

Effekten av utholdenhetstrening på kronisk fatigue hos brystkreftoverlevende

**Bacheloroppgave i bevegelsesvitenskap
BEV2900 - Vår 2019**

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, NTNU

Kandidatnummer: 10049, 10028

Antall ord i abstrakt: 117

Antall ord i oppgaven: 4523

Abstrakt

Formål: Å kartlegge evidens for at treningsintervensjoner som består av utholdenhetstrening kan føre til reduksjon i kronisk fatigue hos brystkreftpasienter som er ferdig med behandling.

Metode: Litteraturstudien ble gjennomført ved systematiske søk i nasjonale og internasjonale søkedatabaser, som resulterte i åtte relevante randomiserte kontrollerte studier. Søkeresultatene ble vurdert etter seks inklusjonskriterier og det ble gjennomført en kvalitativ vurdering av studiene.

Resultat: Utholdenhetstrening førte til signifikant forskjell i reduksjon av kronisk fatigue hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i fire av åtte studier. Ingen intervensjonsgrupper fikk forverret tilstand av fatigue.

Konklusjon: Utholdenhetstrening kan bidra til å redusere opplevd grad av kronisk fatigue hos noen kvinnelige brystkreftpasienter som er ferdig med behandling. Utholdenhetstrening er trygt og gjennomførbart for denne pasientgruppen.

Nøkkelord: Brystkreft, Fatigue, Utholdenhetstrening

Abstract

Purpose: To map evidence that exercise interventions involving endurance training can lead to reduction in chronic fatigue in breast cancer patients after completed treatment.

Methods: The literature review was performed by systematic searches in national and international searching databases, which resulted in eight relevant randomized controlled studies. The search results were appraised with six inclusion-criteria and a qualitative assessment of the studies was conducted.

Results: Endurance training led to significant difference in reduction of chronic fatigue in the intervention group compared to the control group in four of eight studies. No intervention groups worsened their fatigue status.

Conclusions: Endurance training can contribute to reduction of perceived level of chronic fatigue in some female breast cancer patients whose treatments are complete. Endurance training is safe and feasible for this patient group.

Keywords: Breast Cancer, Endurance Training, Fatigue

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| 1. Innledning..... | 4 |
| 2. Metode..... | 6 |
| 3. Resultat..... | 6 |
| 4. Diskusjon..... | 8 |
| 4.1 Årsaker til fatigue..... | 9 |
| 4.2 Oppsummering og underbygging av resultater | 9 |
| 4.3 Eksisterende treningsanbefalinger..... | 10 |
| 4.4 Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier | 10 |
| 4.5 Studiedesign: Treningsprinsipper..... | 10 |
| 4.6 Metoder for måling av fatigue..... | 12 |
| 4.7 Inklusjons- og eksklusjonskriterier | 13 |
| 4.8 Fysisk form..... | 14 |
| 4.9 Treningsmotivasjon og smitteeffekt..... | 14 |
| 4.10 Eksisterende tilbud og samfunnsøkonomisk gevinst | 15 |
| 5. Konklusjon | 16 |
| Litteraturliste | 17 |

Vedlegg: Vedlegg 1: Synonymer

Vedlegg 2: Sjekkliste

1. INNLEDNING

I 2017 ble 33.564 nordmenn diagnostisert med kreft – et tall som er tre ganger høyere enn antall krefttilfeller registrert for 50 år siden. Kreft rammer flest eldre over 60 år, og befolkningen lever lenger nå enn i 1970. Det er flere og flere som får kreft, men også flere som blir helt friske av kreftsykdom, og i Norge i dag er 5 års relativ overlevelse omtrent 73 % for alle kreftformer. (1).

Av alle som fikk påvist kreft i 2017, var 10,7 % av disse kvinner som fikk brystkreft. Brystkreft er den vanligste kreftformen blant norske kvinner, med 5 års relativ overlevelsesrate på 90,4 % (1). Selv om overlevelsesraten er stor, plages mange av senefekter etter behandlingen. Fosså, Haugnes og Kiserud (2) definerer senefekter som et helseproblem som oppstår under behandlingen og vedvarer i mer enn ett år, eller som oppstår etter endt behandling: “noen senefekter kan vise seg først mange år etter avsluttet behandling, og noen oppstår så sent som 20-30 år etter den første kreftbehandlingen” (2, s. 54). Senefekter kan oppstå i fysiologisk og psykologisk form, og kan innebære blant annet hjerte- og karsykdommer, depresjon, lymfødem, kronisk tretthetsfølelse og vansker med å komme tilbake i hverdagen (2).

Senefekten fatigue, eller tretthetsfølelse, regnes som kronisk når den har vedvart i mer enn seks måneder (3), og er en av de hyppigste og mest plagsomme senefektene rapportert av brystkreftoverlevende (4). Dette er en subjektiv følelse av tretthet, som også kan føre til svekket konsentrasjon og hukommelse, der hvile og søvn ikke bedrer den generelle tilstanden. Fatigue måles subjektivt ved bruk av spørreskjema. Følelsen av fatigue kan være både mental og fysisk, ha svært ulik alvorlighetsgrad, og er ofte ikke synlig for utenforstående. Brystkreftoverlevende kan derfor virke langt mer opplagte og friske enn hva de faktisk er (3).

Moderne brystkreftbehandling innebærer kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling, og nye former for målrettet, medikamentell kreftbehandling. Hvilke(n) behandlingstype(r) hver enkelt brystkreftpasient går gjennom, avhenger blant annet av svulstens lokalisasjon, type, størrelse og eventuelle metastaser (5). Fosså, Haugnes og Kiserud skriver at “strålebehandling der hjerteregionen er med i strålefeltet [...] kan føre til at en del celler i hjertemuskulaturen ødelegges og dør, og de blir bare delvis erstattet av nye celler” (2, s. 59), og enkelte typer cellegift kan også føre til skade på hjertemuskulaturen. Disse bivirkningene kan føre til at brystkreftpasienter får redusert transportkapasitet i blodet, som fører til redusert maksimalt

oksygenopptak (VO_{2max}). Det er evidens for at lav VO_{2max} kan være en risikofaktor for å utvikle og opprettholde fatigue (6).

Ifølge Helsedirektoratet (7) kan bivirkninger hos kreftpasienter både være et resultat av selve kreftsykdommen, kreftbehandlingen og inaktivitet. Inaktivitet kan føre til tap av muskelstyrke, kondisjon, evne til bevegelse og vektøkning. Helsedirektoratet skriver at det også er funnet i studier “at kreftpasienter generelt reduserer sitt aktivitetsnivå når de er diagnostisert med en kreftsykdom” (7, s. 368). Senskader etter kreftbehandling kan reduseres, eller til og med forebygges, ved bruk av trening (8). Ifølge Thorsen, Skovlund, Strømme, Hornslien, Dahl og Fosså (8) indikerer eksperimentelle studier at regelmessig fysisk trening forbedrer parametere relatert til helse relatert livskvalitet, som fysisk funksjon, mentalt stress og fatigue. Trening har også vist seg å forbedre utholdenhet, muskelstyrke, kropps komposisjon, selvfølelse, glede og flere andre livskvalitetskomponenter hos kreftoverlevende (8,9). I tillegg kan fysisk aktivitet etter behandling redusere risiko for tilbakefall av kreft og kreftspesifikk mortalitet (9).

På grunnlag av funn fra studier nevnt i avsnittet over, anbefaler Kreftforeningen og The American Cancer Society (referert i 9, s. 178) kreftpasienter å gjennomføre fysisk aktivitet og bevegelse i form av utholdenhetstrening og styrketrening. Utholdenhetstrening regnes som trening som øker kroppens evne til å opprettholde relevant hardt arbeid over lengre tid (9).

I denne litteraturstudien brukes begrepene “brystkreftpasienter” og “brystkreftoverlevende” om hverandre; i alle tilfeller er det snakk om kvinner som har fullført brystkreftbehandling.

Hensikten med denne litteraturstudien var å kartlegge evidens for at treningsintervensjoner kan føre til reduksjon i kronisk fatigue hos brystkreftpasienter, ettersom dette er en svært utbredt senskade etter brystkreftbehandling. Vi har spesifikt sett på randomiserte kontrollerte studier der intervensjonsgruppen gjennomførte utholdenhetstrening. Vi ønsket også å finne ut hvordan eksisterende studier måler fatigue, gjennomfører treningsintervensjoner og hva som eksisterer av treningsanbefalinger og -tilbud for brystkreftoverlevende med kronisk fatigue. Dette ledet oss til følgende problemstilling: Kan aerob utholdenhetstrening gjennomført etter fullført kreftbehandling redusere opplevd grad av fatigue hos kvinnelige brystkreftpasienter?

2. METODE

Litteraturstudien ble gjennomført med bruk av søkedatabasene Medline, EMBASE, SPORTDiscus og Oria. Søkeordene «endurance training», «breast cancer», «fatigue» og «after treatment» (med synonymer ved søk i Medline, se vedlegg 1) ble benyttet for å finne studier som omhandler temaene i problemstillingen. Søkeresultatet ga 1065 kilder som var relevante for problemstillingen, og ved å filtrere søket ytterligere med «humans», «female», «english» og «randomized controlled trial» begrenset vi søket til 248 kilder. Vi leste igjennom abstraktene til disse kildene og vurderte de etter inklusjonskriteriene 1) kun brystkreft, 2) intervensjonsgruppen trener kun, eller hovedvekt av, utholdenhetstrening, 3) det er oppgitt hvordan intervensjonsgruppen har trent, 4) kontrollgruppen får ikke spesifikk treningsveiledning, 5) det er oppgitt hvordan fatigue er målt, 6) pasientene var ferdig med kirurgi-, stråle- og/eller cellegiftbehandling. Til slutt var det åtte artikler som ble vurdert som relevante og ble inkludert i denne litteraturstudien. Disse ble kvalitativt vurdert ved hjelp av «Sjekkliste for vurdering av en randomisert kontrollert studie» (10) for å sikre intern validitet. Vurderingskriteriene som ble benyttet er vist i vedlegg 2.

3. RESULTAT

En samlet analyse av de inkluderte studiene viste at det var store variasjoner i antall deltakere (tabell 1). To av studiene hadde mindre enn 30 deltakere (11,12), henholdsvis 20 og 29, mens de gjenværende studiene inkluderte mellom 60 og 573 deltakere. Studiene har også forskjeller i hvordan treningsintervensjonene ble gjennomført. Tre studier (11,13,14) gjennomførte gange som intervensjon, mens de resterende studiene (12,14–17) benyttet seg av treningsintervensjoner i form av vanngym, gruppetrening, step-aerobic og valgfri utholdenhetstrening. Fire av studiene (11,12,17,18) benyttet seg av hjemmebasert trening, mens to (13,16) hadde en kombinasjon av gruppetrening og hjemmebasert trening. Når det gjelder kontrollgruppene, hadde fire av studiene (13,14,17,18) ekstra oppfølging i tillegg til usual care, som blant annet inkluderte undervisning, telefonoppfølging og konkrete treningsanbefalinger. Usual care er den enkelte behandlingsinstitusjonens generelle anbefalinger til alle ferdigbehandlede brystkreftpasienter.

Også varigheten på treningsintervensjonene varierer mellom studiene. To av studiene hadde treningsintervensjon på åtte uker (14,17), en av studiene hadde hele 12 måneders varighet (11),

mens de resterende hadde treningsintervensjon på 12 uker (12,13,15,16,18). Det er også ulikheter i hvordan måling av fatigue er gjennomført. Studiene benyttet har målt fatigue på fem ulike måter. Fire av studiene (11,12,14,15) benyttet seg av Piper Fatigue Scale. Som vist i tabell nr. 1, har tre av disse fire studiene gruppeforskjell i fatigue mellom intervensjons- og kontrollgruppen. En av disse viser klinisk effektiv reduksjon (14), en viser signifikant forskjell (12) og den siste viser ikke-signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen (11). De resterende fire studiene (13,16–18) har brukt fire ulike måter for å måle fatigue. To av disse har signifikant forskjell mellom gruppene (13,17).

Tabell nr. 1: Oversikt over studiedesign og resultater fra de benyttede randomiserte kontrollerte studiene.

| Førsteforfatter, år, land | Design og utvalg | Intervensjonsgruppe (INT) | Kontrollgruppe (KON) | Varighet | Resultater |
|---|---|---|---|---------------------|---|
| Carter, 2016, USA (13) | Toarmet. $n = 222$; 76 INT og 76 KON | Logg. Veiledning og gruppediskusjon. 12 overvåkede økter på tredemølle første 6 uker. Hjemmetrening siste 6 uker. Moderat intensitet. Mål: minst 150 min per uke. | Usual Care. Retningslinjer om fysisk aktivitet fra American Cancer Society. | 12 uker | Likert skalaformat: Signifikant ($p = 0.02$) reduksjon i fatigue i INT vs. KON. |
| Cantarero-Villanueva, 2013, USA (14) | Toarmet. $n = 68$; 34 INT og 34 KON* | Vanngym 3 ganger per uke. 60 min per gang. Moderat intensitet. | Usual Care. Onkologens anbefalinger om fysisk aktivitet. | Intervensjon 8 uker | Piper Fatigue Scale: Klinisk effektiv ($d = 1.51$) reduksjon i fatigue i INT vs. KON. |
| Ergun, 2013, Tyrkia (18) | Trearmet. $n = 60$; 20 INT og 20 KON | Logg. Undervisning. Ukentlig telefonoppfølging. Hjemmebasert trening. Rask gange, 30 min per gang, 3 dager per uke. | Usual Care. Undervisning. Ukentlig telefonoppfølging. | 12 uker | The Brief Fatigue Inventory: Svak reduksjon i fatigue i begge grupper, ikke signifikant ($p = 0.39$). |
| Saarto, 2012, Finland (16) | Toarmet. $n = 573$; 263 INT og 237 KON | Overvåket gruppetrening en gang per uke (step-aerobic og sirkeltrening), 60 min per gang. Aerob hjemmetrening 2-3 ganger per uke. Moderat-høy intensitet. | Usual Care. | 12 måneder | FACIT-F: Svak reduksjon i fatigue i begge grupper, ikke signifikant ($p = 0.95$). |

| | | | | | |
|--|--|---|---|----------------------|---|
| Payne, 2008, USA (11) | Toarmet. <i>n</i> = 20; 9 INT og 9 KON | Logg. Hjemmebasert trening. Gange 20 min per gang, 4 ganger per uke. Moderat intensitet. | Usual Care. | Intervensjon 12 uker | Revised Piper Fatigue Scale: Forskjell i fatigue mellom gruppene, ikke signifikant.** |
| Yuen, 2007, USA (12) | Trearmet. <i>n</i> = 29; 7 INT og 7 KON | Logg. Ukentlig telefonoppfølging. Hjemmebasert aerob trening, valgfri aktivitet. 20-40 min, minst 3 ganger per uke. Moderat intensitet. | Usual Care. | 12 uker | Piper Fatigue Scale: Signifikant (<i>p</i> = 0.006) reduksjon i fatigue i INT vs. KON. |
| Daley, 2007, Storbritannia (15) | Trearmet. <i>n</i> = 108; 32 INT og 28 KON | Kognitive atferdsteknikker for endret treningsatferd. 3 overvåkede aerobe treningsøkter per uke, 50 min per gang. Moderat intensitet. | Usual Care. | Intervensjon 8 uker | Revised Piper Fatigue Scale: Ingen gruppeforskjell i fatigue, ikke signifikant (<i>p</i> = 0.085). |
| Pinto, 2005, USA (17) | Toarmet. <i>n</i> = 86; 39 INT og 43 KON | Logg. Pedometer. Ukentlig telefonoppfølging. Hjemmebasert aerob trening. Minst 10 min 2 ganger per uke de første to ukene, gradvis økt til 30 min minst 5 ganger per uke. Moderat intensitet. | Usual Care. Ukentlig telefonoppfølging. | Intervensjon 12 uker | Analog lineær skala: Signifikant (<i>p</i> = 0.001) reduksjon i fatigue i INT vs. KON. |

n = totalt antall deltakere fra intervensjonsstart, INT og KON er totalt antall analyserte deltakere per gruppe ved intervensjonsslutt. INT = Intervensjonsgruppe. KON = Kontrollgruppe. Usual Care = Behandlingsinstitusjonens generelle anbefalinger til alle ferdigbehandlede brystkreftpasienter. *Ikke oppgitt antall deltakere per gruppe analysert ved intervensjonsslutt. **Ikke oppgitt konkrete fatigue-tall.

4. DISKUSJON

Problemstillingen i denne litteraturstudien er: «Kan aerob utholdenhetstrening gjennomført etter fullført kreftbehandling redusere opplevd grad av fatigue hos kvinnelige brystkreftpasienter?». For å besvare problemstillingen skal vi i dette kapitlet diskutere funnene i de åtte randomiserte kontrollerte studiene som utgjør datamaterialet vårt. Vi diskuterer treningsprinsipper, metoder og inklusjons- og eksklusjonskriterier.

4.1 Årsaker til fatigue

Bower (6) mener det kan være flere grunner til at enkelte får fatigue etter kreftbehandling. Ifølge Bower er ikke årsakene bak fatigue helt kjent, men noen av forklaringsmekanismene kan være gener, inflammatorisk grunnlag før, under og etter behandling, og demografiske faktorer sammen med medisinske og kognitive årsaksfaktorer. Reinertsen, Loge og Kiserud (3) hevder at årsakene til fatigue hos kreftoverlevende ikke er kjent, men at “det er enighet om at kronisk fatigue hos kreftoverlevende skyldes et samspill mellom sosiale, biologiske, somatiske og psykologiske faktorer” (3, s. 130-131). Det er undersøkt mange mulige årsaker for hvorfor noen utvikler fatigue, men det er etter vår kunnskap fremdeles ikke gjort noen konsistente funn som kan gi en konklusjon på området.

4.2 Oppsummering og underbygging av resultater

Som vist i resultatene (tabell 1), fører utholdenhetstrening til signifikant forskjell i reduksjon i fatigue hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i fire av åtte studier (12–14,17). Tre av de fire resterende studiene (11,16,18) viser også reduksjon i fatigue hos intervensjonsgruppen, men forskjellen mellom kontroll- og intervensjonsgruppe er ikke signifikant. Ingen av intervensjonsgruppene har forverret tilstanden av fatigue, mens det er tilfelle i tre av åtte kontrollgrupper (13,14,17).

To metaanalyser fra henholdsvis Norge og Kina (4,19) har sett på totalt 59 studier som tar for seg trening etter brystkreftbehandling. Begge metaanalysene har funnet at treningsintervensjoner kan redusere fatigue, noe som støtter våre funn. Treningsintervensjonene omtalt i metaanalysene innebar både ren utholdenhetstrening, kombinasjon av styrke- og utholdenhetstrening, og styrketrening alene. Resultatene i metaanalysene viser derfor at flere treningsformer kan forbedre opplevd fatigue hos brystkreftpasienter etter behandling, mens Bower (6) fant i 2014 at ulike typer utholdenhetstrening har best effekt når det gjelder reduksjon av fatigue. Treningsintervensjonene i denne litteraturstudien bestod hovedsakelig av utholdenhetstrening, med små innspill av styrketrening.

4.3 Eksisterende treningsanbefalinger

Kreftforeningen (KF) (referert i 9, s. 178) anbefaler at pasienter som er ferdige med kreftbehandling får regelmessig fysisk aktivitet inn i hverdagen, for å øke styrke og fysisk form. Det poengteres samtidig at kreftpasienter har større behov for rolig progresjon i treningen enn den generelle befolkningen, men at målet bør være moderat fysisk aktivitet minst 30 minutter per dag. American Cancer Society (ACS) anbefaler også minst 30 minutter fysisk aktivitet minst fem dager per uke, men oppfordrer pasientene til å holde moderat til høy intensitet (referert i 9, s. 178). De generelle treningsanbefalingene for kreftpasienter fra KF og ACS er med andre ord de samme som anbefalingene for den generelle befolkningen, men tilnærmingen til trening er ofte annerledes. Progresjon, intensitet, varighet og frekvens må tilpasses den enkelte pasients sykdomshistorie, dagsform og eventuelle senskader (3,9).

4.4 Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier

I denne litteraturstudien er det kun benyttet randomiserte kontrollerte studier (RCT), som ifølge Norsk Helseinformatikk (20) er “den beste metoden for å finne ut om en bestemt type behandling virker”. Selv om dette er gullstandarden innen studiedesign, kan andre faktorer påvirke om forskjellen i reduksjon av fatiguenivå mellom gruppene er signifikant eller ikke. Det kan være tilfelle dersom fatiguenivået reduseres naturlig som følge av tid etter kreftbehandlingen. At en studie får et ikke-signifikant resultat mellom gruppene, betyr derfor ikke nødvendigvis at intervensjonsgruppen ikke har forbedret fatiguenivå som følge av trening. Dette er tidligere vist i resultatene, fordi ingen intervensjonsgrupper har forverret fatigue. Enkelt personer i gruppene kan også ha forbedret eller forverret fatigue som følge av trening, selv om det ikke er synlig i gruppens totalresultater.

4.5 Studiedesign: Treningsprinsipper

Studiene har ulike treningsprotokoller når det gjelder varighet og frekvens på treningsøktene. Fire studier (13–16) oppfyller anbefalingene til KF og ACS med mål om totalt minst 150 minutter per uke, og studien til Pinto, Frierson, Rabin, Trunzo og Marcus (17) har mål om det samme til slutt. Denne studien har gradvis progresjon i både varighet og frekvens på treningsøktene, med start på 10 minutter to ganger per uke, de første to ukene. Tre av studiene

(11,12,18) oppfyller ikke KF og ACS sine anbefalinger, grunnet både kort varighet på treningsøktene samt lav frekvens.

I de åtte studiene som er benyttet, er all trening planlagt med moderat intensitet. Moderat til høy intensitet i treningen anbefales for positiv effekt på fatigue, men også på andre senskader, samt for å redusere risiko for tilbakefall av kreft og bedre andre helseaspekter (4,9). Alle studiene oppgir at treningsintervensjonen skal bestå av treningsøkter med moderat intensitet, men alle definerer moderat intensitet ulikt. Ifølge American College of Sports Medicine (ACSM) (21) tilsvarer moderat intensitet 64-76 % av maksimal hjertefrekvens (HF_{max}), eller 12-13 på Borgs skala. Pinto, Frierson, Rabin, Trunzo og Marcus (17) definerer moderat intensitet som 55-65 % av HF_{max} i sin studie, noe som er lavere enn hva som anbefales av KF og ACS. Saarto et.al. (16) definerer moderat intensitet så høyt som 86-92 % av maksimal hjertefrekvens, mens tre av studiene (11,14,18) ikke definerer hva de mener med moderat intensitet.

Flere av studiene har benyttet seg av hjertefrekvens målt med pulsklokke og Borgs RPE-skala for at deltakerne skal trene med riktig intensitet. Likevel er det få av studiene som har hatt objektiv kontroll på at deltakerne har gjennomført treningsøktene i tilskrevet intensitet. Ved overvåket trening som inkluderer bruk av pulsmåler, er det større sannsynlighet for at tilskrevet intensitet faktisk opprettholdes. Det er kun studien til Carter, Hunter, McAuley, Courneya, Anton og Rogers (13) som benytter seg av objektiv pulsmåling. Studien til Pinto, Frierson, Rabin, Trunzo og Marcus (17) er den eneste studien som oppgir kontinuerlig overvåkning av deltakernes intensitet i løpet av treningen. Her sjekkes både opplevd hjertefrekvens og intensitet ved hjelp av Borgs RPE-skala hvert andre minutt i løpet av treningsøktene. Oppfølging under treningene for å sikre tilstrekkelig god intensitetsstyring og overholdelse av treningsprinsipper, som spesifisitet, er trolig viktig for treningsutbyttet, og er også vist å bidra til reduksjon av fatigue (22).

Flere av studiene har gitt deltakerne opplæring i hvordan de selv skal kunne overvåke intensitet under trening. I tillegg kan dårlig fysisk form, eller redusert maksimalt oksygenopptak, som følge av kreftbehandling eller inaktivitet under og etter kreftbehandling, føre til at aktivitet føles mer belastende enn tidligere. Dette kan føre til overrapportering av moderat og høy intensitet. Vi kan derfor ikke si sikkert at all trening har blitt gjennomført som det står i studieprotokollene, både når det gjelder intensitet, varighet og frekvens.

At flere av studiene ikke følger KFs og ACS' treningsanbefalinger om varighet, frekvens og intensitet kan skyldes flere faktorer, som for eksempel at de har sett tidligere studier som har vist forverret fatigue som følge av trening, eller at de tror det er lavere terskel for å delta og at flere vil gjennomføre intervensjonen dersom det er lavere treningsdoser. Det kan også være at studiene benytter seg av en annen definisjon på moderat intensitet enn ACSM sin definisjon. Med så stor variasjonsbredde i treningsvarighet, -frekvens og -intensitet, blir det vanskelig å sammenligne studiene med hverandre, spesielt med tanke på treningseffekt og -belastning.

4.6 Metoder for måling av fatigue

Kun tre av studiene (12–14) har sett på fatigue som primært utfallsmål, noe som er en svakhet. Alle disse tre har også fått signifikant reduksjon i fatigue mellom intervensjons- og kontrollgruppe, eller klinisk effektiv reduksjon mellom gruppene. De resterende fem studiene (11,15–18) har sett på fatigue som et sekundært utfallsmål, og av disse er det kun én studie (17) som har funnet signifikant reduksjon i fatigue mellom gruppene. Om fatigue er primært eller sekundært utfallsmål kan ha betydning for hvilke målemetoder og analyser som benyttes for fatigue, og dermed også om resultatet blir signifikant eller ikke. Dersom studiene har sett på mange utfallsmål, kan styrken på testen svekkes. Om flere av studiene hadde hatt fatigue som primært utfallsmål, kan det hende det hadde vært flere signifikante gruppeforskjeller.

Fatigue er som tidligere nevnt en subjektiv følelse, og derfor er det vanskelig å måle nøyaktig opplevd fatigue. Som vist i tabell 1 bruker de åtte studiene fem ulike målemetoder. Spørreskjemaene Piper Fatigue Scale (PFS), The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Fatigue (FACIT-F) og The Brief Fatigue Inventory (BFI) er standardiserte protokoller som ser på både fysiske og psykologiske aspekter ved fatigue (23). Resultatene oppgis som total opplevd fatigue, men kan analyseres nærmere. Ifølge Schwartz (23) har disse tre høy reliabilitet, og de er gunstige for å se på utfallsmål. To studier (13,17) har benyttet seg av henholdsvis Likert skalaformat og en analog lineær skala for å måle fatigue. Disse ser på deltakernes totale opplevde fatigue, på en skala fra 0-10, der 0 er “minst tenkelig” og 10 er “verst tenkelig”. Dette gjør at de er enkle og raske å gjennomføre, men det kan være vanskelig å tolke hva resultatet faktisk betyr. Deltakernes egen tolkning av hva skalaen innebærer kan gi unøyaktig resultat. To deltakere kan ha lik resultatskåre, men samtidig ha svært ulik oppfatning

av hva dette innebærer. Fordi de fem ulike målemetodene ikke ser på nøyaktig samme variabler, blir det dermed vanskelig å sammenligne resultatene fra studiene med hverandre.

4.7 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tre av studiene (11,12,14) spesifiserer fatigueskåre som et inklusjonskriterie for deltakerne. I en av studiene (14) må deltakerne skåre minst 3 av 11 i Piper Fatigue Scale for å bli inkludert, mens deltakerne må ha minst 3 av 10 på en egendefinert skala i studien til Payne, Held, Thorpe og Shaw (11). Yuen og Sword (12) krever at deltakerne har en fatigueskåre på minst 4 på en egendefinert skala fra 0-10. Dette tyder på at disse studiene kun har inkludert brystkreftoverlevende kvinner med minst moderat grad av fatigue. Kvinner med moderat til høy grad av fatigue har større forbedringspotensiale i fatigueskåre enn kvinner som opplever lav grad av fatigue.

De resterende fem studiene oppgir deltakernes fatiguenivå ved intervensjonsstart (13,15–18). Det kan se ut som deltakerne i studiene til Ergun, Eyigor, Karaca, Kisim og Uslu (18) og Daley, Crank, Saxton, Mutrie, Coleman og Roalfe (15) har gjennomsnittlig moderat fatiguenivå, mens det ikke er tydelig hvilken grad av fatigue deltakerne i de tre gjenværende studiene har (13,16,17). Mange av deltakerne kan oppleve lav grad av fatigue, og det kan spekuleres i om dette kan ha gitt utslag i resultatene i form av mindre endring i fatigueskåre som følge av treningsintervensjonen. Om dette er tilfelle, kan det se ut som treningsintervensjonen har mindre effekt på bedring i fatigue enn dersom alle deltakerne hadde hatt moderat-høy grad av fatigue. Dette kan ha påvirket signifikansnivå. I to av studiene (12,14), der alle deltakerne opplever minst moderat grad av fatigue, er forskjellen mellom gruppene signifikant. Hos Payne, Held, Thorpe og Shaw (11) er det en forskjell i bedring i fatigue mellom gruppene, som ikke er signifikant. To av studiene (13,17) som ikke har spesifisert inklusjonskriterie for opplevd grad av fatigue, har signifikant forskjell mellom gruppene.

Fem av studiene (12,13,15,17,18) spesifiserer at deltakerne skal være inaktive eller ikke regelmessig aktive. Saarto et.al. (16) spesifiserer at deltakerne ikke skal være konkurranseutøvere, men kun ¼ av deltakerne i denne studien kategoriseres som inaktive ved en undersøkelse med bruk av spørreskjema. Det er kun to av studiene (11,14) som ikke har hatt inaktivitet som et inklusjonskriterie, og det kan dermed spekuleres i om deltakerne i disse studiene er mer fysisk aktive enn deltakerne i studiene der inaktivitet er et inklusjonskriterie.

Om dette er tilfelle, kan de aktive deltakerne kanskje allerede ha opplevd reduksjon i fatiguenivå som følge av trening. Dette kan ha innvirkning på resultatene, for eksempel ved at treningsintervensjonen ikke har like stor effekt som på inaktive deltakere, eller ved at kontrollgruppen også trener.

4.8 Fysisk form

Deltakernes fysiske form kan påvirke hvordan fysiske anstrengelser oppleves. Som tidligere nevnt, kan deltakerne ha redusert maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) som følge av brystkreftbehandling. Dette kan skje som et resultat av inaktivitet over en lengre periode, og/eller fordi det kan ha ført til skade på lungevev og hjerte, samt redusert oksygentransportkapasitet i blodet. Inaktive som begynner å trene får ofte en merkbar treningseffekt, som økt VO_{2max} , i løpet av få uker med trening (9). Dersom deltakerne har fått treningseffekt i form av for eksempel økt VO_{2max} , kan dette bidra til følelse av økt fysisk form. Selv om det da kan se ut som fatiguegraden har blitt endret i resultatene, er ikke dette nødvendigvis tilfelle. Det kan være et resultat av at noen elementer i hverdagen har blitt lettere å gjennomføre, grunnet bedret generell fysisk form.

4.9 Treningsmotivasjon og smitteeffekt

Det kan tenkes at deltakelse i en treningsintervensjon kan føre til økt treningsmotivasjon, og dermed også økt treningsmengde. Når deltakere i en kontrollgruppe får anbefalinger om å opprettholde normalt fysisk aktivitetsnivå, er det mulig at de bevisst eller ubevisst blir inspirert til å øke mengden fysisk aktivitet og trening. Anbefalingene kombinert med motivasjon for å komme tilbake til tidligere fysisk form kan føre til økt bevissthet rundt livsstil og trening hos den enkelte – en slags smitteeffekt. Dersom deltakerne i kontrollgruppen har trent, noe som kun registreres subjektivt i studien til Pinto, Frierson, Rabin, Trunzo og Marcus (17), kan det føre til at forskjellen i fatigue mellom gruppene ikke blir signifikant. Dette kan skyldes at kontrollgruppen også kan ha redusert grad av fatigue som følge av trening. Ifølge Saarto et.al. (16) kan dette være tilfelle i deres studie. De kommenterer at det har vært en betydelig motivasjon av kontrollgruppen, samt at inklusjonskriteriene har sørget for et utvalg med hovedsakelig allerede aktive deltakere.

Fordi vi ikke vet om deltakerne i kontrollgruppen har trent eller ikke, kunne det vært lettere å skille kontroll- og intervensjonsgruppe fra hverandre dersom intervensjonsgruppen hadde trent med høy intensitet. Det er liten sannsynlighet for at enkeltpersoner i kontrollgruppene ville gjennomført mange høy-intensive treningsøkter uten konkrete anbefalinger om det. Om høy-intensiv trening fører til reduksjon i fatiguenivå, ville denne effekten mest sannsynlig kun være til stede i intervensjonsgruppen. Dersom dette stemmer, kunne forskjellen mellom gruppene dermed vært større og flere studier hadde sannsynligvis endt opp med signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppe. I tillegg ville det vært lettere å konkludere med om intensiteten som er benyttet i treningsintervensjonen fører til redusert fatiguenivå.

4.10 Eksisterende tilbud og samfunnsøkonomisk gevinst

Som tidligere nevnt er de eksisterende treningsanbefalingene for kreftpasienter veldig generelle, men på Pusterom på norske sykehus er det mulig å få spesifikk treningsveiledning og -oppfølging opp til ett år etter avsluttet behandling. Der tas det hensyn til sykdoms- og behandlingshistorie, senskader, eventuell komorbiditet og tidligere treningserfaring. Pusterom er treningssentre for kreftpasienter som er opprettet av stiftelsen “Aktiv mot kreft”. Aktiv mot kreft har som mål å få trening inn som en del av kreftbehandlingen, og å øke antall Pusterom på sykehusene rundt om i Norge. Stiftelsen utdanner også “AKTIV-instruktører, som er fysioterapeuter eller idrettspedagoger med spesialkompetanse innenfor fysisk trening etter kreft” (24, s. 238). I tillegg til at Pusterommene er et sted der kreftpasienter og kreftoverlevende kan bedre sin fysiske form, er det også en viktig sosial møteplass for mange (25).

Noen av studiene (13–16) har et sosialt aspekt i treningen, i form av overvåket trening og gruppetrening. Treningen blir en møteplass, hvor man både kan trene i trygge rammer med andre som er i samme situasjon, samt at det sosiale kan motivere til å møte opp på trening og muligens ha en positiv effekt på opplevd fatiguenivå. I tillegg kan planlagt trening bidra til struktur i hverdagen, som kan være viktig for pasienter med fatigue, for at hverdagen skal bli lagt opp på best mulig måte og for at trening skal være gjennomførbart. At treningen er gjennomførbart er viktig for at deltakerne skal føle mestring, noe som bidrar til opprettholdt motivasjon.

I en rapport publisert i 2018, viser Aktiv mot kreft (25) også til hvordan trening etter kreftbehandling lønner seg samfunnsøkonomisk. “Dersom 1 av 3 krefttrammede benytter et slikt

tilbud anslås den prissatte samfunnsverdien til 170 [...] millioner kroner per år. I tillegg kommer ikke-prissatte virkninger som trygghet og mestring” (25, s. 5). Med arbeidet Aktiv mot kreft gjør virker dette som et godt tiltak for å øke det fysiske aktivitetsnivået både under og spesielt etter kreftbehandling.

5. KONKLUSJON

Problemstillingen for denne studien er: «Kan aerob utholdenhetstrening gjennomført etter fullført kreftbehandling redusere opplevd grad av fatigue hos kvinnelige brystkreftpasienter?» Vi kan ikke konkludere med at utholdenhetstrening reduserer opplevd grad av fatigue hos alle kvinnelige brystkreftpasienter etter fullført behandling, fordi kun fire av åtte studier viste en signifikant bedring i fatigue hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Ingen av intervensjonsgruppene i de resterende fire studiene fikk forverret grad av fatigue som følge av utholdenhetstrening, og ingen av deltakerne i studiene opplevde alvorlige hendelser under trening. Utholdenhetstrening er derfor trygt og gjennomførbart for brystkreftpasienter etter behandling. Til tross for uklare resultater i denne litteraturstudien, bør utholdenhetstrening anbefales som en del av rehabiliteringen for brystkreft, fordi det kan gi bedring i andre fysiologiske og psykologiske helseaspekter.

Det trengs mer forskning for å finne årsaken bak fatigue, og også for å se en klar effekt av utholdenhetstrening på fatigue. Fremtidige studier bør se fatigue som primært utfallsmål, gjennomføre treningsintervensjoner med overvåkning av intensitet og/eller gruppetrening, benytte standardiserte målemetoder for fatigue og kontrollere kontrollgruppens aktivitetsnivå. I tillegg bør det opprettes flere treningstilbud for kreftpasienter, som Pusterom, fordi det er vist at dette har en stor samfunnsøkonomisk gevinst.

LITTERATURLISTE

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Internett]. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2018 [sitert 15. mai 2019]. Tilgjengelig på: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
2. Fosså SD, Haugnes HS, Kiserud CE. Medisinske problemer hos kreftoverlevende. I: Fosså SD, redaktør. Kreftoverlevende: Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv. 3. utg. Oslo: Gyldendal; 2019. s. 54–71.
3. Reinertsen KV, Loge JH, Kiserud CE. Fatigue (tretthetsfølelse). I: Fosså SD, redaktør. Kreftoverlevende: Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv. Oslo: Gyldendal; 2019. s. 127–37.
4. Juvet LK, Thune I, Elvsaa IKØ, Fors EA, Lundgren S, Bertheussen G, et.al. The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *The Breast*. juni 2017;33:166–77.
5. Fosså A, Hølmek T, Smeland S, Fosså SD. En oversikt over kreftbehandling. I: Fosså SD, redaktør. Kreftoverlevende: Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv. 3. utg. Oslo: Gyldendal; 2019. s. 28–46.
6. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. oktober 2014;11(10):597–609.
7. Thune I. Kreft. I: Bahr R, redaktør. Aktivitetshåndboken: Fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Helsedirektoratet; s. 359–73.
8. Thorsen L, Skovlund E, Strømme SB, Hornslien K, Dahl AA, Fosså SD. Effectiveness of Physical Activity on Cardiorespiratory Fitness and Health-Related Quality of Life in Young and Middle-Aged Cancer Patients Shortly After Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1. april 2005;23(10):2378–88.
9. Thorsen L, Gjerset GM. Livsstil: Fysisk aktivitet og røykeslutt. I: Fosså SD, redaktør. Kreftoverlevende: Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv. Oslo: Gyldendal; 2019. s. 177–91.
10. Folkehelseinstituttet. Sjekkliste for vurdering av forskningsartikler [Internett]. Folkehelseinstituttet. 2019 [sitert 12. mars 2019]. Tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/sjekkliste-for-vurdering-av-forskningsartikler/>
11. Payne JK, Held J, Thorpe J, Shaw H. Effect of Exercise on Biomarkers, Fatigue, Sleep Disturbances, and Depressive Symptoms in Older Women With Breast Cancer Receiving Hormonal Therapy. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35(4):635–42.
12. Yuen HK, Sword D. Home-based Exercise to Alleviate Fatigue and Improve Functional Capacity among Breast Cancer Survivors. *J Allied Health*. 2007;36(4):257–75.

13. Carter SJ, Hunter GR, McAuley E, Courneya KS, Anton PM, Rogers LQ. Lower rate-pressure product during submaximal walking: a link to fatigue improvement following a physical activity intervention among breast cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 9. april 2016;10(5):927–34.
14. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, Del Moral-Avila R, Fernández-de-las-Peñas C, Arroyo-Morales M. The Effectiveness of a Deep Water Aquatic Exercise Program in Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* februar 2013;94(2):221–30.
15. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. Randomized Trial of Exercise Therapy in Women Treated for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1. mai 2007;25(13):1713–21.
16. Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Hakamies-Blomqvist L, Nikander R, et.al. Effectiveness of a 12-month Exercise Program on Physical Performance and Quality of Life of Breast Cancer Survivors. *Anticancer Res Finl.* 1. september 2012;32(9):3875–84.
17. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-Based Physical Activity Intervention for Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 20. mai 2005;23(15):3577–87.
18. Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* september 2013;22(5):626–37.
19. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et.al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 31. januar 2012;344:e70.
20. Norsk Helseinformatikk. Randomiserte, kontrollerte studier - en gullstandard [Internett]. NHI.no. 2018 [sisert 23. mai 2019]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/rettigheter-og-helsetjeneste/om-forskning/randomiserte-kontrollerte-studier/>
21. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et.al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1. juli 2011;43(7):1334–59.
22. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer [Internett].* 21. februar 2015 [sisert 22. mai 2019];15(77). Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4364505/>
23. Schwartz AH. Validity of Cancer-Related Fatigue Instruments. *Pharmacotherapy.* 12. juni 2002;22(11):1433–41.
24. Skaali T, Gudbergsson SB. Kreftoverlevare og rehabilitering. I: Fosså SD, redaktør. *Kreftoverlevare: Ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv.* Oslo: Gyldendal; 2019. s. 232–9.

25. Aktiv mot kreft, Oslo Economics. Samfunnsverdien av trening for kreftrammede: Utredning for Aktiv mot kreft [Internett]. 2018 [sitert 8. april 2019]. Tilgjengelig på: https://aktivmotkreft.no/wp-content/uploads/2018/08/Samfunnsverdien-av-trening-for-kreftrammede_final.pdf

VEDLEGG 1: Synonymer

Tabell nr. 2: Synonymer som ble brukt i tillegg til «originalt» søkeord ved søk i Medline.

| Søkeord: | Synonymer: |
|--------------------|--|
| Endurance training | Exercise Physical activity High intensity interval training Aerobic Aerobic exercise Fitness Cardiorespiratory fitness |
| Breast cancer | Oncology Breast neoplasms |
| Fatigue | Chronic fatigue syndrome Cancer-related fatigue |
| After treatment | Aftercare Post treatment |

VEDLEGG 2: Sjekkliste

- ✓ Er formålet med studien klart formulert?
 - Populasjon, tiltak, sammenligning som gjøres, utfall som vurderes
- ✓ Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre?
 - Gruppene er like med hensyn til alder, kjønn, sosial klasse, smerter, funksjon, o.l.
- ✓ Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien?
 - Eventuelt frafall er gjort rede for
 - Ble alle deltakerne i studien analysert i den gruppen de ble randomisert til?
- ✓ Var gruppene like ved starten av studien?
- ✓ Hva er resultatene?
 - Hvilke utfall ble målt? Er det primære utfallet klart spesifisert? Hva er effektestimater for de ulike utfallsmålene? Er det en viktig forskjell mellom gruppene? Kan resultatene for de viktigste utfallene oppsummeres i en setning?
- ✓ Kan resultatene overføres til praksis?
 - Er tiltaket detaljert nok beskrevet og gjennomførbart?
- ✓ Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien?
- ✓ Er fordelene verdt kostnadene og eventuelle bivirkninger?