter i den samme intensitets-sonen (p=0,133). Dette tilsvarer at pasienter som har mottatt kjemoterapi muligens har vært 37% lengre tid i høy intensitet, sammenlignet med pasientene som ikke har mottatt kjemoterapi. For moderat intensitet er forskjellen mellom gruppene mindre (Tabell 5).

*Tabell 5: Tid (min) registrert i de ulike trenings-intensitessoner, energiforbruk og hjertefrekvens under EBBA-intervensjonstrening fordelt på pasienter (n= 16) som har mottatt og ikke mottatt kjemoterapi.[A].*

| **Variabler** | **Kjemoterapi (n=11)** | **Ikke kjemoterapi) (n=5)** | ***p-verdi*** |
|---|---|---|---|
| **Tid i intensitessoner (min)** | | | |
| Høy intensitet (min) | 22,46±6,29 | 16,30±9,00 | *0,133* |
| Mod. intensitet (min) | 21,91±5,99 | 18,93±3,88 | *0,330* |
| Lav intensitet (min) | 21,81±9,02 | 27,25±12,61 | *0,339* |
| Totaltid i alle soner (min) | 67,82±6,35 | 65,49±4,48 | *0,474* |
| **Energiforbruk** | | | |
| Kaloriforbruk (kcal/økt) | 496,63±101,70 | 356,41±61,84 | *0,014* |
| **Hjertefrekvens** | | | |
| $HF_{mean}$ (slag/min) | 130.31±7,09 | 114,94±2,99 | *<0,001* |
| $HF_{maks}$ (slag/min) | 173,17±9,20 | 163,89±8,17 | *0,075* |

[A] *Alle data hentet fra pulsklokker. Students t-test, SPSS (p-verdi= 0,05). Forkortelser: mean=gjennomsnitt, SD= standard avvik, n=antall, $HF_{mean}$ =gjennomsnittlig hjertefrekvens, $HF_{maks}$ =maksimal hjertefrekvens.*

Pasienter som ikke har mottatt kjemoterapi har ikke vært lengre tid i lav intensitet (målt i minutter) enn pasienter som har mottatt kjemoterapi (p=0,339). Kaloriforbruket hos pasienter i kjemoterapi-gruppen er gjennomsnittlig 497 kcal/økt mot 356 kcal/økt i ikke-kjemoterapi-gruppen (p=0,014). Gjennomsnittlig hjertefrekvens ($HF_{mean}$) gjennom økten var for pasienter som mottok kjemoterapi 130 slag/min mot 115 slag/min hos pasienter som ikke mottok kjemoterapi (p<0,001).

### 4.2.1 Aktuelle pasientkarakteristika og fysiologiske variabler

For å studere samvariasjonen mellom sentrale egenskaper hos pasientene i intervensjonsgruppen ble det laget en korrelasjonsmatrise (tabell 6). Brystkreftpasientenes alder viser en klar invers sammenheng både med maksimalt oksygenopptak, maksimal hjertefrekvens og gjennomsnittlig hjertefrekvens i løpet av intervensjonsåret, med signifikansverdier på henholdsvis p=0,005, p=0,005 og p<0,001. En klar invers sammenheng ble også funnet mellom KMI og gjennomsnittlig hjertefrekvens, p=0,004. Signifikant positiv sammenheng mellom maksimalt oksygenopptak og maksimal hjertefrekvens ble også funnet, p=0,004.

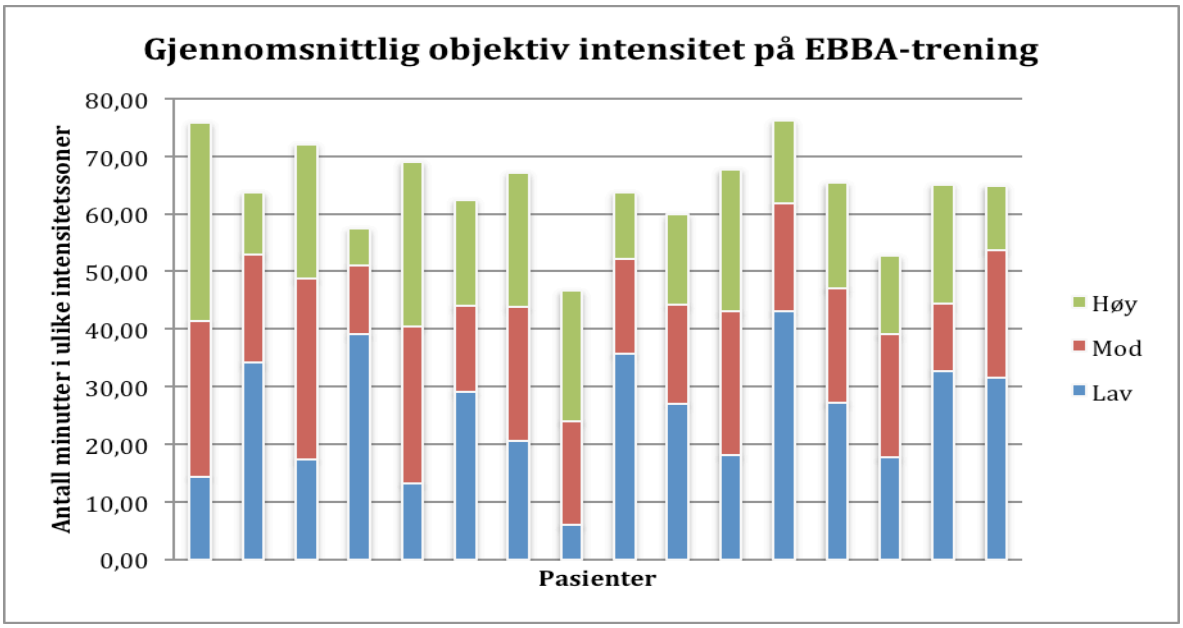
*Tabell* 6: *Pearson's korrelasjonsmatrise for aktuelle pasientkarakteristika og fysiologiske variabler hos pasienter i intervensjonsgruppen (n=26).* [A]

| **Variabler** | **1.** | **2.** | **3.** | **4.** | **5.** | **6.** | **7.** | **8.** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.** Alder (år) | 1 | 0,338 | -0,644** | -0,661** | -0,760** | 0,031 | 0,222 | -0,245 |
| **2.** KMI (kg/m$^2$) | 0,338 | 1 | -0,310 | -0,678** | -0,254 | 0,383 | 0,431 | -0,138 |
| **3.** $VO_{2maks}$ (ml•kg$^{-1}$•min$^{-1}$) | -0,644** | -0,310 | 1 | 0,527* | 0,399 | -0,177 | -0,434 | 0,258 |
| **4.** $HF_{maks}$ (slag/min) | -0,661** | -0,678** | 0,527* | 1 | 0,546* | -0,370 | -0,317 | 0,265 |
| **5.** $HF_{mean}$ (slag/min) | -0,760** | -0,254 | 0,399 | 0,546* | 1 | 0,402 | 0,173 | -0,216 |
| **6.** Høy int. (min) | 0,031 | 0,083 | -0,177 | -0,370 | 0,402 | 1 | 0,480 | -0,705** |
| **7.** Mod. int. (min) | 0,222 | 0,431 | -0,434 | -0,317 | 0,173 | 0,480 | 1 | -0,605* |
| **8.** Lav int. (min) | -0,245 | -0,138 | 0,258 | 0,265 | -0,216 | -0,705** | -0,605* | 1 |

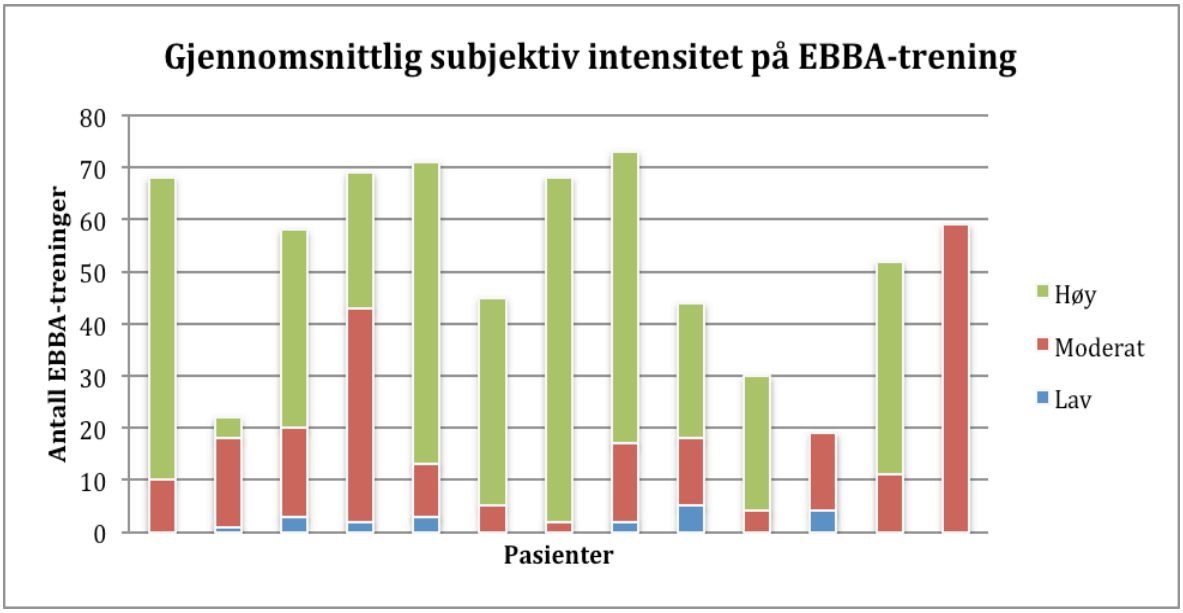
*Pearsons korrelasjonsanalyse (bivariate), SPSS. (*p-verdi=0,05, **p-verdi=0,01 (2-tailed)). Loddrette variabler tilsvarer vannrette (nummererte) variabler.* [A]*=Data hentet fra pulsklokke samt deskriptive data. Forkortelser:* $HF_{maks}$*=maksimal hjertefrekvens, VO2maks=maksimalt oksygenopptak.*

## 4.3 Sammenheng mellom subjektiv og objektiv treningsintensitet

Ettersom brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen gjennom hele intervensjonsåret har rapportert opplevd intensitet på EBBA-trening i tillegg til å ha benyttet pulsklokker, er grunnlaget for sammenligning av subjektive og objektive data lagt (figur 7 og 8).




*Figur 7: Objektiv intensitet målt i antall minutter på EBBA-trening, gjennomsnittsverdier fra pulsklokke (n= 16)*




*Figur 8: Gjennomsnittlig antall ganger pasientene har rapportert intensitet på EBBA-trening som lav, moderat og høy (n=13).*

I figur 7 presenteres resultatene på pasienter som i løpet av intervensjonsåret har benyttet pulsklokke. Antall minutter som er registret i de ulike intensitetssonene; lav, moderat og høy illustreres. Totalt hadde10 av 26 pasienter ikke benyttet pulsklokkene tilstrekkelig, og er derfor ikke med i figuren.

Av figur 8 kan vi se at 50% (13 pasienter) av brystkreftpasientene i intervensjons-gruppen har selvrapportert (subjektiv) intensitet på EBBA-II treningene som lav, moderat og høy. 50% av pasientene (13) har ikke rapportert sin intensitet og er derfor ikke med i figuren.

### 4.3.1 Samvariasjon mellom objektivt og subjektivt registrert treningsintensitet

For å studere samvariasjon mellom selvrapportert (subjektivt) og objektivt registrert intensitet ved fysisk aktivitet ble det laget en korrelasjonsmatrise. I tabell 7 vises en sterk sammenheng mellom høy intensitet (objektivt registrert) og høy intensitet (subjektivt rapportert), p= 0,017 og mellom høy intensitet (objektivt registrert) og moderat intensitet (subjektivt rapportert), p= 0,031.

*Tabell 7: Samvariasjonen mellom subjektive (aktivitetsdagbok) og objektive (pulsklokke) intensitessoner hos pasientene i intervensjonsgruppen (n=16).*

| Variabler | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1.** Høy objektiv int. | 1 | 0,480 | -0,705** | 0,587* | -0,539* | -0,018 |
| **2.** Mod. objektiv int. | 0,480 | 1 | -0,605* | 0,143 | -0,082 | 0,355 |
| **3.** Lav objektiv int. | -0,705** | -0,605* | 1 | -0,367 | 0,407 | -0,174 |
| **4.** Høy subjektiv int. | 0,587* | 0,143 | -0,367 | 1 | -0,174 | 0,060 |
| **5.** Mod. subjektiv int. | -0,539* | -0,082 | 0,407 | -0,174 | 1 | 0,153 |
| **6.** Lav subjektiv int. | -0,018 | 0,355 | -0,174 | 0,060 | 0,153 | 1 |

*Alle analyser er utført med Pearsons korrelasjonsanalyse (bivariate), SPSS. (*p-verdi=0,05, **p-verdi=0,01 (2-tailed)). Populasjon=intervensjonsgruppe (n=16) Loddrette variabler tilsvarer vannrette (nummererte) variabler. Forkortelser: int.=intensitet.*

For å underbygge det jeg deskriptivt viste i figur 2 og 3, ble det utført en students t-test. Til tross for at sammenhengene ikke er signifikante ser vi et tydelig mønster. De subjektive registreringene viser lengre tid i intensitets-sonene høy og moderat sammenlignet med de objektive registreringene. For sammenhengen mellom objektivt og subjektivt registrert moderat intensitet er trenden den samme. De subjektive registreringene viser kortere tid brukt i den lave intensitessonen, sammenlignet med objektiv registrering, p<0,001.

*Tabell 8: Forskjeller i subjektivt rapportert og objektivt registrert intensitet blant pasienter i intervensjonsgruppen (n=16)*

| **Variabler** | **Objektiv intensitet (mean±SD) (n= 16)** | **Subjektiv intensitet (mean±SD) (n= 16)** | ***p-verdi*** |
|---|---|---|---|
| Høy intensitet (min) | 20,53±7,53 | 27,44±24,42 | *0,206* |
| Moderat intensitet (min) | 20,98±5,48 | 13,69±15,76 | *0,109* |
| Lav intensitet (min) | 23,51±10,17 | 1,25±1,69 | *<0,001* |

[A] *Data hentet fra pulsklokker og selvrapporteringsskjema. Students t-test, SPSS (p-verdi=0,05). Forkortelser: Mean=gjennomsnitt, SD=standard avvik, n=antall,*

# 5. Diskusjon

Hensikten med den foreliggende studien var å undersøke hvor ofte og hvordan nydiagnostiserte brystkreftpasienter, postoperativt og under behandling med kjemoterapi, bruker pulsklokker under en gruppebasert treningsintervensjon og i tillegg undersøke om det var forskjeller i subjektiv (selvrapportert) og objektiv (pulsklokke) målt treningsintensitet. Treningsintensiteten er målt i antall minutter i ulike intensitetssoner under gruppebasert og veiledet EBBA-trening. Pulsklokkene ble innstilt utfra pasientenes alder, maksimale hjertefrekvens og maksimale oksygenopptak.

Vi fant at eldre pasienter ikke brukte pulsklokkene like mye som de yngre, og at de pasientene som mottok kjemoterapi (oftest yngre) brukte pulsklokkene mest. 10 av 26 pasienter i intervensjonsgruppen benyttet ikke pulsklokkene tilfredsstillende (<15 økter). 61,5% av brystkreftpasientene brukte pulsklokkene tilfredsstillende, men variasjonen i hvordan klokkene ble brukt var stor. Pasienter som mottok behandling med kjemoterapi kunne delta i en treningsintervensjon med moderat og høy intensitet, men forskjellene i opplevelse av treningsintensitet og faktisk intensitet hos brystkreftpasientene var store. Gruppen som ble behandlet med kjemoterapi hadde signifikant lengre treningstid med høy intensitet sammenlignet med gruppen som ikke fikk kjemoterapi. Det var ingen forskjell mellom gruppene for trening med moderat intensitet.

## *5.1 Metodiske betraktninger*

**Studiedesign**

EBBA-II pilotstudien er en randomisert kontrollert studie (RCT), et studiedesign som sees på som ”gullstandarden” innen eksperimentell forskning (Thomas et al., 2011). Randomisering av deltagerne til enten kontroll eller intervensjonsgruppe gjør at fordelingen av deltagerne blir tilfeldig og at gruppene blir tilnærmet like. Randomisering tar således høyde for faktorer som kan påvirke utfallet av studien. I en RCT er det mulig å blinde testpersonell, dette er imidlertid ikke blitt gjort i vår studie. Det vil si at testpersonell på lungefysiologisk laboratorium ikke var blindet hva angår gruppefordeling, og det kan være at testledere og personell ikke har vært nøytrale med tanke på gruppetilhørighet, men dette vil imidlertid ikke være et problem på EBBA-II treningene da det bare er intervensjons-pasienter i denne gruppen.

En styrke ved denne studien er at fagpersonene som har ledet EBBA- treningene stort sett har hatt den samme gruppen gjennom hele året. For øvrig har alt personell i studien, leger, sykepleiere, testledere på lungefysiologisk laboratorium og fysioterapeuter/trenere alle blitt skolert enhetlig, noe som er positivt da det er mindre sjanse for ulik oppfølging eller instruering av pasientene. Brystkreftpasientene som er inkludert i EBBA-II pilotstudien er en homogen gruppe da alle har sykdomsstadium I eller II.

EBBA-II pilotstudiens varighet er på 12 måneder og betraktes som en lang intervensjonsperiode, noe som gir mulighet til å følge pasientene under store deler av sykdomsforløpet, både under –og etter avsluttet behandling. I tillegg legges et bedre grunnlag for å studere effekten av intervensjonen (Thomas et al., 2011). For den enkelte pasient kan lengden på intervensjonen ha vært positiv med tanke på livsstilsendring og aktivitetsvaner videre i livet (Dieli-Conwright et al., 2014). Ulemper med lange intervensjonsperioder kan være at pasientene som deltar kan bli lei underveis og at terskelen for å ikke komme på trening blir lavere. Trening 2 ganger i uken over 12 måneder kan være positivt av flere grunner, først og fremst får brystkreftpasientene mulighet til å påvirke sin fysiske form og oppnå helsegevinster. Det sosiale samværet med andre i samme situasjon er trolig også en motiverende faktor. Trenerne har blitt kjent med pasientene, og deres styrker og begrensninger, noe som kan skape en tilnærmet optimal og individuelt tilpasset oppfølging av den enkelte brystkreftpasient.

”Drop-outs” er mer vanlig i undersøkelser med pasienter enn med friske og en kan vanligvis forvente høyere ”drop-out” i en studie med lang intervensjonsperiode sammenlignet med kortere intervensjoner (Cadmus-Bertram et al., 2013). Oppmøte (adherence) på EBBA-treningene i den foreliggende studien var på bare 36% i løpet av intervensjonsåret, egentreningen er ikke med i dette tallet og tallet kan således være noe lavere enn realiteten. Avhengig av kjønn og kroppssammensetning fant Cadmus-Bertram et.al. (2013) at det høyeste oppmøtet i en 12 måneders treningsintervensjon fant sted ved 4-6 måneder (Cadmus-Bertram et al., 2013). Imidlertidig bør det påpekes at deltagerene i EBBA-II studien er alvorlig syke pasienter som gjennomgår tøff behandling under intervensjonen, som gir flere drop-outs enn hos friske.

Timing av en intervensjon er viktig dersom en ønsker å møte brystkreftpasienter på et tidspunkt hvor en kan oppnå livsstilsendring, det såkalte ”teachable moment”. Derimot er det ikke klart hva som er det optimale tidspunktet for inklusjon i en intervensjon, og heller ikke varighet på intervensjonen (Dieli-Conwright et al., 2014). I EBBA-II pilotstudien ble pasientene inkludert tidlig i sykdomsforløpet og det kan tenkes at vi derfor møter pasientene i

en gunstig periode med hensikt om å motivere til fysisk aktivitet og livsstilsendring. I følge Dieli-Conwright (2014) vil en oppnå en atferdsendring hos brystkreftpasienter som vil vedvare over lang tid, dersom pasientene tidlig i sykdomsforløpet får delta i en treningsintervensjon i et positivt og oppmuntrende miljø (Dieli-Conwright et al., 2014).

**Utvalg**

Tjueseks brystkreftpasienter ble inkludert i den foreliggende oppgaven, men som tidligere nevnt har bare 16 av disse hatt tilfredsstillende (≥15 økter) bruk av pulsklokkene. På grunn av få inkluderte pasienter, totalt og i de ulike gruppene, er den statistiske styrken for lav til at resultatene i den foreliggende studien er generaliserbare.

Grunnet få pasienter kunne ikke pasienter som hadde mottatt ulike typer kjemoterapibehandling og heller ikke kombinasjoner av behandlingsmetoder sammenlignes. Det ble kun mulig å sammenligne pasienter med og uten kjemoterapibehandling og aldersspredningen blant deltakerne i EBBA-II pilotstudien er stor, noe som byr på utfordringer ved sammenligning av pasientene. På den annen side er det positivt at aldersspredningen og antropometriske data gjenspeiler dem som eksisterer blant brystkreftpasienter i den øvrige befolkningen (Cancer Registry of Norway, 2014). Dette beskrives i en rapport fra Helsedirektoratet, som viser til at norske kvinner i aldersgruppen 50-59 år har en høyde på 167 cm, vekt på 71,1 kg og en KMI på 25,6 kg/m$^2$ (Helsedirektoratet, 2012).

**EBBA-treningene**

Pasientene i intervensjonsgruppen har to ganger i uken i 12 måneder vært på en organisert utendørs trening, ledet av fysioterapeuter eller annet kvalifisert personell som i forkant var skolert for å gjennomføre det samme intervensjonsprogrammet. Ettersom brystkreftpasientene bodde på ulike steder i Oslo og omegn, og for at gruppene ikke skulle bli for store (maksimum 8-10 pasienter) ble EBBA-II-treningene gjennomført på ulike områder med ulike grupper pasienter. Dette kan være en svakhet da forskjeller i gjennomføring og øvelsesutvalg kan ha variert mellom gruppene. Hver pasient har forøvrig tilhørt den samme gruppen gjennom hele året, noe som har sørget for kontinuitet for hver pasient. Dette sikrer at alle pasientene, uavhengig av gruppe, i stor grad har gjennomført det samme treningsprogrammet. Likevel vil det være rom for individuelle forskjeller i trenerens måte å presse og motivere brystkreftpasientene på, som igjen kan ha påvirket hvor lenge pasientene har trent i de ulike intensitetssonene. Det at EBBA-treningene har funnet sted utendørs i flotte naturomgivelser

kan antas  å ha virket motiverende for pasientene, da det er en anledning for dem til å komme seg bort fra sykehuset, og kanskje tenke mindre på sykdommen.

I utgangspunktet skulle alle pasientene møte på EBBA-trening 2 ganger i uken over 1 år (sett bort fra ferier). Ved  subjektiv registrering av intensitet fant vi at de fleste brystkreftpasientene hadde vært til stede på flere EBBA-treninger enn det pulsklokkene viste. I EBBA-II pilotstudien var det viktig å registrere oppmøte (adherence), da fravær fra treningen kan påvirke –og svekke kvaliteten til resultatene (Markes, 2010). En måte å beregne oppmøtet på er å sammenligne faktisk aktivitetsmønster med det tiltenkte aktivitetsmønsteret i studieanbefalingene (Markes, 2010). I den foreliggende studien var det beregnet at det maksimale antallet EBBA-treninger brystkreftpasientene skulle delta på var 80 økter, det registrerte oppmøtet var på 36% gjennom intervensjonsåret.

Courneya gjennomførte i 2007 en prospektiv studie for måling av grunner til at pasienter ikke deltok på treninger. Grunner for å ikke møte opp ble delt i sykdoms/behandlings relaterte grunner, livs-relaterte grunner eller motivasjonsrelaterte grunner. Studien fant at grunner relatert til sykdom og behandling, så som for eksempel fatigue, svimmelhet, depresjon eller timing av behandling med kjemoterapi var årsaken til mer enn halvparten av alt fravær fra trening. Kun en liten del (13%) av fraværet skyldtes motivasjonsrelaterte grunner (Courneya et al., 2007). Det er mulig at pasienter EBBA-II pilotstudien som følge av utfordringer ved behandling ikke har kommet på trening, men dette er ikke undersøkt spesifikt. Imidlertid fikk brystkreftpasientene som regel lagt behandling med kjemoterapi til dager hvor det ikke var EBBA-trening for å unngå fravær.

I en studie fra 2013 fant man at deltagere som deltok i 287±98 minutter/uke på trening med moderat til høy intensitet hadde 71% oppmøte på minst 80% av planlagt deltagelse. Menn hadde høyere oppmøte enn kvinner ($p < 0{,}001$) og blant kvinner fant man at fedme var assosiert med lavere oppmøte ($p < 0{,}05$) (Cadmus-Bertram et al., 2013). Altså var oppmøte i denne studien fra 2013 påvirket av karakteristika hos pasientene. Det er mulig at dette er tilfellet også i EBBA-II pilotstudien, men dette er for øvrig ikke undersøkt direkte.

EBBA-treningen er tilpasset alle brystkreftpasienter, men individualiseres under hver trening ut fra pasientens utgangspunkt og månedlige evalueringer utført av fysioterapeuten som leder gruppen (EBBA-II protokoll 2011). Dette gjør det mulig for alle pasienter å delta, også på dårlige dager (i henhold til behandling). EBBA-II treningen består av en generell oppvarmingsdel på 10 min. Dette sikrer at pasientene er forberedt til treningen både fysisk og psykisk. Enkelte pasienter inkludert i den foreliggende oppgaven kan tenkes å ikke ha så mye erfaring med regelmessig trening, og kanskje synes de det var vanskelig eller ubehagelig å

jogge. Det kan således tenkes at noen av pasientene har brukt gange (gjerne på flatmark) som oppvarming og ubevisst brukt de to til tre første intervalldragene som oppvarming og dermed ikke trent med så høy HF som ønskelig.

Hoveddelen består av en 34 minutters utholdenhet og styrkedel. Målet med utholdenhetstreningen er at pasientene skal øke aerob kapasitet gjennom stavgang og intervaller (2 min x 6, aktiv pause i 1,5 min) i motbakke. I følge retningslinjene til EBBA-II-studien skal den intervallpregede utholdenhetstreningen gjennomføres med 80% av $HF_{maks}$, (tilsvarer 15-17 på Borgs skala). Ettersom styrke-delen av EBBA-treningen ikke er relevant for min problemstilling har jeg valgt å ikke diskutere dette videre. Likevel bør det nevnes at utvalg av styrkeøvelser kan ha hatt innvirkning på utholdenhetsdelen, da enkelte øvelser og muskelgrupper kan ha påvirket pasientenes mulighet til å presse seg på utholdenhetsdelen.

Geografiske variasjoner i terreng og områder kan ha innvirket på treningen. Bl.a. kan motbakkeintervallene som har blitt gjennomført hatt ulik stigningsprosent, dette vil selvsagt påvirke brystkreftpasientenes hjertefrekvens. Pasientene har ofte brukt staver under utholdenhetstreningen. Stavgang aktiverer flere muskler enn vanlig gange fordi overkroppen blir mer aktiv. Dette kan føre til at energiforbruk, hjertefrekvens og oksygenforbruk økes og således gi en gunstig effekt hos den enkelte (Torstveit & Bø, 2008). Ved stavgang avlastes også hofte, -kne –og fotledd, noe som kan være positivt for brystkreftpasientene med høy kroppsmasse.

Dersom en ikke har kunnskap om optimal bruk av stavene kan de fungere mer som som hjelp til stabilitet –og balanse enn som styrke for overkropp og armer (Torstveit & Bø, 2008), noe som kan ha vært tilfellet hos pasientene i EBBA-II pilotstudien.

**Bruk av logg/treningsdagbok**

I EBBA-II pilotstudien har brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen loggført trening og hverdagsaktivitet i tillegg til at de har beskrevet hvordan de har opplevd egen intensitet på EBBA-treningene med svaralternativene 1 (=lett), 2 (=moderat) eller 3 (=hardt). Svaret de har avgitt gjelder for hele økten samlet (á 60 min). Denne metoden for å beskrive egen aktivitet og opplevelse av sådan kalles loggføring eller dagbok. I følge (Bouchard et al., 1983) er dette en subjektiv målemetode som krever at forskningsobjektet gir en detaljert beskrivelse av all daglig gjennomført aktivitet. Det vanligste er å fylle ut en logg eller en dagbok fortløpende etter aktivitet. For øvrig er det positivt at de subjektive målene av brystkreftpasientenes aktivitetsvaner er tenkt som et supplement til de objektive testene og målemetodene. Flere studier har vist at over –og underrapportering er en vanlig problemstilling ved subjektive

målemetoder som for eksempel logg eller dagbok (Emaus et al., 2010; Irwin, 2001; Schmidt, 2003). Et annet problem er at deltagere kan endre sitt daglige aktivitetsnivå fordi de vet at de blir målt. Også dette kan føre til under eller –overrapportering. Det kan også ha vært tilfelle for pasientene i denne studien.

**Tester og personell på lungefysiologisk laboratorium**

Alle deltakerne i den foreliggende studien har i løpet av intervensjonsåret testet lungefunksjon og kardiorespiratorisk form på tredemølle. Ved testing av alle pasientgrupper inkludert brystkreftpasienter er det viktig at sikkerheten blir ivaretatt (American College of Sports Medicine & Kaminsky, 2006). I EBBA-II pilotstudien var det alltid en lege (i tillegg til testleder) tilstede under belastningstesten. CPET er en objektiv målemetode som blir sett på som ”gullstandarden” innen testing av kardiorespiratorisk form (American College of Sports Medicine & Kaminsky, 2006).

Testlederne skal være motiverende, men samtidig pedagogiske og forståelsesfulle, da hver pasient må få individuell tilpasning. Pasientene kan være sårbare som følge av sykdommen og tilhørende behandling, og dersom testleder kan skape trygghet og tilstedeværelse er det positivt for pasientene og testresultatet. Det har i løpet av intervensjonsåret vært fire ulike testledere, men alle har hatt samme opplæring. Pasientene har for øvrig alltid møtt de samme legene og studiesykepleierne. De ulike testlederne kan ha hatt individuelle måter å gjennomføre og presse (til utmattelse) pasientene på. Ettersom testpersonell ikke har vært blindet kan det tenkes at testleder har hatt en ubevisst motivasjon for å presse ”kjente pasienter” mer enn en ”ukjente” pasienter.

**Hjertefrekvens som målemetode**

Tidligere var hjertefrekvensmålinger karakterisert av dyre måleinstrumenter og avanserte måleteknikker i et laboratorium. I dag finnes flere enkle metoder for måling av hjertefrekvens; pulsklokker, spesialdesignede systemer eller smart phone-applikasjoner. Til tross for mer brukervennlige instrumenter, er måling av hjertefrekvens fortsatt ikke sett på som gullstandard for måling av treningsintensitet. Det kan være flere årsaker til dette, bl.a. er det motstridende funn i litteraturen i hvilken grad hjertefrekvens er sensibel for forbedringer eller endringer i fysisk form. Hjertefrekvens kan måles på ulike tidspunkter (bl.a. i hvile, søvn, under trening) som kan gi enten komplekse eller enkle resultater (som for eksempel hjertefrekvens, HR, vs hjertefrekvens variasjon, HRV) (Bucheit, 2014).

I den foreliggende oppgaven er intensitetssonene angitt i prosent av $HF_{maks}$ (klokkene ble programmert før oppstart). Den høyeste målte HF under CPET-testen ved baseline ble som nevnt benyttet som $HF_{maks}$. Denne ligger vanligvis 3-5 slag/min lavere enn den reelle $HF_{maks}$ (Åstrand & Rodahl, 1977) og kan ha medført at intensitetssonene på pulsklokkene fra Polar er basert på en litt for lav $HF_{maks}$. Det kan således tenkes at pasientene lettere har nådd de høye intensitetssonene og intensiteten rapportert med pulsklokke kan være feilaktig høy.

## *5.2 Diskusjon av resultatene*

**Utvalget**

I følge inklusjonskriteriene til EBBA-II pilotstudien er kvinnene mellom 35 og 75 år med sykdomsstadium I/II, altså inkluderes kun pasienter i en kurativ setting, og ikke brystkreftpasienter med systemisk spredning. Det kan tenkes at resultatene hadde blitt annerledes dersom pasienter med sykdomsstadium III hadde blitt inkludert i studien, da disse pasientene har en mer aggresiv kreftsykdom og derfor krever mer behandling. I mine statistiske analyser har jeg ikke justert for alder, og det er mulig at dette ville påvirket resultatene (www.nbcg.no, 2014). Pasienter med KMI > 40 er ekskludert fra studien og vi kan således ikke si noe om resultatene fra denne studien gjelder for denne pasientgruppen.

**Pulsklokkebruk**

I min problemstilling stilte jeg spørsmålet: hvor ofte, og hvordan er bruken av pulsklokker hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter postoperativt og under behandling med kjemoterapi under en gruppebasert treningsintervensjon? Resultatene viste at 61,5% (16 av 26 pasienter) av pasientene i intervensjonsgruppen brukte pulsklokke tilstrekkelig (≥15 EBBA-økter). 38,5% (10 av 26 pasienter) pasienter brukte ikke pulsklokke tilstrekkelig (<15 EBBA-økter). Gjennomsnittsalderen hos pasientene som har brukt pulsklokkene sammenlignet med pasienter som ikke har brukt pulsklokke er henholdsvis 52 mot 63 år ($p<0,001$).

Alle pasienter i intervensjonsgruppen fikk utdelt hver sin pulsklokke fra Polar til bruk på EBBA-II trening. Til tross for at brystkreftpasientene ble bedt om å bruke pulsklokken på hver EBBA-II trening har bruken av klokkene vært varierende. Det kan være flere årsaker til dette, bl.a. at trenerne og personell i EBBA-II pilotstudien ikke har understreket nytten og nødvendigheten av å bruke pulsklokkene regelmessig. Det kan tenkes at trenerne ikke har fått tilstrekkelig informasjon eller skolering i hvordan de skal instruere pasientene til optimal bruk av klokkene. Dersom trenerne selv ikke har vært kjent med bruk av pulsklokke fra tidligere kan de ha hatt en høy terskel for å lære bort bruken og de praktiske innstillingene og

funksjonene på klokkene. Pasientene fikk ikke utlevert pulsklokkene ved baseline, men 6 måneder ut i intervensjonsperioden hos de som startet i 2011. Dette kan også ha innvirket til at pasientene har ”slurvet” med bruken av dem. EBBA-II pilotstudiens hensikt med å inkludere pulsklokker var å få et objektivt mål på aktivitet og treningsintensitet og for å kartlegge brukerterskel og brukerveiledning. Pulsklokkene er ment som en motivasjonsfaktor for den enkelte, slik at pasienten selv kan følge treningstid, intensitet og frekvens. Dersom pasientene har oppfattet at budskapet med klokken kun har vært en kilde til motivasjon heller enn et viktig (og obligatorisk) måleinstrument, kan dette ha medvirket til den varierende bruken av dem.

En forklaring på hvorfor det er de eldste pasientene som ikke har hatt tilfredsstillende bruk av klokkene kan være at pulsklokke er et teknisk, og for noen, komplisert måleinstrument som kan ha påvirket brukerterskelen. Det kan tenkes at dette er en generasjon som tradisjonelt ikke er like vant til slike tekniske instrumenter som den yngre generasjonen, men dette kan imidlertid ikke bekreftes med noen vitenskapelig kilde. Pasientene som ikke hadde tilfredsstillende bruk av pulsklokker mottok ikke behandling med kjemoterapi, røykte og hadde lavere gjennomsnittlig $VO_{2maks}$ enn dem som hadde tilfredsstillende bruk, men dette kan også forklares med at pasienter som ikke hadde mottatt behandling med kjemoterapi var eldre enn pasientene som hadde mottatt denne behandlingen.

Blant pasientene som hadde tilfredsstillende bruk av klokkene ble det registrert ulike utfordringer som har vanskeliggjort tolking av resultatene. Pasientene har enkelte ganger glemt å starte og stoppe treningsøkten på pulsklokken sin, slik at den har registrert aktivitet over for lang tid, noe som påvirker gjennomsnittlig og maksimal hjertefrekvens. Dersom den enkelte ikke fuktet pulsbeltet som festes under brystet, vil ikke klokken få kontakt med pulsmåleren (som er festet på beltet) som igjen kan føre til at intensitessoner og hjertefrekvens ikke har blitt registrert optimalt. Dersom pasienten har glemt å ta på pulsbeltet vil ingen målinger registreres. Til tross for at ingen vitenskapelige artikler jeg har lest kan bekrefte det, kan muligens høyspentmaster i nærhet til treningsområdet slå inn på pulsklokken og gi en falsk høy $HF_{maks}$. Når mange trener sammen kan HF til en person iblant slå inn på klokken til sidemannen.

Etter et omfattende søk i aktuelle databaser, fant jeg ingen relevant litteratur om bruken av pulsklokke som objektivt mål på treningsintensitet hos brystkreftpasienter. Jeg har derfor valgt å inkludere studier som omhandler bruk av pulsklokker og akselerometer, men målt på andre pasientgrupper.

Manohar (2013) undersøkte bruk av hjertefrekvensmålere og akselerometer for kvantifisering av aktivitet. Akselerometermålingene viste signifikante forskjeller mellom alle intensiteter. Dette tyder på at akselerometere er mer sensitive overfor aktiviteter med lav intensitet sammenlignet med hjertefrekvensmålinger. Hjertefrekvensmålingene ble ikke statistisk signifikante før en så på skillet mellom stasjonær og den øvre intensitessonen (4,8 km/t). Ved sammenligning av aktivitet registrert med akselerometer og pulsklokker fant man således at akselerometer i høyere grad enn pulsklokkene viste et skille mellom aktivitetsbolker og hvile (Manohar et al., 2013).

Ettersom en pulsklokke, avhengig av formål, ikke alltid gir all nødvendig informasjon kan det være nyttig å kombinere denne målemetoden med andre relevante metoder, slik som for eksempel aktivitetsdagbok eller spørreskjema (Bucheit, 2014).

På bakgrunn av dette kan det hevdes å være en styrke at det i EBBA-II pilotstudien ble benyttet en kombinasjon av ulike målemetoder, deriblant akselerometer for å kartlegge aktivitet og pulsklokker for å måle treningsintensitet. I tillegg ble objektive målemetoder kombinert med subjektive målemetoder, både under kartlegging av aktivitet, intensitet samt under pre –og postoperativ testing av brystkreftpasientene.

I en studie av Aamot et.al. (2013) var hensikten å undersøke om Borg RPE 6-20 skala (grad av opplevd anstrengelse blir her et mål på intensitet) er en valid metode for å oppnå planlagt treningsintensitet under høy intensitets intervalltrening (4x4 min intervall, 85-95% av $HF_{peak}$) hos pasienter under hjerterehabilitering (Aamot et al., 2013). Pasientene gjennomførte 4x4 minutters intervaller både med subjektiv rapportering av intensitet via Borg Skala 6-20 og med objektiv intensitetsregistrering via pulsklokke fra Polar. Da pulsklokker ble benyttet for dette formålet fant de at treningsintensiteten økte (Aamot et al., 2013). I studien fant de at subjektiv rapportering av treningsintensitet resulterte i en treningsintensitet lavere enn den som var planlagt under intervalltrening med høy intensitet. Det konkluderes med at objektiv måling av hjertefrekvens (pulsklokke) bør benyttes for nøyaktig intensitetveiledning hos disse pasientene. For øvrig er studien gjennomført på en liten populasjon (ti menn og én kvinne) og resultatene må tolkes forsiktig (Aamot et al., 2013). Likheten mellom denne studien og EBBA-II pilotstudien er at begge studier har sammenlignet subjektive og objektive målemetoder for å måle treningsintensitet hos en relativt liten pasientgruppe. I EBBA-II pilotstudien ble subjektiv intensitet, i motsetning til i Aamot et. al. (2013) sin studie, oftest overrapportert, men i begge studier er subjektiv intensitet påvirket av individet og intensiteten reflekterer ikke den objektivt målte. I studien til Aamot et al. hevdes det til slutt at Borg skala 6-20 ikke er adekvat for beregning av treningsintensitet dersom målet er høy intensiv trening,

og at HF gir et bedre estimat enn grad av opplevd anstrengelse for intensitetskontroll under den samme treningen. Både i den nevnte studien og i vår studie er det rapportert om at subjektivt målt intensitet avviker fra objektivt målt intensitet (diskuteres i kapittel om subjektiv versus objektiv treningsintensitet) og av den grunn kan det argumenteres for at en kombinasjon av disse målemetodene er gunstig for å få nøyaktige målinger av treningsintensitet.

**Subjektiv versus objektiv treningsintensitet**

Et av problemområdene i den foreliggende studien har vært om det er forskjeller i subjektivt opplevd intensitet (rapportert i aktivitetsdagbok) og objektiv intensitet (registrert med pulsklokke) hos brystkreftpasientene i intervensjonsgruppen. Resultatene viste at forskjellene mellom opplevd subjektiv og objektiv intensitet var store (figur 7 og 8). Felles for alle pasientene var at de opplevde intensiteten som høyere enn den faktisk var. Det er en styrke at vi har undersøkt disse forskjellene da det finnes lite relevant litteratur på området, og det kan gi en pekepinn på hvordan den respektive pasientgruppen opplever å trene med moderat og høy intensitet. Igjen er det viktig å presisere at disse funnene ikke er representative, da utvalget er for lite.

I studien til Emaus et al. (2010) ble det rapportert at selvrapportert fritidsaktivitet var signifikant korrelert med objektive mål av aktivitet og fysisk form (henholdsvis akselerometer og $VO_{2maks}$), med sterkest korrelasjon for $VO_{2maks}$. $HF_{hvile}$ var negativt korrelert med $VO_{2maks}$. Fysisk aktivitet ble målt med akselerometer og delt inn i intensitets-soner. De fant at kvinner var gjennomsnittlig 515 min i lav intensiv fysisk aktivitet og 37,6 min i moderat intensiv fysisk aktivitet sammenlignet med menn som var henholdsvis 512 min og 36,8 min i de samme sonene. Det ble også funnet en positiv assosiasjon mellom moderat og høy treningsintensitet målt objektivt og nivå av selvrapporterte fritidsaktiviteter hos kvinner og menn, i tillegg til at $VO_{2maks}$ var positivt assosiert med økt nivå av selvrapportert aktivitet, hos begge kjønn (Emaus et al., 2010). Det ble således funnet et positivt dose-respons forhold mellom selvrapportert fritidskativitet og total fysisk aktivitet målt med akselerometer hos både kvinner og menn, og deltakerne klarte i stor grad å rapportere opplevd nivå av fysisk aktivitet i samsvar med de objektive målenemetodene (Emaus et al., 2010). Disse funnene motstrider med resultatene iden foreliggende studien, en mulig forklaring kan bl.a. være det lave antallet deltagere i min oppgave. Andre årsaker vil bli diskutert senere.

Som beskrevet i metoden ble Polars fem intensitets-soner (fra pulsklokkene) komprimert til tre intensitets-soner; lav, moderat og høy, målt i minutter. Den subjektive

intensiteten ble registrert som *antall ganger* de ulike intensitets-sonene 1, 2 og 3 ble rapportert, gitt som lett, moderat og hard intensitet. Dette er en svakhet ved den foreliggende oppgaven, da sammenligningsgrunnlaget ville vært mer optimalt dersom både subjektiv og objektiv intensitet hadde benyttet samme måle-enhet. For øvrig er det en styrke at både subjektiv og objektiv intensitet er gitt som sammenlignbare kategorier (lav, moderat og høy/ lett, moderat og hard). For at pasientene skulle få ”godkjent” pulsklokkedata, måtte de ha gjennomført ≥15 EBBA-treninger, en tilsvarende bestemmelse er ikke gjort for selvrapportert intensitet (her er alle inkludert i analysene for å få så stort utvalg som mulig). Våre resultater viser som nevnt en tendens til at den subjektive intensiteten ikke gjenspeiler den objektive intensiteten hos deltakerne. En grunn kan være at brystkreftpasientene skulle registrere intensitet for hele økten under ett med kun et tall, og det kan ha vært lett å velge ”feil” tall slik at overrapportering av opplevd treningsintensitet kan ha funnet sted.

Dersom pasientene hadde hatt mulighet til å kategorisere økten ut i fra intensitet eller øvelser, og gitt ulike svaralternativer for de ulike delene av EBBA-treningen ville svaralternativ 1, 2 og 3 kanskje ha blitt gjengitt mer presist og vist et mer reelt bilde av intensiteten. Et annet alternativ kunne vært å gi brystkreftpasientene flere enn tre svaralternativer for å gjengi intensitet, men dette ville igjen blitt en utfordring dersom man ønsker å sammenligne denne intensiteten med de tre kategoriene av objektiv intensitet.

En annen faktor som kan ha påvirket selvrapporteringen er at pasientene husket den harde intensiteten bedre enn den lave, og at de derfor har opplevd hele økten som hard, til tross for at det ikke har vært tilfelle. Tidspunkt for registrering kan også ha innvirket på resultatene. Dersom det gikk lang tid før pasientene rapporterte intensitet kan dette ha ført til at de husket dårligere. Samtidig kan det antas at intensiteten ikke bør rapporteres umiddelbart etter trening, da brystkreftpasientene kanskje ikke har fått tid til å ”tenke gjennom” økten. Et spørsmål en kan stille seg er om overrapportering av subjektiv intensitet er en utfordring som også gjelder for den øvrige befolkningen, ikke bare for denne pasientgruppen. Forskning har vist at under –og spesielt overrapportering av intensitet er et problem ved selvrapportering av intensitet og aktivitet, også hos friske (www.http://dapa-toolkit.mrc.ac.uk, 2014). Å loggføre aktivitet og vite at en blir målt kan føre til at den enkelte endrer (øker) sitt aktivitetsnivå. I en studie av Irwin et al. (2001) ble sammenhengen mellom fysiologiske karakteristika (alder, KMI, % kroppsfett og aktivitetsnivå) assosiert med over og underrapportering ved bruk av aktivitetsdagbok, spørreskjema og dobbeltmerket vann (denne målemetoden vil jeg ikke utdype nærmere) undersøkt. Denne studien fant at bruk av aktivitetsdagbok ga et bedre

estimat på energiforbruk sammenlignet med spørreskjema og at høyere % kroppsfett og økende alder var assosiert med høyere grad av overrapportering av aktivitet (Irwin, 2001).

Som tidligere nevnt ble det i studien til Emaus et al. fra 2010 rapportert god sammenheng mellom opplevelse av fysisk aktivitet og intensitet hos friske, norske kvinner og menn. Dette er ikke i overenstemmelse med resultatene i den foreliggende studien, og kan skyldes flere årsaker, for eksempel brystkreftpasientenes krevende livssituasjon og behandling, utfordringer ved målemetoder og et lite utvalg. $HF_{maks}$ som ble lagt inn på klokkene kan som nevnt tidligere være feilaktig lav og gjennomsnittlig hjertefrekvens på EBBA-trening kan trekkes ned pga brukervansker (som for eksempel slå av/på klokken). I tillegg er trolig overrapportering av opplevd treningsintensitet et problem som går igjen hos disse pasientene.

Fysisk funksjonsevne brukes av leger og annet helsepersonell i behandling av ulike pasientgrupper, deriblant kreftpasienter. Fysisk funksjonsevne brukes av behandler i denne sammenheng som et subjektivt mål på fysisk form, og er inkludert som del i planlegging og gjennomføring av individuelt tilpasset behandling. Ulempen med denne metoden for kartlegging av fysisk form er at den kan bli påvirket av flere personlige faktorer, både fra pasient og behandlers side (Sonpavde, Vogelzang, Galsky, Raghavan, & Suresh, 2012). I en studie av Sonpavde et. al. fra 2012 beskrives en tenkt gjennomført studie som vil se på 6 minutters gangtest til sammenligning eller som et supplement til denne type måling av fysisk funksjonsevne, i dette tilfellet som et prognostisk mål på prostata –og nyrekreft. Det antas i denne studien at et objektivt mål på fysisk funksjonsevne vil være mer optimalt enn subjektive målemetoder da man unngår problematikk knyttet til subjektive målinger (Sonpavde et al., 2012).

Avslutningsvis kan det hevdes at det i EBBA-II studien vil være behov for ytterligere brukerstøtte –og veiledning til pasienter som skal bruke pulsklokke på EBBA-trening.

**Brystkreftpasienter under behandling og trening med moderat og høy intensitet**

I den siste problemstillingen var hensikten å undersøke om brystkreftpasienter som får behandling med kjemoterapi kan delta i en treningsintervensjon med moderat og høy intensitet målt i prosent av maksimal hjertefrekvens ($HF_{maks}$) og målt i minutter. Resultatene viser at disse pasientene kan trene med moderat og høy intensitet, og at de har hatt høyere gjennomsnittlig hjertefrekvens på EBBA-treningene ($p<0,001$), sammenlignet med pasientene som ikke er behandlet med kjemoterapi.

Grunnet lite litteratur om objektivt målt treningsintensitet hos brystkreftpasienter har jeg også valgt å trekke inn studier som har undersøkt effekter av trening også på andre pasientgrupper (til tross for at de ikke har sett på pasienter behandlet med kjemoterapi).

I en studie gjennomført av Klassen et.al. (2014) er det funnet en signifikant ($p<0,01$), svekket kardiopulmonær funksjon hos brystkreftpasienter under behandling med kjemoterapi (pasientene har ikke gjennomgått en fysisk aktivitetsintervensjon).

Pasientene ble delt inn i grupper etter behandling og når denne ble mottatt. Gjennomsnittlig hjertefrekvens (målt ved CPET) var høyest i gruppen som hadde mottatt kjemoterapi, med en tendens til takykardi (økt hjerterytme) hos disse pasientene, og lavest hos dem som ikke hadde mottatt kjemoterapi (Klassen et al., 2014). En årsak kan være at oksygentransporten i blodet er svekket, som en kompensasjon til høyere hjertefrekvens hos pasienter behandlet med kjemoterapi. Forfatterne påpeker viktigheten av å motvirke de negative effektene kreftbehandling har på kardiorespiratorisk form hos disse pasientene (Klassen et al., 2014).

Til tross for at forskjellen ikke er signifikant hadde pasientene som mottok kjemoterapibehandling høyere kaloriforbruk (trolig som følge av økt energiomsetning) sammenlignet med pasienter som ikke mottok denne behandlingen. En forklaring kan være at pasienter under behandling med kjemoterapi brukte mer energi på å utføre den samme treningen sammenlignet med pasienter som ikke mottok kjemoterapi. Pasienter som fikk denne krevende behandlingen var yngre og fikk muligens høyere HF enten som følge av behandlingen eller som følge av bivirkninger fra behandlingen, som for eksempel fatigue. Det er vist at behandling med kjemoterapi kan påvirke hjertefunksjonen, og effektene av behandlingen kan være direkte og indirekte. I kombinasjon med en usunn livsstil kan risikoen for å utvikle hjerte-kar sykdom senere i livet øke (Markes, 2010). En annen forklaring kan være at dette var de pasientene med den mest aggresive kreftsykdommen, og det kan tenkes at de var ekstra motiverte for å trene og endre livsstil.

Courneya et al. (2013) undersøkte effekten av en veiledet treningsintervensjon (3 ganger per uke) hos pasienter under behandling med kjemoterapi og konkluderte med at et større volum med aerob trening (50-60 min) eller en kombinasjon av aerob trening og styrketrening (50-60 min) førte til at pasientene ungikk reduksjon i fysisk form og at de opplevde mindre symptomer ved behandling i høyere grad enn aerob trening med standard volum (25-30 min). De hevder også at slik trening er sikkert for brystkreftpasienter under behandling med kjemoterapi (Courneya et al., 2013).

Flere studier har undersøkt effekt av trening med høy intensitet på pasienter med hjerte –og kar sykdom (Aspenes et al., 2011; Moholdt et al., 2008; Rognmo et al., 2012).

Trening gjennomført med høyere relativ intensitet er vist å være mer effektivt for å øke aerob kapasitet og beskytte mer mot kardiovaskulære hendelser sammenlignet med trening med moderat intensitet (Rognmo et al., 2012). Det er funnet et inverst forhold mellom relativ treningsintensitet og risiko for å utvikle hjerte-og kar sykdom, uavhengig av total mengde fysisk aktivitet (Rognmo et al., 2012). I denne studien konkluderes det med at risiko for en kardiovaskulær hendelse er lav under både moderat og høy treningsintensitet. Det hevdes også at effektene av høy intensitets intervalltrening for pasienter med koronar hjertesykdom gir helsegevinster og således bør anbefales (Rognmo et al., 2012). Dette støtter hensikten med EBBA-ll treningene som fokuserer på moderat og høy treningsintensitet. Man skal imidlertid være oppmerksom på at det ikke finnes studier som har undersøkt dette hos brystkreftpasienter under behandling og man kan således ikke direkte overføre resultatene fra Rognmo et al (2012) til EBBA-ll studien.

Forskjellen i treningsintensitet mellom gruppen som fikk kjemoterapibehandling og gruppen som ikke fikk kjemoterapibehandling var i denne oppgaven ikke signifikant, men det var en tendens til at pasienter som fikk kjemoterapibehandling trente flere minutter i moderat og høy intensitet. Pasientantallet var henholdsvis kun 11 i kjemoterapigruppen og 5 i den andre gruppen og resultatene må tolkes med forsiktighet.

Moholdt et al. (2008) rapporterte at én trening i uken sammenlignet med kontroller som ikke trente, var assosiert med lavere dødelighet av alle årsaker hos menn (relativ risiko 0.80, 95% konfidens intervall 0.68–0.94) og kvinner (relativ risiko 0.68, 95% konfidens intervall 0.55–0.83), med sterkere sammenheng for økt frekvens. Blant pasienter som rapporterte om moderat og høy intensitet på treningen var risiko for dødelighet noe redusert (Moholdt et al., 2008).

I en undersøkelse fra 2007 ble det rapportert at aerob intervalltrening med høy intensitet ((95% av $HF_{maks}$) 3 ganger/uke i 12 uker) ga økt livskvalitet og aerob kapasitet i tillegg til bedret endotel funksjon hos pasienter med postinfarkt hjertesvikt under medikamentell behandling, sammenlignet med kontinuerlig utholdenhetstrening (70% av $HF_{maks}$) (Wisløff et al., 2007).

I Helgerud et al. (2007) rapporterte at intervalltrening med høy intensitet (90-95% av $HF_{maks}$) er signifikant mer effektivt enn trening med moderat intensitet (70% av $HF_{maks}$) for å øke maksimalt oksygenopptak ($VO_{2maks}$) (Helgerud et al., 2007). Ettersom $VO_{2maks}$ er en selvstendig prediktor for død av alle årsaker (Sandvik et al., 1993) og høyintensiv utholdenhetstrening ser ut til å gi den beste effekten på oksygenopptaket, kan det hevdes at EBBA-II pilotstudien har ”truffet” i sitt mål om at brystkreftpasientene skal trene med

moderat og høy intensitet.

## *5.3 Videre forskning og praktisk betydning av oppgaven*

I den foreliggende studien fant vi at brystkreftpasienter under behandling med kjemoterapi kan trene med moderat og høy intensitet. En fysisk aktivitets intervensjon er gjennomførbar hos brystkreftpasienter under behandling, og kan være gunstig på lengre sikt, da vi vet at høyintensiv trening kan påvirke fysisk form. Man vet bl.a. at fysisk form (målt som $VO_{2maks}$) hos normalbefolkningen er en selvstendig prediktor for dødelighet av alle årsaker (Sandvik et al., 1993), og det kan antas at dette også gjelder brystkreftpasienter.

Vi fant dessuten at brystkreftpasienter under behandling opplever treningsintensiteten som høyere enn den reelt har vært. Subjektive målemetoder for fysisk aktivitet og trening påvirkes i stor grad av individet – dette, kombinert med et lavt antall deltakere i denne studien gjør at resultatene må tolkes med forsiktighet. Det er behov for videre forskning for å kunne si noe om hva som skyldes avviket mellom subjektiv og objektiv treningsintensitet.

Det er imidlertid nødvendig med videre forskning med et større utvalg for å bekrefte/avkrefte resultatene i den foreliggende pilotstudien

# 6. Konklusjon

Hos nydiagnostiserte brystkreftpasienter postoperativt og under behandling med kjemoterapi er det stor variasjon i hvor ofte, og hvordan pulsklokker benyttes under en gruppebasert treningsintervensjon. Eldre pasienter bruker pulsklokker mindre enn de yngre og trenger muligens tettere oppfølging og veiledning i bruk av pulsklokker.

Det kan tyde på at brystkreftpasienter som mottar behandling med kjemoterapi kan delta i en treningsintervensjon med moderat og høy intensitet målt i prosent av maksimal hjertefrekvens og målt i minutter.

Det er store forskjeller i opplevelsen av subjektiv (aktivitetsdagbok) og objektiv (pulsklokke) treningsintensitet hos brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen.

Studiens null-hypotese avkreftes.

# 7. Referanser


Adami, H. O., Hunter, D. J., & Trichopoulos, D. (2008). Textbook of Cancer epidemiology. *Oxford university Press, 2th edition*.

AICR/WCRF. (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. *American Institute of Cancer Research*.

AICR/WCRF. (2014). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. *American Institute of Cancer Research*.

Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. C., & Swatz, A. M. (2000). *Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc*, 498-504.

American Cancer Society, & Network, N. C. C. (2006). *Breast cancer treatment guidelines for patients.*

American College of Sports Medicine, & Kaminsky, L. A. (2006). *ACSM's resource manual for Guidelines for exercise testing and prescription*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Andersen, S. A., & Strømme, S. B. (2001). *Fysisk aktivitet og helse -anbefalinger. Tidsskrift for Den norske legeforening, 121*(17), 2037-2041.

Aspenes, S. T., Nilsen, T., Skaug, E. A., Bertheussen, G., F., , Ellingsen, Ø., Vatten, L., & Wisløff, U. (2011). *Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. Med Sci Sports Exerc, 8*(43), 1465-1473.

Bahr, R., Larsen, B.-I., Karlsson, J., & Henriksson, J. (2009). *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. [Oslo]: Helsedirektoratet.

Basset, D. R., & Howley, E. T. (2000). *Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE, AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE*.

Benjaminsen, K. B., Lund, E., Braaten, T., & Weiderpass, E. (2014). *Physical activity and the risk of postmenopausal breast cancer - the Norwegian Women and Cancer Study. Journal of Negative Results in BioMedicine*.

Bernstein, L., Patel, A. V., Ursin, G., Sullivan-Halley, J., Press, M. F., Deapen, D., . . . Spirtas, R. (2005). *Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. J Natl Cancer Inst, 97*(22), 1671-1679. doi: 10.1093/jnci/dji374

Bouchard, Tremblay, Leblanc, Lortie, Savara, & Abner. (1983). *Method to assess energy expenditure in children and adults. Am J Clin Nutr*(37).

Brøgger, A. (2009). *Mutasjon*. Retrieved 15.02, 2009, from http://snl.no/mutasjon.

Bucheit, M. (2014). *Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? Frontiers in Physiology*.

Cadmus-Bertram, L. A., Irwin, M., Alfano, C., Campbell, K., Duggan, C., Foster-Schubert, K., . . . McTiernan, A. (2013). *Predicting Adherence of Adults to a 12-Month Exercise Intervention.*

Cancer Registry of Norway, i. o. p. c. r. (2014). *Cancer in Norway 2012. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.*

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985a). *Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. Public healt Reports, 100*(2 129).

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985b). *Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness:Definitions and Distinctions for Health-Related Research. 100*(2 127).

Chan, D. S. M., Vieira, A. R., Aune, D., Bandera E. V., Greenwood D. C., McTiernan A., . . . Norat T. (2014). *Review. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Annals of Oncology.*

Chapiro, C., L,, & Recht, A. (2001). *Sideeffects of adjuvant treatment of breastcancer. New England Journal of Medicine, 344(26).*

Cooper, C. B., & Storer, T. W. (2001). *Exercise testing and interpretation: a practical approach. . Cambridge University Press.*

Courneya, K. S., McKenzie, D. C., Mackey, J. R., Gelmon, K., Friedenreich, C. M., Yasui, Y., . . . Segal, R. J. (2013). *Effects of Exercise Dose and Type During Breast Cancer Chemotherapy: Multicenter Randomized Trial*. *JNCI*. doi: 10.1093

Courneya, K. S., Segal, R. J., Macky, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., . . . McKenzie, D. C. (2007). *Effects of aerobic and restsiance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. American Society of Clinical Oncology, 25*(28).

Dieli-Conwright, C. M., Mortimer, J. E., Schroeder, T., Courneya, K., Demark-Wahnefried, W., Buchanan, T. A., . . . Bernstein, L. (2014). *Randomized controlled trial to evaluate the effects of combined progressive exercise on metabolic syndrome in breast cancer survivors: rationale, design, and methods. BMC Cancer, 14*(238).

Dolan, L. B., Lane, K., & McKenzie, D. C. (2012). *Optimal mode for maximal aerobic exercise testing in breast cancer survivors. Integrative Cancer Therapies, 4*(11), 321-326. doi: 10.1177/1534735411433202

Duncan, G. E., Howley, E. T., & Johnson, B. N. (1997). *Applicability of VO2max criteria: discontinuous versus continuous protocols. Medicine and Science in Sports and Exercise. Medicine and science in sports and exercises, 2*(29), 273-278.

EBBA-II Protokoll. (2011). *EBBA-II studien* (Energy Balance and Breast Cancer Aspects). Norsk intervensjonsstudie -Effekt av fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter.

EBBA-II Protokoll. (2014). *EBBA-II studien* (Energy Balance and Breast Cancer Aspects). Norsk intervensjonsstudie -Effekt av fysisk aktivitet hos brystkreftpasienter.

Edvardsen, E., Hem, J. E., & Anderssen, S. A. (2013). *End Criteria for reaching Maximal Oxygen Uptake must be Strict and Adjusted to Sex and Age: A Cross-Sectional Study.*

Emaus, A., Degerstrøm, J., Wilsgaard, T., Hansen, B. H., Dieli-Conwright, C. M., Furberg, A. S., . . . Thune, I. (2010). *Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness? Results from the Tromsø study. Scandinavian Journal of Public Health, 38*, 105-118.

Ezzeldin, I. M., & Al-Homaidh, A. (2011). *Physical activity after breast cancer diagnosis: meta-analysis og published studies. Springer*.

Fitzgerald, J. S., & Morrow, R. J. (2006). *Physical activity assessment ACSM´s resource manual for guidelines for exercise testing and prescription* (5 ed., pp. s. 136-143): Lippincott Williams & Wilkins.

Flote, V. G., Furberg, A. S., & Thune, I. (2014). Kreft. In A. H. Rnhoff (Ed.), *God helse, hva du selv kan gjøre*: Kom forlag.

Friedenreich. (2004). *Physical activity and breast cancer risk; the effect of menopausal status. Exerc. Sport Sci. Rev., 32*(4), 180-184.

Friedenreich, & Cust, A. E. (2008). *Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. Br J Sports Med, 42*(8), 636-647. doi: 10.1136/bjsm.2006.029132

Førde, R. (2009, 22.12.2010). *Helsinkideklerasjonen.* Retrieved 11.02, 2009, from http://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helsinkideklarasjonen/

Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., . . . Hoff, J. (2007). *Aerobic high-intensity intervals improve VO2max more than moderate training. Med Sci Sports Exerc*.

Helsedirektoratet. (2011). *Anbefalinger.* Retrieved 11.26, 2013, from http://helsedirektoratet.no/folkehelse/fysisk-aktivitet/anbefalinger/Sider/default.aspx

Helsedirektoratet. (2012). Screening for brystkreft. from http://helsedirektoraret.no/helse-og omsorgstjenester/kreft/screening/screening for-brystkreft/Sider

Holmes, D. M., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). *Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. JAMA, The Journal of the American Medical Association*.

http://www.cancer.gov. (2014). National Cancer Institute. from http://www.cancer.gov

http://www.nbcg.no. http://www.nbcg.no.

Irwin, M. L., Ainsworth, B.E., Conway, J.M.,. (2001). *Estimation of energy expenditure from physical activity measures: determinants of accuracy.*

Jacobsen, D., Kjeldsen, S. E., Ingvaldsen, B., Lund, K., & Solheim, K. (2003). *Sykdomslære. Indremedisin, kirurgi og anestesi.*: Gyldendal Norsk Forlag AS.

Jasienska, G., Ziomkiewicz, A., Thune, I., Lipson, S., & Ellison, P. (2006). *Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. European Journal of Cancer Prevention, 15*(5), 439-445.

Klassen, O., Schmidt, M., Scharhag-Rosenberger, F., Sorkin, M., Ulrich, C. M., Scheineeweiss, A., . . . Wiskemann, J. (2014). *Cardiorespiratory fi tness in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. Acta Oncologica, informa healthcare*.

Kushi, H. L., Byers, T., Doyle, C., Bandera, E. V., McCollough, M., Gansler, T., . . . . (2012). *American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity*. Cancer journal of Clinicians*.

Kåresen, R., & Wist, E. (2006). Svulster i mammae *Kreftsykdommer -en basisbok for helsepersonell* (2. ed., pp. 259-285). Oslo: Gyldendal Akademisk.

Kåresen, R., & Wist, E. (2009). Svulster i mammae *Kreftsykdommer -en basisbok for helsepersonell* (3. ed., pp. 269-295). Oslo: Gyldendal Akademisk.

Lemanne, D., Cassileth, B., & Gubili, J. (2013). *The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery and survivorship. Oncology*.

Lynch, Neilson, & Friedenreich. (2011). *Physical activity and breast cancer prevention.* In K. S. Courneya & C. M. Friedenreich (Eds.), *Physical activity an dcancer, recent results in cancer research* (pp. 13-41): Springer-Verlag.

Manohar, C., O'Keeffe, D. T., Hinshaw, L., Lingineni, R., McCrady-Spitzer, S. K., Levine, J. A., . . . Kudva, Y. C. (2013). *Comparison of physical activity sensors and heart rate monitoring for real-time activity detection in type 1 diabetes and control subjects. Diabetes Technology and Terapeutics*.

Markes, M. (2010). *Exercise for women receiving adjuvant therapy of breast-cancer: a systematic review.*

Matthews, C. E. (2002). *Use of self report instruments to assess physical activity In Physical activity assessments for health-related research. Human Kinetics*.

McArdle, W. D., Katch, V. L., & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.*

McCoullough, L. E., Eng, S. M., Bradshaw, P. T., Cleveland, R. J., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I., & Gammon, M. D. (2012). *Fat or fit: the joint effects of physical activity, weight gain, and body size on breast cancer risk. Cancer*.

McKelvie, R. S., & Jones, N. L. (1989). *Cardiopulmonary exercise testing. Clinics in Chest Medicine, 10* (2), 277-291.

McTiernan, A. (1997). *Exercise and breastcancer -time to get moving? New England Journal of Medicine*.

Moholdt, T., Wisløff, U., Nilsen, T. L., & Slørdahl, S. A. (2008). *Physical activity and mortality in men and women with coronary heart disease: a prospective population-based cohort study in Norway (the HUNT study). European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*.

nbcg. (2012). Adjuvant systemisk behandling. from http://nbcg.no/nbcg.blaaboka.html

Nerhus, K. A., Anderssen, S. A., Lerkelund, H. E., & Kolle, E. (2011). *Sentrale begreper relatert til fysisk aktivitet: Forslag til bruk og forståelse. Norsk Epidemiologi, 20*(2), 149-152.

Nixon, A. J., Manola, J., Gelman, R., Bornstein, B., Abner, A., Hetelekidis, S., . . . Harris, J. R. (1998). *No long-term increase in cardiac-related mortality after breast- conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. Journal of Clinical Oncology , 16*, 1374-1379.

Oncolex. (2012). *Primary radiation treatment of the breast.* from http://www.oncolex.no/en/Breast-cancer/Procedures/TREATMENT/RadiationTherapy/Primary.aspx?chapter=5&procedureSearchText=str%C3%A5lebehandling

Oncolex. (2014a). *Stadier ved brystkreft.* from http://www.oncolex.no/Bryst/Bakgrunn/Stadier

Oncolex. (2014b). *Vaktpostlymfeknutebiopsi.* from http://www.oncolex.no/no/Bryst/Prosedyrekatalog/DIAGNOSTIKK/Vaktpostlymfeknute bryst?lg=procedure

Rognmo, Ø., Moholdt, T., Bakken, H., Hole, T., Mølstad, P., Myhr, N. E., . . . Wisløff, U. (2012). *Cardiovascular Risk of High- Versus Moderate-Intensity Aerobic Exercise in Coronary Heart Disease Patients. Circulation, Journal of the American Heart Association*.

Sandvik, L., Eriksen, J., Thaulow, E., Erikssen, G., Mundal, R., & Rodahl, K. (1993). *Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middelaged norwegian men The New England Journal of Medicine, 328*(8).

Schmidt, M. D., Freedsin, P.S., Chasan-Taber.,. (2003). *Estimating physical activity using the CSA accelerometer and a physical activity log.*

Sonpavde, G., Vogelzang, J. N., Galsky, M. D., Raghavan, V. A., & Suresh, D. (2012). *Objective Measures of Physical Functional Capacity Warrant Exploration to Complement or replace the Subjective Physician Estimated Performance Status. American Journal of Clinical Oncology, 35*(2).

Taylor, H. L., Buskirk, E., & Henschel, A. (1955). *Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance*. . *Journal of Applied Physiology, 1*(8), 73-80.

Thomas, J. R., Nelson, J. K., & Silverman, S. J. (2011). *Research methods in physical activity*: Human Kinetics.

Thompson, W. R., Gordon, N. F., & Pescatello, L. S. (2010). *ACSM´s guidelines for exercise testing and prescription* (Vol. 8th edition). Philadelphia: Pa.: Lippincott Williams & Wilkins.

Thune. (2008). Kreft. In R. Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. s. 360). Oslo: Helsedirektoratet.

Thune, & Furberg, A. S. (2001). *Physical activity and cancer risk: dose response and cancer, all sites and site-spesific. Medicine & Science in Sports and Exercise*, 530-550.

Thune, & Smeland, S. (2000). *Kan fysisk aktivitet forebygge kreft? Tidsskrift for Den norske legeforening.*

Thune, I. (2013). Treningen hjelper dem å takle brystkreften. *Aftenposten*.

Tjelta, L. I. (2013). *Treningsintensitet i utholdenhetstrening. Hjertefrekvens, laktatverdier og konkurransefart. Utholdenhetstrening. Forskning og beste praksis*. Oslo: Cappelen Damm AS.

Torstveit, M. K., & Bø, K. (2008). Ulike typer fysisk aktivitet og trening *Aktivitetshåndboken, Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 136-141).

Tretli, S. (2006). Risikofaktorer og forebygging *Kreftsykdommer -en basisbok for helsepersonell* (pp. 27-34). Oslo: Gyldendal Akademisk.

Wagner, P. D. (2000). New ideas on limitations to VO2max. Exercise and Sport Sciences Reviews, 28(1), 10-14. *Exercise and Sport Sciences Reviews, 28*(1), 10-14.

Wasserman, Karlman, Hansen, James, Sue, Whipp, & Froelicher. (1987). *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* (Vol. 7).

Wasserman, K. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Wasserman, K. (2005). *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.*

Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J., Bruvold, M., Rognmo, Ø., Haram, P., . . . Skjaerpe, T. (2007). *Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation.*

World Cancer Research Fund. (2014a). *Breast Cancer.* from http://www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/breast_cancer_statistics.php

World Cancer Research Fund. (2014b). *Recommendations*. *World Cancer Research Fund*.

http://www.ASCO.org. (2014). American Society of Clinical Oncology. Retrieved 17.06.14, 2014, from http://www.asco.org

http://www.http://dapa-toolkit.mrc.ac.uk. (2014). Diet and physical activity measurement toolkit. from http://dapa-toolkit.mrc.ac.uk/index.html

http://www.nbcg.no. (2014). Norsk Bryst Cancer Gruppe. Retrieved 05.06.14, 2014, from http://nbcg.no

Zoeller, R. F. (2008). *Gender differences in cardiorespiratory fitness with advancing age: Is the age associated decline in VO2maks more rapid in men and do older men and women respond differently to exercise? Sage Publications*.

Østerås, H., Hoff, J., & Helgerud, J. (2005). *Effects of High-Intensity EnduranceTraining on Maximal Oxygen Consumption in Healthy Elderly People. Journal of Applied Gerontology*.

AACR. (2013). American Association for Cancer Research. *Cancer Progress Report 2013. Making Research Count for Patients: A Continual Pursuit. American Association for Cancer research*(19), 1-88.

Aamot, A. L., Forbord, F. H., Karlsen, T., & Støylen, A. (2013). *Does rating of perceived exertion result in target exercise intensity during interval training in cardiac rehabilitation? A study of the Borg scale versus a heart rate monitor. Elsevier*.

Åstrand, P. O., & Rodahl, K. (1977). *Textbook of Work Physiology. Physiological bases of exercise*.

# 8. Tabelloversikt

Tabell 1: Risikofaktorer og faktorer som reduserer risiko for brystkreft (Kåresen og Wist, 2006, 2009; Lynch et al., 2011; Oncolex, 2014) ..... 25

Tabell 2: Viser innhold i en EBBA-trening (á 60 minutter). ..... 37

Tabell 3: Karakteristika (gjennomsnitt ± standardavvik (SD)) preoperativt (baseline) av brystkreftpasienter (n=26) i intervensjonsgruppen, EBBA-II pilotstudien. ..... 44

Tabell 4: Karakteristika preoperativt (baseline) av brystkreftpasienter i intervensjonsgruppen intervensjonsgruppen (n=26) i EBBA-II pilotstudien som har brukt/ikke brukt pulsklokke[A]. ..... 45

Tabell 5: Tid (min) registrert i de ulike trenings-intensitessoner, energiforbruk og hjertefrekvens under EBBA-intervensjonstrening fordelt på pasienter (n= 16) som har mottatt og ikke mottatt kjemoterapi.[A] ..... 47

Tabell 6: Pearson's korrelasjonsmatrise for aktuelle pasientkarakteristika og fysiologiske variabler hos pasienter i intervensjonsgruppen (n=26). [A] ..... 48

Tabell 7: Samvariasjonen mellom subjektive (aktivitetsdagbok) og objektive (pulsklokke) intensitessoner hos pasientene i intervensjonsgruppen (n=16). ..... 50

Tabell 8: Forskjeller i subjektivt rapportert og objektivt registrert intensitet blant pasienter i intervensjonsgruppen (n=16) ..... 51

# 9. Figuroversikt

Figur 1: Met score: Bearbeidet etter Ainsworth (Ranhoff, 2014) ..... 13

Figur 2: A: Brystkreft insidens (rød strek), mortalitet (rosa strek) og 5-års relativ overlevelse (mørkerød strek) for kvinner i Norge (Cancer Registry of Norway, 2014). B: Aldersjustert insidensrate etter alder ved diagnose 2005-2009 (Kreftregisteret 2014) ..... 20

Figur 3: Brystets anatomi og brystkreft stadium IIa (American Society of Clinical Oncology, 2005)..... 22

Figur 4: Flowchartet viser EBBA-II pilotstudie (n=60) til avsluttet intervensjon ved 12 måneder (de siste pasienter fullfører 12 måneder 30. juni 2014)..... 35

Figur 5: Tidslinje for pasienter i EBBA-II studien, (EBBA-II Protokoll, 2011) ..... 36

Figur 6: Deltakelse på EBBA-treningene hvor pulsklokke er benyttet (n= 16)..... 46

Figur 7: Objektiv intensitet målt i antall minutter på EBBA-trening, gjennomsnittsverdier fra pulsklokke (n= 16) ..... 49

Figur 8: Gjennomsnittlig antall ganger pasientene har rapportert intensitet på EBBA-trening som lav, moderat og høy (n=13). ..... 49

# 10. Forkortelser

| | |
|---|---|
| $HF_{maks}$ | Maksimal hjertefrekvens |
| $HF_{mean}$ | Gjennomsnittlig hjertefrekvens |
| $HF_{peak}$ | Høyeste målte hjertefrekvens |
| $VO_{2\ maks}$ | Maksimalt oksygenopptak |
| $DL_{co}$ | Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid |
| KMI | Kroppsmasse relativ til kroppshøyde ($kg/m^2$) |
| C-PET | Cardio-pulmonary exercise test |
| EKG | Elektrokardiografi |
| (DCIS) | Ducalt carcinoma in situ |
| (LCIS) | Lobulært carcinoma in situ |

# 11. Vedlegg

Vedlegg 1: Godkjenning fra Etisk komité

Vedlegg 2: Informasjonsskriv med samtykkeskjema for EBBA-II pilotstudien

Vedlegg 3: Tidsskjema for deltakelse EBBA-II pilotstudien

Vedlegg 4: Supplementære tabeller, pasientkarakteristika hos pre –og postmenopausale brystkreftpasienter

Vedlegg 5: Supplementære tabeller, sammenheng mellom treningsintensitet og $VO_{2maks}$/behandling

*Vedlegg 1*

REK
REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSKNINGSETIKK

| Region: | Saksbehandler: | Telefon: | Vår dato: | Vår referanse: |
|---|---|---|---|---|
| REK sør-øst A | Jørgen Hardang | 22845516 | 31.05.2011 | 2011/500 |
| | | | Deres dato: | Deres referanse: |

Overlege dr.med Inger Thune
Oslo universitetssykehus HF
0407 Oslo

**2011/500a EBBA-II**

Prosjektleder: Overlege dr. med Inger Thune

Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus HF

Saken ble behandlet i møtet den 17. mars 2011. Det ble gjort et utsettende vedtak.

Prosjektleder har i tilbakemelding datert 14.4.2011 redegjort for spørsmål komiteen har stilt.

Til spørsmål 1: "Ad sårbarhetsgener: Dette er nå inkludert i informasjons/samtykkeerklæringen under overskriften "Hva innebærer studien?" (linje 12-16)."

Til spørsmål 2: "Fysisk aktive – kreft: Vi har nå fulgt malen som er utarbeidet, og vi mener formuleringene er slik at deltakerne ikke skal kunne oppfatte at de har fått kreft fordi de har vært fysisk inaktive."

Til spørsmål 3: "Informasjonsskrivet er nå i henhold til malen … Vi har nå informert om avgivelse av biologiske prøver (blod, urin, spytt)og informert om gentesting."

Til spørsmål 4: "Vi har nå informert om den foreslåtte forskningsbiobanken i et eget avsnitt med egen overskrift i henhold til det som er etterspurt. Vi ber også herved om at ved samarbeid med internasjonale forskere at avidentifisert materiale kan studeres i et slikt samarbeid (se vedlegg informasjon/samtykke). Deltakerne er således informert."

Prosjektleder tar også opp spørsmålet om gentesting på bakgrunn av komiteens første vedtak:."Komiteen vurderer ikke en slik testing som forsvarlig og heller ikke i samsvar med bioteknologiloven. Komiteen konkluderer derfor med at undersøkelsen av BRCA 1 og 2 ikke må gjennomføres i dette prosjektet."

Om genetisk testing med BRCA og sårbarhetsgener sies det i tilbakemelding til komiteen: "Kvinner som er bærere av mutasjonene (BRCA1/BRCA2) får i dag brystkreft betydelig tidligere i livet enn for 40 år siden og fysisk inaktivitet og overvekt har vært diskutert som mulige årsaker til dette (King et al 2003, AACR- 2011). Man har i observasjonsstudier og i mekanistiske studier observert at metabolsk ugunstig profil relatert til fysisk inaktivitet også kan være av spesiell betydning for de som har en sårbarhet – såkalte sårbarhetsgener. Sårbarhetsdimensjonen er en grunnpilar i moderne brystkreftforskning og miljø - arv interaksjon er sentral. Mani tar også hensyn til dette i moderne brystkreftbehandling. Det er således medisinsk faglig naturlig og særdeles viktig å inkludere testing av både sårbarhetsgener og BRCA1/BRCA2 i en ny forskningsstudie. Pilotstudien må sees på som en test av logistikk, forsvarlig og medisinsk faglig gjennomførbarhet. Antallet på 30 i kontrollgruppen + 30 intervensjonsgruppen er beregnet ut fra dette. Deltakerne som inngår i pilotstudien ønskes av faglige grunner senere å inngå i hovedstudien som planlegges med 500 pasienter. Dette antallet vil være av en størrelse hvor sårbarhet, inkludert mutasjonsbærere (5 -10 % av alle brystkrefttilfeller) kan studeres. På denne bakgrunn ber vi om at REK vurderer gentesting med BRCA1/BRCA2 i EBBA-II ut fra et antall på 500 pasienter som skal inngå i hovedstudien, da dette gir muligheter til ny anvendbar

**Besøksadresse:**
Gullhaug torg 4A
0484 Oslo

**Telefon:** 22845511
**E-post:** post@helseforskning.etikkom.no
**Web:** http://helseforskning.etikkom.no

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

REK
REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSKNINGSETIKK

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

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

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

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

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

Vedtak:

Komiteen godkjenner at prosjektet gjennomføres i samsvar med det som framgår av søknaden og av tilbakemelding på komiteens merknader under forutsetning av at det ikke at det blir gjennomført undersøkelse av BRCA 1 og 2 og sårbarhetsgener.

Vilkåret ble vedtatt mot en stemme.

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

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren». Personidentifiserbare data slettes straks det ikke lenger er behov for dem og senest ved prosjektets avslutning.

Godkjenningen gjelder til 31.12.2021. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, se helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jfr. helseforskningsloven § 10, 3 ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst A. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jfr. forvaltningsloven § 29.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen (sign)
professor dr. med.
leder

Jørgen Hardang
Jørgen Hardang
seniorrådgiver

Kopi: Oslo universitetssykehus HF: oushfdlgodkjenning@ous-hf.no

**Besøksadresse:**
Gullhaug torg 4A
0484 Oslo

**Telefon:** 22845511
**E-post:** post@helseforskning.etikkom.no
**Web:** http://helseforskning.etikkom.no

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

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

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

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

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

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

**Utlevering av materiale og opplysninger til andre**
Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og avidentifiserte opplysninger utleveres til St. Olavs Hospital, Trondheim, Helse Midt Norge og med internasjonale samarbeidende forskere i utlandet. Side 2 av 3

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

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

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

**Finansiering**
Studien er finansiert gjennom midler fra Oslo Universitetssykehus, Forskningsrådet, Kreftforeningen, Stiftelsen Helse og Rehabilitering, Sanitetskvinnene. Ytterligere støtte fra legater og andre institusjoner kan senere bli aktuelt. Side 3 av 3

# Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien
---
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

# Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien
---
(Signert, rolle i studien, dato)

*Vedlegg 3*

EBBA-II STUDIEN

## Tidsskjema for deltagelse

| Tidskjema - | Pasienten | Kommentar |
|---|---|---|
| Dag x-1 | Informasjon/invitasjon til deltagelse | Studiesykepleier deler ut infohefte + evt. ringer pasienten |
| Dag x-2-8 | Samtykkeerklæring | Lege/studiesykepleier |
| | Baselinetester<br>BT/puls/Høyde/vekt/WC/HC<br>Spørreskjemaer;<br>a) Generelt/medisinsk bakgrunn<br>b) Kostholds-FFQ<br>c) Livskvalitet x 3<br>DEXA scan + Aktivitetstest. Funksjonstest | Lege<br>Studiesykepleier<br>Fysioterapeut<br>Ernæringsfysiologi |
| | Fastende: Blodprøver, urinprøve | Dersom blodprøver tas etter aktivitetstest må det gå minimum 48t. |
| **Operasjon (Dag 0)** | **Operasjon** | **Operasjon** |
| Dag 10+/-2 dager | Akselerometer- 7 dager<br>Aktivitetsskjema<br>Kostdagbok – 7 dager | Kostdagbok og akselerometer samskjøres. Ringe ang kostdagbok dag 2/7 |
| Dag 10+/-2 + 7 dager | Randomisering | Studiesykepleier |
| Dag 21-28 | Individuell time med fysioterapeut<br>Intervensjonstart | Fysioterapeut |
| Dag 28 | Alle skal ha startet med intervens/ou | Lege/fysioterapeut besøk hver 4.uke |
| **3 måneder** | Telefonsamtale fra EBBA | Studiesykepleier |
| **6 måneder** | 6 måneds kontroll | |
| +/- 2 uker fra randomiseringsdag | Visitt dag 1:<br>Aktivitets- og funksjons us<br>DEXAscan | Lege<br>Studiesykepleier<br>Fysioterapeut<br>Ernæringsfysiologi |
| | Visitt dag 2:<br>F-blodprøver, urinprøve.<br>BT/puls/Høyde/vekt/WC/HC<br>Spørreskjemaer<br>Kostdagbok – 7 dager og FFQ<br>Akselerometer – 7 dager | Dersom pasienten er under cellegiftbehandling må blodprøvene tas ila 2 påfølgende dager før kur. |
| | Visitt dag 3:<br>Innlevering skjemaer + actigraf | Studiesykepleier |
| **12 måneder** | 12 måneders kontroll | |
| +/- 2 uker fra randomiseringsdag | Visitt dag 1:<br>Aktivitets- og funksjons us.<br>DEXAscan | Lege<br>Studiesykepleier<br>Fysioterapeut<br>Ernæringsfysiologi |
| | Visitt dag 2:<br>F-blodprøver, urinprøve.<br>BT/puls/Høyde/vekt/WC/HC<br>Spørreskjemaer<br>Kostdagbok – 7 dager og FFQ<br>Akselerometer – 7 dager | Kommentar blodprøver – se 6 mnd. |
| | Visitt dag 3:<br>Innlevering skjemaer | Studiesykepleier |
| | Intervensjon avsluttes | Kontroll år 2,3,4,5 og 10 |

EBBA-II, 04.01.13 Tidsskjema Vedlegg 1

*Vedlegg 4*

## Supplementære tabeller

### Pasientkarakteristika hos pre –og postmenopausale brystkreftpasienter

***Tabell 1:*** *Karakteristika (gjennomsnitt ± standardavvik (SD)) preoperativt (baseline) av brystkreftpasienter (n=26) i intervensjonsgruppen i EBBA-II pilotstudien som er pre –eller postmenopausale*

| Karakteristika | Premenopausal (mean±SD) (n=8) | Postmenopausal (mean±SD) (n=18) | p-verdi |
|---|---|---|---|
| Alder (år) | 47,38±5,34 | 60,56±6,08 | <0,001 |
| **Kliniske målinger** | | | |
| Høyde (cm) | 166,31±3,44 | 167,42±5,96 | 0,630 |
| Vekt (kg) | 64,17±7,60 | 72,64±10,69 | 0,050 |
| KMI (kg/m$^2$) | 23,14±1,93 | 25,90±3,38 | 0,040 |
| HFmaks C-PET (maksimal hjertefrekvens) | 180,38±8,68 | 180,38±8,69 | <0,001 |
| VO2maks (ml•kg-1•min-1) | 36,47±8,34 | 27,58±5,84 | <0,001 |
| DLco (mmol•min-1•kPa-1) | 7,80±0,94 | 7,45±1,27 | 0,500 |
| Systolisk blodtrykk hvile (mmHg) | 112,38±16,89 | 138,00±25,27 | 0,010 |
| Røykevaner (antall sig./dag) | 10,00±0,00 | 13,80±6,87 | 0,640 |
| **Behandling** | | | |
| Kjemoterapi (n) | 8 | 6 | |
| Stråling (n) | 7 | 10 | |
| Hormonell/antistoff (n) | 9 | 8 | |

*Alle analyser er utført med Students t-test. (p-verdi= 0,05). Forkortelser: Mean=gjennomsnitt. SD= standard avvik. n=antall*

*Vedlegg 5*

## Sammenheng mellom treningsintensitet og $VO_{2maks}$/behandling

***Tabell 2:*** *Sammenheng mellom tid brukt i intensitessoner, kaloriforbruk, gjennomsnittlig hjertefrekvens, maksimal hjertefrekvens og $Vo_{2maks}$ ($ml \bullet kg^{-1} \bullet min^{-1}$) 12 måneder postoperativt. n= ? *n kan variere pga manglende informasjon.*

| | Totalt (n=19) | | | Kjemo (n=) | | | Ikke kjemo (n=) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Karakteristika** | β | (95%CI) | p-verdi | β | (95%CI) | p-verdi | β | (95%CI) | p-verdi |
| Høy int. (min) | -1,13 | -0,63-0,37 | 0,579 | -0,55 | -1,44-0,34 | 0,181 | -0,20 | -7,51-7,11 | 0,791 |
| Mod. int. (min) | -0,40 | -1,07-0,26 | 0,210 | -0,64 | -1,69-0,41 | 0,187 | -0,12 | -14,66-14,41 | 0,931 |
| Lav int. (min) | 0,07 | -0,29-0,42 | 0,67 | 0,23 | -0,54-1,01 | 0,486 | 0,22 | -4,53-4,98 | 0,658 |
| Totaltid i alle soner (min) | -0,39 | -1,12-0,34 | 0,267 | -0,69 | -1,60-0,23 | 0,117 | 0,52 | -5,11-6,14 | 0,451 |
| Kaloriforbruk(kcal /økt) | -0,01 | -0,04-0,03 | 0,772 | -0,01 | -0,09-0,08 | 0,890 | -0,04 | -0,63-0,55 | 0,542 |
| $HF_{mean}$ (slag/min) | -0,16 | -0,72-0,41 | 0,550 | -0,48 | -1,49-0,53 | 0,288 | -0,50 | -14,89-13.90 | 0,736 |
| $HF_{maks}$ (slag/min) | 0,12 | -0,51-0,75 | 0,688 | -0,00 | -1,12-1,11 | 0,994 | 0,38 | -2,10-3,76 | 0,388 |

*Alle analyser er utført med multippel lineær regresjon. Justert for alder og BMI. (p-verdi 0,05). Forkortelser: β= stigningstall, CI= konfidensintervall*