

**FYYSISEN AKTIIVISUUDEN YHTEYS RINTASYÖVÄN
ERILAISTUMISASTEeseen POSTMENOPAUSAALISILLA NAISILLA**

Heini Ketolainen

Gerontologian ja kansanterveyden
pro gradu -tutkielma
Syksy 2015
Terveystieteiden laitos
Jyväskylän yliopisto

TIIVISTELMÄ

Heini Ketolainen (2015). Fyysisen aktiivisuuden yhteys rintasyövän erilaistumisasteeseen postmenopausaalisilla naisilla. Terveystieteiden laitos, Jyväskylän yliopisto, gerontologia ja kansanterveys, pro gradu-tutkielma, 47 s.

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä länsimaissa ja eniten sitä esiintyy yli 60-vuotiailla. Postmenopausaalisien rintasyövän riskiin voidaan vaikuttaa fyysisen aktiivisuuden avulla. Fyysisen aktiivisuuden on aikaisemmissa tutkimuksissa todettu olevan yhteydessä rintasyöpäriskiin siten, että liikuntaa harrastavilla rintasyöpäriski on pienempi kuin vähän liikkuvilla. Tämän työn tarkoituksena oli selvittää, onko fyysinen aktiivisuus yhteydessä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen postmenopausaalisilla naisilla. Lisäksi tutkittiin, mitkä muut tekijät ovat yhteydessä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen.

Tämän poikkileikkaustutkimuksen aineistona on käytetty 12 kuukautta kestäneen satunnaistetun interventiotutkimuksen alkumittausaineistoa. Tutkittavat on jaettu kolmeen ryhmään rintasyövän erilaistumisasteen Nottingham-luokituksen perusteella. Tutkittavilta kysyttiin heidän aiempaa fyysistä aktiivisuuttaan koskevia kysymyksiä. Sekoittavina tekijöinä analyyseissä huomioitiin ikä, paino, pituus, sosioekonominen asema, tupakointi, alkoholinkäyttö, kuukautisten alkamisikä, synnytysten määrä, vaihdevuosien alkamisikä, hormonikorvaushoidon käyttö sekä isän ja äidin kuolinsyyt. Näiden tekijöiden yhteyttä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen analysoitiin SPSS Statistics 22 -ohjelmalla Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla. Rintasyövän erilaistumisasteen vaihtelua selittäviä tekijöitä analysoitiin ordinaalisen logistisen regressioanalyysin avulla.

Nuoruudessa ja aikuisuudessa aiemmin harrastettu fyysinen aktiivisuus ei ollut yhteydessä postmenopausaalisien rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen. Kun tutkittavien ikä, paino, pituus ja sosioekonominen asema oli vakioitu, painon ristitulosuhde oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0.038$) verrattuna rintasyövän erilaistumisastemuuttujan kolmanteen luokkaan. Toisin sanoen lisäksi painossa lisäsi noin 2,4 % todennäköisyyttä sairastaa lievempää rintasyövän muotoa kuin kolmannen luokan syöpää. Kun oli vakioitu lisäksi tupakointi, kuukautisten alkamisikä, synnytysten lukumäärä, vaihdevuosien alkamisikä, hormonikorvaushoidon käyttö sekä isän ja äidin kuolinsyyt, myös alkoholinkäyttö oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä erilaistumisasteeseen. Alkoholia korkeintaan kerran

kuukaudessa käyttävät sairastivat 5.3 (95% CI 1.2-23.4) kertaa todennäköisemmin lievempää rintasyövän muotoa, kuin kolmannen luokan syöpää, kun heitä verrattiin viikoittain alkoholia käyttäviin.

Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että ikävuosien 7-44 aikana harrastettu fyysinen aktiivisuus ei ollut yhteydessä postmenopausaali-iässä ilmenevän rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen. Sen sijaan pieni lisäpaino ja erityisesti vähäinen alkoholinkäyttö näyttivät suojaavan vakavalta rintasyövän muodolta.

Asiasanat: postmenopausaalinen rintasyöpä, fyysinen aktiivisuus, histologinen erilaistumisaste

ABSTRACT

Heini Ketolainen (2015). Association between physical activity and histological grade of breast cancer in postmenopausal women. Department of Health Sciences, University of Jyväskylä, gerontology and public health, master's thesis, 47 p.

Breast cancer is the most common cancer among women in Western countries. It is most common among women over 60 years of age. The risk of postmenopausal breast cancer can be affected by physical activity. It has been found in earlier studies that breast cancer is associated with physical activity and those who are physically active have lower breast cancer risk than those who are sedentary. The objective of this study was to investigate whether physical activity is associated with histologic grade of breast cancer and which factors explain the determination of histologic grade of breast cancer in postmenopausal women.

This cross-sectional study was based on the baseline data of a randomized controlled trial. Breast cancer survivors were divided into three separate groups according to Nottingham histological grade of breast cancer. In this study participants were asked questions concerning physical activity earlier in their life. Potential confounding factors such as age, weight, height, socioeconomic status, smoking, drinking of alcohol, age at menarche, amount of childbirths, age at menopause, use of hormone replacement therapy and cause of death of father's and mother's were taken into account when analysing the data. Associations of the confounding factors with the histologic grade were analysed using the SPSS Statistics Spearman's rank correlation coefficient. Factors explaining determination of histologic grade were analysed with ordinal logistic regression analysis.

Former physical activity was not associated with histological grade of postmenopausal breast cancer. As the age, weight, height and socioeconomic status of the participants were controlled for, the odds ratio of weight was statistically significant ($p=.038$) compared with the category 3 of the histological grade. It means that an extra kilogram of gained weight increases the risk of belonging to a lower category of histologic grade by 2,4 percent. As smoking, drinking of alcohol, age at menarche, amount of childbirths, age at menopause, use of hormone replacement therapy and cause of death of father's and mother's were also controlled for, drinking of alcohol was statistically significantly associated with the histological grade. Those who drank alcohol,

but at most once a month had a 5.3-fold (95% CI 1.2-23.4) risk of belonging to a lower category of histological grade compared to those who drank alcohol at least once a week.

The results of this cross-sectional study indicate that physical activity during seven to 44 years of age is not associated with the histological grade of postmenopausal breast cancer. However, an extra weight seemed to be associated with milder histological breast cancer grade and low alcohol consumption was clearly associated with milder breast cancer type.

Keywords: postmenopausal breast cancer, physical activity, histological grade

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	1
2 RINTASYÖPÄ.....	3
2.1 Vallitsevuus, ilmaantuvuus, ja kuolleisuus	3
2.2 Luokittelu ja ennustetekijät	3
2.3 Rintasyövän riskitekijät	5
3 FYYSINEN AKTIIVISUUS	9
3.1 Fyysinen aktiivisuus ja terveys.....	9
3.2 Fyysinen aktiivisuus ja ikääntyminen	10
3.3 Fyysisen aktiivisuuden biologiset vaikutusmekanismit	11
3.4 Fyysisen aktiivisuuden arviointi.....	13
4 FYYSISEN AKTIIVISUUDEN JA RINTASYÖVÄN VÄLISET YHTEYDET JA VAIKUTUKSET	15
4.1 Fyysinen aktiivisuus rintasyövän ehkäisyssä	15
4.2 Fyysinen aktiivisuus rintasyövän hoidossa ja kuntoutuksessa	17
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	20
6 TUTKIMUSAINIESTO JA –MENETELMÄT	21
6.1 Tutkimusaineisto	21
6.2 Tiedonhankintamenetelmät	23
6.3 Tilastolliset menetelmät.....	24
7 TULOKSET	26
7.1 Tutkimusaineiston tarkastelu	26
7.2 Fyysisen aktiivisuuden yhteys rintasyövän erilaistumisasteeseen	29
8 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	31
LÄHTEET	36

1 JOHDANTO

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpä. Vuonna 2012 maailmassa diagnosoitiin yhteensä noin 1,67 miljoonaa uutta rintasyöpätapausta, joka oli 25 prosenttia kaikista naisten uusista syöpätapauksista. Uusien tapausten ilmaantuminen on suhteellisesti suurinta kehittyneissä maissa (Globocan 2012). Suomen Syöpärekisterin (2014) mukaan rintasyöpä on myös Suomessa naisten yleisin syöpätyyppi. Uusien rintasyöpätapausten määrä alkaa selvästi lisääntyä 40 ikävuoden jälkeen, mutta suurin osa uusista tapauksista ilmenee kuitenkin yli 60-vuotiailla (Suomen Syöpärekisteri 2014). Erilaiset syövät aiheuttavat vuosittain mittavia kustannuksia. Syöpätautien asiantuntijaryhmän (2014) mukaan suurin osa kustannuksista on suoria terveydenhuollon kustannuksia, mutta sairastuneiden poissaolot työstä aiheuttavat myös kustannuksia. Rintasyöpä onkin eturauhassyövän ohella eniten kustannuksia aiheuttava syöpä Suomessa. Rintasyövän ilmaantuvuuden arvioidaan edelleen kasvavan tulevaisuudessa, joten myös rintasyövän kustannukset ovat kasvussa (Syöpätautien asiantuntijaryhmä 2014).

Rintasyöpään sairastumisen riskiin voidaan vaikuttaa erilaisten elämäntapoihin liittyvien tekijöiden avulla. Esimerkiksi alkoholinkäytön on todettu olevan yhteydessä rintasyöpäriskiin (Smith-Warner ym. 1998, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002, Tjonneland ym. 2007). Jo vähäinen alkoholinkäyttö lisää mahdollisesti riskiä (Chen ym. 2011). Joissain tutkimuksissa (Dossus ym. 2013; Gaudet ym. 2013) myös tupakoinnin ennen vaihdevuosisia on todettu olevan yhteydessä rintasyöpäriskiin, mutta tämä on saattanut johtua alkoholinkäytön sekoittavasta vaikutuksesta (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002). Myös painon on todettu olevan yhteydessä postmenopausaalisilla naisilla rintasyöpäriskiin siten, että painon lisääntyessä rintasyöpäriski kasvaa (Van den Brandt 2000; Eliassen 2006; Reeves ym. 2007). Painonhallinnan avulla voidaan siis vaikuttaa rintasyöpäriskiin (Van den Brandt ym. 2000). Painoa voidaan hallita muun muassa fyysisen aktiivisuuden avulla. Fyysisellä aktiivisuudella on myös todettu olevan rintasyöpäriskiä pienentävä vaikutus. Fyysinen aktiivisuus pienentää rintasyöpäriskiä noin 20 prosenttia (Monninkhof ym. 2007; Physical Activity Guidelines Committee 2008, E-15). Terveysliikuntasuosittelun suosittama liikuntamäärä ei kuitenkaan riitä riskin merkittävään vähenemiseen, vaan kohtuutehoista liikuntaa tulisi harrastaa useita tunteja viikossa (Physical

Activity Guidelines for Americans 2008, 13). Optimaalisten terveysvaikutusten aikaansaamiseksi liikunta tulisi aloittaa jo lapsuudessa ja sitä tulisi jatkaa läpi aikuisuuden (Loprinzi ym. 2012).

Tämän pro gradu –tutkielman tarkoituksena on selvittää, onko aikaisempi fyysinen aktiivisuus yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen postmenopausaalisilla naisilla. Fyysisen aktiivisuuden harrastamista on tutkittu ikäryhmittäin 7. ja 44. ikävuoden välillä. Lisäksi tarkoituksena on selvittää, mitkä muut tekijät ovat yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen.

2 RINTASYÖPÄ

2.1 Vallitsevuus, ilmaantuvuus, ja kuolleisuus

Suomen Syöpärekisterin (2014) mukaan Suomessa havaittiin vuonna 2012 noin 4 700 uutta rintasyöpätapausta naisilla. Rintasyöpätapausten osuus kaikista naisten uusista syöpätapauksista vuonna 2012 oli 31,5 prosenttia, ja rintasyöpä oli yleisin naisilla esiintynyt syöpätyyppi. Ilmaantuvuus oli 91,3 tapausta sataatuhatta naista kohti. Verrattaessa uusien rintasyöpätapausten ilmaantumista ikäryhmittäin vuosien 2008–2012 aikana uusien tapausten lukumäärä kasvoi ikäryhmittäin aina 60–64-vuotiaisiin asti, jonka jälkeen ilmaantuvuus alkoi jälleen laskea mitä vanhemmasta ikäryhmästä oli kyse. Ilmaantuvuus painottui kuitenkin vanhempiin ikäryhmiin. Uusista tapauksista noin 15 prosenttia ilmaantui alle 50-vuotiaille, noin 25 prosenttia 50–60-vuotiaille ja 60 prosenttia yli 60-vuotiaille. Vuoden 2013 alussa elossa olleita rintasyöpäpotilaita oli noin 62 000 (Suomen Syöpärekisteri 2014).

Suomen Syöpärekisterin (2014) mukaan Suomessa kuoli vuonna 2012 rintasyövän vuoksi 882 naista, ja rintasyöpä aiheutti noin 16 prosenttia kaikista naisten syöpäkuolemista. Rintasyöpäkuolleisuus on suurinta noin 60 ikävuodesta alkaen. Vuosina 2007–2009 97 prosenttia sairastuneista oli elossa vuoden ja 89 prosenttia viiden vuoden kuluttua sairastumisesta (Suomen Syöpärekisteri 2014). Tilastokeskuksen (2010) mukaan rintasyöpäkuolemien määrä kasvoi 1930-luvulta 1990-luvulle asti, mutta 2000-luvulla kuolleisuuden kasvu alkoi hidastua. Työikäisillä naisilla rintasyöpäkuolleisuus on viime vuosikymmenien aikana vähentynyt viidenneksellä. Seulonnat näyttävät vähentävän kuolleisuutta erityisesti yli 50-vuotiailla naisilla (Tilastokeskus 2010).

2.2 Luokittelu ja ennustetekijät

Leideniuksen ja Joensuun (2013) mukaan yleisimmät rintasyöpätyypit ovat duktaalinen ja lobulaarinen karsinooma. Nämä jakautuvat vielä alatyyppeihin. Noin 70 prosenttia rintasyöivistä on tyyppiltään duktaalisia. Duktaalinen rintasyöpä voi olla invasiivinen, jolloin se tunkeutuu viereiseen kudokseen. Se voi myös olla tiehyen sisäinen, jolloin sitä kutsutaan nimityksellä duktaalinen karsinooma in situ. Infiltoiva eli leviävä lobulaarinen karsinooma on toinen yleisimmistä rintasyöpätyypeistä ja 10–20 prosenttia rintasyöivistä on tätä tyyppiä.

Lobulaarinen karsinooma saa alkunsa rauhaskudoksesta ja se voi olla myös in situ-tyyppiä, jota ei kuitenkaan pidetä varsinaisena syöpänä, vaan syövän vaaratekijänä (Leidenius&Joensuu 2013).

Bensonin (2003) mukaan rintasyöpä voidaan luokitella levinneisyyden mukaan käyttämällä TNM-luokitusta. Luokittelu tapahtuu kliinisten (cTNM) ja patologisten (pTNM) kriteerien perusteella. Luokituksessa arvioidaan primäärikasvaimeen liittyvää levinneisyyttä, mahdollista levinneisyyttä imusolmukkeisiin sekä mahdollisia etäpesäkkeitä (Benson 2003). Kliininen luokittelu tapahtuu ennen hoitoa kliinisen tutkimuksen perusteella ja patologinen luokittelu tapahtuu leikkauksen jälkeen, jolloin on käytettävissä myös leikkauksen avulla saatua tietoa (Heikkinen&Taskinen 1992). Suomessa vuosina 2008–2012 uusista rintasyöivistä noin puolet oli levinneisyydeltään paikallisia ja noin kolmasosa paikallisesti edenneitä syöpiä, jotka kasvavat viereisiin kudoksiin (Suomen Syöpärekisteri 2014).

Elstonin ja Ellisin (1991) mukaan invasiivisesta duktaalista karsinoomasta voidaan määrittää myös erilaistumisaste Nottinghamin histologisen luokituksen mukaan. Tällöin tarkastellaan, kuinka suuri osuus kasvaimesta muodostaa tubuluksia, minkälainen on tumien koko ja muoto kasvainsoluissa sekä minkä verran kasvainsoluissa tapahtuu solunjakautumisia. Nämä seikat pisteytetään yhdestä kolmeen. Pisteet lasketaan yhteen ja syöpä luokitellaan yhteispistemäärän perusteella kolmeen ryhmään eli gradusasteeseen: gradus 1, 2 tai 3. Gradus 1 tarkoittaa hyvin erilaistunutta, gradus 2 kohtalaisesti erilaistunutta ja gradus 3 huonosti erilaistunutta kasvainta. Pieni pistemäärä ja hyvä erilaistuneisuus liittyvät hyvään ennusteeseen (Elston&Ellis 1991). WHO suosittelee käyttämään erilaistumisasteen luokitusta kaikkiin invasiivisiin rintasyöpiin (Adams ym. 2009). Lobulaarinen invasiivinen rintasyöpä voidaan luokitella kuitenkin myös pelkän tumagraduksen perusteella (Rintadiagnostiikan opas 2014). Erilaistumisastetta käytetään monia muitakin syöpätyyppejä arvioitaessa, mutta sen merkitys rintasyövän ennusteen suhteen on erityisen hyvä (Ristimäki ym. 2013). Franssilan (1992) mukaan erilaistumisasteen määrittäminen on kuitenkin subjektiivista eikä sen toistettavuus ole välttämättä hyvä. Eroja voi olla varsinkin eri sairaaloiden välillä (Franssila 1992). Kritiikkiä on esitetty Nottingham-luokituksen soveltuvuudesta lobulaaristen invasiivisten karsinoomien luokitteluun (Bane ym. 2005). Duktaalinen ja lobulaarinen karsinooma eroavat toisistaan morfologisesti ja biologisesti, ja koska lobulaarisessa karsinoomassa ei ole tubulusmuodostusta, tämä osa jää kolmiosaisesta luokituksesta kokonaan arvioimatta (Bane ym. 2005). Käytettäessä Nottingham-luokitusta invasiivisten lobulaaristen rintasyöpien kohdalla, keskeisessä roolissa on tuman

pleomorfian arviointi, joka toisaalta on erilaistumisasteen arvioinnissa heikoiten toistettavissa oleva osa-alue (Adams ym. 2009). Wachtelin ym. (2011) mukaan Nottingham-luokitus merkitsee duktaalisen ja lobulaarisen rintasyövän osalta eri asioita ennusteen suhteen. Näin ollen luokitus ei siis ole täysin vertailukelpoinen duktaalisen ja lobulaarisen syövän välillä (Wachtel ym. 2011).

Syöpäjärjestöjen (2014) mukaan muita ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa estrogeenin sekä keltarauhashormonin reseptorit, joiden esiintyminen parantaa ennustetta. Kasvaimen solujen jakautumisnopeus vaikuttaa ennusteeseen siten, että alhainen jakautumisnopeus viittaa parempaan ennusteeseen. Ennusteeseen vaikuttaa myös Her-2/neu – geeni, joka aktiivisena lisää solunjakautumista. Ikä vaikuttaa ennusteeseen siten, että nuorilla sairaus uusii helpommin. Suuri uusiutumisvaara syövässä on myös silloin, kun kainaloimusolmukkeista löytyy syöpäkudosta tai kasvaimen läpimitta yli 5 cm (Syöpäjärjestöt 2014).

2.3 Rintasyövän riskitekijät

Korkea sukupuolihormonien taso kaksinkertaistaa postmenopausaalisten naisten rintasyöpäriskin postmenopausaalisilla naisilla matalan hormonitason omaaviin verrattuna (The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group 2002). Myös Baglietton ym. (2010) mukaan korkea estrogeenitaso ja matala sukupuolihormoneja sitovan globuliinin taso ovat yhteydessä rintasyövän riskiin postmenopausaalisilla naisilla. Yhteys voimistuu iän lisääntyessä. Androgeenien ja rintasyövän välillä merkitsevää yhteyttä ei tässä tutkimuksessa löytynyt (Baglietto ym. 2010). Hankinsonin ja Eliassenin (2007) mukaan kuitenkin myös korkea testosteronitaso lisää rintasyövän riskiä korkean estrogeenitason lisäksi. Korkea sukupuolihormonitaso postmenopausaalisilla naisilla on myös yhteydessä moniin rintasyövän muihin riskitekijöihin, kuten korkeaan painoindeksiin, runsaaseen tupakointiin sekä alkoholinkäyttöön (The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group 2011). Varhain alkaneet kuukautiset lisäävät rintasyövän riskiä ja ovat yhteydessä muihin rintasyövän riskitekijöihin, kuten syntyneiden lasten lukumäärään ja ikään ensimmäisen synnytyksen aikana. Myös myöhäiset vaihdevuodet lisäävät rintasyövän riskiä. (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2011) Hormonikorvaushoito lisää rintasyövän riskiä ja riski on sitä suurempi, mitä pidempään käyttö on kestänyt. Kohonnut riski kuitenkin pienenee

huomattavasti hormonikorvaushoidon päättymistä seuraavan viiden vuoden kuluessa. (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997)

Lähisuvussa esiintyneet rintasyöpätapaukset lisäävät rintasyöpään sairastumisen riskiä etenkin, jos sukulaisen sairastuminen on tapahtunut ennen 40–60-vuoden ikää (Peto ym. 1999; Dite ym. 2003), ja etenkin, jos toinenkin ensimmäisen asteen sukulainen on sairastunut (Dite ym. 2003). Käytännössä kuitenkin suuri osa naisista, joilla ensimmäisen asteen sukulainen on sairastunut rintasyöpään, ei itse sairastu ja suurimmalla osalla naisista, jotka itse ovat sairastuneet, ei ole sairastuneita lähisukulaisia (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2001). Fordin ym. (1998) mukaan suvuittain esiintyvä rintasyöpä on usein yhteydessä mutaatioihin geneisissä BRCA1 ja BRCA2. Noin 60 prosentissa rintasyöpäsuvuista rintasyöpätapaukset johtuvat edellä mainituista mutaatioista (Ford ym. 1998). Syrjäkosken (2005) tutkimuksessa mutaatioita esiintyi yleisimmin naisilla, joilla oli ollut varhaiseen rintasyöpään sairastuneita sukulaisia. Hänen mukaansa BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatiot eivät kuitenkaan ole kovin yleisiä suomalaisilla rintasyöpäpotilailla. Syrjäkosken tutkimuksessa mutaatioita esiintyi 1,8 prosentilla naispuolisista rintasyöpäpotilaista (Syrjäkoski 2005). BRCA1- ja BRCA2-geenimuutaatioiden roolista suvuittain esiintyvän varhaisen rintasyövän selittäjänä on kuitenkin myös vastakkaisia tutkimustuloksia, sillä Diten ym. (2003) ja Peton ym. (1999) mukaan ainoastaan pieni määrä edellä mainitusta riskistä oli selitettävissä edellä mainituilla mutaatioilla. Diten ym. (2003) mukaan myös muiden geenien mutaatiot voivat selittää suvuittain esiintyvää rintasyöpää.

Painolla on useissa tutkimuksissa todettu olevan yhteys rintasyöpäriskiin. Van den Brandtin ym. (2000) mukaan painoindeksin ja rintasyövän välillä on positiivinen yhteys postmenopausaalisilla naisilla. Myös Reeves ym. (2007) tuli tutkimuksessaan samaan tulokseen painoindeksin ja rintasyöpäriskin positiivisesta yhteydestä postmenopausaalisilla naisilla, jotka eivät ole käyttäneet hormonikorvaushoitoa. Eliassenin ym. (2006) mukaan painonnousu 18 ikävuoden jälkeen on yhteydessä lisääntyneeseen rintasyöpäriskiin, ja painonpudotus vaihdevuosien jälkeen on yhteydessä pienentyneeseen riskiin naisilla, jotka eivät ole käyttäneet hormonikorvaushoitoa. Painonhallinnan avulla on siis mahdollista pienentää rintasyöpäriskiä (Van den Brandt ym. 2000).

Alkoholin on useissa tutkimuksissa (Smith-Warner ym. 1998; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002; Tjonneland ym. 2007) todettu lisäävän rintasyövän

riskiä. Smith-Warnerin ym. (1998) mukaan alkoholinkäyttö on yhteydessä rintasyöpään riippumatta henkilön menopausaaliseen vaiheeseen. 30 gramman alkoholinkulutus päivässä lisäsi invasiivisen rintasyövän riskiä 41 prosenttia verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet alkoholia. Riski pysyi samana alkoholinkäytön lisääntyessä, mutta alkoholinkäytön ylittäessä 60 grammaa päivässä riski oli aavistuksen pienempi kuin edellä. Se oli kuitenkin 31 prosenttia kohonnut verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet alkoholia (Smith-Warner ym. 1998). Alkoholien on laskettu lisäävän rintasyövän suhteellista riskiä 7,1 prosenttia jokaista päivittäistä 10 gramman alkoholin kulutuksen lisäystä kohden (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002). Keyn ym. (2006) mukaan alkoholinkäyttö oli puolestaan yhteydessä 22 prosentin kasvuun rintasyövän riskissä ja jokainen 10 gramman lisäys päivittäisessä alkoholinkäytössä lisäsi rintasyöpäriskiä 10 prosentilla. Chenin ym. (2011) mukaan jo vähäinenkin alkoholinkäyttö, 5-9,9 grammaa päivässä, saattaa olla yhteydessä rintasyöpäriskin kasvuun. Myös heidän tutkimuksessaan jokainen 10 gramman lisäys päivittäisessä alkoholinkäytössä lisäsi rintasyöpäriskiä 10 prosentilla (Chen ym. 2011). On arvioitu, että 4 prosenttia kehittyneiden maiden rintasyöivistä on alkoholin aiheuttamia (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002).

Tupakointi lisää rintasyövän riskiä ja rintasyöpää esiintyy enemmän postmenopausaali-ikässä olevilla nykyisillä tai entisillä tupakoitsijoilla, kuin samassa menopausaalivaiheessa olevilla naisilla, jotka eivät ole koskaan tupakoineet (Gaudet ym. 2013). Varsinaisen tupakoinnin lisäksi on mahdollista, että myös passiivinen tupakointi eli pelkkä tupakansavulle altistuminen lisää rintasyövän riskiä. Dossus ym. (2013) mukaan sekä aktiivisen että passiivisen tupakoinnin seurauksena rintasyövän riski on korkeampi, kuin tupakoimattomilla. Erityisen haitallista rintasyöpäriskin kannalta on aktiivinen (Dossus ym. 2013; Gaudet ym. 2013) ja passiivinen (Dossus ym. 2013) tupakointi premenopausaali-ikässä ennen raskauksia. On myös tutkimustuloksia, joiden mukaan tupakointi vaihdevuosisien jälkeen näyttää pienentävän rintasyövän riskiä (Dossus ym. 2013). On kuitenkin huomioitava, että tupakointi on voimakkaasti yhteydessä alkoholinkäyttöön, joten monissa tutkimuksissa havaittu kohonnut rintasyövän riski tupakoitsijoilla saattaa johtua alkoholinkäytöstä (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002).

Danø ym. (2003) mukaan sosioekonominen asema on yhteydessä rintasyöpäriskiin. Akateemisen koulutuksen saaneilla rintasyöpäriski on korkeampi, kuin vähemmän koulutuneilla (Danø ym. 2003). Rintasyöpä onkin nimenomaan korkeaan elintason liittyvä

syöpä (Pukkala ym. 2011). Sosioekonominen asema vaikuttaa rintasyöpäriskiin muun muassa ensisynnytysien (Braaten ym. 2004; Pukkala ym. 2009), synnytysten lukumäärän (Braaten ym. 2004) sekä vaihdevuosien alkamisiän (Heck&Pamuk 1997) kautta.

Fyysinen aktiivisuus on käänteisessä yhteydessä postmenopausaalisen rintasyövän riskiin (Howard ym. 2009; Eliassen ym. 2010; Hildebrand ym. 2013) eli vähäinen fyysinen aktiivisuus on yhteydessä suurempaan rintasyöpäriskiin. Fyysistä aktiivisuutta suositellaankin rintasyövän ehkäisyyn ja sen tulisi kuulua aina rintasyövän primääriprevenitioon (Cummings ym. 2009).

3 FYYSINEN AKTIIVISUUS

3.1 Fyysinen aktiivisuus ja terveys

Fyysinen aktiivisuus on mitä tahansa luustolihasten avulla tuotettavaa kehon liikettä, joka kuluttaa energiaa (Caspersen ym. 1985). Fyysinen aktiivisuus on moniulotteinen käsite, jonka osa-alueita ovat esimerkiksi päivittäisiin toimintoihin, ja töihin ja vapaa-aikaan sisältyvä arkiaktiivisuus sekä terveyttä edistävä liikunta (U.S. Department of Health and Human Services 2008). Physical Activity Guidelines of Physical Activity Committee (2008) mukaan fyysinen aktiivisuus on yhteydessä parempaan verenkierto- ja hengityselimistön sekä lihaksiston ja luuston kuntoon. Fyysinen aktiivisuus vaikuttaa edullisesti painoon ja vartalon koostumukseen sekä verinäytteestä määritettäviin merkkiaineisiin eli biomarkkereihin, jotka ovat yhteydessä sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksiin ja tyyppin 2 diabetekseen (Physical Activity Guidelines of Physical Activity Committee 2008, A-3). Fyysinen aktiivisuus voi ehkäistä sepelvaltimotaudilta, tyyppin 2 diabetekselta, niiden riskitekijöiltä, kuten painonnousulta ja lihavuudelta sekä dementiaalta ja Alzheimerintaudilta (Reiner ym. 2013). Liikuntaa voidaankin hyödyntää useiden kansansairauksien, mukaan lukien sydän- ja verisuonisairauksien, tyyppin 2 diabeteksen, keuhkosairauksien, degeneratiivisten tuki- ja liikuntaelinsairauksien sekä mielenterveysongelmien ehkäisyssä, hoidossa ja kuntoutuksessa (Liikunta 2012). Fyysinen aktiivisuus vähentää myös kuoleman riskiä (Löllgen ym. 2009; Samitz ym. 2011; Woodcock ym. 2011). Eniten kuoleman riski pienenee silloin, kun siirrytään passiivisesta elämäntavasta harrastamaan matala- tai kohtuutehoista liikuntaa (Löllgen ym. 2009). Riski pienenee edelleen liikunnan määrän kasvaessa (Woodcock ym. 2011). Intensiteetiltään rasittava liikunta vähentää kuolemanriskiä eniten ja kohtuutehoisen liikunnan vaikutus on pienempi (Samitz ym. 2011).

Vuoren (2011) mukaan fyysisen aktiivisuuden vastakohta on fyysinen inaktiivisuus, jolla tarkoitetaan niin vähäistä fyysistä aktiivisuutta, että elimistön rakenne ja toiminta eivät säily niiden normaalien tehtävien edellyttämällä tasolla. Fyysinen aktiivisuus ei kumoa kaikkia fyysisen inaktiivisuuden terveydelle aiheuttamia haittoja eli fyysisen aktiivisuuden aikaansaamat hyödyt ja inaktiivisuuden aiheuttamat haitat ovat osittain toisistaan riippumattomia (Vuori 2011). Niillä on siis sekä itsenäisiä, että interaktiivisia vaikutuksia terveyteen (Owen ym. 2000). Leen ym. (2012) mukaan fyysinen inaktiivisuus aiheuttaa maailmanlaajuisesti 6-10 prosenttia sepelvaltimotauti-, tyyppin 2 diabetes- sekä rinta- ja paksusuolensyöpätapauksista ja lisäksi 9 prosenttia ennenaikaisista kuolemista. Suomen

kohdalla vastaavat luvut olivat 6 prosenttia sepelvaltimotautitapauksista, 8 prosenttia tyypin 2 diabetestapauksista, 9 prosenttia rintasyöpätapauksista, 11 prosenttia paksusuolensyöpätapauksista sekä 10 prosenttia kuolemantapauksista (Lee ym. 2012).

Physical Activity Guidelines for Americans suosittelee 18–64-vuotiaille aikuisille terveyshyötyjen aikaansaamiseksi vähintään 150 minuuttia kohtuutehoista tai vaihtoehtoisesti vähintään 75 minuuttia kovempitehoista fyysistä aktiivisuutta viikossa. Mikäli fyysisen aktiivisuuden määrää lisätään tästä, myös terveyshyödyt lisääntyvät. Liikkuminen voi koostua useammasta osasta, kuitenkin vähintään kymmenen minuuttia kestävästä suorituksista. Aerobisen liikunnan lisäksi suositellaan lihaskuntoharjoittelua vähintään kaksi kertaa viikossa (U.S. Department of Health and Human Services 2008, 22). Fyysisen aktiivisuuden terveydelle suotuisat vaikutukset lisääntyvät, kun tehoa, liikuntakertojen määrää tai kestoja kasvatetaan (U.S. Department of Health and Human Services 2008, 8). UKK-instituutin kehittämä Liikuntapiirakka tarjoaa käytännön esimerkkejä terveysliikuntasuositusten täyttämiseen soveltuvista liikuntamuodoista (UKK-instituutti 2009). Fogelholmin ja Ojan (2011) mukaan terveysliikunta terminä pitää sisällään päivittäisen perusliikunnan, joka on intensiteetiltään kohtalaista, sekä rasittavamman kuntoliikunnan, jonka ei tarvitse toistua päivittäin. Kuntoliikunnan avulla saadaan aikaan suurimmat terveyshyödyt (Fogelholm & Oja 2011). Husun ym. (2011) mukaan terveysliikuntasuositukset täyttyvät kestävyysliikunnan osalta käytännössä puolella työikäisistä suomalaisista. Lihaskuntoliikunnan osalta suositukset täyttyvät kymmenesosalla työikäisistä. Suositukset täyttävien osuus vähenee huomattavasti eläkeikää lähestyttäessä (Husu ym. 2011, 9).

3.2 Fyysinen aktiivisuus ja ikääntyminen

Säännöllinen fyysinen aktiivisuus on yhteydessä terveenä pysymiseen sekä hyvään psyykkiseen ja fyysiseen toimintakykyyn ikääntyneillä, ja terveyshyötyjä saavutetaan, vaikka liikkuminen aloitettaisiin vasta ikääntyneenä (Hamer ym. 2013). Terveysliikuntasuositukset ovat ikääntyneille pääosin samat kuin nuoremmillekin aikuisille. Jos ikääntyneellä henkilöllä on ollut kaatumisia tai kävelykyky on muuten heikentynyt, suositellaan lisäksi tasapainoharjoittelua vähintään kolmesti viikossa. (U.S. Department of Health and Human Services 2008, 31-32). Fyysinen aktiivisuus on kuitenkin käytännössä sitä vähäisempää, mitä vanhemmasta ikäryhmästä on kyse (Sun ym. 2013). Evenson ym. (2012) tutkivat fyysisen aktiivisuuden määrää yli 60-vuotiailla. Heidän mukaansa kohtuutehoisen ja rasittavamman

fyysisen aktiivisuuden määrä oli vähäisempää jokaisessa ikäryhmässä 60-vuotiaista alkaen. Fyysinen aktiivisuus oli vähäisintä 80-vuotiailla ja sitä vanhemmilla (Evenson ym. 2012). Fyysinen aktiivisuus on myös vähäisempää iäkkäillä naisilla, kuin miehillä (Evenson ym. 2012; Sun ym. 2013). Husun ym. (2011) mukaan viisi prosenttia eläkeikäisistä suomalaisista täyttää terveystieteiden tutkimusten mukaisen liikuntamäärän. Kymmenen prosenttia eläkeikäisistä harjoittaa lihaskuntoaan ja viisi prosenttia tasapainoaan (Husu ym. 2011, 9).

Moschnyn ym. (2011) mukaan yleisimpiä esteitä ikääntyneiden fyysiselle aktiivisuudelle olivat heikko terveydentila, seuran puute sekä kiinnostuksen puute. Heikon terveydentilan rooli korostui etenkin yli 80-vuotiaiden kohdalla. Naiset kokivat esteeksi usein myös liikuntamahdollisuuksien sekä kuljetuksien puutteen (Moschny ym. 2011). Erosen ym. (2014) mukaan ulkona liikkumiseen liittyy paljon esteitä etenkin henkilöillä, joilla on liikkumisvaikeuksia, ja jotka kokevat epävarmuutta ulkona liikkumiseen liittyen. Elinympäristöön liittyvät piirteet, kuten liikkumisesteiden määrä ja koettu turvattomuuden tunne voivat vaikuttaa fyysisen aktiivisuuden määrään (Eronen ym. 2014). Myös tilapäisemmät ympäristöön liittyvät tekijät, kuten sääolosuhteet ja päivän pituus (Witham ym. 2014), voivat vaikuttaa fyysisen aktiivisuuden määrään iäkkäillä, etenkin jos fyysinen toimintakyky on heikentynyt (Sumukadas ym. 2009).

3.3 Fyysisen aktiivisuuden biologiset vaikutusmekanismit

Fyysinen aktiivisuus vaikuttaa syövän riskiin etenkin lihavuuden sekä hormonaalisten ja aineenvaihdunnallisten mekanismien kautta (Physical Activity Guidelines Advisory Committee 2008, G7-22). Liikunnan tulisi alkaa jo lapsuudessa ja jatkua läpi aikuisuuden sekä olla vähintään kohtuutehoista (Loprinzi ym. 2012). Winzerin ym. (2011) mukaan fyysisen aktiivisuuden avulla voidaan vaikuttaa useisiin biomarkkereihin, jotka ovat yhteydessä rintasyövän riskiin. Näitä biomarkkereita ovat insuliini, leptiini, estrogeenit, solukuolemaan liittyvät markerit sekä lihavuus. Rintasyöpään jo sairastuneilla fyysinen aktiivisuus voi parantaa ennustetta vaikuttamalla insuliininkaltaisen kasvutekijän axis-proteiineihin, immuunijärjestelmän toimintaan, inflammaatioon sekä mahdollisesti insuliinipitoisuuteen (Winzer ym. 2011).

Fyysinen aktiivisuus vähentää lihavuutta ja on yhteydessä matalampiin sukupuolihormonien pitoisuuksiin (Physical Activity Guidelines Committee 2008, G7-18). Gonçalvesin ym. (2014)

mukaan liikunta voi vähentää rintasyövän riskiä rasvakudoksen vähenemisen kautta. Postmenopausaalisilla naisilla, jotka eivät käytä hormonikorvaushoitoa, merkittävä estrogeenin lähde on rasvakudos, joten rasvakudoksen vähentyessä myös verenkierrossa olevan estrogeenin määrä vähenee (Gonçalves ym. 2014). McTiernanin ym. (2006) mukaan fyysinen aktiivisuus on negatiivisesti yhteydessä estrogeenipitoisuuksiin postmenopausaalisilla naisilla. Lihavuus ja vähäinen fyysinen aktiivisuus yhdessä ovat yhteydessä sukupuolihormonitasoihin siten, että lihavilla ja vähiten liikkuvilla hormonitasot olivat korkeimmalla (McTiernan ym. 2006).

Inflammaatio eli tulehdustila edesauttaa syöpäkasvaimen kehittymistä sekä etäpesäkkeiden muodostumista (Jiang&Shapiro 2014). Esimerkiksi c-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden on todettu olevan yhteydessä rintasyöpäriskiin (Il'yasova ym 2005). Monissa tutkimuksissa on havaittu, että syöpäpotilailla on korkeammat c-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet, kuin terveillä verrokeilla (Heikkilä ym. 2007). Vaihdevuosien yhteydessä vatsansisäisen rasvan määrä lisääntyy, mikä on yhteydessä inflammaation biomarkkereiden haitallisiin muutoksiin (Lee ym. 2009). Aerobinen liikunta madaltaa c-reaktiivisen proteiinin tasoa ja vaikutus välittyy rasvakudoksen vähenemisen kautta (Friedenreich ym. 2012).

Fyysinen aktiivisuus vaikuttaa rintasyöpäriskiin myös immuunijärjestelmän toiminnan kautta. Immuunijärjestelmän tehtävänä on tunnistaa ja tuhota epänormaaleja soluja. (Irwin 2006) Kasvaimen kehittymistä edesauttavan elimistön tulehdustilan ja toisaalta syöpäsoluja tuhoavan immuunijärjestelmän välinen tasapaino määrittää sen, pääseekö kasvain muodostumaan vai tuhoutuuko se (Jiang&Shapiro 2014). Fyysinen aktiivisuus edesauttaa immuunijärjestelmän toimintaa lisäämällä lymfosyyttien ja luonnollisten tappajasolujen määrää sekä lisäämällä tappajasolujen aktiivisuutta (Irwin 2006).

Friedenreichin ym. (2011) mukaan fyysinen aktiivisuus vähentää rintasyöpäriskiä insuliiniherkkyyden paranemisen kautta. Säännöllinen kohtuutehoinen tai rasittava aerobinen liikunta parantaa insuliiniresistenssin indikaattoreita postmenopausaalisilla aiemmin inaktiivisilla naisilla (Friedenreich ym. 2011). Insuliini ja insuliininkaltainen kasvutekijä 1 voivat edesauttaa syöpäkasvaimen kasvua estämällä solukuolemia sekä lisäämällä uusien solujen muodostumista. Lisäksi insuliini ja insuliininkaltainen kasvutekijä 1 säätelevät sukupuolihormonien pitoisuutta ja estävät sukupuolihormoneja sitovan globuliinin muodostumista (Kaaks & Lukanova 2001).

Neilsonin ym. (2009) mukaan koholla olevat sukupuolihormonit, insuliiniresistenssi ja inflammatoriset biomarkerit vaikuttavat rintasyöpäriskiä enemmän yhdessä, kuin yksittäin. Ne joko estävät tai edistävät toistensa vaikutuksia (Neilson ym. 2009). Fyysisen aktiivisuuden yhteys rintasyöpäriskiä liittyviin biomarkkereihin näyttää olevan suurin, kun vapaa-ajan kohtuutehoista tai rasittavaa fyysistä aktiivisuutta on harrastettu säännöllisesti koko elämän ajan tai liikkuminen on aloitettu viimeistään vaihdevuosien jälkeen (Lynch ym. 2011). Lemannen ym. (2013) mukaan geneettiset ja epigeneettiset tekijät lopulta määrittävät sen, miten rintasyöpäkasvain reagoi fyysisen aktiivisuuden aiheuttamiin muutoksiin energiatasapainossa. Henkilön yksilölliset ominaisuudet voivatkin vaikuttaa liikunnan ja kasvaimen välisiin yhteyksiin, ja tästä syystä eri henkilöiden kohdalla saattaa toimia esimerkiksi intensiteetiltään tai kestoltaan erilainen liikunta (Lemanne ym. 2013).

3.4 Fyysisen aktiivisuuden arviointi

Fogelholmin (2011) mukaan fyysisen aktiivisuuden arvioinnissa pyritään yleensä saamaan tietoa fyysisen aktiivisuuden määrästä ja kuormittavuudesta. Tietoa voidaan kerätä myös erikseen liikuntaharrastuksiin, työhön ja vapaa-aikaan liittyvästä aktiivisuudesta. Fyysistä aktiivisuutta voidaan arvioida subjektiivisin ja objektiivisin menetelmin. Subjektiivisia menetelmiä ovat muun muassa kyselylomake, haastattelu sekä päiväkirja. Fyysisen aktiivisuuden takautuva arviointi, fyysisen aktiivisuuden kirjanpito sekä liikuntapäiväkirja ovat helppokäyttöisiä ja edullisia menetelmiä, mutta tulokset voivat olla karkeita ja ongelmana etenkin takenevissa arvioinneissa ovat muistivirheet (Fogelholm 2011). Kyselylomakkeet ovat luotettava menetelmä keski-ikäisten naisten fyysisen aktiivisuuden mittaamiseen, mutta menetelmän toistettavuuteen saattaa vaikuttaa kyselyn toteuttamistapa, mikä heikentää esimerkiksi fyysisessä aktiivisuudessa tapahtuneiden muutosten seuraamisen tarkkuutta (Petee Gabriel ym. 2009). Ikääntyneiden fyysistä aktiivisuutta kysyttäessä on tärkeää, että käytetään nimenomaan ikääntyneille suunniteltua kyselylomaketta (Washburn 2000). Ikääntyneille onkin kehitetty myös omia fyysisen aktiivisuuden kyselylomakkeita, kuten IPAQ-E, joka tuottaa hyvän arvion fyysisen aktiivisuuden määrästä ja jonka tulokset ovat samansuuntaisia muiden kyselyiden tulosten kanssa (Hurtig-Wennlöf ym. 2010).

Objektiivisia fyysisen aktiivisuuden arviointimenetelmiä ovat esimerkiksi kiihtyvyyssmittari, askelmittari sekä sykemittari (Fogelholm 2011). Myös isotooppimenetelmät (kaksoisleimattu vesi) ja hengityskaasujen analysointi ovat objektiivisia fyysisen aktiivisuuden

mittausmenetelmiä (Leppäluoto ym. 2012). Askelmittari, kiihtyvyyssmittari ja sykemittari ovat helppokäyttöisiä ja edullisia fyysisen aktiivisuuden mittauskeinoja (Fogelholm 2011). Harrisin ym. (2009) mukaan askelmittarilla ja kiihtyvyyssmittarilla saadut tulokset ikääntyneiden fyysisestä aktiivisuudesta ovat lähellä toisiaan, mutta eivät välttämättä ole samansuuntaisia itseraportoitujen tietojen kanssa. Fogelholmin (2011) mukaan verrattaessa askelmittaria ja kiihtyvyyssmittaria keskenään askelmittarin etuna voidaan pitää kiihtyvyyssmittariin verrattuna alhaisia kustannuksia. Hengityskaasujen analysointi ja kaksoismerkitty vesi ovat luotettavia, mutta kalliita fyysisen aktiivisuuden mittausmenetelmiä (Fogelholm 2011).

Colbertin ym. (2010) mukaan iäkkäillä ihmisillä fyysisen aktiivisuuden arviointiin sopivat paremmin objektiiviset, kuin subjektiiviset menetelmät, vaikkakaan saadut tulokset energiankulutuksesta eivät ole tarkkoja. Mikäli tieto fyysisen aktiivisuuden tasosta riittää, eikä tarkkoja tietoja fyysisestä aktiivisuuden aikaansaamasta energiankulutuksesta tarvita, askelmittari on soveltuva mittausmenetelmä ikääntyneille (Colbert ym. 2010). Rowen ym. (2007) mukaan objektiivisilla menetelmillä mitattuna iäkkäiden ihmisten fyysisen aktiivisuuden määrä vaihtelee vähemmän kuin nuoremmilla aikuisilla. Toisaalta lyhyistä jaksoista koostuvan fyysisen aktiivisuuden luotettava arviointi voi vaatia useita päiviä kestävän mittaamisen (Rowe ym. 2007). Objektiivisilla mittausmenetelmillä on hyvä validiteetti, mutta kyselyn avulla voidaan puolestaan saada tarkempaa tietoa fyysisen aktiivisuuden laadusta, joten kattavampien tietojen saamiseksi objektiivisia ja subjektiivisia menetelmiä voidaan myös yhdistää (Harris ym. 2009).

4 FYYSISEN AKTIIVISUUDEN JA RINTASYÖVÄN VÄLISET YHTEYDET JA VAIKUTUKSET

4.1 Fyysinen aktiivisuus rintasyövän ehkäisyssä

Liikunnan on tutkimuksissa todettu voivan pienentää postmenopausaalisen rintasyövän riskiä sekä olevan hyödyllistä myös rintasyövän hoidossa (Liikunta 2012). Teoreettisesti ajatellen noin kymmenen prosenttia maailman rintasyöpätapauksista voitaisiin estää poistamalla inaktiivisuus (Lee ym. 2012). Fyysinen aktiivisuus voi vähentää rintasyövän riskiä noin 20 prosentilla (Monninkhof ym. 2007; Physical Activity Guidelines Committee 2008, E-15). Fyysinen aktiivisuus ja painonhallinta ovatkin suositeltavia rintasyövän ehkäisyssä ja elämäntapamuutosten tulisi aina olla osa rintasyövän primääripreveniatiota (Cummings ym. 2009).

Fyysinen aktiivisuus on käänteisessä yhteydessä postmenopausaalisen rintasyövän riskin kanssa (Howard ym. 2009; Eliassen ym. 2010; Hildebrand ym. 2013; Gonçalves ym. 2014). Kävelyn harrastaminen vähintään seitsemän tuntia viikossa pienentää postmenopausaalisen rintasyövän riskiä, vaikka sen lisäksi ei harrastettaisi rasittavampaa liikuntaa (Hildebrand ym. 2013). Eliassenin ym. (2010) mukaan sekä äskettäin aloitettu että pitempiaikainen kohtuutehoinen tai rasittavampi fyysinen aktiivisuus on yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin postmenopausaalisilla naisilla. Lisäksi vaihdevuosien yhteydessä liikkumistaan lisäävillä naisilla on pienempi rintasyöpäriski, kuin yhä edelleen vähän liikkuvilla (Eliassen ym. 2010). Useissa tutkimuksissa on havaittu, että rintasyöpäriskiä pienentävä vaikutus liittyy nimenomaan viimeaikaisimpaan aktiivisuuteen (Gonçalves ym. 2014). Petersin ym. (2009) mukaan intensiteetiltään kohtuutehoisen tai rasittavamman fyysisen aktiivisuuden harrastaminen vähintään seitsemän tuntia viikossa viimeisen kymmenen vuoden aikana on todettu pienentävän postmenopausaalisen rintasyövän riskiä, mutta tätä aikaisemmin harrastetulla liikunnalla ei ole samaa vaikutusta. On tosin mahdollista, että muistivirheet heikentävät vanhempien tietojen luotettavuutta (Peters ym. 2009). Riippumatta vapaa-ajan kohtuutehoisen tai rasittavan harrastusliikunnan määrästä myös päivän rutiineihin liittyvä aktiivisuus kotona tai työpaikalla saattaa olla yhteydessä pienentyneeseen postmenopausaalisen rintasyövän riskiin (George ym. 2010). Istumiseen käytetyn ajan ja postmenopausaalisen rintasyöpäriskin yhteyttä on myös tutkittu; Hildebrandin ym. (2013) mukaan istumiseen

käytetty aika ei ole yhteydessä postmenopausaalisten naisten rintasyöpäriskiin. Sen sijaan Cohenin ym. (2013) mukaan istuminen lisää rintasyöpäriskiä.

On olemassa näyttöä siitä, että rintasyövän hormonireseptoristatus vaikuttaa fyysisen aktiivisuuden ja rintasyövän väliseen yhteyteen (Suzuki ym. 2010; Steindorf ym. 2013). Suzukin ym. (2010) mukaan myöhäisellä aikuisiällä viimeisen viiden vuoden aikana harrastettu kohtuutehoinen fyysinen aktiivisuus on yhteydessä etenkin pienempään postmenopausaalisen estrogeeni- ja progesteronireseptoripositiivisen rintasyövän riskiin. Howardin ym. (2009) mukaan fyysisen aktiivisuuden postmenopausaaliselta rintasyövältä suojaava vaikutus voi riippua siitä, onko henkilö käyttänyt vaihdevuosien aikana hormonikorvaushoitoa. Suojaava vaikutus ilmenee vain, jos hormonikorvaushoitoa ei ole käytetty (Howard ym. 2009). Tästä on kuitenkin olemassa myös vastakkaisia tutkimustuloksia; Eliassenin ym. (2010) mukaan vaihdevuosien aikaisella hormonien käytöllä ei ole vaikutusta fyysisen aktiivisuuden ja rintasyöpäriskin yhteyteen.

Friedenreichin ym. (2008) mukaan koko elinaikana harrastettu vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus on yhteydessä pienempään rintasyöpäkuolleisuuteen sekä kokonaiskuolleisuuteen. Runsaasti vapaa-ajan liikuntaa harrastaneilla kuoleman riski on puolet pienempi, kuin vähän liikkuvilla. (Friedenreich ym. 2008). Ennen rintasyöpädiagnoosia harrastettu fyysinen aktiivisuus saattaa suojata rintasyöpäkuolleisuudelta vain niitä naisia, joiden painoindeksi on yli 25, mutta kokonaiskuolleisuudelta suojaava vaikutus ei ole riippuvainen painoindeksistä (Ibrahim & Al-Homaidh 2011).

Yleisten terveystieteiden suositusten suosittama 150 minuuttia kohtuutehoista liikuntaa viikossa ei vielä riitä pienentämään rintasyövän riskiä merkittävästi. Amerikkalaisten terveystieteiden suositusten mukaan kohtuutehoista fyysistä aktiivisuutta suositellaan harrastettavaksi kolmesta ja puolesta tunnista seitsemään tuntiin viikossa, jotta rintasyövän riski pieneneisi merkittävästi. Kasvattamalla fyysisen aktiivisuuden määrää lisää voidaan riskiä edelleen pienentää. (U.S. Department of Health and Human Services 2008, 13-14, 54) Kohtuutehoinen liikunta voi olla esimerkiksi kävelyä, jonka harrastaminen vähintään tunnin verran päivässä on yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin, vaikka muuta vapaa-ajan liikuntaa ei harrastettaisikaan (Hildebrand ym. 2013).

4.2 Fyysinen aktiivisuus rintasyövän hoidossa ja kuntoutuksessa

Rintasyövästä selviytyneillä fyysinen aktiivisuus parantaa fyysistä kuntoa sekä elämänlaatua (Physical Activity Guidelines Committee 2008, E-16). Rintasyöpädiagnoosin saaneilla säännöllinen liikunta voi helpottaa syövän adjuvanttihoidon aiheuttamia sivuvaikutuksia, kuten väsymystä, masentuneisuutta, heikentyneitä elämänlaatua ja parantaa fyysistä kuntoa sekä auttaa painonhallinnassa (Loprintzi & Cardinal 2012, Lemanne ym. 2013). On yleistä, että diagnoosia seuraavan ensimmäisen vuoden aikana tapahtuu painonnousua, etenkin jos hoitona käytetään kemoterapiaa tai jos rintasyöpäpotilaalla alkavat vaihdevuodet (Goodwin ym. 1999). Liikunta saattaa myös parantaa syöpähoitojen vaikutusta (Loprintzi & Cardinal 2012). Esimerkiksi kemoterapiaa saavilla lihaskuntoharjoittelu saattaa lyhentää kemoterapiahoidon kestoja (Courneya ym. 2007). Rintasyöpäpotilailla voi myös olla kipuja vielä pitkään hoitojen päättymisen jälkeen, ja fyysisen aktiivisuuden puute lisää näiden pitkään jatkuvien kipujen riskiä (Forsythe ym. 2013). Koko elinaikana harrastettu vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus suojaa lisäksi syövän uusiutumislta, etenemiseltä ja uusilta primäärikasvaimilta (Friedenreich ym. 2008).

Irwinin ym. (2011) mukaan ennen rintasyöpädiagnoosia harrastetun liikunnan lisäksi myös diagnoosin jälkeen harrastettu kohtuutehoinen tai rasittava liikunta vähentää rintasyöpä- ja kokonaiskuolleisuuden riskiä postmenopausaalisilla naisilla. Liikunnan harrastaminen diagnoosin jälkeen noin kolme tuntia viikossa vähentää kokonaiskuolleisuutta, vaikka diagnoosia edeltäisikin inaktiivisuus (Irwin ym. 2011). Fyysinen aktiivisuus rintasyöpädiagnoosin saamisen jälkeen vähentää myös rintasyöpäkuolleisuutta (Ibrahim&Al-Homaidh 2011; Fontein ym. 2013). Paranemisen kannalta hyödyllisintä näyttää olevan rintasyöpädiagnoosin jälkeen harrastettu fyysinen aktiivisuus, ja eniten fyysisestä aktiivisuudesta hyötyvät iäkkäimmät ja/tai postmenopausaaliset naiset (Fontein ym. 2013). Rintasyöpäkuolleisuuden kannalta hyötyjä saavutetaan esimerkiksi kävelemällä rintasyöpädiagnoosin jälkeen kohtuullisella vauhdilla kolmesta viiteen tuntiin viikossa (Holmes ym. 2005). Jotta fyysisestä aktiivisuudesta saataisiin mahdollisimman suuri hyöty sairaudesta paranemisen kannalta, on siis erittäin tärkeää liikkua myös rintasyöpädiagnoosin saamisen jälkeen. Fyysisen aktiivisuuden hyödyistä rintasyövän kannalta on myös toisenlaisia tutkimustuloksia. De Glasin ym. (2014) tutkimuksen mukaan ennen ja jälkeen rintasyöpädiagnoosin harrastettu vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus ei ollut yhteydessä rintasyövän uusiutumiseen tai rintasyövästä selviytymiseen postmenopausaalisilla naisilla,

joilla on diagnosoitu hormonireseptoripositiivinen rintasyöpä, mutta se on kuitenkin yhteydessä parempaan eloonjäämiseen.

Syövästä selviytyneitä suositellaan noudattamaan yleisiä terveystieteiden suosituksia, joita voidaan yksilöllisesti muokata sairauden edellyttämällä tavalla (Schmitz ym. 2010). Syöpää sairastavia ja syövästä selvinneitä tulisi kannustaa liikkumaan rasittavastikin turvallisuusnäkökohdat huomioon ottaen ja heitä tulisi kehottaa välttämään pitkään kestävästä liikkumattomuudesta, kuten istumista tai makaamista (Lemane ym. 2013). Useimpien syöpää sairastavien ja syövästä selviytyneiden kohdalla terveystieteiden suositusten minimisuositus 150 minuuttia viikossa ei käytännössä tule täyteen (Bourke ym. 2014). Irwinin ym. (2003) mukaan fyysinen kokonaisaktiivisuus vähenee rintasyöpäpotilailla noin kaksi tuntia viikossa diagnoosia seuraavan vuoden aikana verrattuna diagnoosia edeltävään vuoteen. Näin käy etenkin, jos potilas on saanut sekä sädehoitoa että kemoterapiaa, verrattuna potilaisiin, jotka on leikattu tai jotka ovat saaneet pelkkää sädehoitoa. Fyysisen aktiivisuuden väheneminen liittyy rintasyöpähoitojen sivuvaikutuksiin, kuten väsymykseen, huonovointisuuteen sekä kipuihin (Irwin ym. 2003). Myös postmenopausaalisen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoitamisessa käytettävät aromataasinhäiritäjät aiheuttavat osalle potilaista nivelkipuja, ja liikunnan vähentäminen onkin näiden potilaiden keskuudessa kaksi kertaa niin todennäköistä kuin niillä aromataasinhäiritäjiä käyttävillä potilailla, joilla ei ole nivelkipuja (Brown ym. 2014). Vähäinen fyysinen aktiivisuus ja lihavuus ovat haitallisia rintasyöpäpotilaiden terveydelle, ja saattavat lisätä muiden sairauksien sekä syövän uusiutumisen riskiä (Muraca ym. 2011). Liikuntaresepti täytyisi suunnitella yksilöllisesti ottaen huomioon henkilön kyvykkyydet ja sen täytyisi sisältää sekä ohjattua että itsenäistä harjoittelua (Bourke ym. 2014).

Fyysisen aktiivisuuden edut saadaan parhaiten hyödynnettyä rintasyövän kuntoutuksessa, kun kuntoutusohjelma sisältää sekä aerobista harjoittelua että lihasvoimaa kehittävästä harjoittelusta (Volaklis ym. 2013). Aerobinen harjoittelu joko yhdessä lihasvoimaharjoittelun kanssa tai ilman parantaa elämänlaatua rintasyöpäpotilailla ja rintasyövästä selvinneillä, kun kohtuutehoista liikuntaa harrastetaan yli 30 minuuttia kolmena päivänä viikossa (Pastakia&Kumar 2011). Cheeman ym. (2008) mukaan progressiivinen lihasvoimaharjoittelu joko yksin tai yhdessä aerobisen liikunnan kanssa on turvallista rintasyöpäleikkauksen läpikäyneille potilaille. Se tukee syöpähoitoja saamalla aikaan toimintakykyyn liittyviä, fyysisiä ja psyykkisiä sekä kliinisiä hyötyjä (Cheema ym. 2008). Lihasvoimaharjoittelu parantaa maksimilihasvoimaa iäkkäillä postmenopausaalisilla kemoterapiaa tai sädehoitoa saaneilla

rintasyöpäpotilailla, mikä saattaa vähentää kaatumisten ja toiminnanvajausten riskiä (Winter-Stone ym. 2012).

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää fyysisen aktiivisuuden yhteyttä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen. Lisäksi selvitetään, mitkä muut tekijät ovat yhteydessä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen.

Tutkimuskysymykset ovat:

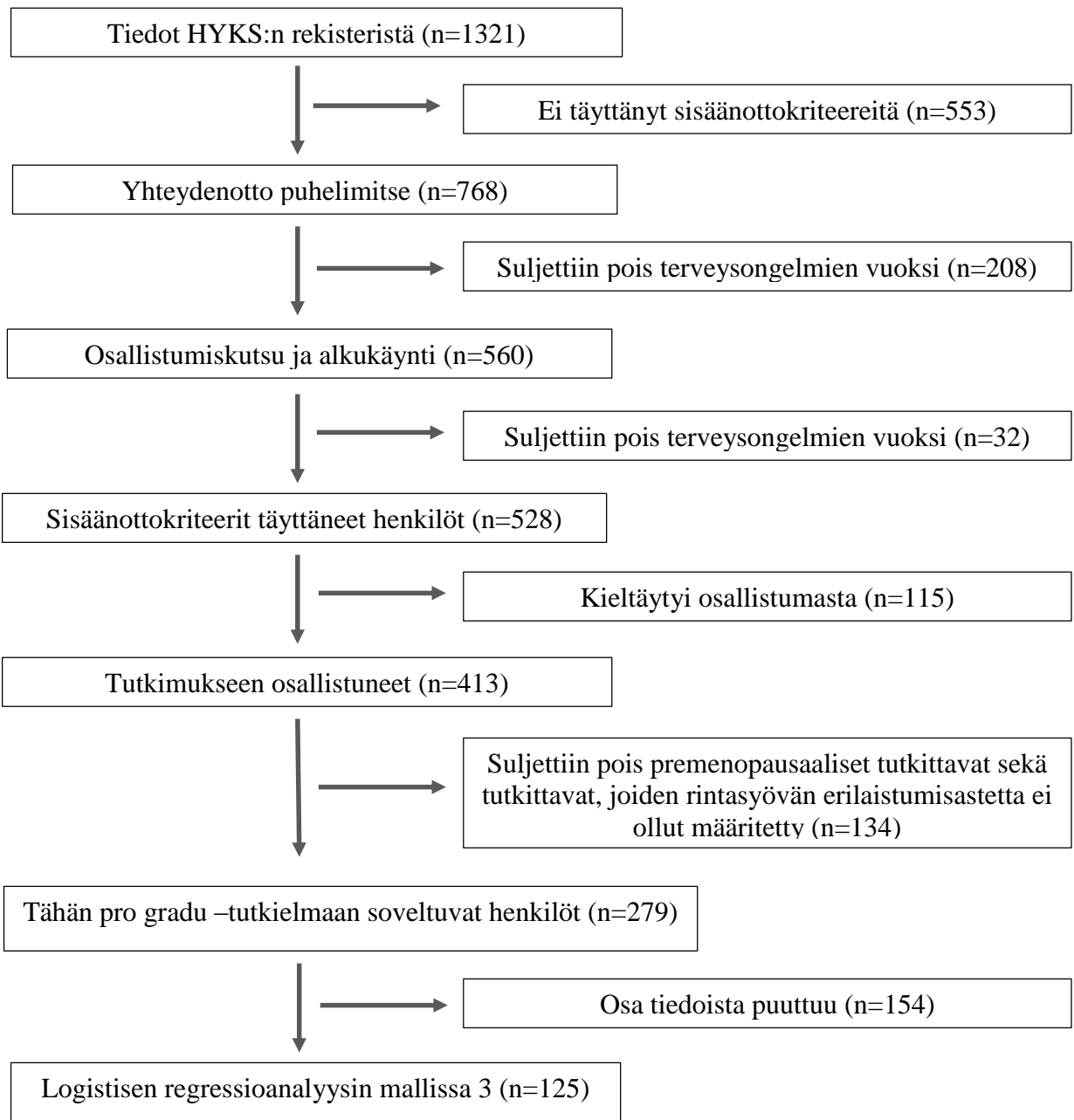
1. Onko fyysinen aktiivisuus yhteydessä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen postmenopausaalisilla naisilla?
2. Mitkä muut tekijät selittävät rintasyövän histologista erilaistumisastetta postmenopausaalisilla naisilla?

6 TUTKIMUSAINEISTO JA –MENETELMÄT

6.1 Tutkimusaineisto

Tutkimuksen aineistona on käytetty The Breast cancer and exercise study (BREX) - tutkimuksen yhteydessä kerättyä aineistoa. BREX-tutkimus oli vuoden kestänyt satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jonka tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö säännöllinen liikunta rintasyövän adjuvanttihoidon aiheuttamia pitkäaikaisia sivuvaikutuksia. Lisäksi tarkoituksena oli selvittää, parantaako säännöllinen liikunta potilaiden elämänlaatua (Penttinen ym. 2009). Tämä tutkimus perustuu BREX-tutkimuksen alkutilanteesta kerättyyn aineistoon.

Tutkittavien rekrytointi BREX-tutkimukseen tapahtui vuosina 2005–2007 (kuva 1). Tutkimukseen valittiin mukaan 35–68-vuotiaita pre- tai postmenopausaalisia invasiivista rintasyöpää sairastavia naisia, joiden sairautta oli hoidettu solunsalpaajien, hormonihoidon tai molempien avulla. Tutkittavat rekrytoitiin Helsingin seudun yliopistollisen keskussairaalan (HYKS) syöpätautien klinikan rekistereistä. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta antoi puoltavan lausunnon tutkimussuunnitelmaan liittyen. Lisäksi jokaiselta tutkittavalta henkilöltä pyydettiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta. Tutkittavien rekrytointi tapahtui kahdessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa mahdollisista tutkittavista (n=1321) suljettiin pois ne, jotka eivät ikänsä perusteella sopineet tutkimukseen, ne jotka olivat aiemmin sairastaneet syövän sekä ne, jotka eivät puhuneet suomea tai ruotsia. Tämän jälkeen mahdollisiin tutkittaviin (n=768) otettiin yhteyttä puhelimitse. Puhelimitse saatujen tietojen sekä alkukäynnin ja alkututkimusten perusteella suljettiin pois henkilöt, joilla oli fyysisen aktiivisuuden estäviä terveysongelmia. Tämän jälkeen tutkimukseen soveltuvista henkilöistä (n=528) 115 kieltäytyi osallistumasta tutkimukseen. Tutkimukseen osallistui lopulta 413 henkilöä. (Penttinen ym. 2009) Tämän tutkimuksen otos on rajattu käsittämään vain BREX-tutkimusaineiston postmenopausaaliset naiset, joiden rintasyövän gradusaste on määritetty (n=279).



KUVA 1. Tutkimuksen rekrytointiprosessi (mukaellen Penttinen ym. 2009)

6.2 Tiedonhankintamenetelmät

Tiedot tutkittavien henkilöiden rintasyövän erilaistumisasteesta saatiin Helsingin Yliopistollisen Keskussairaalan rekistereistä. Tutkittavat henkilöt jaettiin kolmeen ryhmään rintasyövän gradusasteen perusteella: G1, G2 ja G3. Gradus 1 kuvaa hyvin erilaistunutta syöpäkasvainta, johon liittyy hyvä ennuste. Tässä aineistossa G1-luokkaan kuului 22 prosenttia, G2-luokkaan 44 prosenttia ja G3-luokkaan 34 prosenttia tutkittavista henkilöistä. Gradus 2 kuvaa kohtalaisesti erilaistunutta kasvainta ja gradus 3 huonosti erilaistunutta kasvainta. Huonosti erilaistuneeseen kasvaimen liittyy heikoin ennuste. Duktaalisten rintasyöpien osuus oli 64 prosenttia, lobulaaristen rintasyöpien osuus 25 prosenttia ja muiden histologisten tyyppien osuus 11 prosenttia. Tiedot tutkittavien pituudesta ja painosta saatiin mittaamalla alkututkimuksen yhteydessä. Tutkittavien syntymäaika sekä sosioekonominen asema selvitettiin kyselyn avulla. Sosioekonominen asema selvitettiin pyytämällä tutkittavia valitsemaan sopiva seuraavista seitsemästä vaihtoehdosta: 1=yrittäjä, 2=ylempi toimihenkilö, 3=alempi toimihenkilö, 4=työntekijä, 5=opiskelija, 6=eläkeläinen/kotirouva tai 7=työtön. Analyysin yhteydessä sosioekonominen asema luokiteltiin uudelleen siten, että ylemmät ja alemmat toimihenkilöt sisältyvät luokkaan 1=toimihenkilöt ja jonkin muun vastausvaihtoehdon valinneet on sisältyvät luokkaan 2=muut.

Tässä tutkimuksessa fyysisellä aktiivisuudella tarkoitettiin vapaa-ajan kuntoliikunnan määrää eri ikävaiheissa. Tutkittavien liikuntahistoriaan liittyvää tietoa kerättiin tutkimuksen aloituskyselyssä, jossa kartoitettiin vapaa-ajan kuntoliikunnan määrää ikäkausittain (7–9 v., 10–14 v., 15–24 v., 25–34 v., 35–44 v., 45–54 v., 55–64 v., yli 65 v.). Tutkittavilta kysyttiin: ”Kuinka usein harrastitte aiemmin ja harrastatte nykyään vapaa-ajan kuntoliikuntaa (esim. lenkkeily, hiihto, pyöräily, uinti, kunto-/sauvakävely, aerobic, pallopelit, jne.)?”. Tutkittavia pyydettiin valitsemaan jokaisen ikäkauden kohdalla sopiva seitsemästä eri vaihtoehdosta: 1=en voinut vamman tai sairauden vuoksi harrastaa liikuntaa, 2=muutaman kerran vuodessa tai harvemmin, 3=1-3 kertaa kuukaudessa, 4=1 kerran viikossa, 5=2-3 kertaa viikossa, 6=4-5 kertaa viikossa tai 7=yli 5 kertaa viikossa. Tähän pro gradu -tutkielmaan otettiin mukaan ainoastaan tiedot kuntoliikunnan harrastamisesta ikäluokittain 44:än ikävuoteen asti, koska haluttiin selvittää sitä, onko pitkäaikaisella liikunnan harrastamisella yhteyttä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen. Analyysi tehtiin jokaiselle ikäluokalle erikseen. Analyysissä vastaukset luokiteltiin siten, että jonkin neljästä ensimmäisestä vastausvaihtoehdosta valinneet luokiteltiin ryhmään 1=passiiviset ja jonkin kolmesta

viimeisestä vaihtoehdosta valinneet luokiteltiin ryhmään 2=aktiiviset. Passiiviset henkilöt harrastivat siis vapaa-ajan kuntoliikuntaa korkeintaan kerran viikossa ja aktiiviset vähintään kahdesta kolmeen kertaan viikossa. Jako perustuu terveysliikuntasuositukseen (UKK-Instituutti 2009), joiden mukaan voidaan olettaa, että harrastamalla kestävyysliikuntaa vähintään 2-3 kertaa viikossa voidaan saada aikaan terveysvaikutuksia.

Tupakointia ja alkoholinkäyttöä selvitettiin kyselyn avulla. Tutkittavilta kysyttiin, ”Oletteko tupakoinut koskaan elämäne aikana?”. Vastausvaihtoehdot olivat 1=kyllä ja 2=en. Alkoholinkäyttöön liittyen tutkittavilta kysyttiin, ”Kuinka usein juotte alkoholia kerralla kuusi annosta tai enemmän (alkoholiannos käsittää pullon olutta tai vastaavaa, lasin viiniä tai ravintola-annoksen väkevää alkoholijuomaa)?”. Vastausvaihtoehdot olivat 1=en koskaan, 2=harvemmin kuin kerran kuukaudessa, 3=kerran kuukaudessa, 4=kerran viikossa ja 5=päivittäin tai lähes päivittäin. Analyysissä vastausvaihtoehdot luokiteltiin uudelleen siten, että 1=en koskaan, 2=kerran kuukaudessa tai harvemmin ja 3=vähintään kerran viikossa. Kuukautisten alkamisikä, synnytysten lukumäärä, vaihdevuosien alkamisajankohta sekä hormonikorvaushoidon käyttö selvitettiin kyselyn avulla. Hormonikorvaushoidon käytön osalta vastausvaihtoehdot olivat 1=kyllä ja 2=ei. Kyselyn avulla selvitettiin myös tutkittavien henkilöiden vanhempien kuolinsyitä. Tutkittavilta kysyttiin: ”Jos isänne on kuollut, mikä oli kuolinsyy?”. Vastausvaihtoehdot olivat: 1=tapaturma tms. (työ-, liikenne-, sota-, itsemurha-, muu), 2=sydäninfarkti (sydänveritulppa), 3=muu sydänvika, 4=aivohalvaus (aivoverenvuoto, aivoveritulppa), 5=syöpä, 6=muu syy sekä 7=en tiedä. Analyysissä tarkasteltiin syöpää omana luokkanaan 1 ja kaikki muut vastausvaihtoehdot mukaan lukien puuttuvat vastaukset sisällytettiin luokkaan 2=muut. Tutkittavilta kysyttiin vastaavaa tietoa myös äidin kuolinsyyn osalta ja luokittelu tehtiin edellä mainitulla tavalla.

6.3 Tilastolliset menetelmät

Aineiston analysoinnissa on käytetty IBM SPSS Statistics 22 -ohjelmaa. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin p-arvoa < 0.05 . Aluksi tarkasteltiin muuttujien frekvenssejä. Muuttujien normaalisuutta tarkasteltiin histogrammien sekä vinouden ja huipukkuuden tunnuslukujen avulla. Muuttujia kuvailtiin keski-arvojen, keskihajontojen ja prosenttiosuuksien avulla. Ryhmien välisiä eroja tarkasteltiin normaalisti jakautuneiden jatkuvien muuttujien osalta keskiarvopohjaisella parametrisella yksisuuntaisella varianssianalyysillä. Ei-normaalisti

jakautuneiden jatkuvien muuttujien osalta ryhmien välisiä eroja analysoitiin mediaanipohjaisella epäparametrisella Kruskal-Wallis testillä. Luokiteltujen muuttujien osalta ryhmien välisiä eroja tarkasteltiin ristiintaulukoinnilla ja χ^2 -testillä. Rintasyövän erilaistumisasteen ja taustamuuttujien välistä korrelaatiota tarkasteltiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella.

Varsinaisena analyysimenetelmänä käytettiin ordinaalista logistista regressioanalyysiä, jolla tarkasteltiin fyysisen aktiivisuuden yhteyttä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Yhteyttä tarkasteltiin kolmen eri mallin avulla. Ensimmäisessä mallissa tarkasteltiin pelkästään fyysisen aktiivisuuden ja rintasyövän erilaistumisasteen yhteyttä. Kahdessa muussa mallissa vakioitiin taustamuuttujia, jotka voivat vaikuttaa fyysisen aktiivisuuden ja rintasyövän erilaistumisasteen väliseen yhteyteen. Mallissa 2 vakioitiin ikä, pituus, paino sekä sosioekonominen asema. Mallissa 3 vakioitiin mallissa 2 vakioitujen muuttujien lisäksi tupakointi, alkoholinkäyttö, kuukautisten alkamisikä, synnytysten määrä, vaihdevuosien alkamisikä, hormonikorvaushoidon käyttö sekä isän ja äidin kuolinsyy. Selittävät muuttujat valittiin regressiomalliin aiemman teorian perusteella. Ordinaalisen regresioanalyysin estimaattien perusteella laskettiin eri muuttujille riskisuhteet.

7 TULOKSET

7.1 Tutkimusaineiston tarkastelu

Taulukossa 1 on esitetty tutkimushenkilöiden taustatiedot sekä tiedot fyysisestä aktiivisuudesta rintasyövän erilaistumisasteen mukaan jaoteltuna. Joidenkin muuttujien kohdalla tiedot puuttuvat osalta tutkittavista, minkä takia tutkittavien määrä vaihteli muuttujittain 207 ja 278 välillä.

Rintasyöpäpotilaat ovat iän, pituuden, painon ja sosioekonomisen aseman suhteen samankaltaisia syövän erilaistumisasteen mukaan muodostetuissa ryhmissä. Myöskään tupakointi, alkoholinkäyttö, kuukautisten alkamisikä, synnytysten lukumäärä ja vaihdevuosien alkamisikä eivät tilastollisesti merkitsevästi eronneet ryhmien välillä. Hormonikorvaushoidon käytössä ryhmät erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0.05$) siten, että G1-ryhmässä hormonikorvaushoitoa oli käyttänyt 72,2 prosenttia tutkittavista, G2-ryhmässä 78,0 prosenttia ja G3-ryhmässä 59,2 prosenttia. Ryhmät olivat samankaltaisia sen suhteen, oliko jompikumpi tutkittavan vanhemmista kuollut syöpään.

Kuntoliikunnan harrastamisen useus eri ikäkausina ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi syövän erilaistumisasteen eri ryhmien välillä. G3-ryhmään kuuluneet olivat kuitenkin keskimäärin olleet aktiivisempia eri ikäkausina eli keskimäärin suurempi osa oli harrastanut kuntoliikuntaa vähintään 2-3 kertaa viikossa, kuin G1- ja G2-ryhmissä (Kuva 2).

TAULUKKO 1. Pää- ja taustamuuttajat rintasyövän erilaistumisasteen mukaan jaoteltuina.

Muuttuja	G1 n=54	G2 n=127	G3 n=98	p-arvo
Taustamuuttajat				
Ikä (ka, kh)	57.1 (3.9)	58.7 (4.9)	57.9 (5.1)	.101
Pituus (ka, kh)	164.0 (5.4)	164.1 (5.1)	162.8 (5.8)	.158
Paino (ka, kh)	70.1 (15.6)	71.9 (11.1)	72.9 (12.2)	.111**
Sosioekonominen asema (% , n)				.053*
Toimihenkilö	69.2 (36)	49.6 (61)	52.7 (49)	
Muu	30.8 (16)	50.4 (62)	47.3 (44)	
Tupakointi (% , n)	59.6 (31)	56.8 (71)	58.5 (55)	.933*
Alkoholinkäyttöiheys (% , n)				.412*
Ei koskaan	70.0 (35)	57.3 (71)	58.5 (55)	
Kerran kuukaudessa tai harvemmin	18.0 (9)	32.3 (40)	31.9 (30)	
Vähintään kerran viikossa	12.0 (6)	10.5 (13)	9.6 (9)	
Kuukautisten alkamisikä (ka, kh)	13.3 (1.5)	12.9 (1.2)	13.4 (1.5)	.100**
Synnytysten lukumäärä (ka, kh)	1.8 (0,9)	1.9 (1.2)	1.6 (1.0)	.246**
Vaihdevuosien alkamisikä (ka, kh)	50.4 (2.9)	49.8 (4.0)	50.4 (3.3)	.658**
Hormonikorvaushoito (% , n)	72.2 (39)	78.0 (99)	59.2 (58)	.009*
Isän kuolinsyy (% , n)	9.3 (5)	19.7 (25)	22.4 (22)	.125*
Äidin kuolinsyy(% , n)	5.6 (3)	14.2 (18)	11.2 (11)	.249*
Kuntoliikunta (% , n)				
7-9-vuotiaana	87.5 (42)	84.8 (84)	89.9 (62)	.633*
10–14-vuotiaana	87.5 (42)	84.8 (89)	89.2 (66)	.681*
15–24-vuotiaana	71.4 (35)	73.3 (77)	77.9 (60)	.673*
25–34-vuotiaana	60.4 (29)	61.3 (65)	70.1 (54)	.396*
35–44-vuotiaana	60.4 (29)	70.2 (80)	71.3 (57)	.390*

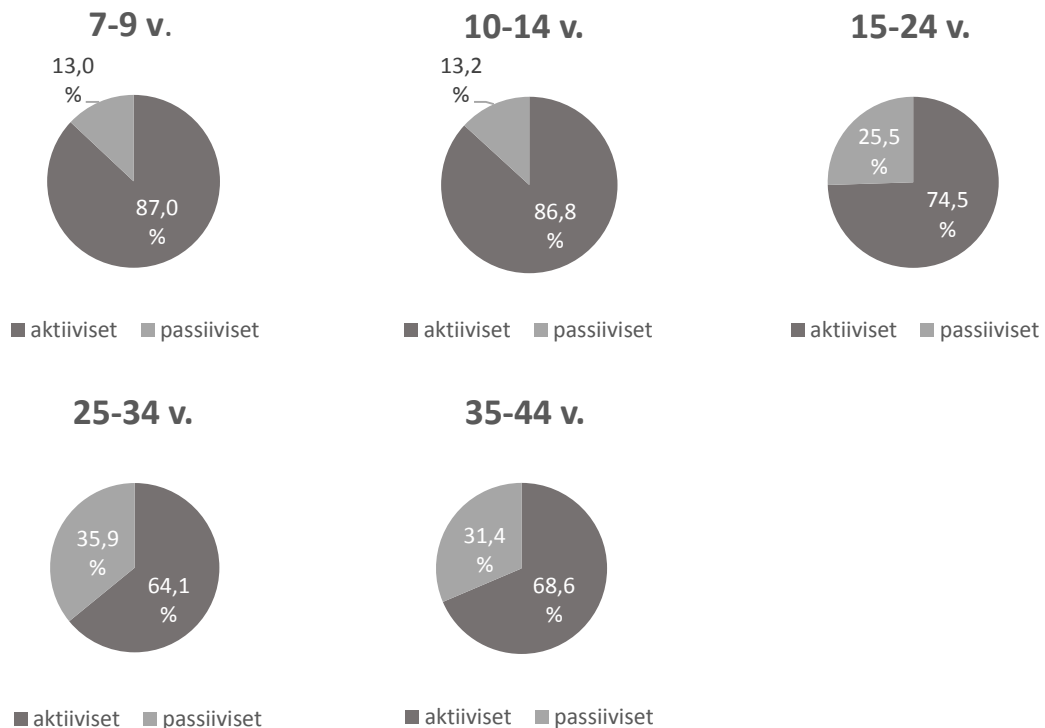
Ka: keskiarvo, kh: keskihajonta, Tupakointi: on joskus tupakoinut, Hormonikorvaushoito: on käyttänyt hormonikorvaushoitoa, Isän kuolinsyy: isä on kuollut syöpään, Äidin kuolinsyy: äiti on kuollut syöpään, Kuntoliikunta: harrastanut aktiivisesti (vähintään 2-3 kertaa viikossa) kuntoliikuntaa

*p-arvo χ^2 -testillä, **p-arvo Kruskal-Wallis -testillä



KUVA 2. Kaikkien ikäluokkien keskimääräinen fyysinen aktiivisuus rintasyovan erilaistumisasteen eri ryhmissä.

Kuntoliikuntaa aktiivisesti harrastaneita oli jokaisen erilaistumisasteen ryhmän jokaisessa ikäluokassa enemmän, kuin vähän liikkuvia (kuva 3). Vähiten fyysisesti aktiivisia olivat olleet G1-ryhmään kuuluneet tutkittavat 25–34-vuotiaina sekä 35–44-vuotiaina, jolloin heistä oli ollut fyysisesti aktiivisia 60,4 prosenttia. Fyysisesti aktiivisimpia olivat G3-ryhmän tutkittavat 7-9-vuotiaina, jolloin heistä fyysisesti aktiivisia oli 89,9 prosenttia. Fyysinen aktiivisuus on ollut suurinta lapsuudessa ja nuoruudessa ja vähenee siirryttäessä vanhempiin ikäryhmiin.



KUVA 3. Fyysinen aktiivisuus eri ikäluokissa.

Taustamuuttujien yhteydet vastemuuttujan eli rintasyövän erilaistumisasteen kanssa esitetään taulukossa 2. Erilaistumisaste on yhteydessä ainoastaan yhden taustamuuttujan kanssa. Erilaistumisaste korreloi heikosti hormonikorvaushoidon käytön kanssa siten, että hormonikorvaushoidon käyttö on yhteydessä lievempiin rintasyövän erilaistumisluokkiin.

TAULUKKO 2. Taustamuuttujien yhteydet rintasyövän erilaistumisasteen kanssa.

	Rintasyövän erilaistumisaste
Ikä	.043
Pituus	-.091
Paino	.108
Sosioekonominen asema	.092
Tupakointi	.002
Alkoholinkäyttö	.049
Kuukautisten alkamisikä	.068
Synnytysten määrä	-.084
Vaihdevuosien alkamisikä	.023
Hormonikorvaushoito	.139*
Isän kuolinsyy	-.109
Äidin kuolinsyy	-.040

*) $p < .05$

7.2 Fyysisen aktiivisuuden yhteys rintasyövän erilaistumisasteeseen

Fyysisen aktiivisuuden yhteyttä rintasyövän erilaistumisasteeseen selvitettiin ikäryhmittäin. Regressiomalleissa selvitettiin, onko 7-9-vuotiaana, 10–14-vuotiaana, 15–24-vuotiaana, 25–34-vuotiaana ja 35–44-vuotiaana vähintään 2-3 kertaa viikossa harrastettu fyysinen aktiivisuus yhteydessä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen. Ensimmäisessä, vakioimattomassa, mallissa fyysisen aktiivisuuden vaikutus ei ollut tilastollisesti merkitsevää missään ikäluokassa (taulukko 3). Mallin selitystasetta tarkasteltiin Nagelkerken selitystasteen avulla. Tämä vakioimaton malli selittää 1,2 prosenttia rintasyövän erilaistumisasteen vaihtelusta.

Toisessa mallissa (taulukko 3) on vakioitu ikä, pituus, paino sekä sosioekonominen asema. Myöskään tässä mallissa fyysisen aktiivisuuden yhteys rintasyövän erilaistumisasteeseen ei ollut tilastollisesti merkitsevää missään missään vaiheessa ikäjakaumaa. Sen sijaan yksi taustamuuttuja, paino, oli yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Painon ristitulosuhde oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0.038$) verrattuna rintasyövän erilaistumisastemuuttujan kolmanteen luokkaan eli lisäkilo painossa lisäsi noin 2,4 % todennäköisyyttä kuulua arvoltaan

pienempään erilaistumisasteen luokkaan. Nagelkerken selitysasteen mukaan tämä vakioitu malli selittää 4,8 prosenttia rintasyövän erilaistumisasteen vaihtelusta.

Kolmannessa mallissa (taulukko 3) oli vakioitu iän, painon, pituuden ja sosioekonomisen aseman lisäksi kuukautisten alkamisikä, synnytysten lukumäärä, vaihdevuosien alkamisikä, hormonikorvaushoidon käyttö, tupakointi sekä isän ja äidin kuolinsyy. Tässä mallissa alkoholinkäyttö oli yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Ne, jotka käyttivät alkoholia korkeintaan kerran kuukaudessa, sairastivat 5,3 (95 %:n luottamusväli 1.2-23.4) kertaa todennäköisemmin lievempää rintasyövän muotoa, kuin vaarallisempaa kolmannen luokan rintasyöpää, kun heitä verrattiin alkoholia viikoittain käyttäviin. Vähäinen alkoholinkäyttö näyttäisi siis suojaavan huonoimman erilaistumisasteen rintasyövältä. Nagelkerken selitysasteen mukaan tämä toinen vakioitu malli selitti 22 prosenttia rintasyövän erilaistumisasteen vaihtelusta.

Useimmissa malleissa ja ikäryhmissä riski kuulua rintasyövän erilaistumisasteen huonoimman ennusteen G3-ryhmään oli pienempi fyysisesti passiivisilla, kuin aktiivisilla, mutta ristitulosuhteet eivät siis olleet tilastollisesti merkitseviä. Aikaisempi fyysinen aktiivisuus ei ollut siis tämän tutkimuksen tulosten perusteella yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Mallien selitysasteet olivat melko alhaisia eli malleissa olleet muuttujat selittivät heikosti rintasyövän erilaistumisasteen vaihtelua.

TAULUKKO 3. Fyysisen aktiivisuuden yhteys rintasyövän erilaistumisasteeseen.

Fyysinen aktiivisuus	Malli 1 (95 % CI) Vakioimaton OR	Malli 2* (95 % CI) Vakioitu OR	Malli 3** (95 % CI) Vakioitu OR
7-9 v.	0.8 (0.2 – 2.6)	0.8 (0.2 – 2.9)	0.9 (0.1 – 5.6)
10–14 v.	1.6 (0.4 – 6.1)	1.6 (0.4 – 6.4)	6.3 (0.8 – 50.7)
15–24 v.	0.8 (0.4 – 1.8)	0.8 (0.4 – 1.8)	0.4 (0.1 – 1.2)
25–34 v.	0.7 (0.4 – 1.5)	0.7 (0.3 – 1.5)	0.5 (0.2 – 1.3)
35–44 v.	1.0 (0.5 – 2.0)	0.9 (0.4 – 1.8)	1.2 (0.5 – 3.3)

Fyysisesti passiivisia verrataan fyysisesti aktiivisiin

* vakioitu iällä, pituudella, painolla ja sosioekonomisella asemalla.

** vakioitu iällä, pituudella, painolla, sosioekonomisella asemalla, tupakoinnilla, alkoholinkäytöllä, kuukautisten alkamisiällä, synnytysten lukumäärällä, vaihdevuosien alkamisiällä, hormonikorvaushoidon käytöllä sekä isän ja äidin kuolinsyillä.

8 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän pro gradu -tutkielman tulosten mukaan fyysinen aktiivisuus ei ollut yhteydessä rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen missään tutkitussa ikäryhmässä. Sen sijaan pieni lisäpaino ja erityisesti vähäinen alkoholin käyttö lisäsivät todennäköisyyttä sairastaa rintasyövän lievempiä muotoja.

Aiemmissa tutkimuksissa fyysisen aktiivisuuden on todettu pienentävän postmenopausaalisen rintasyövän riskiä (Howard ym. 2009; Eliassen ym. 2010; Hildebrand ym. 2013; Gonçalves ym. 2014). Riskiä pienentää sekä äskettäin aloitettu että pitempiaikainen kohtuutehoinen tai rasittavampi fyysinen aktiivisuus (Eliassen ym. 2010). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu ikävuosina 7-44 harrastetun kuntoliikunnan olevan tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Tämä voi johtua siitä, että tutkittavat henkilöt olivat olleet keskimääräistä liikunnallisempia. On myös mahdollista, että erilaistumisasteen määräytymisen taustalla vaikuttavat osittain erilaiset biologiset mekanismit kuin rintasyöpään sairastumisen taustalla.

Painoindeksin on todettu olevan yhteydessä suurempaan postmenopausaalisen rintasyövän riskiin (Van den Brandt ym. 2000; Reeves ym. 2007). Tässäkin tutkimuksessa paino oli yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Yhteys oli kuitenkin vastakkainen aiempien tutkimusten kanssa eli lisääntyvä paino oli yhteydessä lievempään rintasyövän muotoon. Suurin osa tutkittavista oli ollut fyysisesti aktiivisia lapsuudesta lähtien, joten on mahdollista, että lievempään rintasyövän muotoon yhteydessä ollut painonlisäys liittyikin suurempaan lihasmassaan eikä rasvakudoksen määrään. Suurempaan lihasmassaan voi liittyä parempi yleiskunto ja sitä kautta parempi immuunijärjestelmän toiminta, mikä on suojannut vaikeamman asteen rintasyövältä. Myös rintasyöpähoidot ovat voineet aiheuttaa tutkittaville turvotusta, joka voi lisätä painoa olematta kuitenkaan yhteydessä syövän vaikeusasteeseen. Myös alkoholinkäytön on todettu lisäävän rintasyövän riskiä (Smith-Warner ym. 1998; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002; Tjonneland ym. 2007) ja tämä vaikutus saattaa tulla esiin jo vähäiselläkin alkoholinkäytöllä (Chen ym. 2011). Tässäkin tutkimuksessa vähäinen alkoholinkäyttö oli yhteydessä lievempään rintasyövän erilaistumisasteeseen. Ne, jotka käyttivät alkoholia korkeintaan kerran kuussa, kuuluivat viisi kertaa todennäköisemmin erilaistumisasteen G1- tai G2-ryhmään, kuin G3-ryhmään, kun heitä verrattiin alkoholia viikkoittain käyttäviin. G3-ryhmä kuvaa vakavampaa sairauden muotoa,

kuin ryhmät 1 ja 2. Alkoholilla näytti siis olevan tässä tutkimuksessa huonoimmalta ennusteelta eli G3-ryhmään kuulumiselta suojaava vaikutus. Tupakoinnin on todettu joissain tutkimuksissa lisäävän (Gaudet ym. 2013) ja toisissa vähentävän (Dossus ym. 2013) postmenopausaalisen rintasyövän riskiä. Tässä tutkimuksessa tupakointi ei ollut yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Aiempien tutkimusten mukaan myös hormonaaliset tekijät, kuten varhain alkaneet kuukautiset, synnytysten lukumäärä sekä myöhäiset vaihdevuodet ovat rintasyövän riskitekijöitä (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2011). Lisäksi hormonikorvaushoidon käytön on todettu lisäävän rintasyövän riskiä (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997). Tässä tutkimuksessa nämä tekijät eivät olleet yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen. Myös geneettiset tekijät voivat lisätä syöpäriskiä. Lähisuvussa esiintyneet nuorella iällä rintasyöpään sairastumiset lisäävät rintasyöpäriskiä (Peto ym. 1999; Dite ym. 2003). Tässä tutkimuksessa selvitettiin, onko tutkittavan isän tai äidin syöpäkuolema yhteydessä rintasyövän erilaistumisasteeseen, mutta tällaista yhteyttä ei havaittu.

Tutkimuksen vahvuutena oli melko suuri otoskoko. Otos jakautui kuitenkin epätasaisesti erilaistumisasteen eri luokkiin, mikä voi vaikuttaa tulosten luotettavuuteen. Tässä aineistossa jakautuminen rintasyövän eri histologisiin tyyppeihin oli linjassa rintasyövän histologisten tyyppien esiintyvyyden kanssa Suomessa. Rintasyövän ilmaantuvuus on Suomessa suurinta 60–64-vuotiailla, joten tutkittavat henkilöt olivat keski-ikältään (58,1 vuotta) hieman nuorempia, kuin suurin osa rintasyöpään sairastuneista. Tulosten yleistettävyyteen voi vaikuttaa se, että tutkittavat asuivat pääkaupunkiseudulla, jossa asuu keskimäärin koulutetumpaa väestöä, kuin muualla Suomessa. Tutkituista suurin osa (54 %) olikin ammattiasemaltaan alempia tai ylempiä toimihenkilöitä. Loput tutkittavista olivat yrittäjiä, työntekijöitä, opiskelijoita, eläkeläisiä, kotirouvia tai työttömiä. Sosioekonomisen aseman on todettu olevan yhteydessä terveystottumuksiin ja suurin osa tutkittavista henkilöistä onkin ollut aikuisiällä fyysisesti aktiivisia ja harrastanut kuntoliikuntaa vähintään 2-3 kertaa viikossa. Toimihenkilöt ovat todennäköisesti tietoisempia elämäntapojen vaikutuksista terveyteen ja lisäksi heillä on käytössään enemmän rahaa liikuntaharrastuksia varten, kuin alempiin sosioekonomisiin luokkiin kuuluvilla henkilöillä. Tutkittavat henkilöt asuivat pääkaupunkiseudulla, jossa on myös enemmän liikkumismahdollisuuksia, kuin pienemmällä paikkakunnilla. Nämä tekijät voivat selittää fyysisen aktiivisuuden suurta määrää aikuisuudessa. Saattaa myös olla, että tutkimukseen on valikoitunut mukaan naisia, jotka ovat keskimääräistä aktiivisempia, mikä on yleistä liikuntatutkimusten yhteydessä. Lapsuuden ja nuoruuden runsas aktiivisuus voi

puolestaan olla selitettävissä sillä, että tutkittavien ollessa lapsia ja nuoria 1950- ja 1960-luvuilla lapset olivat vapaa-aikanaan keskimäärin liikunnallisempia, kuin nykyään. Tulosten yleistettävyyteen voi vaikuttaa myös se, että toimihenkilöillä syöpää esiintyy keskimäärin enemmän, kuin alemmissa sosioekonomisissa ryhmissä.

Fyysistä aktiivisuutta selvitettiin kysymällä tutkittavilta heidän liikuntahistoriaansa ikäryhmittäin alkaen 7. ikävuodesta päättyen 44. ikävuoteen. Itseraportoituun tiedon luotettavuuteen liittyy erilaisia ongelmia. Tutkittavat olivat postmenopausaali-ikäisiä, joten muistivirheet ovat todennäköisiä kysyttäessä kymmenien vuosien takaisia tietoja. Kyselyiden yhteydessä on myös yleistä, että niihin vastataan siten, kuin arvioidaan olevan sosiaalisesti hyväksyttyä. Toisin sanoen liikuntakyselyn yhteydessä vastataan, että on oltu aktiivisempia, kuin todellisuudessa on oltu. Tämän tutkimuksen liikuntahistoriakyselyn vastausten perusteella tutkittavat ovatkin olleet hyvin aktiivisia tutkituilla ajanjaksoilla lapsuudesta aikuisuuteen. Tulokset ovat kuitenkin linjassa aikaisemman tutkimustiedon kanssa siinä, että fyysisen aktiivisuuden määrä vähenee siirryttäessä vanhempiin ikäryhmiin. Kysymyksen yhteydessä annetut esimerkit mahdollisesti harrastetuista liikuntalajeista ovat lähinnä kestävyysliikuntalajeja. Lihaskuntoliikunta jää siis tässä raportoimatta. Kysymyksen yhteydessä ei myöskään määritellä sitä, kuinka kauan yhden liikuntakerran on pitänyt kestää. Tämä voi aiheuttaa variaatiota eri vastaajien vastausten kesken, ja vastausten perusteella on vaikea sanoa, mikä liikunnan kokonaismäärä on todellisuudessa ollut. On siis mahdollista, että fyysinen aktiivisuus on todellisuudessa ollut määrältään tai kuormitukseltaan liian vähäistä, jotta sillä olisi ollut vaikutuksia rintasyövän ilmenemiseen. Jotta saataisiin luotettavampaa tietoa, liikunnan kesto tulisi määrittää tarkemmin. Liikunnan useutta kysyttiin alkuperäisessä tutkimuksessa melko tarkalla tasolla. Jos ollaan kiinnostuneita liikuntasuosittelun määrittelemän liikuntamäärän yhteydestä rintasyövän erilaistumisasteeseen, myös vähäisempi määrä vastausvaihtoehtoja olisi riittänyt, esimerkiksi terveystieteiden suositukset täyttävä liikunta ja niitä vähäisempi liikunta. Vastausvaihtoehdot onkin luokiteltu analyysin yhteydessä kahteen edellä mainittuun luokkaan. Tässä tutkimuksessa ei ole huomioitu fyysisen työn määrää, vaan pelkästään vapaa-ajan liikunta. Suurin osa tutkituista on kuitenkin toimihenkilöitä, joten tällä ei luultavasti ole olennaista vaikutusta tuloksiin. Myöskään arki- tai hyötyliikunnan useutta ei ole erikseen kysytty eli esimerkiksi työ- ja asiointimatkoihin tai raskaampiin kotitöihin liittyvää fyysistä aktiivisuutta ei ole huomioitu.

Histologinen erilaistumisaste on yksi rintasyövän ennustetekijöistä ja siinä huomioidaan vain kasvaimen liittyviä tekijöitä. Jos halutaan tutkia fyysisen aktiivisuuden yhteyttä rintasyövän ennusteeseen laajemmin, olisi otettava huomioon myös muita ennustetekijöitä, kuten esimerkiksi syöpäsolujen jakautumisnopeus. Ennustetta tehtäessä huomioidaan siis myös muita ennustetekijöitä. Tosin fyysisellä aktiivisuudella ei voitane vaikuttaa kaikkiin ennustetekijöihin, esimerkiksi hormonereseptoristatukseen tai Her-2-syöpägeenin ilmentymiseen. Erilaistumisaste ei myöskään ole täysin vertailukelpoinen ennusteen mittari lobulaarisen ja duktaalisen rintasyövän välillä. Rauhasperäisen ja tiehytperäisen rintasyövän osalta erilaistumisaste voi merkitä erilaisia asioita, eikä samaan erilaistumisasteen luokkaan kuuluminen tarkoita välttämättä ennusteen kannalta samanlaista tilannetta näiden kahden rintasyövän histologisen tyyppin välillä. Sama on tilanne myös harvinaisempien rintasyöpätyyppien kohdalla, joita myös oli mukana aineistossa. Erilaistumisasteen luokitus on myös subjektiivista eli mittaajasta riippuvaa. Voidaan siis pohtia, ovatko eri henkilöiden tekemät luokitukset keskenään vertailukelpoisia.

Tutkimuksen vahvuutena oli taustamuuttujien vakiointi. Vakioimalla ikä, paino, pituus, sosioekonominen asema, tupakointi, alkoholinkäyttö, kuukautisten alkamisikä, synnytysten lukumäärä, vaihdevuosien alkamisikä, hormonikorvaushoidon käyttö sekä isän ja äidin kuolinsyyt pyrittiin poistamaan niiden vaikutus selvitetessä fyysisen aktiivisuuden ja erilaistumisasteen yhteyttä. Vahvuutena oli lisäksi se, että alkuperäisestä aineistosta rajattiin mukaan vain postmenopausaaliset naiset, sillä heidän kohdallaan on enemmän näyttöä fyysisen aktiivisuuden ja rintasyöpäriskin yhteydestä. Myös aiemman fyysisen aktiivisuuden tutkimista ikäryhmittäin voidaan pitää vahvuutena. Jos fyysisen aktiivisuuden ja rintasyövän erilaistumisasteen yhteydestä olisi saatu merkitseviä tuloksia, olisi saatu viitteitä siitä, miten eri ikäkausina harrastettu liikunta vaikuttaa erilaistumisasteeseen ja missä iässä harrastettu liikunta on rintasyövän ennusteen kannalta edullisinta.

Tämän tutkimuksen johtopäätöksinä todetaan, että ikävuosien 7-44 aikana harrastettu fyysinen aktiivisuus ei ollut yhteydessä postmenopausaali-iässä ilmenevän rintasyövän histologiseen erilaistumisasteeseen. Sen sijaan pieni lisäpaino mutta erityisesti vähäinen alkoholinkäyttö näyttäisivät suojaavan vakavalta rintasyövän muodolta. Aiemmissa tutkimuksissa fyysisen aktiivisuuden on kuitenkin havaittu suojaavan rintasyövältä. On siis mahdollista, että fyysisen aktiivisuuden suojaava vaikutus liittyy nimenomaan rintasyövän ehkäisyyn, mutta mikäli rintasyöpä pääsee kehittymään, aikaisempi fyysinen aktiivisuus ei suojaa heikolta ennusteelta.

Voidaan pohtia, vaikuttavatko taustalla osittain erilaiset biologiset mekanismit. Ennustetta tehtäessä otetaan toki huomioon myös muita tekijöitä kuin erilaistumisaste. Vaikka tässä tutkimuksessa ei löytynyt yhteyttä aikaisemman fyysisen aktiivisuuden ja rintasyövän erilaistumisasteen välillä, tämän perusteella ei voida kuitenkaan vetää johtopäätöstä, että fyysisellä aktiivisuudella ei voisi olla heikolta ennusteelta suojaavaa vaikutusta. Koska laajempi tutkimustieto fyysisen aktiivisuuden ja rintasyövän erilaistumisasteen yhteydestä puuttuu, aiheesta tarvitaan lisää tutkimuksia. Lisäksi tämä tutkimus oli rajattu koskemaan erilaistumisasteen yhteyttä ainoastaan ikävuosien seitsemän ja 44 välillä harrastettuun fyysiseen aktiivisuuteen, mutta asiaa olisi tärkeää tutkia myös yli 44-vuotiaana harrastetun fyysisen aktiivisuuden osalta, sillä myös vaihdevuosi-ikässä (Eliassen ym. 2010) tai sitä edeltävinä vuosina (Peters ym. 2009) aloitetun liikunnan on todettu olevan yhteydessä pienempään rintasyöpäriskiin. Myös lihaskuntoliikunta olisi hyvä huomioida tulevissa tutkimuksissa joko yhdessä tai erikseen kestävyysliikunnan kanssa. Nykyaikaisilla objektiivisilla fyysisen aktiivisuuden mittausmenetelmillä on mahdollista saada tarkkaa tietoa liikkumattomuudesta, jonka yhteydestä rintasyöpään tarvitaan myös lisää tutkimuksia.

LÄHTEET

- Adams, A. L., Chhieng, D. C., Bell, W. C., Winokur, T. & Hameed, O. 2009. Histologic grading of invasive lobular carcinoma: Does use of a 2-tiered nuclear grading system improve interobserver variability? *Annals of Diagnostic Pathology* 13, 223-225.
- Baglietto, L., Severi, G., English, D. R., Krishnan, K., Hopper, J. L., McLean, C., Morris, H. A., Tilley, W. D. & Giles, G. G. 2010. Circulating steroid hormone levels and risk of breast cancer for postmenopausal women. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 19 (2), 492-502.
- Bane, A. L., Tjan, S., Parkes, R. K., Andrulis, I. & O'Malley, F. P. 2005. Invasive lobular carcinoma: To grade or not to grade. *Modern Pathology* 18, 621-628.
- Benson, J. R. 2003. The TNM staging system and breast cancer. *The Lancet Oncology* 4 (1), 56-60.
- Bourke, L., Homer, K. E., Thaha, M. A., Steed, L., Rosario, D. J., Robb, K. A., Saxton, J. M. & Taylor, C. S. J. 2013. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9): art.nro CD010192. doi: 10.1002/14651858.CD010192.pub2.
- Braaten, T., Weiderpass, E., Kumle, M., Adami, H.-O. & Lund, E. 2004. Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *International Journal of Cancer* 110, 579-583.
- Brown, J. C., Mao, J. J., Stricker, C., Hwang, W.-T., Tan, K.-S. & Schmitz, K. H. 2014. Aromatase inhibitor associated musculoskeletal symptoms are associated with reduced physical activity among breast cancer survivors. *Breast Journal* 20 (1), 22-28.
- Caspersen C. J., Powell K. E., Christenson G. M. 1985. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports* 100 (2), 126-31.
- Cheema, B., Gaul, C. A., Lane, K. & Fiatarone Singh, M. A. 2008. Progressive resistance training in breast cancer: A systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Research and Treatment* 109, 9-26.
- Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A. & Willett, W. C. 2011. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns and breast cancer risk. *JAMA* 306 (17), 1884-1890.

- Cohen, S. S., Matthews, C. E., Bradshaw, P. T., Lipworth, L., Buchowski, M. S., Signorello, L. B. & Blot, W. J. 2013. Sedentary behavior, physical activity, and likelihood of breast cancer among black and white women. A report from the Southern Community Cohort Study. *Cancer Prevention Research* 6 (6), 566-576.
- Colbert, L. H., Matthews, C. E., Havighurst, T. C., Kim, K. & Schoeller, D. A. 2010. Comparative validity of physical activity measures in older adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 43, 867-876.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 1997. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (9084), 1047-1059.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2001. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 358 (9291), 1389-1399.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 87 (11), 1234-1245.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2011. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncology* 13, 1141-1151.
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., Ladha, A. B., Proulx, C., Vallance, J. K. H., Lane, K., Yasui, Y. & McKenzie, D. C. 2007. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 25 (28), 4396-4404.
- Cummings, S. R., Tice, J. A., Bauer, S., Browner, W. S., Cuzick, J., Ziv, E., Vogel, V., Shepherd, J., Vachon, C., Smith-Bindman, R. & Kerlikowske, K. 2009. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: Approaches to estimating and reducing risk. *Journal of the National Cancer Institute* 101, 384-398.
- Danø, H., Andersen, O., Ewertz, M., Holm Petersen, J. & Lynge, E. 2003. Socioeconomic status and breast cancer in Denmark. *International Journal of Epidemiology* 32, 218-24.

- De Glas, N. A., Fontein, D. B. Y., Bastiaannet, E., Pijpe, A., de Graen, A. J. M., Liefers, G.-J., Nortier, H. J. W. R., de Haes, H. J. C. J. M., van de Velde, C. J. H. & van Leeuwen, F. E. 2014. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients – Results of the tamoxifen exemestane adjuvant multicenter lifestyle study. *Cancer* 120, 2847-2854.
- Dite, G. S., Jenkins, M. A., Southey, M. C., Hocking, J. S., Giles, G. G., McCredie, M. R. E., Venter, D. J. & Hopper, J. L. 2003. Familial risks, early-onset breast cancer, and BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *Journal of the National Cancer Institute* 95 (6), 448-457.
- Dossus, L., Boutron-Ruault, M.-C., Kaaks, R., Gram, I. T., Vilier, A., Fervers, B., Manjer, J., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Chang-Claude, J., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Sarantopoulou, M., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., Vineis, P., Mattiello, A., Bas Bueno-de-Mesquita, H., van Duijnhoven, F. J. B., Bakker, M. F., Peeters, P. H. M., Weiderpass, E., Bjerkaas, E., Braaten, T., Menéndez, V., Agudo, A., Sanchez, M.-J., Amiano, P., Tormo, M.-J., Barricarte, A., Butt, S., Khaw, K.-T., Wareham, N., Key, T. J., Travis, R. C., Rinaldi, S., McCormack, V., Romieu, I., Cox, D. G., Norat, T., Riboli, E. & Clavel-Chapelon, F. 2013. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the Epic cohort. *International Journal of Cancer* 134, 1871-1888.
- Eliassen, A. H., Colditz, G. A., Rosner, B., Willett, W. C. & Hankinson, S. E. 2006. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 296 (2), 193-201.
- Eliassen, A. H., Hankinson, S. E., Rosner, B., Holmes, M. D. & Willett, W. C. 2010. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine* 170 (19), 1758-1764.
- Elston, C. W. & Ellis, I. O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19, 403-410.
- The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* 94 (8), 606-616.
- The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. 2011. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British Journal of Cancer* 105 (5), 709-722.

- Eronen, J., von Bonsdorff, M. B., Törmäkangas, T., Rantakokko, M., Portegijs, E., Viljanen, A. & Rantanen, T. 2014. Barriers to outdoor physical activity and unmet physical activity need in older adults. *Preventive Medicine* 67, 106-111.
- Evenson, K. R., Buchner, D. M. & Morland, K. B. 2012. Objective measurement of physical activity and sedentary behaviour among US adults aged 60 years or older. *Preventing Chronic Disease* 9, 110109.
- Fogelholm, M. 2011. Fyysisen aktiivisuuden ja liikunnan arviointi. Teoksessa Vuori, I., Taimela, S. & Kujala, U. (toim.) *Liikuntalääketiede*. 3.-4. painos. Helsinki: Duodecim. s. 77-91.
- Fogelholm, M. & Oja, P. 2011. Terveysliikuntasuositukset. Teoksessa Fogelholm, M., Vuori, I. & Vasankari, T. (toim.) *Terveysliikunta*. 2. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. s. 69-70.
- Fontein, D. B. Y., de Glas, N. A., Duijm, M., Bastiaannet, E., Portielje, J. E. A., Van de Velde, C. J. H. & Liefers, G. J. 2013. Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 39, 958-965.
- Ford, D., Easton, D. F., Stratton, M., Narod, S., Goldgar, D., Devilee, P., Bishop, D. T., Weber, B., Lenoir, G., Chang-Claude, J., Sobol, H., Teare, M. D., Struewing, J., Arason, A., Scherneck, S., Peto, J., Rebbeck, T. R., Tonin, P., Neuhausen, S., Barkardottir, R., Eyfjord, J., Lynch, H., Ponder, B. A. J., Gayther, S. A., Birch, J. M., Lindblom, A., Stoppa-Lyonnet, D., Bignon, Y., Borg, A., Hamann, U., Haites, N., Scott, R. J., Maugard, C. M., Vasen, H., Seitz, S., Cannon-Albright, L. A., Schofield, A., Zelada-Hedman, M. & Breast Cancer Linkage Consortium. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics* 62, 676-689.
- Forsythe, L. P., Alfano, C. M., George, S. M., McTiernan, A., Baumgartner, K. B., Bernstein, L. & Ballard-Barbash, R. 2013. Pain in long-term breast cancer survivors: the role of the body mass index, physical activity and sedentary behavior. *Breast cancer research and treatment* 137, 617-630.
- Franssila, K. 1992. Syövän patologia. Teoksessa Holsti, L. R., Roberts, P. J. & Teppo, L. (toim) *Syöpätaudit*. Helsinki: Duodecim, s. 57-65.
- Friedenreich, C. M., Gregory, J., Kopciuk, K. A., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. 2008. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *International Journal of Cancer* 124, 1954-1962.

- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., Woolcott, C. G., McTiernan, A., Wang, Q., Ballard-Barbash, R., Jones, C. A., Stanczyk, F. Z., Brant, R. F., Yasui, Y., Irwin, M. L., Campbell, K. L., McNeely, M. L., Karvinen, K. H. & Courneya, K. S. 2011. Changes in insulin resistance indicators, IGFs and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. *Endocrine-Related Cancer* 18, 357-369.
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., Woolcott, C. G., McTiernan, A., Wang, Q., Stanczyk, F. Z., McTiernan, A., Jones, C. A., Irwin, M. L., Yasui, Y., Irwin, M. L., Campbell, K. L., & Courneya, K. S. 2012. Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. *Cancer Prevention Research* 5 (1), 98-108.
- Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, R., Hannan, L. M. & Thun, M. J. 2013. Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *Journal of National Cancer Institute* 105 (8), 515-525.
- George, S. M., Irwin, M. L., Matthews, C. E., Mayne, S. T., Gail, M. H., Moore, S. C., Albanes, D., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A. & Leitzmann, M. F. 2010. Beyond recreational physical activity: Examining occupational and household activity, transportation activity and sedentary behavior in relation to postmenopausal breast cancer risk. *American Journal of Public Health* 100 (11), 2288-2295.
- Globocan. 2012. Breast cancer – Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Viitattu 26.2.2015. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- Gonçalves, A. K., Dantas Florêncio, G. L., de Atayde Silva, M. J. M., Cobucci, R. N. & Cote, N. M. 2014. Effects of physical Activity on breast cancer prevention: A systematic review. *Journal of Physical Activity and Health* 11, 445-454.
- Goodwin, P. J., Ennis, M., Pritchard, K. I., McCready, D., Koo, J., Sidlofsky, S., Trudeau, M., Hood, N. & Redwood, S. 1999. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 17 (1), 120-129.
- Hamer, M., Lavoie, K. L. & Bacon, S. L. 2013. Taking up physical activity later in life and healthy aging: the English longitudinal study of ageing. *British Journal of Sports Medicine* 48, 239-243.
- Hankinson, S. E. & Eliassen, H. E. 2007. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 106 (1-5), 24-30.

- Harris, T. J., Owen, C. G., Victor, C. R., Adams, R., Ekelund, U. & Cook, D. G. 2009. A comparison of questionnaire, accelerometer and pedometer: measures in old people. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41, 1392-1402.
- Heck, K. E. & Pamuk, E. R. 1997. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 145 (4), 366-372.
- Heikkilä, K., Ebrahim, S. & Lawlor, D. A. 2007. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology & Community Health* 61, 824-832.
- Heikkinen, M. & Taskinen, P. J. 1992. Kliininen diagnostiikka ja levinneisyysluokittelu. Teoksessa Holsti, L. R., Roberts, P. J. & Teppo, L. (toim) *Syöpätaudit*. Helsinki: Duodecim. s. 49-55.
- Hildebrand, J. S., Gapstur, S. M., Campbell, P. T., Gaudet, M. M. & Patel, A. V. 2013. Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 22 (10), 1906-1912.
- Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H. & Colditz, G. A. 2005. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293 (20), 2479-2486.
- Howard, R. A., Leitzmann, M. F., Linet, M. S. & Freedman, D. M. 2009. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U. S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control* 20, 323-333.
- Hurtig-Wennlöf, A., Hagströmer, M. & Olsson, L. A. 2010. The international physical activity questionnaire modified for the elderly: aspects of validity and feasibility. *Public Health Nutrition* 13 (11), 1847-1854.
- Husu, P., Paronen, O., Suni, J. & Vasankari, T. 2011. Suomalaisten fyysinen aktiivisuus ja kunto 2010: Terveystta edistävän liikunnan nykytila ja muutokset. Opetus- ja kulttuuriministeriö. Opetus- ja kulttuuriministeriön julkaisuja 2011:15.
- Ibrahim, E. M. & Al-Homaidh, A. 2011. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology* 28, 753-765.
- Il'yasova, D., Colbert, L. H., Harris, T. B., Newman, A. B., Bauer, D. C., Satterfield, S. & Kritchevsky, S. B. 2005. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the Health Aging and Body Composition Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14 (10), 2413-2418.

- Irwin, M. L., Crumley, D., McTiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F. D., Kriska, A. & Ballard-Barbash, R. 2003. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma. *Cancer* 97 (7), 1749-1757.
- Irwin, M. L. 2006. Randomized controlled trials of physical activity and breast cancer prevention. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 34 (4), 182-193.
- Irwin, M. L., McTiernan, A. & Manson, J. E. 2011. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: Results from the Women's Health Initiative. *Cancer Prevention Research* 4 (4), 522-529.
- Jiang, X. & Shapiro, D. J. 2014. The immune system and inflammation in breast cancer. *Molecular & Cellular Endocrinology* 382, 673-682.
- Kaaks, R. & Lukanova, A. 2001. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proceedings of the Nutrition Society* 60, 91-106.
- Key, J., Hodgson, S., Omar, R. Z., Jensen, T. K., Thompson, S. G., Boobis, A. R., Davies, D. S. & Elliot, P. 2006. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 17, 759-770.
- Lee, C. G., Carr, M. C., Murdoch, S. J., Mitchell, E., Woods, N. F., Wener, M. H., Chandler, W. L., Boyko, E. J. & Brunzell, J. D. 2009. Adipokines, inflammation and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (4), 1104-1110.
- Lee, I.-M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. M. & Katzmarzyk, P. T. 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 380, 219-229.
- Leidenius, M. & Joensuu, H. 2013. Morfologiset rintasyöpätyypit. Teoksessa Joensuu, H., Roberts, P. J., Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Jyrkkö, S., Kouri, M. & Teppo, L. (toim.) *Syöpätaudit*. 5. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim. s. 601-602.
- Lemane, D., Cassileth, B. & Gubili, J. 2013. The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery and survivorship. *Oncology* 27, 580-585.
- Leppäluoto, J., Ahola, R., Herzig, K.-H., Korpelainen, R., Keinänen-Kiukaanniemi, S. & Jämsä, T. 2012. Aikuisten terveystoiminnan laadun ja määrän objektiivinen mittaaminen. *Duodecim* 128, 72-9.
- Liikunta. 2012. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Käypä hoito –johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 23.9.2014. www.kaypahoito.fi

- Loprinzi, P. D. & Cardinal, B. J. 2012. Effects on physical activity on common side effects of breast cancer treatment. *Breast Cancer* 19, 4-10.
- Loprinzi, P. D., Cardinal, B. J. Smit, E. & Winters-Stone, K. M. 2012. Physical activity and breast cancer risk. *Journal of Exercise & Fitness* 10 (1), 1-7.
- Lynch, B. M., Neilson, H. K. & Friedenreich, C. M. 2011. Physical activity and breast cancer prevention. Teoksessa Courneya, K. S. & Friedenreich, C. M. (toim.) *Physical activity and cancer*. Springer Berlin Heidelberg. s. 13-42, doi: 10.1007/978-3-642-04231-7_2.
- Löllgen, H., Böckenhoff, A. & Knapp, G. 2009. Physical activity and all-cause mortality: An updated meta-analysis with different intensity categories. *International Journal of Sports Medicine* 30, 213-224.
- McTiernan, A., Wu, L., Chen, C., Chlebowski, R., Mossavar-Rahmani, Y., Modugno, F., Perri, M. G., Stanczyk, F. Z., Van Horn, L. & Wang, C. Y. 2006. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity* 14 (9), 1662-1677.
- Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vleems, F. A., van der Tweel, I., Schuit, A. J., Voskuil, D. W. & van Leeuwen, F. E. 2007. Physical activity and breast cancer - a systematic review. *Epidemiology* 18 (1), 137-157.
- Moschny, A., Platen, P., Klaassen-Mielke, R., Trampisch, U. & Hinrichs, T. 2011. Barriers to physical activity in older adults in Germany: a cross-sectional study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 8, 121.
- Muraca, L., Leung, D., Clark, A., Beduz, M. A. & Goodwin, P. 2011. Breast cancer survivors: Taking charge of lifestyle choices after treatment. *European Journal of Oncology Nursing* 15, 250-253.
- Neilson, K. H., Friedenreich, C. M. & Brockton, N. T. & Millikan, R. C. 2009. Physical activity and postmenopausal breast cancer: Proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18 (1), 11-27.
- Owen, N., Leslie, E., Salmon, J. & Fotheringham, M., J. 2000. Environmental determinants of physical activity and sedentary behavior. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 28 (4), 153-158.
- Pastakia, K. & Kumar, S. 2011. Exercise parameters in the management of breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Physiotherapy Research International* 16, 237-244.

- Penttinen, H., Nikander, R., Blomqvist, C., Luoto, R. & Saarto, T. 2009. Recruitment of breast cancer survivors into a 12-month supervised exercise intervention is feasible. *Contemporary Clinical Trials* 30, 457-463.
- Peters, T. M., Moore, S. C., Gierach, G. L., Wareham, N. J., Ekelund, U., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A. & Leitzmann, A. F. 2009. Intensity and timing of physical activity in relation to postmenopausal breast cancer risk: the prospective NIH-AARP Diet and Health Study. *BMC Cancer* 9, 349-362.
- Peto, J., Collins, N., Barfoot, R., Seal, S., Warren, W., Rahman, N., Easton, D. F., Evans, C., Deacon, J. & Stratton, M. R. 1999. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91 (11), 943-949.
- Pettee Gabriel, K., McClain, M. M., Lee, C. D., Swan, P. D., Alvar, B. A., Mitros, M. R. & Ainsworth, B. E. 2009. Evaluation of physical activity measures used in middle-aged women. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 41, 1403-1412.
- Pukkala, E., Sankila, R. & Rautalahti, M. 2011. *Syöpä Suomessa 2011. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 82.* Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys.
- Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E. & Bull, D. 2007. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study : cohort study. *British Medical Journal* 335, 1134.
- Reiner, M., Niermann, C., Jekauc, D. & Woll, A. 2013. Long-term health benefits of physical activity - a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health* 13, 813-821.
- Rintadiagnostiikan opas. 2014. Rintasyöpäryhmä ry. Viitattu 5.3.2015. <http://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/>
- Ristimäki, A., Franssila, K. & Kosma, V.-M. 2013. Kasvainten histologinen tyyppitys. Teoksessa Joensuu, H., Roberts, P. J., Kellokumpu-Lehtinen, P.-J., Kouri, M. & Teppo, L. (toim.) *Syöpätaudit.* Helsinki: Duodecim, s. 92-94.
- Rowe, D. A., Kemble, C. D., Robinson, T. S. & Mahar, T. M. 2007. Daily walking in older adults: day-to-day variability and criterion-referenced validity of total daily step counts. *Journal of Physical Activity and Health* 4, 434-446.
- Samitz, G., Egger, M. & Zwahlen, M. 2011. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and-dose-response meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology* 40, 1382-1400.

- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., Irwin, M. L., Wolin, K. Y., Segal, R. J., Lucia, A., Schneider, C. M., von Gruenigen, V. E. & Schwartz, A. L. 2010. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors – Roundtable Consensus Statement. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
- Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Van den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Goldbohm, R. A., Graham, S., Holmberg, L., Howe, G. R., Marshall, J. R., Miller, A. B., Potter, J. D., Speizer, F. E., Willett, W. C., Wolk, A. & Hunter, D. J. 1998. Alcohol and breast cancer in women – A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 279 (7), 535-540.
- Steindorf, K., Ritte R., Eomoi, P.-P., Lukanova, A., Tjønneland, A., Føns Johnsen, N., Overvad, K., Nautrup Østergaard, J., Clavel-Chapelon, F., Fournier, A. Dossus, L., Teucher, B., Rohrmann, S., Boeing, H., Wientzek, A., Trichopoulou, A., Karapetyan, T., Trichopoulos, D., Masala, G., Berrino, F., Mattiello, A., Tumino, R., Ricceri, F., Quirós, J. R., Travier, N., Sánchez, M.-J., Navarro, C., Ardanaz, E., Amiano, P., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F., Monninkhof, E., May, A. M., Khaw, K.-T. Wareham, N., Key, T. J., Travis, R. C., Benjaminsen Borch, K., Sund., M., Andersson, A., Fedirko, V., Rinaldi, S., Romieu, I., Wahrendorf, J., Riboli, E. & Kaaks, R. 2013. Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer* 132, 1667-1678.
- Sumukadas, D., Witham, M., Struthers, A. & McMurdo, M. 2009. Day length and weather conditions profoundly affect physical activity levels in older functionally impaired people. 2009. *Journal of Epidemiology and Community Health* 63, 305-309.
- Suomen Syöpärekisteri. 2014. Ajantasaiset perustaulukot, koko maa. Viitattu 3.10.2014. <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/ajantasaiset-perustaulukot/koko-maa/>
- Sun, F., Norman, I. J. & While, A. E. 2013. Physical activity in older people: A systematic review. *BMC Public Health* 13, 449
- Suzuki, R., Iwasaki, M., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., Shimazu, T. & Tsugane, S. 2010. Leisure-time physical activity and breast cancer risk by hormone receptor status: effective life periods and exercise intensity. *Cancer Causes & Control* 21, 1787-1798.

- Syrjäkoski, Kirsi. 2005. Genetic predisposition to male and female breast cancer. Tampereen yliopisto. Acta Universitatis Tamperensis 1056.
- Syöpäjärjestöt. 2014. Rintasyövän ennuste. Viitattu 20.10.2014.
<http://www.cancer.fi/tietoasystovasta/syopataudit/rintasyopa/ennuste/>
- Syöpätautien asiantuntijaryhmä. 2014. Syövän ehkäisyn, varhaisen toteamisen ja kuntoutumisen tuen kehittäminen vuosina 2014-2025. Kansallisen syöpäsuunnitelman II osa.
- Tilastokeskus. 2010. Tautikuolleisuus 1936-2010. Viitattu 3.10.2014.
http://www.stat.fi/til/ksyyt/2010/ksyyt_2010_2011-12-16_kat_003_fi.html
- Tjønneland, A., Christensen, J., Olsen, A., Stripp, C., Thomsen, B. L., Overvad, K., Peeters, P. H. M., van Gils, C. H., Bas Bueno-de-Mesquita, H., Ocké, M. C., Thiebaut, A., Fournier, A., Clavel-Chapelon, F., Berrino, F., Palli, D., Tumino, R., Panico, S., Vineis, P., Agudo, A., Ardanaz, E., Martinez-Garcia, C., Amiano, P., Navarro, C., Quirós, J. R., Key, T. J., Reeves, G., Khaw, K.-T., Bingham, S., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Naska, A., Nagel, G., Chang-Claude, J., Boeing, H., Lahmann, P. H., Manjer, J., Wirfält, E., Hallmans, G., Johansson, I., Lund, E., Skeie, G., Hjartåker, A., Ferrari, P., Slimani, N., Kaaks, R. & Riboli, E. 2007. Alcohol intake and breast cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 18, 361-373.
- UKK-Instituutti. 2009. Liikuntapiirakka. Viitattu 15.9.2014.
<http://www.ukkinstituutti.fi/liikuntapiirakka>
- U.S. Department of Health and Human Services. 2008. Physical Activity Guidelines for Americans. ODPHP Publication no. U0036, October 2008.
- Van den Brandt, P. A., Spiegelman, D., Yaun, S.-S., Adami, H.-O., Beeson, L., Folsom, A. R., Fraser, G., Goldbohm, R. A., Graham, S., Kushi, L., Marshall, J. R., Miller, A. B., Rohan, T., Smith-Warner, S. A., Speizer, F. E., Willett, W. C., Wolk, A. & Hunter, D. J. 2000. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 152 (6), 514-527.
- Volaklis, K. A., Halle, M. & Tokmakidis, S. P. 2013. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wiener Klinische Wochenschrift* 125, 297-301.
- Vuori, I. 2011. Liikunta, kunto ja terveys. Teoksessa Vuori I, Taimela S, Kujala U. (toim.) *Liikuntalääketiede*. 3.-5. painos. Helsinki: Duodecim. s. 15-29.

- Wachtel. M. S., Halldorsson, A. & Dissanaik, S. 2011. Nottingham grades of lobular carcinoma lack the prognostic implications they bear for ductal carcinoma. *Journal of Surgical Research* 166, 19-27.
- Washburn, R. A. 2000. Assessment of physical activity in older adults. *Research Quarterly Exercise and Sport* 71 (2), 79-88.
- Winzer, B. M., Whiteman, D. C., Reeves, M. M. & Paratz, J. D. 2011. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control* 22, 811-826.
- Winter-Stone, K. M., Dobek, J., Bennett, J. A., Nail, L. M., Leo, M. C. & Schwarz, A. 2012. The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of Cancer Survivorship* 6, 189-199.
- Witham, M. D., Tonnan, P. T., Vadiveloo, T. Sniehotta, F. F., Crombie, I. K., Feng, Z. & McMurdo, M. E. T. 2014. Association of day length and weather conditions with physical activity levels in older community dwelling people. *Plos ONE* 9 (1): e85331. doi:10.1371/journal.pone.0085331.
- Woodcock, J., Franco, O. H., Orsini, N. & Roberts, I. 2011. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology* 40, 121-138.
- Yang, Y., Zhang, F., Skrip., L., Wang, Y. & Liu, S. 2013. Lack of an association between passive smoking and incidence of female breast cancer in non-smokers: Evidence from 10 prospective cohort studies. *PLOS One* 8 (10): e77029. doi:10.1371/journal.pone.0077029.