

**«Kan fysisk aktivitet forebygge brystkreft hos overvektige
postmenopausale kvinner?»**

Bachelor i bevegelsesvitenskap

BEV2900 - Vår 2019

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, NTNU

Kandidatnummer:

10044

10009

Antall ord i abstrakt: 197

Antall ord i oppgaven: 4455

Abstrakt

Formål: Undersøke om fysisk aktivitet kan ha en beskyttende effekt på brystkreftrisiko hos overvektige postmenopausale kvinner, og se på hvilken type fysisk aktivitet og intensitet som kan ha best effekt.

Metode: I dette litteraturstudiet er det gjennomført søk i elektroniske databaser som Embase og Pubmed. Åtte artikler ble valgt ut; tre kasus-kontrollstudier og fem kohortstudier. Virkningen av de ulike parameterne av fysisk aktivitet på brystkreftrisiko ble undersøkt ved å vurdere type aktivitet og intensiteten av aktiviteten. Effekten av fysisk aktivitet og hvordan kroppsmasseindeks (BMI) påvirker brystkreftrisiko blant postmenopausale kvinner ble også inkludert.

Resultat: Funn viser at fysisk aktivitet kan forebygge brystkreftrisiko. Studiene rapporterer en reduksjon i brystkreftrisiko på mellom 14 % og 52 %. Sterkest redusert brystkreftrisiko er observert ved fritidsaktivitet, moderat og anstrengende intensitet hos kvinner med normal BMI.

Konklusjon: Denne studien indikerer at fritidsaktivitet ved moderat og anstrengende intensitet har størst forebyggende effekt på brystkreft blant postmenopausale kvinner. Resultatene trend viser at effekten av fysisk aktivitet er høyest blant kvinnene med normal BMI. Det er nødvendig med større kliniske studier for å se en sterkere effekt av fysisk aktivitet på brystkreftrisiko.

Nøkkelord: Exercise · Physical activity · Prevention · Breast cancer · Postmenopausal · Overweight

Abstract

Purpose: How physical activity can prevent breast cancer among overweight postmenopausal women and what kind of activity and intensity that has the best effect.

Methods: In this literature study it was conducted search in electronic databases such as Embase and Pubmed. Eight articles were selected; three case-control studies and five cohort studies. The effect of the parameters of physical activity on breast cancer risk was conducted by evaluating type and intensity of the activity. The effect of physical activity and how body mass index (BMI) effect breast cancer risk among postmenopausal women was also included.

Results: The results show that physical activity can prevent breast cancer risk. The studies report a reduction in breast cancer risk between 14% and 52%. Strongest reduction in breast cancer risk is observed in recreational activity, moderate and strenuous intensity among women with normal BMI.

Conclusion: This study indicates that recreational physical activity at moderate and strenuous intensity has the most preventive effect on breast cancer among postmenopausal women. The results show that physical activity has most effect on women with normal BMI. There is a need for bigger clinical trials to see a stronger effect of physical activity on breast cancer risk.

Keywords: Exercise · Physical activity · Prevention · Breast cancer · Postmenopausal · Overweight

Innholdsfortegnelse

Innledning	5
Metode	7
Resultat	7
<i>Tabell 1; Deskriptiv oversikt over originalartikler</i>	<i>8</i>
Resultattekst	11
Gao, C, M et al., 2009	11
McTiernan, A et al., 2003	11
Hastert, T et al., 2013	11
Bardia, A et al., 2006	12
Mertens, J, A et al., 2006	12
Lee, I, M et al., 2001	13
McTiernan, A et al., 1996	13
Thune, I et al., 1997	13
Diskusjon	14
<i>Metodiske begrensninger</i>	<i>14</i>
Praktiske implikasjoner	14
Justering for variabler	15
<i>Begrensningene med studiene</i>	<i>16</i>
Likheter og forskjeller	16
<i>Kan fysisk aktivitet forebygge brystkreft hos overvektige kvinner etter menopause?</i>	<i>17</i>
<i>Fysiologiske forklaringsmekanismer</i>	<i>18</i>
<i>Anbefalinger</i>	<i>18</i>
Konklusjon	19
Referanseliste	20

Innledning

Antall krefttilfeller i Norge er økende og mer enn 30 000 diagnostiseres med kreft hvert år. Om lag hver tredje nordmann får en kreftdiagnose innen de fyller 75 år. Brystkreft er den vanligste kreftformene blant kvinner og risikoen øker med alderen (Larsen, Ursin, & Weiderpass, 2018).

Blant kvinner i aldersgruppen 50-69 år var det i perioden fra 2012 til 2016, 29 380 tilfeller av brystkreft i Norge (Kreftregisteret, 2015). Verdens kreftforbund (WCRF) og det internasjonale selskapet for kreftforskning (IARC) kom i 2018 med evidens for at overvekt kunne ha en forårsakende effekt på ni ulike krefttyper, blant annet postmenopausal brystkreft (Wilson, L. F, et al., 2018). Menopausal alder er ifølge Helsedirektoratet «*kvinnens siste spontane menstruasjonsblødning og inntreffer i den vestlige verden ved 51 til 52-årsalderen*» (Bahr, 2015, s.162). Grunnen til at overvektige postmenopausale kvinner rammes brystkreft kan komme av endringer i hormon metabolismen, kjønns hormoner og insulinproduksjonen i kroppen (Sæther, Bakken & Lund, 2012).

Dr. Marianne Ewerx ved onkologisk avdeling på Aalborg universitet i Danmark fortalte til Aftenposten i 2011 at overvektige kvinner oftere har større svulster og spredning til lymfeknuter ved funn av brystkreft. Disse mekanismene reduserer overlevelsessjansen for denne gruppen (Hafstad, 2011). Kroppsmasseindex (BMI) er en indikator for sykdomsrisiko; øker BMI til en person, øker også risikoen for noen sykdommer blant annet brystkreft (WHO, 2010). BMI blir kalkulert ved å dividere en persons vekt i kilo med kvadratet av sin høyde i meter (kg/m^2). Ifølge Verdenshelseorganisasjon defineres en person med $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ som overvektig. Personer med en BMI mellom 18.5–24.9 kg/m^2 blir regnet som normalvektig (WHO, 2019).

Flere mekanismer har blitt foreslått som årsaker til hvorfor overvekt øker risikoen for brystkreft, som blant annet insulin- og insulinlignende vekstfaktorer i blodet, overskudd av østrogenproduksjon og hormonet leptin i fettvev. Økningen av østrogenproduksjonen er en konsekvens av økt adiposevev i kroppen (Kreftregisteret, 2015).

Etter overgangsalderen synker østrogennivået hos kvinner, og dette kan føre til tap av beinmasse på grunn av østrogenets beskyttende effekt på skjelettet mot avkalking (Bahr,

2015, s. 22-23). Fysisk aktivitet kan påvirke mitokondriene i muskelcellene våre og kan dermed bidra til å kompensere for det synkende østrogennivået hos postmenopausale kvinner og gi de samme virkningene som hormonbehandling uten bivirkningene hormonbehandling kan føre med seg (Lein, 2017).

Fysisk aktivitet defineres slik; *"enhver kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som resulterer i en vesentlig økning i energiforbruket utover hvilenivå"* (Caspersen, C.J, Powell, K.E & Christensen, G.M, 1985). I følge WHO er regelmessig fysisk aktivitet assosiert med forebygging av brystkreft. Data indikerer at moderat til anstrengende intensitet utført i minst 30-60 minutter per dag er nødvendig for å se signifikant redusert brystkreftrisiko. Disse anbefalingene gjelder voksne fra 18-64 år (WHO, 2010). Faktorer som er med på å bestemme effekten av trening er ifølge Helsedirektoratet intensitet, frekvens og varighet (Bahr, 2015, s. 9.) Epidemiologiske studier har vist at fysisk aktive kvinner har lavere risiko for å bli rammet av brystkreft. En av årsakene til dette kan komme av at intensiv trening kan avverge eller svekke eggøsningene, som gjør at østrogenproduksjonen blir lavere og dermed også brystkreftrisikoen (Bahr, 2015, s.169).

Andelen av befolkningen som er overvektige har økt, mens andelen som er fysisk aktive er redusert (Wilson, L.F, Baade, P.D, Green, A.C et al., 2019). Studier viser at overvekt ofte har sammenheng med lavt aktivitetsnivå og kreft kan oppstå som konsekvens (Bahr, 2015, s. 470). Vi må vite mer om mekanismene som kan påvirke brystkreftrisiko og hvordan trening kan ha en effekt. Vi ønsker å se om fysisk aktivitet kan forebygge brystkreft hos overvektige kvinner i postmenopausal alder og hvilke andre fordeler fysisk aktivitet kan ha for denne gruppen. Kan brystkreft unngås ved en spesifikk type aktivitet eller er hverdagsaktivitet tilstrekkelig beskyttende? Dette ønsker vi å finne ut av gjennom problemstillingen; «Kan fysisk aktivitet forebygge brystkreft hos overvektige postmenopausale kvinner?»

Metode

Denne oppgaven ble utført som en litteraturstudie. Det ble gjort et systematisk søk for relevante publikasjoner med databasene Pubmed og Embase. Søkeordene som ble benyttet var følgende; "Exercise", "physical activity", "prevention", "cancer", "postmenopausal" og "overweight". Ulike kombinasjoner av disse søkeordene ga til sammen ca. 30 relevante treff i Pubmed, og 140 treff i Embase. Vi gjorde videre et manuelt søk i referanselistene til disse artiklene. Abstraktene til hver artikkel ble lest og gjennomgått for å se om innholdet kunne relateres til problemstillingen. Disse ble vurdert i forhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Hvis abstraktene inneholdt flere av søkeordene våre leste vi artiklene i fulltekst for å se om de var relevant.

Inklusjonskriteriene våre for valgte artikler var 1) søkeordene måtte være inkludert i enten overskrift, abstrakt eller i selve teksten, 2) studier gjennomført på postmenopausale kvinner, 3) BMI variablene måtte inkludere $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, 4) studier med treningsintervensjoner som inkluderte type aktivitet og intensitet som deltakerne i studien gjorde, 5) målt risiko for brystkreft.. Eksklusjonskriteriene var 1) meta-analyser og oversiktsartikler 2) når utvalget hadde færre enn 30 deltakere 3) studier som ikke var publisert på Engelsk.

Resultat

Basert på inklusjon- og eksklusjonskriteriene er 8 relevante artikler valgt. Tabellen nedenfor viser en oversikt i rekkefølge av de sentrale fakta og funn knyttet til hver artikkel. Resultatet blir presentert i konfidensintervall (KI), odds ratio (OR), relativ risiko (RR), hazard ratio (HR) og p-verdi.

Tabell 1; Deskriptiv oversikt over originalartikler

Forfattere År	Hensikt	Metode	Utvalg	Intervensjon	Outcome
Gao C, M et al. 2009	Finne forholdet mellom BMI, FA ¹ og brystkreft risiko.	<ul style="list-style-type: none"> • Kasus-kontroll studie. • Selvordna spørreskjema • Personintervju. <p>Sentrale justeringsvariabler: alder, menopausal status, fritidsaktivitet, daglig aktivitet og BMI</p>	<p>Premenopausale og postmenopausale kvinner</p> <p>N= 669 Brystkreft tilfeller</p> <p>N= 682 kontroller</p>	<p>Type aktivitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yrkes og fritidsaktivitet • Stå og gå aktivitet på jobb 	<p>Hva ble målt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensitet (lett, moderat og anstrengende) • Frekvens • Tid brukt på stå og gå aktivitet
Mctiernan, A, et al. 2003	Undersøke sammenheng mellom nåværende og tidligere fritidsaktivitet og insidens av brystkreft	<ul style="list-style-type: none"> • Kohortstudie. • Selvrapporterte selvordna spørreskjema • Intervju <p>Sentrale justeringsvariabler: BMI, bruk av hormonterapi</p>	<p>Postmenopausale kvinner 50-79 år</p> <p>N= 93 676</p>	<p>Type aktivitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fritidsaktivitet 	<p>Hva ble målt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensitet (lett, moderat og anstrengende) • Varighet • Frekvens
Hastert, T, et al. 2013	Basert på anbefalinger ² om BMI, fysisk aktivitet og diett ville studien se hvilke av disse var assosiert med redusert insidens på brystkreft risiko.	<ul style="list-style-type: none"> • Kohort studie • Selvordna spørreskjema • The FFQ diett ³ • Personintervju <p>Sentrale justeringsvariabler: BMI, fysisk aktivitetsnivå, bruk av hormonterapi.</p>	<p>Postmenopausale kvinner 50- 76 år</p> <p>N= 30,797</p>	<p>Type aktivitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FA i hverdagen (rask gange) • Moderat og anstrengende FA 	<p>Hva ble målt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensitet • Frekvens

Bardia, A, et al. 2006	Undersøke sammenheng mellom fysisk aktivitet og brystkreft-forekomst basert på tumorens ER/PR status ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Kohort studie. • Selvordna spørreskjema <p>Sentrale justeringsvariabler: BMI, fysisk aktivitet, bruk av hormonterapi,</p>	Postmenopausale kvinner 55-69 år N=41 836	Type aktivitet: <ul style="list-style-type: none"> • Fritidsaktivitet 	Hva ble målt: <ul style="list-style-type: none"> • Frekvens
Mertens, J, A, et, al, 2005	Undersøke om fysisk aktivitet har betydning for brystkreftrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Kohort studie • Beacke spørreskjema⁵ • Intervju <p>Sentrale justeringsvariabler: Alder, fysisk aktivitet i tre indekser</p>	Postmenopausale kvinner 45-64 år N=7994	Type aktivitet: <ul style="list-style-type: none"> • Fritid- og sport og yrkesaktivitet 	Hva ble målt: <ul style="list-style-type: none"> • Intensitet (lav, moderat og anstrengende) • Frekvens
Lee, I, M et al., 2001	Undersøke sammenhengen mellom fysisk aktivitet gjort gjennom livet og brystkreftrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Kasus- kontroll studie • Fysisk aktivitet spørreskjema • Selvordna spørreskjema <p>Sentrale justeringsvariabler: BMI, menopausal status, bruk av postmenopausale hormoner, fysisk aktivitet under ulike aldersperioder.</p>	Pre-og postmenopausale Kvinner alder gj.snitt 56 år N= 364 brystkreft tilfeller N= 715 kontroller	Type aktivitet: <ul style="list-style-type: none"> • Fritidsaktivitet 	Hva ble målt: <ul style="list-style-type: none"> • Frekvens

McTiernan, A et al., 1996	Undersøke sammenheng mellom fritidsaktivitet og brystkreft	<ul style="list-style-type: none"> • Kasus-kontroll studie • Personintervju • «Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire»⁶ <p>Sentrale justeringsvariabler: alder, fysisk aktivitet</p>	Pre- og postmenopausale kvinner alder 50-64 år N= 537 brystkreft tilfeller N= 492 kontroller	Type aktivitet: • Fritidsaktivitet	Hva ble målt: • Intensitet (lav, moderat og anstrengende) * Frekvens
Thune, I et al., 1997	Undersøke om fysisk aktivitet i hverdagen har en beskyttende effekt på brystkreft	<ul style="list-style-type: none"> • Kohort studie • Selvordna spørreskjema <p>Sentrale justeringsvariabler: alder ved start, BMI, fysisk aktivitet</p>	Pre- og postmenopausale kvinner alder 20-54 år N=25624	Type aktivitet: • Fritids- og yrkesaktivitet	Hva ble målt: • Frekvens • Intensitet (lav, moderat og anstrengende)

FA= fysisk aktivitet

BMI=body mass index (kroppsmasseindeks)

¹ 2007 WCRF/AICR cancer prevention recommendations

² Spørsmål utviklet for Women's Health Initiative og andre studier

³ Østrogen reseptor (ER) og Progesteron reseptor (PR)

⁴ Baecke, J. A., Burema, J., & Frijters, J. E. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *The American journal of clinical nutrition*, 36(5), 936-942.

⁵ McTiernan, A et al, 1996

Resultattekst

Gao, C, M et al., 2009

BMI kategoriene i denne studien deles inn slik <22 , $22-24,9$ og ≥ 25 kg/m². Kvinner med en BMI ≥ 25 kg/m² viser en signifikant nedgang i risiko for å utvikle brystkreft justert OR=1.35; (95%KI: 1.01-1.81). Yrkesaktivitet og fritidsaktivitet deles inn i kategorier etter målemetode. Personer som har for vane og drive fritidsaktivitet er høyere blant kontrollene enn blant tilfellene. Resultatet viser en motsatt assosiasjon mellom ganger trent i uken og brystkreftrisiko (P for trend=.025). Resultatet viser en signifikant redusert brystkreftrisiko for fritidsaktivitet og moderat fysisk arbeid på arbeidsplassen OR=0.62; (95% KI: 0.41-0.93).

McTiernan, A et al., 2003

BMI kategoriene i denne studien deles inn slik; $<24,13$, $24,14-28,44$ og $\geq 28,44$.

Sammenhengen mellom fysisk aktivitet og brystkreft insidens måles ved å se på tidligere anstrengende aktivitet fra 18, 35 og 50 år sammen med nåværende totale fysiske aktivitet.

Anstrengende aktivitet inkluderer blant annet aerobic, dansing og svømming. Lett og moderat aktivitet inkluderer de samme aktivitetene, men i lettere og moderat grad av intensitet.

Studiens oppfølgingstid er på 4,7 år.

Effekten av trening er høyest hos gruppen med BMI <24 kg/m² (p=.03), det er også en effekt blant kvinner med BMI mellom $24,1-28,4$ kg/m². Gruppen som ikke har redusert brystkreftrisiko er den stillesittende gruppen. Resultatet viser 14% redusert brystkreftrisiko ved anstrengende FA mer enn 3 ganger i uken ved 35 årsalderen. Ved økning av nåværende fysisk aktivitet viser resultatet; (p=.03) redusert brystkreftrisiko. Studien viser også 18% redusert brystkreftrisiko ved rask gange; 1.25-2.5 time i uken og 21% redusert brystkreftrisiko ≥ 7 timer moderat og anstrengende fysisk aktivitet i uken.

Hastert, T et al., 2013

WCRF/AICR anbefalinger for fysisk aktivitet innebærer hovedsakelig at fysisk aktivitet skal inkluderes i hverdagslivet (Hastert, T et al., 2013). De som møter anbefalingene går rask gange eller gjør moderat til anstrengende aktivitet ≥ 30 minutter hver dag i minst 5 dager i uken- Dette skal de ha gjort i minst 7 av de 10 siste årene. WCRF/AICR anbefalinger for BMI inkluderer å ikke være $<18,5$ kg/m² og ikke ≥ 25 kg/m² Anbefalingene er å holde seg innenfor det normale som er mellom de sistnevnte variablene. Studiens har oppfølgingstid på 6,7 år.

De som har BMI under eller over normalen HR, 0.87; (95% KI, 0.76–1.00) når ikke anbefalingene. Hver enkelt anbefaling er assosiert med en 11 % redusert brystkreftrisiko. De som møter 5-6 av anbefalingene har høyest redusert brystkreftrisiko: 60% reduksjon i risiko HR, 0.40; (95% KI, 0.25–0.65.) Resultatet viser 17,2 % av utvalget møter fysisk aktivitet anbefalingene og 38,8 % av utvalget møter BMI anbefalingene. Kvinnene med normal BMI har 13 % reduksjon i brystkreftrisiko sammenlignet med kvinnene som har BMI over og under normalen HR, 0.87; (95% KI, 0.76–1.00). Etter justering for potensielle konfundere, ble hver anbefaling assosiert med 11 % (95% KI, 5%–16%) redusert brystkreftrisiko.

Bardia, A et al., 2006

3 nivåer av fysisk aktivitet blir opprettet etter at deltakerne har svart på spørreskjemaet. Høy fysisk aktivitet blir definert som deltakelse i anstrengende aktivitet 2 eller flere ganger hver uke eller moderat aktivitet mer enn 4 ganger per uke. Moderat fysisk aktivitet blir definert som anstrengende aktivitet 1 gang i uken eller moderat aktivitet 1 til 4 ganger hver uke. Lav intensitet av fysisk aktivitet blir dedikert til resten av kohortstudien. Kvinnene som driver med regelmessig fysisk aktivitet har lavere BMI enn de som trener på lavere intensitet. Studien viser 14% reduksjon i brystkreftrisiko for anstrengende fritidsaktivitet.

Studiens oppfølgingstid er på 18 år.

Mertens, J, A et al., 2006

Fysisk aktivitet er delt inn i tre indekser. Fritidsaktivitet inneholder gange, sykling, tv-titting, transport aktivitet og shopping. I sportsindeksen blir deltakerne spurt om hvor ofte de årlig og ukentlig driver med sport eller trening i ulike intensiteter fordelt på lav, moderat eller anstrengende intensitet. De blir også spurt om hvor ofte de svetter og hyppighet av idrettsdeltakelse. I jobbindeksen stilles det spørsmål om deltakernes yrke og deres oppfatning av fysiske krav i jobben. De svarer også på hvor ofte de sitter, går, utfører løft, svetter og opplevelse av fatigue på jobben. Prevalensen av potensiell brystkreftrisiko blir sammenlignet i kvartilene i de tre indeksene av fysisk aktivitet, som nevnt i tabellen ovenfor. Studien har en oppfølgingstid på 13.1 år.

For fritidsaktivitet indeksen viser resultatet (95% KI=0.64–1.54) mellom de i laveste kvartil av fysisk aktivitet og de med den høyeste kvartil etter justering for alle konfunderinger.

Sportsindeksen viser; (95% KI=0.87–1.96) og yrkesindeksen viser; (95% KI=0.61–1.24).

Kvinnene med lav BMI har større assosiasjon med redusert brystkreftrisiko enn de med høy BMI, men resultatet viser at assosiasjonen mellom BMI og brystkreftrisiko ikke er statistisk signifikant. Flest antall deltakerne har BMI ≥ 25 kg/m². Resultatet viser ikke statistisk signifikant evidens for de ulike indeksene; $p=.83$ for fritidsaktivitet-, ($p=.18$) for sport og ($p=.35$) for yrkesindeksen.

Lee, I, M et al., 2001

Spørreskjemaet til deltakerne er delt i fire aldersperioder: 12-18, 19-34, 35-49 og ≥ 50 år der de rapporterer tidligere fysisk aktivitet. Det er ikke konstatert nøyaktig menopausal status. Resultatet viser naturlig nok en høyere prevalens i risiko blant brystkreft tilfellene, som påvirkes av blant annet høyt alkoholinntak og familiehistorie med brystkreft. Resultatet viser at de som trener mest har lik risiko som de som trener minst; OR: 1.04; (95% KI: 0.73–1.48).

McTiernan, A et al., 1996

Deltakerne blir spurt om anstrengende fysisk aktivitet, idrett, inklusiv gange til og fra jobb i minst 1,6 km. Fritidsaktivitetene kan innebære både inne- og utendørs aktivitet som blant annet aerobics, svømming, sykling etc. Spørsmålene inkluderer alderen de startet og sluttet med den gitte aktiviteten i tillegg til det som står i resultattabell. Resultatene om de postmenopausale kvinnene ≥ 50 år viser en større sammenheng mellom fysisk aktivitet og redusert brystkreftrisiko. Resultatene viser heller ingen tydelig variasjon når det gjelder BMI, fysisk aktivitet og brystkreftrisiko. De som rapporterer fysisk aktivitet $\geq 1,5$ timer i uken har en 30% redusert brystkreftrisiko.

Thune, I et al., 1997

Fritidsaktiviteter deles inn i 4 nivåer, 1) lesing, TV-titting eller andre stillesittende aktiviteter, 2) minst 4 timer i uken brukt på gåing og sykling, 3) minst 4 timer i uken brukt på fritidsaktiviteter og trening for å holde seg i form, og 4) regelmessig og planlagt anstrengende aktivitet eller deltakelse i konkurransesport flere ganger i uken. Yrkesaktivitet deles inn i fire nivåer: 1) stillesitting, 2) gange 3), løft og gange og 4) tungt manuelt arbeid. BMI variabler deles inn i tre grupper: $<22,8$, $22,8-25,7$ og $\geq 25,7$ kg/m². Studien har en oppfølgingstid på 13,7 år.

Økt aktivitetsnivå i fritidsaktivitet gir en minsket dose-respons effekt etter justering for brystkreftrisiko (p for trend= $.04$). Blant premenopausale kvinner observeres en omvendt

sammenheng i nivåene av fritidsaktivitet og brystkreftrisiko. Den justerte relative risikoen går ned til RR: 0.77; (95 % KI, 0.46 - 1.27) og videre ned til RR: 0.53; (95% KI, 0,25 – 1,14) etterhvert som aktivitetsnivået øker (p for trend=.10). Blant de postmenopausale kvinnene observeres det en svakere sammenheng mellom fritidsaktivitet og brystkreftrisiko. De som rapporterer tungt arbeid har 52% redusert brystkreftrisiko: RR,0.48; (95 % KI: 0.25 - 0.92). De som driver minst 4 timer fritidsaktivitet i uken har 37% redusert brystkreftrisiko: RR, 0.63; (95 % KI: 0.42 to 0.95). Resultatene for BMI viser 72% redusert brystkreftrisiko blant kvinnene med BMI $\leq 22,8$ som trener jevnlig : RR, 0.28; (95% KI: 0.11-0.70).

Diskusjon

Studiene som viser at fysisk aktivitet har en forebyggende effekt på brystkreft, rapporterer en redusert risiko mellom 14 % og 52 %. Den overordna reduksjonen i brystkreftrisiko kommer hovedsakelig fra fritidsaktivitet i moderat til anstrengende intensitet. Flertallet av studiene viser også at de med en normal BMI har større nytte av fysisk aktivitet enn de med BMI ≥ 25 kg/m².

Metodiske begrensninger

I observasjonsstudier som kohort og kasus kontrollstudier observerer og vurderer forskerne styrken på forholdet mellom eksponeringen og sykdomsvariabelen. Sammenlignet med kohortstudier er kasus kontrollstudier raskere, relativt billigere, krever sammenlignet færre subjekter. Den tillater også for flere eksponeringer og flere risikofaktorer som kan vurderes for hvert utfall (Song & Chung, 2010). Dette kan forklare hvorfor utvalgene varierer mellom kohort og kasus kontroll studiene og at det er flere deltakerne i kohort studiene. En annen årsak er at en studie blant friske kvinner krever større prøve størrelse og lenger varighet for å se effekt av treningen i forebygging av brystkreft (Irwin, 2006).

Praktiske implikasjoner

Observasjonsstudier har kommet med viktig evidens for å avlede at fysisk aktivitet har en beskyttende effekt på utvikling av brystkreft. Disse studiene kan ikke, ved definisjon, vise en beskyttende effekt på dette området. Større kliniske studier er nødvendig for å avgjøre om

fysisk aktivitet alene kan forhindre primær eller sekundær forekomst av brystkreft. Det finnes få eksisterende treningsintervensjoner av randomiserte kontrollerte studier som ser på effekten av dette på brystkreft hos kvinner justert etter kjente risikofaktorer. Fordelen med en RCT er at evaluering av fysisk aktivitet er mer omfattende og flere elementer av fysisk aktivitet inkluderes: type, intensitet, frekvens, varighet gjennom akselerometer, aktivitetslogger og Vo2 max tester på tredemølle. Fysisk aktivitet blir deretter sammenlignet blant deltakerne og randomisert til hver aktivitet (Irwin, 2006).

Årsaken til mangelen på større kliniske studier gjort på dette temaet kan komme av kostnadene en RCT medfører. En RCT avhenger av et stort mangfold ansatte og rekrutteringen tar gjerne to til fire år. I motsetning til en RCT studie blir ikke deltakerne i observasjonsstudier randomisert. Ideelt sett burde alle deltakerne være fysisk inaktive for å se maksimal effekt av treningsintervensjonen på sykdomsutfallet (Irwin, 2006). Mangel på statistisk kraft kan forklare funnene der effekten av fysisk aktivitet på brystkreftfrisiko er lave (Lee et al., 2001).

Justering for variabler

For å finne ut av hva som påvirker både eksponering og utfallet i observasjonsstudier som kohort og kasus kontrollstudier justeres det for variabler. Hvis det ikke justeres for variabler er det vanskelig å se forskjell i risiko mellom gruppene (Thoresen, 2018). I studiene blir det justert for faktorer som BMI, menopausal status, type fysisk aktivitet og alder. Disse variablene er kjente risikofaktorer for brystkreft. Av de kvinnelige biologiske mekanismene som er mest assosiert med fysisk aktivitet og brystkreft er kroppsvekt eller vektkontroll viktigst (Irwin, 2006). BMI er det mest brukte verktøyet for mål på overvekt og fedme på populasjonsnivå. BMI tar derimot ikke hensyn til mengde muskelmasse og kroppsfett hos hvert individ, som hos personer med stabil vekt kan variere avhengig av aktivitetsnivå (Carpenter, et al., 1999).

Studiene justerer for potensielle konfunderende variabler ved bruk av ubetinget og betinget logistisk regresjonsanalyse (Gao et al., 2009, Lee et al., 2001, Mctiernan et al., 1996) og Cox proportional hazards regresjonsmodell (Mctiernan et al., 2003, Mertens et al., 2006, Thune et al., 1997). *“En variabel er konfunderende for sammenhengen mellom en eksponering og et utfall dersom den påvirker både eksponering og utfall”* (Thoresen, 2018). En

regresjonsanalyse er et nyttig verktøy når vi er interessert i å assosiere et sett med mulige forklaringsvariabler til brystkreftrisiko som er responsvariabelen.

Begrensningene med studiene

I noen av studiene finner vi usikker informasjon om innsamlingen av data som blant annet usikker alder, viser ikke de postmenopausale kvinnene som isolert gruppe, ulik oppfølgingstid og variasjoner i rapportert fysisk aktivitet. Dette gjør det vanskeligere å sammenligne studiene direkte.

En begrensning ved de studiene som bruker selvrapportering og intervju er recall bias (Song & Chung, 2010). Recall bias oppstår ved at deltakerne ikke husker tidligere informasjon i detalj som gir usikre og noen ganger utydelige svar. Vanlige scenarier ved et intervju er at intervjueren har ledende spørsmål eller har en inkonsekvent intervju tilnærming mellom tilfeller og kontroller (Song & Chung, 2010). Ved spørreskjema er et vanlig scenario at tilfellene vil rapportere en eksponering med bedre klarhet enn kontrollene på grunn av sykdomsopplevelsen. I to av studiene blir deltakerne bedt om å rapportere fysisk aktivitet de hadde gjort i tenårene og frem til postmenopausal alder. En ulempe med en retrospektiv rapportering er at svarene deltakerne gir ikke kan kvalitetssikres. Eksempelvis kan det være enklere å huske type aktivitet enn intensiteten og frekvensen av aktiviteten man har gjort tidligere i livet.

Likheter og forskjeller

Alle studiene som er inkludert i denne oppgaven bruker spørreskjema i innhenting av informasjon om deltakerne. Likert-skala brukes ofte i spørreskjemaer og de fleste studiene i denne oppgaven har latt seg inspirere av denne type spørreskjema. Likert-skala har ofte fem eller syv svarkategorier, noe som begrenser muligheten for å ha en nøytral holdning og respondentene blir dermed tvunget til å ta stilling til et utsagn man ikke nødvendigvis har noen mening om (Rød, 2009). Studiene i denne oppgaven varierer noe i antall svarkategorier angående fritidsaktivitet, hverdagsaktivitet og målemetoder, men de fleste benytter av de samme antall svarkategorier som i Likert-skala. Om en har mange svarkategorier, tar en bedre vare på variasjonen i respondentenes mening og dette styrker de spørreskjemaene som

studiene brukte. En annen likhet ved studiene at syv av de åtte studiene inneholder fritidsaktivitet som treningsintervensjon er studiene mer sammenlignbare.

Ulemper og begrensninger ved noen av studiene er at de ikke inkluderer yrkesaktivitet og transportaktivitet. Dette fører til at mye av den totale aktiviteten er person gjør i løpet av en dag vil bli ekskludert. En av studiene som rapporterer yrkesaktivitet inkluderte spørsmål om hvor ofte de satt, gikk, gjordes løft og svettet. For å lettere sammenligne effektstørrelsen av spørreskjemaene burde flere av studiene inkludere disse yrkesrelaterte spørsmålene.

En annen ulempe ved en av studiene er at den ikke deler opp de pre-og postmenopausale kvinne i to atskilte grupper (Lee, et al., 2001). Dermed finner vi ikke ut av effekten av fysisk aktivitet på brystkreftrisiko alene for de postmenopausale kvinnene. De studiene som inkluderer aktivitet som ble gjort før postmenopausal alder gir oss svar på om aktivitet i livet har effekt på postmenopausal brystkreft.

Kan fysisk aktivitet forebygge brystkreft hos overvektige kvinner etter menopause?

Vektøkning i voksenlivet er generelt assosiert med økt risiko for postmenopausal brystkreft (Carpenter, C.L, Ross, R.K, Paganini-Hill, A & Bernstein, L, 1999). Postmenopausale kvinner som trener har lavere nivå av østrogen og dette forholdet har vist seg å være uavhengig av kroppsmasse (Carpenter et al,1999). Likevel viser det seg at fysisk aktivitet har størst effekt hos kvinner med normal BMI. Dette kan forklares av den økte mengden østrogen som overvektige ofte har som konsekvens av fettvev i kroppen. Hvis utgangspunktet til en postmenopausal kvinne er en normal BMI kan trening redusere hormonell eksponering gjennom å vedlikeholde vekten (Carpenter et al, 1999). Dermed kan trening motvirke mekanismer som overvekt fører med seg.

I en studie av postmenopausale kvinner rapporter aktivitet gjort fra 18 årsalderen og til postmenopausal alder viser at trening er sterkest assosiert med redusert postmenopausal brystkreft blant de kvinnene som har minst vektøkning i voksen alder (Carpenter et al, 1999). Dette samsvarer med studiene gjort i dette litteraturstudiet. Et av resultatene fra litteraturstudiet viser at adipose vev, som er postmenopausale kvinners største kilde til østrogen, reduseres under fysisk aktivitet (Bardia, A., et al, 2006). Vil da de overvektige postmenopausale kvinnene ha de samme fordelene av fysisk aktivitet som de normalvektige eller slanke kvinnene? Som nevnt tidligere har overvektige en større mengde østrogen og

kroppsfett lagret i kroppen, men om de er i fysisk aktivitet øker sjansen for at østrogen og kroppsfett reduseres og erstattes med muskelmasse, som kan snu helsetilstanden deres i en positiv retning.

Fysiologiske forklaringsmekanismer

Under og etter menopause endres benmetabolismen hos kvinner spesielt ved tap av trabekulært ben og påvirkningen av det kortikale ben (Bahr, 2015, s. 459). Bentap i skjelettet kan øke risikoen for benskjørhet som skyldes blant annet nedsatt østrogenproduksjonen og inaktivitet (Bahr, 2015, s. 22). Balanse er en annen muskulær komponent som kan bedres med fysisk aktivitet. Tapet av østrogen som skjer under menopause virker inn på balansenervene i lillehjernen og gjør at balansen svekkes (Bahr, 2015, s. 164.) Fysisk aktivitet har spesifikke virkninger som reduisering av brysttetthet, reduisering av østrogen og det aktiverer antioksidative systemer som kan beskytte kvinner i menopause og postmenopausal alder mot brystkreft (Bahr, 2015, s. 169). Anbefalingene fra helsedirektoratet sier at svømming ikke har noen synlig effekt mot osteoporose, men aktiviteten virker stimulerende på muskulaturen og kondisjonen (Bahr, 2015, s. 170). Alle disse fysiologiske mekanisme er med på å opprettholde og bedre den fysiske funksjonen hos postmenopausale kvinner som er fysisk aktive.

Anbefalinger

Fysisk aktivitet som er yrkesrelatert viser seg å ha gunstig effekt på brystkreftrisiko i motsetning til å ikke være aktiv på jobben (Gao et al., 2009, Hasert et al., 2013). Moderat yrkesaktivitet som innebærer at en person som står mer enn en time om dagen har større beskyttende effekt på brystkreft enn blant de som står mindre enn en time om dagen (Gao et al., 2009). Dermed kan vi foreslå at hverdagsaktivitet for postmenopausale kvinner kan gi en beskyttende effekt på brystkreftrisiko. På en annen side viser trenden i våre funn at moderat til anstrengende fritidsaktivitet gir størst redusert brystkreftrisiko blant utvalgene i studiene. Derfor kan anbefalinger knyttet til denne gruppen være en kombinasjon av hverdagsaktivitet og fritidsaktivitet i moderat til anstrengende intensitet.

Det er også viktig å nevne at kvinner i postmenopausal alder ikke nødvendigvis er like spreke som de var før menopause. De endringene som som skjer under menopause kan som nevnt blant annet påvirke skjelettmuskulaturen og balansenervene, som kan gjøre en del aktivitet

mer utfordrende. Hvis treningen ikke tilpasses etter progresjon, kan dette frembringe en skaderisiko (Bahr, 2015 s. 171).

Årsaken til at folk har blitt mindre aktive de siste fire tiårene kommer av mindre yrkesaktivitet, sier tall fra Tromsøundersøkelsen i 2008 (Splide, 2016). Hadde flere av våre studier rapportert yrkesaktivitet hos studiedeltakerne kunne vi sett flere resultater som støttet opp aktive arbeidsplasser og innført tiltak for fysisk aktivitet og mosjon på inaktive arbeidsplasser. Utviklingen av industrisamfunnet medfører redusert bevegelse i hverdagen og vi har fått mer stillesittende jobber. (Wilson, 2019). Med dette i bakhodet trenger folk som arbeider med folkehelse å gripe inn og kartlegge aktivitetstilbud for de i stillesittende jobber. Disse tiltakene kan innebære gå- og løpegrupper, sunn kantine og avspenningsøvelser. Pensjonister, arbeidsledige og uføretrygdete kan det også ha nytte av arrangerte aktivitetsgrupper arrangert av frivillighetssentralen, legesenter eller andre institusjoner.

Konklusjon

I dette litteraturstudiet viser majoriteten av de åtte studiene en sammenheng mellom fysisk aktivitet og redusert brystkreftrisiko blant postmenopausale kvinner. Trenden viser at fritids- og hverdagsaktivitet i moderat og anstrengende intensitet har best effekt på redusert brystkreftrisiko. Fysisk aktivitet viser effekt både blant kvinner med normal BMI og de med BMI >25 kg/m², men størst effekt er sett hos de med normal vekt. Implikasjoner knyttet til fysisk aktivitet kan skape en generell bedret livssituasjon for kvinner i postmenopausal alder og kan knyttes til forebygging av brystkreft. Det er nødvendig med mer forskning og større kliniske studier for å se større effekt av fysisk aktivitet for postmenopausale kvinner.

Referanseliste

- Gao, C. M., Tajima, K., Ding, J. H., Tang, J. H., Wu, J. Z., Li, S. P., ... & Chang, J. (2009). Body size, physical activity and risk of breast cancer-a case control study in Jangsu Province of China. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 10(5), 877-881.
- McTiernan, A., Kooperberg, C., White, E., Wilcox, S., Coates, R., Adams-Campbell, L. L., ... & Ockene, J. (2003). Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama*, 290(10), 1331-1336.
- Hastert, T. A., Beresford, S. A., Patterson, R. E., Kristal, A. R., & White, E. (2013). Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 22(9), 1498-1508.
- Bardia, A., Hartmann, L. C., Vachon, C. M., Vierkant, R. A., Wang, A. H., Olson, J. E., ... & Cerhan, J. R. (2006). Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Archives of Internal Medicine*, 166(22), 2478-2483.
- Mertens, A. J., Sweeney, C., Shahar, E., Rosamond, W. D., & Folsom, A. R. (2006). Physical activity and breast cancer incidence in middle-aged women: a prospective cohort study. *Breast cancer research and treatment*, 97(2), 209-214.
- Lee, I. M., Cook, N. R., Rexrode, K. M., & Buring, J. E. (2001). Lifetime physical activity and risk of breast cancer. *British journal of cancer*, 85(7), 962-965
- McTiernan, A., Stanford, J. L., Weiss, N. S., Daling, J. R., & Voigt, L. F. (1996). Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology*, 7(6), 598-604.
- Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 336(18), 1269-1275.
- Bahr, R. (Red). (2015). *Aktivitetshåndboken* (3. utg). Bergen: Fagbokforlaget
- Body mass index (2019). BMI. Hentet fra <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Kreftregisteret. (2015). Cancer in Norway 2015. Hentet fra <https://brystkreftforeningen.no/om-brystkreft#fakta>
- Carpenter, C. L., Ross, R. K., Paganini-Hill, A., & Bernstein, L. (1999). Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post-menopausal women. *British journal of cancer*, 80(11), 1852.
- Caspersen C, J, Powell K, E, Christensen G, M. (1985). Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports* 1985; 2: 126 – 31.

- Hafstad, A. (2011) Overvekt gjør brystkreft farligere. Hentet fra <https://www.aftenposten.no/norge/i/XjpX7/Overvekt-gjor-brystkreft-farligere>
- Larsen, I. K., Ursin, G., & Weiderpass, E. (2018). Krefte i Norge. Hentet fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/kreft/>
- Irwin, M. L. (2006). Randomized controlled trials of physical activity and breast cancer prevention. *Exercise and sport sciences reviews*, 34(4), 182-193.
- Lein, M. (2017) Fysisk aktivitet etter overgangsalderen. Hentet fra <https://nhi.no/trening/aktivitet-og-helse/treningsrad-generelle/fysisk-aktivitet-etter-overgangsalder/>
- Rød, J. K. (2009) Innføring i GIS og statistikk. (1. utg) Bergen: Fagbokforlaget
- Song, J. W., & Chung, K. C. (2010). Observational studies: cohort and case-control studies. *Plastic and reconstructive surgery*, 126(6), 2234.
- Splide, I. (2016) Beveger vi oss mindre enn før? Hentet fra <https://forskning.no/trening-overvekt/beveger-vi-oss-mindre-enn-for/441062>
- Sæther, S., Bakken, K., Lund, E. (2012) Risiko for brystkreft ved hormonbehandling i klimakteriet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012;132: 1330-4 doi: 10.4045/tidsskr.11.1055
- Thoresen, M. (2018) Konfundering – et tilbakevendende problem. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/2018/02/medisin-og-tall/konfundering-et-tilbakevendende-problem>
- WHO. (2010). «Global recommendations on physical activity for health» Hentet fra: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=BFEE00739B51501B01FADFB1DE7F64CB4?sequence=1
- WHO. (2019) Body mass index- BMI. Hentet fra <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Wilson, L. F., Baade, P. D., Green, A. C., Jordan, S. J., Kendall, B. J., Neale, R. E., & Whiteman, D. C. (2019). The impact of changing the prevalence of overweight/obesity and physical inactivity in Australia: An estimate of the proportion of potentially avoidable cancers 2013–2037. *International Journal of Cancer*, 144(9), 2088-2098