

# Η άσκηση ως αντικαρκινικό φάρμακο

↔ Κωνσταντίνος Αθ. Βόλακλης

*Κλινικός Εργοφυσιολόγος, Κλινική Πρόληψης & Αποκατάστασης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Μονάχου, Κέντρο Καρδιακής Αποκατάστασης 7FIT-CardioClinic, Άουγκσμπουργκ, Ινστιτούτο Επιδημιολογίας, Ερευνητικό Κέντρο Περιβαλλοντικής Υγείας, Μόναχο*

**Ε**πιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει, ότι το αυξημένο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο επιφέρει σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης τουλάχιστον 13 μορφών καρκίνου, ενώ επίσης γνωρίζουμε, ότι η συστηματική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης στον καρκίνο του μαστού, παχέος εντέρου και προστάτη<sup>1-3</sup>. Επιπρόσθετα, σε πειραματόζωα έχει αποδειχτεί, ότι η φυσική άσκηση μπορεί να μειώσει το ρυθμό ανάπτυξης του όγκου καθώς και τον κίνδυνο μετάστασης<sup>4,5</sup>.

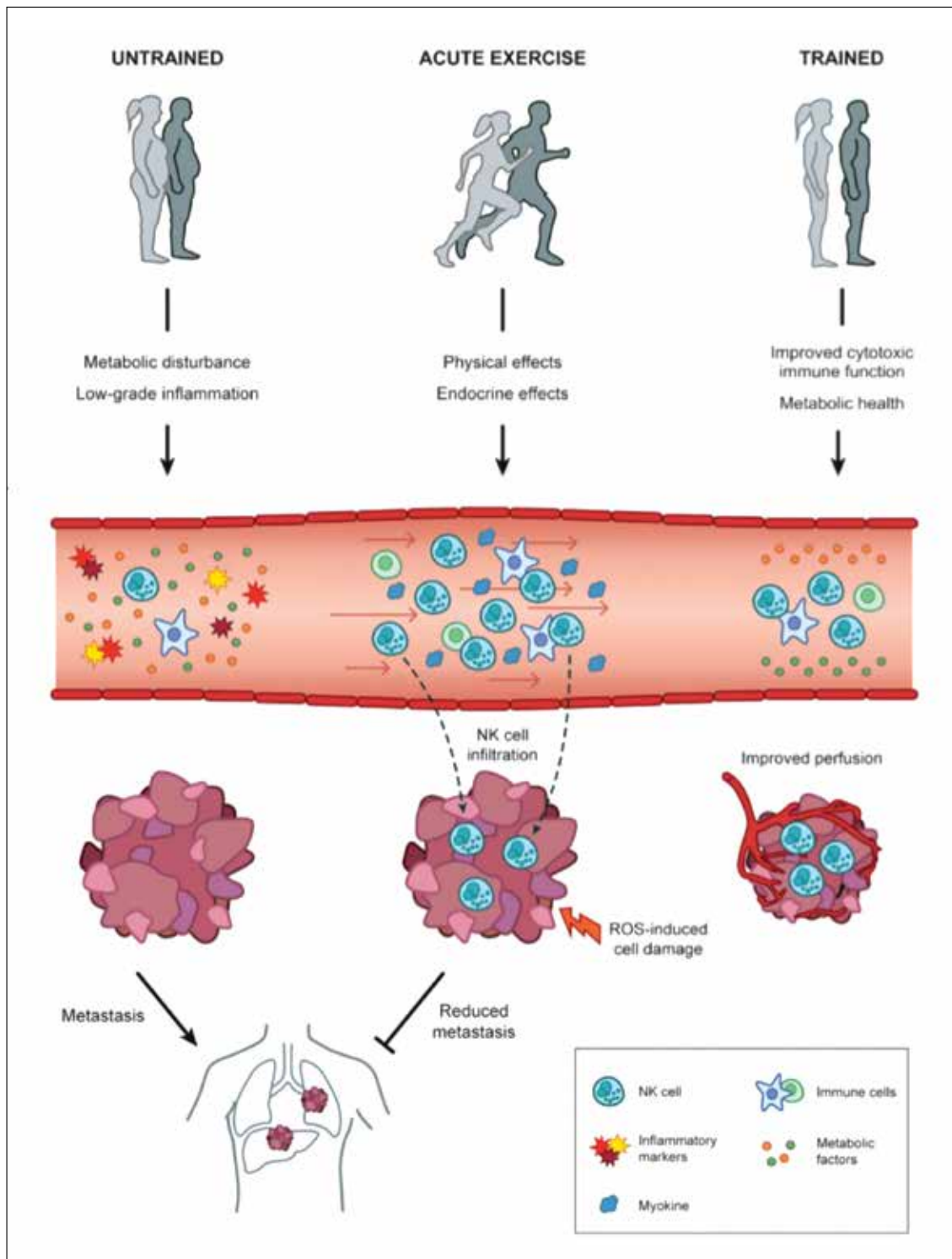
Οι καρκινοπαθείς συνήθως υποβάλλονται σε εγχείρηση είτε σε συγκεκριμένα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας, ραδιοθεραπείας, ανοσοθεραπείας ή σε συνδυασμούς αυτών. Παραδοσιακά και για πολλές δεκαετίες η άσκηση αποτελούσε απόλυτη ανδένδειξη στη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας, αντίληψη που βαθμιαία αναθεωρείται εξαιτίας της πληθώρας των ερευνητικών δεδομένων, που δείχνουν ξεκάθαρα ότι η άσκηση όχι μόνο αμβλύνει την τοξικότητα που απορρέει από τη θεραπεία, αλλά ενισχύει και την αποτελεσματικότητά της<sup>6,7</sup>. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν συνοπτικά κάποια επιστημονικά δεδομένα, που αναδεικνύουν τη μοναδική συνεισφορά της άσκησης ως αντικαρκινικού φαρμάκου.

Η επαναλαμβανόμενη, τακτική συμμετοχή σε φυσικές δραστηριότητες διαταράσσει την ομοίωση του οργανισμού, προκαλώντας σημαντικές προσαρμογές στα κύτταρα αλλά και σε επίπεδο ιστών και οργάνων, και οι οποίες έχουν εκτενώς ερευνηθεί

στους καρκινοπαθείς, όσον αφορά στους μύες, την καρδιά, το λιπώδη ιστό και τα αγγεία. Επί παραδείγματι, είναι γνωστό, ότι η άσκηση ενισχύει το σύνολο των φυσικών ικανοτήτων (καρδιοαναπνευστική αντοχή, μυϊκή δύναμη και ευκαμψία), μειώνοντας το αίσθημα κόπωσης αλλά και τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, που χαρακτηρίζουν τυπικά τους καρκινοπαθείς<sup>8</sup>.

Επιπρόσθετα γνωρίζουμε, ότι η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου αλλά και του κινδύνου υποτροπής, σε όσους γυμνάζονται συστηματικά, αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στη μείωση των φλεγμονώδων δεικτών, της ινσουλίνης/IGF-1 και των αναπαραγωγικών ορμονών (οιστρογόνων και τεστοστερόνης)<sup>9</sup>. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία έχουν αναδειχτεί ορισμένα επιπρόσθετα οφέλη αναφορικά με τη βιολογία των καρκινικών κυττάρων και την ανταπόκρισή τους στην άσκηση, και τα οποία δύναται να επηρεάσουν θετικά την κλινική έκβαση του ασθενούς<sup>10</sup>.

Η άσκηση είναι ευρέως αποδεκτό, ότι βελτιώνει την κυτταρική ανοσία, δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της παρατηρείται κινητοποίηση ανοσοκυττάρων και αύξηση του αριθμού τους στην κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο νοσηρότητας και έχει επιβεβαιωθεί και σε καρκινοπαθείς<sup>11</sup>. Παράγοντες, που συντελούν σε αυτό, είναι η αύξηση του διατημητικού stress και η αδρενεργική διέγερση μέσω έκκρισης κατεχολαμινών<sup>12</sup>, η οποία εξηγεί σε



**Σχήμα 1.** Οι οξείες επιδράσεις της άσκησης οφειλόμενες σε μια σειρά από φυσιολογικούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς (π.χ. αύξηση της αιμάτωσης και της θερμοκρασίας, έκκριση κατεχολαμινών και μυοκινών) οδηγούν μακροχρόνια σε θετικές προσαρμογές στο ανοσοποιητικό σύστημα βελτιώνοντας τη διείσδυση των NK κυττάρων στα καρκινικά κύτταρα, με τελική συνέπεια τη μείωση του κινδύνου μετάστασης<sup>10</sup>.

μεγάλο βαθμό την κινητοποίηση και διήθηση των NK-κυττάρων στους καρκινικούς όγκους, γεγονός που υποβοηθείται και από την αύξηση της θερμοκρασίας, η οποία τυπικά λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της άσκησης (σε άμεση εξάρτηση με την έντασή της). Μέσω της αυξημένης θερμοκρασίας διευκολύνεται η αιμάτωση στην καρκινική περιοχή, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των όγκων. Αυτός είναι άλλωστε και ένας από τους λόγους για τους οποίους η υπερθερμία χρησιμοποιείται τελευταία ως θεραπευτικό μέσο σε διάφορες μορφές καρκίνου<sup>13</sup>.

Πρόσφατα έχει αναδειχτεί ο ιδιαίτερος ρόλος των σκελετικών μυών ως προς την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει βρεθεί, ότι κατά τη διάρκεια της μυϊκής συστολής εκκρίνονται μια σειρά από πεπτίδια, οι λεγόμενες μυοκίνες, ορισμένες εκ των οποίων (IL-6, IL-7 και IL-15) επιτελούν ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσοποιητική λειτουργία του οργανισμού<sup>14</sup>. Μια βασική λειτουργία των μυοκινών είναι η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και NK-κυττάρων, ενώ χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι, σε πειραματικά μοντέλα αποκλεισμού της έκκρισης IL-6, δεν παρατηρήθηκε η ευεργετική ογκο-κατασταλτική δράση της άσκησης<sup>12</sup>.

Μια συχνή μεταβολική εκτροπή στους καρκινοπαθείς αφορά στην υπεροχή του αναερόβιου μεταβολισμού έναντι του αερόβιου, γεγονός που συνεπάγεται την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων γαλακτικού οξέος, με συνέπεια τα περιφερόμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να μην μπορούν να λειτουργήσουν αποτελεσματικά έναντι των καρκινικών κυττάρων. Είναι γνωστό, ότι η τακτική άσκηση μειώνει τα επίπεδα γαλακτικού οξέος αλλά και του ενζύμου LDH (που μετατρέπει το πυροσταφυλικό σε γαλακτικό) και το οποίο έχει συνδεθεί με κακή πρόγνωση<sup>15, 16</sup>. Σε αυτές τις συνθήκες υποξίας παρατηρείται έκφραση συγκεκριμένων πρωτεϊνών, οι λεγόμενες HIF (Hypoxia Inducible Factors), με στόχο την προστασία των κυττάρων μέσω παραγωγής γλυκολυτικών ενζύμων, παραγόντων νεοαγγειογένεσης, NO κ.α., με την υπερέκφραση, ωστόσο, αυτών των πρωτεϊνών να συνδέεται με κακή κλινική εικόνα και αυξημένη θνητότητα<sup>17</sup>. Η συστηματική άσκηση, λόγω των αυξημένων απαιτήσεων σε οξυγόνο που

θέτει στα κύτταρα, μπορεί να εξομαλύνει τη μεταβολική αυτή ιδιαιτερότητα και ως συνέπεια να μειώσει τον κίνδυνο ογκογένεσης, μια υπόθεση με έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον τελευταία<sup>18</sup>.

Η πρόληψη της σαρκοπενίας/καχεξίας αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο στον καρκίνο, ενώ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει, ότι χαμηλά επίπεδα μυϊκής δύναμης συνδέονται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας<sup>19</sup>. Η απώλεια μυϊκής μάζας αποτελεί παρενέργεια της χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας είτε οφείλεται σε αποπτωτικούς παράγοντες, που εκλύονται από τα καρκινικά κύτταρα και δρουν στους μύες, όπως η μυοστατίνη και η PTHrP (parathyroid hormone-related peptide). Ωστόσο, σε πειραματικά μοντέλα καρκινογένεσης έχει αποδειχτεί, ότι ο μηχανισμός αυτός αναστέλλεται, εφόσον παρεμβληθεί η άσκηση, με συνέπεια να μην προκαλείται απώλεια μυϊκού ιστού<sup>20, 21</sup>. Η απίσχανση αποδίδεται επίσης και στις υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α, φλεγμονωδών παραγόντων και ορμονών του στρες, παράγοντες οι οποίοι επίσης επηρεάζονται θετικά με την άσκηση<sup>9</sup>. Επί παραδείγματι, στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία αποστέρησης ανδρογόνων, η εφαρμογή προγραμματίων άσκησης έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματική ως προς τη βελτίωση δεικτών παχυσαρκίας και τη μείωση της ινσουλινοαντοχής<sup>22</sup>. Σε όσους ασθενείς παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους ως παρενέργεια της θεραπείας, η άσκηση παρέχει επίσης σημαντική βοήθεια ως προς τη βελτίωση της σύστασης σώματος (μείωση της λιπώδους και αύξηση της άλιπης μάζας σώματος), ιδιαίτερα δε η άσκηση με αντιστάσεις<sup>23</sup>.

## Σύνοψη

Ανακεφαλαιώνοντας τα παραπάνω, η άσκηση, με τις οξείες προσαρμογές που προκαλεί, διεγείρει το μεταβολισμό και διαταράσσει την ομοιόσταση του οργανισμού. Εφόσον αυτή συνεχιστεί, σε τακτική και μακροχρόνια βάση, προκαλούνται εξειδικευμένες προσαρμογές, που αφορούν στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς και τη φυσιολογία των καρκινικών κυττάρων, που έχουν ως τελική συνέπεια τη μείωση του ρυθμού εξέλιξης της καρκινογένεσης και τη βελτίωση της απώτερης έκβασης. Δυστυ-

χώς, η ευρεία διάδοση της ασκησιοθεραπείας για καρκινοπαθείς υπολείπεται διεθνώς, αλλά και στη χώρα μας, συγκριτικά με άλλες ασθένειες όπως η στεφανιαία νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης, παρά το γεγονός ότι υπάρχει πληθώρα αλλά και ομοφωνία ερευνητικών δεδομένων ως προς την

ωφελιμότητά της. Οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να ενημερώνουν και να παρακινούν τους ασθενείς προς αυτή την κατεύθυνση, προκειμένου να βελτιστοποιήσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όπως άλλωστε επιτάσσουν και οι σύγχρονες οδηγίες αποκατάστασης. ■

## ► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moore SC, Min-Lee I, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016; 176(6): 816-825.
2. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20): 2479-2486.
3. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 293(20): 2479-2486.
4. Ashcraft KA, Peace RM, Betof A, et al. Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression and metastasis: a critical systematic review of in vivo preclinical data. *Cancer Res* 2016; 76(14): 4032-4050.
5. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J* 2015; 21: 111-116.
6. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, et al. Modulation of murine breast cancer tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): dvj040.
7. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget* 2016; 7(40): 65429-65440.
8. Volaklis K, Halle M, Tokmakidis S. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 125 (11-12): 297-301.
9. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(3): 205-211.
10. Hojman P, Gehl J, Christensen J, et al. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metabolism* 2018; 27(1): 20-21.
11. Evans ES, Hackney AC, McMurray RG, et al. Impact of acute intermittent exercise on natural killer cells in breast cancer survivors. *Cancer Ther* 2015; 14: 436-445.
12. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine and IL-6 dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism* 2016; 23(3): 554-562.
13. Gao S, Zheng M, Ren X, et al. Local hyperthermia in head and neck cancer: mechanism, application and advance. *Oncotarget* 2016; 7(35): 57367-78.
14. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88(4): 1379-1382.
15. Aveseh M, Nikoole R, Aminale M. Exercise-induced changes in tumor LDH-B and MCT1 expression are modulated by oestrogen-related receptor alpha in breast cancer-bearing BALB-c mice. *J Physiol* 2015; 593: 2635-2648.
16. Hersey P, Watts RN, Zhang XD, et al. Metabolic approaches to treatment of melanoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6490-6494.
17. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10): 721-732.
18. Lindholm M, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol* 2016; 101(1): 28-32.
19. Jochem C, Leitzmann M, Volaklis K, et al. Association between muscular strength and mortality in clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019; 20(10): 1213-1223.
20. Gallot YS, Durieux AC, Castells J, et al. Myostatin gene inactivation prevents skeletal muscle wasting in cancer. *Cancer Res* 2014; 74(24): 7344-7356.
21. Kir S, Whit JP, Kleiner S, et al. Tumor-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 2014; 513(7516): 100-104.
22. Campos C, Sotomayor P, Jerez D, et al. Exercise and prostate cancer: from basic science to clinical applications. *Prostate* 2018; 78(9): 639-645.
23. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastasis. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 340-347.