



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
**Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών**  
———— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ————

## **Ιατρική Σχολή**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**“ ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ”**

# **«Ο ρόλος της Άσκησης σε παιδιά που νοσούν από Λευχαιμία ή Λέμφωμα»**

**A.M. 20160428**

**Μήλα Αλεξάνδρα**

### **Τριμελής εξεταστική επιτροπή**

1. Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. Μαριδάκη Μαρία, Αναηρώτρια καθηγήτρια Εργοφυσιολογίας, ΣΕΦΑΑ, ΕΚΠΑ
3. Φιλίππου Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)

**ΑΘΗΝΑ**

**2019**

## Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας - “Φυσιολογείον” της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία». Επιθυμούσα να αναδείξω το συγκεκριμένο θέμα της εργασίας μου όχι μόνο εξαιτίας της έξαρσης της νόσου του καρκίνου στην εποχή μας, αλλά και γιατί ήθελα τα αποτελέσματα της μελέτης να συμβάλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των μικρών εθελοντών. Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας μου, κ. Φιλίππου Αναστάσιο, Επίκουρο Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ για την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ’ όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας μου και την κα Μαριδάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργοφυσιολογίας, της ΣΕΦΑΑ, ΕΚΠΑ για την στήριξή της και τη παροχή υλικοτεχνικού εξοπλισμού για τις μετρήσεις. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Χρυσανθόπουλο Κώστα, Εργοφυσιολόγο, ΕΕΠ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ για την αποτελεσματική του καθοδήγηση στη διαδικασία των μετρήσεων και σε όλη τη διάρκεια της έρευνας, καθώς επίσης και τη συνάδερφο και συμφοιτήριά μου Μπομπολάκη Μαριάννα για τη πολύτιμη βοήθειά της. Δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω θερμά τα υπόλοιπα μέλη της ερευνητικής μας ομάδας, τον κ. Κατάμη Αντώνη, Καθηγητή Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας – Α’ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, επιστημονικό υπεύθυνο της μελέτης, την κ. Κατσιμπάρδη Κατερίνα, Παιδίατρο, Διδάκτορα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για τη συνδρομή της στην ενσωμάτωση των μικρών εθελοντών στη μελέτη, την κ. Μπακοπούλου Φλώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εφηβικής Ιατρικής ΕΚΠΑ, καθώς και τη κα Λουκοπούλου Σοφία, Επιμελήτρια Καρδιολογικής Κλινικής στο νοσοκομείο Παιδών “Η Αγία Σοφία” για την πολύτιμη συμβολή της στην πραγματοποίηση των τεστ κοπώσεως στους μικρούς μας εθελοντές. Χωρίς τη συμβολή όλων των ανωτέρω, η παρούσα μελέτη δεν θα μπορούσε να υλοποιηθεί. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και κυρίως το σύζυγό μου, για την υπομονή που έδειξαν και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν, ώστε να ολοκληρώσω τις μεταπτυχιακές σπουδές μου.

# **Πίνακας Περιεχομένων**

Ευχαριστίες .....2

I. a. ABSTRACT.....5

b. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....6

II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ..... 7

## **III.ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:**

1.1.Παθοφυσιολογία της Νόσου..... 9

1.2.Θεραπευτική Προσέγγιση – Συνοδές αντιδράσεις .....10

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:**

2.1 Η άσκηση ως συμπληρωματική παρέμβαση στην αντιμετώπιση της νόσου και των συνοδών αντιδράσεων της θεραπείας .....12

2.2 Επίδραση της άσκησης

2.2.1. Καρδιοαναπνευστικό Σύστημα .....13

2.2.2 Μυοσκελετικό Σύστημα..... 17

2.2.3 Ανοσοποιητικό Σύστημα .....19

2.2.4. Ποιότητα ζωής, Κόπωση..... 22

2.3 Χαρακτηριστικά Μελετών .....25

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:**

3. Πρόταση για περαιτέρω έρευνα - Ενδεικτικό Ερευνητικό Πρωτόκολλο

3.1 Υψηλή Έντασης Διαλειμματική Άσκηση (HIIT) και αναμενόμενα ευεργετήματα για τον ευαίσθητο αυτό παιδικό πληθυσμό..... .28

3.2 Περιγραφή της παρέμβασης .....30

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 3.3 Καθορισμός συμμετέχοντος πληθυσμού .....          | 31 |
| 3.4 Περιβάλλον εφαρμογής του πρωτοκόλλου άσκησης..... | 32 |
| 3.5 Διαδικασίες της μελέτης .....                     | 33 |
| 3.6 Περιορισμοί της μελέτης ... ..                    | 35 |

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:**

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Προκαταρκτικά δεδομένα από την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας παιδιών με λευχαιμία μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας..... | 36 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:**

|                  |    |
|------------------|----|
| 5. Συζήτηση..... | 37 |
|------------------|----|

### **IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....38**

### **V. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....49**

#### **1. Scoresheet**

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| Σχήμα 1 - curl up test.....                 | 49 |
| Σχήμα 2 - flexibility test.....             | 50 |
| Σχήμα 3 - aerobic capacity test.....        | 51 |
| Σχήμα 4 - push up test.....                 | 52 |
| Σχήμα 5 - body fat standards & results..... | 53 |
| Πίνακας1- general score sheet .....         | 54 |

#### **2. Έντυπο Συγκατάθεσης .....**

#### **3. Πρόταση Ερευνητικού Πρωτοκόλλου.....**

#### **4.Ερωτηματολόγια.....**

- ΚΛΙΜΑΚΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ- FAS
- ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ – CDI
- ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΓΧΟΥΣ HAMILTON
- EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

#### **5. FITNESSGRAM Performance Standards by Cooper Institute**



## **I. a. ABSTRACT**

In the current literature, the programs implemented in the specific population of children suffering from leukemia or lymphoma can be separated in the ones involving daily physical activities and those which were structured with specific duration, frequency, intensity and volume of work. Most structured programs focused on aerobic exercise or a combination of aerobic and strength exercises, while some also incorporated flexibility. There is growing evidence that high intensity interval training (HIIT) is an effective alternative to traditional continued aerobic training method, resulting in similar or even superior physiological adaptations in health and disease. Specifically, HIIT can offer various benefits with impressive effects in cancer microenvironment and there are data showing the benefits of HIIT in adult patients with different types of cancer. However, there are limited research data regarding the role of exercise, particularly of HIIT, during or after the completion of treatment in children with cancer. The aim of this study is to investigate and reveal the expected beneficial effects of exercise, and in particular of HIIT, on improving the functioning of the immune and cardiopulmonary systems, reducing fatigue, and improving the overall physical and psychological status of children suffering from leukemia or lymphoma during and after their treatment. Thus, protocols which have already been implemented in this population will be analyzed and thoroughly examined, while particular focus will be placed on the possible impact of HIIT programs combined with strength training on the immune function, cardiopulmonary health, muscle strength, fatigue and well-being during and after therapy for leukemia or lymphoma.

## 1.b. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο της άσκησης σε παιδιά που πάσχουν από λευχαιμία ή λέμφωμα, φαίνεται ότι τα προγράμματα σωματικής δραστηριότητας ή άσκησης που έχουν εφαρμοστεί σε αυτόν τον ευαίσθητο κλινικό πληθυσμό μπορούν να διαχωριστούν σε εκείνα που χαρακτηρίζονται από την εκτέλεση απλών σωματικών δραστηριοτήτων της καθημερινότητας, και σε δομημένα προγράμματα άσκησης, με συγκεκριμένη διάρκεια, συχνότητα και ένταση. Τα περισσότερα δομημένα προγράμματα άσκησης περιελάμβαναν αερόβια συνεχή άσκηση μόνο, ή συνδυασμό αερόβιας άσκησης και ασκήσεων ενδυνάμωσης, ενώ ορισμένα περιείχαν επιπλέον και ασκήσεις ευλυγισίας σε συνδυασμό με τις δύο προηγούμενες μορφές άσκησης. Ένας αυξανόμενος αριθμός ερευνητικών μελετών έχει αναδείξει ότι η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (high-intensity interval training -HIIT) μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική εναλλακτική μορφή άσκησης, η οποία προκαλεί παρόμοιες ή και υπέρτερες φυσιολογικές προσαρμογές σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μορφές προπόνησης, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ειδικούς κλινικούς πληθυσμούς. Πιο συγκεκριμένα, η HIIT μπορεί να επιφέρει πολλές και ποικίλες ευεργετικές επιδράσεις, με ενδείξεις ότι μπορεί να επηρεάσει συγκεκριμένους μηχανισμούς που ελέγχουν την πορεία της νόσου του καρκίνου, ενώ υπάρχουν στοιχεία που αναδεικνύουν τα κλινικά οφέλη της HIIT σε ενήλικους ασθενείς με διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Ωστόσο, περιορισμένα είναι τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με το ρόλο της άσκησης και ειδικότερα της HIIT κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σε παιδιά με καρκίνο. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει και να συμβάλει στην ανάδειξη των αναμενόμενων ευεργετικών επιπτώσεων της άσκησης και ειδικότερα της διαλειμματικής άσκησης υψηλής έντασης (HIIT) στη βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, της καρδιοαναπνευστικής αντοχής, τη μείωση της κόπωσης και τη βελτίωση της συνολικής σωματικής και ψυχολογικής κατάστασης των παιδιών που πάσχουν από λευχαιμία ή λέμφωμα κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπευτική αγωγή που ακολουθούν. Πιο συγκεκριμένα, θα αναλυθούν τα πρωτόκολλα άσκησης που έχουν μέχρι τώρα εφαρμοστεί στο συγκεκριμένο κλινικό πληθυσμό, ενώ ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στον πιθανό αντίκτυπο των προγραμμάτων HIIT σε συνδυασμό με προπόνηση ενδυνάμωσης και ασκήσεις ευλυγισίας, στην ανοσολογική και καρδιοαναπνευστική λειτουργία, την υγεία, τη μυϊκή δύναμη, την κόπωση και τη συνολική ευεξία κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας που εφαρμόζεται για την συγκεκριμένη μορφή καρκίνου.

## II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιδράσεις της θεραπείας του καρκίνου σε ασθενείς παιδικής ηλικίας (τόσο οι οξείες όσο και οι όψιμες) μπορούν να έχουν σοβαρές σωματικές, συναισθηματικές και άλλες συνέπειες για τους πάσχοντες, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσής τους. Ο τρόπος ελαχιστοποίησης και αντιμετώπισης αυτών των δυσμενών επιπτώσεων με στόχο τη βελτίωση τόσο της ποιότητας όσο και της διάρκειας ζωής των επιβιωσάντων αποτελεί αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος. Σχετικές έρευνες αποδεικνύουν τη θετική επίδραση που έχει η σωματική άσκηση ως θεραπευτική προσέγγιση συνεπικουρία της φαρμακευτικής αγωγής, στο καρκίνο ως νόσο, στις δυσμενείς συνέπειες των θεραπειών, αλλά και τη μεταστατικότητα (1). Τα ευρήματα σχετικών μελετών επιβεβαιώνουν τη μη ύπαρξη αρνητικών επιδράσεων της άσκησης και την ασφάλεια εφαρμογής της ως συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο. Ειδικότερα σε ασθενείς παιδικής ηλικίας με αιματολογικούς καρκίνους ή λέμφωμα, η άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν αύξησε τον κίνδυνο θνησιμότητας, υποτροπής ή ανεπιθύμητων ενεργειών σε κανένα από τα πρωτόκολλα που εφαρμόστηκαν (10). Παρ' όλα αυτά, σε ασθενείς παιδικής ηλικίας με αιματολογικούς καρκίνους ή λέμφωμα δεν έχουν καθιερωθεί συγκεκριμένες οδηγίες συνταγογράφησης και ενσωμάτωσης προγραμμάτων άσκησης στο πλαίσιο της θεραπείας του καρκίνου. Οι αιματολογικοί καρκίνοι ή το λέμφωμα σε παιδικό πληθυσμό αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία ογκολογικών διαγνώσεων με παρόμοια χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο αυτών ειδών καρκίνου (2), γεγονός που τους καθιστά μια ομοιογενή ομάδα για την εφαρμογή ενός αντίστοιχου πρωτοκόλλου θεραπευτικής άσκησης. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, πολύ λίγες παρεμβάσεις άσκησης έχουν ενσωματωθεί σε κλινικές δοκιμές και, σε όλες τις μελέτες, οι συνιστώσες της αερόβιας άσκησης, της άσκησης με αντιστάσεις και των ασκήσεων ευλυγισίας εφαρμόζονται με διαφορετική ένταση, συχνότητα και διάρκεια. Επιπλέον, τα μεγέθη των συμμετεχόντων εθελοντών είναι μικρά. Δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης αλλά και μείζονες όψιμες επιπτώσεις της θεραπείας, συνιστώνται για αυτούς προγράμματα άσκησης. Ειδικότερα, για τα μικρά παιδιά είναι απαραίτητη η σωματική άσκηση για την ορθή ανάπτυξη τους (3), ενώ η χημειοθεραπεία υψηλής δόσης είναι η στρατηγική θεραπεία για αυτήν την πιο κοινή παιδική μορφή καρκίνου, την οξεία λευχαιμία και το λέμφωμα. Έτσι, η καρδιοαναπνευστική αντοχή, η δύναμη, η ευλυγισία και η λειτουργική κινητικότητα αυτών των παιδιών έχει παρατηρηθεί μειωμένη στη φάση επαγωγής σε σχέση με τη περίοδο της διάγνωσης (4). Συμπτώματα όπως χαμηλή αερόβια ικανότητα, έλλειψη δύναμης, κόπωση μπορούν να υφίστανται στο τέλος της θεραπείας, με συνέπεια να οδηγούν τους επιβιώσαντες σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα και, κατά επέκταση, σε παχυσαρκία, με όποια συνοσηρότητα συνοδεύει μια τέτοια κατάσταση.(5) Επιπλέον, η μυϊκή αδυναμία και η μειωμένη



κινητικότητα συνοδεύονται από κακή ποιότητα ζωής, που συνδέεται με την υγεία (HRQoL), την κακή αυτοεκτίμηση και αυτο-αποτελεσματικότητα.(6) Έτσι, η επικέντρωση του ενδιαφέροντος εφαρμογής προγραμμάτων άσκησης σε μικρούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάδειξη ασφαλών και αποτελεσματικών πρωτοκόλλων άσκησης, με την προοπτική, μεταξύ άλλων, πρόληψης ή περιορισμού των άμεσων και όψιμων παρενεργειών του θεραπευτικού σχήματος που ακολουθείται (7).

### III.ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

##### *1.1.Παθοφυσιολογία της Νόσου*

Η λευχαιμία αποτελεί την πιο συχνή κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, αντιπροσωπεύοντας το 30% όλων των κακοηθειών σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών. Ο συχνότερος τύπος είναι η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ-ALL), που αποτελεί το 80% των περιπτώσεων και είναι συχνότερη στις ηλικίες 2-4 ετών. Όλες σχεδόν οι υπόλοιπες περιπτώσεις κατατάσσονται στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ-AML), που προσβάλλει συχνότερα παιδιά κάτω των 2 ετών και εφήβους. Η λευχαιμία είναι νεοπλασία που προσβάλλει συνήθως τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών, από τα οποία παράγονται όλα τα κύτταρα του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια).(11,12)Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς του σώματος, και όταν είναι μειωμένα σε αριθμό, ο ασθενής μπορεί να αισθανθεί δύσπνοια, αδυναμία και κόπωση (συμπτώματα αναιμίας). Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι τα κύτταρα άμυνας του οργανισμού που έχουν ως κύριο ρόλο την καταπολέμηση των λοιμώξεων. Διακρίνονται σε λεμφοκύτταρα (Β και Τ), κοκκιοκύτταρα (πολυμορφοπύρρηνα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα) και μονοκύτταρα. Η ποιοτική ή ποσοτική τους ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή. Τέλος, τα αιμοπετάλια είναι τμήματα κυττάρων του μυελού των οστών, των μεγακαρυοκυττάρων και έργο τους είναι η αντιμετώπιση αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η μείωση του αριθμού τους έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγίας. Οποιοδήποτε προγονικό κύτταρο του μυελού των οστών που δίνει γένεση στις αναφερθείσες κυτταρικές σειρές του αίματος, μπορεί να εξαλλαγεί σε λευχαιμικό. Τα λευχαιμικά κύτταρα, που ονομάζονται βλάστες, δεν ωριμάζουν φυσιολογικά, δεν έχουν συγκεκριμένη λειτουργία, πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και εμποδίζουν την ανάπτυξη των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων. Από το μυελό των οστών, όπου παράγονται περνάνε στο περιφερικό αίμα, ενώ μπορεί να μεταφερθούν και σε άλλα σημεία του σώματος, όπως στους λεμφαδένες, το ήπαρ, το σπλήνα και το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός)(17). Τα συμπτώματα προκαλούνται κυρίως λόγω διήθησης του μυελού των οστών από λευχαιμικά κύτταρα, τα οποία παρεμποδίζουν τη φυσιολογική παραγωγή των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Επίσης, συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν και από την επέκταση των λευχαιμικών κυττάρων σε άλλους ιστούς, όπως οι λεμφαδένες, ο σπλήνας και το ήπαρ. Πολλά από τα συμπτώματα της λευχαιμίας είναι μη ειδικά και παρουσιάζονται και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις. Τα λεμφώματα είναι κακοήθειες που αφορούν στο λεμφικό σύστημα, κυρίως τα λεμφοκύτταρα. Σύμφωνα με τις καινούργιες ταξινομήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπάρχουν πολλά είδη λεμφωμάτων, τα οποία ταξινομούνται ως επιθετικά ή βραδέως εξελισσόμενα.(14) Πρόκειται για καρκίνο που αρχίζει στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες των

λεμφωμάτων. Ένα είδος είναι το λέμφωμα Hodgkin, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός τύπου κυττάρου που ονομάζεται κύτταρο Reed-Sternberg. Η άλλη κατηγορία είναι λεμφώματα μη Hodgkin, τα οποία περιλαμβάνουν μεγάλη, ποικίλη ομάδα καρκίνων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα μη-Hodgkin λεμφώματα μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε καρκίνους που έχουν μια αδυσώπητη (αργή ανάπτυξη) πορεία και εκείνες που έχουν μια επιθετική (ταχέως αναπτυσσόμενη) πορεία. Αυτοί οι υποτύποι συμπεριφέρονται και ανταποκρίνονται διαφορετικά στη θεραπεία. Τόσο λεμφώματα Hodgkin όσο και μη Hodgkin μπορούν να εμφανιστούν σε παιδιά και ενήλικες και η πρόγνωση και η θεραπεία εξαρτώνται από το στάδιο και τον τύπο του καρκίνου.(16) Το λέμφωμα Hodgkin χαρακτηρίζεται από λεμφοκύτταρα τύπου Reed-Sternberg, ενώ τα λεμφώματα Μη Hodgkin αφορούν στα Β και τα Τ κύτταρα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διογκωμένους λεμφαδένες οι οποίοι συνήθως δεν είναι επώδυνοι, πυρετό, εφιδρώσεις, φαγούρα, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης(15)

### **1.2.Θεραπευτική Προσέγγιση – Σύνοδες αντιδράσεις**

Τη σημαντικότερη θέση στην αντιμετώπιση της λευχαιμίας στα παιδιά έχει η χημειοθεραπεία. Χορηγείται πάντα συνδυασμός φαρμάκων σε κύκλους θεραπείας. Μετά από κάθε κύκλο υπάρχει ένα διάστημα ελεύθερο θεραπείας, ώστε να ανακάμψει ο οργανισμός του ασθενούς. Το πόσο εντατικοποιημένη θα είναι η θεραπεία καθορίζεται από το χαρακτηρισμό του νοσήματος ως χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου ανάλογα με καθορισμένους προγνωστικούς παράγοντες. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις εκτός της χημειοθεραπείας εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως και ανοσολογικές ή και στοχευόμενες θεραπείες, δηλαδή φαρμακευτικές αγωγές που έχουν στόχο συγκεκριμένες μοριακές βλάβες που χαρακτηρίζουν το νόσημα. Επίσης, όταν δεν επιτυγχάνεται ύφεση του νοσήματος με τη χημειοθεραπεία ή πρόκειται για λευχαιμία πολύ υψηλού κινδύνου μπορεί να γίνει αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών. Στα λεμφώματα η χημειοθεραπεία σκοτώνει τα ταχέως διαιρούμενα και αναπτυσσόμενα κύτταρα, όπως και αυτά του λεμφώματος. Υπάρχουν διάφοροι τύποι χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και ο γιατρός συνδυάζει κάποια από αυτά για τη θεραπεία, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου. Η χημειοθεραπεία δίνεται σε κύκλους, ενώ μεταξύ των θεραπειών μεσολαβεί ένα κατάλληλο χρονικό διάστημα ανάπαυσης. Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται θεραπευτικές δόσεις ακτινοβολίας για τη θανάτωση των κυττάρων του λεμφώματος. Η ακτινοθεραπεία στοχεύει τα τμήματα του σώματος όπου εντοπίζεται το λέμφωμα, ενώ τα κοντινά όργανα προστατεύονται από την ακτινοβολία. Αυτή η μέθοδος προϋποθέτει διαδοχικές επισκέψεις στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα του νοσοκομείου για ένα διάστημα. Οι βιολογικές θεραπείες είναι κυρίως μονοκλωνικά αντισώματα που

διεγείρουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού κατά των λεμφοκυττάρων που έχουν αναπτύξει το λέμφωμα. Οι θεραπείες αυτές χορηγούνται ενδοφλέβια και συνήθως η έγχυση γίνεται στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου. Η θεραπεία του καρκίνου μπορεί να προκαλέσει προβλήματα υγείας για τους επιζώντες του καρκίνου σε παιδιά, μήνες ή χρόνια μετά την ολοκλήρωση της επιτυχούς θεραπείας.(18,19,20,34) Οι θεραπείες του καρκίνου μπορεί να βλάψουν τα όργανα, τους ιστούς ή τα οστά του σώματος και να προκαλέσουν προβλήματα υγείας αργότερα στη ζωή τους. Αυτά τα προβλήματα υγείας ονομάζονται καθυστερημένα αποτελέσματα. Οι γιατροί μελετούν τις καθυστερημένες επιδράσεις που προκαλούνται από τη θεραπεία του καρκίνου. Δουλεύουν για να βελτιώσουν τις θεραπείες για τον καρκίνο και να σταματήσουν ή να μειώσουν τα αργά αποτελέσματα. Ενώ οι περισσότερες όψιμες επιπτώσεις δεν είναι απειλητικές για τη ζωή, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα που επηρεάζουν την υγεία και την ποιότητα ζωής. Οι καθυστερημένες επιδράσεις στους επιζήσαντες του καρκίνου του παιδιού μπορεί να επηρεάσουν τα ακόλουθα: Τα όργανα, ιστούς και τη λειτουργία του σώματος, την ανάπτυξη, τη διάθεση, συναισθήματα, τη σκέψη, μάθηση και μνήμη, τη κοινωνική και ψυχολογική προσαρμογή και τέλος το κίνδυνο δευτερευόντων καρκίνων.(18,19,20,26,27,28,29) Η ποιότητα ζωής των επιζήσαντων από καρκίνο μπορεί να βελτιωθεί από συμπεριφορές που προάγουν την υγεία και την ευημερία. Αυτές περιλαμβάνουν μια υγιεινή διατροφή, άσκηση και τακτικές ιατρικές και οδοντιατρικές εξετάσεις. Σε σχετική βιβλιογραφία αναφέρεται όμως μειωμένη δραστηριότητα άσκησης σε παιδιά που νοσούν, κατάσταση που όπως προκύπτει συμπερασματικά είναι αμφίδρομη, μιας και οι μικροί ασθενείς λόγω των αντιδράσεων που βιώνουν σωματικά και ψυχολογικά από τη ιατρική αγωγή αδυνατούν να συμμετάσχουν σε οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα, πόσο μάλλον σε δομημένη άσκηση με αποτέλεσμα έναν φαύλο κύκλο. Η αδράνεια τους τα οδηγεί σε άλλες συνοσηρότητες και σε μεγέθυνση των ήδη σωματικών και ψυχολογικών αντιδράσεων από τη θεραπεία που βιώνουν.(21,22,23,30,31). Η δυσαναλογία στη σύνθεση του σώματος, αυξημένος λιπώδης ιστός σε σχέση με τον μυϊκό, η χαμηλή μυϊκή ισχύς, περιορισμοί της κινητικότητας είναι αρκετά αισθητά σε ενήλικες επιζώντες της παιδικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. (63) Η μειωμένη ημερήσια ενεργειακή δαπάνη και τα χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας έχουν περιγραφεί ως η σημαντικότερη αιτία αυτής της μειωμένης κατάστασης σωματικής υγείας στα παιδιά με καρκίνο(32,33,34,61) Συγκεκριμένα τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν μείωση την καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας, μειωμένη μυϊκή δύναμη και συνοδό εμφάνιση καχεξίας, μείωση ευλυγισίας και μειωμένη νευρομυϊκή συναρμογή και ιδιοδεκτικότητα.(4,6,44) Οι καταστάσεις αυτές οδηγούν σε νοσηρότητες που σχετίζονται με το λιπώδη ιστό, την καρδιαγγειακή λειτουργία, το αναπνευστικό σύστημα και σε θέματα σωματικής και συναισθηματικής ανάπτυξης, ως συνέπεια επίδρασης στον οστίτη, στον μυϊκό ιστό και σε νευρολογικό και ορμονικό επίπεδο.(35,36,37,38,39,40)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:**

### ***2.1 Η άσκηση ως συμπληρωματική παρέμβαση στην αντιμετώπιση της νόσου και των συνοδών αντιδράσεων της θεραπείας***

Η διεθνής βιβλιογραφία συστήνει, η άσκηση, σε παιδιά που νοσούν από καρκίνο, να εφαρμόζεται όχι μόνο στη περίοδο της αποκατάστασης από τη νόσο, αλλά νωρίτερα στη περίοδο ακόμα της θεραπείας.(10) Μάλιστα όσο νωρίτερα χρονικά γίνει η ασκησιογενής δραστηριότητα,τόσο πιο αποτελεσματική μπορεί να κριθεί η επίδραση στο αρνητικό προφίλ που δημιουργείται από τη θεραπεία.(42,43,45). Επεμβάσεις άσκησης στη παιδιατρική ογκολογία κατά τη διάρκεια νοσηλείας, έχουν τη δυνατότητα όχι μόνο να βελτιώσουν την οξεία υγεία των μικρών ασθενών αλλά και να επηρεάσουν τη μακροπρόθεσμη υγεία των επιζώντων. (49,50)Σε έρευνα που διεξήχθη κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε νοσοκομείο για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή βλαστικών αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT), κατάσταση που συμβαίνει συνήθως μετά από ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία στις πιο σοβαρές αιματολογικές κακοήθειες,η άσκηση οδήγησε σε σημαντική αύξηση της μυϊκής μάζας και στη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής κατάστασης των μικρών ασθενών, χωρίς επιβλαβή επίδραση στην κατάσταση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, μπλοκάροντας έτσι την αρνητική επίδραση της χημειοθεραπευτικής παρέμβασης, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της σωματικής λειτουργίας, λόγω ατροφίας των μυών που σχετίζονται με την αδράνεια κατά την φάση της μεταμόσχευσης, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, της ανάπαυσης στο κρεβάτι και της τοξικότητας των φαρμάκων. (51)Παρόλο που τα προκαταρκτικά δεδομένα υποδεικνύουν την άσκηση κατά τη διάρκεια της ουδετεροπενικής φάσης μετά την (HSCT) η προπόνηση φαίνεται ότι δεν αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.(45,46,47,48,50,93). Σύμφωνα μάλιστα με τους Demark-Wahnefried W και Aziz NM,et.al (2005) κατάλληλη περίοδος για έναρξη σωματικής δραστηριότητας θεωρείται η ένδο νοσοκομειακή φάση, μιας και αυτή η χρονική περίοδος μπορεί να θεωρηθεί ως χρονικό διάστημα επανεκκίνησης, που μπορούν να τεθούν βάσεις για μια πιο ποιοτική και υγιεινή στάση ζωής.(41) Τα παιδιά κατά τον Wilhelmenia L. Ross et.al (2017) έχουν περισσότερες πιθανότητες να συμφωνήσουν να ασκηθούν εντός κλινικής εάν τους δίνονταν η ευκαιρία, σε σύγκριση με εφήβους και ενήλικες. (62)Συνολικά, οι παρεμβάσεις άσκησης για ασθενείς με παιδιατρικό καρκίνο κατά τη διάρκεια της οξείας φροντίδας σε νοσοκομείο έχουν αποδειχθεί ασφαλείς, εφικτές και έχουν πιθανότητες για θετικές επιπτώσεις στην υγεία.(49,58)Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι εποπτευόμενες παρεμβάσεις έχουν αποδείξει μεγαλύτερο όφελος από τα προγράμματα άσκησης που διεξάγονταν στο σπίτι των παιδιών. (43,44,46,47,48,56,58) Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι η άσκηση στα προγράμματα αυτά ήταν ενταγμένη στο εβδομαδιαίο πλάνο των μικρών ασθενών, όπως ακριβώς και η υπόλοιπη θεραπευτική ρουτίνα (φαρμακευτική, φυσιοθεραπευτική, διατροφική)και ακολουθούνταν αυστηρά το χρονοδιάγραμμα

εφαρμογής του πρωτοκόλλου άσκησης χωρίς παρεκκλίσεις, όπως συνέβαινε με τα αντίστοιχα πρωτόκολλα που εφαρμόζονταν στο σπίτι, λόγω μη διαθεσιμότητας χρόνου ή διάθεσης από τις οικογένειες. Επιπλέον στα ενδονοσοκομειακά πρωτόκολλα δεν εκφράζονταν ανησυχίες από τους γονείς των ασθενών, εξαιτίας της ασφάλειας που παρείχε η ύπαρξη παρουσίας του ιατρικού προσωπικού. Η επιτυχία παρατηρείται επίσης σε μελέτες με πιο αισθητή την ανθρώπινη επαφή και παρουσία, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εν λόγω παιδικός πληθυσμός, για να επιτύχει όφελος χρειάζεται το πρόγραμμα άσκησης που θα παρακολουθεί, να είναι εποπτευόμενο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Αυτό χαρακτηριστικά απορρέει από μελέτες που εφαρμόστηκαν αρχικά ενδονοσοκομειακά και συνεχίστηκαν στο σπίτι των ασθενών ή μελέτες που διεξήχθησαν εξ αρχής κατοίκων με παρακολούθηση μέσω εφαρμογών τηλεδιάσκεψης ή τηλεφωνικής ενημέρωσης, όπου η συμμετοχή και η προσήλωση στο πρόγραμμά μειώθηκε αισθητά. (45,55,57). Παρόμοιες έλλειψης παρουσίασαν μελέτες που έγιναν μέσω ηλεκτρονικών πλατφόρμων- παιχνιδιών, οι οποίες είχαν αρχικά συμμετοχή, όμως δεν είχαν επίβλεψη, οπότε και τα αποτελέσματα ήταν αμφισβητήσιμα. ( 52,53,54)

## **2.2 Επίδραση της άσκησης**

### **2.2.1. Καρδιοαναπνευστικό Σύστημα**

Η καρδιοπνευμονική ικανότητα συχνά εξασθενεί σε παιδιά που πάσχουν από ΟΑΛ, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία(63) Μια μελέτη από τους Sharkey και τους συνεργάτες εξέτασε τις επιπτώσεις ενός προγράμματος αερόβιας προπόνησης 12 εβδομάδων σε επιζώντες παιδικής ηλικίας που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανθρακυκλίνη. (64) Μεταξύ των 10 ασθενών που ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα δύο φορές την εβδομάδα, παρατηρήθηκε μέση αύξηση του χρόνου άσκησης στο CPET(cardio-pulmonary exercise test), ενός τεστ μέτρησης της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας σε κυκλοεργόμετρο, κατά 13% (%). Επίσης, ανέφεραν μια τάση προς βελτίωση στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου VO<sub>2</sub>peak και στο αναερόβιο κατώφλι ventilator threshold (VT). Οι παρεμβάσεις σωματικής άσκησης από τους Marchese et al. και Tanir et al. έδειξαν θετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς η δοκιμή 9λεπτης πορείας(9-minute run-walk test) παρουσίασε σημαντική θετική επίδραση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.(43,65) Μετά από 12 μήνες άσκησης, στην μελέτη του Moyer-Mileur LJ et. al (2009) η τακτική φυσική δραστηριότητα και η καρδιοπνευμονική ικανότητα αξιολογήθηκε με ένα βηματόμετρο και το PACER τεστ αντίστοιχα. Η ομάδα άσκησης κατέγραψε περισσότερα βήματα στο βηματόμετρο και ανέφερε καλύτερα αποτελέσματα στο PACER από την ομάδα ελέγχου, στο τέλος της παρέμβασης.(45) Βελτίωση αναφέρει και ο San Juan et al. (2007-2011) της καρδιοπνευμονικής υγείας (Cardiopulmonary fitness) CPF μετά από προγράμματα άσκησης.(59,66) Αντίστοιχα αποτελέσματα κατέγραψε και ο Keats MR et al. (2008) στο 16 εβδομάδων πρόγραμμα του, η καρδιοαναπνευστική αντοχή

αυξήθηκε μεν μέχρι την εβδομάδα 8 ( $P < 0,05$ ), αλλά δεν διατηρήθηκε για τις τελευταίες 8 εβδομάδες που δεν περιελάμβαναν έντονη αερόβια δραστηριότητα, γεγονός που επιβεβαιώνει την ανάγκη συνεχούς ανατροφοδότησης προπονητικά με ερέθισμα αερόβιας άσκησης στα παιδιά αυτά (67).Επροκειτο για ένα κοινοτικό πρόγραμμα για έφηβους με καρκίνο, η αξιολόγηση του οποίου έγινε μέσω του Fitnessgram Test.O . Esbenshade AJ et.al.(2014) έδειξε 75% βελτίωση στο 6-Minute Walk Test (55), ενώ ο Ness KK et.al.(2014) κατέληξε ότι τα παιδιά με ΟΛΛ έχουν αδυναμία και κακή αντοχή και μπορούν να επωφεληθούν από την πρώιμη αποκατάσταση που περιλαμβάνει ενδυνάμωση και αεροβία προπόνηση.(63)Αύξηση στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου έδειξε και η μελέτη του Shore S και Shepard RJ(1999)(60).Αύξηση αριθμού βημάτων και ενεργών λεπτών ημερησίως καταμέτρησε και ο Götte M(2018) με τη χρήση ειδικού ρολογιού (Fitbit One)που φόραγαν οι εθελοντές του στο καρπό τους ημερησίως.(68) Η άσκηση μπορεί να προσφέρει καρδιακή προστασία έναντι στην προκαλούμενη από χημειοθεραπεία καρδιομυοπάθεια (CIC) (71,72) Οι επιζώντες έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας και διαταραχή της ικανότητας άσκησης, οι οποίες συνδέονται με προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη.(74)Η άσκηση προστατεύει από την παραγωγή ROS ενισχύοντας την παραγωγή SOD, HSP 60, 70 και 72 και μειώνοντας την προαποπτωτική σηματοδότηση από την έκφραση Bax, caspase 3 και p53. Η άσκηση βοηθά στην τόνωση του πολλαπλασιασμού και της κινητοποίησης του CPC (cKit +) και συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων του mRNA GATA-4, το οποίο είναι σημαντικό για την αποκατάσταση της υπερδομής των καρδιακών μικροϊνών. Αυτό αποτρέπει τελικά την υπερφόρτωση ασβεστίου. Η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του AMPK, με αποτέλεσμα τον βελτιωμένο μεταβολισμό του καρδιακού ιστού έτσι ώστε να αυξηθούν τα επίπεδα της ATP και της κρεατινοφωσφοκινάσης. Προάγει δε την κυτταρική επιβίωση παρεμποδίζοντας τα υψηλά επίπεδα αυτοφαγίας / λυσοσωμικής σηματοδότησης που προκαλούνται συνήθως από τη δοξορουβικίνη. Συμπερασματικά, οι κύριοι μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται για την προστασία του σώματος από τη καρδιοτοξικότητα (CIC) είναι να ενισχύσουν την αντιοξειδωτική άμυνα και να εμποδίσουν την απόπτωση. Η άσκηση προλαμβάνει τη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη, μειώνει τη βλάβη στα καρδιομυοκύτταρα, αυξάνει τον ρυθμό επιβίωσης των κυττάρων και μειώνει τους προαποπτωτικούς δείκτες. Οι επιζήσαντες του καρκίνου βιώνουν ταχυκαρδία εν ηρεμία μέχρι και 20 μήνες μετά την λήψη ανθρακυκλίνης. Συνιστάται η πραγματοποίηση υπερηχοκαρδιογραφήματος και καρδιοπνευμονικών εξετάσεων μετά από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας, για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης της καρδιάς και για τη βελτίωση του πρωτοκόλλου άσκησης όπως είναι ανεκτό από κάθε ασθενή. Η σωματική άσκηση είναι μια ισχυρή, υποστηρικτική θεραπεία για την πρόληψη της καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία. Οι υπάρχουσες μελέτες επικεντρώνονται κυρίως στην καρδιοτοξικότητα της doxorubicin.(69) Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η αερόβια άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την μέγιστη καρδιακή παροχή μέσω ενός συνδυασμού αυξημένου καρδιακού ρυθμού και όγκου παλμού. Η αερόβια άσκηση μπορεί να

ανακουφίσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε επιζώντες του καρκίνου και να αποτρέψει πιθανώς την πρόκληση ζημίας που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη . Για τους λόγους αυτούς, η αερόβια άσκηση έχει διερευνηθεί ως μια πιθανή προληπτική στρατηγική για τη μείωση των καρδιοτοξικών επιδράσεων σε καρκινοπαθείς.(70) Σε έρευνα μάλιστα που διεξήχθη πρόσφατα σε μοντέλα ποντικών που 'χαν εκτεθεί σε doxorubicin (Doxo) και τους έκαναν προσομοίωση άσκησης σε τροχό, είναι ενδιαφέρον ότι η μέτρια αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Doxo μείωσε σημαντικά τις μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης και την κλασματική μείωση. Αντίθετα, αυτά τα προστατευτικά αποτελέσματα της άσκησης δεν παρατηρήθηκαν όταν ξεκίνησε η άσκηση μετά την ολοκλήρωση των θεραπειών Doxo. Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν τις σημαντικές αλλά λεπτές διαφορές στην καρδιοτοξικότητα που παρατηρούνται σε διαφορετικά μοντέλα ποντικών. Συλλογικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν επίσης ότι η ένταξη όσο το δυνατόν νωρίτερα στη θεραπεία της αερόβιας άσκησης έχει μεγαλύτερη επίδραση στην εξάλειψη εμφάνισης καρδιοτοξικότητας.(77) Η τιμή των λευκοκυττάρων, καθώς και οι άλλοι αξιολογούμενοι ορολογικοί δείκτες (NT-proBNP, Troponin T), είναι χρήσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από ανθρακυκλίνες. (101) Η παραλλαγή των βιολογικών δεικτών στην αρχή της κυτταροτοξικής θεραπείας επιβεβαιώνει την ύπαρξη πρόωμης δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου, υπογραμμίζοντας τη σημασία της συστηματικής αξιολόγησης αυτής της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών. Τα ευρήματα της ανασκόπησης των Bourdon A, et. al.(2018), αν και δεν αποδεικνύουν άμεσα την καρδιοπροστατευτική επίδραση, είναι ένα προκαταρκτικό βήμα προς την κατεύθυνση του τεκμηριωμένου καρδιοπροστατευτικού αποτελέσματος της αερόβιας άσκησης ενάντια στην άμεση καρδιοτοξική επίδραση των θεραπειών του καρκίνου. Η σημαντική εκτίμηση θετικού αποτελέσματος υπέρ της αερόβιας άσκησης είναι μια μικρή αλλά σημαντική πρόοδος προς την τυποποίηση της αερόβιας άσκησης σε άτομα που όντας παιδιά επιβίωσαν από καρκίνο.(73,94) Οι πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (HSPs) παράγονται σε ιστούς, ανταποκρινόμενοι σε μια ευρεία ποικιλία φυσιολογικών και περιβαλλοντικών προσβολών, όπως λοίμωξη, υποξία, υπερθερμία, δεξαμεθαζόνη και χημειοθεραπεία. Έχουν κυτταροπροστατευτικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης της απόπτωσης και επιτρέποντας στο κύτταρο να επιβιώσει σε δυνητικά θανατηφόρα συμβάντα. ως εκ τούτου, ουσιαστικά υπερεκφράζονται μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυξάνεται επίσης έντονα μετά από μια περίοδο άσκησης. Η αύξηση του HSP είναι ο υποθετικός μηχανισμός άσκησης για την προστασία της καρδιάς σε πολυάριθμες μελέτες σε ζώα και κλινικά σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ανοσοενισχυτικά χημειοθεραπεία με βάση ανθρακυκλίνες που είναι σωματικά δραστήριες. Η αύξηση του HPS μέσω αναερόβιας άσκησης ,είναι επίσης ο προτεινόμενος μηχανισμός στη μείωση της γνωστικής εξασθένησης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, με την προστασία των αστροκυττάρων και των υποστηρικτικών κυττάρων εντός του εγκεφάλου και ίσως θα έπρεπε να εξετασθεί και αυτός ο τύπος άσκησης για την εξάλειψη αυτού του συμπτώματος και των χαμηλών επιπέδων BDNF που προκύπτουν κατά τη διάρκεια των θεραπειών.(90,91) Ο νευροτροφικός



παράγοντας (BDNF) και ο υποδοχέας του, συνδεδεμένος με tropomyosin υποδοχέα κινάση B (TrkB) εμπλέκονται στην ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων στον μυελό των οστών (BM), προάγουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων στις κακοήθειες των κυττάρων B και σχετίζονται με κακή πρόγνωση σε ενήλικες με οξεία λευχαιμία (AL). Εντούτοις, ο ρόλος του BDNF στο παιδιατρικό AL παραμένει ελάχιστα κατανοητός. Τα επίπεδα BDNF στη διάγνωση σε ασθενείς με AL ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με το HI. Τα δείγματα από ασθενείς σε πλήρη ύφεση της ασθένειας είχαν υψηλότερα επίπεδα BDNF σε σύγκριση με εκείνα που ελήφθησαν από παιδιά με κακοήγη κύτταρα. Επιπλέον, τα επίπεδα BDNF στη διάγνωση σε ασθενείς που πέθαναν ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά που βρέθηκαν σε επιζώντες. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν τις πρώτες ενδείξεις για τον πιθανό ρόλο του BDNF ως δείκτη ενεργού νόσου και κακής πρόγνωσης στο παιδιατρικό AL.(91) Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η χημειοθεραπευτική αγωγή σε ΟΛΑ παιδιά μπορεί να δώσει βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και αλλοιώσεις. Οι Warner και οι συνεργάτες (99) ανέφεραν για ισχυρή αρνητική σχέση μεταξύ της ικανότητας άσκησης, συμπεριλαμβανομένης της υπο-μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, και του λιπώδους ιστού. Αυτό οφείλεται εν μέρη σε μείωση της συσσώρευσης των μιτοχονδρίων σε όλους τους μυς των μικρών ασθενών. Το αποτέλεσμα είναι η μειωμένη πρόσληψη οξυγόνου κατά τη διάρκεια της υπο-μέγιστης άσκησης, καθώς και η μειωμένη ικανότητα στους ασθενείς με λευχαιμία να οξειδώνουν τα λίπη ως καύσιμο. Εκτός από την παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι άλλα σημαντικά αρνητικά αποτελέσματα. Μια μελέτη των Jarvela et al. αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα για τις παθήσεις της παχυσαρκίας και του μεταβολισμού σε ένα πρόγραμμα άσκησης διάρκειας 16 εβδομάδων, για τους μακροχρόνιους επιζώντες του ALL (99) Όλοι οι επιζώντες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν μεταξύ των ηλικιών 16 και 30, με όλους τους συμμετέχοντες σε περισσότερα από 10 χρόνια από τη διάγνωση. Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (κορυφή VO<sub>2</sub>), η μυϊκή δύναμη και οι παράγοντες μεταβολικού κινδύνου μελετήθηκαν πριν και μετά το πρόγραμμα άσκησης. Το πρόγραμμα προπόνησης αποτελούνταν από οκτώ ασκήσεις για την ενίσχυση των μυών των γλουτών και των κάτω άκρων, των ώμων και των άνω άκρων, των κοιλιακών και των μυών της πλάτης. Στη μελέτη αξιολογήθηκαν διάφοροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και όχι μόνο : ινσουλίνη νηστείας, αξιολόγηση μοντέλου ομοιοστασίας, αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR), γλυκόζη νηστείας, προφίλ λιπιδίων και συστολική αρτηριακή πίεση. Διαπιστώθηκε ότι το πρόγραμμα προπόνησης προκάλεσε σημαντική βελτίωση στη γλυκόζη νηστείας και στη συστολική αρτηριακή πίεση στο τέλος της περιόδου μελέτης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της περιφέρειας της μέσης, της αναλογίας μέσης-ισχίου και του ποσοστού λίπους. Η περιεκτικότητα σε λιπος, που συνήθως εκφράζεται ως αυξημένος ΔΜΣ, συνδέεται με δυσμενή επίπεδα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και αντοχής στην ινσουλίνη σε παιδιατρικούς πληθυσμούς Ωστόσο, σε αυτόν τον πληθυσμό ο ΔΜΣ παρείχε μια λιγότερο ακριβή αναπαράσταση της λιπώδους μάζας, η οποία αναγνωρίστηκε μόνο μετά από διαλογική διπλής ενέργειας απορρόφησης με ακτίνες X (DXA). Είναι λογικό

να ληφθεί υπόψη ότι, παρουσία μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη και αρνητικών επιπέδων καρδιαγγειακών ικανότητας, οι επιβιώσαντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας έχουν υψηλότερο δυναμικό για την ανάπτυξη πρώιμων καρδιαγγειακών βλαβών, καθώς προχωρούν στην ενηλικίωση. Η αλλαγή της σωματικής σύνθεσης και η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στους επιζώντες μπορεί να συμβάλει σημαντικά στον κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.(99) Η διερεύνηση του μηχανισμού των μεταβολικών ασθενειών μπορεί να βοηθήσει στην τροποποίηση των θεραπευτικών αγωγών κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου.

### 2.2.2 Μυοσκελετικό Σύστημα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον καρκίνο και τη θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο κατά την παιδική ηλικία μπορεί να προκαλέσουν περιορισμούς στην κινητική απόδοση που επηρεάζουν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Η μυϊκή αδυναμία και η μειωμένη οστική πυκνότητα σε παιδιά και εφήβους φαίνεται να επιμένουν ήδη στην αρχή της αντικαρκινικής θεραπείας. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη λήψης μέτρων αντιμετώπισης, όπως μέσω προγραμμάτων άσκησης, τα οποία πρέπει να αρχίζουν το συντομότερο δυνατόν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας(76) Με εξαίρεση την έρευνα του Takken et al., ο οποίος δεν ανέφερε σημαντικές μεταβολές στη μυϊκή δύναμη, την ικανότητα άσκησης, τη λειτουργική κινητικότητα κατά τη διάρκεια του προγράμματος άσκησης των 12 εβδομάδων, σε όλες τις υπόλοιπες έρευνες υπήρχαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις και στη δύναμη άνω και κάτω άκρων και στη δύναμη του πυρήνα ανάλογα με το πρόγραμμα άσκησης που διεξήγαγαν. Ωστόσο, το πρόγραμμά του Takken et al. περιγράφηκε ως πολύ απαιτητικό, γεγονός που μπορεί να οδήγησε στην μη ικανοποιητική συμμόρφωση των εθελοντών με τα δεδομένα της μελέτης.(78)Ο Perondi MB,et al (2012) εφάρμοσε ένα μεικτό πρόγραμμα αερόβιας προπόνησης και προπόνησης αντιστάσεων που περιελάμβανε πέντε ασκήσεις για τις κύριες μυϊκές ομάδες. Οι ασθενείς έπρεπε να εκτελούν 4 σύνολα 6-10-RM, εκτός από την πρώτη εβδομάδα, όπου εκτελούσαν μόνο 2 σύνολα περίπου 15 RM για κάθε άσκηση ως προσαρμογή στην προπόνηση υψηλής αντίστασης και υψηλής έντασης. Η πρόοδος σε υψηλότερα επίπεδα αντοχής εφαρμόστηκε όταν ο εθελοντής μπορούσε να εκτελέσει 10 επαναλήψεις στο τελευταίο σετ προπόνησης για 2 διαδοχικές προπονήσεις. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στη μέγιστη αντοχή στον πάγκο (71% ), την πίεση των ποδιών (73%) και την έκταση ποδιών (64%) ως αποτέλεσμα της προπόνησης ( $p < 0,01$ ). (79) Στο ίδιο μήκος κύματος κινήθηκαν οι Fiuza-Luces C, et al (2017), Tanir MK, (2013) και Marchese VG,et.al.(2004) παρατηρώντας σημαντική αύξηση των επιπέδων δύναμης και αντοχής στη δύναμη μετά την παρέμβαση άσκησης, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία αυξάνουν τη μυϊκή δύναμη παρά την επιθετικότητα μιας τέτοιας θεραπείας.(43,65,80) Ο Keats MR,(67)μέτρησε την μυϊκή αντοχή των κοιλιακών και των άνω και κάτω άκρων λαμβάνοντας υπόψη

τον αριθμό επαναλήψεων σε καθίσματα και πους- απς και διαπίστωσε σημαντική βελτίωση στη δύναμη του άνω σώματος και στα πόδια και καμία διαφορά στην δύναμη του κορμού, με ένα πρόγραμμα μόνο οχτώ εβδομάδων τρεις φορές εβδομαδιαίως από 15 λεπτά, όσον αφορούσε τη προπόνηση δύναμης. Ο Rosenhagen et.al 2011 εξέτασε την ισομετρική δύναμη χειρός με ένα χειροδυναμόμετρο και την βρήκε μεγιστοποιημένη μετά από μεικτή προπόνηση δύναμης και αντοχής που εφαρμόσε ενοδονοσοκομειακά.(48). Σε έρευνα του Akay A et. al (4) προκύπτει, ότι η μυϊκή δύναμη και οι λειτουργίες των άνω και κάτω άκρων είναι μερικώς ομαλοποιημένες με την πάροδο του χρόνου, κρίνοντας από τις δύο ενεργές ομάδες (μια με μετρήσεις δύναμης χειρός, πριν την έναρξη της θεραπείας και μια ομάδα στο τέλος της πρώτης φάσης της θεραπείας) σε σχέση όμως με την ομάδα υγείων παιδιών η σύγκριση είναι αξιοσημείωτη με εμφανώς μειωμένη τη δύναμη στην ενεργή ομάδα. Ωστόσο, οι μύες των κάτω άκρων φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο από τους μυς των άνω άκρων.(4,84) Για αυτό και σε αρκετές μελέτες παρατηρήθηκε και εξασκήθηκε φυσιοθεραπευτικά το εύρος τροχιάς κίνησης της ποδοκνημικής.(43,81,82,83) Εκτός από τις διαταραχές στο βάδισμα τα παιδιά με ALL πάσχουν συχνά από οστικούς πόνους, ειδικά στα άκρα, τη σπονδυλική στήλη και τη λεκάνη. Πράγματι, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία προκαλεί σοβαρό εκφυλισμό των αρθρώσεων και γενική αποδυνάμωση των οστών, με επακόλουθη απώλεια ανόργανης μάζας των οστών και διαταραχή ομοιόστασης των συγκεντρώσεων των ορυκτών του οστού. Όλα αυτά τα φαινόμενα οφείλονται στην κοινή παθολογία γνωστή ως μειωμένη οστική πυκνότητα οστών (BMD). Έχει αναφερθεί μειωμένος κύκλος αναπαραγωγής των οστών και κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια της θεραπείας στην ΟΛΛ. Τα διαλυτά προϊόντα των κακοηθών κυττάρων όπως η λεμφοτοξίνη, η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 8 (IL-8), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) ή ο παράγοντας ενεργοποίησης οστεοκλαστών (OAF) φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της παραπάνω διαδικασίας. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή γενικά αναφέρεται ότι προκαλεί σταδιακή συσσώρευση λιπιδίων εντός των οστεοκυττάρων και την απόπτωση των οστεοκυττάρων, καταστέλλοντας έτσι την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. Αυτές οι ανωμαλίες αυξάνουν σε συχνότητα και σοβαρότητα καθώς οι θεραπείες προχωρούν και αρχίζουν να επιλύονται δυστυχώς μετά το πέρας της θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι θεραπείες του ALL παίζουν ρόλο στην έναρξη της οστεοπενίας. Η απώλεια οστού μπορεί να επιταχυνθεί με την εμφάνιση υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού, με τη δράση κορτιζόλης και στεροειδών καθώς και μέσω ελλείψης οιστρογόνων και τεστοστερόνης. Επιπλέον, ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες προκαλούν νεφροτοξικότητα, με αποτέλεσμα την εξασθένηση του ισοζυγίου του ασβεστίου μέσω της μείωσης της βιταμίνης D. Υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τις συνέπειες της τακτικής άσκησης για την πρόληψη της οστικής απώλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Μελέτη του A. Hartman,et al.(83)δεν έδειξε διαφορά στην αλλαγή του ΔΜΣ, του σωματικού λίπους, του LBM, της BMD, της κινητικής απόδοσης ή του εύρους τροχιάς αστραγάλου μεταξύ ALL ασθενών που έλαβαν το πρόγραμμα άσκησης και εκείνων

που έλαβαν κανονική φροντίδα . Μια εξήγηση μπορεί να είναι η μη προσήλωση την ενεργής ομάδας στο πρόγραμμα άσκησης, ενώ μια δεύτερη που διαπιστώθηκε ήταν ότι η ομάδα παρέμβασης και ελέγχου δεν ήταν καλά εναρμονισμένες. Έχει αποδειχθεί ότι οι μυϊκές συσπάσεις που προκαλούνται από την προπόνηση αντιστάσεων προκαλούν οστικές παραμορφώσεις στο οστό που απαιτούνται για την προώθηση της οστικής αναδιαμόρφωσης. Παρόλο που πρόσφατες μελέτες που διεξήχθησαν με υγιή παιδιά και εφήβους έδειξαν μια οστεογόνο επίδραση της άσκησης στην οστική μάζα του μηριαίου δεν συμβαίνει το ίδιο σε παιδιά που νοσούν από ΟΛΛ. Ο συνδυασμός προγραμμάτων εξατομικευμένης προπόνησης και η συμπλήρωση ασβεστίου φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τους παιδικούς ασθενείς με όγκους των οστών ή ΟΛΛ με χαμηλή οστική μάζα(85,90)

### 2.2.3 Ανοσοποιητικό Σύστημα

Οι επιδράσεις της κλινικής άσκησης στο ανοσοποιητικό σύστημα υποδεικνύουν ότι η φυσική δραστηριότητα στην παιδιατρική ογκολογία μπορεί να διεξαχθεί με ασφάλεια (60,86,87)Καμία από αυτές τις μελέτες με επίκεντρο τις ανοσολογικές παραμέτρους δεν βρήκε αρνητικές επιδράσεις της άσκησης σε ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο, οι Shore και Shepard στο 12 εβδομάδων πρόγραμμα προπόνησης που διεξήγαγαν στο 70-85% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού, επειδή τα παιδιά που λάμβαναν χημειοθεραπεία έδειξαν χαμηλά επίπεδα CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 + και CD25 + και μειωμένο πολλαπλασιασμό που προκαλείται από ΡΗΑ, συνιστούν προσεκτική εξατομικευμένη άσκηση σε τέτοιους ασθενείς και παρακολούθηση της ανοσολογικής απόκρισης. (60)Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη των JONATAN R. RUIZ et.al. σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η επίδραση ενός ενδονοσοκομειακού προγράμματος με κλινική εποπτεία, 16 εβδομάδων που περιλάμβανε τόσο αντιστάσεις όσο και αερόβια προπόνηση, σε αυξητικούς παράγοντες ινσουλίνης 1 και 2 (IGF-1, IGF-2), IGF (IGFBPs) και αυξητικής ορμόνης (GH) σε παιδιά που λάμβαναν θεραπεία κατά της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL).(86) Επίσης, ανάλυσαν τις επιδράσεις της άσκησης σε μια περίοδο 20 εβδομάδων στα επίπεδα αυτών των ορμονών. Επτά παιδιά (3 κορίτσια και 4 αγόρια) ηλικίας 4-7 ετών στη φάση συντήρησης της θεραπείας εναντίον ALL πραγματοποίησαν 3 συνεδρίες εβδομαδιαίως για 16 εβδομάδες (1 σετ 8-15 επαναλήψεων 11 ασκήσεων) και αερόβια άσκηση (30 λεπτά σε > ή = 50% μέγιστη καρδιακή συχνότητα) ακολουθούμενη από 20 εβδομάδες, όπου δεν πραγματοποιήθηκε δομημένο πρόγραμμα άσκησης. Τα επίπεδα της IGF-1 και της IGF-2 δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά την περίοδο παρέμβασης ή μετά τη φάση αυτή . Παρομοίως, τα επίπεδα των GH, IGFBP-2 και IGFBP-3 παρέμειναν σταθερά προ και μετά την προπόνηση και μετά την περίοδο διακοπής της άσκησης. Τα επίπεδα IGFBP-1 μειώθηκαν σημαντικά μετά την προπόνηση (-43,8%,  $p = 0,014$ ), ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές προ- προπονητικά και μετα-προπονητικά (-17,8%,  $p = 0,108$ ) 0,251). Η άσκηση δεν είχε σημαντικές επιπτώσεις στους IGFs,

IGFBPs και GH σε παιδιά με ALL. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους η άσκηση μπορεί να έχει αντίκτυπο στους σχετιζόμενους με τον καρκίνο βιοδείκτες είναι μέσω της δράσης της σε ινσουλινοειδείς αυξητικούς παράγοντες (IGFs) και IGF-δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGFBPs). Οι ινσουλινομιμητικοί παράγοντες είναι πολυλειτουργικά πεπτίδια που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση, τα οποία είναι σημαντικά χαρακτηριστικά στην καρκινογένεση. Επιπλέον, ο IGF-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην παιδική ανάπτυξη και συνεχίζει να έχει αναβολικά αποτελέσματα στην ενηλικίωση. Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 φαίνεται να εμπλέκεται επίσης στην αιτιολογία της λευχαιμίας. Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν τον αυξητικό παράγοντα τύπου ινсуλίνης μπορούν επίσης να έχουν άμεσες ανασταλτικές επιδράσεις στα κύτταρα-στόχους, πιθανώς με τη μεσολάβηση συγκεκριμένων υποδοχέων σχετιζόμενων με τη μεμβράνη του IGFBP-3. Η αυξητική ορμόνη της υπόφυσης (GH) είναι ο κύριος διεγέρτης των IGF-1 και IGFBPs, αλλά αυτά τα πεπτίδια επηρεάζονται επίσης από την ηλικία, την εφηβική κατάσταση, το φύλο και τη διατροφική κατάσταση. Αν και η σημασία αυτών των ευρημάτων για τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση και / ή επανεμφάνιση του καρκίνου παραμένει προς διαπίστωση, τα παρόντα δεδομένα (ιδιαίτερα εκείνα για το IGF-1 και IGFBP-3) υποστηρίζουν την ιδέα ότι η άσκηση μπορεί να υποβληθεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ALL χωρίς σοβαρό αρνητικό αποτέλεσμα. Σε μη τυχαία ελεγχόμενη δοκιμή των Aliya B. Ladha et al.(87) που σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τις επιδράσεις της οξείας άσκησης στον αριθμό και τη λειτουργία των ουδετερόφιλων σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία συντήρησης για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι συμμετέχοντες, αγόρια ηλικίας μεταξύ 7 και 18 ετών κατά την επίσκεψη 1, ολοκλήρωσαν μια δοκιμασία κοπώσεως σε διάδρομο για να καθορίσουν την αιχμή της αεροβικής ικανότητας (VO (2peak)). Κατά την επίσκεψη 2, οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν μια περίοδο διαλειμματική άσκηση διάρκειας 30 λεπτών αποτελούμενη από τρέξιμο – περπάτημα σε διάδρομο στο 70% έως 85% VO (2) με δειγματοληψία αίματος που ολοκληρώθηκε σε 5 χρονικές στιγμές: νηστεία, προ-άσκησης, μετά την άσκηση, 1 ώρα μεταπροπονητικά και 2 ώρες μετά την άσκηση. Σημαντική αύξηση του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων από την στιγμή προ της άσκησης έως τη χρονική στιγμή μετά την άσκηση, παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ( $P = 0,011$ ). Η οξειδωτική ικανότητα ουδετερόφιλων μειώθηκε σημαντικά στην ΟΛΛ ομάδα στο βασικό επίπεδο ( $P = 0,029$ ), ωστόσο, αυξήθηκε και στις δύο ομάδες μετά από το ασκησιογενές ερέθισμα. Αποκάλυψαν ωστόσο μια σημαντική διαφορά στην οξειδωτική ικανότητα για μη διεγερμένα ουδετερόφιλα μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτά τα δεδομένα μπορεί να έχουν κλινική σημασία καθώς υποδηλώνουν ότι η ΟΛΛ ομάδα είχε σημαντικά μειωμένη δραστηριότητα βασικής οξειδωτικής έκκριξης ουδετερόφιλων επειδή είχαν ανοσοκατασταλαθεί. Επιπλέον, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι όλοι οι συμμετέχοντες είχαν σημαντικά υψηλότερες αναλογίες δραστηκών ουδετερόφιλων που διεγέρθηκαν στα 5, 10 και 15 λεπτά, γεγονός που μπορεί εν μέρει να οφείλεται στη χαμηλή βασική οξειδωτική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε σε ηρεμία. Αυτά τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ΟΛΛ ομάδα θα

μπορούσε να ανταποκριθεί όμοια με την ομάδα ελέγχου όταν παρουσιάστηκε μια πρόκληση, όπως ένας μολυσματικός παράγοντας ή PMA, υποδηλώνοντας ότι όλοι οι συμμετέχοντες δεν είχαν εξασθενημένη λειτουργία ουδετερόφιλων όταν ασκήθηκαν. Τα παραπάνω είναι σημαντικά καθώς τα ουδετερόφιλα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην υπεράσπιση του οργανισμού. Αυτή η προκαταρκτική μελέτη υποδηλώνει ότι η άσκηση μέτριας έντασης 30 λεπτών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης παρέχει παρόμοια απόκριση ουδετερόφιλων όπως σε αυτή των υγιών αντίστοιχων ηλικιών. Η ενεργοποίηση της οξειδωτικής έκκριξης συμβάλλει στην κυτταροτοξική ικανότητα του ουδετερόφιλου. Έτσι, η αύξηση των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων στο αίμα μαζί με την αύξηση της οξειδωτικής τους ικανότητας μετά από οξεία άσκηση είναι μια ευνοϊκή ανταπόκριση, ειδικά για εκείνους τους παιδιατρικούς ασθενείς με υποβαθμισμένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω χημειοθεραπείας. Μία από τις πιο μελετημένες πτυχές του ανοσοποιητικού συστήματος όσον αφορά τις αποκρίσεις άσκησης είναι ο πληθυσμός κυττάρων NK. Η ευαισθησία των NK κυττάρων στο φυσιολογικό στρες είναι εντυπωσιακή και με δεδομένη την άμεση συμμετοχή τους στην αντι-ιογενή και αντικαρκινική άμυνα και την ισχυρή κυτταροτοξικότητα, αυτά τα κύτταρα θα μπορούσαν να είναι μια σύνδεση μεταξύ τακτικής φυσικής δραστηριότητας και συνολικής κατάστασης υγείας. Συνεπώς, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα κύτταρα NK είναι επίσης ο πιο ευαίσθητος τύπος κυττάρου που μελετάται σε πρωτόκολλα άσκησης σε μελέτες παιδιών και εφήβων. Σε μελέτη του Chamorro-Viña C et.al. τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένα πρόγραμμα άσκησης μέτριας έντασης που εκτελείται νωρίς μετά από το HSCT, είναι εφικτό, και μπορεί να αναδιανεμίσει το υποσύνολο NK κυττάρων CD56dim / CD56brigh, βελτιώνοντας το NKCC.(88) Τα ανθρώπινα κύτταρα NK μπορούν να υποδιαιρεθούν σε 2 κύριες υποομάδες με βάση τη σχετική έκφραση των επιφανειακών δεικτών CD16 και CD56. Αυτά τα υποσύνολα είναι CD56bright (CD56bright CD16-) και CD56dim (CD56dim CD16+). Το υποσύνολο CD56bright μπορεί να είναι ένας άμεσος πρόδρομος CD56dim, ο οποίος είναι ο πλέον κυτταροτοξικός υποτύπος NK κυττάρων. Η αύξηση του πληθυσμού του CD56bright έχει συσχετιστεί με μείωση της κυτταροτοξικότητας των κυττάρων NK (NKCC), η οποία είναι ένα από τα βασικά λειτουργικά μέτρα της δραστηριότητας των NK κυττάρων. Σύντομες περιόδους αερόβιας άσκησης μπορούν να οδηγήσουν σε μεγάλη(4- έως 5 φορές) αύξηση του αριθμού των κυττάρων NK στην ανθρώπινη κυκλοφορία. Ένα πρόγραμμα άσκησης μέτριας έντασης (EP) έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης και μειωμένο κίνδυνο καρκίνου λόγω πολλών παραγόντων, όπως οι ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις του στην ανοσοδιεγερτική λειτουργία. Εκεί βασίστηκε και η μελέτη του τελευταίου, η ανακατανομή του CD56dim και του CD56bright σε απάντηση στην άσκηση θα μπορούσε ενδεχομένως να αποτελέσει θεραπευτικό εργαλείο για παιδιά που λαμβάνουν πρόσφατα HSCT. Ο ίδιος ερευνητής σε παλαιότερη μελέτη του το 2010 σε ένα μεικτό πρόγραμμα αντιστάσεων και αερόβιου περιεχομένου που διεξήχθη επιβλεπόμενο ενδονοσοκομειακά, διαπίστωσε σε μετρήσεις αίματος λευκοκυττάρων, μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων ότι ο αριθμός

των δενδριτικών κυττάρων μειώθηκε από t1-t2 και παρέμεινε σταθερός έως t3 σε IG / CG. Μειώθηκε όμως περισσότερο απότομα στο CG ( $P = 0,045$ ) από το t1-t2. Το καρκινικό κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του ουσίες που λέγονται αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά προσλαμβάνονται και προσροφώνται από τα δενδριτικά κύτταρα που μετατρέπονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα. Έτσι τα T-λεμφοκύτταρα μέσω της γνωριμίας τους με τα αντιγόνα αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και προσκολλώνται επάνω τους. Γίνεται κατανοητό ότι η άσκηση συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων μεταπροπονητικά . Η εκτίμηση των επιπτώσεων της ενδονοσοκομειακής άσκησης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας στο φλεγμονώδες προφίλ και τον υποπληθυσμό των ανοσοκυττάρων μελετήθηκε σε μια ακόμα έρευνα που έγινε σε 20 παιδιά με συμπαγείς όγκους. Αν και δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση αλληλεπίδρασης (ομάδα  $\times$  χρόνος) με ανάλυση ανάλυσης διακύμανσης, βρέθηκε μια τάση προς ένα αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης για τα φυσικά κύτταρα φονιά που εκφράζουν τον υποδοχέα KIR2DS4 τύπου ανοσοσφαιρίνης, με τον αριθμό τους να παραμένει σταθερός στην ομάδα άσκησης αλλά αυξάνεται στους ελέγχους. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι οι επεμβάσεις άσκησης είναι ασφαλείς σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο με συμπαγείς όγκους κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, παρά την επιθετική, ανοσοκατασταλτική φύση τους.(89)

#### 2.2.4. Ποιότητα ζωής - Κόπωση

Τα παιδιά και οι έφηβοι με καρκίνο, εμφανίζουν πολλαπλά συμπτώματα, με συχνότερα τη κόπωση, διαταραχές ύπνου, πόνο, ναυτία, μείωση της όρεξης και κατάθλιψη. Αυτά τα συμπτώματα σχετίζονται με κακή ποιότητα ζωής. Η κόπωση είναι μια υποκειμενική και διάχυτη εμπειρία που περιλαμβάνει φυσικούς, ψυχολογικούς και γνωστικούς τομείς. (95) Η βελτιωμένη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, όπως η κόπωση μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της υγείας για τα παιδιά και τους εφήβους, καθώς και τους γονείς τους. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τις επιπτώσεις της κόπωσης και να παρέχουμε θεραπευτικές παρεμβάσεις για να την μειώσουμε. Η κόπωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (CFR) αντιπροσωπεύει ένα από τα σοβαρότερα και συχνότερα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από ALL, κατά τη διάρκεια των κύκλων χημειοθεραπείας αλλά και μετά το πέρας των θεραπειών (107)Συνήθως φθάνει σε υψηλή ένταση τις πρώτες ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία και στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά μέχρι την επόμενη πορεία των φαρμακολογικών θεραπειών. Η κόπωση περιλαμβάνει όλες τις σωματικές και ψυχοκοινωνικές πτυχές και επιδρά επίσης στον μελλοντικό προγραμματισμό και στην αυτοπεποίθηση των παιδιών. Η μη φαρμακολογική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής συμβουλών και εκπαίδευσης ή φαρμακολογικών παρεμβάσεων (για πόνο, φάρμακο κατά τον ύπνο ή θεραπεία αναιμίας) είναι γενικές στρατηγικές για τη διαχείριση της κόπωσης(105) .Τα

στοιχεία της βιβλιογραφίας αναφέρουν, ότι η σωματική άσκηση θα μπορούσε να επιφέρει πιο αποτελεσματικά οφέλη από άλλες προσεγγίσεις .(92) Οι μελέτες εξέτασαν έξι διαφορετικούς τύπους παρεμβάσεων για τη μείωση της κόπωσης σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο (άσκηση, άσκηση και δραστηριότητες αναψυχής, άσκηση και ψυχολογική υποστήριξη, μασάζ, χειροθεραπεία και βελονισμός). Στο τέλος ενός προγράμματος παρεμβάσεων άσκησης, η κόπωση μπορεί να προσδιοριστεί από ένα ερωτηματολόγιο επικυρωμένου πίνακα ελέγχου ατομικής αντοχής (CIS-20) όπου ο ασθενής καλείται να μετρήσει τέσσερις πτυχές σχετικά με την κόπωση κατά τις εβδομάδες που προηγούνται της αξιολόγησης: υποκειμενική εμπειρία κόπωσης, συγκέντρωσης, κινήτρου και σωματικής δραστηριότητας.(78) Ο Yeh και οι συνάδελφοί του πρότειναν μια παρέμβαση αερόβιας άσκησης διάρκειας 6 εβδομάδων για τη μείωση της κόπωσης σε παιδιά κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας στη φάση συντήρησης. Τα παιδιά που έλαβαν μέρος ενεργά στην άσκηση εμφάνισαν χαμηλότερη γενική κόπωση από αυτά της ομάδας ελέγχου, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 1 μηνός, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένα οικιακό πρόγραμμα άσκησης όπως αυτό των Yeh μπορεί να μειώσει σημαντικά την κόπωση κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης .Στη παρούσα μελέτη κατέγραψαν τη κόπωση μέσω ερωτηματολογίου του Pediatric Quality of Life PedsQL Multidimensional fatigue το οποίο ταξινομεί την κόπωση σε γενική, κόπωση ύπνου / ανάπαυσης και γνωστική κόπωση (6 στοιχεία το καθένα) που κυμαίνονται από 1 = "καθόλου" έως 5 = "πάντα" (96) Επιπλέον, υψηλότερα αριθμός βήματων,καταγεγραμμένα σε βηματομετρο χειρός, συσχετίστηκαν με χαμηλότερη κόπωση, ενισχύοντας την έννοια ότι η σωματική δραστηριότητα προστατεύει την κόπωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Τα παιδιά με καρκίνο αναγνωρίζουν την κόπωση ως διαδεδομένο σύμπτωμα, η οποία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας των κορτικοστεροειδών στη φάση συντήρησης της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL).Ο Hooke MC et. al.(2016) έδειξε λοιπόν στη μελέτη του, μια σημαντική συσχέτιση ( $r = -0.66$ ,  $P = 0.005$ )που βρέθηκε μεταξύ των βημάτων ανά ημέρα και της κόπωσης μετά την θεραπεία , κατά την εβδομάδα 2 της μελέτης του, ο υψηλότερος αριθμός βήματων σχετίστηκαν με χαμηλότερη κόπωση.(97) Σε άλλη μελέτη, 11 ασθενείς ηλικίας 7-18 ετών με διάγνωση καρκίνου συμμετείχαν σε συνεδρίες γιόγκα 4 έως 5 φορές την εβδομάδα. Τόσο τα παιδιά όσο και οι γονείς τους ανέφεραν τα οφέλη της γιόγκα, όπως αυξημένα επίπεδα ενέργειας, μειωμένη ναυτία, άγχος και διέγερση και μειωμένη ανάγκη για φάρμακα για τον πόνο. Τα παιδιά ανέφεραν ότι αισθάνεται πιο χαλαρά και πιο προσαρμοσμένα στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Το πρόγραμμα γιόγκα σχεδιάστηκε για να αυξήσει την κινητικότητα στα νοσηλευόμενα παιδιά και να παράσχει στα παιδιά τεχνικές χαλάρωσης που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ανεξάρτητα σε ποικίλα περιβάλλοντα. Το πρόγραμμα βασίστηκε σε 4 βασικούς στόχους: ασφάλεια, προσαρμοστικότητα, ευελιξία στο περιβάλλον και εξειδίκευση στις ανάγκες των παιδιών. Επίσης, αναπτύξανε διαδικασίες διασφάλισης ποιότητας και συνέπειας. Για το πρόγραμμα γιόγκα επιλέχθηκε μορφή άσκησης με σταθερή δομή. Κάθε συνεδρία γιόγκα περιελάμβανε έως και 6 ενότητες: ασκήσεις αναπνοής, ασκήσεις προθέρμανσης, στάσεις γιόγκα, στάσεις ισορροπίας, στάσεις



αποθεραπείας και τελική χαλάρωση. (50) Οι συντάκτες επτά μελετών ανέφεραν σημαντικές μειώσεις στην κόπωση σε παιδιά και εφήβους.(95) Οι αποτελεσματικές παρεμβάσεις περιελάμβαναν άσκηση, άσκηση και δραστηριότητες αναψυχής, θεραπευτικό άγγιγμα και χειροθεραπεία. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι οι μελέτες είχαν ετερογενείς παρεμβάσεις, με διαφορετικό αριθμό θεμάτων, μέτρα έκβασης και πρωτόκολλα παρέμβασης. Η ανεπάρκεια της παρέμβασης μπορεί να σχετίζεται με ερευνητικές διαδικασίες ή ακατάλληλη επιλογή παρεμβάσεων. Το μέγεθος του δείγματος και τα όργανα που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κόπωσης είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη.(95) Η έντονη άσκηση συνδέεται με λιγότερη ψυχολογική επιβάρυνση και γνωστική εξασθένηση στους επιζώντες του καρκίνου του παιδιού.(98) Επιπλέον, οι παρεμβάσεις κλινικής άσκησης έχουν θετικό αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα και τη διάρκεια του ύπνου σύμφωνα με τον Hinds PS et. al. (100), ο οποίος σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμαστική μελέτη αξιολόγησε τη σκοπιμότητα μιας παρέμβασης με σωματική δραστηριότητα (EPA) στα νοσηλευθέντα παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία για έναν συμπαγή όγκο ή για οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και αξιολόγησε διαφορετικές στατιστικές τεχνικές στην ανίχνευση των αποτελεσμάτων ύπνου και κόπωσης. Είκοσι εννέα ασθενείς (25 με συμπαγείς όγκους και 4 με AMI) συμμετείχαν. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από το ακτιγράφημα, ημερολόγιο του ασθενή, του γονέα και τις αναφορές νοσηλευτικού προσωπικού σχετικά με την κόπωση του ασθενούς. Η παρέμβαση υλοποιήθηκε με επιτυχία το 85,4%.Χρησιμοποίησαν δύο διαφορετικές στατιστικές μεθόδους για την ανάλυση των χρονικών δεδομένων. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι μια ενδο νοσοκομειακή ασκησιογενής παρέμβαση , μπορεί να εφαρμοσθεί σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, με θετικά ευρήματα. Σε αντίθεση με αυτά τα θετικά αποτελέσματα, ο Takken et al. δεν ανέφερε σημαντικές μεταβολές στη μυϊκή δύναμη, την ικανότητα άσκησης, τη λειτουργική κινητικότητα και κυρίως την κόπωση κατά τη διάρκεια του προγράμματος άσκησης που διεξήγαγε. Ωστόσο, το πρόγραμμά τους περιγράφηκε ως πολύ απαιτητικό.(78) Η ισορροπία, γνωστή και ως σταθερότητα στάσης, ορίζεται ως η ικανότητα να ελέγχει το άτομο το κέντρο μάζας του μέσα στη βάση στήριξης του . Οι θεραπείες οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως η βινκριστίνη μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στην ισορροπία μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της περιφερικής νευροπάθειας αισθητηριακής και κινητικής, της γνωστικής εξασθένησης και της μειωμένης μυϊκής δύναμης και ευκαμψίας. Τα παιδιά με ALL, λόγω των πιθανών σωματικών, κινητικών, μυϊκών και γνωστικών τους προβλημάτων, είναι πιο πιθανό να αντιμετωπίσουν προβλήματα ισορροπίας με ιδιαίτερη σοβαρότητα εάν διαγνωσθούν αυτές οι βλάβες πριν από την ηλικία των 4 ετών, γεγονός που αποτελεί κρίσιμο χρονικό παράθυρο για την ανάπτυξη του ορθοστατικού ελέγχου. Οι διαταραχές του ορθοστατικού ελέγχου μπορούν να εμποδίσουν τα παιδιά να κάνουν διάφορες δραστηριότητες στην καθημερινή ζωή, καθώς και αθλητικές δραστηριότητες, οπότε και επηρεάζεται με αυτόν τον τρόπο και η ποιότητα ζωής τους. Για το λόγο αυτό, η ταυτοποίηση των διαταραχών ισορροπίας στα παιδιά κατά

την πρόσφατη διάγνωση μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή επιπλέον προβλημάτων ισορροπίας του κέντρου, στην αύξηση των επιδόσεων φυσικής αγωγής και στην ομαδική δραστηριότητα και γενικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Μια σχετική δοκιμή για τη μέτρηση της ισορροπίας είναι μια μέθοδος αξιολόγησης της κίνησης στα παιδιά (ABC) .Η αξιολόγηση παρέχει ποσοτικά και ποιοτικά στοιχεία σχετικά με την επίδοση ενός παιδιού σε αντικείμενα κατάλληλα για την ηλικία, σε 3 υποτιμήματα: Χειρονακτική Δεξιότητα, Δεξιότητες Μπάλας και Στατική και Δυναμική Ισορροπία. Η Galea και οι συνεργάτες πρότειναν διαφορετικές εξετάσεις για τους ασθενείς, στις οποίες αξιολογήθηκαν έξι διαφορετικές καταστάσεις λαμβάνοντας υπόψη τις ασκήσεις με ανοικτά ή κλειστά μάτια. Όλες αυτές οι δοκιμασίες διεξήχθησαν επιτυχώς, αν και μερικοί ασθενείς δεν μπόρεσαν να ολοκληρώσουν το πιο δύσκολο κομμάτι της εξέτασης, στο οποίο έπρεπε να ισορροπούν σε μια στενή βάση στήριξης με κλειστά μάτια. Ομοίως, οι Leone et al αξιολόγησαν την ισορροπία με δύο εξετάσεις που βασίστηκαν σε ασκήσεις με ανοικτά ή κλειστά μάτια. Αυτές οι δοκιμές συμπεριλήφθηκαν σε ένα ευρύτερο Πρόγραμμα αξιολόγησης το (GMS), το οποίο περιλάμβανε επίσης την ευελιξία, το συντονισμό, το χρόνο αντίδρασης και δοκιμές ταχύτητας. Η δοκιμή GMS φαίνεται να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την ποσοτικοποίηση της έκτασης της κινητικής δυσλειτουργίας των παιδιών. Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος και της ισορροπίας. Η σωστή ισορροπία είναι απαραίτητη για τα παιδιά και είναι επίσης πολύ σημαντικό να οριοθετηθεί η σωστή στάση.(92) Επομένως, θα βοηθήσαν πρόσθετες μελέτες στο μέλλον, που θα μπορούσαν να δώσουν μια πιο λεπτομερή εξήγηση των αλλαγών στην ισορροπία, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας

### **2.3 Χαρακτηριστικά Μελετών**

Κατά την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας διαπιστώνονται κλινικές μελέτες με κύριο γνώμονα πρωτόκολλα αερόβιας δραστηριότητας και προπόνησης δύναμης. Υπάρχουν δε μελέτες, μόνο με προπόνηση αερόβιας προπόνησης, συνεχούς κατά κύριο λόγο με εξαίρεση και μια μελέτη με διαλειμματική άσκηση, ενώ παρατηρούνται και συνεδρίες γιόγκα, με στόχευση κυρίως την κόπωση του καρκίνου και την ευλυγισία. Επιπρόσθετα παρατηρούμε τη μελέτη των αποτελεσμάτων στο οξύ ασκησιογενές ερέθισμα (87), καθώς και την επίδραση του απλού βαδίσματος, με στόχο τη κινητοποίηση για φυσική δραστηριότητα στους μικρούς εθελοντές. Αξιοσημείωτες είναι και οι απόπειρες που διεξήχθησαν μέσω ηλεκτρονικών πλατφόρμων παιχνιδιών τύπου sony Wii, που όμως επειδή δεν υπήρχε επόπτευση κατά τη διάρκεια της άσκησης αμφισβητούνται τα αποτελέσματα.(52,53,54) Όσων αφορά την ομάδα ελέγχου σε κάποιες από τις μελέτες υπήρχε ξεχωριστή ομάδα ελέγχου, η οποία δέχονταν τη συνήθη φροντίδα φυσιοθεραπευτικά και φαρμακευτικά, χωρίς όμως να μετέχει στο πρόγραμμα άσκησης. Σε ελάχιστες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν η ενεργή ομάδα που μετείχε στο πρόγραμμα αποτέλεσε control

του εαυτού της, καθώς μετρήθηκαν παράμετροι πριν ξεκινήσει το πρόγραμμα και αφού ξεκίνησε, καθώς και όταν τελείωσε. (102) Το εύρος ηλικίας της ενεργής ομάδας ξεκινούσε από 5 ετών μέχρι και 18 ετών. Δε παρατηρήθηκε διαφορετική μεταχείριση στην εφαρμογή του πρωτοκόλλου μεταξύ ηλικιών 5 έως 10 και 11 έως 18 ετών. Ίσως αυτό δικαιολογείται και από την μειωμένη ανάπτυξη κατά Tanner που παρουσιάζεται λόγω της έλλειψης αυξητικής ορμόνης οφειλόμενη στη θεραπεία. Από αυτούς τους ερευνητές που παρείχαν πληροφορίες συχνότητας και διάρκειας ( $n = 11$ , 31%), υπήρχε σημαντική μεταβλητότητα όσον αφορά τον αριθμό των συμμετεχόντων στο πρόγραμμα / εβδομάδα και τη διάρκεια του προγράμματος. (61) Για παράδειγμα, δύο ερευνητές ανέφεραν ότι το πρόγραμμά τους υλοποιήθηκε 1 φορά / εβδομάδα ( $n = 2$ , 8%). Άλλοι ανέφεραν διεξαγωγή του προγράμματος τους καθημερινά (ή πολλαπλές φορές / ημέρα) για ένα καθορισμένο χρονικό πλαίσιο (π.χ. 1 ή 2 εβδομάδες), ενώ ορισμένα προγράμματα λειτουργούν καθόλη τη διάρκεια του έτους, χωρίς καθορισμένη συχνότητα ή διάρκεια ( $n = 3$ , 8%). Υπήρξε ένας σχετικά μεγάλος αριθμός προγραμμάτων που παρέχονταν στο νοσοκομείο ( $n = 13$ , 36%), στην κοινότητα ( $n = 11$ , 30%), ή αναφέρονταν συνδυασμός των δύο (δηλαδή νοσοκομειακών και κοινοτικών)  $n = 12$ , 33%). (104) Ανέφεραν επίσης τη σημασία της διασκέδασης και τη σημασία της ενίσχυσης της αυτοπεποίθησης. Επιπλέον, σε κάποιες μελέτες δόθηκε έμφαση στην εξατομικευμένη φύση του προγράμματός (δηλ. ότι οι μοναδικές ανάγκες και δυνατότητες των παιδιών είχαν ληφθεί υπόψη). Τέλος να σημειωθεί ότι κυρίως τα ενδο νοσοκομειακά προγράμμάτα ελέγχονταν από παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, επαγγελματίες σωματικής άσκησης ή / και ερευνητές. Σε ελάχιστες περιπτώσεις στα προγράμματα που διεξάγονταν στο σπίτι υπήρχε επίβλεψη, και αυτή μια φορά εβδομαδιαίως στα πλαίσια συνάντησης ή με επικοινωνία μέσω των μέσων κοινωνικής δικτύωσης, με αμφισβήτηση και πάλι των επιστημονικών συμπερασμάτων τους. (103) Η αερόβια ικανότητα σε σχέση με το σωματικό βάρος ( $mL/kg / λεπτό$ ) θεωρείται καλός έλεγχος για την αξιολόγηση της συνολικής καρδιοαναπνευστικής ικανότητας. Το PACER test, ένα παλινδρομικό τεστ 20 μέτρων, έδειξε αξιοπιστία και εγκυρότητα έναντι της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ( $VO_2 max$ ). Τα άτομα έλαβαν οδηγίες να τρέχουν εμπρός και πίσω σε μια απόσταση 20 μέτρων σηματοδοτημένη με κώνους με συγκεκριμένο ρυθμό που δίνονταν μέσω ενός ηχητικού ερεθίσματος μέχρι ο εθελοντής να μη καταφέρει για δύο φορές να ολοκληρώσει τη διαδρομή. Ο αριθμός των τμημάτων των 20 μέτρων (δηλαδή ο αριθμός γύρων που ολοκληρώθηκαν) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας. (45) Σε άλλη μελέτη το CPET που περιλαμβάνει μετρήσεις ανταλλαγής αερίων, κυρίως απορρόφηση οξυγόνου ( $VO_2$ ), παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα ( $VCO_2$ ), αερισμό λεπτών και ορισμό του αναερόβιου (γαλακτικό οξύ) κατώφλιου, διεξήχθη σε ένα ηλεκτρονικό εργονομικό κύκλωμα πέδησης (Lode Corival Pediatric ή Monark Ergonomic 839E) χρησιμοποιώντας ένα τροποποιημένο πρωτόκολλο Godfrey, η  $VO_2 max$  προσδιορίστηκε με υπολογισμό του μέσου όρου των υψηλότερων τιμών που μετρήθηκαν συνεχώς σε 60 δευτερόλεπτα και εκφράστηκε σε  $ml / kg / min$ ). Η ταχύτητα και ο κορεσμός οξυγόνου μετρήθηκαν κάθε 30 δευτερόλεπτα μέσω καρδιοσυχνόμετρου (Polar FT2 sport tester Polar Electro,

Kemple, Finland).(84) Η δοκιμή "9 Min Run-Walk Test" (43,83,45) και η "Προοδευτική Αερόβια Καρδιαγγειακή Εκτέλεση Αντοχής (PACER)" εξέτασαν την καρδιοαναπνευστική ικανότητα. Το "PushupTest", "DigitalManometer," και "Dynamometer" (45,65) εξέτασε την αντοχή των μυών των άνω άκρων. Για τα push-ups, τα παιδιά έλαβαν οδηγίες να μπαίνουν στη θέση push-up με τα γόνατά τους στο έδαφος και στη συνέχεια να ζητούν να χαμηλώσουν το άνω μέρος του σώματος έως ότου οι αγκώνες τους φθάσουν τους 90 βαθμούς. Τα άτομα πραγματοποίησαν όσο το δυνατόν περισσότερες ωθήσεις και ο συγκεκριμένος αριθμός καταγράφηκε. Το «Δυναμόμετρο Χεριού» μέτρησε τη δύναμη της λαβής. Η "Timed Up And Down Stairs Test" μέτρησε τη λειτουργική κινητικότητα.(43,65) Το γωνιόμετρο και το "Sit It and Reach Test" εξέτασαν την ευλυγισία.(45) Οι ανθρωπομετρικοί παράγοντες εξετάστηκαν με τη χρήση δείκτη μάζας σώματος, μυϊκής μάζας, μέτρησης βάρους ύψους και dexta.(52) Με το "PedsQLMultidimensional FatigueScale" ερωτηματολόγιο μετρήθηκε η κόπωση (92, 95,105,106) Με το "Children's Depression Inventory" ανέλυσαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα και την αυτο-αντίληψη, αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα του ύπνου εξετάστηκε με το "Daily Sleep DiaryParent" και μια άλλη μελέτη εξέτασε την πρόσληψη τροφής μέσω ενός ημερολογίου (83,100) Εξετάστηκαν τέλος και αιματολογικοί παράμετροι, όπως μετρήσεις αίματος λευκοκυττάρων, μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων,(47) Αιμοσφαιρίνη (g / dL) και Αιματοκρίτη (100), αλληλεπίδραση για τα φυσικά κύτταρα φονιάς που εκφράζουν τον υποδοχέα KIR2DS4 τύπου ανοσοσφαιρίνης,(89) Λειτουργία ουδετερόφιλων και ηωσινοφίλων καθώς και συγκεντρώσεις τους( 87)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

### 3. Ερευνητικό Πρωτόκολλο

#### 3.1 *HIIT και αναμενόμενα ευεργετήματα για τον ευαίσθητο αυτό παιδικό πληθυσμό.*

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία αποδεικνύεται ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλων άσκησης είναι δυνατή σε αυτόν τον ευαίσθητο πληθυσμό, ακόμα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, η βέλτιστη μορφή άσκησης για την αντιμετώπιση των προαναφερθέντων παρενεργειών, δηλ. η ένταση και η συχνότητα, ο χρόνος και η διάρκειά της καθώς και το είδος της άσκησης δεν είναι πλήρως προσδιορισμένα, έτσι ώστε να αποτελούν πρότυπο συνταγογράφησης πρωτοκόλλων κλινικής άσκησης. Διαπιστώνεται επιπρόσθετα η ανάγκη για ένα πρόγραμμα άσκησης που θα βελτιώσει και την καρδιοαναπνευστική ικανότητα των μικρών ασθενών, για αυτό και τα προγράμματα με αερόβιο συνεχές προπονητικό πλάνο, καθώς και τη δύναμη και ευλυγισία τους, για αυτό και τα προγράμματα με αντιστάσεις και αλληλουχία στάσεων από γιόγκα. Καθώς το ποσοστό επιβίωσης τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί θετικά πλέον δίνετε έμφαση από τους ερευνητές και στο κομμάτι βελτίωσης της ποιότητας ζωής των μικρών ασθενών, συμπεριλαμβάνοντας σε αυτό και τη ψυχοκοινωνική διάσταση. Πάραυτα με εξαίρεση μια πιλοτική μελέτη που έγινε σε ένα 8 ετών κοριτσάκι και οι κατοίκων συνεδρίες μέσω ηλεκτρονικών πλατφόρμων, καμία άλλη έρευνα δεν επέδειξε ψυχαγωγικό χαρακτήρα. Τέλος η μειωμένη συμμετοχή σε διάφορα προγράμματα με αποτέλεσμα την αμφισβήτηση των συμπερασμάτων των μελετών αυτών, θα πρέπει να μας καθοδηγήσουν τη προσοχή μελλοντικά, σε προγράμματα που δε θα δημιουργούν αναστάτωση στη καθημερινή ρουτίνα των μικρών εθελοντών. Λαμβάνοντας τα προαναφερθέντα υπόψη, καθώς επίσης και το γεγονός των ελάχιστων κλινικών εφαρμογών σε παιδικό κλινικό πληθυσμό, ενός προγράμματος χαμηλού όγκου και υψηλής διαλειμματικής έντασης, προβήκαμε στο σχεδιασμό μελέτης με στόχο να αξιολογηθεί η σκοπιμότητα μιας παιγνιώδους μορφής προπονητικής παρέμβασης που να περιέχει HIIT σε συνδυασμό με προπόνηση δύναμης και ευλυγισίας σε παιδιά που πάσχουν από λευχαιμία ή λέμφωμα. Οι επιδράσεις της διαλειμματικής προπόνησης υψηλής έντασης (high-intensity interval training -HIIT) σε αυτόν τον πληθυσμό δεν είναι διαδεδομένες, αν και το HIIT έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε άλλους κλινικούς πληθυσμούς **(108,19,110)** ιδίως σε παιδικό κλινικό πληθυσμό **(111,112,113)**. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν τα οφέλη της χρήσης του HIIT σε ενήλικους ασθενείς με ποικίλους διαφορετικούς καρκίνους **(114)**. Ωστόσο, με βάση αυτές τις μελέτες, εξακολουθούν να υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με αυτό το προπονητικό μοτίβο διαλειμματικής άσκησης και ενδυνάμωσης, κατά τη διάρκεια ή μετά την ιατρική περίθαλψη σε παιδιά με καρκίνο. Στο ήδη καταπονημένο ανοσοποιητικό σύστημα αυτών των ασθενών, θα υπέθετε κανείς ότι το ασκησιογενές στρες του οργανισμού θα ήταν ίσως επιβλαβές για την υγεία των παιδικών οργανισμών. Το HIIT είναι μια νέα στρατηγική άσκησης για καρκινοπαθή πληθυσμό που υποβάλλεται σε ανθρακυκλίνες, εξαιτίας του προτύπου "on-off" της άσκησης **(115)**. Παρόλα αυτά, σε καμία σχετική επιστημονική έρευνα δεν έχουν αναφερθεί επιβλαβείς επιπτώσεις της άσκησης και συγκεκριμένα αυτού του τύπου εκγύμνασης **(114)**. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι ανάλογες με εκείνες που αναμένονται σε οποιαδήποτε πληθυσμιακή ομάδα υγείων ξεκινά ένα πρόγραμμα άσκησης και περιλαμβάνουν

κυρίως παροδικό μυϊκό πόνο και πόνο στις αρθρώσεις **(31,49)** Συγκεκριμένα, η υψηλή έντασης άσκηση σε διαλειμματική μορφή μπορεί να προσφέρει περισσότερα και διαφορετικά οφέλη από τις συμβατικές προσεγγίσεις αερόβιας δραστηριότητας και προπόνησης δύναμης με δυνητικά σημαντικά αποτελέσματα στο καρκινικό μικροπεριβάλλον **(116)**, καθώς και στις παρενέργειες της θεραπείας για τον καρκίνο. Είναι μια δημοφιλής μορφή εκγύμνασης κατά την οποία σύντομες περίοδοι έντονης άσκησης εναλλάσσονται με περιόδους ήπιας άσκησης ή ανάπαυσης. Τα διαστήματα υψηλής έντασης και χαμηλής έντασης μπορούν να κυμανθούν από 10 δευτερόλεπτα έως 4 λεπτά. Οι βραχύτερες περιοχές διαστήματος υψηλής έντασης (10-30 δευτερόλεπτα) εμπλέκουν το αναερόβιο σύστημα για ενέργεια. Μεγαλύτερες περιοχές διαστήματος υψηλής έντασης (περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα) θα εμπλέκουν το αερόβιο σύστημα για ενέργεια. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη φόρμουλα για το ΗΠΤ. Ανάλογα με το επίπεδο της καρδιαγγειακής ανάπτυξης, η μέτριας έντασης μπορεί να είναι τόσο αργή, όπως το περπάτημα. Μεταξύ των διαστημάτων υψηλής έντασης, πρέπει να παρεμβάλλονται φάσεις ανάκτησης, όπου η βέλτιστη σχέση μεταξύ φορτίου και ανάκτησης θεωρείται 2: 1 ή 1: 1 **(117)**. Επιπρόσθετα η συντομία εκτέλεσης μιας προπόνησης ΗΠΤ αποτελεί μια προτιμώμενη στρατηγική για άσκηση στα τελευταία στάδια θεραπείας, απέναντι σε κοινά εμπόδια που σχετίζονται με το χρόνο, όπως ιατρικά ραντεβού, επιστροφή στην καθημερινότητα, «παράθυρα» επαρκούς ενέργειας. Τα αντιφλεγμονώδη οφέλη του ΗΠΤ είναι επίσης σημαντικά για την καρδιοπροστασία σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Το ΗΠΤ ενισχύει σημαντικά την αντιοξειδωτική κατάσταση και τη διαστολή με τη μεσολάβηση της ροής σε σύγκριση με το ΜΙCT σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω της αύξησης της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου, που έχει σημασία για την καταπολέμηση των αυξησεων στα ROS που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία **(118,119)**. Πειραματικά, επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία υποδηλώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συνοδεία της υπερινσουλιναίμια στην ανάπτυξη καρκίνου μέσω της αυξημένης παραγωγής των μιτογόνων αυξητικών παραγόντων τύπου ινσουλίνης (IGF). Το ΗΠΤ φαίνεται αποτελεσματικό στη βελτίωση της μεταβολικής υγείας, ιδιαίτερα σε εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο ή με διαβήτη τύπου 2. **(120,121)** Υπάρχουν πολλά τεκμηριωμένα οφέλη για τους μικρούς ασθενείς που θα προκύψουν από τη συμμετοχή τους σε αυτή τη μελέτη. Καθώς η κόπωση, η απώλεια μυϊκής μάζας και η έκπτωση της καρδιαναπνευστικής αντοχής είναι γνωστές παρενέργειες της θεραπείας, η αερόβια άσκηση, η βελτίωση της κινητικότητας και ευλυγισίας, και η άσκηση για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής που περιλαμβάνονται στην παρούσα και στις περισσότερες αντίστοιχες μελέτες αναμένεται να βελτιώσουν αποτελεσματικά αυτές τις παραμέτρους. Στα αναμενόμενα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνεται πρωτίστως η μείωση των παρενεργειών που προκαλούνται από την ίδια την νόσο, όσο και από τη θεραπευτική αγωγή του παιδικού καρκίνου, με απώτερο αντίκτυπο στην καλύτερη ποιότητα ζωής, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και μετά τη θεραπεία και την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Η αναμενόμενη ευεργετική επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος θα μπορούσε να αξιοποιηθεί για την υποστήριξη αυτού του ευαίσθητου πληθυσμού ασθενών κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία τους. Επιπλέον, επειδή στην τρέχουσα δημοσιευμένη επιστημονική γνώση η βέλτιστη μορφή άσκησης, δηλ. η ένταση και η συχνότητα, ο χρόνος και η διάρκειά της δεν είναι πλήρως προσδιορισμένα προκειμένου να αποτελούν πρότυπο συνταγογράφησης πρωτοκόλλων κλινικής άσκησης για τον ευαίσθητο αυτόν, παιδικό πληθυσμό

ασθενών, η παρούσα μελέτη αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην ανάδειξη των χαρακτηριστικών της άσκησης που μπορεί να επιφέρει τα βέλτιστα ευεργετήματα στον ευαίσθητο πληθυσμό των μικρών ασθενών μας. Έτσι, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να συμβάλουν μελλοντικά στην καλύτερη και εξατομικευμένη συνταγογράφηση ενός κατάλληλου και ευεργετικού προγράμματος σωματικής άσκησης για τον ευαίσθητο αυτόν πληθυσμό. Υπάρχουν πολλά τεκμηριωμένα οφέλη για τους μικρούς ασθενείς που θα προκύψουν από τη συμμετοχή τους σε αυτή τη μελέτη. Καθώς η κόπωση, η απώλεια μυϊκής μάζας και η έκπτωση της καρδιαναπνευστικής αντοχής είναι γνωστές παρενέργειες της θεραπείας, η αερόβια άσκηση, η βελτίωση της κινητικότητας και ευλυγισίας, και η άσκηση για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής που περιλαμβάνονται στην παρούσα και στις περισσότερες αντίστοιχες μελέτες αναμένεται να βελτιώσουν αποτελεσματικά αυτές τις παραμέτρους.

### **3.2 Περιγραφή της παρέμβασης**

Στο πλαίσιο της μελέτης θα εφαρμοστεί εποπτευόμενο πρόγραμμα σωματικής άσκησης συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων, σε συχνότητα 3 φορές /εβδομάδα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ειδικότερα στη φάση συντήρησης (maintenance), καθώς και μετά το πέρας της θεραπείας, σε ασθενείς με Λευχαιμία ή Λέμφωμα, εντός κλινικής. Η επιλογή εφαρμογής του προγράμματος άσκησης σε αυτή τη φάση της θεραπείας έγινε επειδή μελέτες που οι ασθενείς υποβάλλονται στις προηγούμενες φάσεις θεραπείας συχνά εμφανίζουν μία ή περισσότερες επιπλοκές (π.χ., υποτροπή του όγκου, έντονη αναιμία, ή λοιμώξεις) που θα μπορούσαν να διαταράξουν σημαντικά την τήρηση του προγράμματος (86). Επιπρόσθετα έρευνες υποστηρίζουν τη άμεση επέμβαση με ασκησιογενές ερέθισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μιας και όσο νωρίτερα επέλθει παρέμβαση, πριν τη φάση ολοκλήρωσης της θεραπείας, τόσο αποτελεσματικότερα επιδρά το ερέθισμα στις παρενέργειες της φαρμακευτικής παρέμβασης(49). Κάθε συνεδρία άσκησης θα αποτελείται από τρία μέρη; την προθέρμανση (διάρκεια περίπου 5 λεπτών), το κύριο μέρος (διάρκειας περίπου 10-15 λεπτών) και την αποθεραπεία (διάρκειας 5 λεπτών). Ανάλογα με το αρχικό επίπεδο φυσικής κατάστασης των παιδιών οι χρόνοι αυτοί θα προσαρμόζονται (περιορίζονται) ανάλογα. Ειδικότερα, δύο φορές εβδομαδιαίως θα εφαρμόζεται προπόνηση low-volume High Intensity Interval Training session(σχήμα 1.) (30 δευτερόλεπτα άσκηση με 15 δευτερόλεπτα διάλειμμα 2:1 x 12 bouts χορός ή διαδραστικό κινητικό παιχνίδι που θα αυξήσει τα κίνητρα, την απόλαυση και την προσήλωσή τους και για να διασφαλιστεί ότι τα παιδιά θα συμμετάσχουν σε κάθε παιχνίδι με υψηλή ένταση, για αυτό και θα γίνει χρήση διάφορων κινητικών μοτίβων) διάρκειας 10 περίπου λεπτών (maximal aerobic speed (MAS; 100%–120%) HRmax (80%–100%), VO2peak (80%)). (122,123) Σε αρχικό στάδιο η χρονική διάρκεια παραγωγής έργου (εκάστοτε bout )θα είναι μικρότερη των 30 sec., που σημαίνει ότι τις πρώτες δύο εβδομάδες το κάθε bout μπορεί να διαρκεί από δέκα δευτερόλεπτα με 8 sec. διάλειμμα, σταδιακά τις επόμενες δύο εβδομάδες δεκαπέντε δευτερόλεπτα με 8

Σελίδα | 31

sec. διάλειμμα κ.ο.κ σύμφωνα με τις σωματικές δυνατότητες του εκάστοτε μικρού ασθενή. Όσο μικρότερη η διάρκεια του κάθε bout, τόσο περισσότερα bouts θα προκύψουν στη διάρκεια προπόνησης των δέκα λεπτών, μέχρις ότου να μειωθούν στα επιδιωκόμενα δώδεκα bouts διάρκειας δέκα λεπτών. Το εβδομαδιαίο πρόγραμμα άσκησης θα περιλαμβάνει και μια συνεδρία 15 - 20 λεπτών (σχήμα 2) που θα περιλαμβάνει ασκήσεις ενδυνάμωσης με ασκησιολόγιο που θα καλύπτει μεγάλες και σημαντικές μυϊκές ομάδες (6 ασκήσεις x 8-15 υπομέγιστες επαναλήψεις ανά άσκηση μέχρι του επιπέδου μέτριας κόπωσης x 2-3 σειρές, με 1-2 λεπτά διάλειμμα μεταξύ των σειρών), χρησιμοποιώντας είτε ασκήσεις που δεν απαιτούν εφαρμογή εξωτερικής αντίστασης αλλά μόνο το ίδιο το βάρος του σώματος (σε κινήσεις κάμψης, έκτασης, στροφής, αιώρησης, αλμάτων, καθώς και σε πιο εξειδικευμένες κινήσεις όπως καθίσματα, προβολές, έλξεις και βυθίσεις), είτε ασκήσεις με χρήση κατάλληλου εξοπλισμού όπως medicine balls, ελαστικοί ιμάντες, ιμάντες αιώρησης, bosu, μικροί αλτήρες, κ.ά. όσο τα παιδιά θα εξοικειώνονται με το βάρος του σώματος τους(124,125). Πριν την αποθεραπεία, τα παιδιά θα εκτελούν ασκήσεις για τη βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων, ευλυγισίας και ισορροπίας (π.χ., ασκήσεις από yoga ή pilates). Μεταξύ των ημερών των συνεδριών θα παρεμβάλλεται μια μέρα αποχής από ασκησιογενές ερέθισμα, προς μυϊκή αποκατάσταση και ξεκούραση των μικρών ασκούμενων. Τονίζεται πάλι ότι η διάρκεια του προγράμματος άσκησης στο κύριο μέρος της συνεδρίας είναι ενδεικτική και θα είναι προσαρμοσμένη στις δυνατότητες του εκάστοτε μικρού ασθενή, ούτως ώστε σταδιακά και με απόλυτη ασφάλεια μέχρι να φτάσουμε τα 30 sec. παραγωγής έργου ώστε να επιτευχθούν τα αναμενόμενα ευεργετικά αποτελέσματα. Η αλληλουχία των συνεδριών θα είναι προπόνηση HIIT, η οποία θα εναλλάσσεται με προπόνηση δύναμης και πάλι με προπόνηση HIIT.

### **3.3 Καθορισμός συμμετέχοντος πληθυσμού**

Η παρούσα μελέτη προβλέπει τη συμμετοχή παιδιών (**Ομάδα παρέμβασης**) ηλικίας 6-18 ετών που νοσεί από λευχαιμία ή λέμφωμα και βρίσκεται σε φάση θεραπείας συντήρησης (maintenance) ή στη φάση έως και πέντε έτη μετά την ολοκλήρωση της αγωγής εντός κλινικής. Οι συμμετέχοντες σε αυτή την ομάδα, θα ακολουθήσουν το πρόγραμμα άσκησης, όπως αυτό περιγράφεται αναλυτικά ανωτέρω, ενώ θα συνεχίσουν κανονικά το ορισθέν από τον θεράποντα ιατρό συνολικό θεραπευτικό σχήμα (φαρμακευτική, φυσιοθεραπευτική και διατροφική φροντίδα). Η ομάδα ελέγχου θα επιδιωχθεί να είναι κατά το δυνατόν ομοιογενής με την ομάδα παρέμβασης, θα αποτελείται από πληθυσμό ίδιας ηλικίας, φύλου και χαρακτηριστικών νόσου και θα συνεχίσει να ακολουθεί κανονικά το ορισθέν από τον θεράποντα ιατρό συνολικό θεραπευτικό σχήμα, χωρίς την ενσωμάτωση σε αυτό του πρωτοκόλλου άσκησης που θα ακολουθήσει η ομάδα παρέμβασης.



Κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής στη μελέτη:

- Εγκεφαλική παράλυση,
- Σύνδρομο Down,
- σοβαρή συγγεννοσοανεπάρκεια,
- άλλες προηγούμενες κακοήθειες,
- παιδιά που έχουν υποβληθεί ήδη σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Παιδιά με κινητικά θέματα που για τη μετακίνηση τους κάνουν χρήση τροχήλατης καρέκλας
- Παιδιά που δεν γνωρίζουν την Ελληνική γλώσσα

Κριτήρια μη συμμετοχής στο πρόγραμμα άσκησης (ομάδα παρέμβασης), σύμφωνα με το American College of Sport Medicine :

- Οστικές μεταστάσεις
- Θρομβοκυτταροπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων - αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από  $50 \times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$ ), επειδή εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι χαμηλός, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης μωλωπισμού και αιμορραγίας.
- Αναιμία (χαμηλά ερυθρά αιμοσφαίρια -αιμοσφαιρίνη  $< 8 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ , αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερο από  $0,5 \times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$ ), επειδή, εάν ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι χαμηλός, η ικανότητα του σώματος να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς μειώνεται.
- Πυρετός ή ενεργός λοίμωξη (πυρετός  $> 38^\circ \text{C}$ )
- Δευτερογενείς περιορισμοί συνδεδεμένοι με μετάσταση (σοβαρή καχεξία (απώλεια  $> 35\%$  της σωματικής μάζας), ή παρενέργειες της θεραπείας (π.χ., καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από ανθρακυκλίνη).

### 3.4 Περιβάλλον εφαρμογής του πρωτοκόλλου άσκησης

Οι μετρήσεις αξιολόγησης καθώς και οι συνεδρίες του προγράμματος άσκησης, θα διεξαχθούν εντός νοσοκομείου και θα εποπτεύονται από καταρτισμένη καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής, κατόπιν αξιολόγησης, σε συνεργασία με τους θεράποντες ιατρούς, του λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων εθελοντών. Η ερευνητική αυτή μελέτη δεν θα επιβαρύνει οικονομικά ούτε τις οικογένειες των συμμετεχόντων στην διαδικασία, ούτε και το νοσοκομειακό φορέα. Θα επιδιωχθεί το πρωτόκολλο άσκησης να εφαρμόζεται σε μορφή ομαδικού προγράμματος (σε ομάδα ασθενών 3-4 ατόμων ανά ηλικιακές ομάδες) και σε ανάλογα διαμορφωμένο χώρο εντός του νοσοκομειακού συγκροτήματος, όπου νοσηλεύονταν και παρακολουθούνται τα παιδιά. Με τον τρόπο αυτό, αναμένεται να υπάρχει καλύτερη προσήλωση και συνέπεια στο πρόγραμμα άσκησης, καθώς και οι ίδιοι οι γονείς των συμμετεχόντων μικρών ασθενών αναμένεται να νιώθουν μεγαλύτερη ασφάλεια με την εφαρμογή της άσκησης στο ίδιο, ελεγχόμενο από τον θεράποντα ιατρό, νοσοκομειακό περιβάλλον, ως μέρος του συνολικού θεραπευτικού σχήματος.. Επιπλέον θα υπάρχει καλύτερη

συμμόρφωση των παιδιών στο πρόγραμμα, γιατί θα είναι εποπτευόμενο, σε αντιδιαστολή με το αν αυτό θα διεξάγονταν στο σπίτι των ασθενών (126). Οι αιματολογικές-βιοχημικές αναλύσεις που περιλαμβάνονται στον τακτικό έλεγχο των μικρών ασθενών θα πραγματοποιούνται εντός του νοσοκομείου, ενώ οι υπόλοιπες αναλύσεις θα διεξαχθούν στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, ανώνυμα και κωδικοποιημένα, σύμφωνα με τα προβλεπόμενα περί προστασίας ατομικών δεδομένων. Ο φορητός εξοπλισμός (πχ. medicine balls, ελαστικοί ιμάντες, bosu, μικροί αλτήρες) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου άσκησης θα τυγχάνει ειδικής διαχείρισης (πχ. απολύμανση) και θα χρησιμοποιείται μόνο εντός του νοσοκομείου για τις ανάγκες άσκησης των συμμετεχόντων μικρών ασθενών, θα παρέχεται δε χωρίς κάποια οικονομική δέσμευση και θα πληρεί όλες τις προδιαγραφές ασφάλειας από την κατασκευάστρια εταιρία.

### 3.5 Διαδικασίες της μελέτης

Αρχικά θα πραγματοποιηθεί αξιολόγηση βασικών λειτουργικών δυνατοτήτων των συμμετεχόντων εθελοντών, πριν την ένταξη στο πρόγραμμα άσκησης, (καρδιοαναπνευστική αξιολόγηση- CRF, ευλυγισία- δοκιμασία δίπλωσης κορμού, μυϊκή ευρωστία –κοιλιακοί, έλξεις, κάμψεις, BMI-πάχος δερματικών πτυχών, Bone Mineral Density), προκειμένου να προσδιοριστεί το αρχικό επίπεδο ικανότητας για άσκηση των μικρών ασθενών και τα όρια ασφαλούς εφαρμογής του προγράμματος άσκησης, έτσι ώστε να εξασφαλιστούν θετικές προσαρμογές από την άσκηση και να αποφευχθεί η καταπόνηση του ευαίσθητου οργανισμού τους (127,128). Τα παιδιά θα εξοικειωθούν επαρκώς τόσο με τα πρωτόκολλα αξιολόγησης, όσο και με το πρωτόκολλο άσκησης, ώστε να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες επιτυχημένης εφαρμογής τους. Συλλογή δεδομένων θα γίνει πριν την έναρξη του προγράμματος άσκησης,(t1) οπου από τις λειτουργικές μετρήσεις θα οριοθετηθεί η μέγιστη ένταση της άσκησης, αμέσως μετά τη πρώτη συνεδρία για μέτρηση αποτελεσμάτων οξύ ασκησιογενούς(t2) ερεθίσματος( acute exercise), μια ώρα μετά (t3),48 ώρες μετά το οξύ ασκησιογενές ερέθισμα (t4),μετά το πέρας του πρωτοκόλλου (8 εβδομάδες), καθώς και μετά από διάστημα 4 εβδομάδων από την περάτωσή του(t5), ως επαναληπτική αξιολόγηση (follow up) για τη διερεύνηση της διατήρησης ή μεταβολής των (ευεργετικών) επιδράσεων της άσκησης που αναμένεται να έχουν προκύψει. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου άσκησης θα γίνεται την ίδια ώρα της ημέρας και κατόπιν συνεννόησης με τους υπόλοιπους θεράποντες, ώστε να διευκολύνεται ο συνολικός προγραμματισμός της θεραπείας των ασθενών (129)

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει τις ακόλουθες διαδικασίες:

1. Αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής των μικρών ασθενών μέσω εργοσπιρομέτρησης, ανάλογα με τις εκάστοτε δυνατότητες πρόσβασης στον αντίστοιχο εξοπλισμό εντός νοσοκομείου. Η αξιολόγηση θα γίνει και βάσει προδιαγραφών του Cooper Institute, μέσω των Fitnessgram & Activitygram test . Στο

πλαίσιο αυτό θα επιδιώξουμε να διεξαχθεί απλή σπειρομέτρηση για τον έλεγχο της ποσότητας και της ταχύτητας με την οποία διέρχεται ο αναπνεόμενος αέρας από τους βρόγχους. [Αέρια Αίματος(PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>,pH), Οξυμετρία / Απλή Σπειρομέτρηση(PEF, FEVC, FEV<sub>1</sub>, MMEF)](βλ. παρακάτω: *Μέθοδοι Μέτρησης – Όργανα*). Επιπρόσθετα, μέσα από τα προαναφερθέντα τεστ αξιολόγησης θα προσδιοριστεί η ευλυγισία, η μυϊκή αντοχή και δύναμη, και η λειτουργική κινητικότητα των παιδιών.

2. Καταγραφή αποτελεσμάτων βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων που περιλαμβάνονται ήδη στον τακτικό έλεγχο των μικρών ασθενών

3.Συμπλήρωση ερωτηματολογίων

4.Ανθρωπομετρικές παράμετροι

### Μέθοδοι Μέτρησης – Όργανα

Ανάλογα με τις εκάστοτε δυνατότητες πρόσβασης, προβλέπεται αξιολόγηση μέσω:

- “Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER)”, για την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής και μέσω εργοσπειρομέτρησης- bruce protocol (45,130,106,131,132,140,141).
- “Sit It and Reach Test”, για την αξιολόγηση της ευλυγισίας(45,132,140)
- “Push-upTest”, για την εξέταση της μυϊκής αντοχής (45,132,140)
- “Hand-Held Dynamometer”, για τον προσδιορισμό της μυϊκής δύναμης (43,45,132)
- “Time Up & Go” στα 3 μέτρα, για την αξιολόγηση της λειτουργικής κινητικότητα (129,132)
- Ανθρωπομετρικές παράμετροι θα αξιολογηθούν επίσης (δείκτης μάζας σώματος (BMI), ανάστημα και σωματικά βάρους, σωματική σύσταση/ποσοστό σωματικού λίπους (δερματοπτυχομετρήσεις και ενδεχομένως DEXA /Dual Energy X-ray Absorptiometry (45,52,83,132)
- “PedsQL Multidimensional Fatigue Scale”, για την εκτίμηση της υποκειμενικής κόπωσης (52,106,96,100,133)
- “Children's Depression Inventory”, για την εκτίμηση ύπαρξης κατάθλιψης. (138)
- Spielberger State Trait Anxiety Inventory(STAI), για την εκτίμηση ύπαρξης μετατραυματικού στρες (106,134)

Για την αξιολόγηση συστηματικών αποκρίσεων, προτείνεται να ληφθούν δείγματα αίματος : α)πριν από την έναρξη της άσκησης [baseline - συστήνεται η αποφυγή οποιαδήποτε μορφής άσκησης ενεργητικής ή παθητικής σε αυτή τη φάση για τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη συλλογή αίματος, με σκοπό την αποφυγή της ενδεχόμενης άμεσης ανοσολογικής απόκρισης λόγω της προηγηθείσας συνεδρίας άσκησης (87), Ενδεικτικά, δείκτες που θα μπορούσαν να αναλυθούν είναι IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, GH, κορτιζόλη, Natural Killers Cells-NKs % &

κυτταροτοξικότητα, ουδετερόφυλα και οξειδωτική/αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, TNF $\alpha$ -b, αιματοκρίτης (%), αιμοσφαιρίνη (g/dl), LDL, HDL, γλυκοζυλιωμένη Hb, CRP, CD3, CD4, CD8, κυτταρολυτική δραστηριότητα και πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων, λευκοκυττάρων, μονοκυττάρων, BDNF, IL-6, IL-10, CRP, Superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH), Cardiac troponin (cTnI and cTnT), Urea, Uric acid, Lactate dehydrogenase (LDH), Creatine (phospho) kinase (CK or CPK), Ammonia, Testosterone, (secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), oncostatin M (OSM) and irisin) μυοκίνες οι οποίες εκκρίνονται κατά την άσκηση και φαίνεται να επηρεάζουν το μικροπεριβάλλον του καρκίνου. (60,135,86, 87, 136,137).

### 3.6 Περιορισμοί της μελέτης

Η συνεδρία θα τελεστούν σε κλινικό πληθυσμό. Αυτό από μόνο του παρουσιάζει περιορισμούς στη μελέτη, λόγω της ιδιάζουσας υγειονομικής κατάστασης των εξεταζομένων. Πιο συγκεκριμένα πρέπει να αναγνωριστεί ότι δεν μπορούμε να απαιτήσουμε εξαρχής την πλήρη εφαρμογή των χαρακτηριστικών του πρωτοκόλλου, αλλά την σταδιακή επιβάρυνση των εξεταζομένων, λόγω μη εξοικείωσης του ευαίσθητου αυτού πληθυσμού στη παρούσα φάση με αθλητικές δοκιμασίες. Πρέπει επιπρόσθετα να ληφθεί υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις θεραπείες, οι οποίες μπορεί κάποιες μέρες του προγράμματος να καθιστούν μη εφικτή τη συμμετοχή του παιδιού στο πρόγραμμα. Στη περίπτωση των επιβιωσάντων μικρών εθελοντών θα πρέπει να γίνει αντιληπτό το γεγονός ενδεχόμενης αρνητικής στάσης, να παραβρεθούν για τη διεξαγωγή των συνεδριών σε ένα χώρο που τους φέρνει πιθανώς αρνητικές αναμνήσεις στους ίδιους, αλλά και τους γονείς τους. Σ' αυτό το στάδιο παρόλο που βιβλιογραφικά είναι αποδεδειγμένο ότι η ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση κατά τη φάση διεξαγωγής του πρωτοκόλλου είναι πιο αποτελεσματική, ίσως χρειαστεί για αυτούς τους εθελοντές μια διαφορετική προσέγγιση στο θέμα χώρου, όπως ένας δημοτικός αθλητικός ή πολιτιστικός χώρος στο Δήμο τους. Μια άλλη δυσκολία που αντιμετωπίζουμε συχνά είναι η δυσκολία μετάβασης των μικρών εθελοντών στο χώρο διεξαγωγής των συνεδριών, λόγω του απομακρυσμένου τόπου διαμονής τους από το χώρο διεξαγωγής των συνεδριών ή έλλειψής μεταφορικού μέσου, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει την προσέλευση και προσήλωση στο πρόγραμμα, κατάσταση την οποία προσπαθούμε να αντισταθμίσουμε με τον ίδιο τρόπο που προαναφέρθηκε τη διεξαγωγή του προγράμματος σε δημοτικό πλαίσιο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

### ***4. Προκαταρκτικά δεδομένα από την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας παιδιών με λευχαιμία μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας***

Ενδεικτικά από τις προκαταρκτικές εξετάσεις όσον αφορά παραμέτρους φυσικής κατάστασης και από τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα, από το τα τεστ καρδιοαναπνευστικής ικανότητας Pacer διαπιστώνεται φτωχή μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου. (Σχήμα 3, Πίνακας 1)(142) Το FITNESSGRAM χρησιμοποιεί τη Ζώνη υγιεινής φυσικής κατάστασης (HFZ- Healthy Fitness Zone (HFZ)) για να αξιολογήσει την απόδοση. Αυτές οι ζώνες αντιπροσωπεύουν τα ελάχιστα επίπεδα φυσικής κατάστασης που προσφέρουν προστασία από τις ασθένειες που προκύπτουν από καθιστική ζωή. (παράρτημα) Σύμφωνα με αυτές τις ζώνες οι μικροί συμμετέχοντες σε σχέση με τον αντίστοιχο υγιή πληθυσμό βρίσκονται σε ζώνη που υποκρύπτει υγειονομικό κίνδυνο και συνοσηρότητες στην ήδη βεβαρημένη υγεία τους από τη νόσο και τις θεραπείες. Όσον αφορά τη μυϊκή αντοχή του κορμού τα συμπεράσματα από το curl up ήταν θετικά, συγκεκριμένα στο Σχήμα 1 και τον Πίνακα 1 απεικονίζεται στον κάθετο άξονα το σύνολο των πετυχημένων επαναλήψεων που εκτέλεσε ο κάθε εθελοντής – ντρία σύμφωνα με τις σταθμισμένες για την ηλικία του κάθε εθελοντή ζώνες υγιούς φυσικής κατάστασης. Συμπεραίνουμε ότι η δύναμη του κορμού τους είναι σε καλά επίπεδα μιας και τα αποτελέσματα των μετρήσεων που φαίνονται στη δεύτερη σειρά στηλών μαρτυρούν ανώτερη στάθμη από αυτή των ορίων της πρώτης σειράς στηλών. Στο push up test όμως ήταν μειωμένης απόδοσης στη πλειοψηφία των συμμετεχόντων, η δύναμη των άνω άκρων καθώς και η μυϊκή αντοχή, σε σχέση με τα οριοθετημένα σύμφωνα με την ηλικία πλαίσια (Σχήμα 4, Πίνακα 1). Η δε ευλυγισία και το τεστ ισορροπίας ήταν στο όριο. (Σχήματα 2, 5 και Πίνακας 1) Στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις το ένα από τα τρία παιδιά ήταν λιποβαρή, ενώ τα άλλα δύο ήταν νορμοβαρή. Συνοψίζοντας καταλήγουμε ότι παρόλο που μέχρι και πριν τα τεστ οι εθελοντές ήταν ενεργοί, είχαν φυσική δραστηριότητα και κάποιοι ήταν και αθλούμενοι σε συλλόγους, πάντως τα παιδιά αυτά έχουν χαμηλό επίπεδο φυσικής κατάστασης και αυτό τονίζει την αναγκαιότητα παρέμβασης προπονητικά όσον το δυνατό νωρίτερα με την έναρξη της θεραπείας, με πρόγραμμα ανάλογο με τη φάση θεραπεία στην οποία βρίσκονται.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### 5. Συζήτηση

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι σε πρώιμα στάδια της θεραπείας στην induction phase θα πρέπει να διατηρηθεί ένα καλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, μόνο εξατομικευμένο, με ασκήσεις που εκτελούν οι ασθενείς και στη καθημερινή τους ρουτίνα όπως περπάτημα, ανεβοκατέβασμα σε σκαλιά, καθίσματα σε καρέκλα,στηρίζεις σε καρέκλα ή στη κλίνη του ασθενή για ενδυνάμωση του κορμού και του πυρήνα και ασκησιολόγιο για ευλυγισία και ευκινησία, για παράδειγμα με μια μικρή ρουτίνα γιόγκα ή πιλατες. Το βασικό είναι να μην αδρανοποιηθούν οι μικροί ασθενείς . Σε μεταγενέστερη φάση όπως η φάση σταθεροποίησης μπορούν να εφαρμοστούν πιο μεγάλης διάρκειας προγράμματα άσκησης, με χρήση πρόσθετου εξοπλισμού για μεγαλύτερη εξωτερική επιβάρυνση και ποικιλία, και κυρίως σε ολιγομελή τμήματα για την συμβολή έτσι στη κοινωνικοποίηση και την ομαδικότητα. Βασικός γνώμονας σε οποιαδήποτε φάση και αν παρέμβουν οι ειδικοί της άσκησης, πρέπει να αποτελεί η πλαισίωση του προγράμματος με παιχνίδι, για την αποτελεσματική προσκόλληση και συμμετοχή των μικρών ασθενών στο πρόγραμμα, γιατί δεν πρέπει να παραλείπουμε ότι τα άτομα που θέλουμε να βοηθήσουμε είναι παιδιά και σε αυτή τη τόσο ευαίσθητη φάση ανάπτυξης που διανύουν δεν αναπτύσσονται μόνο σωματικά αλλά και νοητικά και συναισθηματικά, κάτι που κατά την περίοδο της θεραπείας παραλείπεται να ενισχυθεί. Αυτή η ενίσχυση μπορεί να επιφέρει θετικά αποτελέσματα και να προλαμβάνει και περιστατικά μετατραυματικού στρες και κατάθλιψης βελτιώνοντας έτσι τη ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών από τα πρώιμα στάδια της θεραπείας.(143) Εκτός από τα γνωστά καρδιομεταβολικά οφέλη για την υγεία, βραχυπρόθεσμα, το HIIT μπορεί να βελτιώσει την αερόβια απόδοση (μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου [VO<sub>2</sub>max], μέγιστη αερόβια ταχύτητα, αντοχή απόδοση) και την αναερόβια ικανότητα στα παιδιά.(139) Εξίσου σημαντική είναι η παρατήρηση ότι τα συνήθη μοντέλα συμπεριφοράς των παιδιών χαρακτηρίζονται από τη συμμετοχή τους σε παιγνίδια ή αθλοπαιδιές. Δεδομένου αυτής της παρατήρησης, οι παρεμβάσεις πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε να βελτιστοποιούν στα παιδιά την απόλαυση της σωματικής δραστηριότητας και αυτό πρέπει και μπορεί να επιτευχτεί μέσα από το παιχνίδι.(102,123) Η προπόνηση(HIIT), μπορεί να είναι αποτελεσματική για την υγεία και την λειτουργικότητα των παιδιών, ωστόσο χρειάζεται μελλοντικά να διεξαχθεί περισσότερη πειραματική εργασία για τον καθορισμό του βέλτιστου συνδυασμού παραγωγής έργου και διαλλείματος σε αυτή τη μέθοδο προπόνησης σε κάθε φάση θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό .

## VI. Βιβλιογραφία

1. Huang TT, Ness KK. Exercise interventions in children with cancer: a review *Int J Pediatr*. 2011;2011:461512. doi: 10.1155/2011/461512. Epub 2011 Oct 27. PubMed PMID: 22121378; PubMed Central PMCID: PMC3205744.
2. AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report: cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*. 2013;37(1Suppl1):1–225.
3. The Department of Health. Australia's physical activity and sedentary behaviour guidelines. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pubhlth-strateg-physactguidelines-apa1317>. Published July 10, 2014, Accessed April 13, 2015.
4. Akyay A, Olcay L, Sezer N, Atay Sönmez Ç. Muscle strength, motor performance, cardiac and muscle biomarkers in detection of muscle side effects during and after acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;36(8):594-8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000067. PubMed PMID: 25330012.
5. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e704-15. doi: 10.1542/peds.2013-3332. Epub 2014 Feb 17. Review. PubMed PMID: 24534408; PubMed Central PMCID: PMC3934345.
6. Ness KK, Kaste SC, Zhu L, Pui CH, Jeha S, Nathan PC, Inaba H, Wasilewski-Masker K, Shah D, Wells RJ, Karlage RE, Robison LL, Cox CL. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):1004-11. doi: 10.3109/10428194.2014.944519. Epub 2014 Aug 20. PubMed PMID: 25030039; PubMed Central PMCID: PMC4336225.
7. Grimshaw SL, Taylor NF, Shields N. The Feasibility of Physical Activity Interventions During the Intense Treatment Phase for Children and Adolescents with Cancer: A Systematic Review. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Sep;63(9):1586-93. doi: 10.1002/pbc.26010. Epub 2016 May 17. Review. PubMed PMID: 27186955.
8. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012 Mar 1;590(5):1077-84. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224725. Epub 2012 Jan 30. Review. PubMed PMID: 22289907; PubMed Central PMCID: PMC3381816.
9. Papadopoulos E, Santa Mina D. Can we HIIT cancer if we attack inflammation? *Cancer Causes Control*. 2018 Jan;29(1):7-11. doi: 10.1007/s10552-017-0983-y. Epub 2017 Nov 21. PubMed PMID: 29164363.
10. Morales JS, Valenzuela PL, Rincón-Castaneda C, Takken T, Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Lucia A. Exercise training in childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2018 Sep 3;70:154-167. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.012. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30218787.
11. Handbook of Hematologic Malignancies, David A. Sallman, MD, Ateefa Chaudhury, MD, Johnny Nguyen, MD, Ling Zhang, MD, Alan F. List, MD
12. «Leukemia». Columbia Electronic Encyclopedia, 6th Edition.
13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390

14. Taylor, Elizabeth J. (2000). *Dorland's Illustrated medical dictionary*. (29th έκδοση). Philadelphia: Saunders, σελ. 1038. ISBN 0721662544.
15. «General Information About Adult Hodgkin Lymphoma». National Cancer Institute. 2014-04-23.
16. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers#types>
17. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):655-74. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.009. Review. PubMed PMID: 19577163.
18. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, Yeazel M, Recklitis CJ, Marina N, Robison LR, Oeffinger KC; Childhood Cancer Survivor Study Investigators. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003 Sep 24;290(12):1583-92. PubMed PMID: 14506117.
19. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 1;19(13):3163-72. PubMed PMID: 11432882.
20. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL; Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1572-82. PubMed PMID: 17035650.
21. van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*. 2005 Jan;19(1):13-7. Review. PubMed PMID: 15526028.
22. van Brussel M, Takken T, van der Net J, Engelbert RH, Bierings M, Schoenmakers MA, Helders PJ. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Pediatr Rehabil*. 2006 Jul-Sep;9(3):267-74. PubMed PMID: 17050404.
23. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Nov;35(11):1846-52. Review. PubMed PMID: 14600549.
24. Jenney ME, Faragher EB, Jones PH, Woodcock A. Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Apr;24(4):222-30. PubMed PMID: 7700166.
25. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mechanisms to explain wasting of muscle and fat in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2007 Dec;1(4):293-8. doi: 10.1097/SPC.0b013e3282f34738. Review. PubMed PMID: 18685378.
26. M. J. Adams, P. H. Hardenbergh, L. S. Constine, and S. E. Lipshultz, "Radiation-associated cardiovascular disease," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 45, no. 1, pp. 55–75, 2003.
27. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):191-6. PubMed PMID: 11134212.
28. Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol*. 2006 Jun;33(3 Suppl 8):S8-14. Review. PubMed PMID: 16781284.
29. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2629-36. PubMed PMID: 15837978.



30. Badr H, Chandra J, Paxton RJ, Ater JL, Urbauer D, Cruz CS, Demark-Wahnefried W. Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv.* 2013 Dec;7(4):523-34. doi: 10.1007/s11764-013-0289-3. Epub 2013 Jun 8. PubMed PMID: 23749663; PubMed Central PMCID: PMC3825822.
31. Winter C, Müller C, Brandes M, Brinkmann A, Hoffmann C, Harges J, Gosheger G, Boos J, Rosenbaum D. Level of activity in children undergoing cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Sep;53(3):438-43. doi: 10.1002/pbc.22055. PubMed PMID: 19415742.
32. Warner JT. Body composition, exercise and energy expenditure in survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Feb;50(2 Suppl):456-61; discussion 468. Review. PubMed PMID: 18064643.
33. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res.* 2000;53(4):1939. PubMed PMID: 11044803.
34. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BE. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3742-5. PubMed PMID: 11502805.
35. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, von der Weid NX. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):118-22. doi: 10.1002/pbc.21496. PubMed PMID: 18338394.
36. Ventham JC, Reilly JJ. Childhood leukaemia: a model of pre-obesity. *Proc Nutr Soc.* 1999 May;58(2):277-81. Review. PubMed PMID: 10466167.
37. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, Dorosty AR, Wallace WH, Gibson BE, Emmett PM; ALSPAC Study Team. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2775-8. PubMed PMID: 11397886.
38. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* 2018 Nov 7:1-9. doi: 10.1159/000493943. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 30404091.
39. Lupo PJ, Brown AL, Arroyo VM, Kamdar KY, Belmont JW, Scheurer ME, Leisenring WM, Gramatges MM, Okcu MF, Yasui Y, Oeffinger KC, Robison LL, Armstrong GT, Bhatia S. DNA methylation and obesity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018 Nov 1. doi: 10.1002/gcc.22701. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30382603.
40. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Feb;50(2 Suppl):474-8; discussion 486. Review. PubMed PMID: 18064660.
41. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5814-30. Epub 2005 Jul 25. Review. PubMed PMID: 16043830; PubMed Central PMCID: PMC1550285.
42. Schadler KL, Kleinerman ES, Chandra J. Diet and exercise interventions for pediatric cancer patients during therapy: tipping the scales for better outcomes. *Pediatr Res.* 2018; 83:50–56.
43. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Feb;42(2):127-33. PubMed PMID: 14752875.
44. Ness KK, Hudson MM, Pui CH, Green DM, Krull KR, Huang TT, Robison LL, Morris EB. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer.* 2012; 118:828–838.

45. Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Apr;31(4):259-66. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181978fd4. PubMed PMID: 19346877.
46. San Juan AF, Chamorro-Viña C, Moral S, Fernández del Valle M, Madero L, Ramírez M, Pérez M, Lucia A. Benefits of intrahospital exercise training after pediatric bone marrow transplantation. *Int J Sports Med*. 2008 May;29(5):439-46. Epub 2007 Oct 25. PubMed PMID: 17960520.
47. Chamorro-Viña C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, González Vicent M, Madero L, Pérez M, Fleck SJ, Pérez A, Ramírez M, Lucía A. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Jun;42(6):1045-53. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181c4dac1. PubMed PMID: 19997035.
48. Rosenhagen A, Bernhörster M, Vogt L, Weiss B, Senn A, Arndt S, Siegler K, Jung M, Bader P, Banzer W. Implementation of structured physical activity in the pediatric stem cell transplantation. *Klin Padiatr*. 2011 May;223(3):147-51. doi: 10.1055/s-0031-1271782. Epub 2011 Apr 1. PubMed PMID: 21462101.
49. Rustler V, Hagerty M, Daeggelmann J, Marjerrison S, Bloch W, Baumann FT. Exercise interventions for patients with pediatric cancer during inpatient acute care: A systematic review of literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11). doi: 10.1002/pbc.26567. Epub 2017 Apr 19. Review. PubMed PMID: 28423225.
50. Diorio C, Celis Ekstrand A, Hesser T, O'Sullivan C, Lee M, Schechter T, Sung L. Development of an Individualized Yoga Intervention to Address Fatigue in Hospitalized Children Undergoing Intensive Chemotherapy. *Integr Cancer Ther*. 2016 Sep;15(3):279-84. doi: 10.1177/1534735416630806. Epub 2016 May 4. PubMed PMID: 27146130; PubMed Central PMCID: PMC5739190.
51. Wolin KY, Ruiz JR, Tuchman H, Lucia A. Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1113-20. doi: 10.1038/leu.2010.54. Epub 2010 Apr 22. Review. PubMed PMID: 20410923.
52. Kauhanen L, Järvelä L, Lähteenmäki PM, Arola M, Heinonen OJ, Axelin A, Lilius J, Vahlberg T, Salanterä S. Active video games to promote physical activity in children with cancer: a randomized clinical trial with follow-up. *BMC Pediatr*. 2014 Apr 5;14:94. doi: 10.1186/1471-2431-14-94. PubMed PMID: 24708773; PubMed Central PMCID: PMC4234290.
53. Benzing V, Eggenberger N, Spitzhüttl J, Siegwart V, Pastore-Wapp M, Kiefer C, Slavova N, Grotzer M, Heinks T, Schmidt M, Conzelmann A, Steinlin M, Everts R, Leibundgut K. The Brainfit study: efficacy of cognitive training and exergaming in pediatric cancer survivors - a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018 Jan 3;18(1):18. doi: 10.1186/s12885-017-3933-x. PubMed PMID: 29298678; PubMed Central PMCID: PMC5753470.
54. Bruggers CS, Baranowski S, Beseris M, Leonard R, Long D, Schulte E, Shorter A, Stigner R, Mason CC, Bedrov A, Pascual I, Bulaj G. A Prototype Exercise-Empowerment Mobile Video Game for Children With Cancer, and Its Usability Assessment: Developing Digital Empowerment Interventions for Pediatric Diseases. *Front Pediatr*. 2018 Apr 9;6:69. doi: 10.3389/fped.2018.00069. eCollection 2018. PubMed PMID: 29686977; PubMed Central PMCID: PMC5900044.
55. Esbenschade AJ, Friedman DL, Smith WA, Jeha S, Pui CH, Robison LL, Ness KK. Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Phys Ther*. 2014 Fall;26(3):301-7. doi: 10.1097/PEP.000000000000053. PubMed PMID: 24979081; PubMed Central PMCID: PMC4211618.
56. Gohar SF, Comito M, Price J, Marchese V. Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 May;56(5):799-804. doi: 10.1002/pbc.22713. Epub 2011 Jan 16. PubMed PMID: 21370414.

57. Yeh CH, Man Wai JP, Lin US, Chiang YC. A pilot study to examine the feasibility and effects of a home-based aerobic program on reducing fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Nurs.* 2011 JanFeb;34(1):3-12. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181e4553c. PubMed PMID: 20706112.
58. Morales JS, Padilla JR, Valenzuela PL, Santana-Sosa E, Rincón-Castanedo C, Santos-Lozano A, Herrera-Olivares AM, Madero L, San Juan AF, Fiuza-Luces C, Lucia A. Inhospital Exercise Training in Children With Cancer: Does It Work for All? *Front Pediatr.* 2018 Dec 19;6:404. doi: 10.3389/fped.2018.00404. eCollection 2018. PubMed PMID: 30619798; PubMed Central PMCID: PMC6305726.
59. San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Moral S, Pérez M, Cardona C, Del Valle MF, Hernández M, Ramírez M, Madero L, Lucia A. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Jan;39(1):13-21. PubMed PMID: 17218878.
60. Shore S, Shepard RJ. Immune responses to exercise in children treated for cancer. *J Sports Med Phys Fitness.* 1999 Sep;39(3):240-3. PubMed PMID: 10573667.
61. Brunet J, Wurz A, Shallwani SM. A scoping review of studies exploring physical activity among adolescents and young adults diagnosed with cancer. *Psychooncology.* 2018 Aug;27(8):1875-1888. doi: 10.1002/pon.4743. Epub 2018 Jun 5. Review. PubMed PMID: 29719077.
62. Ross WL, Le A, Zheng DJ, Mitchell HR, Rotatori J, Li F, Fahey JT, Ness KK, Kadan-Lottick NS. Physical activity barriers, preferences, and beliefs in childhood cancer patients. *Support Care Cancer.* 2018 Jul;26(7):2177-2184. doi: 10.1007/s00520-017-4041-9. Epub 2018 Jan 27. PubMed PMID: 29383508.
63. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, Youngren N, Sibley S, Mertens AC, Gurney JG. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Dec;49(7):975-81. PubMed PMID: 17091482.
64. Sharkey AM, Carey AB, Heise CT, Barber G. Cardiac rehabilitation after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol.* 1993 Jun 15;71(16):1488-90. PubMed PMID: 8517409.
65. Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs.* 2013 Jan-Feb;38(1):48-59. doi: 10.1002/rmj.58. Epub 2012 Oct 18. PubMed PMID: 23365005.
66. San Juan AF, Wolin K, Lucía A. Physical activity and pediatric cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:319-47. doi: 10.1007/978-3-642-04231-7\_14. Review. PubMed PMID: 21113771.
67. Keats MR, Culos-Reed SN. A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Apr;30(4):272-80. doi: 10.1097/MPH.0b013e318162c476. PubMed PMID: 18391695.
68. Götte M, Kesting SV, Gerss J, Rosenbaum D, Boos J. Feasibility and effects of a home-based intervention using activity trackers on achievement of individual goals, quality of life and motor performance in patients with paediatric cancer. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2018 May 7;4(1):e000322. doi: 10.1136/bmjsem-2017-000322. eCollection 2018. PubMed PMID: 29765699; PubMed Central PMCID: PMC5950644.
69. Cavarretta E, Mastroiacovo G, Lupieri A, Frati G, Peruzzi M. The Positive Effects of Exercise in Chemotherapy-Related Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1000:103-129. doi: 10.1007/978-981-10-4304-8\_8. Erratum in: *Adv Exp Med Biol.* 2017;1000:E1. PubMed PMID: 29098619.
70. Chen JJ, Wu PT, Middlekauff HR, Nguyen KL. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017 Feb 1;312(2):H213-H222. doi: 10.1152/ajpheart.00646.2016. Epub 2016 Dec 6. Review. PubMed PMID: 27923793.
71. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, Massey R, Dalen H, Kiserud CE, Ruud E, Aakhus S. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Aug;62(8):1437-43. doi: 10.1002/pbc.25492. Epub 2015 Apr 1. PubMed PMID: 25832752.

72. Duncan CN, Brazauskas R, Huang J, Shaw BE, Majhail NS, Savani BN, Flowers MED, Battiwalla M, Beebe K, Dietz AC, Dvorak CC, Giller R, Jacobsohn DA, Kletzel M, Martin PL, Nemecek ER, Nuechterlein B, Talano JA, Pulsipher MA, Baker KS. Late cardiovascular morbidity and mortality following pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Oct;53(10):1278-1287. doi: 10.1038/s41409-018-0155-z. Epub 2018 Mar 26. PubMed PMID: 29581480; PubMed Central PMCID: PMC6158112.
73. Bourdon A, Grandy SA, Keats MR. Aerobic exercise and cardiopulmonary fitness in childhood cancer survivors treated with a cardiotoxic agent: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2018 Jul;26(7):2113-2123. doi: 10.1007/s00520-018-4208-z. Epub 2018 Apr 18. Review. PubMed PMID: 29671063.
74. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, Bansal N, Ehrhardt MJ, Armenian SH, Scott JM, Hong B. Pediatric Cardio-Oncology: Epidemiology, Screening, Prevention, and Treatment. *Cardiovasc Res*. 2019 Feb 15. pii: cvz031. doi: 10.1093/cvr/cvz031. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30768157.
75. Tanner LR, Hooke MC. Improving body function and minimizing activity limitations in pediatric leukemia survivors: The lasting impact of the Stoplight Program. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jan 4:e27596. doi: 10.1002/pbc.27596. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30609245.
76. Deisenroth A, Söntgerath R, Schuster AJ, von Busch C, Huber G, Eckert K, Kulozik AE, Wiskemann J. Muscle strength and quality of life in patients wit childhood cancer at early phase of primary treatment. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Sep;33(6):393-407. Epub 2016 Oct 3. PubMed PMID: 27690707.
77. Wang F, Iskra B, Kleinerman E, Alvarez-Florez C, Andrews T, Shaw A, Chandra J, Schadler K, Aune GJ. Aerobic Exercise During Early Murine Doxorubicin Exposure Mitigates Cardiac Toxicity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Apr;40(3):208-215. doi: 10.1097/MPH.0000000000001112. PubMed PMID: 29557918.
78. Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJ, van der Net J. Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psychooncology*. 2009 Apr;18(4):440-8. doi: 10.1002/pon.1484. PubMed PMID: 19242926.
79. Perondi MB, Gualano B, Artioli GG, de Salles Painelli V, Filho VO, Netto G, Muratt M, Roschel H, de Sá Pinto AL. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Sports Sci Med*. 2012 Sep 1;11(3):387-92. eCollection 2012. PubMed PMID: 24149344; PubMed Central PMCID: PMC3737942.
80. Fiuza-Luces C, Padilla JR, Soares-Miranda L, Santana-Sosa E, Quiroga JV, Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Lorenzo-González R, Verde Z, López-Mojares LM, Lassaletta A, Fleck SJ, Pérez M, Pérez-Martínez A, Lucia A. Exercise Intervention in Pediatric Patients with Solid Tumors: The Physical Activity in Pediatric Cancer Trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 Feb;49(2):223-230. doi: 10.1249/MSS.0000000000001094. PubMed PMID: 27631396.
81. Tanner LR, Hooke MC, Hinshon S, Hansen CR. Effect of an Ankle Foot Orthosis Intervention for Children With Non-Central Nervous System Cancers: A Pilot Study. *Pediatr Phys Ther*. 2015 Winter;27(4):425-31. doi: 10.1097/PEP.0000000000000180. PubMed PMID: 26397091.
82. Wurz A, Chamorro-Vina C, Guilcher GM, Schulte F, Culos-Reed SN. The feasibility and benefits of a 12-week yoga intervention for pediatric cancer out-patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct;61(10):1828-34. doi: 10.1002/pbc.25096. Epub 2014 Jun 17. PubMed PMID: 24938424.
83. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Kemper HC, Hop WC, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jul;53(1):64-71. doi: 10.1002/pbc.21942. PubMed PMID: 19283791.
84. Nielsen MKF, Christensen JF, Frandsen TL, Thorsteinsson T, Andersen LB, Christensen KB, Nersting J, Faber M, Schmiegelow K, Larsen HB. Testing physical function in children undergoing intense cancer treatment-a RESPECT feasibility study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 May 9:e27100. doi: 10.1002/pbc.27100. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29741279.

85. Müller C, Winter C, Boos J, Gosheger G, Hardes J, Vieth V, Rosenbaum D. Effects of an exercise intervention on bone mass in pediatric bone tumor patients. *Int J Sports Med.* 2014 Jul;35(8):696-703. doi: 10.1055/s-0033-1358475. Epub 2014 Jan 9. PubMed PMID: 24408763.
86. Ruiz JR, Fleck SJ, Vingren JL, Ramírez M, Madero L, Fragala MS, Kraemer WJ, Lucia A. Preliminary findings of a 4-month intrahospital exercise training intervention on IGFs and IGFs in children with leukemia. *J Strength Cond Res.* 2010 May;24(5):1292-7. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181b22ac5. PubMed PMID: 20224453.
87. Ladha AB, Courneya KS, Bell GJ, Field CJ, Grundy P. Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Oct;28(10):671-7. PubMed PMID: 17023828.
88. Chamorro-Viña C, Valentín J, Fernández L, González-Vicent M, Pérez-Ruiz M, Lucía A, Culos-Reed SN, Díaz MÁ, Pérez-Martínez A. Influence of a Moderate-Intensity Exercise Program on Early NK Cell Immune Recovery in Pediatric Patients After Reduced-Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Integr Cancer Ther.* 2017 Dec;16(4):464-472. doi: 10.1177/1534735416679515. Epub 2016 Nov 30. PubMed PMID: 27903841; PubMed Central PMCID: PMC5739144.
89. Fiuza-Luces C, Padilla JR, Valentín J, Santana-Sosa E, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Morales JS, Fleck SJ, Pérez M, Lassaletta A, Soares-Miranda L, Pérez-Martínez A, Lucia A. Effects of Exercise on the Immune Function of Pediatric Patients With Solid Tumors: Insights From the PAPEC Randomized Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Nov;96(11):831-837. doi: 10.1097/PHM.0000000000000757. PubMed PMID: 28644246.
90. Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A. Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med.* 2017 Apr;51(8):640-644. doi: 10.1136/bjsports-2016-096343. Epub 2016 Dec 19. Review. PubMed PMID: 27993842; PubMed Central PMCID: PMC5466928.
91. Portich JP, Gil MS, Dos Santos RP, Goulart BK, Ferreira MB, Loss JF, Gregianin LJ, Brunetto AL, Brunetto AT, Roesler R, de Farias CB. Low brain-derived neurotrophic factor levels are associated with active disease and poor prognosis in childhood acute leukemia. *Cancer Biomark.* 2016 Sep 26;17(3):347-352. PubMed PMID: 27434294.
92. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Ultimo S, Milani D, Neri LM. Physical training interventions for children and teenagers affected by acute lymphoblastic leukemia and related treatment impairments. *Oncotarget.* 2018 Mar 30;9(24):17199-17209. doi: 10.18632/oncotarget.24762. eCollection 2018 Mar 30. Review. PubMed PMID: 29682216; PubMed Central PMCID: PMC5908317.
93. Ibanez K, Espiritu N, Souverain RL, Stimler L, Ward L, Riedel ER, Lehrman R, Boulad F, Stubblefield MD. Safety and Feasibility of Rehabilitation Interventions in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant With Thrombocytopenia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Feb;99(2):226-233. doi: 10.1016/j.apmr.2017.06.034. Epub 2017 Aug 12. PubMed PMID: 28807693; PubMed Central PMCID: PMC6342002.
94. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, Bansal N, Ehrhardt MJ, Armenian SH, Scott JM, Hong B. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res.* 2019 Apr 15;115(5):922-934. doi: 10.1093/cvr/cvz031. PubMed PMID: 30768157; PubMed Central PMCID: PMC6452306.
95. Nunes MDR, Bomfim E, Olson K, Lopes-Junior LC, Silva-Rodrigues FM, Garcia de Lima RA, Nascimento LC. Interventions minimizing fatigue in children/adolescents with cancer: An integrative review. *J Child Health Care.* 2018 Jun;22(2):186-204. doi: 10.1177/1367493517752498. Epub 2018 Jan 23. Review. PubMed PMID: 29361838.
96. Tomlinson D, Hinds PS, Ethier MC, Ness KK, Zupanec S, Sung L. Psychometric properties of instruments used to measure fatigue in children and adolescents with cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2013 Jan;45(1):83-91. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.010. Epub 2012 Aug 11. Review. PubMed PMID: 22889860.

97. Hooke MC, Gilchrist L, Tanner L, Hart N, Withycombe JS. Use of a Fitness Tracker to Promote Physical Activity in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Apr;63(4):684-9. doi: 10.1002/pbc.25860. Epub 2016 Jan 12. PubMed PMID: 26756736.
98. Tonorezos ES, Ford JS, Wang L, Ness KK, Yasui Y, Leisenring W, Sklar CA, Robison LL, Oeffinger KC, Nathan PC, Armstrong GT, Krull K, Jones LW. Impact of exercise on psychological burden in adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2019 May 8. doi: 10.1002/cncr.32173. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31067357.
99. Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW. Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy. *Arch Dis Child*. 1997 Apr;76(4):298-303. PubMed PMID: 9166019; PubMed Central PMCID: PMC1717158.
100. Hinds PS, Hockenberry M, Rai SN, Zhang L, Razzouk BI, Cremer L, McCarthy K, Rodriguez-Galindo C. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Jun;33(6):686-97. Epub 2007 Mar 23. PubMed PMID: 17360151.
101. Raluca Maniu D, Blag C, Popa G, Bota M, Vlad C, Cainap C, Balacescu O, Pop L, Cainap SS. The role of biomarkers and echocardiography in the evaluation of cardiotoxicity risk in children treated for leukemia. *J BUON*. 2018 Dec;23(7):122-131. PubMed PMID: 30722121.
102. Vercher P, Hung YJ, Ko M. The Effectiveness of Incorporating a Play-based Intervention to Improve Functional Mobility for a Child with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Case Report. *Physiother Res Int*. 2016 Dec;21(4):264-270. doi: 10.1002/pri.1663. Epub 2016 Feb 19. Review. PubMed PMID: 26892073.
103. Wurz A, Daeggelmann J, Albinati N, Kronlund L, Chamorro-Viña C, Culos-Reed SN. Physical activity programs for children diagnosed with cancer: an international environmental scan. *Support Care Cancer*. 2019 Apr;27(4):1153-1162. doi: 10.1007/s00520-019-04669-5. Epub 2019 Feb 6. PubMed PMID: 30726517.
104. Baumann FT, Bloch W, Beulertz J. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatr Res*. 2013 Oct;74(4):366-74. doi: 10.1038/pr.2013.123. Epub 2013 Jul 15. Review. PubMed PMID: 23857296.
105. Lopes-Júnior LC, Bomfim EO, Nascimento LC, Nunes MD, Pereira-da-Silva G, Lima RA. Non-pharmacological interventions to manage fatigue and psychological stress in children and adolescents with cancer: an integrative review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 Nov;25(6):921-935. doi: 10.1111/ecc.12381. Epub 2015 Sep 16. Review. PubMed PMID: 26374619.
106. van Dijk-Lokkart EM, Braam KI, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, Takken T, Grootenhuis MA, Streng IC, Bierings M, Merks JH, van den Heuvel-Eibrink MM, Veening MA, Huisman J. Effects of a combined physical and psychosocial intervention program for childhood cancer patients on quality of life and psychosocial functioning: results of the QLIM randomized clinical trial. *Psychooncology*. 2016 Jul;25(7):815-22. doi: 10.1002/pon.4016. Epub 2015 Oct 28. PubMed PMID: 26509236.
107. Senn-Malashonak A, Wallek S, Schmidt K, Rosenhagen A, Vogt L, Bader P, Banzer W. Psychophysical effects of an exercise therapy during pediatric stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Bone Marrow Transplant*. 2019 May 14. doi: 10.1038/s41409-019-0535-z. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31089282.
108. Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, Byrnes J, Furness J. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2018 Jan 26;9:1-17. doi: 10.2147/OAJSM.S150596. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29416382; PubMed Central PMCID: PMC5790162.
109. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo Ø. High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017 Jun - Jul;60(1):67-77. doi: 10.1016/j.pcad.2017.03.006. Epub 2017 Apr 3. Review. PubMed PMID: 28385556.

110. da Silva DE, Grande AJ, Roever L, Tse G, Liu T, Biondi-Zoccai G, de Farias JM. High-Intensity Interval Training in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2019 Feb 2;21(2):8. doi: 10.1007/s11883-019-0767-9. Review. PubMed PMID: 30712240.
111. Eddolls WTB, McNarry MA, Stratton G, Winn CON, Mackintosh KA. High-Intensity Interval Training Interventions in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Sports Med.* 2017 Nov;47(11):2363-2374. doi: 10.1007/s40279-017-0753-8. Review. PubMed PMID: 28643209; PubMed Central PMCID: PMC5633633.
112. Dias KA, Ingul CB, Tjønnå AE, Keating SE, Gomersall SR, Follestad T, Hosseini MS, Hollekim-Strand SM, Ro TB, Haram M, Huuse EM, Davies PSW, Cain PA, Leong GM, Coombes JS. Effect of High-Intensity Interval Training on Fitness, Fat Mass and Cardiometabolic Biomarkers in Children with Obesity: A Randomised Controlled Trial. *Sports Med.* 2018 Mar;48(3):733-746. doi: 10.1007/s40279-017-0777-0. PubMed PMID: 28853029.
113. Dias KA, Ingul CB, Tjønnå AE, Keating SE, Gomersall SR, Follestad T, Hosseini MS, Hollekim-Strand SM, Ro TB, Haram M, Huuse EM, Davies PSW, Cain PA, Leong GM, Coombes JS. Effect of High-Intensity Interval Training on Fitness, Fat Mass and Cardiometabolic Biomarkers in Children with Obesity: A Randomised Controlled Trial. *Sports Med.* 2018 Mar;48(3):733-746. doi: 10.1007/s40279-017-0777-0. PubMed PMID: 28853029.
114. Mugele H, Freitag N, Wilhelmi J, Yang Y, Cheng S, Bloch W, Schumann M. High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2019 Apr;13(2):205-223. doi: 10.1007/s11764-019-00743-3. Epub 2019 Feb 26. Review. PubMed PMID: 30806875.
115. Lee K, Kang I, Mortimer JE, Sattler F, Mack WJ, Fitzsimons LA, Salem G, Dieli-Conwright CM. Effects of high-intensity interval training on vascular function in breast cancer survivors undergoing anthracycline chemotherapy: design of a pilot study. *BMJ Open.* 2018 Jun 30;8(6):e022622. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022622. PubMed PMID: 29961039; PubMed Central PMCID: PMC6042553.
116. Toohey K, Pumpa KL, Arnolda L, Cooke J, Yip D, Craft PS, Semple S. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ.* 2016 Oct 20;4:e2613. eCollection 2016. PubMed PMID: 27781180; PubMed Central PMCID: PMC5075690.
117. Wahl P, Hägele M, Zinner C, Bloch W, Mester J. [High intensity training (HIT) for the improvement of endurance capacity of recreationally active people and in prevention & rehabilitation]. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec;160(23-24):627-36. doi: 10.1007/s10354-010-0857-3. Review. German. PubMed PMID: 21221914.
118. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Stickland MK, Fairey AS, North S, Szczotka A, Courneya KS. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer.* 2017 Oct 15;123(20):4057-4065. doi: 10.1002/cncr.30859. Epub 2017 Jul 14. PubMed PMID: 28708930.
119. Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:795602. doi: 10.1155/2015/795602. Epub 2015 Sep 29. Review. PubMed PMID: 26491536; PubMed Central PMCID: PMC4602327.
120. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond).* 2009 Nov 23;118(5):315-32. doi: 10.1042/CS20090399. Review. PubMed PMID: 19922415; PubMed Central PMCID: PMC2782313.
121. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, Davies MJ. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Nov;16(11):942-61. doi: 10.1111/obr.12317. Review. PubMed PMID: 26481101.
122. Bond B, Weston KL, Williams CA, Barker AR. Perspectives on high-intensity interval exercise for health promotion in children and adolescents. *Open Access J Sports Med.* 2017 Nov 27;8:243-265. doi: 10.2147/OAJSM.S127395. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29225481; PubMed Central PMCID: PMC5708187.

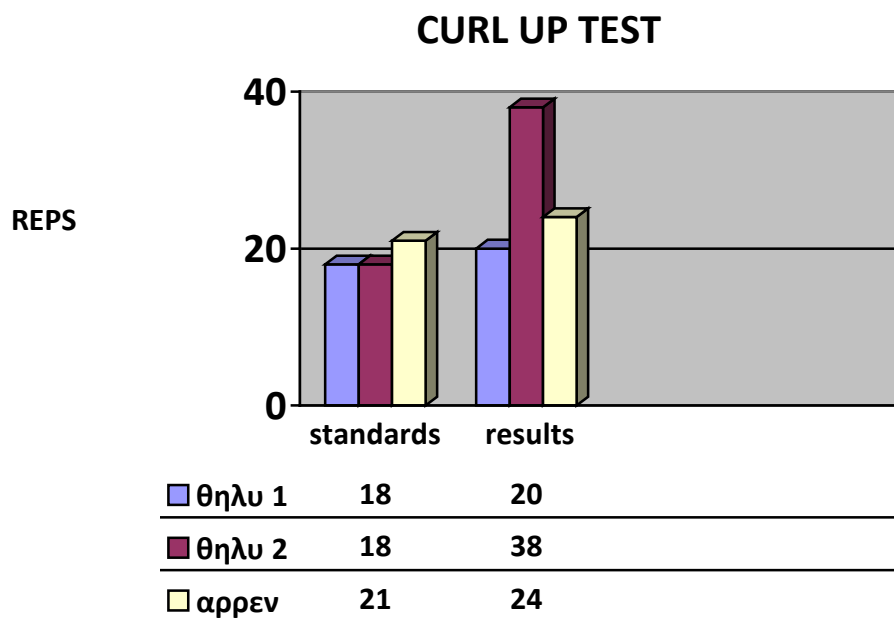
123. Lambrick D, Westrupp N, Kaufmann S, Stoner L, Faulkner J. The effectiveness of a high-intensity games intervention on improving indices of health in young children. *J Sports Sci.* 2016;34(3):190-8. doi: 10.1080/02640414.2015.1048521. Epub 2015 May 26. PubMed PMID: 26009003.
124. Barbieri D, Zaccagni L. Strength training for children and adolescents: benefits and risks. *Coll Antropol.* 2013 May;37 Suppl 2:219-25. Review. PubMed PMID: 23914510.
125. Faigenbaum AD. Youth Resistance Training: The Good, the Bad, and the Ugly-The Year That Was 2017. *Pediatr Exerc Sci.* 2018 Feb 1;30(1):19-24. doi:10.1123/pes.2017-0290. Epub 2018 Feb 9. PubMed PMID: 29424264.
126. Zucchetti G, Rossi F, Chamorro Vina C, Bertorello N, Fagioli F. Exercise program for children and adolescents with leukemia and lymphoma during treatment: A comprehensive review. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 May;65(5):e26924. doi: 10.1002/pbc.26924. Epub 2018 Jan 4. Review. PubMed PMID: 29314654.
127. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, Kimball TR, Knilans TK, Nixon PA, Rhodes J, Yetman AT; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation.* 2006 Apr 18;113(15):1905-20. Epub 2006 Mar 27. PubMed PMID: 16567564.
128. Committee on Fitness Measures and Health Outcomes in Youth; Food and Nutrition Board; Institute of Medicine; Pate R, Oria M, Pillsbury L, editors. Washington (DC): [National Academies Press \(US\)](#); 2012 Dec 10.
129. Thomas, J. R., J. K. Nelson, and S. J. Silverman. *Research Methods in Physical Activity*, 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005, pp. 335-343.
130. Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs.* 2013;38(1):48-59.
131. Macedo TMFD, Oliveira KMC, Melo JBDC, et al. Inspiratory muscle training in patients with acute leukemia: preliminary results. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28:352-358.
132. Cooper Institute. *Fitnessgram & Activitygram test administration manual*. 4th edition. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 2010.
133. Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, et al. Three instruments to assess fatigue in children with cancer: the child, parent and staff perspectives. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(4):319-328.
134. Hooke MC, Gilchrist L, Foster L, Langevin M, Lee J. Yoga for Children and Adolescents After Completing Cancer Treatment. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2016 Jan-Feb;33(1):64-73. doi: 10.1177/1043454214563936. Epub 2015 Feb 2. PubMed PMID: 25643973.
135. Ness KK, Gurney GG. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. *Annu. Rev. Public Health.* 2007; 28:279-302.
136. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, Maroto-Sánchez B, Aznar S, González-Gross M; EXERNET Study Group. Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutr Hosp.* 2015 Feb 26;31 Suppl 3:237-44. doi:10.3305/nh.2015.31.sup3.8771. Review. PubMed PMID: 25719791.
137. Buss LA, Dachs GU. The Role of Exercise and Hyperlipidaemia in Breast Cancer Progression. *Exerc Immunol Rev.* 2018;24:10-25. Review. PubMed PMID: 29461968.
138. Giannakopoulos G, Kazantzi M, Dimitrakaki C, Tsiantis J, Kolaitis G, Tountas Y. Screening for children's depression symptoms in Greece: the use of the Children's Depression Inventory in a nation-wide school-based sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Aug;18(8):485-92. doi: 10.1007/s00787-009-0005-z. Epub 2009 Mar 3. PubMed PMID: 19255802.



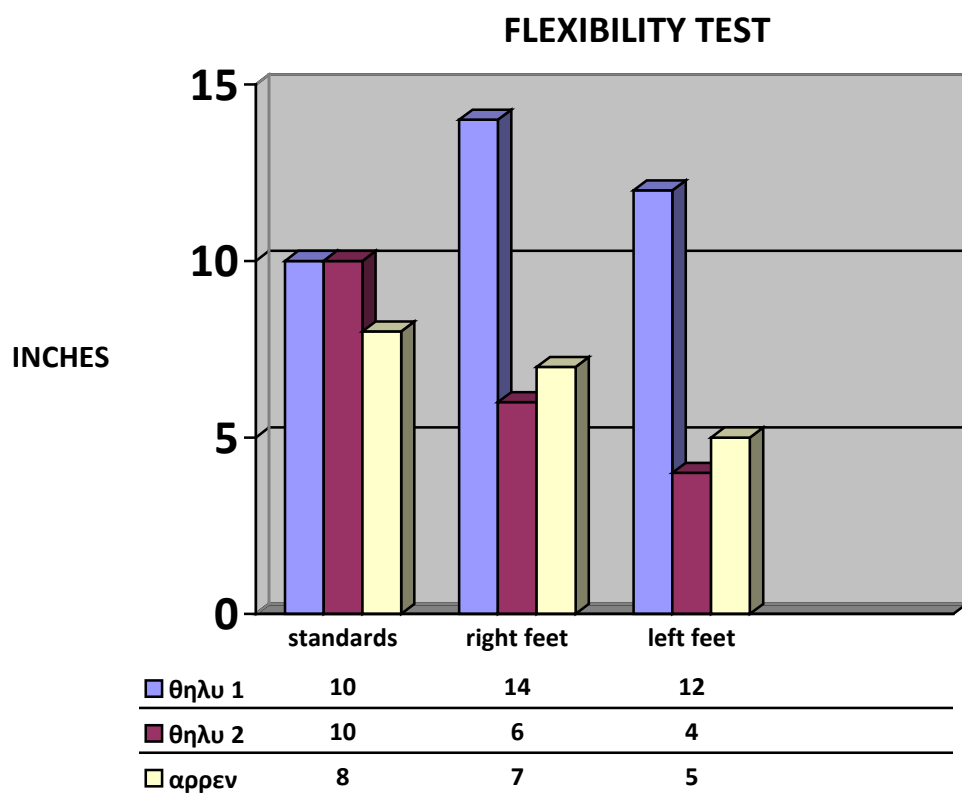
139. Costigan SA, Eather N, Plotnikoff RC, Taaffe DR, Lubans DR. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Oct;49(19):1253-61. doi: 10.1136/bjsports-2014-094490. Epub 2015 Jun 18. Review. PubMed PMID: 26089322.
140. Ahmaidi S, Collomp K, Caillaue C, Prefaut C (1992) Maximal and functional aerobic capacity as assessed by two graduated field methods in comparison to laboratory exercise testing in moderately trained subjects. *International Journal of Sports Medicine* 13(3):243-248.
141. Ramsbottom R, Brewer J, Williams C. A progressive shuttle run test to estimate maximal oxygen uptake. *Br J Sports Med*. 1988 Dec;22(4):141-4. PubMed PMID: 3228681; PubMed Central PMCID: PMC1478728.
142. <https://www.topendsports.com/testing/beepcalc.htm>
143. Shields N. Critically appraised paper: A 6-month experiential training program with coaching is effective in reducing fatigue and promoting physical activity among children with cancer [synopsis]. *J Physiother*. 2019 Jun 4. pii: S1836-9553(19)30042-6. doi: 10.1016/j.jphys.2019.04.008. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31175038.

## ν. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

### 1. Παράρτημα Fitness scores - Σχήματα

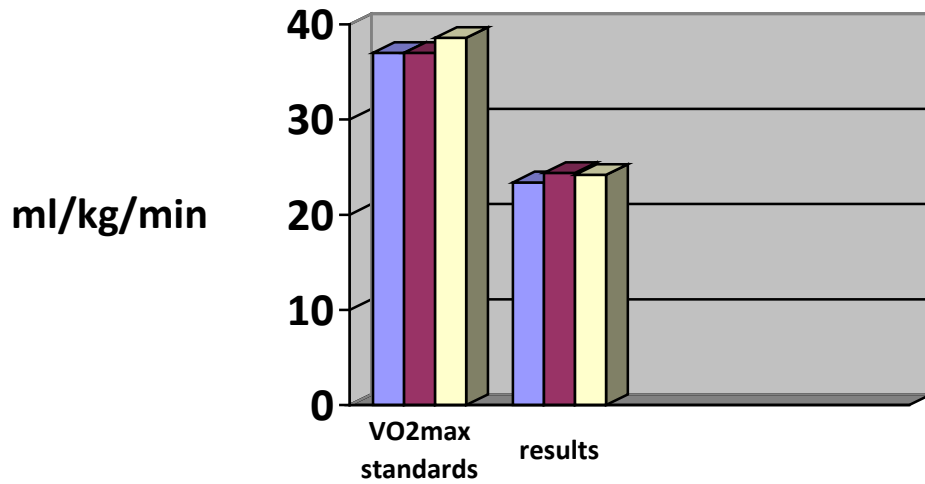


**Σχήμα 1.** Στον κάθετο άξονα του γραφήματος απεικονίζεται το σύνολο των πετυχημένων επαναλήψεων που εκτέλεσε ο κάθε εθελοντής – ντρία σε σύγκριση με τις σταθμισμένες για την ηλικία του ζώνες φυσιολογικής επίδοσης (Standards). Συμπεραίνεται ότι η δύναμη των καμπτήρων του κορμού των συγκεκριμένων εθελοντών είναι σε καλά επίπεδα.

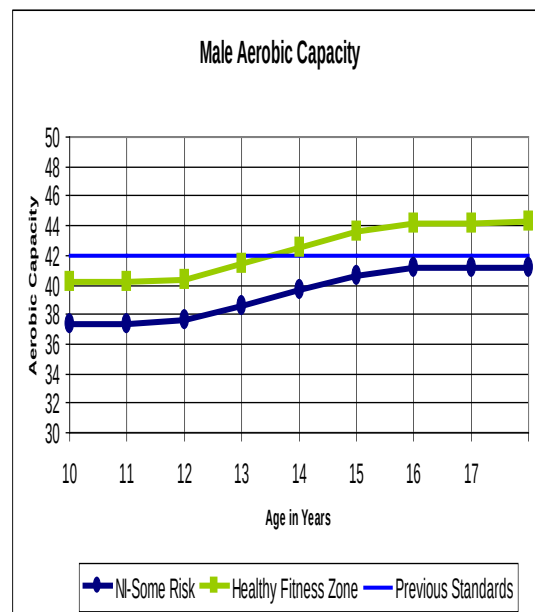
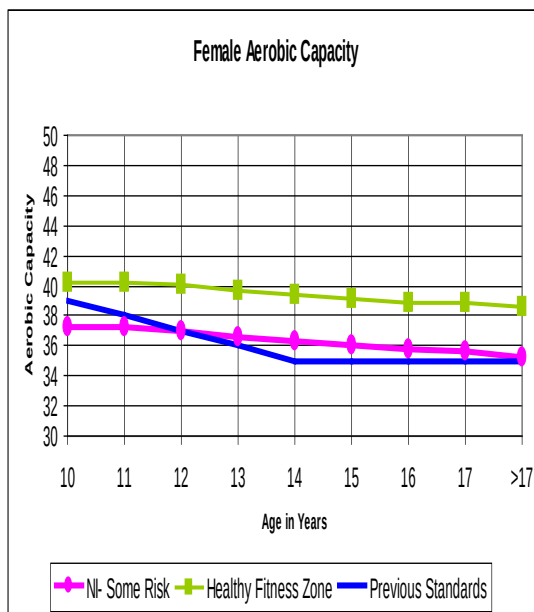


**Σχήμα 2.** Στον κάθετο άξονα του γραφήματος απεικονίζεται το απώτερο σημείο αγγίγματος των δακτύλων των χεριών του εθελοντή πάνω στην κλίμακα μέτρησης, μετά από κάμψη κορμού εμπρός από εδραία θέση με λυγισμένο σε κάθε εκτέλεση το ένα σκέλος. Οι τιμές αυτές αντιπαραβάλλονται με τις αντίστοιχες σταθμισμένες για την ηλικία του ζώνες φυσιολογικής επίδοσης (Standards). Φαίνεται ότι οι δύο από τους τρεις συγκεκριμένους εθελοντές έχουν μειωμένη ευλυγισία.

## Μέγιστη Πρόσληψη Οξυγόνου

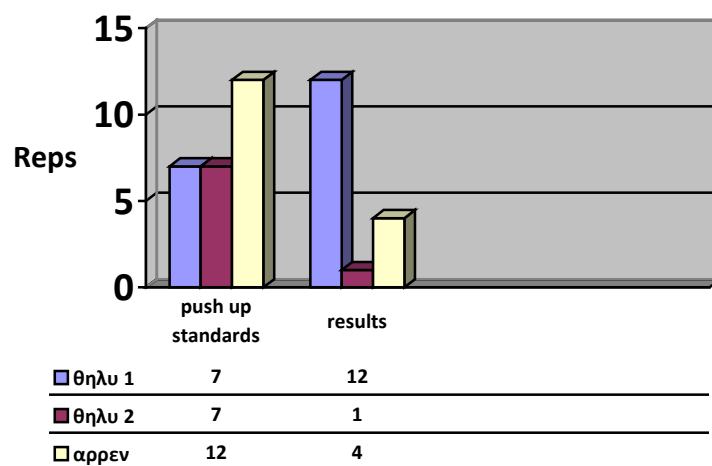


|        |      |      |
|--------|------|------|
| θηλυ 1 | 37   | 23,4 |
| θηλυ 2 | 37   | 24,4 |
| αρρεν  | 38,6 | 24,2 |

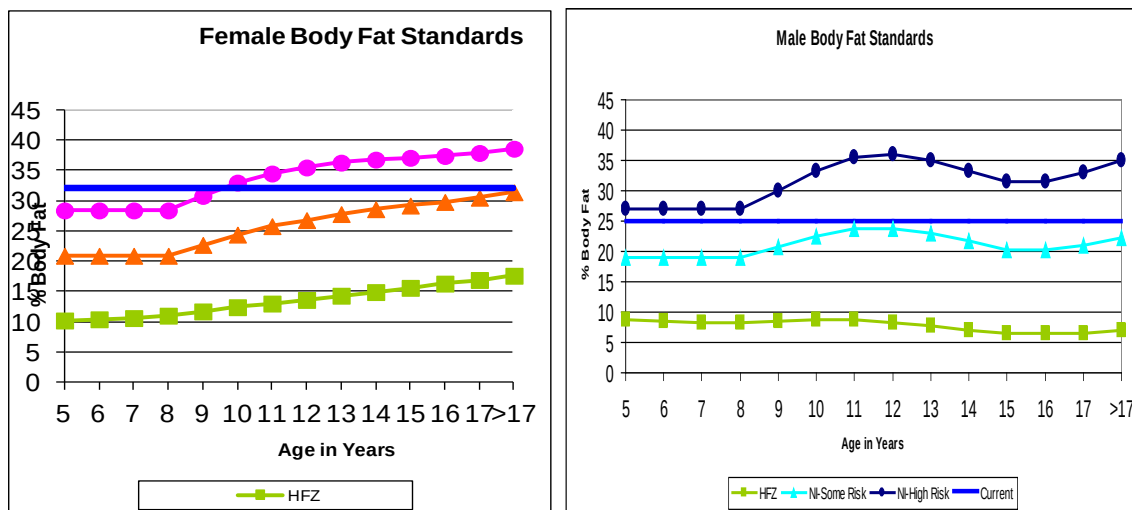


**Σχήμα 3.** Στα διαγράμματα απεικονίζονται τα χαμηλά επίπεδα αερόβιας ικανότητας των συγκεκριμένων εθελοντών σε σχέση με τα αντίστοιχα φυσιολογικά για την ηλικία και το φύλο, όπως αυτή προβλέφθηκε με βάση το beer calculator των Ramsbottom et al. (1988) και, επίσης, σύμφωνα με το Activitygramm του Cooper Institute. © 2010 by The Cooper Institute, Dallas, Texas. All rights reserved.

### Test Δύναμης Άνω Άκρων -Μυϊκή Αντοχή



**Σχήμα 4.** Στον κάθετο άξονα του γραφήματος απεικονίζεται το σύνολο των πετυχημένων επαναλήψεων που εκτέλεσε ο κάθε εθελοντής – ντρία σε σύγκριση με τις σταθμισμένες για την ηλικία του ζώνες φυσιολογικής επίδοσης (Standards) του Fitnessgramm Test.



## BMI performance standards and results

θήλυ 1 12,882 ≤ 14.8 **Very Lean**

θήλυ 2 16,629 -21.2 – 14.9HFZ **Healthy Fitness Zones (HFZ)**

άρρεν 322,058 ≥ 21.4NI **Needs Improvement–Health Risk**

**Σχήμα 5.** Body fat standards & results σύμφωνα με το Activitygramm του Cooper Institute.

© 2010 by The Cooper Institute, Dallas, Texas. All rights reserved.

**Πίνακας 1.** Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετρήσεων όλων των δοκιμασιών (test) στις οποίες υποβλήθηκαν οι μικροί εθελοντές για την εκτίμηση των λειτουργικών τους ικανοτήτων και των ανθρωπομετρικών τους χαρακτηριστικών.

| ID                        | Gender (required) | ΗΜ.ΓΕΝΝΗΣΗΣ           | Grade (required)      | Age (required)        |            |                 |         |
|---------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-----------------|---------|
| 1                         | ΘΗΛΥ              | 24/10/2006            | EKTH                  | 12                    |            |                 |         |
| 2                         | ΘΗΛΥ              | 17/2/2006             | EKTH                  | 12                    |            |                 |         |
| 3                         | APPEN             | 17/7/2005             | Α γυμνασιου           | 13                    |            |                 |         |
| PACER VO2max              |                   |                       |                       |                       |            |                 |         |
| ID                        | PACER VO2max      | beep calculator       | performance standarts | level/laps            |            |                 |         |
| 1                         | 3.016.252         | 23,4mg/kg/min         | ≤ 37.0                | level3/lap16          |            |                 |         |
| 2                         | 601,793           | 24,4mg/kg/min         | ≤ 37.0                | level2/lap12          |            |                 |         |
| 3                         | 407.585           | 24,2mg/kg/min         | ≤ 38.6                | level 3/lap17         |            |                 |         |
| Curl-up (Number)          |                   | Push-up (Number)      |                       |                       |            |                 |         |
| ID                        | Curl-up (Number)  | performance standarts | Push-up (Number)      | performance standarts |            |                 |         |
| 1                         | 20                | ≥ 18                  | 12                    | ≥ 7                   |            |                 |         |
| 2                         | 38                | ≥ 18                  | 1                     | ≥ 8                   |            |                 |         |
| 3                         | 24                | ≥ 21                  | 4                     | ≥ 12                  |            |                 |         |
| Sit & Reach R (Inches)    |                   |                       |                       |                       |            |                 |         |
| ID                        | ΔΕΞΙ ΑΚΟΥΜΠΙΣΜΑ   | performance standarts | ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΑΚΟΥΜΠΙΣΜΑ   |                       |            |                 |         |
| 1                         | 14                | 10                    | 12                    |                       |            |                 |         |
| 2                         | 6                 | 10                    | 4                     |                       |            |                 |         |
| 3                         | 7                 | 8                     | 9                     |                       |            |                 |         |
| FLAMINGO TEST             |                   | TUG TEST              | ΧΕΙΡΟΔΥΝΑΜΟΜΕΤΡΗΣΗ    |                       |            |                 |         |
| ID                        | ΔΕΞΙ ΠΟΔΙ         | ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΠΟΔΙ         | TUG TEST              | ΔΕΞΙ                  | ΑΡΙΣΤΕΡΟ   |                 |         |
| 1                         | 14                | 12                    | 00,04.18              | 17                    | 16         |                 |         |
| 2                         | 5                 | 6                     | 00,06.37              | 18                    | 17,5       |                 |         |
| 3                         | 7                 | 9                     | 00,05.43              | 37                    | 24,5       |                 |         |
| ΤΕΣΤ ΚΟΠΩΣΕΩΣ             |                   |                       |                       |                       |            |                 |         |
| ID                        | ΚΣ ΗΡΕΜΙΑΣ        | ΚΣ max                | METS                  | ΗΡΕΜΙΑΣ               | ΜΕΓΙΣΤΗ    |                 |         |
| 1                         | 102bpm            | 206bpm                | 13,5                  | 102/52mmHg            | 120/80mmHg |                 |         |
| 2                         | 116bpm            | 187bpm                | 11,5                  | 115/68mmHg            | 120/80mmHg |                 |         |
| 3                         | 110bpm            | 214bpm                | 14,2                  | 120/53mmHg            | 193/43     |                 |         |
| ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ |                   |                       |                       |                       |            |                 |         |
| ID                        | ΥΨΟΣ              | ΚΙΛΑ                  | BMI                   | performance standarts |            |                 |         |
| 1                         | 1,49              | 39                    | 12,882                | ≤ 14.8 Very Lean      |            |                 |         |
| 2                         | 1,55              | 51,55                 | 16,629                | 21.2 – 14.9HFZ        |            |                 |         |
| 3                         | 183               | 81                    | 22,058                | ≥ 21.4NI              |            |                 |         |
| ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ |                   |                       |                       |                       |            |                 |         |
| ID                        | ΤΡΙΚΕΦΑΛΙΚΗ       | ΔΙΚΕΦΑΛΙΚΗ            | ΥΠΟΠΛΑΤΙΑ             | ΥΠΕΡΛΑΓΟΝΙΑ           | ΚΟΙΛΙΑΚΗ   | ΓΑΣΤΡΟΚΗΝΗΜΙΑΙΑ | ΜΗΡΙΑΙΑ |
| 1                         | 11                | 6,4                   | 8,2                   | 9                     | 15,8       | 12              | 17,2    |
| 2                         | 22,1              | 10,8                  | 14,2                  | 25                    | 29         | 28              | 47      |
| 3                         | 23,4              | 12,2                  | 21,8                  | 30,1                  | 30         | 24              | 38      |

**Παράρτημα 2. Έντυπο ενημέρωσης & συγκατάθεσης για συμμετοχή  
σε ερευνητική μελέτη**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**Ιατρική Σχολή**

**Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΜΟΝΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ/ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ 'Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ'**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, "ΦΥΣΙΟΛΟΓΕΙΟΝ"**

**ΕΙΔΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (Ε.Κ.Ε.Ι.)**

**Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ " Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ "**

**ΧΩΡΕΜΕΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**

**Έντυπο ενημέρωσης & συγκατάθεσης  
για συμμετοχή σε ερευνητική μελέτη**

***"Ο ρόλος της Άσκησης σε παιδιά που νοσούν από Λευχαιμία  
ή Λέμφωμα"***



## **Ο σκοπός της μελέτης**

Η θεραπεία του καρκίνου της παιδικής ηλικίας συνδέεται με ένα φάσμα παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της σωματικής ανάπτυξης, της γνωστικής λειτουργίας, της νευρολογικής λειτουργίας, τη κόπωση, την απώλεια μυϊκής μάζας και την έκπτωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής. Κατά συνέπεια, η αερόβια άσκηση, η βελτίωση της κινητικότητας και ευλυγισίας και η άσκηση για τη βελτίωση της δύναμης είναι αποδεδειγμένα και τεκμηριωμένα βιβλιογραφικά πως επιφέρουν πολύ ευεργετικά αποτελέσματα. Η παρούσα μελέτη αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην ανάδειξη των χαρακτηριστικών της άσκησης που μπορεί να επιφέρει τα βέλτιστα ευεργετήματα σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο.

## **Περιγραφή της μελέτης**

Στο πλαίσιο της μελέτης θα εφαρμοστεί εποπτευόμενο πρόγραμμα σωματικής άσκησης συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων, σε συχνότητα 3 φορές /εβδομάδα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ειδικότερα στη φάση συντήρησης (maintenance), ή σε περίοδο μετά τη θεραπεία, εντός κλινικής. Η συνολική διάρκεια της ερευνητικής μελέτης αναμένεται να έχει διάρκεια εξι μήνες. Κάθε συνεδρία άσκησης θα αποτελείται από τρία μέρη: την προθέρμανση (διάρκεια περίπου 5 λεπτών), το κύριο μέρος (διάρκειας περίπου 10-15 λεπτών) και την αποθεραπεία (διάρκειας 5 λεπτών). Ανάλογα με το αρχικό επίπεδο φυσικής κατάστασης των παιδιών οι χρόνοι αυτοί θα προσαρμόζονται (περιορίζονται) ανάλογα. Οι μετρήσεις αξιολόγησης καθώς και οι συνεδρίες του προγράμματος άσκησης, θα διεξαχθούν εντός νοσοκομείου και θα εποπτεύονται από καταρτισμένη καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής.

## **Διαδικασίες της μελέτης**

Η μελέτη που καλείστε να συμμετάσχετε περιλαμβάνει τις ακόλουθες διαδικασίες:

1. Αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής των μικρών ασθενών μέσω εργοσπιρομέτρησης καθώς και βάσει προδιαγραφών του Cooper Institute, μέσω των Fitnessgram & Activitygram test.
2. Καταγραφή αποτελεσμάτων των βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων που περιλαμβάνονται ήδη στον τακτικό έλεγχο των μικρών ασθενών
3. Συμπλήρωση ερωτηματολογίων
4. Ανθρωπομετρικές παράμετροι.

## **Δυνητικά οφέλη και ενδεχόμενοι κίνδυνοι που συνδέονται με την παρούσα έρευνα**

Υπάρχουν πολλά τεκμηριωμένα οφέλη για τους μικρούς ασθενείς που θα προκύψουν από τη συμμετοχή τους σε αυτή τη μελέτη. Καθώς η κόπωση, η απώλεια μυϊκής μάζας και η έκπτωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής είναι γνωστές παρενέργειες της θεραπείας, η αερόβια άσκηση, η βελτίωση της κινητικότητας και ευλυγισίας, και η άσκηση για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής που περιλαμβάνονται στην παρούσα και στις περισσότερες αντίστοιχες μελέτες αναμένεται να βελτιώσουν αποτελεσματικά αυτές τις παραμέτρους. Η παρούσα μελέτη αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην ανάδειξη των χαρακτηριστικών της άσκησης που μπορεί να επιφέρει τα βέλτιστα ευεργετήματα στους μικρούς ασθενείς μας. Από την άλλη, τα οφέλη του πρωτοκόλλου άσκησης θα συμβάλουν σημαντικά στην ευεξία σώματος και πνεύματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι ανάλογες με εκείνες που αναμένονται να προκύψουν σε οποιαδήποτε πληθυσμιακή ομάδα (υγιών ατόμων) που ξεκινά ένα πρόγραμμα άσκησης και περιλαμβάνουν κυρίως παροδικό μυϊκό πόνο ή πόνο στις αρθρώσεις. Η μόνη δυσκολία που μπορεί να αισθανθούν οι μικροί ασθενείς είναι κόπωση και επιθυμία για

διακοπή της άσκησης. Φυσικά, σε τέτοια περίπτωση το πρόγραμμα άσκησης θα διακόπτεται και ο μικρός ασκούμενος θα παρακολουθείται έως την πλήρη αποκατάστασή του.

### **Εξασφάλιση ανωνυμίας και απόρρητου των προσωπικών δεδομένων**

Η μελέτη αυτή δεν θα εκθέσει την ιδιωτική ζωή των συμμετεχόντων και των γονέων/ κηδεμόνων τους, με οποιοδήποτε τρόπο, καθώς και δε θα τους επιβαρύνει καθόλου οικονομικά. Οι μετρήσεις αξιολόγησης και το πρόγραμμα άσκησης θα πραγματοποιηθούν σε διαμορφωμένο χώρο, εντός του νοσοκομείου κατά τη διάρκεια της θεραπείας των νοσηλευόμενων μικρών ασθενών. **Τα προσωπικά στοιχεία των συμμετεχόντων δεν θα αποκαλυφθούν** ποτέ και πουθενά και σε όποια ενδεχόμενη επιστημονική δημοσίευση των ευρημάτων της μελέτης. **Δημοσιοποίηση** των αποτελεσμάτων μπορεί να γίνει **μόνο ανώνυμα**. Τα δεδομένα, που αφορούν **προσωπικά σας στοιχεία** και πληροφορίες από τη συμμετοχή σας στην έρευνα, **είναι εμπιστευτικά** και θα είναι διαθέσιμα μόνο για χρήση δική σας και της ερευνητικής ομάδας. Για την εξασφάλιση της ανωνυμίας και του απόρρητου των στοιχείων θα γίνει κατάλληλη κωδικοποίησή τους.

### **Συστάσεις**

Τις ημέρες της αξιολόγησης και εφαρμογής του προγράμματος άσκησης οι συμμετέχοντες μικροί ασθενείς θα πρέπει να φορούν άνετα-αθλητικά ρούχα και παπούτσια και να έχουν καταναλώσει ελαφρύ γεύμα τουλάχιστον δύο ώρες πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου αξιολόγησης/άσκησης. Επίσης, είναι συνετό να μην έχουν κουραστεί με άλλου είδους άσκηση δυο μέρες νωρίτερα, ενώ θα συνεχίζουν να λαμβάνουν κανονικά τη φαρμακευτική τους ή άλλη θεραπευτική αγωγή.

### **Στοιχεία επικοινωνίας**

Μπορείτε ελεύθερα να εκφράσετε ερωτήσεις ή απορίες και να ζητήσετε διευκρινήσεις που σχετίζονται με όλες τις προηγούμενες διαδικασίες, απευθυνόμενοι στην κ. Μήλα Αλεξάνδρα, πτυχιούχο του Τμήματος Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, υπεύθυνη διεξαγωγής του ερευνητικού πρωτοκόλλου : 6980287949, καθώς και στα υπόλοιπα μέλη της ερευνητικής ομάδας :

κ. Κατάμη Αντώνη, Καθηγητή Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας – Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών:6945709592

κ. Κατσιμπάρδη Κατερίνα, Παιδιάτρος, Διδάκτορα Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών,:6948185823

κ. Μπακοπούλου Φλώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εφηβικής Ιατρικής ΕΚΠΑ:6973208208

κ..Μπομπολάκη Μαριάννα, Απόφοιτη Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού:6988484278

κ. Φιλίππου Αναστάσιο, Επίκουρο Καθηγητή, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ: 6942018593

κ. Χρυσανθόπουλο Κώστα, Εργοφυσιολόγο, ΕΕΠ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ: 6977165844

### **Συγκατάθεση**

Έχω διαβάσει αυτό το έντυπο συγκατάθεσης και μου δόθηκε η ευκαιρία να υποβάλω τυχόν απορίες σχετικά με την έρευνα.

Δίνω τη συγκατάθεσή μου για να συμμετάσχει το παιδί μου σε αυτή τη μελέτη.

Ο/Η γονέας: .....

Ημερομηνία: .....

Ένα αντίγραφο αυτού του εντύπου συγκατάθεσης θα δοθεί σε εσάς.

### **Παράρτημα 3. Ερευνητικό Πρωτόκολλο της Μελέτης**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
**Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών**  
—— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ——

#### **Ιατρική Σχολή**

**Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ - ΜΟΝΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ/ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ 'Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ'**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, "ΦΥΣΙΟΛΟΓΕΙΟΝ"**

**ΕΙΔΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (Ε.Κ.Ε.Ι.)**

**Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ " Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"**

**ΧΩΡΕΜΕΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**

**Πρωτόκολλο Ερευνητικής Μελέτης**

**«Ο ρόλος της Άσκησης σε παιδιά που νοσούν από Λευχαιμία ή Λέμφωμα»**

**Αλεξάνδρα Μήλα**

Πτυχιούχος του Τμήματος Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού,

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ,

2018

## **Εισαγωγή**

Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί σχετικά με τα θεραπευτικά σχήματα για τον καρκίνο κατά την παιδική ηλικία έχει βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά επιτυχούς θεραπείας, ενώ η επιβίωση περί των 5 ετών τώρα προσεγγίζει το 80% **(1)**. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένας αυξανόμενος πληθυσμός παιδιών με καρκίνο να επιβιώνει της νόσου. Ωστόσο, η θεραπεία του καρκίνου της παιδικής ηλικίας συνδέεται με ένα φάσμα παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της σωματικής ανάπτυξης, της γνωστικής δυσλειτουργίας, της διαταραγμένης νευρολογικής λειτουργίας, του αυξημένου καρδιοπνευμονικού κινδύνου, των μυοσκελετικών δυσμενών επιπτώσεων και της δευτερογενούς κακοήθειας **(2-4)**. Οι τρέχουσες μελέτες εξετάζουν, επίσης, αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχολογική κατάσταση, αυτοπεποίθηση και κοινωνική ζωή των θεραπευμένων παιδιών με καρκίνο **(5)**. Ως εκ τούτου, η προσοχή της επιστημονικής έρευνας σήμερα επικεντρώνεται όχι μόνο στην επιβίωση αλλά και στην ποιότητα ζωής των επιβιωσάντων ασθενών **(6,7)**. Η κόπωση, η απώλεια μυϊκής μάζας και η έκπτωση της αερόβιας ικανότητας είναι γνωστές παρενέργειες της θεραπείας για τον καρκίνο. Κατά συνέπεια, η αερόβια άσκηση, η βελτίωση της κινητικότητας και ευλυγισίας και η άσκηση για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής περιλαμβάνονται στις περισσότερες από τις παρεμβάσεις ενσωμάτωσης της άσκησης στο συνολικό θεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης του καρκίνου και των παρενεργειών της θεραπείας του, καθώς τέτοια πρωτόκολλα άσκησης έχει δείχθει ότι είναι αποτελεσματικά. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής (American College of Sport Medicine) συστήνει να αποφεύγεται η σωματική αδράνεια σε όλες τις μορφές καρκίνου, ακόμη και σε εκείνους τους ασθενείς που ακολουθούν δύσκολη θεραπεία ή έχουν κακή πρόγνωση.

## **Βιβλιογραφική Ανασκόπηση**

Ωστόσο, Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία η βέλτιστη μορφή άσκησης για την αντιμετώπιση των ανωτέρω παρενεργειών, δηλ. η ένταση και η συχνότητα, ο χρόνος και η διάρκεια της δεν είναι πλήρως προσδιορισμένα, έτσι ώστε να αποτελούν πρότυπο συνταγογράφησης πρωτοκόλλων κλινικής άσκησης, ειδικότερα για τον ευαίσθητο παιδικό πληθυσμό ασθενών με καρκίνο. Δεδομένου των εκτεταμένων στοιχείων για γενικευμένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια θεραπειών παιδικού καρκίνου, οι ερευνητές έχουν αρχίσει να διερευνούν νέα προπονητικά σχήματα που μπορούν να προσφέρουν επιπλέον οφέλη για την υγεία των μικρών ασθενών ή / και βελτιωμένη προσήλωση στο πρόγραμμα άσκησης με σκοπό την επιτυχή έκβαση του, αλλά και να υιοθετήσουν και να ενσωματώσουν τη σωματική άσκηση στην καθημερινή τους ζωή. Συγκεκριμένα, η υψηλή έντασης άσκηση σε διαλλειματική μορφή μπορεί να προσφέρει περισσότερα και διαφορετικά οφέλη από τις συμβατικές προσεγγίσεις αερόβιας δραστηριότητας και προπόνησης δύναμης με δυνητικά σημαντικά αποτελέσματα στο καρκινικό μικροπεριβάλλον **(53,49)**, καθώς και στις παρενέργειες της θεραπείας για τον καρκίνο. Είναι μια δημοφιλής μορφή εκγύμνασης κατά την οποία σύντομες περιόδους έντονης άσκησης εναλλάσσονται με περιόδους ήπιας άσκησης ή ανάπαυσης. Τα διαστήματα υψηλής έντασης και χαμηλής έντασης μπορούν να κυμανθούν από 10 δευτερόλεπτα έως 4 λεπτά. Οι βραχύτερες περιοχές διαστήματος υψηλής έντασης (10-30 δευτερόλεπτα) εμπλέκουν το αναερόβιο σύστημα για ενέργεια. Μεγαλύτερες περιοχές διαστήματος υψηλής έντασης (περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα) θα εμπλέκουν το αερόβιο σύστημα για ενέργεια. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη φόρμουλα για το HIIT. Ανάλογα με το επίπεδο της καρδιαγγειακής ανάπτυξης, η μέτριας έντασης μπορεί να είναι τόσο αργή, όπως το περπάτημα. Μεταξύ των διαστημάτων υψηλής έντασης, πρέπει να παρεμβάλλονται φάσεις ανάκτησης, όπου η βέλτιστη σχέση μεταξύ φορτίου και ανάκτησης θεωρείται 2: 1 ή 1: 1 **(55)**.

Στο ήδη καταπονημένο ανοσοποιητικό σύστημα αυτών των ασθενών, θα υπέθετε κανείς ότι το ασκησιογενές στρες του οργανισμού θα ήταν ίσως επιβλαβές για την υγεία των παιδικών οργανισμών. Το HIIT είναι μια νέα στρατηγική άσκησης για καρκινοπαθή πληθυσμό που υποβάλλεται σε ανθρακυκλίνες, εξαιτίας του προτύπου "on-off" της άσκησης **(56)**. Παρόλα αυτά, σε καμία σχετική επιστημονική έρευνα δεν έχουν αναφερθεί επιβλαβείς επιπτώσεις της άσκησης **(8,9,26)** και συγκεκριμένα αυτού του τύπου εκγύμνασης **(48,54,55,56,58,59)**. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι ανάλογες με εκείνες που αναμένονται σε οποιαδήποτε πληθυσμιακή ομάδα υγείων ξεκινά ένα πρόγραμμα άσκησης και περιλαμβάνουν κυρίως παροδικό μυϊκό πόνο και πόνο στις αρθρώσεις **.(11,12)**

Επιπρόσθετα η συντομία εκτέλεσης μιας προπόνησης HIIT αποτελεί μια προτιμώμενη στρατηγική για άσκηση στα τελευταία στάδια θεραπείας, απέναντι σε κοινά εμπόδια που σχετίζονται με το χρόνο, όπως ιατρικά ραντεβού, επιστροφή στην καθημερινότητα, «παράθυρα» επαρκούς ενέργειας. Τα αντιφλεγμονώδη οφέλη του HIIT είναι επίσης σημαντικά για την καρδιοπροστασία σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Το HIIT ενισχύει σημαντικά την αντιοξειδωτική κατάσταση και τη διαστολή με τη μεσολάβηση της ροής σε σύγκριση με το MICT σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω της αύξησης της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου, που έχει σημασία για την καταπολέμηση των αυξήσεων στα ROS που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία **(54,60)**. Πειραματικά, επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία υποδηλώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συνοδεία της υπερινσουλιναίμιας στην ανάπτυξη καρκίνου μέσω της αυξημένης παραγωγής των μιτογόνων αυξητικών παραγόντων τύπου ινσουλίνης (IGF). Το HIIT φαίνεται αποτελεσματικό στη βελτίωση της μεταβολικής υγείας, ιδιαίτερα σε εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο ή με διαβήτη τύπου 2 **.(57,61)**

## Ο σκοπός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να διερευνήσει και να συμβάλλει στην ανάδειξη των αναμενόμενων ευεργετικών επιπτώσεων της άσκησης και ειδικότερα ενός πρωτοκόλλου που να εμπεριέχει διαλλειματική προπόνηση υψηλής έντασης (high-intensity interval training –HIIT ) σε συνδυασμό με προπόνηση δύναμης και ευλυγισίας, ως προς τη βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, της καρδιοαναπνευστικής αντοχής, τη μείωση της κόπωσης και τη βελτίωση της συνολικής σωματικής και ψυχολογικής κατάστασης των παιδιών κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπευτική αγωγή που ακολουθούν. Στόχο αποτελεί η μείωση των παρενεργειών που προκαλούνται από την ίδια την νόσο, όσο και από τη θεραπευτική αγωγή του καρκίνου της παιδικής ηλικίας, με απώτερο σκοπό την καλύτερη ποιότητα ζωής, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και μετά τη θεραπεία και την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, καθώς και η καταγραφή της επίδρασης της άσκησης σε παράγοντες ανοσολογικούς και αιματολογικούς που αποτελούν κομβικά σημεία στην εξέλιξη της νόσου.

Οι επιδράσεις της διαλλειματικής προπόνησης υψηλής έντασης (high-intensity interval training -HIIT) σε αυτόν τον πληθυσμό δεν είναι διαδεδομένες, αν και το HIIT έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε άλλους κλινικούς πληθυσμούς **(41,42,43)**, ιδίως σε παιδικό κλινικό πληθυσμό **(50,51,52)**. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν τα οφέλη της χρήσης του HIIT σε ενήλικους ασθενείς με ποικίλους διαφορετικούς καρκίνους **(44,45, 46, 47, 48, 49)**. Ωστόσο, με βάση αυτές τις μελέτες, εξακολουθούν να υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με αυτό το προπονητικό μοτίβο διαλλειματικής άσκησης και ενδυνάμωσης, κατά τη διάρκεια ή μετά την ιατρική περίθαλψη σε παιδιά με καρκίνο. Έχοντας επίγνωση του γεγονότος αυτού, οι στόχοι της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η σκοπιμότητα μιας προπονητικής παρέμβασης που να περιέχει HIIT σε συνδυασμό με προπόνηση δύναμης και ευλυγισίας σε παιδιά που πάσχουν από λευχαιμία ή λέμφωμα.

## Μέθοδος και υλικό

### Περιγραφή ερευνητικού σχεδιασμού

Στο πλαίσιο της μελέτης θα εφαρμοστεί εποπτευόμενο πρόγραμμα σωματικής άσκησης συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων, σε συχνότητα 3 φορές /εβδομάδα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ειδικότερα στη φάση συντήρησης (maintenance), σε ασθενείς με Λευχαιμία ή Λέμφωμα εντός κλινικής. Η επιλογή εφαρμογής του προγράμματος άσκησης σε αυτή τη φάση της θεραπείας έγινε επειδή μελέτες που οι ασθενείς υποβάλλονται στις προηγούμενες φάσεις θεραπείας συχνά εμφανίζουν μία ή περισσότερες επιπλοκές (π.χ., υποτροπή του όγκου, έντονη αναμία, ή λοιμώξεις) που θα μπορούσαν να διαταράξουν σημαντικά την τήρηση του προγράμματος **(26)**. Επιπρόσθετα έρευνες υποστηρίζουν τη άμεση επέμβαση με ασκησιογενές ερέθισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μιας και όσο νωρίτερα επέλθει παρέμβαση, πριν τη φάση ολοκλήρωσης της θεραπείας, τόσο αποτελεσματικότερα επιδρά το ερέθισμα στις παρενέργειες της φαρμακευτικής παρέμβασης **(62)**.

### Πρόγραμμα άσκησης

Στο πλαίσιο της μελέτης θα εφαρμοστεί εποπτευόμενο πρόγραμμα σωματικής άσκησης συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων, σε συχνότητα 3 φορές /εβδομάδα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ειδικότερα στη φάση συντήρησης (maintenance), εντός κλινικής. Κάθε συνεδρία άσκησης θα αποτελείται από τρία μέρη; την προθέρμανση (διάρκεια περίπου 5 λεπτών), το κύριο μέρος (διάρκειας περίπου 10-15 λεπτών) και την αποθεραπεία (διάρκειας 5 λεπτών). Ανάλογα με το αρχικό επίπεδο φυσικής κατάστασης των παιδιών οι χρόνοι αυτοί θα προσαρμόζονται (περιορίζονται) ανάλογα. Ειδικότερα, δύο φορές εβδομαδιαίως θα εφαρμόζεται προπόνηση low-volume High Intensity Interval Training session (30 δευτερόλεπτα άσκηση με 15 δευτερόλεπτα διάλειμμα 2:1 x 12 bouts χορός ή διαδραστικό κινητικό παιχνίδι που θα αυξήσει τα κίνητρα, την απόλαυση και την προσήλωσή τους και για να διασφαλιστεί ότι τα παιδιά θα συμμετάσχουν σε κάθε παιχνίδι με υψηλή ένταση, για αυτό και θα γίνει χρήση διάφορων κινητικών μοτίβων) διάρκειας 10 περίπου λεπτών (maximal aerobic speed (MAS; 100%–120%) HRmax (80%–100%), VO2peak (80%)). **(13,14)** Σε αρχικό στάδιο η χρονική διάρκεια παραγωγής έργου (εκάστοτε bout) θα είναι μικρότερη των 30 sec., που σημαίνει ότι τις πρώτες δύο εβδομάδες το κάθε bout μπορεί να διαρκεί από δέκα δευτερόλεπτα με 5 sec. διάλλεμα, σταδιακά τις επόμενες δύο εβδομάδες δεκαπέντε δευτερόλεπτα με 8 sec. διάλλεμα κ.ο.κ σύμφωνα με τις σωματικές δυνατότητες του εκάστοτε μικρού ασθενή. Όσο μικρότερη η διάρκεια του κάθε bout, τόσο περισσότερα bouts θα προκύψουν στη διάρκεια προπόνησης των δέκα λεπτών, μέχρις ότου να μειωθούν στα επιδιωκόμενα δώδεκα bouts διάρκειας δέκα λεπτών . Το εβδομαδιαίο πρόγραμμα άσκησης θα περιλαμβάνει και μια συνεδρία 15 - 20 λεπτών που θα περιλαμβάνει ασκήσεις ενδυνάμωσης με ασκησιολόγιο που θα καλύπτει μεγάλες και σημαντικές μυϊκές ομάδες (6 ασκήσεις x 8-15 υπομείνστες επαναλήψεις ανά άσκηση μέχρι του επιπέδου μέτριας κόπωσης x 2-3 σειρές, με 1-2 λεπτά διάλειμμα μεταξύ των σειρών), χρησιμοποιώντας είτε ασκήσεις που δεν απαιτούν εφαρμογή εξωτερικής αντίστασης αλλά μόνο το ίδιο το βάρος του σώματος (σε κινήσεις κάμψης, έκτασης, στροφής, αιώρησης, αλμάτων, καθώς και σε πιο εξειδικευμένες κινήσεις όπως καθίσματα, προβολές, έλξεις και βυθίσεις), είτε ασκήσεις με χρήση κατάλληλου εξοπλισμού όπως medicine balls, ελαστικοί ιμάντες, ιμάντες αιώρησης, bosu, μικροί αλτήρες, κ.ά. όσο τα παιδιά θα εκτελούν ασκήσεις για τη βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων, ευλυγισίας και ισορροπίας (π.χ., ασκήσεις από yoga ή pilates). Μεταξύ των ημερών των συνεδριών θα παρεμβάλλεται μια μέρα αποχής από ασκησιογενές ερέθισμα, προς μυϊκή αποκατάσταση και ξεκούραση των μικρών ασκούμενων. Τονίζεται πάλι ότι η διάρκεια του

προγράμματος άσκησης στο κύριο μέρος της συνεδρίας είναι ενδεικτική και θα είναι προσαρμοσμένη στις δυνατότητες του εκάστοτε μικρού ασθενή, ούτως ώστε σταδιακά και με απόλυτη ασφάλεια μέχρι να φτάσουμε τα 30 sec. παραγωγής έργου ώστε να επιτευχθούν τα αναμενόμενα ευεργετικά αποτελέσματα. Η αλληλουχία των συνεδριών θα είναι προπόνηση HIIT, η οποία θα εναλλάσσεται με προπόνηση δύναμης και πάλι με προπόνηση HIIT.

#### **Καθορισμός συμμετέχοντος πληθυσμού**

##### **Ομάδα παρέμβασης**

Η παρούσα μελέτη προβλέπει τη συμμετοχή παιδιών ηλικίας 6-18 ετών που νοσεί από λευχαιμία ή λέμφωμα και βρίσκεται σε φάση θεραπείας συντήρησης (maintenance), εντός κλινικής. Οι συμμετέχοντες σε αυτή την ομάδα, θα ακολουθήσουν το πρόγραμμα άσκησης, όπως αυτό περιγράφεται αναλυτικά ανωτέρω, ενώ θα συνεχίσουν κανονικά το ορισθέν από τον θεράποντα ιατρό συνολικό θεραπευτικό σχήμα (φαρμακευτική, φυσιοθεραπευτική και διατροφική φροντίδα).

##### **Ομάδα ελέγχου:**

Η ομάδα ελέγχου θα επιδιωχθεί να είναι κατά το δυνατόν ομοιογενής με την ομάδα παρέμβασης, θα αποτελείται από πληθυσμό ίδιας ηλικίας, φύλου και χαρακτηριστικών νόσου και θα συνεχίσει να ακολουθεί κανονικά το ορισθέν από τον θεράποντα ιατρό συνολικό θεραπευτικό σχήμα, χωρίς την ενσωμάτωση σε αυτό του πρωτοκόλλου άσκησης που θα ακολουθήσει η ομάδα παρέμβασης.

##### **Κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής στη μελέτη:**

- Εγκεφαλική παράλυση,
- Σύνδρομο Down,
- σοβαρή συγγεννοσοανεπάρκεια,
- άλλες προηγούμενες κακοήθειες,
- παιδιά που έχουν υποβληθεί ήδη σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Παιδιά με κινητικά θέματα που για τη μετακίνηση τους κάνουν χρήση τροχήλατης καρέκλας
- Παιδιά που δεν γνωρίζουν την Ελληνική γλώσσα

##### **Κριτήρια μη συμμετοχής στο πρόγραμμα άσκησης (ομάδα παρέμβασης), σύμφωνα με το American College of Sport Medicine :**

- Οστικές μεταστάσεις
- Θρομβοκυτταροπενία (χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων - αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από  $50 \times 10^9 \text{ mL}^{-1}$ ), επειδή εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι χαμηλός, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης μωλωπισμού και αιμορραγίας.
- Αναιμία (χαμηλά ερυθρά αιμοσφαίρια - αιμοσφαιρίνη  $< 8 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ , αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερο από  $0,5 \times 10^9 \text{ mL}^{-1}$ ), επειδή, εάν ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι χαμηλός, η ικανότητα του σώματος να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς μειώνεται.
- Πυρετός ή ενεργός λοίμωξη (πυρετός  $> 38^\circ \text{C}$ )
- Δευτερογενείς περιορισμοί συνδεδεμένοι με μετάσταση (σοβαρή καχεξία (απώλεια  $> 35\%$  της σωματικής μάζας), ή παρενέργειες της θεραπείας (π.χ., καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από ανθρακυκλίνη).

##### **Περιβάλλον εφαρμογής του πρωτοκόλλου άσκησης**

Οι μετρήσεις αξιολόγησης καθώς και οι συνεδρίες του προγράμματος άσκησης, θα διεξαχθούν εντός νοσοκομείου και θα εποπτεύονται από καταρτισμένη καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής, κατόπιν αξιολόγησης, σε συνεργασία με τους θεράποντες ιατρούς, του λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων εθελοντών. Η ερευνητική αυτή μελέτη δεν θα επιβαρύνει οικονομικά ούτε τις οικογένειες των συμμετεχόντων στην διαδικασία, ούτε και το νοσοκομειακό φορέα. Θα επιδιωχθεί το πρωτόκολλο άσκησης να εφαρμόζεται σε μορφή ομαδικού προγράμματος (σε ομάδα ασθενών 3-4 ατόμων ανά ηλικιακές ομάδες) και σε ανάλογα διαμορφωμένο χώρο εντός του νοσοκομειακού συγκροτήματος, όπου νοσηλεύονταν και παρακολουθούνται τα παιδιά. Με τον τρόπο αυτό, αναμένεται να υπάρχει καλύτερη προσήλωση και συνέπεια στο πρόγραμμα άσκησης, καθώς και οι ίδιοι οι γονείς των συμμετεχόντων μικρών ασθενών αναμένεται να νιώθουν μεγαλύτερη ασφάλεια με την εφαρμογή της άσκησης στο ίδιο, ελεγχόμενο από τον θεράποντα ιατρό, νοσοκομειακό περιβάλλον, ως μέρος του συνολικού θεραπευτικού σχήματος. Επιπλέον θα υπάρχει καλύτερη συμμόρφωση των παιδιών στο πρόγραμμα, γιατί θα είναι εποπτευόμενο, σε αντιδιαστολή με το αν αυτό θα διεξάγονταν στο σπίτι των ασθενών (28). Οι αιματολογικές-βιοχημικές αναλύσεις που περιλαμβάνονται στον τακτικό έλεγχο των μικρών ασθενών θα πραγματοποιούνται εντός του νοσοκομείου, ενώ οι υπόλοιπες αναλύσεις θα διεξαχθούν στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, ανώνυμα και κωδικοποιημένα, σύμφωνα με τα προβλεπόμενα περί προστασίας ατομικών δεδομένων. Ο φορητός εξοπλισμός (πχ. medicine

balls, ελαστικοί μιάντες, bosu, μικροί αλτήρες) που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου άσκησης θα τυγχάνει ειδικής διαχείρισης (πχ. απολύμανση) και θα χρησιμοποιείται μόνο εντός του νοσοκομείου για τις ανάγκες άσκησης των συμμετεχόντων μικρών ασθενών, θα παρέχεται δε χωρίς κάποια οικονομική δέσμευση και θα πληρεί όλες τις προδιαγραφές ασφάλειας από την κατασκευάστρια εταιρία.

### Συλλογή Δεδομένων

Αρχικά θα πραγματοποιηθεί αξιολόγηση βασικών λειτουργικών δυνατοτήτων των συμμετεχόντων εθελοντών, πριν την ένταξη στο πρόγραμμα άσκησης, (καρδιοαναπνευστική αξιολόγηση- CRF, ευλυγισία- δοκιμασία δίπλωσης κορμού, μυϊκή ευρωστία – κοιλιακοί, έλξεις, κάμψεις, BMI-πάχος δερματικών πτυχών, Bone Mineral Density), προκειμένου να προσδιοριστεί το αρχικό επίπεδο ικανότητας για άσκηση των μικρών ασθενών και τα όρια ασφαλούς εφαρμογής του προγράμματος άσκησης, έτσι ώστε να εξασφαλιστούν θετικές προσαρμογές από την άσκηση και να αποφευχθεί η καταπόνηση του ευαίσθητου οργανισμού τους **(29,31)**. Τα παιδιά θα εξοικειωθούν επαρκώς τόσο με τα πρωτόκολλα αξιολόγησης, όσο και με το πρωτόκολλο άσκησης, ώστε να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες επιτυχημένης εφαρμογής τους. Συλλογή δεδομένων θα γίνει πριν την έναρξη του προγράμματος άσκησης, όπου από τις λειτουργικές μετρήσεις θα οριοθετηθεί η μέγιστη ένταση της άσκησης, αμέσως μετά τη πρώτη συνεδρία για μέτρηση αποτελεσμάτων οξυγόνο-σπινθηρογενούς ερεθίσματος( acute exercise), μετά το πέρας του πρωτοκόλλου (8 εβδομάδες), καθώς και μετά από διάστημα 4 εβδομάδων από την περάτωσή του, ως επαναληπτική αξιολόγηση (follow up) για τη διερεύνηση της διατήρησης ή μεταβολής των (ευεργετικών) επιδράσεων της άσκησης που αναμένεται να έχουν προκύψει. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου άσκησης θα γίνεται την ίδια ώρα της ημέρας και κατόπιν συνεννόησης με τους υπόλοιπους θεράποντες, ώστε να διευκολύνεται ο συνολικός προγραμματισμός της θεραπείας των ασθενών **(27,36)**.

### Διαδικασίες της μελέτης

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει τις ακόλουθες διαδικασίες:

1. Αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής των μικρών ασθενών μέσω εργοσπυρομέτρησης, ανάλογα με τις εκάστοτε δυνατότητες πρόσβασης στον αντίστοιχο εξοπλισμό εντός νοσοκομείου. Η αξιολόγηση θα γίνει και βάσει προδιαγραφών του Cooper Institute, μέσω των Fitnessgram & Activitygram test . Στο πλαίσιο αυτό θα επιδιώξουμε να διεξαχθεί απλή σπειρομέτρηση για τον έλεγχο της ποσότητας και της ταχύτητας με την οποία διέρχεται ο αναπνεόμενος αέρας από τους βρόγχους. [Αέρια Αίματος(PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>,pH), Οξυμετρία / Απλή Σπυρομέτρηση(PEF, FEVC, FEV<sub>1</sub>, MMEF)](βλ. παρακάτω: Μέθοδοι Μέτρησης – Όργανα). Επιπρόσθετα, μέσα από τα προαναφερθέντα τεστ αξιολόγησης θα προσδιοριστεί η ευλυγισία, η μυϊκή αντοχή και δύναμη, και η λειτουργική κινητικότητα των παιδιών.

2. Καταγραφή αποτελεσμάτων βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων που περιλαμβάνονται ήδη στον τακτικό έλεγχο των μικρών ασθενών

3. Συμπλήρωση ερωτηματολογίων

4. Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Οι μέθοδοι και τα όργανα μέτρησης των ανωτέρω διαδικασιών περιγράφονται αναλυτικά στην επόμενη ενότητα

### Μέθοδοι Μέτρησης – Όργανα

Ανάλογα με τις εκάστοτε δυνατότητες πρόσβασης, προβλέπεται αξιολόγηση μέσω:

- “Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run (PACER)”, “9 Min Run-Walk Test” ή “6 Min Walk Test”, για την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής και μέσω εργοσπυρομέτρησης **(17,19,22,23,37,38)**.
- “Sit It and Reach Test”, για την αξιολόγηση της ευλυγισίας **17,37,38)**
- “Push-upTest”, για την εξέταση της μυϊκής αντοχής **(17,37,38)**
- “Hand-Held Dynamometer”, για τον προσδιορισμό της μυϊκής δύναμης **(1837,38)**
- “Timed Up And Down Stairs Test”, “Time Up & Go” στα 3 και 10 μέτρα, για την αξιολόγηση της λειτουργικής κινητικότητας **(19,27,37,38)**
- Ανθρωπομετρικές παράμετροι θα αξιολογηθούν επίσης (δείκτης μάζας σώματος (BMI), ανάστημα και σωματική βάρος, σωματική σύσταση/ποσοστό σωματικού λίπους (δερματοπτυχομετρήσεις και ενδοχόμενος DEXA /Dual Energy X-ray Absorptiometry **(17,20,21,37)**

- “PedsQL Multidimensional Fatigue Scale”, για την εκτίμηση της υποκειμενικής κόπωσης **(20,22,24,25)**
- “Children's Depression Inventory”, για την εκτίμηση ύπαρξης κατάθλιψης.
- Spielberger State Trait Anxiety Inventory(STAI), για την εκτίμηση ύπαρξης μετατραυματικού στρες **(22,34)**
- “Daily Sleep Diary Parent”, Adolescent Sleep–Wake Scale (ASWS), για την περιγραφή της ποιότητας ύπνου, **(24,30)**

Για την αξιολόγηση συστηματικών αποκρίσεων, προτείνεται να ληφθούν δείγματα αίματος : α)πριν από την έναρξη της άσκησης [baseline - συστήνεται η αποφυγή οποιαδήποτε μορφής άσκησης ενεργητικής ή παθητικής σε αυτή τη φάση για τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη συλλογή αίματος, με σκοπό την αποφυγή της ενδεχόμενης άμεσης ανοσολογικής απόκρισης λόγω της προηγηθείσας συνεδρίας άσκησης **(27)**, β) αμέσως μετά το πέρας της πρώτης συνεδρίας άσκησης (acute effect), γ) μετά το πέρας του προγράμματος (8 εβδομάδες), καθώς και δ) στο τέλος της τέταρτης εβδομάδας μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος άσκησης. Ενδεικτικά, δείκτες που θα μπορούσαν να αναλυθούν είναι IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, GH, κορτιζόλη, Natural Killers Cells-NKs % & κυτταροτοξικότητα, ουδετερόφιλα και οξειδωτική/αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, TNFa-b, αιματοκρίτης (%), αιμοσφαιρίνη (g/dl), LDL, HDL, γλυκοζυλιωμένη Hb, CRP, CD3, CD4, CD8, κυτταρολυτική δραστηριότητα και πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων, λευκοκυττάρων, μονοκυττάρων, BDNF,IL-6,IL-10,CRP, Superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH), Cardiac troponin(cTnl and cTnT), Urea, Uric acid, Lactate dehydrogenase (LDH), Creatine (phospho) kinase (CK or CPK), Ammonia, Testosterone, (secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), oncostatin M (OSM) and irisin) μυοκίνες οι οποίες εκκρίνονται κατά την άσκηση και φαίνεται να επηρεάζουν το μικροπεριβάλλον του καρκίνου. **(10,11,24,26,27,35,39,40).**

### Συστάσεις

Τις ημέρες της αξιολόγησης και εφαρμογής του προγράμματος άσκησης οι συμμετέχοντες μικροί ασθενείς θα πρέπει να φορούν άνετα-αθλητικά ρούχα και παπούτσια και να έχουν καταναλώσει ελαφρύ γεύμα τουλάχιστον δύο ώρες πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου αξιολόγησης/άσκησης. Επίσης, είναι καλό μην έχουν κουραστεί με άλλου είδους άσκηση εκείνη την ημέρα, ενώ θα συνεχίζουν να λαμβάνουν κανονικά τη φαρμακευτική τους ή άλλη θεραπευτική αγωγή.

### Περιορισμοί της μελέτης

Η συνεδρίες θα τελεστούν σε κλινικό πληθυσμό. Αυτό από μόνο του παρουσιάζει περιορισμούς στη μελέτη, λόγω της ιδιόζουσας υγειονομικής κατάστασης των εξεταζομένων. Πιο συγκεκριμένα πρέπει να αναγνωριστεί ότι δεν μπορούμε να απαιτήσουμε εξαρχής την πλήρη εφαρμογή των χαρακτηριστικών του πρωτοκόλλου, αλλά την σταδιακή επιβάρυνση των εξεταζομένων, λόγω μη εξοικείωσης του ευαίσθητου αυτού πληθυσμού στη παρούσα φάση με αθλητικές δοκιμασίες. Πρέπει επιπρόσθετα να ληφθεί υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις θεραπείες, οι οποίες μπορεί κάποιες μέρες του προγράμματος να καθιστούν μη εφικτή τη συμμετοχή του παιδιού στο πρόγραμμα.

### Χρονοδιάγραμμα ενεργειών

Η κύρια φάση εφαρμογής του προγράμματος άσκησης θα διαρκέσει 8 εβδομάδες. Οι συνεδρίες άσκησης θα γίνονται τρεις φορές εβδομαδιαίως. Πριν την έναρξη του προγράμματος θα γίνει αξιολόγηση (εκτιμώμενης συνολικής διάρκειας 1 εβδομάδας) βασικών λειτουργικών ικανοτήτων των μικρών ασθενών και συζήτηση/ενημέρωσή τους σχετικά με το πρόγραμμα και το τι μπορούν να αναμένουν από αυτό. Τέσσερις εβδομάδες μετά το πέρας του προγράμματος άσκησης θα γίνει επαναξιολόγηση για τη διερεύνηση της διατήρησης ή μεταβολής των (ευεργετικών) επιδράσεων της άσκησης που αναμένεται να έχουν προκύψει. Εντός ενός μηνός μετά το πέρας της τελευταίας αξιολόγησης αναμένεται να έχει ολοκληρωθεί η συνολική επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης και η εξαγωγή των αποτελεσμάτων της.

### Αναμενόμενα Αποτελέσματα –Χρησιμότητα της μελέτης

Στα αναμενόμενα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνεται πρωτίστως η μείωση των παρενεργειών που προκαλούνται από την ίδια την νόσο, όσο και από τη θεραπευτική αγωγή του παιδικού καρκίνου, με απώτερο αντίκτυπο στην καλύτερη ποιότητα ζωής, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και μετά τη θεραπεία και την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Η αναμενόμενη ευεργετική επίδραση της άσκησης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος θα μπορούσε να αξιοποιηθεί για την υποστήριξη αυτού του ευαίσθητου πληθυσμού ασθενών κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία τους. Επιπλέον, επειδή στην τρέχουσα δημοσιευμένη επιστημονική γνώση η βέλτιστη μορφή άσκησης, δηλ. η ένταση και η συχνότητα, ο χρόνος και η διάρκειά της δεν είναι πλήρως προσδιορισμένα προκειμένου να αποτελούν πρότυπο συνταγογράφησης πρωτοκόλλων κλινικής άσκησης για τον ευαίσθητο αυτόν, παιδικό πληθυσμό ασθενών, η παρούσα μελέτη αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην ανάδειξη των χαρακτηριστικών της άσκησης που μπορεί να επιφέρει τα βέλτιστα ευεργετήματα στον ευαίσθητο πληθυσμό των μικρών ασθενών μας. Έτσι, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να συμβάλουν μελλοντικά στην καλύτερη και εξατομικευμένη συνταγογράφηση ενός κατάλληλου και ευεργετικού προγράμματος σωματικής άσκησης για τον ευαίσθητο αυτόν πληθυσμό.



### Δυνητικά οφέλη για τους συμμετέχοντες εθελοντές

Υπάρχουν πολλά τεκμηριωμένα οφέλη για τους μικρούς ασθενείς που θα προκύψουν από τη συμμετοχή τους σε αυτή τη μελέτη. Καθώς η κόπωση, η απώλεια μυϊκής μάζας και η έκπτωση της καρδιαναπνευστικής αντοχής είναι γνωστές παρενέργειες της θεραπείας, η αερόβια άσκηση, η βελτίωση της κινητικότητας και ευλυγισίας, και η άσκηση για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής που περιλαμβάνονται στην παρούσα και στις περισσότερες αντίστοιχες μελέτες αναμένεται να βελτιώσουν αποτελεσματικά αυτές τις παραμέτρους.

### Ενδεχόμενοι κίνδυνοι και επιπτώσεις που συνδέονται με την παρούσα έρευνα

Στο ήδη καταπονημένο ανοσοποιητικό σύστημα αυτού του ευαίσθητου παιδικού πληθυσμού ασθενών, θα υπέθετε κανείς πως το στρες (καταπόνηση) του οργανισμού λόγω άσκησης θα ήταν ίσως επιβλαβές για την εύθραυστη υγεία των παιδικών οργανισμών. Παρ' όλα αυτά, σε καμία σχετική μελέτη δεν έχουν αναφερθεί επιβλαβείς επιπτώσεις της άσκησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι ανάλογες με εκείνες που αναμένονται να προκύψουν σε οποιαδήποτε πληθυσμιακή ομάδα (υγιών ατόμων) ξεκινά ένα πρόγραμμα άσκησης και περιλαμβάνουν κυρίως παροδικό μυϊκό πόνο ή πόνο στις αρθρώσεις.

### Θέματα Βιοηθικής και Δεοντολογίας

Είναι κεφαλαιώδους σημασίας οι μικροί ασθενείς και οι γονείς τους να γνωρίζουν με σαφήνεια τι μπορούν να περιμένουν από τη συμμετοχή τους στη συγκεκριμένη μελέτη και ειδικότερα στο πρόγραμμα άσκησης. Αυτές οι λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες, γιατί απαιτούνται διάφορα και διαδοχικά τεστ (δοκιμασίες) αξιολόγησης και ποια των δοκιμασιών μπορεί να προκαλέσουν δυσφορία ή να ενέχουν κίνδυνο για τους συμμετέχοντες, είναι απαραίτητες και εξασφαλίζουν, επίσης, για την πραγματοποίηση αξιόπιστων μετρήσεων και συλλογή των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων από τις δοκιμασίες αξιολόγησης. Για ορισμένους ασθενείς, οι πιθανότητες ύπαρξης κινδύνου από τη συμμετοχή τους σε πρόγραμμα άσκησης μπορεί να είναι υψηλότερες. Για αυτούς τους ασθενείς, είναι σημαντική η προσεκτική εξήγηση των ενδεχόμενων κινδύνων που ενέχονται και των προφυλάξεων που θα λαμβάνονται για την αποφυγή έκθεσής τους σε υπερβολικό κίνδυνο, ή για την αντιμετώπιση αναμενόμενων ή απροσδόκητων επιπλοκών. Αυτή η ανταλλαγή πληροφοριών και σχολαστική ενημέρωση θα τεκμηριώνεται ότι έχει πραγματοποιηθεί, καταγραφόμενη ενδεχομένως στο ιατρικό αρχείο του ασθενούς, αλλά, απαραίτητως, με έγγραφο τεκμηριωμένης ενημέρωσης και συγκατάθεσής τους. Σε περίπτωση που ο ασθενής εκφράσει αίτημα να σταματήσει τη συμμετοχή του στο πρόγραμμα αυτό θα γίνεται απόλυτα σεβαστό (29).

### Δημοσίευση Αποτελεσμάτων

Το παρόν ερευνητικό έργο θα παρέχει αποτελέσματα με στόχο τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής έναντι των νεαρών ασθενών που νοσούν από λευχαιμία ή λέμφωμα και για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων στρατηγικών για τη θεραπεία και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Αυτό το ερευνητικό πεδίο συγκεντρώνει μεγάλο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και τα αντίστοιχα αποτελέσματα που θα προκύψουν αναμένεται να έχουν μεγάλο κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο ειδικότερα στη χώρα μας.

Τα αποτελέσματα του παρόντος έργου θα παρουσιαστούν σε επιστημονικά συνέδρια που σχετίζονται με τον καρκίνο και την κλινική φυσιολογία της άσκησης. Ειδικότερα, για τους σκοπούς της διάδοσης της επιστημονικής γνώσης, τα αποτελέσματα θα παρουσιαστούν σε εθνικά και διεθνή συνέδρια. Τουλάχιστον 3 ερευνητικά άρθρα και 1 ανασκόπηση βιβλιογραφίας αναμένεται να δημοσιευθούν σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά που περιλαμβάνονται σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων (e.g. PubMed Central, DOAJ, EMBASE, Excerpta Medica, Index Copernicus, SCOPUS, Web of Science). Επιπλέον, τα επιστημονικά ευρήματα του έργου προβλέπεται να παρουσιαστούν σε εθνικό επίπεδο (εφημερίδες, περιοδικά), με στόχο την ενημέρωση των πολιτών και των επαγγελματιών υγείας για την αξιοποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης με στόχο τη βελτίωση της παροχής υπηρεσιών υγείας σε παιδιά που νοσούν από λευχαιμία ή λέμφωμα.

### Εξασφάλιση ανωνυμίας και απόρρητου των προσωπικών δεδομένων

Η μελέτη αυτή δεν θα εκθέσει την ιδιωτική ζωή των συμμετεχόντων και των γονέων/ κηδεμόνων τους, με οποιοδήποτε τρόπο. Οι μετρήσεις αξιολόγησης και το πρόγραμμα άσκησης θα πραγματοποιηθούν σε διαμορφωμένο χώρο, εντός του νοσοκομείου κατά τη διάρκεια της θεραπείας των νοσηλευόμενων μικρών ασθενών. **Τα προσωπικά στοιχεία των συμμετεχόντων δεν θα αποκαλυφθούν** ποτέ και πουθενά και σε όποια ενδεχόμενη επιστημονική δημοσίευση των ευρημάτων της μελέτης. **Δημοσιοποίηση** των αποτελεσμάτων μπορεί να γίνει **μόνο ανώνυμα**. Τα δεδομένα, που αφορούν **προσωπικά στοιχεία των συμμετεχόντων** και πληροφορίες από τη συμμετοχή τους στην έρευνα, **είναι εμπιστευτικά** και θα είναι διαθέσιμα μόνο για χρήση δική τους και της ερευνητικής ομάδας. Για την εξασφάλιση της ανωνυμίας και του απόρρητου των στοιχείων θα γίνει κατάλληλη κωδικοποίησή τους.

### Εθελοντική συμμετοχή

Η συμμετοχή σε αυτήν τη μελέτη είναι απόλυτα εθελοντική. Οι συμμετέχοντες μπορούν να ανακαλέσουν τη συναίνεσή τους για συνέχιση της συμμετοχής σε αυτή οποιαδήποτε χρονική στιγμή, χωρίς την υποχρέωση αιτιολόγησης της απόφασής τους.

## Βιβλιογραφία

- 1.M. A. Smith, N. L. Seibel, S. F. Altekruse et al., "Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 15, pp. 2625–2634, 2010
- 2.M. M. Hudson, A. C. Mertens, Y. Yasui et al., "Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study," *Journal of the American Medical Association*, vol. 290, no. 12, pp. 1583–1592, 2003.
- 3.C. Mertens, Y. Yasui, J. P. Neglia et al., "Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the childhood cancer survivor study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 13, pp. 3163–3172, 2001.
- 4.Mertens, C. A. Sklar et al., "Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 15, pp. 1572–1582, 2006.
- 5.Aznar S, Webster AL, San Juan AF, et al. Physical activity during treatment in children with leukemia: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:407–13.
- 6.San Juan AF, Chamorro-Viña C, Moral S, et al. Benefits of intrahospital exercise training after pediatric bone marrow transplantation. *Int J Sports Med* 2008;29:439–46.
- 7.Wright MJ, Galea V, Barr RD. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia. *Phys Ther* 2005;85:782–90.
- 8.Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. *Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Mackey JR Cancer. 2002 Jan 15; 94(2):539-51.*
- 9.Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Chamorro-Viña C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, González Vicent M, Madero L, Pérez M, Fleck SJ, Pérez A, Ramírez M, Lucía A Med Sci Sports Exerc. 2010 Jun; 42(6):1045-53.*
10. Shore S, Shepard RJ. Immune responses to exercise in children treated for cancer. *J Sports Med Phys Fitness*. 1999 Sep;39(3):240-3. PubMed PMID: 10573667.
- 11.Ness KK, Gurney GG. Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance. *Annu. Rev. Public Health*. 2007; 28:279Y302.
- 12.Winter C, Muller C, Hoffmann C, et al. Physical activity and childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2010; 54:501Y10.
13. Bond B, Weston KL, Williams CA, Barker AR. Perspectives on high-intensity interval exercise for health promotion in children and adolescents. *Open Access J Sports Med*. 2017 Nov 27;8:243-265. doi: 10.2147/OAJSM.S127395. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29225481; PubMed Central PMCID: PMC5708187.
14. Lambrick D, Westrupp N, Kaufmann S, Stoner L, Faulkner J. The effectiveness of a high-intensity games intervention on improving indices of health in young children. *J Sports Sci*. 2016;34(3):190-8. doi: 10.1080/02640414.2015.1048521. Epub 2015 May 26. PubMed PMID: 26009003.
15. Barbieri D, Zaccagni L. Strength training for children and adolescents: benefits and risks. *Coll Antropol*. 2013 May;37 Suppl 2:219-25. Review. PubMed PMID: 23914510.
16. Faigenbaum AD. Youth Resistance Training: The Good, the Bad, and the Ugly-The Year That Was 2017. *Pediatr Exerc Sci*. 2018 Feb 1;30(1):19-24. doi:10.1123/pes.2017-0290. Epub 2018 Feb 9. PubMed PMID: 29424264.
17. Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(4):259–266.
18. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(2):127–133.
19. Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs*. 2013;38(1):48–59.

20. Kauhanen L, Järvelä L, Lähteenmäki PM, et al. Active video games to promote physical activity in children with cancer: a randomized clinical trial with follow-up. *BMC Pediatr*. 2014;14:94.
21. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):64–71.
22. van Dijk-Lokkart EM, Braam KI, van Dulmen-den Broeder E, et al. Effects of a combined physical and psychosocial intervention program for childhood cancer patients on quality of life and psychosocial functioning: results of the QLIM randomized clinical trial. *Psychooncology*. 2016;25(7):815–822.
23. Macedo TMFD, Oliveira KMC, Melo JBDC, et al. Inspiratory muscle training in patients with acute leukemia: preliminary results. *Rev Paul Pediatr*. 2010;28:352–358.
24. Hinds PS, Hockenberry M, Rai SN, et al. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *JPainSymptomManage*. 2007;33(6):686–697.
25. Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, et al. Three instruments to assess fatigue in children with cancer: the child, parent and staff perspectives. *JPainSymptomManage*. 2003;25(4):319–328.
26. Ruiz JR, Fleck SJ, Vingren JL, Ramírez M, Madero L, Fragala MS, Kraemer WJ, Lucia A. Preliminary findings of a 4-month intrahospital exercise training intervention on IGFs and IGF-BPs in children with leukemia. *J Strength Cond Res*. 2010 May;24(5):1292–7. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181b22ac5. PubMed PMID: 20224453.
27. Ladha AB, Courneya KS, Bell GJ, Field CJ, Grundy P. Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Oct;28(10):671–7. PubMed PMID: 17023828.
28. Zucchetti G, Rossi F, Chamorro Vina C, Bertorello N, Fagioli F. Exercise program for children and adolescents with leukemia and lymphoma during treatment: A comprehensive review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 May;65(5):e26924. doi: 10.1002/pbc.26924. Epub 2018 Jan 4. Review. PubMed PMID: 29314654.
29. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, Kimball TR, Knilans TK, Nixon PA, Rhodes J, Yetman AT; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006 Apr 18;113(15):1905–20. Epub 2006 Mar 27. PubMed PMID: 16567564.
30. Sleep quality and sleep hygiene behaviors of adolescents during chemotherapy. *Walker AJ, Johnson KP, Miaskowski C, Lee KA, Gedaly-Duff VJ Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15; 6(5):439–44
31. Committee on Fitness Measures and Health Outcomes in Youth; Food and Nutrition Board; Institute of Medicine; Pate R, Oria M, Pillsbury L, editors. Washington (DC): [National Academies Press \(US\)](#); 2012 Dec 10.
32. Wurz A, Chamorro-Vina C, Guilcher GM, Schulte F, Culos-Reed SN. The feasibility and benefits of a 12-week yoga intervention for pediatric cancer out-patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct;61(10):1828–34. doi: 10.1002/pbc.25096. Epub 2014 Jun 17. PubMed PMID: 24938424.
33. Geyer R, Lyons A, Amazeen L, Alishio L, Cooks L. Feasibility study: the effect of therapeutic yoga on quality of life in children hospitalized with cancer. *Pediatr Phys Ther*. 2011 Winter;23(4):375–9. doi: 10.1097/PEP.0b013e318235628c. PubMed PMID: 22090079.
34. Hooke MC, Gilchrist L, Foster L, Langevin M, Lee J. Yoga for Children and Adolescents After Completing Cancer Treatment. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2016 Jan-Feb;33(1):64–73. doi: 10.1177/1043454214563936. Epub 2015 Feb 2. PubMed PMID: 25643973.
35. Chamorro-Viña C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, González Vicent M, Madero L, Pérez M, Fleck SJ, Pérez A, Ramírez M, Lucía A. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Jun;42(6):1045–53. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181c4dac1. PubMed PMID: 19997035.
36. Thomas, J. R., J. K. Nelson, and S. J. Silverman. *Research Methods in Physical Activity*, 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2005, pp. 335–343.
37. Cooper Institute. *Fitnessgram & Activitygram test administration manual*. 4th edition. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 2010.

38. Ruiz JR, Castro-Piñero J, España-Romero V, Artero EG, Ortega FB, Cuenca MM, Jimenez-Pavon D, Chillon P, Girela-Rejon MJ, Mora J, Gutierrez A, Suni J, Sjoström M, Castillo MJ. Field-based fitness assessment in young people: The ALPHA health-related fitness test battery for children and adolescents. *British Journal of Sports Medicine*. 2011;45(6):518–524.
39. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, Maroto-Sánchez B, Aznar S, González-Gross M; EXERNET Study Group. Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 26;31 Suppl 3:237-44. doi:10.3305/nh.2015.31.sup3.8771. Review. PubMed PMID: 25719791.
40. Buss LA, Dachs GU. The Role of Exercise and Hyperlipidaemia in Breast Cancer Progression. *Exerc Immunol Rev*. 2018;24:10-25. PubMed PMID: 29461968.
41. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo O (2017) High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Prog Cardiovasc Dis* 60(1):67–77. <http://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.006>
42. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, et al. The impact of high intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45:679–692.
43. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014 Aug;48(16):1227-34. doi: 10.1136/bjsports-2013-092576. Epub 2013 Oct 21. Review. PubMed PMID: 24144531.
44. Devin JL, Sax AT, Hughes GI, Jenkins DG, Aitken JF, Chambers SK, Dunn JC, Bolam KA, Skinner TL. The influence of high-intensity compared with moderate-intensity exercise training on cardiorespiratory fitness and body composition in colorectal cancer survivors: a randomised controlled trial. *J Cancer Surviv*. 2016 Jun;10(3):467-79. doi: 10.1007/s11764-015-0490-7. Epub 2015 Oct 19. PubMed PMID: 26482384.
45. Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, Yang PC, Wu YT. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3169-77. doi: 10.1007/s00520-012-1452-5. Epub 2012 Apr 14. PubMed PMID: 22526147.
46. Midtgaard J, Christensen JF, Tolver A, Jones LW, Uth J, Rasmussen B, Tang L, Adamsen L, Rørth M. Efficacy of multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2267-73. doi: 10.1093/annonc/mdt185. Epub 2013 May 23. PubMed PMID: 23704198; PubMed Central PMCID: PMC3755327.
47. Edvardsen E, Skjøsberg OH, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):244-50. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205944. Epub 2014 Oct 16. PubMed PMID: 25323620.
48. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, Baadsgaard MT, Vistisen K, Midtgaard J, Christiansen B, Stage M, Kronborg MT, Rørth M. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Oct 13;339:b3410. doi: 10.1136/bmj.b3410. PubMed PMID: 19826172; PubMed Central PMCID: PMC2762035.
49. Toohey K, Pampa KL, Arnold A, Cooke J, Yip D, Craft PS, Semple S. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ*. 2016 Oct 20;4:e2613. eCollection 2016. PubMed PMID: 27781180; PubMed Central PMCID: PMC5075690.
50. Eddolls WTB, McNarry MA, Stratton G, Winn CON, Mackintosh KA. High-Intensity Interval Training Interventions in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Sports Med*. 2017 Nov;47(11):2363-2374. doi: 10.1007/s40279-017-0753-8. Review. PubMed PMID: 28643209; PubMed Central PMCID: PMC5633633.
51. García-Hermoso A, Cerrillo-Urbina AJ, Herrera-Valenzuela T, Cristi-Montero C, Saavedra JM, Martínez-Vizcaíno V. Is high-intensity interval training more effective on improving cardiometabolic risk and aerobic capacity than other forms of exercise in overweight and obese youth? A meta-analysis. *Obes Rev*. 2016 Jun;17(6):531-40. doi: 10.1111/obr.12395. Epub 2016 Mar 7. Review. PubMed PMID: 26948135.
52. Cooper SB, Dring KJ, Nevill ME. High-Intensity Intermittent Exercise: Effect on Young People's Cardiometabolic Health and Cognition. *Curr Sports Med Rep*. 2016 Jul-Aug;15(4):245-51. doi: 10.1249/JSR.0000000000000273. Review. PubMed PMID: 27399821.

53. Devin JL, Sax AT, Hughes GI, Jenkins DG, Aitken JF, Chambers SK, Dunn JC, Bolam KA, Skinner TL. The influence of high-intensity compared with moderate-intensity exercise training on cardiorespiratory fitness and body composition in colorectal cancer survivors: a randomised controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2016 Jun;10(3):467-79. doi: 10.1007/s11764-015-0490-7. Epub 2015 Oct 19. PubMed PMID: 26482384.
54. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Stickland MK, Fairey AS, North S, Szczotka A, Courneya KS. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer.* 2017 Oct 15;123(20):4057-4065. doi: 10.1002/cncr.30859. Epub 2017 Jul 14. PubMed PMID: 28708930.
55. Wahl P, Hägele M, Zinner C, Bloch W, Mester J. [High intensity training (HIT) for the improvement of endurance capacity of recreationally active people and in prevention & rehabilitation]. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec;160(23-24):627-36. doi: 10.1007/s10354-010-0857-3. Review. German. PubMed PMID: 21221914.
56. Lee K, Kang I, Mortimer JE, Sattler F, Mack WJ, Fitzsimons LA, Salem G, Dieli-Conwright CM. Effects of high-intensity interval training on vascular function in breast cancer survivors undergoing anthracycline chemotherapy: design of a pilot study. *BMJ Open.* 2018 Jun 30;8(6):e022622. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022622. PubMed PMID: 29961039.
57. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond).* 2009 Nov 23;118(5):315-32. doi: 10.1042/CS20090399. Review. PubMed PMID: 19922415; PubMed Central PMCID: PMC2782313.
58. Kampshoff CS, Chinapaw MJ, Brug J, Twisk JW, Schep G, Nijziel MR, van Mechelen W, Buffart LM. Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC Med.* 2015 Oct 29;13:275. doi: 10.1186/s12916-015-0513-2. PubMed PMID: 26515383; PubMed Central PMCID: PMC4625937.
59. Licker M, Karenovics W, Diaper J, Frésard I, Triponez F, Ellenberger C, Schorer R, Kayser B, Bridevaux PO. Short-Term Preoperative High-Intensity Interval Training in Patients Awaiting Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb;12(2):323-333. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.125. Epub 2016 Oct 19. PubMed PMID: 27771425.
60. Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:795602. doi: 10.1155/2015/795602. Epub 2015 Sep 29. Review. PubMed PMID: 26491536; PubMed Central PMCID: PMC4602327.
61. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, Davies MJ. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Nov;16(11):942-61. doi: 10.1111/obr.12317. Review. PubMed PMID: 26481101.
62. Rustler V, Hagerty M, Daeggelmann J, Marjerrison S, Bloch W, Baumann FT. Exercise interventions for patients with pediatric cancer during inpatient acute care: A systematic review of literature. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Nov;64(11). doi: 10.1002/pbc.26567. Epub 2017 Apr 19. Review. PubMed PMID: 28423225.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5. Ερωτηματολόγια**

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ CDI (Τροποποιημένο)

Σε παρακαλώ διάλεξε σε κάθε ερώτηση τη φράση που περιγράφει καλύτερα την ψυχική σου κατάσταση τον τελευταίο μήνα. Βάλε ένα + μέσα στο κουτάκι ☐ δίπλα από την απάντησή σου.

|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ερώτηση 1</p> <p><input type="checkbox"/> Καμιά φορά αισθάνομαι λυπημένος/η</p> <p><input type="checkbox"/> Αισθάνομαι συχνά λυπημένος</p> <p><input type="checkbox"/> Είμαι συνέχεια λυπημένος</p>                                                        | <p>Ερώτηση 8</p> <p><input type="checkbox"/> Νομίζω πάντα ότι φταίω εγώ όταν κάτι πάει στραβά</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά νομίζω ότι φταίω εγώ όταν κάτι πάει στραβά</p> <p><input type="checkbox"/> Όταν κάτι πάει στραβά συνήθως δεν φταίω εγώ</p> |
| <p>Ερώτηση 2</p> <p><input type="checkbox"/> Τίποτε δεν θα πάει ποτέ καλά για μένα</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν είμαι σίγουρος/η αν τα πράγματα θα πάνε καλά για μένα</p> <p><input type="checkbox"/> Νομίζω ότι τα πράγματα θα πάνε καλά για μένα</p> | <p>Ερώτηση 9</p> <p><input type="checkbox"/> Συνήθως σκέφτομαι ότι η ζωή αξίζει πολύ</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν είμαι σίγουρος/η ότι η ζωή αξίζει πολύ</p> <p><input type="checkbox"/> Σπάνια σκέφτομαι ότι η ζωή αξίζει πολύ</p>                     |
| <p>Ερώτηση 3</p> <p><input type="checkbox"/> Κάνω τα περισσότερα πράγματα σωστά</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά κάνω πράγματα λάθος</p> <p><input type="checkbox"/> Τα κάνω όλα λάθος</p>                                                               | <p>Ερώτηση 10</p> <p><input type="checkbox"/> Κάθε μέρα θέλω να κλαίω</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά θέλω να κλαίω</p> <p><input type="checkbox"/> Πού και πού θέλω να κλαίω</p>                                                                        |
| <p>Ερώτηση 4</p> <p><input type="checkbox"/> Διασκεδάζω με πολλά πράγματα</p> <p><input type="checkbox"/> Καμιά φορά διασκεδάζω με τα πράγματα που κάνω</p> <p><input type="checkbox"/> Τίποτα από όσα κάνω δεν με διασκεδάζει</p>                            | <p>Ερώτηση 11</p> <p><input type="checkbox"/> Με ανησυχούν συνέχεια διάφορα πράγματα</p> <p><input type="checkbox"/> Ανησυχώ συχνά για διάφορα πράγματα</p> <p><input type="checkbox"/> Πού και πού ανησυχώ για διάφορα πράγματα</p>                           |
| <p>Ερώτηση 5</p> <p><input type="checkbox"/> Νιώθω πάντοτε ότι είμαι κακός/ιά</p> <p><input type="checkbox"/> Νιώθω συχνά ότι είμαι κακός/ιά</p> <p><input type="checkbox"/> Σπάνια νιώθω ότι είμαι κακός/ιά</p>                                              | <p>Ερώτηση 12</p> <p><input type="checkbox"/> Μου αρέσει να βρίσκομαι με άλλους ανθρώπους</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά δεν μου αρέσει να βρίσκομαι με άλλους ανθρώπους</p> <p><input type="checkbox"/> Ποτέ δεν θέλω να είμαι με άλλους ανθρώπους</p> |
| <p>Ερώτηση 6</p> <p><input type="checkbox"/> Πού και πού νομίζω ότι κάτι κακό μου συμβαίνει</p> <p><input type="checkbox"/> Ανησυχώ ότι κάτι κακό θα μου συμβεί</p> <p><input type="checkbox"/> Είμαι σίγουρος/η ότι κάτι κακό θα μου συμβεί</p>              | <p>Ερώτηση 13</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν μπορώ να αποφασίσω για τίποτα</p> <p><input type="checkbox"/> Δυσκολεύομαι να αποφασίζω</p> <p><input type="checkbox"/> Είμαι αποφασιστικός/ή</p>                                                            |
| <p>Ερώτηση 7</p> <p><input type="checkbox"/> Μισώ τον εαυτό μου</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν μου αρέσει ο εαυτός μου</p> <p><input type="checkbox"/> Μου αρέσει ο εαυτός μου</p>                                                                       | <p>Ερώτηση 14</p> <p><input type="checkbox"/> Η εμφάνισή μου είναι καλή</p> <p><input type="checkbox"/> Πολλά πράγματα στην εμφάνισή μου δεν μου αρέσουν</p> <p><input type="checkbox"/> Η εμφάνισή μου είναι απαίσια</p>                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ερώτηση 15</p> <p><input type="checkbox"/> Πρέπει να πιέζομαι συνέχεια για να μελετήσω για το σχολείο</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά πρέπει να πιεστώ για να μελετήσω για το σχολείο</p> <p><input type="checkbox"/> Η μελέτη για το σχολείο δεν είναι πρόβλημα</p> | <p>Ερώτηση 21</p> <p><input type="checkbox"/> Ποτέ δεν διασκεδάζω στο σχολείο</p> <p><input type="checkbox"/> Καμιά φορά διασκεδάζω στο σχολείο</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά διασκεδάζω στο σχολείο</p>                                                          |
| <p>Ερώτηση 16</p> <p><input type="checkbox"/> Κάθε βράδυ δυσκολεύομαι να κοιμηθώ</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά δυσκολεύομαι να κοιμηθώ</p> <p><input type="checkbox"/> Κοιμάμαι αρκετά καλά</p>                                                                       | <p>Ερώτηση 22</p> <p><input type="checkbox"/> Έχω πολλούς φίλους</p> <p><input type="checkbox"/> Έχω μερικούς φίλους, αλλά θα ήθελα να έχω πιο πολλούς</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν έχω κανένα φίλο</p>                                                            |
| <p>Ερώτηση 17</p> <p><input type="checkbox"/> Καμιά φορά αισθάνομαι κουρασμένος/η</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά νιώθω κουρασμένος/η</p> <p><input type="checkbox"/> Συνέχεια αισθάνομαι κουρασμένος</p>                                                               | <p>Ερώτηση 23</p> <p><input type="checkbox"/> Πάω καλά στα μαθήματά μου</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν είμαι τόσο καλός/ή με τα μαθήματα όπως πιο παλιά</p> <p><input type="checkbox"/> Τα πάω πολύ άσχημα σε μαθήματα που ήμουν καλός/ή</p>                         |
| <p>Ερώτηση 18</p> <p><input type="checkbox"/> Τις περισσότερες μέρες δεν πεινάω</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά δεν θέλω να φάω</p> <p><input type="checkbox"/> Συνήθως τρώω καλά</p>                                                                                   | <p>Ερώτηση 24</p> <p><input type="checkbox"/> Ποτέ δεν είμαι τόσο καλός/ή όσο τα άλλα παιδιά</p> <p><input type="checkbox"/> Αν το θελήσω, μπορεί να είμαι τόσο καλός/ή όσο τα άλλα παιδιά</p> <p><input type="checkbox"/> Είμαι καλός/ή όσο είναι και τα άλλα παιδιά</p> |
| <p>Ερώτηση 19</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν ανησυχώ για πόνους στο σώμα μου</p> <p><input type="checkbox"/> Ανησυχώ συχνά για πόνους στο σώμα μου</p> <p><input type="checkbox"/> Πάντα ανησυχώ για πόνους στο σώμα μου</p>                                             | <p>Ερώτηση 25</p> <p><input type="checkbox"/> Κανένας δεν με αγαπάει πραγματικά</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν είμαι σίγουρος/η αν κάποιος με αγαπάει</p> <p><input type="checkbox"/> Είμαι σίγουρος/η ότι μερικοί με αγαπούν</p>                                    |
| <p>Ερώτηση 20</p> <p><input type="checkbox"/> Δεν αισθάνομαι μόνος/η</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά αισθάνομαι μόνος/η</p> <p><input type="checkbox"/> Συνέχεια αισθάνομαι μόνος/η</p>                                                                                 | <p>Ερώτηση 26</p> <p><input type="checkbox"/> Συνήθως κάνω ότι μου λένε</p> <p><input type="checkbox"/> Συχνά κάνω ότι μου λένε</p> <p><input type="checkbox"/> Ποτέ δεν κάνω αυτό που μου λένε</p>                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Ερώτηση 27</p> <p><input type="checkbox"/> Τα πάω καλά με τους άλλους</p> <p><input type="checkbox"/> Καυγαδίζω συχνά</p> <p><input type="checkbox"/> Μου φαίνεται ότι συνέχεια τσακώνομαι</p>                                                                         |



## ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΓΧΟΥΣ HAMILTON

|                                                                                                                                                                                                                                                                             | Καθόλου | Ηπια | Μέτρια | Σοβαρά | Πολύ Σοβαρά |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|--------|--------|-------------|
| <b>1. ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΘΕΣΗ:</b><br>Ανησυχία, Εγρήγορση, Αναμονή του χειρότερου, ευερεθιστότητα.                                                                                                                                                                                  | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>2. ΕΝΤΑΣΗ :</b><br>Αίσθημα έντασης, εύκολη κόπωση, αδυναμία χαλάρωσης, τρομαγμένες αντιδράσεις, εύκολο κλάμμα, τρόμος, αίσθημα ανησυχίας.                                                                                                                                | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>3. ΦΟΒΙΕΣ :</b><br>για σκοτάδι, ξένους, μεγάλα ζώα, κίνηση στους δρόμους, πλήθος, να μένει μόνος.                                                                                                                                                                        | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>4. ΑΥΠΝΙΑ :</b><br>Δυσκολία επέλευσης ύπνου, διακοπτόμενος ύπνος, αίσθημα κόπωσης μετά την αφύπνιση, όνειρα εφιάλτες, νυχτερινοί τρόμοι.                                                                                                                                 | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>5. ΓΝΩΣΙΑΚΑ :</b><br>Δυσκολία συγκέντρωσης, διαταραχές της μνήμης.                                                                                                                                                                                                       | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>6. ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ :</b><br>Απώλεια ενδιαφερόντων, έλλειψη ικανοποίησης από τα χόμπυ, κατάθλιψη, πολύ πρωινή αφύπνιση, διακύμανση διάθεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας.                                                                                             | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>7. ΓΕΝΙΚΑ ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ (ΜΥΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ) :</b><br>Μυικοί πόνοι, πιασίματα, δυσκαμψία, μυοκλονίες, μυόσπασμοι, τρίζιμο δοντιών, αστάθεια φωνής.                                                                                                                      | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>8. ΓΕΝΙΚΑ ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ (ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑΚΑ) :</b><br>Εμβοές, θόλωση της όρασης, ψυχρές-θερμές εξάψεις, αίσθημα αδυναμίας, μουδιάσματα.                                                                                                                                  | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>9. ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ :</b><br>Ταχυκαρδία, αίσθημα προκάρδιων παλμών, θωρακικό άλγος, παλλόμενη σφύξη αγγείων, αίσθημα λιποθυμίας, αρρυθμία.                                                                                                                      | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>10. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ :</b><br>Αίσθημα πίεσης ή σύσφιξης στο θώρακα, αίσθημα πνιγμού, αναστεναγμοί, δύσπνοια.                                                                                                                                                      | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>11. ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ :</b><br>Δυσκαταποσία, ερυγές, δυσπεψία, πόνος πριν και μετά το γεύμα, αίσθημα καύσου, αίσθημα πληρότητας, ναυτία, έμετος, αίσθημα βύθισης, «κινητικότητα» των σπλάγχχνων, βορβορυγμοί, χαλάρωση της κύστης, απώλεια βάρους, δυσκοιλιότητα. | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>12. ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ :</b><br>Συχνουρία ή έπειξη προς ούρηση, αμηνόρροια, μηνόρραγια, ψυχρότητα, πρόωρη εκσπερμάτωση, απώλεια της γενετήσιας επιθυμίας, ανικανότητα.                                                                                             | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |
| <b>13. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ</b>                                                                                                                                                                                                                                       | 0       | 1    | 2      | 3      | 4           |

**Ν.Σ. :**

Ξηροστομία, εξάψεις, ωχρότητα, τάση για εφίδρωση,  
ίλιγγος, κεφαλαλγία τάσης, ανόρθωση τριχών.

**14. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗ**

**0**

**1**

**2**

**3**

**4**

**ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ :**

Ένταση, αδυναμία χαλάρωσης, ανήσυχη κίνηση των  
χεριών, σφίξιμο των χεριών, τράβηγμα δακτύλων, τίκς,  
βηματισμοί, τρόμος χεριών, συνοφρύωση, πρόσωπο  
σε ένταση, αυξημένος μυϊκός τόνος, αναστεναγμός,  
ωχρότητα προσώπου.

**Συνολική βαθμολογία : \_\_\_\_\_**

## ***Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM – A)***

### **References**

Hamilton M, “Diagnosis and Rating of Anxiety”, *Studies of Anxiety*, Lader MH, ed, *Brit J Psychiatry Spec Publication*, 1969, 3:76-9,  
Hamilton M, “Hamilton Anxiety scale”, *ECDEU Assessment for Psychopharmacology*, Guy W, ed, Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976, 193-8,  
Danish University Antidepressant Group, “Citalopram: Clinical Effects Profile in Comparison with Clomipramine. A Controlled Multicenter Study. Danish University Antidepressant Group”, *Psychopharmacology*, 1986, 90(1):131-8,  
Hamilton M, “The Assessment of Anxiety States by Rating”, *Br J Med Psychol*, 1959, 32:50-5.

### **Copyright**

ECDEU version – not applicable



## EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Ενδιαφερόμαστε για ορισμένες πληροφορίες που αφορούν εσάς και την υγεία σας. Παρακαλούμε απαντήστε εσείς προσωπικά σε όλες τις ερωτήσεις, σημειώνοντας μέσα σε ένα κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα. Δεν υπάρχουν «σωστές» και «λάθος» απαντήσεις. Οι πληροφορίες που θα δώσετε θα παραμείνουν αυστηρώς εμπιστευτικές.

Παρακαλούμε βάλτε τα αρχικά του ονόματός σας:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Τη χρονολογία γεννήσεως (ημέρα, μήνα, έτος):

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Τη σημερινή ημερομηνία (ημέρα, μήνα, έτος):

|    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 31 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

|                                                                                                                         | Καθόλου | Λίγο | Αρκετά | Πολύ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|--------|------|
| 1. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε κοπιαστικές εργασίες, όπως όταν κουβαλάτε μια βαριά τσάντα με ψώνια ή μια βαλίτσα; | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 2. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μεγάλο</u> περίπατο;                                                        | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 3. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μικρό</u> περίπατο έξω από το σπίτι;                                        | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 4. Χρειάζεται να μένετε στο κρεβάτι ή σε μια καρέκλα κατά τη διάρκεια της ημέρας;                                       | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 5. Χρειάζεστε βοήθεια όταν τρώτε, ντύνεστε, πλένεστε ή όταν πηγαίνετε στην τουαλέτα;                                    | 1       | 2    | 3      | 4    |
| <b>Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:</b>                                                                       |         |      |        |      |
| 6. Περιοριστήκατε στην εργασία σας ή σε άλλες καθημερινές ασχολίες σας;                                                 | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 7. Περιοριστήκατε στις ερασιτεχνικές σας ασχολίες ή σε άλλες δραστηριότητες του ελεύθερού σας χρόνου;                   | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 8. Λαχανιάσατε;                                                                                                         | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 9. Πονέσατε;                                                                                                            | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 10. Είχατε ανάγκη από ξεκούραση;                                                                                        | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 11. Είχατε αϋπνίες;                                                                                                     | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 12. Αισθανθήκατε αδυναμία;                                                                                              | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 13. Είχατε ανορεξία;                                                                                                    | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 14. Είχατε τάση για εμετό;                                                                                              | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 15. Κάνατε εμετό;                                                                                                       | 1       | 2    | 3      | 4    |
| 16. Είχατε δυσκοιλιότητα;                                                                                               | 1       | 2    | 3      | 4    |

Παρακαλείστε να συνεχίσετε στην επόμενη σελίδα

| <b>Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:</b>                                                                                         | <b>Καθόλου</b> | <b>Λίγο</b> | <b>Αρκετά</b> | <b>Πολύ</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| 17. Είχατε διάρροια;                                                                                                                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 18. Αισθανόσασταν κουρασμένος/η;                                                                                                          | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 19. Αισθανόσασταν πόνο κατά τη διάρκεια των καθημερινών σας ασχολιών;                                                                     | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 20. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διάφορα πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να παρακολουθήσετε τηλεόραση;                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 21. Αισθανόσασταν υπερένταση;                                                                                                             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 22. Αισθανόσασταν στεναχώρια;                                                                                                             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 23. Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;                                                                                                            | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 24. Αισθανόσασταν κατάθλιψη;                                                                                                              | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 25. Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;                                                                                        | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 26. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την <u>οικογενειακή σας</u> ζωή;                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 27. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις <u>κοινωνικές σας</u> εκδηλώσεις (κοινωνική ζωή); | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 28. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, σας προξένησαν οικονομικές δυσκολίες;                           | 1              | 2           | 3             | 4           |

**Για τις επόμενες ερωτήσεις παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα από το 1 έως το 7**

29. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την υγεία σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1            2            3            4            5            6            7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

30. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την ποιότητα ζωής σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1            2            3            4            5            6            7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

# ΚΛΙΜΑΚΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ:

## Fatigue Assessment Scale (FAS)

Οι επόμενες δεκα προτάσεις αναφέρονται στο πώς αισθάνεστε συνήθως. Για κάθε πρόταση μπορείτε να διαλέξετε μια από τις πέντε κατηγορίες απαντήσεων, από το Ποτέ μέχρι το Πάντα. Παρακαλείστε να κυκλώσετε την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει. Παρακαλείστε να απαντήσετε σε όλες τις ερωτήσεις, ακόμα και αν δεν έχετε τώρα συμπτώματα.

1. Ποτέ
2. μερικές φορές (μια φορά τον μήνα ή λιγότερο)
3. συχνά (μερικές φορές τον μήνα)
4. αρκετά συχνά (εβδομαδιαία)
5. πάντα (καθημερινά).

|                                                               | Ποτέ | Μερικές φορές | Συχνά | Αρκετά συχνά | Πάντα |
|---------------------------------------------------------------|------|---------------|-------|--------------|-------|
| 1. Αισθάνομαι κούραση                                         |      |               |       |              |       |
| 2. Κουράζομαι γρήγορα                                         |      |               |       |              |       |
| 3. Νομίζω πως κάνω λίγα πράγματα κατά την διάρκεια της ημέρας |      |               |       |              |       |
| 4. Έχω αρκετή ενέργεια για καθημερινές δραστηριότητες         |      |               |       |              |       |
| 5. Αισθάνομαι σωματικά εξαντλημένος/η                         |      |               |       |              |       |
| 6. Έχω πρόβλημα να ξεκινήσω να κάνω πράγματα                  |      |               |       |              |       |
| 7. Έχω πρόβλημα στο να σκέφτομαι καθαρά                       |      |               |       |              |       |
| 8. Δεν έχω διάθεση να κάνω τίποτα                             |      |               |       |              |       |
| 9. Δεν έχω διάθεση να κάνω τίποτα                             |      |               |       |              |       |
| 10. Όταν κάνω κάτι, μπορώ να συγκεντρωθώ αρκετά καλά σε αυτό  |      |               |       |              |       |

### Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. Eur Respir J 2012; 40: 255–263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441750>
2. Kleijn WPE, De Vries J, Wijnen PAHM, Drent M. Minimal (clinically) important differences for the Fatigue Assessment Scale in sarcoidosis. Respir Med 2011; 105: 1388-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700440>
3. De Vries, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). Br J Health Psychol 2004; 9: 279-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15296678>





## FITNESSGRAM Performance Standards<sup>1</sup>

For each test area, the *FITNESSGRAM* uses the Healthy Fitness Zone (HFZ) to evaluate fitness performance. For Aerobic Capacity and Body Composition, the *FITNESSGRAM* also provides Very Lean and Needs Improvement–Health Risk (NI–HR) standards to evaluate fitness performance. The performance goal for all test areas is the HFZ. These zones represent minimum levels of fitness that offer protection against the diseases that result from sedentary living.

### Females

| Age | Aerobic Capacity                                                                                                                                                                   |             |        | Body Composition <sup>3</sup>                                                |        |             |           |                  |        |             |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-----------|------------------|--------|-------------|-----------|
|     | One-Mile Run/20m PACER/Walk Test<br>VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) <sup>2</sup>                                                                                                   |             |        | Skinfold Measurements/<br>Bioelectric Impedance Analyzer<br>Percent Body Fat |        |             |           | Body Mass Index  |        |             |           |
|     | NI – Health Risk                                                                                                                                                                   | NI          | HFZ    | NI – Health Risk                                                             | NI     | HFZ         | Very Lean | NI – Health Risk | NI     | HFZ         | Very Lean |
| 5   | VO <sub>2</sub> max standards not available for students ages 5 through 9 <sup>4</sup> . <b>For Walk Test only, standards also not available for students ages 10, 11, and 12.</b> |             |        | ≥ 28.4                                                                       | ≥ 20.9 | 20.8 – 9.8  | ≤ 9.7     | ≥ 17.3           | ≥ 16.8 | 16.7 – 13.6 | ≤ 13.5    |
| 6   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 28.4                                                                       | ≥ 20.9 | 20.8 – 9.9  | ≤ 9.8     | ≥ 17.7           | ≥ 17.1 | 17.0 – 13.5 | ≤ 13.4    |
| 7   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 28.4                                                                       | ≥ 20.9 | 20.8 – 10.1 | ≤ 10.0    | ≥ 18.3           | ≥ 17.6 | 17.5 – 13.5 | ≤ 13.4    |
| 8   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 28.4                                                                       | ≥ 20.9 | 20.8 – 10.5 | ≤ 10.4    | ≥ 19.1           | ≥ 18.3 | 18.2 – 13.6 | ≤ 13.5    |
| 9   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 30.8                                                                       | ≥ 22.7 | 22.6 – 11.0 | ≤ 10.9    | ≥ 20.0           | ≥ 19.0 | 18.9 – 13.8 | ≤ 13.7    |
| 10  | ≤ 37.3                                                                                                                                                                             | 37.4 – 40.1 | ≥ 40.2 | ≥ 33.0                                                                       | ≥ 24.4 | 24.3 – 11.6 | ≤ 11.5    | ≥ 21.0           | ≥ 19.6 | 19.5 – 14.1 | ≤ 14.0    |
| 11  | ≤ 37.3                                                                                                                                                                             | 37.4 – 40.1 | ≥ 40.2 | ≥ 34.5                                                                       | ≥ 25.8 | 25.7 – 12.2 | ≤ 12.1    | ≥ 21.9           | ≥ 20.5 | 20.4 – 14.5 | ≤ 14.4    |
| 12  | ≤ 37.0                                                                                                                                                                             | 37.1 – 40.0 | ≥ 40.1 | ≥ 35.5                                                                       | ≥ 26.8 | 26.7 – 12.7 | ≤ 12.6    | ≥ 22.9           | ≥ 21.3 | 21.2 – 14.9 | ≤ 14.8    |
| 13  | ≤ 36.6                                                                                                                                                                             | 36.7 – 39.6 | ≥ 39.7 | ≥ 36.3                                                                       | ≥ 27.8 | 27.7 – 13.4 | ≤ 13.3    | ≥ 23.8           | ≥ 22.1 | 22.0 – 15.4 | ≤ 15.3    |
| 14  | ≤ 36.3                                                                                                                                                                             | 36.4 – 39.3 | ≥ 39.4 | ≥ 36.8                                                                       | ≥ 28.6 | 28.5 – 14.0 | ≤ 13.9    | ≥ 24.6           | ≥ 22.9 | 22.8 – 15.9 | ≤ 15.8    |
| 15  | ≤ 36.0                                                                                                                                                                             | 36.1 – 39.0 | ≥ 39.1 | ≥ 37.1                                                                       | ≥ 29.2 | 29.1 – 14.6 | ≤ 14.5    | ≥ 25.4           | ≥ 23.6 | 23.5 – 16.4 | ≤ 16.3    |
| 16  | ≤ 35.8                                                                                                                                                                             | 35.9 – 38.8 | ≥ 38.9 | ≥ 37.4                                                                       | ≥ 29.8 | 29.7 – 15.3 | ≤ 15.2    | ≥ 26.1           | ≥ 24.2 | 24.1 – 16.9 | ≤ 16.8    |
| 17  | ≤ 35.7                                                                                                                                                                             | 35.8 – 38.7 | ≥ 38.8 | ≥ 37.9                                                                       | ≥ 30.5 | 30.4 – 15.9 | ≤ 15.8    | ≥ 26.7           | ≥ 24.7 | 24.6 – 17.3 | ≤ 17.2    |
| 17+ | ≤ 35.3                                                                                                                                                                             | 35.4 – 38.5 | ≥ 38.6 | ≥ 38.6                                                                       | ≥ 31.4 | 31.3 – 16.5 | ≤ 16.4    | ≥ 27.2           | ≥ 25.2 | 25.1 – 17.6 | ≤ 17.5    |

≥ The score is greater than or equal to the indicated value.

≤ The score is less than or equal to the indicated value.

<sup>1</sup> The *FITNESSGRAM* and Healthy Fitness Zones (HFZ) are registered trademarks of The Cooper Institute.

<sup>2</sup> VO<sub>2</sub>max reflects the maximum rate that oxygen can be taken up and utilized by the body during exercise. It is estimated by utilizing the student's height, weight, and other specific information, which is based on the test option (i.e., One-Mile Run, 20m PACER, or Walk Test) administered. The calculation procedures are found in the Reference Guide on the California Physical Fitness Test (PFT) Resources Web page at <http://www.pftdata.org/resources.aspx>.

<sup>3</sup> For Body Composition, the California Department of Education (CDE) considers a student who exceeds the HFZ as meeting the HFZ. Exceeding the HFZ means obtaining a score less than a number on the lower end or right side of the HFZ.

<sup>4</sup> Grade five students age 9 with time or laps reported have a VO<sub>2</sub>max calculated and are compared to the HFZ for students age 10. If a One-Mile Run time or PACER laps are reported for grade five students less than age 9, a VO<sub>2</sub>max will not be calculated, but the student will be reported in the HFZ.



## Females

|     | Abdominal Strength and Endurance          | Trunk Extensor Strength and Flexibility      | Upper Body Strength and Endurance             |                                                    |                                                    | Flexibility                                                           |                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Age | Curl-Up<br># completed<br>up to max of 75 | Trunk Lift<br># of inches<br>up to max of 12 | 90° Push-Up<br># completed<br>up to max of 75 | Modified Pull-Up<br># completed<br>up to max of 75 | Flexed-Arm Hang<br># of seconds<br>up to max of 90 | Back-Saver Sit & Reach <sup>5</sup><br># of inches<br>up to max of 12 | Shoulder Stretch                                                                      |
| 5   | ≥ 2                                       | 6 – 12                                       | ≥ 3                                           | ≥ 2                                                | ≥ 2                                                | 9                                                                     | Touching fingertips together behind the back on <b>both</b> the right and left sides. |
| 6   | ≥ 2                                       | 6 – 12                                       | ≥ 3                                           | ≥ 2                                                | ≥ 2                                                | 9                                                                     |                                                                                       |
| 7   | ≥ 4                                       | 6 – 12                                       | ≥ 4                                           | ≥ 3                                                | ≥ 3                                                | 9                                                                     |                                                                                       |
| 8   | ≥ 6                                       | 6 – 12                                       | ≥ 5                                           | ≥ 4                                                | ≥ 3                                                | 9                                                                     |                                                                                       |
| 9   | ≥ 9                                       | 6 – 12                                       | ≥ 6                                           | ≥ 4                                                | ≥ 4                                                | 9                                                                     |                                                                                       |
| 10  | ≥ 12                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 4                                                | 9                                                                     |                                                                                       |
| 11  | ≥ 15                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 6                                                | 10                                                                    |                                                                                       |
| 12  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 7                                                | 10                                                                    |                                                                                       |
| 13  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 8                                                | 10                                                                    |                                                                                       |
| 14  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 8                                                | 10                                                                    |                                                                                       |
| 15  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 8                                                | 12                                                                    |                                                                                       |
| 16  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 8                                                | 12                                                                    |                                                                                       |
| 17  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 8                                                | 12                                                                    |                                                                                       |
| 17+ | ≥ 18                                      | 9 – 12                                       | ≥ 7                                           | ≥ 4                                                | ≥ 8                                                | 12                                                                    |                                                                                       |

≥ The score is greater than or equal to the indicated value.

≤ The score is less than or equal to the indicated value.

<sup>5</sup> Student must reach the distance on both the right and left sides to achieve the HFZ.





# FITNESSGRAM Performance Standards<sup>1</sup>

For each test area, the *FITNESSGRAM* uses the Healthy Fitness Zone (HFZ) to evaluate fitness performance. For Aerobic Capacity and Body Composition, the *FITNESSGRAM* also provides Very Lean and Needs Improvement–Health Risk (NI–HR) standards to evaluate fitness performance. The performance goal for all test areas is the HFZ. These zones represent minimum levels of fitness that offer protection against the diseases that result from sedentary living.

## Males

| Age | Aerobic Capacity                                                                                                                                                                   |             |        | Body Composition <sup>3</sup>                                                |        |            |           |                  |        |             |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|-----------|------------------|--------|-------------|-----------|
|     | One-Mile Run/20m PACER/Walk Test<br>VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) <sup>2</sup>                                                                                                   |             |        | Skinfold Measurements/<br>Bioelectric Impedance Analyzer<br>Percent Body Fat |        |            |           | Body Mass Index  |        |             |           |
|     | NI – Health Risk                                                                                                                                                                   | NI          | HFZ    | NI – Health Risk                                                             | NI     | HFZ        | Very Lean | NI – Health Risk | NI     | HFZ         | Very Lean |
| 5   | VO <sub>2</sub> max standards not available for students ages 5 through 9 <sup>4</sup> . <b>For Walk Test only, standards also not available for students ages 10, 11, and 12.</b> |             |        | ≥ 27.0                                                                       | ≥ 18.9 | 18.8 – 8.9 | ≤ 8.8     | ≥ 17.5           | ≥ 16.8 | 16.7 – 13.9 | ≤ 13.8    |
| 6   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 27.0                                                                       | ≥ 18.9 | 18.8 – 8.5 | ≤ 8.4     | ≥ 17.8           | ≥ 17.0 | 16.9 – 13.8 | ≤ 13.7    |
| 7   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 27.0                                                                       | ≥ 18.9 | 18.8 – 8.3 | ≤ 8.2     | ≥ 18.3           | ≥ 17.4 | 17.3 – 13.8 | ≤ 13.7    |
| 8   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 27.0                                                                       | ≥ 18.9 | 18.8 – 8.4 | ≤ 8.3     | ≥ 19.0           | ≥ 17.9 | 17.8 – 13.9 | ≤ 13.8    |
| 9   |                                                                                                                                                                                    |             |        | ≥ 30.1                                                                       | ≥ 20.7 | 20.6 – 8.7 | ≤ 8.6     | ≥ 19.9           | ≥ 18.6 | 18.5 – 14.1 | ≤ 14.0    |
| 10  | ≤ 37.3                                                                                                                                                                             | 37.4 – 40.1 | ≥ 40.2 | ≥ 33.2                                                                       | ≥ 22.5 | 22.4 – 8.9 | ≤ 8.8     | ≥ 20.8           | ≥ 19.0 | 18.9 – 14.3 | ≤ 14.2    |
| 11  | ≤ 37.3                                                                                                                                                                             | 37.4 – 40.1 | ≥ 40.2 | ≥ 35.4                                                                       | ≥ 23.7 | 23.6 – 8.8 | ≤ 8.7     | ≥ 21.8           | ≥ 19.8 | 19.7 – 14.6 | ≤ 14.5    |
| 12  | ≤ 37.6                                                                                                                                                                             | 37.7 – 40.2 | ≥ 40.3 | ≥ 35.9                                                                       | ≥ 23.7 | 23.6 – 8.4 | ≤ 8.3     | ≥ 22.7           | ≥ 20.6 | 20.5 – 15.1 | ≤ 15.0    |
| 13  | ≤ 38.6                                                                                                                                                                             | 38.7 – 41.0 | ≥ 41.1 | ≥ 35.0                                                                       | ≥ 22.9 | 22.8 – 7.8 | ≤ 7.7     | ≥ 23.6           | ≥ 21.4 | 21.3 – 15.5 | ≤ 15.4    |
| 14  | ≤ 39.6                                                                                                                                                                             | 39.7 – 42.4 | ≥ 42.5 | ≥ 33.2                                                                       | ≥ 21.4 | 21.3 – 7.1 | ≤ 7.0     | ≥ 24.5           | ≥ 22.2 | 22.1 – 16.1 | ≤ 16.0    |
| 15  | ≤ 40.6                                                                                                                                                                             | 40.7 – 43.5 | ≥ 43.6 | ≥ 31.5                                                                       | ≥ 20.2 | 20.1 – 6.6 | ≤ 6.5     | ≥ 25.3           | ≥ 23.0 | 22.9 – 16.6 | ≤ 16.5    |
| 16  | ≤ 41.0                                                                                                                                                                             | 41.1 – 44.0 | ≥ 44.1 | ≥ 31.6                                                                       | ≥ 20.2 | 20.1 – 6.5 | ≤ 6.4     | ≥ 26.0           | ≥ 23.8 | 23.7 – 17.2 | ≤ 17.1    |
| 17  | ≤ 41.2                                                                                                                                                                             | 41.3 – 44.1 | ≥ 44.2 | ≥ 33.0                                                                       | ≥ 21.0 | 20.9 – 6.7 | ≤ 6.6     | ≥ 26.7           | ≥ 24.5 | 24.4 – 17.8 | ≤ 17.7    |
| 17+ | ≤ 41.2                                                                                                                                                                             | 41.3 – 44.2 | ≥ 44.3 | ≥ 35.1                                                                       | ≥ 22.3 | 22.2 – 7.0 | ≤ 6.9     | ≥ 27.5           | ≥ 25.2 | 25.1 – 18.3 | ≤ 18.2    |

≥ The score is greater than or equal to the indicated value.

≤ The score is less than or equal to the indicated value.

<sup>1</sup> The *FITNESSGRAM* and Healthy Fitness Zones (HFZ) are registered trademarks of The Cooper Institute.

<sup>2</sup> VO<sub>2</sub>max reflects the maximum rate that oxygen can be taken up and utilized by the body during exercise. It is estimated by utilizing the student's height, weight, and other specific information, which is based on the test option (i.e., One-Mile Run, 20m PACER, or Walk Test) administered. The calculation procedures are found in the Reference Guide on the California Physical Fitness Test (PFT) Resources Web page at <http://www.pftdata.org/resources.aspx>.

<sup>3</sup> For Body Composition, the California Department of Education (CDE) considers a student who exceeds the HFZ as meeting the HFZ. Exceeding the HFZ means obtaining a score less than a number on the lower end or right side of the HFZ.

<sup>4</sup> Grade five students age 9 with time or laps reported have a VO<sub>2</sub>max calculated and are compared to the HFZ for students age 10. If a One-Mile Run time or PACER laps are reported for grade five students less than age 9, a VO<sub>2</sub>max will not be calculated, but the student will be reported in the HFZ.



## Males

|     | Abdominal<br>Strength and<br>Endurance    | Trunk Extensor<br>Strength and<br>Flexibility | Upper Body Strength<br>and Endurance          |                                                       |                                                    | Flexibility                                                              |                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Age | Curl-Up<br># completed<br>up to max of 75 | Trunk Lift<br># of inches<br>up to max of 12  | 90° Push-Up<br># completed<br>up to max of 75 | Modified<br>Pull-Up<br># completed<br>up to max of 75 | Flexed-Arm Hang<br># of seconds<br>up to max of 90 | Back-Saver<br>Sit & Reach <sup>5</sup><br># of inches<br>up to max of 12 | Shoulder Stretch                                                                                     |
| 5   | ≥ 2                                       | 6 – 12                                        | ≥ 3                                           | ≥ 2                                                   | ≥ 2                                                | 8                                                                        | Touching<br>fingertips<br>together behind<br>the back on <b>both</b><br>the right and left<br>sides. |
| 6   | ≥ 2                                       | 6 – 12                                        | ≥ 3                                           | ≥ 2                                                   | ≥ 2                                                | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 7   | ≥ 4                                       | 6 – 12                                        | ≥ 4                                           | ≥ 3                                                   | ≥ 3                                                | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 8   | ≥ 6                                       | 6 – 12                                        | ≥ 5                                           | ≥ 4                                                   | ≥ 3                                                | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 9   | ≥ 9                                       | 6 – 12                                        | ≥ 6                                           | ≥ 5                                                   | ≥ 4                                                | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 10  | ≥ 12                                      | 9 – 12                                        | ≥ 7                                           | ≥ 5                                                   | ≥ 4                                                | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 11  | ≥ 15                                      | 9 – 12                                        | ≥ 8                                           | ≥ 6                                                   | ≥ 6                                                | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 12  | ≥ 18                                      | 9 – 12                                        | ≥ 10                                          | ≥ 7                                                   | ≥ 10                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 13  | ≥ 21                                      | 9 – 12                                        | ≥ 12                                          | ≥ 8                                                   | ≥ 12                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 14  | ≥ 24                                      | 9 – 12                                        | ≥ 14                                          | ≥ 9                                                   | ≥ 15                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 15  | ≥ 24                                      | 9 – 12                                        | ≥ 16                                          | ≥ 10                                                  | ≥ 15                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 16  | ≥ 24                                      | 9 – 12                                        | ≥ 18                                          | ≥ 12                                                  | ≥ 15                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 17  | ≥ 24                                      | 9 – 12                                        | ≥ 18                                          | ≥ 14                                                  | ≥ 15                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |
| 17+ | ≥ 24                                      | 9 – 12                                        | ≥ 18                                          | ≥ 14                                                  | ≥ 15                                               | 8                                                                        |                                                                                                      |

≥ The score is greater than or equal to the indicated value.

≤ The score is less than or equal to the indicated value.

<sup>5</sup> Student must reach the distance on both the right and left sides to achieve the HFZ.