

Helene Helmersen Aas
Ida Ormstad Nilsen

Fysisk aktivitet og risikoen for brystkreft

Bacheloroppgave i bevegelsesvitenskap
BEV2900 - Vår 2021

Mai 2021

NTNU

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap

Bacheloroppgave

2021



Helene Helmersen Aas
Ida Ormstad Nilsen

Fysisk aktivitet og risikoen for brystkreft

Bacheloroppgave i bevegelsesvitenskap
BEV2900 - Vår 2021

Bacheloroppgave
Mai 2021

NTNU

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Kunnskap for en bedre verden

Abstrakt

Bakgrunn: Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner på verdensbasis. Selv om stadig flere overlever en brystkreftdiagnose er det viktig å identifisere faktorer som kan bidra til redusert risiko og bedre forebygging av brystkreft. Fysisk aktivitet kan være en slik faktor, og i denne studien skal vi undersøke om fysisk aktivitet kan redusere risikoen for brystkreft hos kvinner. I tillegg skal vi undersøke om fysisk aktivitet også påvirker bærere av BRCA1/2 mutasjoner. **Metode:** De inkluderte studiene ble funnet i databasene PubMed, Google Scholar og Scopus i tidsrommet 05.02.21 til 04.03.21. Studiene måtte være skrevet på engelsk og være en fagfellevurdert originalartikkel. Første steg i seleksjonsprosessen innebar å lese titler og abstrakt. **Resultat:** Fire av studiene viste at økt fysisk aktivitet var relatert til redusert risiko for brystkreft, mens to studier viste ingen signifikant assosiasjon. Tre av studiene fant en invers assosiasjon blant bærere av BRCA1/2 mutasjoner, mens en studie kom ikke til den samme konklusjonen. **Konklusjon:** Det er vist en invers assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for utvikling av brystkreft for både kvinner med og uten BRCA1/2 mutasjoner, men det kreves mer forskning på effekten for BRCA1/2 mutasjonsbærere.

Abstract

Purpose: Breast cancer is the most common form of cancer among women worldwide. Although more people survive breast cancer, it is important to identify factors that can contribute to reduced risk and better prevention of breast cancer. Physical activity can be such a factor. In this study we will investigate whether physical activity can reduce the risk of breast cancer in women, and if it also affects the risk for carriers of BRCA1/2 mutations. **Methods:** The included studies were found in the databases PubMed, Google Scholar and Scopus in the time period 05.02.21 to 04.03.21. The studies had to be a peer-reviewed original article written in English. The first step in the selection process involved reading titles and abstracts. **Results:** Four studies showed that increased physical activity was related to a reduced risk of breast cancer. Two studies could not establish a significant association. Three studies found an inverse association among BRCA1/2 mutation carriers, while one study did not reach the same conclusion. **Conclusion:** An inverse association between physical activity and reduced risk of developing breast cancer has been shown for both women with and without BRCA1/2 mutations, but more research is needed on the effect for BRCA1/2 mutation carriers.

Keywords: BRCA1/2 mutations · Breast cancer · Physical activity · Prevention

1. Introduksjon

Blant norske kvinner er brystkreft den hyppigste kreftformen og rammet 3726 kvinner i 2019, av disse døde 598 kvinner (1). På verdensbasis ble litt over to millioner kvinner diagnostisert med brystkreft i 2020, og omtrent 700 000 døde (2). Livstidsrisikoen for utvikling av brystkreft blant norske kvinner var 9% i 2019. Dette indikerer at én av elleve norske kvinner vil bli diagnostisert med brystkreft før fylte 75 år (3). Det er en livstruende og utbredt kreftform, men det finnes god behandling dersom diagnosen blir satt tidlig i forløpet. Hvis diagnosen blir oppdaget i stadium 1, lever nesten alle pasientene etter fem år. Dersom diagnosen blir oppdaget i et sent stadium, når sykdommen har spredd seg til andre organer, er det kun 34% som lever etter fem år (1). Ser man på disse tallene kan det være hensiktsmessig å identifisere ulike faktorer som kan bidra til å forebygge utviklingen av brystkreft.

Forskning viser at kvinner som har forhøyede nivåer av kjønns-hormonene østrogen og androgen har en økt risiko for å utvikle brystkreft. Det er flere faktorer som kan påvirke eller endre hormonell status, som for eksempel alder ved første fødsel, alder ved menarke, amming, alder ved menopause og hormonbehandling ved menopause. Sen menarke og tidlig menopause minsker risikoen for å utvikle brystkreft siden eksponeringen for kjønns-hormoner gjennom livet blir redusert. Tidlig alder ved første fødsel kan redusere sannsynligheten for tumorinitiering og dermed minske risikoen for utvikling av brystkreft (4). Amming reduserer brystvevets følsomhet for kreftfremkallende effekter som østrogen, i tillegg til å redusere livstidseksponeringen for den mitogene effekten av østrogen ved å hemme egg-løsning (5). Forskning viser at fysisk aktivitet kan redusere produksjonen av de nevnte kjønns-hormonene, og kan dermed være en aktuell modifiserbar faktor som kan spille en rolle for utviklingen av brystkreft (6).

Fysisk aktivitet blir av Verdens helseorganisasjon (WHO) definert som enhver kroppslig bevegelse produsert av skjelettmuskulatur som krever energiforbruk (7). Dette kan være alt fra fritidsaktiviteter, systematisk trening og hverdagslige gjøremål. Ifølge WHO er fysisk inaktivitet den fjerde ledende risikofaktoren for global dødelighet, og en økning i aktivitetsnivå vil derfor være fordelaktig (8). Forskning viser at fysisk aktivitet gir en rekke helsegevinster, blant annet primær og sekundærforebygging av flere kroniske sykdommer som hjerte- og karsykdommer, diabetes type 2, hypertensjon, fedme og for tidlig død (9).

Faktorer som arveanlegg eller andre familiære forhold kan spille inn på risikoen for å utvikle brystkreft. Det er identifisert hundrevis av ulike mutasjoner, og de skaper funksjonelle mangler som forstyrrer DNA-reparasjon og forårsaker uregelmessigheter i DNA-syntesen. BRCA1 og BRCA2 (Breast Cancer Suppressor Gene) er tumorundertrykkende gener alle mennesker har, og disse har en funksjon i DNA-reparasjonsprosesser. Disse genene er sterkt relatert til brystkreft, men det er først ved mutasjoner i et av disse arveanleggene at risikoen for kreft øker. Medlemmer av familier med BRCA-mutasjoner har økt risiko for at brystkreft kan oppstå i alle aldre (10). Mutasjoner i BRCA1 og BRCA2 genene er signifikant assosiert med utviklingen av brystkreft innen fylte 70 år (11). Livstidsrisikoen for å utvikle brystkreft hos BRCA1/2 mutasjonsbærere er estimert til å variere mellom 30% til 80% (12). Det er uvisst om modifierbare risikofaktorer, eksempelvis fysisk aktivitet, også kan påvirke sykdomsrisiko for bærere av BRCA1/2 mutasjoner. Det kan tenkes at fysisk aktivitet i mindre grad påvirker utviklingen av de sterkt arvelige brystkreftsykdommene siden det ligger en genmutasjon bak, men det er ikke alle med BRCA1/2 mutasjoner som får brystkreft. Dette kan muligens forklares av miljø og livsstilsfaktorer.

På bakgrunn av dette ønsker vi i denne litteraturgjennomgangen å undersøke om fysisk aktivitet kan redusere risikoen for brystkreft hos kvinner. I tillegg vil vi undersøke om fysisk aktivitet også kan påvirke risikoen for bærere av BRCA1 og BRCA2 mutasjoner.

2. Metode

Litteratursøket ble utført i tidsrommet 05.02.21 til 04.03.21, og databasene som ble brukt var PubMed, Google Scholar og Scopus. Søkeordene var: “physical activity breast cancer prevention BRCA” som ga 20 søketreff, “physical activity (or exercise), prevent, breast cancer, BRCA1, BRCA2” som resulterte i 12 søketreff, “physical activity and breast cancer reduced risk” som ga 1 480 000 søketreff, og “physical activity prevention breast cancer” som endte med 8977 søketreff. Søkeordene ble brukt i kombinasjon med “AND”. Ved gjennomgangen av søkene som resulterte i flest søketreff ble titlenes relevans avgjørende for seleksjonen. Vi brukte også referanselisten til aktuelle studier for å finne eventuelle studier som ikke kom frem i søket. Første steg i seleksjonsprosessen var å lese titler og abstrakt. Vi hadde følgende inklusjonskriterier: alle studiene skulle være fagfellevurderte originalartikler og være skrevet på engelsk. Eksklusjonskriteriene var tverrsnittstudier og studier som ikke rapporterte sammenhenger mellom fysisk aktivitet og brystkreftrisiko.

3. Resultat

Litteratursøket resulterte i ni artikler. Resultatene fra disse er oppsummert i Tabell 1. Tre av studiene var case-control studier, og de resterende seks studiene var kohortstudier. Majoriteten av studiene studerte risiko for generell brystkreft, mens noen studier rettet seg spesifikt mot BRCA1/2 mutasjoner. Under Tabell 1 vil resultatene fra hver studie bli beskrevet mer detaljert.

Tabell 1 Deskriptiv oversikt over originalartikler

Førsteforfatter, år, land/stat	Studiedesign	Antall deltakere	Varighet	Type fysisk aktivitet	Resultat
Pijpe, Anouk, 2009, Nederland (12)	Retrospektiv kohortstudie	n=725	Ukjent	Deltakelse i sport som ble utført i minst seks måneder i én time per uke gjennom livet. Type sport, antall timer per uke, alder den ble praktisert i og MET (Metabolsk Ekvivalent) ble rapportert for å undersøke intensitet.	Fysisk aktivitet (FA) reduserte risikoen for brystkreft hos BRCA1/2 bærere (Hazard Ratio (HR) = 0,5; 95% konfidensintervall (KI) = 0,36 - 0,95).
Grill, Sabine, 2017, Tyskland (19)	Kohortstudie	n=68	Ukjent	Tid brukt på ulike aktiviteter i hverdagen gjennom livet. Deltakerne ble bedt om å sammenligne sitt aktivitetsmønster med aldersgrupper (klart mindre aktive/litt mindre aktive/samme aktivitetsnivå/klart mer aktive enn andre kvinner i alderen 10-19, 20 – 29, 30–39, 40–49, 50–59 og 60–69).	Høyere FA i ungdomsårene viste signifikant lavere prevalens for brystkreft (P = 0,0019).
Thune, Inger, 1997, Norge (13)	Kohortstudie	n=25 624	13,7 år	Selvrapportert FA i fritiden og i arbeidstiden fra året før i kategoriene 1-4, der 1 er stillesittende og 4 er kraftig FA. To identiske vurderinger av fritidsaktivitet ble gjort med et intervall på tre til fem år, og resultatene ble kombinert for alle gruppene.	Høy fritidsaktivitet var assosiert med redusert risiko for brystkreft (relativ risiko (RR) = 0,63; 95% KI = 0,42 - 0,95).
Rockhill, Beverly, 1998, England (17)	Prospektiv kohortstudie	n=116 671	6 år	Kvinner ble spurt "Hvor ofte deltok du i anstrengende fysisk aktivitet minst to ganger i uken mens du var i videregående skole og mellom 18 og 22 år?". Rapporterte også antall timer per uke de for tiden brukte i fritidsaktiviteter.	Ingen assosiasjon (RR = 1,1; 95% KI = 0,8 - 1,6).
Kehm, Rebecca D., 2019, USA, Canada, Australia og New	Prospektiv kohortstudie	n=15 550	20 år	Kvinnene rapporterte om gj.snittlig timer per uke med moderat og anstrengende fritidsaktivitet de siste tre årene og i ungdomsårene (12–17 år). Konverterte	FA reduserte risikoen for brystkreft for kvinner (HR = 0,80; 95% KI = 0,68 - 0,93), og for bærere av

Zealand (14)				timer per uke med moderat og anstrengende fritidsaktivitet til totale MET per uke.	BRCA1 (HR = 0,71; 95% KI = 0,44 - 1,14) og BRCA2 mutasjoner (HR= 0,41; 95% KI = 0,20 - 0,83).
Lope, Virginia, 2017. Spania (15)	Case-control studie	n=698	Ukjent	Fritidsaktivitet i løpet av det siste året ble kvantifisert i MET-t/uke og kategorisert i aktiviteter med moderat (3,0-5,9 MET) og kraftig (> 6 MET) intensitet.	Fysisk inaktive kvinner hadde 71% økt risiko for brystkreft (P = 0,001).
Stahr, Shelbie D., 1994. USA (18)	Kohortstudie	n=21 665	11 år	Nivåer av FA ble kategorisert i spørreundersøkelse som "kraftig", "moderat", "gå" og "sittende" og analysert basert på en beregning av totalt ukentlig minutter. I tillegg ble den totale mengden FA beregnet av kumulative ukentlige minutter, og det ble utført en vurdering av MET.	Begrenset assosiasjon for premenopausale kvinner (odds ratio (OR) = 0,89; 95% KI = 0,50 – 1,57). Ingen signifikant sammenheng for postmenopausale kvinner (OR = 0,92; 95% KI = 0,64 - 1,32).
Bernstein, Leslie R., 1994. USA (16)	Case-control studie	n=1090	6 år	Regelmessig deltakelse i fysiske treningsaktiviteter gjennom livet. Gj.snittlig antall timer FA per uke fra menarke til ett år før pasientens diagnose.	For kvinner med minst 3,8 timers gjennomsnittlig treningsaktivitet per uke var OR for brystkreft sammenlignet med inaktive kvinner 0,42 (95% KI = 0,27 - 0,64).
Nkondjock, André, 2006. Canada (20)	Case-control studie	n=250	Ukjent	Hvilke årstider, hvor ofte, og gj.snittlig varighet per økt de deltok i ulike typer FA i Canada to år før diagnosen. Kategorisert som "aldri", "mindre enn 1 gang per måned", "1-3 ganger i måneden", "1-2 ganger i uken" og "3-6 ganger per uke eller hver dag". Intensitet ble kategorisert som "moderat" eller "kraftig". Samlet FA ble kvantifisert for MET.	Ingen tydelig assosiasjon mellom BRCA1/2-relatert brystkreftrisiko og FA (OR = 0,88; 95% KI = 0,35 - 2,22; (P for trend = 0,91)).

Fire av de inkluderte studiene viste en invers assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for utvikling av brystkreft, og blant dem var det to kohortstudier. Resultatene fra **Thune et al. (13)** sin studie viste at høyt nivå av fysisk aktivitet på fritiden var assosiert med redusert risiko for brystkreft etter justeringer for alder, kroppsmasseindeks, høyde, paritet og bostedsfylke (RR = 0,63; 95% KI = 0,40 - 0,95) blant kvinner som trente regelmessig, sammenlignet med stillesittende kvinner (P for trend = 0,04). Ved regelmessig trening var risikoen redusert i større grad hos kvinner før menopause enn hos kvinner etter menopause, og i større grad hos kvinner som var <45 år ved inngangen til studiet (RR = 0,38; 95% KI = 0,19 - 0,79; (P for trend = 0,01)) enn hos kvinner >45 år (RR = 0,84; 95% KI = 0,51 - 1,39; (P for trend = 0,54)). Risikoen ble også redusert med høyere aktivitetsnivå på jobben, og igjen var det en mer uttalt effekt blant premenopausale enn postmenopausale kvinner. **Kehm et al. (14)** utførte en tilsvarende studie som fant at baseline rekreasjonsnivå for fysisk aktivitet i de fire høyeste kvintilene (kvintiler av aldersjusterte totale METs per uke) sammenlignet med den laveste kvintilen var assosiert med en 20% lavere risiko for utvikling av brystkreft (HR = 0,80; 95% KI = 0,68 - 0,93). Ingen generell sammenheng ble funnet for ungdoms rekreasjonsnivå av fysisk aktivitet.

De to andre studiene som viste en invers sammenheng var case-control studier. **Lope et al. (15)** sin studie viste at premenopausal brystkreftrisiko ble redusert med 5% (P = 0,007) for hver 6 MET-t/uke økning i energiforbruket. For postmenopausale kvinner måtte derimot mer intensiv trening til for å observere reduksjon i risiko. Fysisk inaktive kvinner hadde en 71% økt risiko sammenlignet med de som oppfylte den internasjonale anbefalingen (P = 0,001). Til slutt hadde kvinner som var inaktive i løpet av året før, uavhengig av den totale fysiske aktiviteten som ble rapportert i tidligere perioder, en økt risiko sammenlignet med alltid aktive kvinner. **Bernstein et al. (16)** fant at gjennomsnittlig antall timer brukt i fysisk aktivitet per uke fra menarke til ett år før pasientens diagnose var signifikant relatert til redusert brystkreftrisiko (P for trend <,0001). Resultatene viste også at for kvinner som hadde minst 3,8 timers gjennomsnittlig treningsaktivitet per uke i tidsperioden var OR for brystkreft 0,42 (95% KI = 0,27 - 0,64) sammenlignet med inaktive kvinner.

To kohortstudier viste ingen signifikant assosiasjon. **Rockhill et al. (17)** fant at kvinner som var mer aktive i slutten av ungdomsårene ikke hadde redusert risiko for brystkreft sammenlignet med mindre aktive kvinner. For de kvinnene som rapporterte å ha anstrengt seg minst to ganger per uke i 10–12 måneder per år i slutten av ungdomsårene var RR av kreft,

sammenlignet med kvinner som ikke utførte et like høyt nivå av fysisk aktivitet, 1,1 (95% KI = 0,8– 1,6). Tilsvarende var høyere nivåer av nylig utført fritidsaktivitet ikke assosiert med redusert risiko for brystkreft (RR for 7 timer aktivitet/uke i forhold til <1 time/uke = 1,1; 95% KI = 0,8 - 1,5). Blant forsøkspersonene i studiet til **Stahr et al. (18)** ble det funnet begrensede sammenhenger mellom fysisk aktivitet og risiko for brystkreft hos premenopausale kvinner. Det ble observert inverse assosiasjoner mellom økt gangtid (OR = 0,63; 95% KI = 0,36 - 1,11 og OR = 0,47; 95% KI = 0,26 - 0,83) og total ukentlig fysisk aktivitet (OR = 0,89; 95% KI = 0,50 – 1,57 og OR = 0,52; 95% KI = 0,30 – 0,90) og brystkreft. Det ble ikke rapportert en signifikant sammenheng mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft for noen av de ulike kategoriene for postmenopausale kvinner. En minimal reduksjon i risiko ble observert for de som gjennomførte >3,4 - 11,2 timer/uke og >11,2 timer/uke med ukentlig fysisk aktivitet (OR = 0,92; 95% KI = 0,64 - 1,32 og OR = 0,93; 95% KI = 0,65 - 1,35; (P for trend = 0,72)).

Tre av de inkluderte studiene var kohortstudier og viste en invers assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for utvikling av brystkreft blant BRCA1/2 mutasjonsbærere. Studiet gjennomført av **Pijpe et al. (12)** viste at et middels til lavt intensitetsnivå og varighet (11,0 - 22,7 gj.snittlig MET-timer/uke i gj.snitt over en levetid) blant kvinner som hadde deltatt i sport reduserte risikoen for brystkreft (HR = 0,59; 95% KI = 0,36 - 0,95); ingen dose-respons trend ble observert. Blant kvinner som var aktive i sport før fylte 30 år viste gjennomsnittlige MET-timer/uke den sterkeste inverse sammenhengen av alle aktivitetsmål (HR (middels versus lavt) = 0,60; 95% KI = 0,38 - 0,96; HR (høyt versus lavt) = 0,58; 95% KI = 0,35 - 0,94; (P for trend = 0,053)). Å delta i sportsaktivitet etter 30 år var også inverst forbundet med risiko for brystkreft (HR = 0,63; 95% KI = 0,44 - 0,91). **Grill et al. (19)** fant at studiedeltakere som indikerer en høyere fysisk aktivitet i løpet av ungdomsårene hadde en signifikant lavere kreft prevalens (P = 0,019). Resultatene viser at nesten 50% av de som fikk kreft var inaktive i alderen 10-19 år, og blant studiedeltakerne som ikke fikk kreft var nesten 80% aktive i den samme perioden. Studiet til **Kehm et al. (14)** fant at fysisk aktivitet ble assosiert med en 30% lavere risiko for bærere av BRCA1 mutasjoner (HR = 0,71; 95% KI = 0,44 - 1,14), og en 60% lavere risiko for bærere av BRCA2 mutasjoner (HR = 0,41; 95% KI = 0,20 - 0,83). **Nkondjock et al. (20)** sin case-control studie rapporterte ingen assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for utvikling av brystkreft for verken kategorien moderat aktivitet eller kraftig aktivitet. Det samme funnet ble gjort for studiedeltakere som

var aktive $\leq 35,2$ og $> 17,4$ MET-timer/uke (OR = 0,88; 95% KI = 0,35 - 2,22; (P for trend = 0,91)).

4. Diskusjon

Formålet med denne litteraturstudien var å undersøke om fysisk aktivitet kan redusere risikoen for brystkreft hos kvinner. I tillegg skulle vi undersøke om fysisk aktivitet også påvirker risikoen for brystkreft hos bærere av BRCA1/2 mutasjoner. Fire av studiene viser en invers assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft. Samlet sett viser disse studiene at risikoen for brystkreft reduseres med 20% til 70% blant de mest aktive, sammenlignet med inaktive kvinner. Dersom dette reflekterer sanne årsakssammenhenger kan det bety en betydelig reduksjon av brystkrefttilfeller hvis alle kvinner ble fysisk aktive. Dette indikerer et potensial for forebygging, altså en tilskrivbar risiko. Derimot er det to studier som ikke fant en signifikant assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft. Fire av studiene undersøkte sammenhengen mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft for bærere av BRCA1/2 mutasjoner. Tre av disse studiene viste en invers sammenheng, mens det var én studie som ikke fant en tydelig assosiasjon mellom BRCA1/2-relatert brystkreftrisiko og fysisk aktivitet. Hovedresultatene fra studiene viser en signifikant assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for utvikling av brystkreft, for både kvinner med og uten BRCA1/2 mutasjoner.

De inkluderte studiene har ulike svakheter som kan påvirke resultatene. Alle studiene, med unntak av Bernstein et al. (16) som bruker personlig intervju, benytter seg av spørreskjema ved innsamling av informasjon. Denne selvrappoteringsmetoden er et subjektivt mål, og dermed kan det forekomme både underestimering og overestimering. Deltakerne kan påvirkes av det sosiale ønsket om å rapportere en spesiell atferd, og har en tendens til å overrapportere fysisk aktivitet og underrapportere stillesittende tid. I tillegg kan validiteten påvirkes negativt siden spørreskjema ikke nødvendigvis er den mest hensiktsmessige målemetoden for estimering av det reelle fysiske aktivitetsnivået. Generelt ser spørreskjemaer ut til å være mindre sensitive og følsomme for endringer i aktivitetsmønster enn for eksempel mer objektive måleinstrumenter som akselerometer. Spørreskjemaer varierer i blant annet hvor detaljert de er utformet, periode som er undersøkt, type spørsmål og kategorisering. Noen studier undersøker bare om man er aktiv eller inaktiv, mens andre ser for eksempel på MET/min aktivitet per uke. Problemer oppstår ved forskjellige individuelle oppfatninger av en gitt

absolutt eller relativ intensitet, og ulike oppfatninger av MET-verdier som tilsvarer kraftig, moderat og lett aktivitet (21).

Unøyaktighetene ved spørreskjemaer vil gjøre det vanskelig å vise en sammenheng. Når det da blir funnet effekt av fysisk aktivitet på brystkreftisiko, kan det tenkes at denne effekten er sterkere i realiteten dersom fysisk aktivitet hadde vært målt bedre. Dette gjelder særlig for prospektive studier der rapporteringen av fysisk aktivitet ikke kan være påvirket av om de får brystkreft i fremtiden eller ikke. Et mulig unntak er ved forskningen på bærere av BRCA1/2 mutasjoner, ettersom kvinnene kan være klar over at de har denne mutasjonen når de rapporterer om aktivitet. De kan dermed svare systematisk annerledes enn de som ikke er bærere av BRCA1/2 mutasjoner.

Kompleksiteten til spørreskjemaene er også en faktor som kan påvirke resultatene. Dersom skjemaene har for kompliserte spørsmål og lang gjennomføringstid, kan subjektene miste fokus og svare unøyaktig. Spørreskjema kan også påvirkes betydelig av kulturelle faktorer siden innholdet i rapportert fysisk aktivitet kan variere ut fra måten en tolker og svarer på spørsmålene. Muligheten for å være fysisk aktiv varierer mellom ulike land, folk og kulturer, og sosioøkonomiske utfordringer kan dermed være en påvirkende faktor for at mange ikke har tid eller overskudd til å være fysisk aktive i hverdagen. De inkluderte studiene er utarbeidet i ulike land så en slik kulturell skjevhet kan være en påvirkende faktor i denne litteraturstudien. Flere av studiene er også case-control studier, noe som innebærer at subjektene må huske langt tilbake i tid. Dette kan forårsake recall bias, som er en differensiell informasjonsfeil. Det er tre inkluderte studier (13, 15, 18) som ikke undersøker deltakernes aktivitetsnivå lenger tilbake i tid enn ett år før spørreundersøkelsen. Dette kan medføre mer nøyaktighet i resultatene grunnet mindre sannsynlighet for recall bias. Reliabiliteten avtar med lengden på tilbakekallingsperioden. På den andre siden er spørreskjema en kostnads- og tidseffektiv målemetode som samler inn store mengder data, og kan lettere nå ut til en større populasjon (22).

Studiet til Pijpe et al. (12) rapporterte en invers assosiasjon for fysisk aktivitet og utvikling av brystkreft, og tar for seg deltakelse i sport som ble utført i minst seks måneder i én time per uke gjennom livet. Det kan være enklere for deltakerne å huske tilbake til deltakelse i en spesifikk sport enn å huske faktisk tid brukt på generell fysisk aktivitet tidligere i livet. Dermed kan spørreundersøkelsene som ser på fysisk aktivitet ha en økt sannsynlighet for

recall bias sammenlignet med Pijpe et al. (12) sin studie som tar for seg spesifikt sport. Det kan imidlertid være en ulempe å være så spesifikk i spørreskjemaet da det ikke er gitt at alle har deltatt i sport, og flere av deltakerne kan risikere å ikke kunne oppgi sitt fullstendige aktivitetsnivå. Thune et al. (13) rapporterte en invers assosiasjon for fysisk aktivitet og utvikling av brystkreft, og er den eneste inkluderte studien som tar for seg yrkes-aktivitetsnivå i tillegg til generell aktivitet. Et stort antall mennesker er aktive i arbeidshverdagen sin, noe som vil spille inn på deres daglige aktivitetsnivå. En slik arbeidshverdag kan for eksempel inneholde tunge løft, høy intensitet og mye gange. Da dette er den eneste studien som tar for seg yrkesaktivitet, kan de resterende studiene ha underestimert deltakernes faktiske aktivitetsnivå i hverdagen. Den rapporterte sammenhengen kan dermed både være svakere og sterkere i realiteten.

Det er et relativt stort antall deltakere i de inkluderte studiene, noe som øker sjansen for mer presise resultater og at resultatet er overførbart til resten av den kvinnelige befolkningen. Et stort antall deltakere vil også minimere sjansen for at tilfeldige feil påvirker resultatet. Flere av studiene er prospektive, og har en oppfølgingstid som strekker seg over flere år. Dette gir et stort tidsrom der forskerne kan fange opp en rekke faktorer som kan påvirke resultatet. Dette er særlig positivt i kreftsammenheng, både for å få nok krefttilfeller, men også fordi virkningen av fysisk aktivitet kan skje i en tidlig fase av kreftutviklingen slik at det krever mange år før sykdommen diagnostiseres. Et annet positivt aspekt ved de utvalgte studiene er at de også går langt tilbake i tid og ser på det fysiske aktivitetsnivået i ung alder. Dette skaper et bredt informasjonsgrunnlag for vurdering av effekten.

Forskning viser at det er flere modifierbare faktorer som kan påvirke utviklingen av brystkreft, som for eksempel vekt, fedme, amming og alkoholforbruk. Slike modifierbare faktorer kan fungere som konfundere for resultatene dersom de også påvirker hvor fysisk aktiv man er. Flere av faktorene blir justert for, men det kan likevel eksistere visse konfundere som ikke er blitt justert for i alle studiene (22). Fysisk aktive personer kan ofte være sunnere på andre måter, eksempelvis gjennom ernæring og søvn, og dette kan være med på å gi lavere risiko for brystkreft dersom man ikke klarer å kontrollere godt nok for disse konfunderende variablene. Det er også flere ikke-modifierbare faktorer som kan fungere som konfundere, og det er for eksempel alder ved menarke og alder ved menopause. Som nevnt tidligere kan sen menarke og tidlig menopause redusere eksponeringen for kjønns hormoner gjennom livet, og dermed påvirke risikoen for brystkreft. Tre av studiene observerte en forskjell mellom

premenopausale og postmenopausale kvinner med tanke på effekten av fysisk aktivitet. Thune et al. og Lope et al. (13, 15) rapporterte størst effekt av fysisk aktivitet på reduksjon av risiko for brystkreft hos premenopausale kvinner. Imidlertid kunne Lope et al. (15) vise til at det også er en effekt for postmenopausale kvinner, men det kreves mer intens trening. Stahr et al. (18) rapporterte ingen tydelig sammenheng mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft hos postmenopausale kvinner. Alder ved første fødsel er en konfunder som i utgangspunktet er modifiserbar, men kan være vanskelig å kontrollere. Som nevnt tidligere er dette en faktor som kan redusere risikoen for utvikling av brystkreft dersom den første fødselen skjer ved tidlig alder. Likevel kan det å få barn i ung alder medføre vanskeligheter med å utføre fysisk aktivitet på grunn av redusert tilgjengelig tid og energi. I tillegg vil det sannsynligvis forekomme en vektøkning ved graviditeten, og det kan bli tyngre å utføre fysisk aktivitet.

Regelmessig moderat intensitet eller mer intensiv fysisk aktivitet har vist seg å være forbundet med en redusert risiko for utvikling av brystkreft (6). Den beskyttende effekten av trening på risikoen for brystkreft hos kvinnene som ble studert, antyder at fysisk aktivitet kan være en modifiserbar livsstil karakteristikk som kan redusere en kvinnes livstidsrisiko for utvikling av brystkreft (16). Fire av de inkluderte studiene (12, 14, 19, 20) undersøkte sammenhengen mellom fysisk aktivitet og reduksjon av brystkreftrisiko hos bærere av BRCA1/2 mutasjoner. Det er dermed relativt lite forskning på dette temaet, noe som reflekteres i antall studier som er blitt inkludert i denne litteraturstudien. Det er tre studier som rapporterer en invers assosiasjon (12, 14, 19), mens studien til Nkondjock et al. (20) rapporterer ingen assosiasjon. Selv om resultatene fra disse studiene ikke er helt konsistente, så indikerer det fortsatt at det kan være en betydningsfull sammenheng. Imidlertid trengs det mer forskning for å fastslå om fysisk aktivitet faktisk kan redusere risikoen for brystkreft hos bærere av BRCA1/2 mutasjoner.

Forskning viser at det er flere biologiske mekanismer som kobler fysisk aktivitet og utviklingen av brystkreft, deriblant langvarig regulering av forskjellige sirkulasjonsfaktorer som kjønnshormoner, metabolske hormoner, inflammatoriske faktorer og adipokiner. Økte nivåer av kjønnshormonene østrogen og androgen er relatert til risikoen for utviklingen av brystkreft, og hos premenopausale kvinner har fysisk aktivitet en invers korrelasjon med kjønnshormonene østradiol og testosteronnivå. Hos postmenopausale kvinner produseres kjønnshormonene primært i fettvevet, og fysisk aktivitet er assosiert med redusert østron og

østradiol-nivå etter justering for KMI (kroppsmasseindeks). Triglyserider fortrenger østradiol fra dens tette binding til kjønnshormonbindende globulin, som finnes i lave nivåer hos overvektige kvinner, og dermed øker triglyserider nivåene av fri østradiol (23). Thune et al. (13) viste et lavere serumnivå av triglyserider hos aktive kvinner sammenlignet med stillesittende kvinner, og dermed kan eksponeringen for østrogen være større hos inaktive kvinner. Dette indikerer at vekttap og lavere fettmasse er knyttet til et kontrollert nivå av kjønnshormoner, og dermed lavere risiko for brystkreft.

En annen mulig mekanisme involverer insulinresistens og insulinliknende vekstfaktor (IGF), ettersom disse kan øke risikoen for brystkreft ved å øke nivået av sirkulerende østrogen. Fysisk aktivitet kan redusere insulinivået og insulinresistens, og dermed redusere fastende glukose, total IGF-1 og øke IGF-bindende proteiner. Imidlertid kan de fleste fordelene med treningsindusert modulering være forbundet med vekttap og komorbiditeter, som for eksempel diabetes type 2 og metabolsk syndrom (23). Videre er kreftrelatert inflammasjon et av kjennetegnene ved kreft, og interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) og C-reaktivt protein (CRP) er kjent som biomarkører for systemisk inflammasjon relatert til brystkreft. Forskning har vist at økte nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner og CRP har vært knyttet til økt kreftrisiko. Fysisk aktivitet har en anti-inflammatorisk effekt og reduserer systemisk inflammasjon hos friske individer. Virkningen av fysisk aktivitet på nivåene av IL-6, TNF- α og CRP varierer og har sine begrensninger (23).

Det har også vært spekulert i om adiponektin, leptin, resistin og andre cytokiner som skilles ut fra fettvevet, er involvert i brystkreftrisiko. Leptin stimulerer vekst, migrasjon og invasjon av brystkreft gjennom sin pro-inflammatoriske effekt, mens adiponektin er en anti-inflammatorisk faktor og har en invers assosiasjon med fedme. Forholdet mellom adiponektin og leptin er en avgjørende faktor for effekten av adipokiner på den patologiske prosessen med brystkreft. Signifikante økninger i serum adiponektin-nivåer og reduksjoner i serum leptin-nivåer har blitt observert ved intervensjoner med fysisk aktivitet ved å senke mengden kroppsfett. Derfor kan fysisk aktivitet regulere inflammatoriske cytokiner og adipokiner, men den reduserte risikoen for brystkreft er imidlertid sterkt forbundet med fettmasse og vekttap (23). Studiene til Grill et al. og Nkondjock et al. (19, 20) rapporterer at vektkontroll og vedlikehold av KMI innenfor de anbefalte grensene er en viktig faktor for å redusere risikoen for å utvikle brystkreft hos BRCA1/2 mutasjonsbærere. Dette understreker at vekt og fedme er potensielle konfundere for resultatene. Det kan dermed være reduksjonen i overvekt og

fedme som påvirker ulike prosesser i kroppen og som resulterer i en redusert risiko for utvikling av brystkreft, og ikke nødvendigvis aktiviteten i seg selv (23). De biologiske mekanismene som er nevnt ovenfor støtter litteraturstudiets hovedfunn som indikerer at fysisk aktivitet kan redusere risikoen for utvikling av brystkreft.

Etter gjennomført litteratursøk viste det seg å være lite forskning på effekten av fysisk aktivitet på risikoen for utvikling av brystkreft hos bærere av BRCA1/2 mutasjoner. En årsak til dette kan være tilgjengeligheten av forskningssubjekter. Som regel vil det være nødvendig med en brystkreftdiagnose i nær familie, før man eventuelt får vite at man kan være bærer av BRCA1/2 mutasjoner, og i den anledning få utført gentester. Dermed kan det være utfordrende å få rekruttert spesifikt bærere av disse mutasjonene til ulike forskningsstudier. Fremtidige studier bør spesielt undersøke om det er en optimal tidsperiode, frekvens eller intensitet av fysisk aktivitet, eller om det er et dose-respons forhold, som reduserer risikoen for brystkreft (17). De bør også undersøke om det er reduksjon i overvekt og fedme som er den forebyggende faktoren, og ikke fysisk aktivitet i seg selv.

5. Konklusjon

Det er et klart flertall av de inkluderte studiene som viser en sammenheng mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for brystkreft. Denne sammenhengen kan beskrives av flere biologiske mekanismer, men det er uklart om eksempelvis vektendring er en konfunderende faktor. De inkluderte studiene har også ulike metodiske svakheter som kan spille inn på den rapporterte assosiasjonen. På bakgrunn av dette kan det konkluderes med at det er en signifikant assosiasjon mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for utvikling av brystkreft hos kvinner. Det ble også funnet en invers assosiasjon for BRCA1/2 mutasjonsbærere, men det kan ikke trekkes klare slutninger ettersom det er mangelfull forskning på dette området.

Referanseliste

1. Om brystkreft [Internett]. Rosa sløyfe. [Hentet 3. mars 2021]. Tilgjengelig på:
<https://kreftforeningen.no/rosasloyfe/om-brystkreft/>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, mfl. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internett]. [Hentet 3. mars 2021];0:1-41. Tilgjengelig på:
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660>
3. Cancer in Norway 2019 [Internett]. [Hentet 4. mai 2021]. Tilgjengelig på:
https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
4. Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. Indian J Cancer [Internett]. 10. januar 2014 [Hentet 12. april 2021];51(4):571. Tilgjengelig på:
<https://www.indiancancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2014;volume=51;issue=4;spage=571;epage=576;aulast=Kapil;type=0>
5. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose–Response Meta-Analysis - Mishel Unar-Munguía, Gabriela Torres-Mejía, M. Arantxa Colchero, Teresita González de Cosío, 2017 [Internett]. [Hentet 12. april 2021]. Tilgjengelig på:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0890334416683676>
6. Mechanisms linking physical activity with cancer | Nature Reviews Cancer [Internett]. [Hentet 3. mars 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.nature.com/articles/nrc2325>
7. Physical activity [Internett]. [Hentet 3. mars 2021]. Tilgjengelig på:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
8. Warburton DER, Bredin SSD. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? Can J Cardiol [Internett]. 1. april 2016 [Hentet 3. mars 2021];32(4):495–504. Tilgjengelig på:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X16000647>

9. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 14. mars 2006;174(6):801–9.
10. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, mfl. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* august 2018;23(4):862–6.
11. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;151:1–32.
12. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, Collée JM, Verhoef S, Vasen HFA, mfl. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* februar 2010;120(1):235–44.
13. Physical Activity and the Risk of Breast Cancer | *NEJM* [Internett]. [Hentet 5. februar 2021]. Tilgjengelig på:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199705013361801>
14. Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk | *Cancer Research* [Internett]. [Hentet 12. februar 2021]. Tilgjengelig på: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/1/116>
15. Lope V, Martín M, Castelló A, Casla S, Ruiz A, Baena-Cañada JM, mfl. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. *Gynecol Oncol* [Internett]. 1. mars 2017 [Hentet 3. mars 2021];144(3):577–85. Tilgjengelig på:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009082581631678X>
16. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women [Internett]. [Hentet 15. februar 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0027998945&origin=reflist>
17. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Spiegelman D, mfl. Physical Activity and Breast Cancer Risk in a Cohort of Young Women. *JNCI J Natl*

- Cancer Inst [Internett]. 5. august 1998 [Hentet 5. februar 2021];90(15):1555–1160.
Tilgjengelig på: <https://doi.org/10.1093/jnci/90.15.1155>
18. Stahr SD, Runnells GA, Rogers LJ, McElfish PA, Kadlubar SA, Su LJ. Association between breast cancer risk and leisure physical activity in a rural cohort population. *Transl Cancer Res* [Internett]. juli 2019 [Hentet 15. februar 2021];8(4). Tilgjengelig på: <https://tcr.amegroups.com/article/view/29390>
 19. Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R, Lammert J, Ullrich M, Engel C, mfl. Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Arch Gynecol Obstet*. desember 2017;296(6):1135–44.
 20. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat*. august 2006;98(3):285–94.
 21. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* [Internett]. 1. juni 2003 [Hentet 22. mars 2021];37(3):197–206. Tilgjengelig på: <https://bjsm.bmj.com/content/37/3/197>
 22. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, mfl. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 15. desember 2016;184(12):884–93.
 23. Hong BS, Lee KP. A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer. *Phys Act Nutr*. september 2020;24(3):25–31.