



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΜΟΡΙΑΚΗ & ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ»

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΙΣΑΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2022



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΜΟΡΙΑΚΗ & ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ»

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΙΣΑΡΗΣ

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1ο : Αναστάσιος Φιλίππου, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας-
Φυσιολογίας της Άσκησης

2ο : Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Ομότιμος Καθηγητής

3ο: Γεώργιος Βαϊόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ 2022

Περίληψη

Οι ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο λόγω της καρδιοτοξικότητας των αντικαρκινικών φαρμάκων. Η καρδιοτοξικότητα αυτή προκαλείται μέσω χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, όπως είναι η ανθρακυκλίνη, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μονοκλωνικά αντισώματα, λόγω χάριν τραστουζουμάμπη. Τα φάρμακα αυτά δρουν είτε έμμεσα επιταχύνοντας τη γήρανση του καρδιαγγειακού και επιδεινώνοντας την πορεία των υποκείμενων συννοσηροτήτων, είτε άμεσα διαταράσσοντας την καρδιακή λειτουργία.

Δεδομένης της αυξημένης θνησιμότητας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου, λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών σχετιζόμενων με τη θεραπεία τους, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση του ρόλου διάφορων μορφών άσκησης στην άμβλυνση της καρδιοτοξικότητας των αντικαρκινικών φαρμάκων, έχοντας ως βασική εστίαση στην αερόβια άσκηση και την άσκηση αντιστάσεων.

Πραγματοποιήθηκε ενδελεχής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας διάφορες λέξεις-κλειδιά με ποικίλους αλγορίθμους. Επιλέχθηκαν ανασκοπήσεις και κλινικές μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά με υψηλό συντελεστή απήχησης και σχετικές με την επίδραση της άσκησης στην ποιότητα ζωής και την έκβαση της νόσου σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Η άσκηση ως παρεμβατική μέθοδος για τη βελτίωση της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας έχει μελετηθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τη συστηματική θεραπεία του ασθενούς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς ελάμβαναν δοξορουβικίνη με ή χωρίς τραστουζουμάμπη και σε σπάνιες περιπτώσεις μόνο τραστουζουμάμπη, ενώ πραγματοποιούσαν αερόβια άσκηση διαφόρου συχνότητας ανά εβδομάδα, σε συνδυασμό ή όχι με ασκήσεις αντιστάσεων και ασκήσεις ευλυγισίας.

Η σωματική άσκηση προλαμβάνει τις αρνητικές επιπτώσεις που έχει η αντικαρκινική θεραπεία στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς βελτιώνει την καρδιοπνευμονική λειτουργία. Συγχρόνως, στους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι μειώνει τη θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας κατά 41%. Η ευεργετική επίδραση της άσκησης παρατηρείται ανεξάρτητα από την περίοδο που λαμβάνει χώρα σε σχέση με τη συστηματική θεραπεία. Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης με

άσκηση αντιστάσεων είναι πιο αποτελεσματικός στην βελτίωση της VO_{2max} . Επιπλέον, η άσκηση μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας. Επίσης, όταν η αερόβια άσκηση είναι υψηλής έντασης μειώνεται ο κίνδυνος για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια κατά 46% και προλαμβάνονται αιμοδυναμικές διαταραχές στον οργανισμό, ωστόσο δεν υπάρχουν αλλαγές στους δείκτες υποκλινικής καρδιοτοξικότητας. Γενικά, συστήνεται άσκηση τουλάχιστον 3 MET-h/week, ενώ πιο συγκεκριμένα, όταν είναι >24.6 MET-h/week ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο μειώνεται κατά 35%. Ως προς τη διάρκεια του προγράμματος άσκησης, συστήνεται χρονικό διάστημα όσο γίνεται μεγαλύτερο, με την άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 8 εβδομάδων να είναι αποτελεσματική και τα ευεργετήματα να είναι ακόμη καλύτερα μετά από 16 ή 24 εβδομάδες άσκησης, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να συμμετέχουν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 55% των συνολικών συνεδριών για να αποκομίσουν τα οφέλη. Είναι ενδιαφέρον ότι η συμμόρφωση πραγματοποίησης άσκησης την ημέρα πριν από τη χημειοθεραπεία φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο. Γενικά, ένας ασθενής με καρκίνο μπορεί να ανταπεξέλθει σε συγκεκριμένης έντασης αερόβια άσκηση ανάλογα με τη συνολική κατάσταση της υγείας του. Αυτό σε συνδυασμό με τις αντενδείξεις που ενδέχεται να έχουν οι ασθενείς αυτοί ανάλογα με το στάδιο της νόσου στο οποίο βρίσκονται είναι παράγοντες που επιβάλλουν τα εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης, ενώ μελλοντικές έρευνες χρειάζεται να εστιάσουν σε βέλτιστους συνδυασμούς αερόβιας άσκησης και άσκησης αντιστάσεων και να στοχεύσουν στην ανάδειξη στρατηγικών επίτευξης καλύτερης συμμόρφωσης των ασθενών με τα προγράμματα άσκησης.

Λέξεις Κλειδιά: θεραπευτική άσκηση, πρόληψη, καρδιαγγειακή λειτουργία, καρκίνος μαστού, καρδιοτοξικότητα

Abstract

Breast cancer patients are at high risk of developing cardiovascular disease due to the cardiotoxicity, which is associated with the use of anticancer drugs. Cardiotoxicity is related to chemotherapeutic drugs, such as anthracycline, in monotherapy or in combination with monoclonal antibodies, like trastuzumab. These agents act either indirectly, accelerating cardiovascular aging and worsening the course of underlying comorbidities, or directly disrupting cardiac function. Given the increased mortality of breast cancer patients, even in the early stages of the disease, due to cardiovascular complications associated with their treatment, the purpose of this study is to examine the possible role of various forms of exercise in alleviating the cardiotoxicity of anticancer drugs, focusing mainly on aerobic exercise and resistance exercise training. A thorough systematic review was carried out using various keywords and different algorithms. Reviews and clinical studies published in journals with high impact factor and particularly related to the effect of exercise on the quality of life and the clinical outcome of the disease in breast cancer patients were selected. Therapeutic exercise has been studied before, during or after the systemic treatment and patients received doxorubicin in combination with trastuzumab or not and in rare cases only trastuzumab, while they performed aerobic exercise at various frequencies per week, with or without the combination with resistance exercises and flexibility exercises. Exercise prevents the negative impact of anticancer treatment on cardiovascular system, as it improves cardiopulmonary function. In addition, it reduces all cause-mortality by 41%. The beneficial effect of exercise is observed independently of the time that is performed in relation to the systemic therapy. Aerobic exercise in combination with resistance exercise is more beneficial in increasing VO_{2max} . In addition, exercise reduces systolic blood pressure and heart rate at rest. High intensity aerobic exercise reduces the risk of acute cardiac failure by 46% and hemodynamic disturbances are prevented, though there are no changes in subclinical cardiotoxicity. Exercise of at least >3 MET-h/week is suggested and particularly when exercise reaches >24.6 MET-h/week the risk of cardiovascular disease is reduced by 35%. At least 8 weeks of regular exercise is recommended and the beneficial effects are even better after 16 or

24 weeks, while patients should attend more than 55% of the total number of sessions to get benefits. In terms of compliance, exercising in the day before chemotherapy helps patients adhere to the exercise program. In general, cancer patients can cope with certain intensity aerobic exercise depending on their overall state of health. This in combination with the contraindications that these patients may have depending on the stage of the disease are factors that suggest the use of individualized exercise programs, while future studies should focus on the optimum combinations of aerobic and resistance exercise training and the development of strategies that promote a better compliance of the patients to the exercise programs.

Keywords: therapeutic exercise, prevention, cardiovascular function, breast cancer, cardio-oncology, cardiotoxicity, chemotherapy

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον υπεύθυνο καθηγητή για τη μεταπτυχιακή μου εργασία, καθηγητή Αναστάσιο Φιλίππου, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της εργασίας, καθώς και για τη διαρκή καθοδήγηση του. Οι γνώσεις που μου έδωσε και η υποστήριξη του, ήταν σημαντικές για την πορεία μου στην έρευνα αυτή, και γι' αυτό τον ευχαριστώ.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές που μου προσέφεραν βοηθητικές συμβουλές και γνώσεις.

Τέλος, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, και ειδικά στην αδερφή μου, για τη συνεχή υποστήριξη που μου παρέχουν σε κάθε βήμα της μόρφωσης μου, αλλά και στα αγαπημένα μου άτομα για τη στήριξη τους.

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ-ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΑΠ/DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση/diastolic blood pressure

ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

ΣΑΠ/SBP: συστολική αρτηριακή πίεση/systolic blood pressure

ΣΚΑ: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

BMI: body mass index-δείκτης μάζας σώματος

cTnT: cardiac troponin T-καρδιακή τροπονίνη

HiiT: high-intensity interval training-υψηλής έντασης διαλειμματική προπόνηση

MET: metabolic equivalent of task-μεταβολικό ισοδύναμο της άσκησης

MVPA: Moderate-to-vigorous-physical-activity-μέτρια προς υψηλή ένταση φυσική άσκηση

NT-proBNP: νατριουρητικό πεπτιδίδιο

RHR: resting heart rate-καρδιακός ρυθμός ηρεμίας

ROS: ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

VO₂max: maximal oxygen consumption-μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	
Περίληψη στα Αγγλικά.....	
Ευχαριστίες.....	
Ακρωνύμια-συντομογραφίες.....	
Περιεχόμενα.....	
Εισαγωγή.....	
Γενικό μέρος.....	
1. Συστηματική θεραπεία στον καρκίνο του μαστού	
1.1. Χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού	
1.1.1. Ανθρακυκλίνες	
1.1.2. Ταξάνες	
1.1.3. Αντιμεταβολίτες	
1.2. Στοχευμένη θεραπεία στον καρκίνο του μαστού	
1.2.1. Αναστολείς του υποδοχέα HER2	
2. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα	
2.1. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνη	
2.2. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα από τραστουζουμάμπη	
2.3. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα από άλλα χημειοθεραπευτικά μέσα	

3. Αερόβια άσκηση και άσκηση αντιστάσεων.....

Ειδικό μέρος.....

1. Σκοπός
2. Μεθοδολογία
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση
5. Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία.....

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερα εντοπισμένος καρκίνος στις γυναίκες. Στον γενικό πληθυσμό είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος μετά τον καρκίνο του πνεύμονα ενώ αποτελεί και την τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως [1]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας(ΠΟΥ), το 2020 διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού 2,3 εκατομμύρια γυναίκες και καταγράφηκαν 685.000 θάνατοι παγκοσμίως. Στην Ευρώπη διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού περισσότερες από 450.000 γυναίκες και περίπου 140.000 χάνουν τη ζωή τους από αυτόν, ενώ στην Ελλάδα ο αριθμός αυτών που εμφανίζουν καρκίνο του μαστού υπολογίζεται στις 6.000 γυναίκες τον χρόνο [1,2] .

Η ανίχνευση και η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού έχουν υποστεί σημαντικές αλλαγές στο πέρασμα των τελευταίων δεκαετιών με αποτέλεσμα οι γυναίκες να διαγιγνώσκονται όλο και συχνότερα με νόσο πρώιμου σταδίου, γεγονός που τους επιτρέπει να επιλέξουν μεταξύ θεραπευτικών επιλογών που ποικίλλουν από επεμβάσεις διατήρησης του μαστού μέχρι μαστεκτομή. Η πρώτη γραμμής θεραπεία είναι το χειρουργείο, στην πλειονότητα αυτών με διατήρηση του μαστού και πολλοί ασθενείς θεραπεύονται μόνο με αυτό. Για να υπάρχει μικρότερος κίνδυνος για τοπική υποτροπή, στο χειρουργείο γίνεται εξαίρεση του όγκου επί υγιών ορίων. Παράλληλα, γίνεται σταδιοποίηση του όγκου και προσδιορίζονται οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες για να καθοριστεί η πρόγνωση. Η επικουρική θεραπεία στοχεύει σε μικρές μεταστάσεις που αφορούν τη διείσδυση του όγκου σε γειτονικές περιοχές ή λεμφαδένες και μπορεί να περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία και συστηματική θεραπεία.

Η συστηματική θεραπεία συνίσταται από χημειοθεραπευτικά μέσα, ορμονικούς αλλά και βιολογικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει χημειοθεραπεία (κυταροξοτικούς παράγοντες) όταν υπάρχει ισχυρή πιθανότητα συστηματικής υποτροπής, ορμονική θεραπεία ή/και θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα (τραστουζουμάμπη), που εξαρτάται από το αν τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν την ορμόνη και τον υποδοχέα HER2 [2,3].

Έτσι, η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου αλλά και η πρόοδος στη φροντίδα των ασθενών αυτών συνέβαλλαν προοδευτικά τα τελευταία 25 χρόνια στη επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού. Παρά όμως την καλύτερη έκβαση που φαίνεται να παρουσιάζει ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου, οι επιζώντες αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου εξαιτίας της δυναμικής συγκεκριμένων αντικαρκινικών θεραπειών να επιδεινώσουν υποκείμενες συννοσηρότητες, να επιταχύνουν την καρδιαγγειακή γήρανση και να επηρεάσουν άμεσα την καρδιαγγειακή λειτουργία [4].

Η χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη είναι η βάση της χημειοθεραπείας για ασθενείς με υψηλότερο ρίσκο με καρκίνο μαστού σε πρώιμο στάδιο, όμως η θεραπεία έχει συσχετιστεί με δόσοεξαρτώμενη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, γνωστή και ως καρδιοτοξικότητα η οποία επιδεινώνεται όταν συγχορηγείται αναστολέας του υποδοχέα HER2, δηλαδή τραστουζουμάμπη. Αν και ένα μικρό ποσοστό ασθενών αναπτύσσει οξείες καρδιαγγειακές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μία σημαντική μερίδα ανθρώπων αναπτύσσει καρδιακή ανεπάρκεια μακροπρόθεσμα και συνολικά οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου [4].

Η έγκαιρη και ακριβής αναγνώριση καρδιοτοξικότητας είναι κρίσιμη ώστε να επιτρέψει τη στοχευμένη χρήση καρδιοπροστατευτικών παρεμβάσεων και να αποτρέψει τη νοσηρότητα από την επαγόμενη από χημειοθεραπεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Στην παρούσα ανασκόπηση αρχικά γίνεται αναφορά στη συστηματική θεραπεία του καρκίνου του μαστού και συγκεκριμένα στα είδη αυτής που έχουν σχέση με την καρδιοτοξικότητα. Αυτά είναι τα χημειοθεραπευτικά μέσα, με κυριότερο εκπρόσωπο τις ανθρακυκλίνες. Λόγω του ότι υπάρχει συνεργική δράση αυτών με την τραστουζουμάμπη, αξίζει να γίνει εξίσου εκτενής αναφορά και στη στοχευμένη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Στη συνέχεια η εργασία επικεντρώνεται στο ρόλο της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα και αναφέρονται τα δεδομένα της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο της αερόβιας άσκησης και της άσκησης αντιστάσεων και σε αυτό το πεδίο της

ιατρικής, στην πρόληψη δηλαδή της καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τα φάρμακα. Έτσι εγείρεται το ερώτημα αν η άσκηση μπορεί να προλάβει τη μυοκαρδιακή βλάβη στους ασθενείς αυτούς.

Οι δραστηριότητες αποκατάστασης για ασθενείς με καρκίνο σκοπεύουν στην εφαρμογή σωματικής άσκησης με οφέλη στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα η οποία θα έχει ως αποτέλεσμα οφέλη σε σχέση με τα συμπτώματα, την ποιότητα ζωής, τη θνησιμότητα και τις υποτροπές του καρκίνου [5].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται, οι ανθρακυκλίνες κυρίως έχουν συσχετιστεί με καρδιοτοξικότητα και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος όταν το φάρμακο χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα ή σε υψηλές δόσεις. Είναι επίσης γνωστό πως όταν οι ανθρακυκλίνες συνδυάζονται με άλλους παράγοντες που προσβάλλουν το καρδιαγγειακό σύστημα, η καρδιοτοξικότητα εμφανίζεται συχνότερα. Τέτοια φάρμακα που συνδυάζονται με τις ανθρακυκλίνες είναι οι αναστολείς του υποδοχέα HER2. Έτσι οι δύο τύποι παραγόντων που αποτελούν σημαντική πτυχή της συστηματικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού δρουν τόσο μεμονωμένα όσο και αθροιστικά και ενέχουν κίνδυνο για το καρδιαγγειακό σύστημα [6].

Η επαγόμενη από τη θεραπεία κατά του καρκίνου του μαστού καρδιοτοξικότητα διαχωρίζεται σε δύο τύπους [7]:

1. Καρδιοτοξικότητα τύπου I:

Είναι κυρίως μη αναστρέψιμη, λόγω μη αναστρέψιμης βλάβης στα μυοκύτταρα, νέκρωσης και ίνωσης. Παράδειγμα του τύπου I είναι η ανθρακυκλίνη.

2. Καρδιοτοξικότητα τύπου II:

Συμβαίνει λόγω αναστρέψιμης βλάβης του μυοκαρδίου που μπορεί να βελτιωθεί σε βάθος χρόνου. Παράδειγμα του τύπου II αποτελεί η τραστούζουμάμπη .

1.1. Χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού

Η χημειοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού μπορεί να γίνει:

1. Μετά το χειρουργείο (Επικουρική χημειοθεραπεία)
2. Πριν το χειρουργείο (Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία)
3. Σε προχωρημένους καρκίνους του μαστού

Παρά τα εμφανή οφέλη στην αντιμετώπιση τόσο του πρώιμου όσο και του απώτερου σταδίου καρκίνου του μαστού, οι γυναίκες είναι ακόμη αντιμέτωπες με σημαντικές παρενέργειες κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους. Ειδικότερα, η χημειοθεραπεία έχει συσχετιστεί μεταξύ άλλων με καρδιοτοξικότητα. Η καρδιακή αυτή δυσλειτουργία εμφανίζεται κατά κανόνα μακροπρόθεσμα και αφορά στα εξής κυτταροτοξικά φάρμακα [3]:

- **Ανθρακυκλίνες:**
με κύριο εκπρόσωπο την δοξορουβικίνη
- **Ταξάνες**
- **Αντιμεταβολίτες:**
με κύριο εκπρόσωπο την 5-φθοριοουρακίλη

1.1.1.Ανθρακυκλίνες

Η χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη είναι από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες αντικαρκινικές θεραπείες για διάφορους τύπος καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, του λεμφώματος, του καρκίνου των ωοθηκών και των πνευμόνων [7]. Ωστόσο, οι ανθρακυκλίνες έχουν συσχετιστεί με καταστροφή των μυοκαρδιακών κυττάρων η οποία μπορεί να είναι άμεση αλλά και να δρα αθροιστικά με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Συγκεκριμένα, οι πιθανοί μηχανισμοί της προκαλούμενης καρδιοτοξικότητας είναι η οξειδωτική βλάβη από τις ελεύθερες ρίζες O_2 , η αναστολή της σύνθεσης του DNA και του RNA και η αναστολή της δράσης της τοποισομεράσης II που φροντίζει την επιδιόρθωση του DNA [8-11].

Η καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια αλλά η οξεία εμφάνιση παρατηρείται σπάνια και έχει εικόνα μυοπερικαρδίτιδας [12]. Η χρόνια καρδιοτοξικότητα είναι η πιο σημαντική και συνίσταται σε συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία εξελίσσεται από πρώιμη ασυμπτωματική δυσλειτουργία έως και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ).

Η χρόνια καρδιοτοξικότητα χωρίζεται επίσης σε πρώιμης και όψιμης έναρξης. Η πρώιμη καρδιοτοξικότητα αναφέρεται σε βλάβη που συμβαίνει εντός ενός έτους από την ολοκλήρωση της θεραπείας και είναι πιο συχνή. Απεναντίας, η καρδιοτοξικότητα όψιμης έναρξης λαμβάνει χώρα μετά τον πρώτο χρόνο από την ολοκλήρωση της αγωγής και είναι λιγότερη συχνή. Η έκθεση στην ανθρακυκλίνη έχει ως αποτέλεσμα βλάβη και νέκρωση των μυϊκών κυττάρων. Η καρδιακή λειτουργία μπορεί να διατηρηθεί για άλλοτε άλλη περίοδο λόγω αντισταθμιστικών μηχανισμών, αλλά μπορεί και να επιδεινωθεί στο πέραςμα του χρόνου [13]. Μετά τη χορήγηση δοξορουβικίνης, έχει βρεθεί σε μελέτες πως συσσωρεύεται σίδηρος στα μιτοχόνδρια και προκαλεί καρδιοτοξικότητα μέσω οξειδοαναγωγής και οξειδωτικής βλάβης. Παράλληλα, η δοξορουβικίνη μειώνει τη δράση ενός πρωτεϊνικού μεταφορέα στα μιτοχόνδρια, του ABCB8, και έτσι παρακωλύεται η έξοδος του σιδήρου από τα μιτοχόνδρια [8].

Η ανθρακυκλίνη ανήκει στην τυπική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού που διαγιγνώσκεται πρώιμα αλλά είναι σημαντικό ότι προκαλεί αθροιστική, δόσο-εξαρτώμενη καρδιακή βλάβη, και κυρίως μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια [82, 83]. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που είναι υπό ανθρακυκλίνη έχουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας από αυτούς που δεν παίρνουν ανθρακυκλίνη [84]. Κάποιες μεταanalύσεις έχουν επίσης αναδείξει τον κίνδυνο σοβαρής καρδιοτοξικότητας να είναι μεγαλύτερος σε

όσους λαμβάνουν χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη από εκείνους που λαμβάνουν ταξάνες χωρίς ανθρακυκλίνη [85, 86].

Η καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες αφορά δομικές αλλαγές στα μυοκαρδιοκύτταρα και κυτταρικό θάνατο που μεσολαβείται από τις αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS). Αυτές οξειδώνουν τις μεμβράνες των μυϊκών κυττάρων και επίσης προκαλούν εισροή ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο, γεγονότα που μπορούν να προκαλέσουν μόνιμο θάνατο των μυϊκών κυττάρων [87-89].

Άλλοι μηχανισμοί που πιθανώς εμπλέκονται είναι διαταραχές στη λειτουργία της τοποϊσομεράσης και συγκεκριμένα της τοποϊσομεράσης 2-beta (Top 2-β) ενώ έχει ενοχοποιηθεί και η ενεργοποίηση του p53 [90].

Πίνακας 1.
Παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο για καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες [8,12,14] :
Αυξημένης έντασης θεραπεία με ανθρακυκλίνη
Ηλικία άνω των 65 χρόνων
Θήλυ φύλο
Υπέρταση
Προ-υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος
Ακτινοβολία στο μεσοθωράκιο
Χρήση άλλων καρδιοτοξικών φαρμάκων
Υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης
Υψηλή δόση δοξορουβικίνης (>450mg/m ²)
Αυξημένος σίδηρος
Προηγούμενη μετάγγιση αίματος
Θεραπεία με σίδηρο
Ανωμαλίες στα ρυθμιστικά γονίδια του σιδήρου

1.1.2. Ταξάνες

Οι ταξάνες είναι αναστολείς της μίτωσης και συγκεκριμένα διαταράσσουν τη λειτουργία των μικροσωληνίσκων μέσω της δράσης που ασκούν στην πρωτεΐνη τουμπουλίνη. Η θεραπεία με ταξάνες μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, αρρυθμίες και ΣΚΑ, αλλά και να ενισχύσει την καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνη. Ένα 5% των ασθενών που λαμβάνουν δοξिताξέλη παθαίνει μυοκαρδιακή ισχαιμία [15,16] .

1.1.3. Αντιμεταβολίτες

Ο κατεξοχήν χρησιμοποιούμενος αντιμεταβολίτης στη θεραπεία κατά του καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με καρδιοτοξικότητα είναι η 5-φθοριουρακίλη, ένα χημειοθεραπευτικό μέσο που χρησιμοποιείται ευρέως σε συμπαγείς όγκους. Η καρδιοτοξικότητα από την 5-φθοριουρακίλη συμβαίνει κυρίως μέσω μεταβολιτών της. Από αυτούς μειώνεται η σύνθεση του νιτρικού οξειδίου αλλά παράλληλα προκαλείται και αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων αγγείων. Υπάρχει επίσης ένας διαλύτης, ο “Cremophor EL” που χρησιμοποιείται επειδή η πακλιταξέλη είναι σε μεγάλο βαθμό αδιάλυτη στο νερό, ο οποίος προκαλεί συσφικτικό άλγος, δύσπνοια και φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Καρδιοτοξικότητα έχει αναφερθεί σε ποσοστό 2-4% των ασθενών που είναι σε θεραπεία με αντιμεταβολίτες όπως η 5-φθοριουρακίλη. Η στηθάγχη, ο αγγειόσπασμος των στεφανιαίων αγγείων και το μυοκαρδιακό έμφρακτο είναι πιο πιθανό να συμβούν σε ασθενείς με προ-υπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και θάνατος έχουν επίσης συσχετιστεί με την χρήση των αντιμεταβολιτών [17-20].

Πίνακας 2.

Παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο για καρδιοτοξικότητα από αντιμεταβολίτες [6]:

Προ-υπάρχουσα στεφανιαία νόσος

Προηγούμενη ακτινοθεραπεία

1.2. Στοχευμένη θεραπεία στον καρκίνο του μαστού

1.2.1.Αναστολείς του HER2 υποδοχέα (Τραστουζουμάμπη):

Η τραστουζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στη HER2/neu, μια πρωτεΐνη-υποδοχέα που συνδέεται στην κυτταρική μεμβράνη. Κατά προσέγγιση 20% των ασθενών με καρκίνο μαστού υπερεκφράζουν τον HER2 υποδοχέα, γεγονός που σχετίζεται με μικρότερο διάστημα ελεύθερης νόσου και επιβίωσης. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο μαστού που υπερεκφράζει τον HER2 [21-29]. Χορηγείται ενδοφλεβίως εβδομαδιαία αρχικά σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες για έναν χρόνο. Η τραστουζουμάμπη προκαλεί καρδιοτοξικότητα αλλά σε αντίθεση με τις ανθρακυκλίνες η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η ΣΚΑ είναι κατά κύριο λόγο αναστρέψιμες αν διακόψουμε το φάρμακο. Δεν παρατηρείται αθροιστική καρδιοτοξικότητα ούτε υπερδομικές αλλαγές στα καρδιομυοκύτταρα, όπως συμβαίνει με τις ανθρακυκλίνες αλλά οι μηχανισμοί του επιφέρουν κυτταροτοξικότητα μέσω αναστολής της μεταγωγής του σήματος της νεοαγγειογένεσης και της αποκατάστασης των βλαβών που συμβαίνουν στο DNA.

Προς το παρόν, οι επιστήμονες προτείνουν πως η τραστουζουμάμπη μπλοκάρει τη μεσολαβούμενη από NRG-1 ενεργοποίηση του HER2 ελαττώνοντας θεμελιώδεις ενδοκυττάριους μηχανισμούς των καρδιακών κυττάρων όπως την ικανότητα τους να διατηρούν τη δομή και τη λειτουργία των σαρκομεριδίων. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί την αγγειοτενσίνη II που είναι αναστολέας του NRG-1, και έτσι επάγεται ακόμη πιο έντονα η αναστολή του μονοπατιού. Ενεργοποιείται η οξειδάση του NADPH οδηγώντας σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και κυτταρικό θάνατο.

Η καρδιοτοξικότητα από τραστουζουμάμπη δεν είναι δόσοεξαρτώμενη [21-29]

Πίνακας 3.
Παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο για καρδιοτοξικότητα από τραστουζουμάμπη [6] :
Ηλικία άνω των 65 χρόνων
Ταυτόχρονη χορήγηση ανθρακυκλίνης

Έτσι, από τα χημειοθεραπευτικά μέσα, μεγάλου βαθμού καρδιοτοξικότητα προκαλούν οι ανθρακυκλίνες μέσω κυρίως οξειδωτικού στρες, εισροής ασβεστίου στα κύτταρα και συσσώρευσης σιδήρου σε αυτά. Ο τύπος αυτός καρδιοτοξικότητας είναι αθροιστικός, δόσοεξαρτώμενος και μη αναστρέψιμος, σε αντίθεση με τους αναστολείς του HER2 που προκαλούν καρδιοτοξικότητα μη αθροιστική, μη δόσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη. Ο μηχανισμός με τον οποίο δρουν είναι πιθανά η προσβολή των σαρκομεριδίων και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Είναι γνωστό πως η φυσική δραστηριότητα προλαμβάνει την εμφάνιση του καρκίνου και μειώνει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού. Τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς επιτυγχάνουν τη διεθνή σύσταση για φυσική δραστηριότητα. Όμως, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, και ειδικά όσοι έχουν θετικό τον υποδοχέα HER2, εκτίθενται σε καρδιοτοξικότητα επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως 2 μορίων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, την ανθρακυκλίνη και την τραστουζουμάμπη [31].

Η καρδιοτοξικότητα ορίζεται ως η πτώση $>10\%$ στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας από την αρχική τιμή έως ένα κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $<53\%$. Είναι η πρώτη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας στις γυναίκες και υπεύθυνη για 15-20% των περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας. Μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε διακοπή της αγωγής και ακόμη και στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων [7, 32-34].

Η σωματική αδράνεια κατατάσσεται παγκοσμίως 4^η στους κινδύνους θνησιμότητας [35]. Ανεξάρτητα από το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας, η μείωση της καθιστικής ζωής ελαττώνει τη θνησιμότητα και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νόσων, διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκίας αλλά και συγκεκριμένων τύπων καρκίνου [36].

Το 2010, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εξέδωσε διεθνείς συστάσεις για άσκηση στον υγιή πληθυσμό βασισμένες στην ηλικιακή ομάδα [37]. Στο πέρασμα των τελευταίων χρόνων, αυτές οι συστάσεις επεκτάθηκαν στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού από διάφορες αρχές, όπως είναι το Plan Cancer στη Γαλλία [38] και η American Cancer Society στην Αμερική [39,40]. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υψηλού δείκτη μάζας σώματος (BMI) κατά τη διάγνωση του καρκίνου και της πτωχής πρόγνωσης με αποτελέσματα να επισημαίνεται η αξία του να είναι ο ασθενής σωματικά ενεργός [41,42]

Λόγω των πολλαπλών οφελών που έχει η άσκηση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, έχει πλέον γίνει σύσταση ρουτίνας στη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού [43,44]. Η άσκηση βελτιώνει επίσης τα ποσοστά επιβίωσης και σε μετανάλυση βρέθηκε ότι το να είσαι σωματικά ενεργός μετά τη διάγνωση μειώνει κατά 34% τον καρκίνο του μαστού και κατά 41% τους θανάτους από όλες τις αιτίες [45]. Σε άλλη μετά-ανάλυση όπου αξιολογήθηκε το ποσοστό πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης βρέθηκε πως όσο ψηλότερο το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας τόσο καλύτερα ποσοστά επιβίωσης υπήρχαν [46].

Το πόση άσκηση κάνει ο ασθενής, από μέτρια έως έντονη, είναι αντιστρόφως ανάλογο με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, του εγκεφαλικού και της καρδιακής ανεπάρκειας [47]. Η

φυσική δραστηριότητα είναι ακρογωνιαίος λίθος και για καρδιομεταβολικές χρόνιες νόσους όπως είναι ο διαβήτης ή η υπέρταση [35]. Η τακτική σωματική άσκηση μειώνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως είναι η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος και ειδικά όσον αφορά τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, βελτιώνει την καρδιοπνευμονική λειτουργία [35]. Αυτό σημαίνει πως αυξάνει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, βελτιώνει τον καρδιακό ρυθμό και τη συστολική αρτηριακή πίεση, υποδεικνύοντας ότι η άσκηση θα μπορούσε να δράσει προληπτικά σε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της καρδιοτοξικότητας που επάγεται από τη θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, συγκεκριμένα για τον HER2+ καρκίνο [48-58].

Σε πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση τονίστηκε η αξία του να συμπεριληφθεί ένα πρόγραμμα παρέμβασης άσκησης στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς με HER2+ καρκίνο του μαστού, κυρίως επειδή οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν επίσης προϋπάρχουσες συννοσηρότητες, όπως διαβήτη ή υπέρταση, που προδιαθέτουν σε καρδιοτοξικότητα [59,60]

Οι μηχανισμοί που εξηγούν το όφελος της σωματικής άσκησης στην καρδιακή λειτουργία δεν είναι πλήρως κατανοητοί ακόμη. Προκλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε μύες έδειξε πως η φυσική δραστηριότητα για 5 συνεχόμενες ημέρες προστάτεψε τα μιτοχόνδρια των καρδιομυοκυττάρων από το οξειδωτικό στρες και τη δυσλειτουργία που επάγει η δοξορουβικίνη [61]. Βρέθηκε, επίσης, ότι υπό συνθήκες άσκησης μειώνονται οι δραστικές ρίζες οξυγόνου που παράγονται από τα μιτοχόνδρια των κυττάρων αυτών και επάγονται από τη δοξορουβικίνη [62].

Παράλληλα, υπάρχουν δεδομένα πως πετυχαίνοντας τη διεθνή σύσταση για σωματική δραστηριότητα, για παράδειγμα 150-300 λεπτά μέτριας έντασεως άσκηση ή 75-100 λεπτά υψηλής έντασης αερόβιας δραστηριότητας σε εβδομαδιαία βάση, μειώνονται τα συμβάντα και η επανεμφάνιση καρδιομεταβολικών νοσημάτων [47, 64]. Έτσι, υποθέτουμε πως οι ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιοτοξικότητα από τη χημειοθεραπεία θα μπορούσαν να επωφεληθούν από μια τέτοια παρέμβαση.

2.1. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες

Πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε 10% επίπτωση καρδιοτοξικότητας σχετιζόμενη με ανθρακυκλίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατά το πρώτο έτος θεραπείας. Ωστόσο, ο επιπολασμός της υποκλινικής καρδιοτοξικότητας, που ορίζεται από την αύξηση καρδιακών βιοδεικτών στο αίμα [65] ή επιδείνωση της συνολικής επιμήκης παραμόρφωσης, η εκτίμηση της οποίας γίνεται με υπερηχογράφημα και είναι ενδεδειγμένη μέθοδος για την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, είναι πιθανώς υψηλότερος [66, 67]. Η υποκλινική καρδιοτοξικότητα μπορεί να αυξήσει την επιρρέπεια σε μελλοντικές προσβολές, ειδικά μετά από άλλες καρδιοτοξικές αντικαρκινικές θεραπείες, γήρανση και λοίμωξη [67].

Η θεραπεία με ανθρακυκλίνη, σε συνδυασμό με άλλες καρδιοτοξικές θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού όπως είναι η χορήγηση τραστουζουμάμπης παίζουν σημαντικό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και καρδιαγγειακού θανάτου μεταξύ γυναικών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού σε σχέση με αυτές που δεν είχαν [68-70].

Στρατηγικές με στόχο τη μείωση της σχετιζόμενης με την ανθρακυκλίνη καρδιακή βλάβη απαιτούνται ώστε να υπάρξει ισορροπία μεταξύ της ογκολογικής αποτελεσματικότητας και της καρδιαγγειακής ασφάλειας στη αντικαρκινική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού. Έως σήμερα οι στρατηγικές αυτές περιλαμβάνουν μείωση της δόσης [67] η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο ογκολογικό όφελος [71] ή χρήση καρδιαγγειακών φαρμάκων [72-74] που μπορεί να συσχετίζονται με επιπρόσθετες παρενέργειες και ανεπαρκή συμμόρφωση του ασθενούς.

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής συμπεριλαμβανομένης και της άσκησης είναι καινοτόμες μη φαρμακευτικές θεραπείες με καρδιοπροστατευτική δράση.

Έχει αποδειχθεί σε προκλινικές μελέτες ότι η άσκηση μπορεί να βελτιώσει καρδιακή βλάβη που προκαλεί η ανθρακυκλίνη και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε επιζώντες από τον καρκίνο του μαστού [75]. Είναι αλήθεια όμως ότι κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς έχουν μέτρια συμμόρφωση σε άσκηση που γίνεται 3 φορές την εβδομάδα λόγω των συμπτωμάτων που προκαλεί η θεραπεία, λόγω κανονισμένων ραντεβού σχετικά με τη νόσο τους αλλά και εξαιτίας της διαδρομής προς τις εγκαταστάσεις που πραγματοποιείται η άσκηση [76].

Η πραγματοποίηση άσκησης για βραχύ χρονικό διάστημα και ο περιορισμός των θερμίδων λίγο πριν από τη λήψη της θεραπείας με ανθρακυκλίνη αξιοποιεί τον δυνητικά κρίσιμο αλλά υποτιμημένο προστατευτικό παράγοντα του χρονικού διαστήματος παρεμβάσεως και μπορεί να βελτιώσει το ζήτημα της ανεπαρκούς συμμόρφωσης σε μεγαλύτερες παρεμβάσεις.

Σε προκλινικές μελέτες διερευνήθηκε το αποτέλεσμα 30 λεπτών έντονου βαδίσματος σε διάδρομο, που εκτελείται 24 ώρες πριν από κάθε θεραπεία με ανθρακυκλίνη (δηλαδή μία συνεδρία ανά κύκλο 2-3 εβδομάδων) στους δείκτες καρδιοτοξικότητας και στα συμπτώματα από τη θεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού [79, 80]

Πρόκειται για μια εξαιρετικά εφικτή προσέγγιση καθώς οι ασθενείς συνήθως προγραμματίζουν να επισκεφθούν το ιατρικό κέντρο για εξετάσεις αίματος και κλινική εξέταση μία μέρα πριν τη θεραπεία, ενώ αυτή η μέρα αντιστοιχεί επίσης στο ναδίρ των συμπτωμάτων της προηγούμενης θεραπείας.

Βρέθηκε πως σε αντίθεση με την άσκηση κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, υπήρξε 100% συμμόρφωση στην παρουσία των ασθενών στο χώρο της άσκησης και καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας, το να προηγείται η άσκηση της χημειοθεραπείας απέτρεψε την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, δείκτης προγνωστικός της θνησιμότητας, και της καρδιακής παροχής, και μείωσε το σωματικό βάρος συγκριτικά με τη συνήθη φροντίδα [79, 80]

2.2. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα από τραστουζουμάμπη

Η μελέτη των Haykowsky et al. ήταν η πρώτη που μελέτησε την επίδραση της άσκησης στην επαγόμενη από την τραστουζουμάμπη καρδιοτοξικότητα. Πραγματοποίησαν μελέτη σε 17 ασθενείς με HER2+ καρκίνο του μαστού. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς πραγματοποιούσαν σωματική άσκηση υπό παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων μηνών της χημειοθεραπείας με τραστουζουμάμπη.

Η παρέμβαση αποτελούταν από 3 κύκλους αερόβιας άσκησης 30-60 λεπτών τη βδομάδα σε κυκλοεργόμετρο στο 60-90% της VO_2 peak.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως αν και η αερόβια άσκηση έλαβε μέρος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η τραστουζουμάμπη προκάλεσε διάταση της αριστερής κοιλίας και μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της. Πάντως, σύμφωνα και με τους συγγραφείς, η σχετικά χαμηλή συμμόρφωση στο πρόγραμμα (59%) θα μπορούσε να ερμηνεύσει την απουσία του καρδιοπροστατευτικού ρόλου της άσκησης.

Η συμμόρφωση στην άσκηση ήταν προγνωστικός παράγοντας της αλλαγής της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ενώ σημείωσαν πως οι ασθενείς θα πρέπει να παρευρεθούν σε περισσότερο από 55% των συνταγογραφούμενων κύκλων για να αποκομίσουν όφελος ως προς την καρδιοαναπνευστική λειτουργία [81].

2.3. Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα από άλλα χημειοθεραπευτικά μέσα

Άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν στο ρόλο της άσκησης σε ασθενείς που πάσχουν από μη HER2+ καρκίνο του μαστού και σε διάφορα στιγμές κατά τη θεραπεία, δηλαδή κατά την επικουρική χημειοθεραπεία, κατά τη διάρκεια άλλων επικουρικών θεραπειών ή μετά το τέλος της αντικαρκινικής θεραπείας.

Τα ποσοστά συμμόρφωσης στο πρόγραμμα ήταν υψηλότερα από ότι στη μελέτη των Haykowsky et al, συγκεκριμένα μεταξύ 66 και 98.4%. Παρατηρήθηκε βελτίωση στην καρδιοαναπνευστική λειτουργία σε μικρό χρονικό διάστημα από τότε που ξεκίνησε το πρόγραμμα. Ειδικότερα, μετά από 8 ή 12 εβδομάδες αερόβιας άσκησης, βρέθηκε αύξηση της VO_2 peak και μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς που ακολούθησαν πρόγραμμα

παρέμβασης αερόβιας άσκησης 12 εβδομάδων βελτιώσαν τη VO_2max κατά 2.6 ± 3.5 mL/min/kg. Η VO_2max βελτιώθηκε κατά 2.37 ± 0.68 mL/min/kg σε εκείνους που ακολούθησαν πρόγραμμα 27 εβδομάδων αερόβιας και ενισχυμένη άσκησης.

Αντίστοιχα αποτελέσματα αναδείχθηκαν και από τη μελέτη των Palomo et al. που πραγματοποιήθηκε σε 4015 γυναίκες με μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού όπου όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα φυσικής άσκησης τόσο μειώθηκε ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα και στεφανιαία νόσο [105].

Συνολικά, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως οι ασθενείς που συμμετέχουν σε πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας έχουν καλύτερη καρδιοαναπνευστική έκβαση από αυτούς που δε συμμετέχουν [82]. Η άσκηση προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα στον υγιή πληθυσμό. Συνεπώς, το να είναι ο ασθενής σωματικά ενεργός κατά τη διάρκεια της θεραπείας φαίνεται να προλαμβάνει το αρνητικό αντίκτυπο στην καρδιά που έχει η αντικαρκινική θεραπεία στον πληθυσμό [31].

3. ΑΕΡΟΒΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ

Η θεραπευτική άσκηση διακρίνεται στις εξής κατηγορίες:

1. Άσκηση αντοχής
2. Άσκηση αντιστάσεων
3. Άσκηση ευλυγισίας

Στα εν δυνάμει θεραπευτικά αποτελέσματα της άσκησης στην καρδιοτοξικότητα της θεραπείας του καρκίνου του μαστού, σημαντικό ρόλο έχει η άσκηση αντοχής, και συγκεκριμένα η αερόβια άσκηση, και η άσκηση αντιστάσεων. Η άσκηση αντοχής φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική για το καρδιαγγειακό σύστημα και παράλληλα παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Χρειάζεται όμως προσοχή γιατί αυτό το είδος άσκησης μπορεί να δυσκολέψει ασθενείς με καρκίνο. Από την άλλη, οι ασκήσεις αντιστάσεων ταιριάζουν καλύτερα στον φαινότυπο των ασθενών [107].

Αερόβια άσκηση:

Η αερόβια άσκηση χαρακτηρίζεται από:

1. Την ένταση (ελαφριά, μέτρια ή υψηλή)
2. Τη συχνότητα, η οποία προσδιορίζεται με τις συνεδρίες ανά εβδομάδα
3. Τη διάρκεια της άσκησης κάθε συνεδρίας

Όσον αφορά τη σχέση της αερόβιας προπόνησης με την καρδιακή λειτουργία, έχει βρεθεί πως άσκηση που έχει απώλεια θερμίδων περί τις 1500 ανά εβδομάδα μειώνει κατά 40% τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [108]. Βέβαια, αυτό σημαίνει πως ένας άνθρωπος 75 κιλών πρέπει να περπατάει 20 χιλιόμετρα τη βδομάδα, και αν υποθέσουμε πως η μέση ταχύτητα είναι 4 χιλιόμετρα/ώρα, θα πρέπει να περπατάει 300 λεπτά ή αλλιώς 5 ώρες τη βδομάδα. Παρόλο που σε υγιείς ανθρώπους αυτό συνιστά μέτρια άσκηση, σε πάσχοντες από καρκίνο και με συνοδά συμπτώματα από τη θεραπεία είναι από δύσκολο μέχρι και αδύνατο να πραγματοποιηθεί.

Μεγάλος λόγος γίνεται τελευταία και για την υψηλής έντασης διαλειμματική προπόνηση (HiiT) εναλλακτικά της αερόβιας άσκησης. Θετικά ευρήματα υπάρχουν ως προς τη στεφανιαία νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια και το μεταβολικό σύνδρομο, όμως γενικά δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία [5].

Άσκηση αντιστάσεων:

Η άσκηση αντιστάσεων χαρακτηρίζεται από:

1. Την ποσότητα του βάρους που μπορεί να σηκώσει ο ασκούμενος, εκφράζεται συχνά με το ποσοστό των μέγιστων επαναλήψεων
2. Τον αριθμό των σετ και των επαναλήψεων κάθε συνεδρίας
3. Τη συχνότητα των συνεδριών της προπόνησης, που εκφράζεται ως αριθμός συνεδριών ανά εβδομάδα

Πρόσφατη μετανάλυση [108] ανέδειξε πως η προπόνηση με αντιστάσεις στον άνω κορμό βελτιώνει τον πόνο και μειώνει την αναπηρία σε ασθενείς που είναι υπό θεραπεία για καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα, βελτιώνει τη μυϊκή λειτουργία και τη σωματική σύνθεση χωρίς να ενέχει ιδιαίτερα ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Αν και εκλείπουν δεδομένα σχετικά με τη συνιστάμενη ένταση και τον αριθμό των σετ και συνεδριών, προτείνονται 8-12 επαναλήψεις αν ο στόχος είναι η μυϊκή ενδυνάμωση και όταν έχει αναπτυχθεί σημαντική δύναμη, μπορεί σταδιακά να αυξηθεί το βάρος αλλά και ο αριθμός των σετ (έως 3-4).

Ο πίνακας 4 είναι ενδεικτικός του πως μπορεί να είναι ένα πρόγραμμα άσκησης που μπορεί να ακολουθήσει ένας ασθενής που ακολουθεί θεραπεία για καρκίνο του μαστού.

Πίνακας 4. Προτεινόμενη άσκηση σε ασθενείς με καρκίνο:
Γενικές αρχές:
Ο χρόνος άσκησης θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση την κατάσταση, την ηλικία και την προηγούμενη εμπειρία από φυσική άσκηση Η άσκηση που θα προτείνουμε/συνταγογραφήσουμε ορίζεται με τη συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση.
Συχνότητα και διάρκεια:
<ul style="list-style-type: none"> Από 150 έως 300 λεπτά μέτριας έντασης τη βδομάδα
<ul style="list-style-type: none"> Από 75 έως 150 λεπτά υψηλής έντασης τη βδομάδα
<ul style="list-style-type: none"> Εναλλακτικά ισοδύναμος συνδυασμός και των δύο
<ul style="list-style-type: none"> Ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης μέτριας ή υψηλότερης έντασης, συμπεριλαμβανομένων όλων των μυϊκών ομάδων για 2 ή περισσότερες μέρες τη βδομάδα
<ul style="list-style-type: none"> Ασκήσεις ευλυγισίας τουλάχιστον 2-3 φορές την εβδομάδα
Ένταση:
<ul style="list-style-type: none"> Μέτρια

<ul style="list-style-type: none"> Υψηλή
<ul style="list-style-type: none"> Άσκηση αντιστάσεων
Πρόοδος του προγράμματος
<ul style="list-style-type: none"> Συχνότητα: ξεκινήστε με μία εβδομαδιαία συνεδρία και προσθέστε σταδιακά τη δεύτερη όταν ο ασθενής προσαρμοστεί (επιθυμητό να φτάσετε συχνότητα 2-3 φορές τη βδομάδα)
<ul style="list-style-type: none"> Διάρκεια: ξεκινήστε με 10-30 λεπτά ασκήσεις ενδυνάμωσης και αυξήστε κατά 10 λεπτά κάθε βδομάδα μέχρι τον επιθυμητό στόχο μέσα σε 3-4 εβδομάδες
<ul style="list-style-type: none"> Ένταση: τις πρώτες 3-4 εβδομάδες ξεκινήστε με χαμηλής έντασης
Τροποποιημένος από D'ascenzi et al. 2019

Τέλος, είναι εξίσου σημαντικό να αναφερθούν σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς.

Σχετικές αντενδείξεις [5]:
Αιμοσφαιρίνη <80g/l
Λευκά αιμοσφαίρια <2.0 x 10 ⁹ /l
Ουδετερόφιλα <1.5 x 10 ⁹ /l (ή ουδετεροπενία) ή πυρετός (θερμοκρασία από του στόματος >38 βαθμούς κελσίου)
ΣΑΠ >200mm Hg ή ΔΑΠ >110mm Hg μετά από δύο μετρήσεις
RHR >120bpm μετά από δύο μετρήσεις με 5 λεπτά διαφορά
Αναστρέψιμα σημεία ή συμπτώματα από το καρδιοαναπνευστικό όπως: αυξανόμενος θωρακικός πόνος, κούραση, δύσπνοια, συριγμός, διαλείπουσα χωλότητα

Απόλυτες αντενδείξεις [5]:
Μέτρια προς σοβαρή στηθάγχη, ζάλη, προ-συγκοπή, κυάνωση ή ωχρότητα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Δεδομένης της αυξημένης θνησιμότητας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών σχετιζόμενων με τη θεραπεία τους, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η εξέταση του ρόλου της άσκησης στην άμβλυνση της καρδιοτοξικότητας των αντικαρκινικών φαρμάκων. Δίδεται έμφαση στην αερόβια άσκηση και στην άσκηση αντιστάσεων μιας και είναι οι μορφές άσκησης για τις οποίες υπάρχουν τα περισσότερα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία.

2. Μεθοδολογία

Μελετήθηκε μεγάλος αριθμός άρθρων από τη διεθνή βιβλιογραφία με κύριες μηχανές αναζήτησης το PubMed και το Google Scholar. Αρχικά περιγράφεται η συστηματική θεραπεία στον καρκίνο του μαστού και αναλύονται τα χημειοθεραπευτικά μέσα αλλά και στοχευμένες θεραπείες που είναι ευρέως διαδεδομένες για τη νόσο αυτή. Αναλύεται τόσο ο μηχανισμός με τον οποίον προκαλούν τη βλάβη, παράγοντες που εντείνουν τον κίνδυνο να προκληθεί αυτή αλλά και ο τρόπος που η άσκηση μπορεί να επιδράει θετικά στην καρδιοτοξικότητα που προκαλούν η ανθρακυκλίνη και η τραστουζουμάμπη, δύο θεραπείες που χρησιμοποιούνται τόσο μεμονωμένα όσο και ως ενιαίο σχήμα θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και είναι τα δυο φάρμακα που είναι πιο στενά συνυφασμένα με την κλινική και υποκλινική καρδιοτοξικότητα. Επιπλέον, περιγράφονται διεξοδικά προκλινικές και κυρίως κλινικές μελέτες που δείχνουν τη σχέση της άσκησης με την

καρδιοαναπνευστική λειτουργία. Η άσκηση μπορεί να είναι αερόβια, αντιστάσεων, συνδυασμός αυτών και πιο σπάνια ευλυγισίας.

3. Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5., σε πρόσφατη κλινική μελέτη βρέθηκε πως ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και αντιστάσεων αύξησε τη VO_2max κατά 0.6mL/min [54] ενώ ο συνδυασμός αερόβιας και ενδυνάμωσης στη μελέτη των De Luca et al. βελτίωσε τη VO_2max με αύξηση κατά 38.8% [51]. Στη μελέτη Fairey et al [43], η ομάδα που ασκήθηκε αύξησε κατά $0,29\text{ L/min}$ την VO_2max . Όσον αφορά τη θνητότητα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αυτή μειώθηκε κατά 41% απ' όλες τις αιτίες και ανεξάρτητα από τον BMI σε μελέτη με αερόβια άσκηση του τύπου των δραστηριοτήτων αναψυχής.

Οποιαδήποτε μορφή άσκησης που ικανοποιεί το κριτήριο για περισσότερες από 3 MET-hours τη βδομάδα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανεπιθύμητου συμβάματος από τη νόσο σύμφωνα με τους Holmes et al. [46] Τέλος, στην πρόσφατη μελέτη των Lee et al. [103] διερευνήθηκε το αποτέλεσμα της αερόβιας άσκησης και της άσκησης αντιστάσεων που πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα 16 εβδομάδων και γίνονταν 3 φορές την εβδομάδα και τα αποτελέσματα ενισχύθηκαν από το σκορ κινδύνου Framingham (FRS). Το FRS είναι μια εύχρηστη μέθοδος για να προβλέψει κανείς τον δεκαετή κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και χρησιμοποιείται και στους ασθενείς με καρκίνο [101, 102, 103]. Οι ασθενείς μοιράστηκαν στις ομάδες και βρέθηκε πως το FRS ήταν σημαντικά μειωμένο στην ομάδα που έκανε άσκηση σε σχέση με την ομάδα της συνήθους φροντίδας [103]. Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και αντιστάσεων για 16 εβδομάδες φαίνεται να μειώνει τον δεκαετή κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με νόσο αρχικού σταδίου που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες.

Πίνακας 5.

Αντίκτυπος φυσικής άσκησης σε ασθενείς με καρκίνο μαστού:

Year	Authors	Title	Type of study	Journal	Subjects	Age	Groups	Disease	Exercise type	Results
2003	Fairey et al.	Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial	Clinical Trial	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	53	50-69	Two (25 exercise + 28 usual care)	Breast cancer I-III	Aerobic	Between group difference for VO2max: +0.29 L/min
2005	Holmes et al.	Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis	Prospective observational study	JAMA	2987	30-55	One	Breast cancer I-III	Aerobic	Any category of activity higher than the reference category of less than 3 MET hours per week was associated with a decreased risk of an adverse breast cancer outcome. Women who engaged in an amount of PA equivalent to walking 1 or more hours per week had better survival compared with those who exercised less than that or not at all. After adjusting for factors predictive of survival after breast cancer, the RRs of adverse outcomes including death, breast cancer death, and breast cancer recurrence were 26% to 40% lower comparing women with the highest to the lowest category of activity.
2011	Ibrahim EM, Al-Homaidh A.	Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies	Meta-analysis	Med Oncol	12.108		One	Breast cancer I-IV	Aerobic (Recreational activities)	Post-diagnosis PA reduced breast cancer mortality by 30% (when BMI>=25kg/m2) and decreased all causes of mortality by 41% (regardless of BMI)
2013	Foucaut et al.	Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer	Clinical Trial	Supportive Care in Cancer	61			Breast cancer	Aerobic + resistance	VO2max: +0.6 mL/min/ kg
2016	De Luca et al.	Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study.	Randomized Controlled Trial	Public Health	20	45.6 ± 2.7	Two (10 exercise + 10 usual care)	Breast cancer	Aerobic + strength (Combined training program)	↑ Vo2max: +38.8% between baseline and the end of the intervention there was no significant change. Results show the positive effects of a combined aerobic and strength training program on breast cancer survivors and underline the importance of the early inclusion of structured physical activity in the rehabilitation protocol.
2019	Lee et al.	Effect of Aerobic and Resistance Exercise Intervention on Cardiovascular Disease Risk in Women with Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial	Randomized Controlled Trial	JAMA Oncol	100	53.4	Two (50 exercise + 50 usual care)	Breast cancer I-III	Aerobic + resistance exercise	16-week supervised aerobic and resistance exercise intervention appeared to reduce the FRS-predicted 10-year risk of cardiovascular disease in women with early-stage breast cancer with overweight condition or obesity.

Ειδικότερα, πολλαπλά οφέλη αποδεικνύεται να έχει η φυσική δραστηριότητα σε νοσούντες που ασκούνται πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με ανθρακυκλίνη ή τραστουζουμάμπη. Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και του καρδιακού ρυθμού σημειώθηκε στις μελέτες των Kim et al. [55], Schneider et al. [48] και Noble et al. [58], με τη βοήθεια της αερόβιας και της άσκησης αντιστάσεων. Μάλιστα η δεύτερη μελέτη είναι η μόνη που αφορούσε

και σε άσκηση μετά από τη θεραπεία και κάνει λόγο για 22.6% βελτίωση της ΣΑΠ και 24% του RHR. Η πρώτη μελέτη σημείωσε σημαντική αύξηση στη VO_2 peak μετά από 8 εβδομάδες άσκησης αυτών των ειδών.

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη των Dieli-Conwright et al. δοκιμάστηκε αερόβια άσκηση μέτριας έως υψηλής έντασης και άσκηση αντιστάσεων μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας και η $\text{VO}_{2\text{max}}$ αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα της άσκησης. Επιπλέον, μειώθηκε ο RHR.

Αναφορικά με τις λοιπές μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς που ήταν υπό θεραπεία με δοξορουβικίνη υπάρχει βελτίωση της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας, με σαφή βελτίωση του $\text{VO}_{2\text{max}}$ μεταξύ των ομάδων συνήθους φροντίδας και άσκησης. Η $\text{VO}_{2\text{max}}$ αυξήθηκε κατά 1.9 mL/min/kg και η μεγαλύτερης διάρκειας άσκηση προτείνεται ισχυρά αφού περισσότερα θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν στις 24 από τις 12 εβδομάδες.

Ενδιαφέρον έχουν τρεις μελέτες των Kirkham et al. που είναι συγκεκριμένα για μία μόνο περίοδο άσκησης πριν τη θεραπεία και βρέθηκε πως με υψηλής έντασης αερόβια άσκηση μειώνεται ο κίνδυνος για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια κατά 46%, προλαμβάνονται αιμοδυναμικές μεταβολές στον οργανισμό αλλά δεν υπάρχουν μεταβολές στους δείκτες υποκλινικής καρδιοτοξικότητας [79, 80, 90].

Υπάρχουν, πάντως, και μελέτες που δεν βρήκαν σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών [106] και σ' αυτές συγκαταλέγεται και η μελέτη με αερόβια άσκηση κατά τη θεραπεία με τραστουζουμάμπη, που είναι ένα πεδίο που απαιτεί περαιτέρω έρευνα [81].

Πίνακας 6.

Αντίκτυπος φυσικής άσκησης σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που γίνεται πριν, μετά ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακυκλίνη ή τραστουζουμάμπη:

Year	Authors	Title	Type of study	Journal	Subjects	Age	Groups	Disease	Exercise type	Results
2006	Kim et al.	Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy.	Randomized Controlled Trial	Cancer Nurs	41	>40	Two (22 exercise + 19 usual care)	Breast cancer I-II	Aerobic + resistance	↑ Vo2peak Only the intervention group showed significant decreases in resting HR, resting SBP, and maximum SBP and a significant increase in VO2 peak over the 8-week period, indicating beneficial cardiopulmonary effects of an exercise intervention program during adjuvant therapy
2007	Schneider et al.	Effects of Supervised Exercise Training on Cardiopulmonary Function and Fatigue in Breast Cancer Survivors During and After Treatment	Clinical trial	Cancer	113	55.9 ± 10	Two (17 exercise during treatment + 96 after)	Breast cancer	Aerobic + resistance	Breast cancer survivors that had completed treatment showed cardiovascular improvements in SBP (22.6%), DBP (23.4%), and resting HR (24.0%)
2007	Courneya et al.	Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial	Randomized Controlled Trial	J Clin Oncol	242	25-78	Three (82 Resistance exercise + 78 aerobic exercise + 82 usual care)	Breast cancer I-III	Aerobic + resistance	Neither aerobic nor resistance exercise significantly improved cancer specific QOL in breast cancer patients receiving chemotherapy, but they did improve physical fitness, body composition, and chemotherapy completion rate without causing significant adverse events.
2009	Haykowsky et al.	Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training	Clinical Trial	Clin Cancer Res	17	53 ± 7	One	Breast cancer	Aerobic training during adjuvant trastuzumab	Initiation of adjuvant trastuzumab therapy is associated with LV cavity dilation and reduced ejection fraction despite aerobic exercise training. The long-term consequences of trastuzumab-induced LV remodeling and the means to prevent LV dysfunction require further study.
2012	Noble et al.	UW WELL-FIT: the impact of supervised exercise programs on physical capacity and quality of life in individuals receiving treatment for cancer.	Clinical Trial	Support Care Cancer	575	20-85	One	Breast Cancer	Aerobic + resistance + stretching	↓ heart rate response ↓ systolic blood pressure ↓ RPE The data collected from this program indicate that a comprehensive physical activity program involving cardiovascular exercise, resistance training and flexibility can significantly improve physical function and various quality of life indices for individuals undergoing treatment for cancer.
2013	Courneya et al.	Effects of exercise Dose and type During Breast cancer chemotherapy: Multicenter randomized trial	Randomized trial	J Natl Cancer Inst.	301	50	Three Group 1 (N=96): 25 to 30 aerobic Group 2 (N=101): 50 to 60 aerobic Group 3 (N=104): combined dose of 50 to 60 minutes of aerobic and resistance exercise	Breast Cancer I-III	Aerobic standard dose or aerobic higher dose or aerobic higher dose + resistance exercise	Group 1: ΔVO2peak -3.4 ml/kg/min Group 2: ΔVO2peak - 2.5ml/kg/min Group 3: ΔVO2peak - 3.6ml/kg/min A higher volume of aerobic or combined exercise is achievable and safe during breast cancer chemotherapy and may manage declines in physical functioning and worsening symptoms better than standard volumes.
2014	Hornsby et al.	Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial	Clinical trial	Acta Oncol.	20		Two (10 exercise + 10 usual care)	Breast cancer II-III (under doxorubicin)	Moderate-to-high intensity aerobic activity	Moderate-to-high intensity aerobic training is associated with improvements in cardiopulmonary function.
2016	Cornette et al.	Effects of home-based exercise training on VO2 in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial	Clinical Trial	Eur J Phys Rehabil Med	44		Two (exercise + usual care)	Breast cancer under ad or neoadj treatment	Aerobic Resistance	VO2max: +1.83±0.68 mL/min/kg in exercise group VS VO2max: -1.31±0.65 mL/min/kg in usual care group

2016	Leach et al.	Benefits of 24 versus 12 weeks of exercise and wellness programming for women undergoing treatment for breast cancer.	Clinical Trial	Support Care Cancer	102		One	Breast cancer	Aerobic Resistance Flexibility	VO2max: +1.9 mL/ min/kg Additional benefits were seen after 24 versus 12 weeks, suggesting that a longer duration exercise program during, or shortly after completing treatments for breast cancer, may be necessary to see improvements in fitness and psychosocial outcomes. Findings can be applied to community exercise and rehabilitation programs for breast cancer survivors.
2016	Jones et al.	Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer	Prospective study with questionnaires	J Clin Oncol.	2973	57	Four MET-h/wk ≤2: 741 2.1-10.3: 747 10.4-24.5: 741 >24.6: 744	Breast Cancer I-III	Recreational activity	Exercise is associated with substantial, graded reductions in the incidence of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer.
2017	Kirkham et al.	Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: A proof-of-concept RCT	Randomized Controlled Trial	Int J Cardiol.	24	>18	Two (13 exercise 24h prior to the 1 st doxorubicin treatment + 11 no vigorous exercise 72h prior to treatment)	Breast cancer I-III under neoadjuvant or adjuvant doxorubicin-containing chemotherapy	A single supervised exercise session prior to the first doxorubicin treatment.	The exercise session attenuated NT-proBNP, reducing the absolute risk of exceeding the cut-point for excluding acute heart failure by 46%, as well as other changes indicating vasodilation and increased systolic function.
2018	Kirkham et al.	The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: a RCT	Randomized Controlled Trial	Breast Cancer Res Treat	24	50 ± 9	Two (13 exercise + 11 usual care)	Breast cancer under doxorubicin treatment	Vigorous-intensity, aerobic exercise prior to each doxorubicin treatment	Performing a 30-min, vigorous-intensity, aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment was feasible and safe, there was no effect on markers of subclinical cardiotoxicity. The cumulative intervention effects were systemic rather than localized to the heart, including prevention of changes in hemodynamics.
2018	Kirkham et al.	Rationale and design of the Caloric Restriction and Exercise protection from Anthracycline Toxic Effects (CREATE) study: a 3-arm parallel group phase II randomized controlled trial in early breast cancer	Clinical Trial	BMC Cancer	56	>18	Three (exercise + diet + usual care)	Breast cancer (Early stage)	Single, 30-min, vigorous-intensity, aerobic exercise session 24 h prior to each anthracycline treatment	Reduced toxic effects on the heart, aorta and muscle are very likely to translate to short and long-term cardiovascular health benefits, including enhanced resilience to the effects of subsequent cancer treatment (e.g., radiation, trastuzumab) aging, and infection.
2018	Dieli-Conwright et al.	Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial	Randomized Controlled Trial	Breast Cancer Res.	100		Two (exercise + usual care)	Breast cancer 0-III after completing adjuvant therapy	Moderate-vigorous aerobic and resistance exercise	Estimated VO2max significantly increased in the exercise group as compared to baseline and the usual care group. Resting heart rate significantly decreased in the exercise group as compared to baseline and the usual care group.
2018	Kirkham et al.	Exercise Prescription and Adherence for Breast Cancer: One Size Does Not FITT All	Prospective observational study	Med Sci Sports Exerc.	68		One	Breast cancer I-III under adjuvant chemotherapy ± radiation	Moderate-intensity, aerobic and resistance exercise during adjuvant chemotherapy	The most common barriers to attendance during treatment were cancer-related (e.g., symptoms, appointments), and after treatment were life-related (e.g., vacation, work). Behavioral strategies and individualization in exercise prescriptions to improve adherence are especially important for later chemotherapy cycles, after treatment, and for resistance exercise.
2018	Dias Reis et al.	Effects of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients	Controlled pilot study	Health and Quality of Life Outcomes	28	30-59	Two (14 exercise + 14 usual)	Breast cancer under chemotherapy + radiation	Aerobic, resistance and flexibility training	Combined training was effective in decreasing pain and increasing VO2 max, flexibility and static strength in patients with breast cancer
2019	Howden et al.	Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients	Controlled Clinical Trial	Eur J Prev Cardiol	28	47 ± 9	Two (14 exercise + 14 usual care)	Breast cancer early stage under anthracycline therapy	Aerobic + resistance	Functional disability can be prevented with exercise training.

Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πως ποικίλης έντασης αερόβια άσκηση μετριάζει τη μυοκαρδιακή βλάβη που επάγεται από τη δοξορουβικίνη [75].

Σε δύο μελέτες με τρωκτικά, ένας μόνο γύρος τρεξίματος 60 λεπτών σε

διάδρομο, ο οποίος ήταν υψηλής έντασης και πραγματοποιήθηκε 24 ώρες πριν από τη θεραπεία με δοξορουβικίνη, απέτρεψε εντελώς ή εξασθένησε τις επιβλαβείς αλλαγές στη συστολική και διαστολική καρδιακή λειτουργία καθώς και τους δείκτες οξειδωτικού στρες καρδιομυοκυττάρων, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τη σηματοδότηση του μονοπατιού της απόπτωσης [77, 78]. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αναφέρθηκε η οξεία επίδραση της πραγματοποίησης 30 λεπτών έντονου βαδίσματος, που συνέβη 24 ώρες πριν από την πρώτη θεραπεία με δοξορουβικίνη [92].

Σε σχέση με τη συνήθη φροντίδα, η περίοδος άσκησης οδήγησε σε σημαντική εξασθένηση του NT-proBNP, του κυκλοφορούντος βιοδείκτη που είναι προγνωστικός για σχετιζόμενη με την ανθρακυκλίνη καρδιακή βλάβη, και απόλυτη μείωση κατά 46% του κινδύνου αυτού του βιοδείκτη να υπερβεί το όριο για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η περίοδος άσκησης είχε επίσης ως αποτέλεσμα μια μικρή αλλά σημαντική βελτίωση από την προ-χημειοθεραπεία στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τον ρυθμό της επιμήκους συστολικής καταπόνησης, υποδηλώνοντας αυξημένη συστολική λειτουργία [80].

Σε μία από τις μελέτες των Kirkham et al. με σκοπό να αποσαφηνιστεί η κλινική σημασία μίας μόνο συνεδρίας άσκησης 24 ώρες πριν από τη θεραπεία με τη δοξορουβικίνη, προσδιορίστηκε το αθροιστικό αποτέλεσμα αυτής της παρέμβασης αν συμβαίνει πριν από κάθε χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου. Υπέθεσαν πως η άσκηση θα μετριάσει την αλλαγή στη διαμήκη καταπόνηση και προσβολή της αριστερής κοιλίας, καθώς και την αύξηση της κυκλοφορούσας καρδιακής τροπονίνης σε σχέση με τη συνήθη φροντίδα. Δευτερευόντως, διερευνήθηκε το κατά πόσο θα μπορούσε η άσκηση να μειώσει τα συμπτώματα από τη χημειοθεραπεία. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη όπου συμμετείχαν γυναίκες, με στάδιο καρκίνου I-III και ήταν ικανές να πραγματοποιήσουν μια ολοκληρωμένη συνεδρία άσκησης πριν από την πρώτη τους θεραπεία. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς που είχαν ήδη διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία ή που ήταν αυξημένου κινδύνου για καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνη. Επιπλέον, δε συμμετείχαν ενεργές

καπνίστριες, γυναίκες με $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$, με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, που είχαν στο παρελθόν λάβει ανθρακυκλίνες ή τραστουζουμάμπη ή ακτινοβολία στον θώρακα. Όσες ανέφεραν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη ή αναπνευστικής νόσου μπορούσαν να συμμετέχουν εάν η νόσο ήταν σταθεροποιημένη [80].

Οι συμμετέχουσες ολοκλήρωσαν διάδρομο υπό την επίβλεψη ειδικών περίπου 24 ώρες πριν από κάθε θεραπεία με δοξορουβικίνη [93].

Η συνεδρία αυτή περιλάμβανε:

- 1) Προθέρμανση 10 λεπτών
- 2) 30 λεπτά έντονη άσκηση και
- 3) 5 λεπτά χαλάρωσης

Η 30 λεπτών έντονη άσκηση έγινε με βάση το 70% του προβλεπόμενου από την ηλικία αποθεματικού καρδιακού ρυθμού [93]

Ο καρδιακός ρυθμός ηρεμίας (RHR) που χρησιμοποιήθηκε για να υπολογιστεί ο καρδιακός ρυθμός στόχος, μετρήθηκε πριν από κάθε σετ και στη συνέχεια ακολουθούσαν 5 λεπτά χαλάρωσης. Τόσο η ομάδα που ασκήθηκε όσο και η ομάδα που ακολούθησε τη συνήθη φροντίδα απείχαν από έντονη άσκηση 72 ώρες πριν και 48 ώρες μετά από κάθε θεραπεία [94].

Στη μελέτη συμμετείχαν 27 γυναίκες από τις οποίες οι 11 ακολούθησαν τη συνήθη φροντίδα και οι 13 έκαναν άσκηση. Σε όλες τις συμμετέχουσες χορηγήθηκαν 240 mg/m^2 δοξορουβικίνης και 2400 mg/m^2 κυκλοφωσφαμίδης κατά τη διάρκεια τεσσάρων θεραπειών. Δεν υπήρχαν διαφορές στο βάρος, ύψος, στον δείκτη μάζας σώματος (BMI), στο μέσο MVPA τους περασμένους 6 μήνες, στην αιμοσφαιρίνη.

Βρέθηκε λοιπόν πως δεν υπήρχαν διαφορές στους δείκτες της υποκλινικής καρδιοτοξικότητας, ούτε στη επιμήκη παραμόρφωση και συστροφή (longitudinal strain and twist). Η cTnT και το NT-proBNP αυξήθηκαν σημαντικά. Αυξήθηκε η καρδιακή παροχή μόνο στην ομάδα που ακολούθησε τη συνήθη φροντίδα. Αυξημένος βρέθηκε επίσης ο καρδιακός ρυθμός και μειωμένες οι περιφερικές αντιστάσεις και η μέση αρτηριακή πίεση στην ομάδα της συνήθους

φροντίδας. Όσον αφορά τη μάζα της αριστερής κοιλίας, το κλάσμα εξώθησης της και τους όγκους της δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές [80].

Σε επόμενη μελέτη συμμετείχαν 31 γυναίκες ηλικίας 30-59 ετών, που δεν είχαν κάνει άσκηση για τους προηγούμενους 6 μήνες και ήταν υπό χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία [95]. Η VO_2max εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας εργομετρικά τεστ από το Αμερικάνικο Κολλέγιο της Αθλητιατρικής και η στατική δύναμη μέσω του “Grip Strength Test”, χρησιμοποιώντας ένα δυναμόμετρο με κλίμακα από 0 έως 100 [97, 99]. Στην τελευταία περίπτωση οι ασθενείς πίεζαν το δυναμόμετρο όσο πιο σφιχτά μπορούσαν χωρίς να λυγίζουν τον αγκώνα αλλά και χωρίς να αλλάζουν θέση, σε 3 επαναλήψεις, εναλλάσσοντας τα χέρια τους [99]. Μετρήθηκε επίσης η ευλυγισία με το τεστ “Sit and Reach” που μετράει την ευλυγισία στην άρθρωση του ισχίου, στην οσφύ και τους ιγνυακούς μυς [99].

Το πρόγραμμα αυτό ήταν ως εξής: μαθήματα αερόβιας άσκησης, άσκησης αντίστασης και άσκησης ευλυγισίας 12 εβδομάδων. Συγκεκριμένα 3 φορές τη βδομάδα έκαναν αερόβια άσκηση υπό την επίβλεψη ειδικού και άσκηση αντιστάσεων ενώ 2 φορές τη βδομάδα έκαναν ασκήσεις ευλυγισίας χωρίς επίβλεψη [95].

Οι αερόβιες ασκήσεις και οι ασκήσεις αντιστάσεων διαρκούσαν 60 λεπτά από τα οποία τα 30 ήταν σε εργομετρικό ποδήλατο. Οι ασθενείς πραγματοποίησαν ασκήσεις κάμψης και έκτασης του ισχίου, ωμικής ζώνης, καθίσματα με μπάλα swiss (swiss ball), γαλλικές πιέσεις (ασκήσεις έκτασης τρικεφάλου) και άρση βαρών για τους ραχιαίους μυς. Το πρόγραμμα με τις ασκήσεις ευλυγισίας διαρκούσε περίπου 15 λεπτά.

Αερόβια άσκηση:

Οι συμμετέχοντες εξοικειώθηκαν με την αερόβια άσκηση σε 3 συνεδρίες μιας εβδομάδας κάνοντας στατικό εργομετρικό ποδήλατο στα 15 watts. Το τεστ της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας έγινε βάσει του πρωτοκόλλου RAMP σε κυκλοεργόμετρο. Αυτό ξεκινούσε με 5 λεπτά προθέρμανση στα 15 watts και στη συνέχεια αυξήθηκε κατά 15 watts σε διάστημα 60 δευτερολέπτων. Όταν έφτασαν το μέγιστο, υπήρχε περίοδος χαλάρωσης 3 λεπτών. [100]

Άσκηση αντιστάσεων:

Εδώ εξοικειώθηκαν κάνοντας άσκηση με ένα ελαφρύ λάστιχο γυμναστικής (Theraband), αξιοποιώντας δηλαδή το βάρος του σώματος, και έκαναν 8-12 επαναλήψεις κάθε άσκηση με 1 λεπτό χαλάρωση. Το πρωτόκολλο για την άσκηση αντιστάσεων ήταν 3 σειρές 12 επαναλήψεων με 1 λεπτό χαλάρωση [98, 109]

Ασκήσεις ευλυγισίας:

Οι συμμετέχοντες έκαναν ασκήσεις ευλυγισίας 3 φορές τη βδομάδα για 2 εβδομάδες για να εξοικειωθούν [110]

Τελικά, η VO_{2max} , η ευλυγισία και η στατική δύναμη αυξήθηκαν και στα δυο χέρια των ασθενών της υπό μελέτης ομάδας, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα η VO_{2max} παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων και η οποία ήταν ακόμη μεγαλύτερη 12 εβδομάδες μετά [146].

Επόμενη μελέτη σε 2973 γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού έδειξε πως όσες ασθενείς έκαναν 2-10.9 MET-h/week είχαν κατά 9% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όσες έκαναν 11-24.5 MET-h/week είχαν κατά 21% μικρότερο κίνδυνο και όσες έκαναν ≥ 24.5 MET-h/week κατά 35% [104].

Συγκρίνοντας την αερόβια άσκηση με την αερόβια άσκηση υψηλής συχνότητας, σε μελέτη με 301 ασθενείς όσες έκαναν το πρόγραμμα με την αερόβια άσκηση είχαν μεγαλύτερη μείωση στη VO_{2peak} (ΔVO_{2peak} -3.4 ml/kg/min). Επίσης, όσες έκαναν συνδυαστικά υψηλής συχνότητας αερόβια άσκηση με άσκηση αντιστάσεων είχαν και αυτοί μεγαλύτερη μείωση στη VO_{2peak} (ΔVO_{2peak} -3.6ml/kg/min) σε σχέση με όσες έκαναν μόνο αερόβια άσκηση υψηλής συχνότητας (ΔVO_{2peak} -2.5ml/kg/min) [106].

Εν γένει, η αερόβια άσκηση φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός που στοιχειοθετείται τόσο από προκλινικές μελέτες που αποτρέπουν και τη συστολική αλλά και τη διαστολική καρδιακή δυσλειτουργία όσο και από κλινικές όπου μειώνεται και η υποκλινική

καρδιοτοξικότητα. Η άσκηση αντιστάσεων συνδυαστικά με την αερόβια μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξάνει τη $VO_2\max$. Γεγονός είναι πως ένας ασθενής με καρκίνο μπορεί να ανταπεξέλθει σε συγκεκριμένης έντασης αερόβια άσκηση λόγω της συνολικής κατάστασης της υγείας του, φαρμάκων που παίρνει, αλλά και εξαιτίας συννοσηροτήτων που μπορεί να έχει. Αυτό σε συνδυασμό με τις αντενδείξεις που ενδέχεται να έχουν οι ασθενείς αυτοί ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκονται είναι παράγοντες που προάγουν τα εξατομικευμένα προγράμματα προπόνησης.

4. Συζήτηση

Η τοξικότητα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με 10% εμφάνιση καρδιοτοξικότητας, αν και η υποκλινική καρδιοτοξικότητα φαίνεται να είναι μεγαλύτερη. Η άσκηση επηρεάζει θετικά τα ποσοστά πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης και όταν πραγματοποιείται τακτικά ελαττώνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού βελτιώνει την καρδιοπνευμονική λειτουργία.

Όσον αφορά προκλινικές μελέτες, η άσκηση για 5 συνεχόμενες μέρες προστατεύει τα μιτοχόνδρια των καρδιομυοκυττάρων από το οξειδωτικό στρες της δοξορουβικίνης και μειώνει τις δραστικές ρίζες οξυγόνου που παράγονται από αυτήν.

Ασθενείς που κάνουν άσκηση ≥ 24.5 MET-h/week έχουν κατά 35% μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μικρότερο κίνδυνο έχουν και όσες κάνουν αερόβια άσκηση για 150-300 λεπτά σε μέτρια ένταση ή 75-100 λεπτά σε υψηλή ένταση και σε εβδομαδιαίο ρυθμό. Αερόβια άσκηση 300 λεπτά τη βδομάδα μειώνει κατά 40% τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε εβδομαδιαία βάση

πραγματοποιήθηκε και άλλη έρευνα με αερόβια άσκηση σε ασθενείς που λάμβαναν τραστουζουμάμπη, η οποία γινόταν σε 3 κύκλους 30-60 λεπτών ανά βδομάδα. Η έρευνα αυτή έδειξε διάταση της αριστερής κοιλίας και μείωση του κλάσματος εξώθησης με τους συγγραφείς να τονίζουν το ρόλο της συμμόρφωσης στο πρόγραμμα της άσκησης ως βασικό παράγοντα που οδήγησε σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Πρέπει να υπάρχει συμμόρφωση >55% για να επωφεληθούν οι ασθενείς.

Το καρδιοπροστατευτικό όφελος μίας μόνο συνεδρίας υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης 24 ώρες πριν τη θεραπεία με δοξορουβικίνη επηρεάζει θετικά την καρδιακή παροχή, τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, τη μέση αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό ηρεμίας και το βάρος. Ωστόσο, δεν επηρεάζει την υποκλινική καρδιοτοξικότητα. Αντίστοιχα, ένας μόνο γύρος αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης και συγκεκριμένα τρεξίματος 24 ώρες πριν τη θεραπεία με δοξορουβικίνη εξασθενεί τις επιβλαβείς αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία καθώς και τους δείκτες οξειδωτικού στρες καρδιομυοκυττάρων, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τη σηματοδότηση του μονοπατιού της απόπτωσης. Η περίοδος άσκησης σ' αυτή τη μελέτη οδήγησε σε σημαντική μείωση τόσο του NT-proBNP, όσο και του κινδύνου αυτό να υπερβεί το όριο για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Είχε επίσης ως αποτέλεσμα μια μικρή αλλά σημαντική βελτίωση από την προ-χημειοθεραπεία στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τον ρυθμό της επιμήκους συστολικής καταπόνησης, υποδηλώνοντας αυξημένη συστολική λειτουργία.

Η πραγματοποίηση άσκησης τη μέρα πριν από τη χημειοθεραπεία συμβάλλει επιπλέον στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών μιας και οι ασθενείς 24 ώρες πριν τη χημειοθεραπεία επισκέπτονται το κέντρο της θεραπείας τους για να υποβληθούν σε εξετάσεις. Κατά αυτόν τον τρόπο μπορεί να επιτευχθεί μέχρι και 100% συμμόρφωση, σε αντίθεση με ασκήσεις που απαιτούν την παρουσία του ασθενή μέχρι και 3 φορές τη βδομάδα στις εγκαταστάσεις της άσκησης και όπου παρατηρείται μικρότερη συμμόρφωση.

Η φυσική δραστηριότητα που πραγματοποιείται για διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων και όταν υπάρχει συμμόρφωση των ασθενών αυξάνει τη VO_2peak και μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση. Όσον αφορά τη

συνδυασμένη προπόνηση, δηλαδή ασκήσεις αερόβιες, αντιστάσεων αλλά και ευλυγισίας, αυξάνει τη VO_{2max} , την ευλυγισία και τη δύναμη. Η αερόβια άσκηση υψηλής συχνότητας είναι πιο αποτελεσματική στη διατήρηση της VO_{2peak} αλλά περισσότερες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν.

Ο ανθρώπινος παράγοντας είναι θεμελιώδης για να είναι πετυχημένη μια έρευνα που μελετά τον ρόλο της φυσικής άσκησης. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η συμμόρφωση των συμμετεχόντων στο πρόγραμμα των ασκήσεων και οι λόγοι μη συμμόρφωσης ποικίλλουν. Μπορεί να είναι σωματικοί, ψυχολογικοί αλλά και να αφορούν θέματα οργάνωσης και σχεδιασμού του προγράμματος.

Πρώτα απ' όλα είναι ο περιορισμός που θέτουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, όπως η κόπωση και η ναυτία. Για τον λόγο αυτό μπορεί οι ασθενείς να παραλείψουν τις ασκήσεις τους ακόμη και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%[106]. Όμως, οι ασθενείς που νοσούν με καρκίνο του μαστού μπορεί να είχαν εκ των προτέρων άλλες συννοσηρότητες οι οποίες να είναι εμπόδιο στην πραγματοποίηση του προγράμματος των ασκήσεων.

Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που προτείνουν την κολύμβηση για είδος άσκησης. Γυναίκες που έχουν δει αλλαγές στην εξωτερική τους εμφάνιση, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας των μαλλιών αλλά και αλλαγές στο στήθος, συχνά δεν επιθυμούν να δείξουν την εικόνα τους δημόσια και να φορέσουν για παράδειγμα το μαγιό του κολυμβητηρίου.

Υπάρχουν, επίσης, περιορισμοί στη μετάβαση από το σπίτι στο κέντρο γυμναστικής, όταν η απόσταση είναι μεγάλη αλλά και στο χρόνο που θέλουν αυτές οι ασθενείς να αφιερώσουν σε ένα πρόγραμμα γυμναστικής αφού προτιμούν να βρουν μια ισορροπία μεταξύ οικογένειας και επαγγέλματος.

Πολύ σημαντική είναι η έλλειψη έγκυρης ενημέρωσης επειδή οι ασθενείς αλλά και το περιβάλλον τους δεν γνωρίζουν τα οφέλη της άσκησης και δει στη νόσο αυτή, οπότε από τη μία οι συγγενείς αποτρέπουν τους ασθενείς να ασκούνται και από την άλλη οι ίδιοι οι ασθενείς δεν επιθυμούν. Άλλωστε η έλλειψη κινήτρου για άσκηση είναι μία μάστιγα της εποχής μας και παρατηρείται σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες.

Είναι ελπιδοφόρα η σχεδίαση ομάδων ενημέρωσης σχετικά με τα οφέλη της γυμναστικής σε ασθενείς που νοσούν από καρκίνο του μαστού και λαμβάνουν συστηματική θεραπεία αλλά και προγραμμάτων για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Θα πρέπει το πρόγραμμα να είναι εξατομικευμένο τόσο για να μπορεί ο ασθενής να το περατώσει όσο και για να μπορεί να έχει ρεαλιστικούς στόχους. Είναι πιθανότερο οι ασθενείς να συμμετέχουν σ' ένα πρόγραμμα άσκησης αν το πραγματοποιούν στον ίδιο χώρο με άλλους ασθενείς διότι η συναναστροφή αυτή τους δίνει κίνητρο.

Τέλος, η δύναμη της τεχνολογίας, και στην εποχή που ζούμε, είναι μια πτυχή που πρέπει να αξιοποιούμε αφού οι δυνατότητες από τη χρήση της όλο και πληθαίνουν. Συγκεκριμένα, μια καλή προοπτική ιδέα θα ήταν ένα πρόγραμμα άσκησης που θα συνδέεται με το smartphone του ασθενή και θα του δίνει συμβουλές σε τακτική βάση για την φυσική δραστηριότητα ή ακόμη και θα επεξεργάζεται δεδομένα από την άσκηση που ήδη πραγματοποίησε.

5. Συμπεράσματα

Η άσκηση φαίνεται να είναι ένα πολλά υποσχόμενο και αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο για ασθενείς με καρκίνο του μαστού και στις τυχαίοποιημένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, όσοι ήταν στην ομάδα ελέγχου είχαν καλύτερη καρδιοαναπνευστική έκβαση. Ειδικά, η καρδιοτοξικότητα φαίνεται να μπορεί να εξουδετερωθεί από την άσκηση. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι άσκησης που μπορούν να προσαρμόζονται στον ασθενή ανάλογα με τα προσωπικά του χαρακτηριστικά, το ιστορικό του και τα φάρμακα που λαμβάνει. Δεν πρέπει να λησμονείται η ελλιπής συμμόρφωση που παρατηρείται στις τρέχουσες κλινικές μελέτες και είναι επιτακτική ανάγκη να σχεδιαστούν τρόποι που θα ενταχθεί ομαλά η φυσική άσκηση στη ρουτινά του θεραπευόμενου ασθενούς.

Η συνταγογράφηση της θεραπευτικής άσκησης είναι μια πρακτική καθιερωμένη σε χώρες του εξωτερικού και μένει να εφαρμοστεί πρακτικά και στη χώρα μας. Είναι επιτακτική ανάγκη να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες με γνώμονα την

ασφάλεια του να ασκούνται οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού αλλά και αναζητώντας τα καλύτερα δυνατά προγράμματα άσκησης, για παράδειγμα συνδυασμό μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης με ασκήσεις αντιστάσεων, που θα είναι περισσότερο εξατομικευμένα και θα ωφεληθούν τους ασθενείς από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν τα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Breast Cancer. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Καρκίνος Μαστού. Άλμα ζωής. Πανελλήνιος Σύλλογος Γυναικών με Καρκίνο του Μαστού. Available at: <https://www.almazois.gr/>
3. American Cancer Society. Treating breast cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>
4. Howden EJ et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019, Vol. 26(3) 305–315
5. D'ascenzi F et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *European Journal of Preventive Cardiology* 0(00) 1–13
6. Furmaniak AC et al. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9.
7. Jain D. Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hospital Practice*. 2018.
8. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *Jour Clin Invest*. 2014;124:617-630. doi:10.1172/JCI72931.
9. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol* 2005;68:261-71.
10. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin- induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42.
11. Panjrath GS, Patel V, Valdiviezo CI, Narula N, Narula J, Jain D. Potentiation of Doxorubicin cardiotoxicity by iron loading in a rodent model. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2457-64.
12. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *J Physiol Biochem*. 2015;71:669-78. doi: 10.1007/s13105-015-0432-x. PMID: 26403766
13. Russell RR, Alexander J, Jain D, et al. The role and clinical effectiveness of multimodality imaging in the management of cardiac complications of cancer and cancer therapy. *J Nucl Cardiol*. 2016;23: 856-84. doi: 10.1007/s12350-016-0538-8.
14. Miranda CJ, Makui H, Soares RJ, et al. Hfe deficiency increases susceptibility to cardiotoxicity and exacerbates changes in iron metabolism induced by doxorubicin. *Blood* 2003;102:2574–80.

15. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-144. PMID: 17903394
16. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer*. 2001;37:1590-8. Review. PMID: 11527683
17. Hassan SA, Palaskas N, Kim P, et al. Chemotherapeutic Agents and the Risk of Ischemia and Arterial Thrombosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:10. doi: 10.1007/s11883-018-0702-5. PMID: 29423705
18. Kwakman JJM, Baars A, van Zweeden AA, de Mol P, Koopman M, Kok WEM, Punt CJA. Case series of patients treated with the oral fluoropyrimidine S-1 after capecitabine-induced coronary artery vasospasm. *Eur J Cancer*. 2017;81:130-134. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.022. PMID: 28623776
19. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191-202.
20. Polk A1, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:47. doi: 10.1186/2050-6511-15-47.
21. Leung HWC, Leung JH, Chan ALF. Efficacy and safety of a combination of HER2-targeted agents as first-line treatment for metastatic HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:1-7. doi: 10.1080/14740338.2018.1394454. PMID: 29108432
22. Kurokawa YK, Shang MR, Yin RT, George SC. Modeling trastuzumab-related cardiotoxicity in vitro using human stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol Lett*. 2018 pii: S0378-4274(18)30001-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.01.001. PMID: 29305325
23. Panjra GS, Jain D. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction. *Nucl Med Commun* 2007;28:69-73.
24. Foldi J, Mougalian S, Silber A, et al. Single-arm, neoadjuvant, phase II trial of pertuzumab and trastuzumab administered concomitantly with weekly paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) for stage I-III HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb 2. doi: 10.1007/s10549-017-4653-2. PMID: 29396664.
25. Masuda N, Toi M, Yamamoto N, et al. Efficacy and safety of trastuzumab, lapatinib, and paclitaxel neoadjuvant treatment with or without prolonged exposure to anti-HER2 therapy, and with or without hormone therapy for HER2-positive primary breast cancer: a randomised, five-arm, multicentre, open-label phase II trial. *Breast*

- Cancer. 2018 Feb 14. doi: 10.1007/s12282-018-0839-7. [Epub ahead of print] PMID: 29445928
26. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID:25693012
 27. Herold K. Overview of the CLEOPATRA Trial: Implications for Advanced Practitioners. *J Adv Pract Oncol*. 2016;7:83-89. Review. PMID: 27713847.
 28. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 ;377:122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 17;377:702. PMID: 28581356
 29. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, Krop IE, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, Davidson NE. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018792697. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697
 30. Lieberman JA. Therapeutic Exercise. Medscape. 2018
 31. Ginzac A et al. Treatment-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Review of the Interest of Practicing a Physical Activity. *Oncology* 2019;96:1–12
 32. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al.; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan;369(9555):29–36. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan; 19(1):9–42.
 33. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jul; 28(21):3422–8.

34. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct;353(16):1659–72. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007 Jul;357(1):94–5.
35. Organisation mondiale de la Santé [Internet]. Activité physique (cited 2016 Apr 4). Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>.
36. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan;162(2):123–32.
37. World Health Organization [Internet]. Global Recommendations on Physical Activity for Health [cited 2018 May 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>.
38. Institut National du Cancer. Objectif 8: réduire les risques de séquelles et de second cancer [cited 2016 May 26]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-Cancer-Society's-SCS-II>. *J Clin Oncol*. 2008 23 cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan2/Objectif-8-Reduire-les-risques-de-séquelles-et-de-second-cancer.
39. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jul-Aug;62(4):243–74.
40. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al.; 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*. 2006 Nov-Dec;56(6):323–53.
41. Thivat E, Thérondel S, Lapirot O, Abrial C, Gimbergues P, Gadéa E, et al. Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse. *BMC Cancer*. 2010 Nov;10(1):648.
42. Gadéa É, Thivat É, Wang-Lopez Q, Viala M, Paulon R, Planchat É, et al. [Poor prognostic value of weight change during chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients: causes, mechanisms involved and preventive strategies]. *Bull Cancer*. 2013 Sep;100(9):865–70.
43. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug;(8):CD007566.

44. Zhang X, Li Y, Liu D. Effects of exercise on the quality of life in breast cancer patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2018 Jan;27(1):9–21.
45. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011 Sep;28(3):753–65.
46. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May;293(20):2479–86.
47. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):959–67.
48. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*. 2007 Aug;110(4):918–25.
49. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Aug;12(8):721–7.
50. Cornette T, Vincent F, Mandigout S, Antonini MT, Leobon S, Labrunie A, et al. Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Apr;52(2):223–32.
51. De Luca V, Minganti C, Borriore P, Grazioli E, Cerulli C, Guerra E, et al. Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public Health*. 2016 Jul;136:126–32.
52. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, Kenjale AA, Lane AR, Schwitzer ER, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol*. 2014 Jan;53(1):65–74.
53. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res*. 2018 Oct;20(1):124.
54. Foucaut AM, Berthouze-Aranda SE, Touillaud M, Kempf-Lépine AS, Baudinet C, Meyrand R, et al. Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2014 Apr;22(4):1097–104.

55. Kim CJ, Kang DH, Smith BA, Landers KA. Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. 2006 Mar-Apr;29(2):156–65.
56. Kolden GG, Strauman TJ, Ward A, Kuta J, Woods TE, Schneider KL, et al. A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: feasibility and health benefits. *Psychooncology*. 2002 Sep-Oct;11(5):447–56.
57. Leach HJ, Danyluk JM, Nishimura KC, Culos-Reed SN. Benefits of 24 versus 12 weeks of exercise and wellness programming for women undergoing treatment for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2016 Nov;24(11):4597–606.
58. Noble M, Russell C, Kraemer L, Sharratt M. UW WELL-FIT: the impact of supervised exercise programs on physical capacity and quality of life in individuals receiving treatment for cancer. *Support Care Cancer*. 2012 Apr;20(4):865–73.
59. Sturgeon KM, Ky B, Libonati JR, Schmitz KH. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jan;143(2):219–26.
60. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct;50(15):1435–41.
61. Kavazis AN, McClung JM, Hood DA, Powers SK. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294(2):H928–35.
62. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J. Exercise-induced cardioprotection—biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol*. 2007 Apr;117(1):16–30.
63. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, et al. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Aug;34(23):2743–9.
64. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016 Aug;354:i3857.
65. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:688–95.
66. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751–68.

67. Witteles RM, Fowler MB, Telli ML. Chemotherapy-associated cardiotoxicity: how often does it really occur and how can it be prevented? *Heart Fail Clin.* 2011;7:333–44.
68. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808–15.
69. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Death causes in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23:604–10.
70. Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164:537–55.
71. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:11-14.
72. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013;167:2306–10.
73. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2258–62.
74. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol.* 2010;85:894–6.
75. Kirkham AA, Davis MK: Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. *J Oncol.* 2015;Article ID 917606.
76. Kirkham AA, Bonsignore A, Bland KA, McKenzie DC, Gelmon KA, Van Patten CL, Campbell KL. Exercise prescription and adherence for breast cancer: one size does not FITT all. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:177–86.
77. Ascensão A, Lumini Oliveira J, Machado NG, Ferreira RM, Gonçalves IO, Moreira AC, et al. Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats. *Clin Sci.* 2011;120:37–49.
78. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther.* 2008;7:147–54.
79. Kirkham AA, Shave RE, Bland KA, Bovard JM, Eves ND, Gelmon KA, et al. Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: a proof-of-concept RCT. *Int J Cardiol.* 2017;245: 263–70.

80. Kirkham AA, Eves ND, Shave RE, Bland KA, Bovard J, Gelmon KA, et al. The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: a RCT. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167:719–29.
81. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res*. 2009 Aug;15(15):4963–7.
82. Yu AF, Jones LW. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardiooncology*. 2016;2(1):1.
83. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun;97(11):2869–79.
84. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Jun;10(1):337.
85. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016 Feb;11(1):123–40.
86. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2011 Jun;37(4):312–20.
87. Šimůnek T, Štěrba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*. 2009 Jan-Feb;61(1):154–71.
88. Wallace KB. Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovasc Toxicol*. 2007;7(2):101–7.
89. Zhu W, Soonpaa MH, Chen H, Shen W, Payne RM, Liechty EA, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway. *Circulation*. 2009 Jan;119(1):99–106.
90. Kirkham AA et al. Rationale and design of the Caloric Restriction and Exercise protection from Anthracycline Toxic Effects (CREATE) study, a 3-arm parallel group phase II randomized controlled trial in early breast cancer. *BMC Cancer* (2018) 18:864
91. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D et al (2014) Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients

- during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 63:2751–2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
92. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C et al (2011) Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 13:R64. <https://doi.org/10.1186/bcr2901>
 93. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA et al (2010) Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James Women Take Heart Project. *Circulation* 122:130–137. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.939249>
 94. Schmitz KH, Courneya K, Matthews C et al (2010) American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 42:1409–1426. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>
 95. Dias Reis A. et al. Effects of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes* (2018) 16:58
 96. Amaral MTP, Teixeira LC, Derchain SFM, Nogueira MD, Silva MPP, Gonçalves AD. Home orientation: proposal for physical rehabilitation for women undergoing surgery for breast cancer. *Rev Ciênc Méd Campinas*. 2005;**14**(5):405–413.
 97. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for the stress tests and their prescription. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. 420 p.
 98. Battaglini C, Bottaro M, Dennehy C, et al. The effects of resistance training on muscular strength and fatigue levels in patients with breast cancer. *Rev Bras de Med do Esporte*. 2006;**12**(3):153–115. doi: 10.1590/S1517-86922006000300009.
 99. Fontoura AS da, Formentin CM, Abech EA. Practical physical evaluation guide. A didactic approach, comprehensive and updated. *Ed. 2 revisada e ampliada. Phorte: São Paulo*. 2013. 288p.
 100. Neil SE, Klika RJ, Garland J, Mckenzie DC, Campbell KL. Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2013;**21**:873–881. doi: 10.1007/s00520-012-1600-y.
 101. Goh LG, Welborn TA and Dhaliwal SS. Independent external validation of cardiovascular disease mortality in women utilising Framingham and SCORE risk models: A mortality follow-up study. *BMC Womens Health* 2014; 14: 118.
 102. Barroso LC, Muro EC, Herrera ND, et al. Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care centre: A validation study. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28: 242–248.

103. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, et al. Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardio-vascular disease risk in women with early-stage breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 710–714.
104. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2743–2749.
105. Palomo A, Ray RM, Johnson L, et al. Associations between exercise prior to and around the time of cancer diagnosis and subsequent cardiovascular events in women with breast cancer: A Women's Health Initiative (WHI) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: S1774.
106. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: Multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1821–1832.
107. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, et al. Impact of resistance training in cancer survivors: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exercise* 2013; 45: 2080-2090
108. Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: Potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116: 2110-2118
109. Guedes DPE, Guedes JERP. *Practical handbook for evaluation in physical education*. 1. São Paulo: Manole; 2006.
110. Weineck J. *Ideal training*. 9. Manole: São Paulo; 2003.