

## 5. Cancer

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for, at fysisk aktivitet/fysisk træning nedsætter både død af alle årsager og cancer-specifik død, hvad angår personer med bryst-, tarm- og prostatakraft. Prækliniske forsøg tyder på en positiv effekt på tværs af forskellige kræfttyper, og i samme størrelsesorden. Derudover har fysisk aktivitet positiv effekt på kondition og på kræft-specifik livskvalitet, herunder træthed og mentalt velbefindende.

Det er vist i dyreeksperimentelle og epidemiologiske studier, at risikoen for at cancer opstår kan mindskes, og i dyreeksperimentelle studier at tumorvæksthastigheden kan sænkes. Der er ikke tegn til at tilstedeværende kræftsvulster kan mindskes ved træning alene. Det er dog vist i randomiseret træningsundersøgelser hos brystkræft patienter, at træning kan føre til at patienterne bedre kan modtage den fulde dosis kemoterapi til tiden, hvilket kan føre til en overlevelsesgevinst. Kræftpatienter skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Der kan ikke gives retningslinjer for valg af træningsform, men progressiv konditionstræning kan med fordel kombineres med styrketræning.

Gruppen af kræftpatienter, der er under behandling, er heterogen og træningen skal derfor individualiseres. Personer med kræft, der har afsluttet behandling, er typisk præget af træthed samt fysisk og evt. psykisk svaghed. Der kan være brug for individualiserede træningsplaner eller supervision for patienter med særlige udfordringer som for eksempel medtaget almentilstand eller betydeligt vægttab.

### Baggrund

Dyreeksperimentelle studier viser, at en fysisk aktiv livsstil reducerer risikoen for mindst 13 forskellige former for cancer (1). I vor del af verden er kræft og hjertekar-sygdomme de vigtigste årsager til præmatur død. Cancer (kræft) er benævnelsen for en gruppe sygdomme domineret af ukontrolleret cellevekst, hvilket resulterer i kompression, invasion og nedbrydning af nærliggende raskt væv. Maligne celler kan føres med blod eller lymfe til perifere organer og give anledning til sekundære kolonier (metastaser). Den tilgrundliggende fælles mekanisme for alle kræftsygdomme er, at det genetiske materiale i en celle ændres (mutation). Dette kan

forårsages af miljøpåvirkninger, fx tobaksrygning, stråling, forurening, infektioner samt evt. ernæring. Mutationer kan medføre, at cellens egenskaber ændres, og at de mekanismer, som kontrollerer cellens livslængde, forstyrres. Dermed kan kræftceller leve uhindret og ukontrolleret.

Symptomerne ved kræft er mangfoldige og afhænger af tumortype og -lokalisering. Fælles for mange kræftformer er imidlertid væggtab, herunder tab af muskelmasse, samt træthed og nedsat fysisk formåen som følge af nedsat kondition og muskelatrofi. Almen sygdomsfølelse, dårlig appetit, krævende behandlingsregimer (operation, kemoterapi, strålebehandling og andet eller kombination heraf) samt vanskelig livssituation medfører fysisk inaktivitet. Følgenvirkninger af kræftsygdommen, samt behandling med bl.a. kirurgi og kemoterapi, kan medføre øget risiko for infektioner og bidrager ofte til fysisk inaktivitet og dermed muskelmassetab og nedsat kondition. Det har været estimeret, at helt op til 1/3 af kræftpatienters dårlige fysiske tilstand kunne tilskrives fysisk inaktivitet (2). Træthed er et symptom, som ikke kun er knyttet til patienter med aktiv eller avanceret kræftsygdom, men som også findes hos radikalt behandlede patienter (3). Tilstanden påvirker patientens livskvalitet, og der har i mange år været øget fokus på betydningen af fysisk aktivitet for kræftpatienters funktion og livskvalitet (4-7).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er moderat evidens for at fysisk aktivitet nedsætter cancerspecifik dødelighed for kræft i bryst (8,9), tarm (10,11) og prostata (12). Der foreligger på nuværende tidspunkt få randomiserede studier med lang opfølgning til vurdering af risiko for recidiv fra brystkræft, og omend der ses en trend til fordel for lavere risiko som følge af deltagelse i træning er resultaterne ikke signifikante (13;14). Det skal bemærkes, at der på nuværende tidspunkt kun er data tilgængelige for de hyppigste kræftformer. Prækliniske studier tyder imidlertid på positiv effekt af fysisk aktivitet på tværs af forskellige kræfttyper, og i samme størrelsesorden (15).

Kræftpatienter, der er fysisk aktive på et niveau, der mindst svarer til de generelle anbefalinger, har en chance for overlevelse, der er næsten fordoblet (8;10;12;16-19).

Prækliniske studier i mus viser endvidere overbevisende, at forskellige modeller for fysisk aktivitet hæmmer tumorvækst, metastasegenerering og vækst samt reducerer tumorincidens (20;21).

Både de eksperimentelle studier og de humane observationsstudier er således lovende, men der er endnu ingen randomiserede, kontrollerede studier, der vurderer træningens effekt på tumorstørrelse eller overlevelse.

### Brystkræft

En metaanalyse fra 2015 vurderer effekten af fysisk aktivitet på tilbagefald og død (9). Analysen inkluderer 22 prospektive kohortestudier. Kvinderne blev fulgt mellem 4,3 og 12,7 år. Der var 123.574 kvinder med brystkræft, 6.898 dødsfald af alle årsager og 5.462 kræft-relaterede dødsfald. Kvinder, der rapporterede, at de havde en livslang fysisk aktiv livsstil før diagnose, havde i sammenligning med kvinder, der rapporterede en livslang fysisk inaktiv livsstil, nedsat risiko for død af alle årsager (HR = 0,82, 95 % CI: 0,70-0,96,  $p < 0,05$ ) og brystkræft-relateret død (HR = 0,73, 95 % CI: 0,54-0,98,  $p < 0,05$ ). Der var også signifikant risikoreduktioner for død af alle årsager og kræft-død, hvis kvinderne rapporterede, at de havde været fysisk aktive i tiden før diagnosen (HR = 0,73, 95 % CI: 0,65-0,82,  $p < 0,001$ ; og HR = 0,84, 95 % CI: 0,73-0,97,  $p < 0,05$ , respektivt) eller havde adapteret en fysisk aktiv livsstil efter diagnosen (HR = 0,52, 95 % CI: 0,43-0,64,  $p < 0,01$ ; og HR = 0,59, 95 % CI: 0,45-0,78,  $p < 0,05$ , respektivt) og hvis de levede op til de generelle anbefalinger for fysisk aktivitet (HR = 0,54, 95 % CI: 0,38-0,76,  $p < 0,01$ ; og HR = 0,67, 95 % CI: 0,50-0,90,  $p < 0,01$ , respektivt). Såvel fysisk aktivitet før og efter diagnose var associeret med reduceret risiko for brystkræftprogression, nye primære tumorer og tilbagefald af tumor (HR = 0,72 95 % CI: 0,56-0,91,  $p < 0,01$ ; og HR = 0,79, 95 % CI: 0,63-0,98,  $p < 0,05$  respektivt).

En metaanalyse fra 2017 viser positiv effekt af fysisk træning på træthed i forbindelse med adjuverende kemoterapi (22). En anden metaanalyse fra 2017 finder, at der er meget beskeden evidens for en positiv effekt af yoga på livskvalitet, træthed og mental sundhed (23).

### Tarmkræft

Der er udført færre studier vedrørende effekt af fysisk aktivitet/fysisk træning på dødelighed ved tarmkræft. En metaanalyse fra 2013 (11) inkluderer syv prospektive kohortestudier. Analysen inkluderer 5.299 patienter for prædiagnose fysisk aktivitet og patienter for postdiagnose fysisk aktivitet. Follow-up perioden er fra 3,8 til 11,9 år. Patienter, som var fysisk aktive før diagnosen, har en RR på 0,75 (95 % CI: 0,65-0,87,  $p < 0,001$ ) for colorektal kræft-specifik mortalitet sammenlignet med patienter, der er fysisk inaktive. Patienter, der udførte stor mængde fysisk aktivitet før diagnose, havde en RR på 0,70 (95 % CI: 0,56-0,87,  $p = 0,002$ ). Patienter, som var fysisk aktive efter diagnosen, havde en RR på 0,74 (95 % CI: 0,58-0,95,  $p = 0,02$ ) for colorektal kræft-specifik dødelighed sammenlignet med fysisk inaktive patienter. Stor mængde fysisk aktivitet efter diagnosen var associeret med en RR på 0,65 (95 % CI: 0,47-0,92,  $p = 0,01$ ). Fysisk aktivitet før og efter diagnose var ligeledes associeret med lav dødelighed af alle årsager.

En metaanalyse fra 2015 rapporterer samme fund og derudover positiv effekt på livskvalitet (3 studier) (24).

### Prostata kræft

Et observationsstudie fra 2011 vurderede effekten af fysisk aktivitet på overlevelse (12). Studiet inkluderede 2.705 mænd diagnosticeret med nonmetastatisk prostatakræft fra 1990 til 2008. Fysisk aktive mænd havde lavere risiko for død af alle årsager ( $P(\text{trend}) < 0,001$ ) og kræft-specifik død ( $P(\text{trend}) = 0,04$ ). Både moderat og hård fysisk aktivitet var associeret med signifikant lavere dødelighed. Mænd, der gik  $> 90$  min. per uge i et normalt til friskt tempo, havde 46 % lavere mortalitet af alle årsager (hazard ratio [HR] 0,54; 95 % CI: 0,41-0,71) sammenlignet med mænd, der motionerede mindre. Mænd, der udførte  $\geq 3$  timer hårdere fysisk aktivitet per uge, havde 49 % lavere risiko for død af alle årsager (HR, 0,51; 95 % CI: 0,36-0,72). For kræft-specifik dødelighed var der en ikke-signifikant invers effekt af større mængder frisk gang, mens mænd, der udførte  $\geq 3$  timer per uge af intense aktiviteter, havde 61 % lavere risiko for kræft-specifik død (HR, 0,39, 95 % CI: 0,18-0,84;  $P = 0,03$ ) sammenlignet med mænd, der udførte mindre end 1 times intense aktiviteter per uge. Konklusivt var der positiv effekt af fysisk aktivitet på død af alle årsager, mens mere intense aktiviteter som cykling, tennis, jogging eller svømning mindst 3 timer om ugen havde en markant effekt på kræft-specifik overlevelse.

Et dansk studie fandt, at et 2-årigt hjemme-træningsprogram havde positiv effekt på PSA- doublingtid, hvilket indikerer, at træningen hæmmede tumorvækst (25).

En metaanalyse fra 2016 (26) inkluderede 16 randomiserede kontrollerede studier med 1574 mænd med prostata kræft i stadie I-IV. Follow-up tid varierede fra 8 uger til 12 mdr. Analysen fandt ikke signifikant effekt på død, men positiv effekt på kræft-specifik livskvalitet, træthed, fitness og muskelstyrke.

En metaanalyse fra 2017 viser positiv effekt af fysisk træning på symptomer i forbindelse med hormonbehandling (anti-testosteron) af personer med prostatakræft (27). 15 studier med 1135 patienter blev inkluderet i analysen. Der var positiv effekt af træning på muskelstyrke, træthed og seksuel funktion. Der var ikke signifikant forskel på aerob træning og styrketræning.

### Generelt

Der er god evidens for, at den fysiske træning af kræftpatienten har en positiv effekt på kondition, muskelstyrke og det psykiske velbefindende i videste forstand (28-30). En metaanalyse fra 2014 (31) inkluderede 72 randomiserede kontrollerede studier og konkluderede, at fysisk aktivitet reducerede træthed og depressionssymptomer samt forbedrede søvnkvaliteten.

Et dansk studie (32) undersøgte effekten af fysisk træning i grupper i tilgift til konventionel behandling (adjuverende terapi eller behandling for avanceret kræftsyg-

dom). Studiet inkluderede 269 patienter med kræft, heraf 73 mænd i alderen 20 til 65 år, repræsenterende 21 forskellige kræftdiagnoser. Metastaser i hjerne eller knogler ekskluderede patienterne fra træning. Træningen omfattede en kombination af højintens konditionstræning, styrketræning, afslapning og massage 9 timer pr. uge i 6 uger. Denne intervention gav reduceret træthed, øget vitalitet, forbedret aerob kapacitet, muskelstyrke, fysisk og funktionel aktivitet og emotionelt velvære.

En række studier har vist, at det kan lade sig gøre at træne under kræftbehandling, fx personer, der undergår behandling for testikelkræft (33), brystkræft og tarmkræft (34) og hoved-hals-kræft (35).

### Senfølger

Personer med senfølger til kræftsygdom i form af fx lymfødem, muskel, led og skelet problemer, perifer neuropati og ostomier skal stile mod at være fysisk aktive mindst svarende til de generelle anbefalinger med henblik på at undgå fysisk inaktivitet og dermed multisygdom. De vil ofte have gavn af individualiseret, initialt superviseret fysisk træning (36).

## Mulige mekanismer

Fysisk aktivitet forbedrer konditionen og muskelstyrken, hvilket afhjælper trætheden og øger den fysiske formåen. Det er foreslået, at fysisk aktivitet giver beskyttelse mod kræft ved at reducere kræft risikofaktorer, så som kønshormoner, insulin/IGF og inflammation (37), men denne hypotese er ikke bevist. En nyere hypotese er, at det er den akutte effekt af fysisk aktivitet, der direkte påvirker tumorvækst (38).

Eksperimentelle studier viser, at musklerne frigiver mindst tre myokiner (secernerede proteiner) med direkte anti-kræft effekt (39), og at fysisk aktivitet via adrenalin rekrutterer NK celler til blodet, som under indflydelse af IL-6 finder vej til tumor og inducerer tumorcelledød. På tværs af tumormodeller finder man, at voluntær fysisk aktivitet mindst halverer tumorvolumen (40).

## Kontraindikationer

Patienter i kemoterapi eller strålebehandling med leukocyt-koncentration under  $0,5 \times 10(9)/l$ , hæmoglobin under 6 mmol/l, thrombocyt-koncentration under  $20 \times 10(9)/l$ , og/eller temperatur  $>38^{\circ}C$  bør ikke træne. Patienter med knoglemetastaser bør ikke udføre styrketræning med høj belastning. Ved infektion anbefales træningspause til minimum 1 dags symptomfrihed, hvorefter træningen langsomt genoptages.

## Referenceliste

- 1 Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med* 2016 Jun 1;176(6):816-25.
- 2 Dietz JH. *Rehabilitaion oncology*. New York: Wiley; 1981.
- 3 Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):253-61.
- 4 Thune I. Physical exercise in rehabilitation program for cancer patients? *J Altern Complement Med* 1998;4(2):205-7.
- 5 Courneya KS, Friedenreich CM. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. *Ann Behav Med* 1999;21(2):171-9.
- 6 Courneya KS, Mackey JR, Jones LW. Coping with cancer experience: can physical exercise help? *The Physician and Sportsmedicine* 2000;28:49-73.
- 7 Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 2001 Sep 15;92(6 Suppl):1689-93.
- 8 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005 May 25;293(20):2479-86.
- 9 Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015 May;54(5):635-54.
- 10 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006 Aug 1;24(22):3527-34.
- 11 Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013 Oct 15;133(8):1905-13.
- 12 Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011 Feb;29(6):726-32.
- 13 Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, Dong H, Gelmon K, Friedenreich CM, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Medicine and science in sports and exercise*;46(9):1744-1751. 2014.
- 14 Hayes SC, Steele ML, Spence RR, Gordon L, Battistutta D, Bashford J, et al. Exercise following breast cancer: exploratory survival analyses of two randomised, controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*;167(2):505-514. 2018.
- 15 Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* 2017 Oct 17;(17):10.

- 16 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, Kirkner GJ, Chan AT, Willett W, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009 Dec 14;169(22):2102-8.
- 17 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006 Aug 1;24(22):3535-41.
- 18 Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28(3):753-65.
- 19 Peel JB, Sui X, Matthews CE, Adams SA, Hebert JR, Hardin JW, et al. Cardiorespiratory fitness and digestive cancer mortality: findings from the aerobics center longitudinal study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Apr;18(4):1111-7.
- 20 Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J* 2015 Mar;21(2):111-6.
- 21 Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res* 2016 Jul 15;76(14):4032-50.
- 22 Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017 Apr;32:144-55.
- 23 Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 3;1:CD010802.
- 24 Otto SJ, Korfage IJ, Polinder S, van der Heide A, de VE, Rietjens JA, et al. Association of change in physical activity and body weight with quality of life and mortality in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015 May;23(5):1237-50.
- 25 Hvid T, Lindegaard B, Winding K, Iversen P, Brasso K, Solomon TP, et al. Effect of a 2-year home-based endurance training intervention on physiological function and PSA doubling time in prostate cancer patients. *Cancer Causes Control* 2016 Feb;27(2):165-74.
- 26 Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016 Apr;69(4):693-703.
- 27 Yunfeng G, Weiyang H, Xueyang H, Yilong H, Xin G. Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: An update meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jul;96(27):e7368.
- 28 McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011 Dec;36(6):892-903.

- 29 Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012 Jan;43(1):96-110.
- 30 Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, van BM, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta- analysis. *Psychooncology* 2011 Feb;20(2):115-26.
- 31 Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014 Aug;93(8):675-86.
- 32 Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009 Oct 13;339:b3410.
- 33 Christensen JF, Jones LW, Tolver A, Jorgensen LW, Andersen JL, Adamsen L, et al. Safety and efficacy of resistance training in germ cell cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2014 Jul 8;111(1):8-16.
- 34 Adamsen L, Andersen C, Lillelund C, Bloomquist K, Moller T. Rethinking exercise identity: a qualitative study of physically inactive cancer patients' transforming process while undergoing chemotherapy. *BMJ Open* 2017 Aug 23;7(8):-e016689.
- 35 Lonkvist CK, Vinther A, Zerahn B, Rosenbom E, Deshmukh AS, Hojman P, et al. Progressive resistance training in head and neck cancer patients undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017 Jul;19;2(5):295-306.
- 36 Schwartz AL, de Heer HD, Bea JW. Initiating Exercise Interventions to Promote Wellness in Cancer Patients and Survivors. *Oncology (Williston Park)* 2017 Oct 15;31(10):711-7.
- 37 McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 2008 Mar;8(3):205-11.
- 38 Dethlefsen C, Pedersen KS, Hojman P. Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat* 2017 Apr;162(3):399-408.
- 39 Lucia A, Ramirez M. Muscling In on Cancer. *N Engl J Med* 2016 Sep 1;375(9):892- 4.
- 40 Pedersen L, Idron M, Olofssen GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6- dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism* 2016;23(3):554- 62.