Iranian Journal of Breast Diseases. 2021;13(4):57-66.

Original Article

Comparing the Effects of 4 and 12 Weeks of Aerobic Training on Tumor Volume in Female Mice with Breast Cancer

Esmailiyan M [1], Kargarfard M [1*], Esfarjani F [1], Vaseghi G [2]

[1] Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2] Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

[Downloaded from ijbdi.com on 2022-06-21]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]

[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

Receive: 26/8/2020
Accepted: 1/11/2020

***Corresponding Author:**
m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

Ethics Approval:
IR.UI.REC.1399.004

Abstract

Introduction: Tumor size is a contributing factor in cancer prognosis. On the other hand, regular exercise may play an important role in inhibiting tumor growth in breast cancer. Because of the key role of tumor volume in tumor metastasis, the aim of the present study was to compare the effects of a 4-week and a 12-week aerobic training on tumor volume in female mice with breast cancer.

Methods: Forty female BALB/c mice (4-5 weeks old weighing 18 ± 2g) were randomly divided into the following 5 groups of 8 after cancer induction: primary prevention group, secondary prevention group, treatment, exercise, and cancer control. Aerobic exercise was performed for 4 weeks at different stages (prevention, during treatment, and after cancer) at an intensity equal to 40% to 50% of the maximal oxygen consumption. The exercise group performed aerobic exercise for 40 minutes at 18 m/min at a zero-degree incline 5 times a week for 12 weeks. At the end of the training intervention period, all mice were sacrificed and tumor volume was measured using a digital caliper. Data were analyzed using the ANOVA test on SPSS v.22.

Results: After 4 weeks of exercise intervention, a significant decrease in tumor volume was observed in the primary prevention and control groups (P = 0.001), and after 12 weeks of aerobic training, a decrease in tumor volume was observed in the exercise and control groups (P = 0.007). However, there was no significant difference in the other groups.

Conclusion: Moderate-intensity aerobic exercise can be used as an effective treatment method to reduce the volume of breast tumors. However, more research is needed to reach definitive results.

Keywords: Aerobic Exercise, Tumor Volume, Breast Cancer

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۳۹۹؛ ۱۳(٤): ٦٦-۵۸

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر ۴ و ۱۲ هفته تمرین هوازی بر حجم تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

مهرنوش اسماعیلیان[۱]، مهدی کارگرفرد[۱*]، فهیمه اسفرجانی[۱]، گلناز واثقی[۲]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ ارسال: ۹۹/۶/۵
تاریخ پذیرش: ۹۹/۸/۱۱

* نویسنده مسئول:
m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

چکیده

مقدمه: سایز تومور عامل موثر در پیشرفت سرطان است که افزایش سایز تومور، پیشرفت سرطان پستان را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر انجام تمرینات ورزشی منظم ممکن است نقش مهمی در مهار رشد تومور در سرطان پستان داشته باشد. با توجه به نقش کلیدی حجم تومور در متاستاز تومور هدف از مطالعه حاضر مقایسه ۴ و ۱۲ هفته تمرین هوازی بر حجم تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود.

روش بررسی: ۴۰ سر موش آزمایشگاهی BALB/C ماده (۵-۴ هفته‌ای با وزن ۲±۱۸ گرم) پس از القای سرطان به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی (گروه پیشگیری اولیه، پیشگیری ثانویه، درمان، ورزش و کنترل سرطانی) تقسیم شدند. تمرینات هوازی به مدت یک دوره ۴ هفته‌ای در مراحل مختلف (پیشگیری، حین درمان و پس از سرطانی شدن) با شدت معادل ۴۰ تا ۵۰ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی انجام شد و برای گروه ورزش، سه دوره ۴ هفته‌ای تمرینات با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، به مدت ۴۰ دقیقه ۵ بار در هفته با ۰ درجه شیب اجرا شد. پس از پایان دوره مداخله تمرینی، تمام موش‌ها قربانی شدند و حجم تومور با استفاده از کالیپر دیجیتال اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: پس از ۴ هفته مداخلات ورزشی، کاهش معناداری در حجم تومور در گروه پیشگیری اولیه و کنترل (P=0/001) و پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی کاهش حجم تومور درگروه ورزش و کنترل (P=0/007) مشاهده شد و در بقیه گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به ترتیب پس از ۴ و ۱۲ هفته مداخلات ورزشی، کاهش معناداری در حجم تومور در گروه پیشگیری اولیه و کنترل، همچنین در گروه ورزش و کنترل مشاهده شد؛ به‌گونه‌ای که نمونه‌هایی که در تمام فازها پیشگیری اولیه، ثانویه و درمان به تمرین پرداختند در کاهش حجم تومور نقش به سزایی داشتند و نشان داد که حجم تمرین می‌تواند یک فاکتور مهم بر کاهش سایز تومور باشد. بنابر نتایج به‌دست آمده از این تحقیق، تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی موثر از این نوع تمرینات برای کاهش حجم تومور پستان استفاده نمود. با این حال، برای دستیابی به نتایج قطعی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، حجم تومور، سرطان پستان

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

مقدمه

طبق بسیاری از آزمایشات بالینی، تمرین هوازی توانایی بهبود سلامت بازماندگان سرطان و جلوگیری از رشد تومور در زنان مبتلا به سرطان پستان را دارد. گزارش شده است که تمام علل مرگ و میر می‌تواند در ۶۷٪ زنان مبتلا به سرطان پستان به دنبال فعالیت بدنی کاهش یابد (۲-۱). با این حال، هنوز شواهدی در مورد اثربخشی انواع مختلف و زمان برنامه‌های ورزشی وجود ندارد (۲). اگرچه مطالعاتی در مورد ارزیابی ارتباط بین سرطان و فعالیت بدنی اعم از مقاومتی و هوازی وجود دارد، اما هنوز هم آزمایشات و مطالعات کافی برای کشف اینکه آیا چه مدت تمرین هوازی می‌تواند تأثیر مثبت و محافظتی بر سرطان پستان داشته باشد، وجود ندارد. ارتباط زیادی بین ایجاد سرطان و میزان پیشرفت آن با التهاب وجود دارد. بیش از ۲۵٪ کل سرطان‌ها نتیجه عفونت و التهاب‌های مزمن است (۳). یافته‌های جدید نشان‌دهنده کاهش حجم تومور به دنبال فعالیت منظم ورزشی است (۴-۶). مکانیسم‌های دقیق مولکولی، اثر محافظتی ورزش درمانی در بیماران مبتلا به سرطان هنوز به خوبی درک نشده است. طبق مطالعات، التهاب یکی از عوامل مهم در پیشرفت و گسترش سرطان است[1] و فاکتورهای التهابی پیشرونده باعث پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان می‌شود (۷).

در مطالعه‌ای زلینسکی[1] و همکاران نشان دادند که ورزش شدید روزانه با تاثیر بر محیط ریز تومور منجر به تاخیر در رشد تومور می‌شود (۴). همچنین طبق مقاله جمالی‌نژاد و همکاران (۱۳۹۸) ۴ هفته تمرینات تداومی و تناوبی باعث کاهش معنادار در کموکاین MCP-1 و حجم تومور در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل سرطانی شد (۸). در مقاله مارفی و همکاران (۲۰۱۱) حجم تومور در گروه فعالیت ورزشی در طی ۲۰ هفته، در موش‌های دارای سرطان پستان کاهش یافت. این اطلاعات تاثیر مفید تمرینات ورزشی را بر روی کاهش پیشرفت تومور در مدل موش C3(1)SV40Tag سرطان پستان را نشان می‌دهد (۹). مطالعه گه و همکاران (۲۰۱۴) حاکی از آن است که ورزش قبل از ایجاد تومور با کاهش حجم تومور پستان در موش‌های پیر همراه است (۱۰).

پژوهشگران بر این باورندکه با اجرای تمرین منظم استقامتی، چگالی ماکروفاژها و نوتروفیل‌های داخل تومور به ویژه در مرحله اول رشد تومور، کاهش می‌یابد (۴). همچنین تغییرات اندازه اولیه تومور نیز نشانه‌های بالینی وخامت یا وضعیت درمان تومور به‌شمار می‌رود (۱۱). عوامل بسیار زیادی ممکن است در تنظیم سرطان پستان نقش داشته باشند که از جمله می‌توان به آنتی اکسیدان‌ها، آدیپوسایتوکاین‌ها، چاقی و بافت چربی و سیستم ایمنی اشاره نمود (۱۲). در سال‌های اخیر در کشورهای پیشرفته، حوزه‌های جدیدی در زمینه سرطان و ورزش شکل گرفته است که با رویکرد درمانی به ورزش نگاه می‌کنند. چنان‌که مطالعات زیادی در خصوص اثر مثبت فعالیت بدنی بر رشد و تکامل تومور، ارتباط مستقیم بین تغییرات سیستمیک و سلولی ناشی از ورزش و کاهش رشد تومور را در سرطان پستان نشان داده‌اند (۱۳). شواهد همه‌گیرشناسی ارتباط مثبتی بین فعالیت ورزشی و کاهش خطر سرطان پستان را گزارش کرده‌اند اما ساز و کارها ناشناخته است (۱۰). فعالیت بدنی از معدود رفتارهای قابل مداخله در کاهش خطر سرطان پستان محسوب می‌شود (۱۴). فعالیت بدنی می‌تواند به طور مستقیم روی مسیرهای التهابی یا مسیرهای مرتبط دیگر مانند IL-6، TNF-α و حجم تومور تاثیر گذاشته و بسیاری از این مسیرها را مهار کرده و از توسعه و پیشرفت سرطان جلوگیری کند (۱۳).

کمتر مقاله‌ای اثر همزمان تمرین هوازی را در مراحل مختلف (پیشگیری اولیه، پیشگیری ثانویه، درمان و ورزش) بر حجم تومور بافت سرطانی بررسی کرده است، لذا مقایسه اثر ۴ و ۱۲ هفته تمرین بر روی حجم تمرین در موش‌های دارای سرطان پستان احساس می‌شود، در بیشتر پژوهش‌ها به یک دوره ۴ یا ۸ یا ۱۲ هفته تمرین بر روی سرطان پستان پرداختند. بنابراین با توجه به اثر ورزش در جلوگیری از پیشرفت سرطان، محقق در پژوهش حاضر به‌دنبال یافتن پاسخی برای این پرسش است که آیا ۴ یا ۱۲ هفته تمرین هوازی در مراحل مختلف می‌تواند بر روی حجم تومور موش‌های دارای سرطان پستان اثر داشته باشد؟

[1] Zielinski

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی: نوع مطالعه کابردی و روش تحقیق حاضر از نوع توسعه‌ای به روش تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل بود. تمام آزمایشات مطابق دستورالعمل‌ها و پروتکل‌های مطالعه کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه اصفهان با کد اخلاق IR.UI.REC.1399.004 انجام شد.

ابتدا تعداد ۴۰ سر موش ماده نژاد بالب سی ۴-۵ هفته‌ای با وزن ۲±۱۸ گرم از موسسه پاستور خریداری شد به لانه حیوانات گروه زیست‌شناسی دانشگاه اصفهان منتقل شدند. حیوانات در ۵ قفس، و در هر قفس ۸ موش نگهداری شد. اتاق نگهداری در دمای ۱ ±۲۳ سانتی‌گراد و رطوبت ۳۵± ۵٪ و شرایط کنترل نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) بود. غذای حیوانات عبارتند از آب و غذای معمولی که به صورت آزاد تا پایان پروتکل در دسترس بود. این تحقیق با اطمینان از حداقل تعداد حیوانات مورد استفاده، انجام شد و روش‌های آزمایشی به‌طور معنی‌داری رنج کشیدن حیوانات را ایجاد نکرد. یک هفته پس از سازگاری با محیط، موش‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های خود طبق جدول شماره ۱ تقسیم شدند.

کشت سلولی و ایجاد تومور: برای انجام کشت سلول، رده سلولی 4T1 از ذخایر ژنتیکی ایران خریداری گردید. این رده سلولی بر طبق پروتکل ATCC کشت داده شد. سلول‌ها به فلاکس‌های ۲۵ سانتی‌متر مربع انتقال داده شدند و پس از رشد در محیط کشت RPMI1640 پاساژ داده شدند. برای پاساژ سلول‌ها، ابتدا محیط کشت تخلیه شد و سلول ۲ بار و هر بار ۲ میلی‌لیتر از محلول PBC شستشو داده شد و پس از آن، تریپسین ۱ میلی‌لیتر به مدت ۱۵ دقیقه در انکوباتور برای جدا شدن سلول‌ها از ته فلاسک اضافه شد؛ سپس ۱۰ میلی‌لیتر محیط کشت که حاوی سرم FBS 10% است، به آن اضافه گردید و در دور1600 rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانترفیوژ و پلت سلولی در ته فالکون جمع و محیط کشت رویی دور ریخته شد و سلول‌ها به لاسک‌های ۲۵ سانتی‌متر مربع برای پاساژ منتقل شدند.

در انکوباتور CO2 دار با رطوبت۹۷٪، CO2 ۵٪ و دمای ۳۷ درجه به مدت ۱ هفته نگهداری شدند و هر روز یک بار محیط کشت به‌طور کامل عوض شد. محیط کشت شامل: RPMI1640+FBS10%+1%NEAA+1%Pen-Str بود.

سپس به هر موش بالب سی ماده پس از بی‌هوشی با دوز مناسب کتامین و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ۱ میلی‌گرم)، دو میلیون سلول به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست تزریق گردید. در حدود ۲۰-۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود. حجم تومور در ۲ بعد با استفاده از کالیپر دیجیتال (Thermo Fisher Scientific, CAT NO14-648-17USA) در فازهای مختلف اندازه‌گیری شد (شکل ۱). بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به‌عنوان عرض (W) تومور در نظر گرفته شد. پس از اندازه‌گیری طول و عرض تومور توسط کولیس میزان آن با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $V=[\pi/6(w\times L2)]$ تعیین شد.

برنامه تمرین هوازی: یک هفته پس از سازگاری با محیط، موش‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های خود طبق جدول شماره ۱ تقسیم شدند. پس از دو هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه و اجرا بر روی تردمیل سپس با تزریق دو میلیون سلول از رده سلولی 4T1 به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست، سرطانی شدن انجام گردید و پس از ۴-۳ هفته، تومور در زیر پوست قابل لمس بود. موش‌ها قبل از تزریق و در طی دوره مورد اندازه‌گیری وزن قرار گرفتند. بر روی گروه‌های تمرینی یک یا سه دوره ۴ هفته‌ای مداخله اعمال شد و پس از پایان دوره مداخله تمرینی، تمام موش‌ها قربانی شدند و حجم تومور اندازه‌گیری شد (شکل ۱). موش‌ها به ۵ گروه ۸تایی طبق جدول شماره ۱ تقسیم شد. به منظور آشناسازی حیوانات با نوارگردان، بعد از تعیین گروه‌ها، موش‌ها به مدت ۲ هفته با نحوه دویدن بر روی تردمیل آشنا شدند. دوره آشناسازی با سرعت ۱۸-۶ متر بر دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه انجام گردید.

تمرینات به مدت یک دوره ۴ هفته‌ای قبل، حین و پس از سرطانی شدن و سه دوره ۴ هفته‌ای برای گروه ورزش با شدت معادل ۴۰ تا ۵۰ درصد بیشینه اکسیژن مصرفی بر اساس جدول شماره ۲ انجام گردید.

برای تمام گروه‌ها ۴ هفته تمرینات با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه، به مدت ۴۰ دقیقه ۵ بار در هفته با ۰ درجه شیب اجرا شد (۱۵). لازم به ذکر است که گروه کنترل سرطانی

[Downloaded from ijbdi.com on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

در طول دوره تمرینات هیچ‌گونه برنامه تمرینات ورزشی نداشتند. البته برای ایجاد شرایط کاملا یکسان حیوانات گروه کنترل سرطانی پنج جلسه در هفته به مدت ۴۰-۳۰ دقیقه در هر جلسه بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار داده شدند. برنامه تمرین هوازی در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

روش‌های آماری: با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ ابتدا فرض طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف- اسمیرنوف بررسی شد و پس از اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها و بررسی همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون، به‌منظور بررسی تغییرات بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده گردید. در ادامه نیز برای بررسی دقیق تفاوت‌ها بین زوج گروه‌ها از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. در داده‌هایی که آزمون لون معنی‌دار بود، به‌عبارتی همگنی واریانس‌ها وجود نداشت از F تعدیل شده ولچ[2] و در ادامه از آزمون تعقیبی گیمز هاول[3] استفاده شد. سطح معنی‌داری، P>۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱: روش و طرح نمونه برداری

شماره گروه	نام گروه	۴ هفته اول تمرین	۴ هفته دوم تمرین	۴ هفته سوم تمرین
۱	PP	Training	Tumor	De-training
۲	SP	De-training	Training+Tumor	De-training
۳	T	De-training	Tumor	Training
۴	EX	Training	Training	Training
۵	CC	De-training	Tumor	De-training

Primary Prevention (PP): پیشگیری اولیه، Secondary Prevention (SP): پیشگیری ثانویه، Treatment(T): درمان، Exercise (EX): ورزش، Cancer Control (CC): کنترل سرطانی، Training: انجام تمرین هوازی بر روی نوارگردان، Tumor: سرطانی شدن با تزریق ماده سرطان‌زا، De-training: پس از یک دوره فعالیت ورزشی، بی‌تمرین شوند.

جدول۲: برنامه تمرین هوازی پیش‌بینی شده برای گروه‌های تمرینی

دوره تمرین	نوع تمرین	مدت دوره (هفته)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	تکرار (روز در هفته)
آشناسازی	هوازی	۲	۶-۱۸	۲۰	۵
پیشگیری اولیه	هوازی	۴	۱۸	۴۰	۵
پیشگیری ثانویه	هوازی	۴	۱۸	۴۰	۵
درمان	هوازی	۴	۱۸	۴۰	۵
ورزش	هوازی	۱۲	۱۸	۴۰	۵

شکل۱: مرحله ایجاد و جداسازی تومور

[2] Modified F Welch
[3] Games-Howell Post-hoc test

[Downloaded from ijbdi.com on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

یافته‌ها

ابتدا به بررسی پیش فرض‌های آزمون آنالیز واریانس یک راهه از آزمون پراخته شد. آزمون کلموگروف- اسمیرنوف برای نرمال بودن توزیع زیرگروه‌ها نشان داد که داده‌ها از توزیع نرمال پیروی می‌کنند (P>۰/۰۵). برای بررسی همگنی واریانس متغیرها از آزمون لون استفاده شد که نتایج نشان داد متغیرها همگن می‌باشند (P>۰/۰۵). پس از معنادار شدن مناسب بودن مدل آنالیز واریانس، تفاوت میانگین گروه‌ها به صورت دو به دو با استفاده از آزمون تعقیبی توکی مقایسه شدند.

جدول شماره ۳ میانگین و انحراف استاندارد و فاصله اطمینان میانگین حجم تومور در گروه‌های پیشگیری اولیه، پیشگیری ثانویه، درمان، ورزش و کنترل را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۴ مقایسه تفاوت دو به دو میانگین، در گروه‌های پیشگیری اولیه، پیشگیری ثانویه، درمان، ورزش و کنترل را نشان می‌دهد. نتایج آزمون واریانس یک راهه نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری در حجم تومور وجود دارد ($F_{3,20}$=5/350,P=0/007). پس از بررسی آزمون تعقیبی توکی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های پیشگیری اولیه و کنترل (P=۰/۰۰۱) پس از ۴ هفته، گروه ورزش و کنترل پس از ۱۲ هفته (P=۰/۰۰۷) مشاهده شد اما تفاوت بین گروه‌های پیشگیری ثانویه و کنترل، درمان و کنترل معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

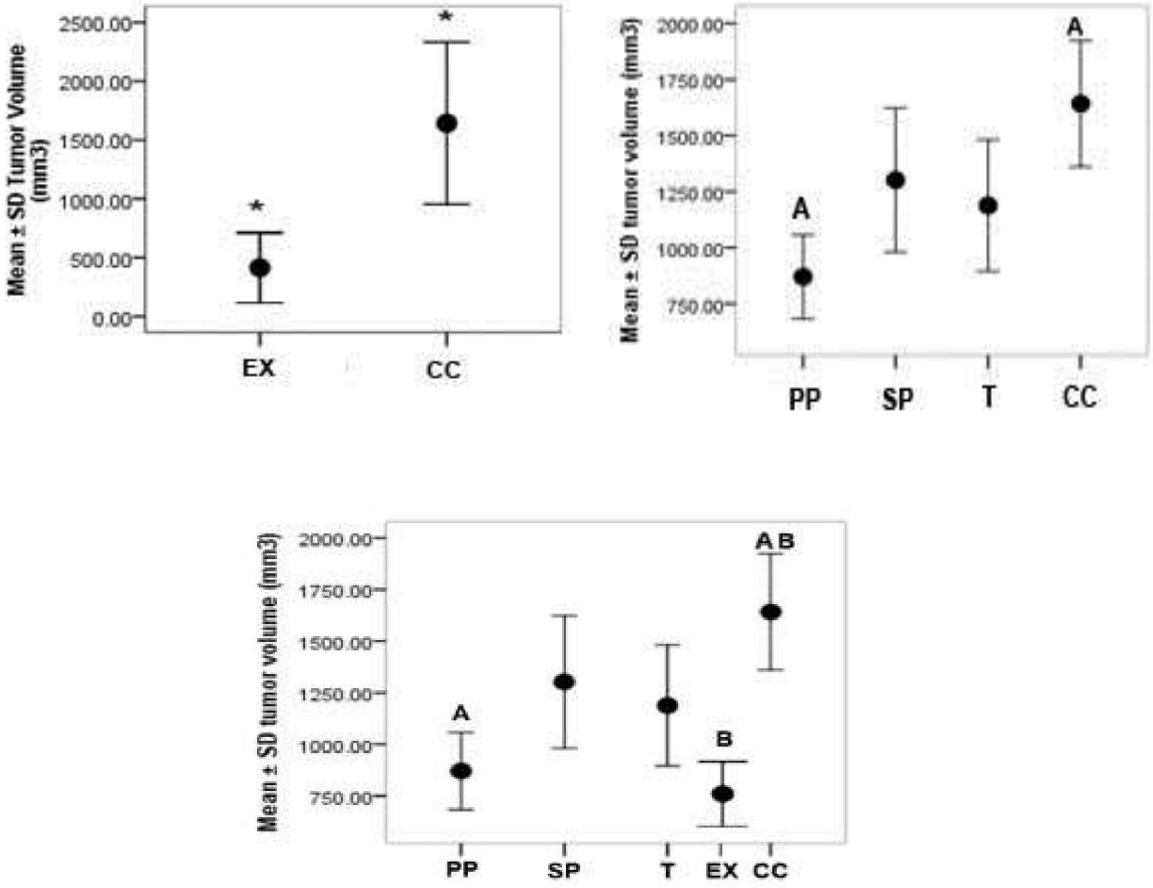
جدول ۳: میانگین و انحراف استاندارد حجم تومور در ۵ گروه

گروه‌ها	حجم تومور (mm3)	فاصله اطمینان ۹۵٪	P
پیشگیری اولیه	۸۷۰/۱۵±۲۲۹/۶۲	(۱۱/۱۱ و ۶۲۹/۱۸)	۰/۰۰۱
پیشگیری ثانویه	۱۳۰۲/۰۳±۳۹۳/۷۸	(۱۷۱۵/۲۷ و ۸۸۸/۷۸)	۰/۰۰۷
درمان	۱۱۸۸/۱۹±۳۵۹/۳۰	(۱۵۶۴/۹۷ و ۸۱۱/۴۱)	۰/۰۰۷
ورزش	۴۱۴/۲۸±۱۴۸/۹۲	(۵۷۰/۵۵ و ۲۵۷/۹۹)	۰/۰۰۷
کنترل	۱۶۴۲/۲۸±۳۴۴/۸۶	(۲۰۰۸/۱۹ و ۱۲۸۰/۳۶)	۰/۰۰۷
جمع	۱۰۸۳/۳۸±۵۱۱/۰۸	(۱۲۷۴/۲۲ و ۸۹۲/۵۴)	

جدول ۴: مقایسه تفاوت دو به دو میانگین گروه‌های مورد مطالعه

گروه (I)	گروه (J)	تفاوت میانگین‌ها (I-J)	خطای انحراف استاندارد	P	فاصله اطمینان ۹۵٪	
					حد پایین	حد بالا
پیشگیری اولیه	پیشگیری ثانویه	-۴۳۱/۸۸۰۱۶	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۱۴۳	-۹۵۶/۰۳۴۳	۹۲/۲۷۴۰
	درمان	-۳۱۸/۰۴۱۷۷	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۴۰۶	-۸۴۲/۱۹۵۹	۲۰۶/۱۱۲۴
	ورزش	۴۵۵/۸۷۱۵۳	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۱۱۰	-۶۸/۲۸۲۶	۹۸۰/۰۲۵۷
	کنترل	-۷۷۲/۱۳۱۷۴*	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۰۰۱*	-۱۲۹۶/۲۸۵۹	-۲۴۷/۹۷۷۶
کنترل	پیشگیری اولیه	-۷۷۲/۱۳۱۷۴*	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۰۰۱*	۲۴۷/۹۷۷۶	۱۲۹۶/۲۸۵۹
	پیشگیری ثانویه	۳۴۰/۲۵۱۵۸	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۳۴۰	-۱۸۳/۹۰۲۶	۸۶۴/۴۰۵۷
	درمان	۴۵۴/۰۸۹۹۷	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۱۱۳	-۷۰/۰۶۴۲	۹۷۸/۲۴۴۱
	ورزش	۱۲۲۸/۰۰۳۲۷*	۱۷۸/۴۷۳۶۵	۰/۰۰۷*	۷۰۳/۸۴۹۱	۱۷۵۲/۱۵۷۴

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]



نمودار ۱: میانگین حجم تومور در گروه‌های مطالعه

Primary Prevention (PP): پیشگیری اولیه، Secondary Prevention (SP): پیشگیری ثانویه، Treatment (T): درمان، Exercise (EX): ورزش، Cancer Control (CC): کنترل سرطانی، Tumor volume: حجم تومور، P<0.05 A,B

بحث

هدف از مطالعه حاضر مقایسه چهار و دوازده هفته‌ای تمرین هوازی در مراحل مختلف سرطانی شدن بر حجم تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود. این پژوهش به تعیین اثر ۴ هفته تمرین هوازی در مراحل قبل، حین و پس از سرطانی شدن بر حجم تومور موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل سرطانی پرداخت.

پس از ۴ هفته مداخلات ورزشی، کاهش معناداری در حجم تومور در گروه پیشگیری اولیه و کنترل، و پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی، کاهش حجم تومور در گروه ورزش و کنترل مشاهده شد، که نشان داد حجم تمرین در فاز پیشگیری اولیه و ورزش فاکتور مهمی در کاهش حجم تومور می‌باشد و اشخاصی که فقط قبل از اینکه دچار این بیماری شوند (فاز پیشگیری اولیه) و نیز افرادی که در تمام دوره بیماری (فاز قبل، حین و پس از تومور) به تمرین هوازی پرداختند، فعالیت بدنی می‌تواند در جلوگیری از رشد تومور نقش به‌سزایی داشته باشد. بر اساس یافته‌ها، نمونه‌هایی که در دوره حین و ایجاد تومور (فاز پیشگیری ثانویه و درمان) فعالیت داشتند، در این مدت، تمرین در جلوگیری از رشد تومور نقش موثری نداشته است و نشان داد که ۴ هفته تمرین در یک فاز موثر بوده، در حالی که ۱۲ هفته تمرین در تمام طول دوره بیماری بر کاهش حجم تومور اثرگذار بوده است.

بر اساس نتایج پژوهش‌های انجام شده، فعالیت بدنی منجر به کاهش ۲۰ تا ۸۰ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شود، همچنین ارتباط معناداری بین میزان فعالیت بدنی و کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان دیده شده است (۱۶). پژوهشگران علت این امر را بیشتر به تأثیر ورزش بر تعدیل هورمون‌ها و کاهش وزن بدن و سودمندی

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

حاصل از آن نسبت داده‌اند (۱۷). نتایج پژوهش حاضر همسو با مطالعه باکورا و همکاران (۲۰۰۷) که نشان دادند اجرای تمرین تناوبی شدید منجر به افزایش عملکرد سیستم ایمنی و کاهش قابل توجه حجم تومور در رت‌های حامل تومور می‌شود (۱۸). مطالعه حاضر با تحقیق انجام شده توسط ستوده و همکاران (۱۳۹۶) مطابقت دارد که نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی تناوبی با افزایش بیان دکورین، کاهش بیان TGF-β و کاهش حجم تومور در مدل حیوانی سرطان پستان نقش دارد که اهمیت تمرین هوازی را در مهار رشد تومور در سرطان پستان نشان داد (۱۹).

یک مطالعه مشابه انجام شده توسط احمدیان و همکاران (۱۳۹۷)، نشان داد که تمرینات تناوبی با شدت بالا با کاهش معنی‌داری در بیان STAT-3، آنژیوپویتین-۱، میزان تغییرات حجم تومور و tie-۲ نسبت به گروه کنترل را نشان داد. به‌نظر می‌رسد تمرینات تناوبی شدید از طریق کاهش بیان برخی از عوامل پیش‌برنده آنژیوژنز می‌تواند سرعت پیشرفت تومورها را کاهش دهد و به عنوان یک روش غیردارویی موثری در جهت کاهش رشد تومورها مورد استفاده قرار گیرد (۲۰).

احودیبی و همکاران (۱۳۹۸) نشان دادند که تمرین تداومی استقامتی باعث کاهش سطوح پروتئین ۲- tie، بیان ژن آنژیوپویتین- ۱ و حجم تومور نسبت به گروه کنترل شد. در نتیجه تمرین تداومی استقامتی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان می‌تواند برخی از عوامل آنژیوژنز را مهار نماید و به طور غیرمستقیم تاثیر مثبتی بر مهار سرطان پستان داشته باشد و می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مورد استفاده قرار گیرد (۲۱). در واقع ورزش با تقویت دستگاه ایمنی و کاهش درصد چربی بدن، در پیشگیری از بیماری‌های مزمن به ویژه سرطان پستان نقش ویژه‌ای دارد (۲۲).

شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که افزایش فعالیت بدنی با کاهش خطر سرطان پستان همراه است، به‌طوری که میزان ابتلا به سرطان پستان در زنانی که به‌طور مرتب ورزش می‌کنند حدود ۷۰٪ کمتر از زنان کم‌تحرک برآورد شده است (۲۳). فعالیت بدنی می‌تواند مقاومت انسولینی را در کبد و ماهیچه کاهش دهد و باعث افزایش متابولیسم گلوکز از طریق مکانیسم‌های مختلف، مانند افزایش سیگنالینگ گیرنده پس از انسولین شود. این کاهش مقاومت به انسولین ممکن است از سطوح انسولین در گردش خون بکاهد، که به نوبه خود می‌تواند باعث کاهش IGF قابل دسترس از طریق تغییرات ناشی از انسولین در سطوح IGFBP شود (۲۴).

باتوجه به موارد گفته شده در بالا می‌توان اذعان داشت که ورزش و فعالیت بدنی با کاهش حجم تومور در دوره ۱۲ هفته‌ای (در گروه ورزش و کنترل) و ۴ هفته‌ای (درگروه پیشگیری اولیه و کنترل) می‌تواند در درمان و جلوگیری از پیشرفت سرطان پستان نقش به سزایی داشته باشد.

نتیجه‌گیری

به‌ترتیب پس از ۴ هفته و ۱۲ هفته مداخلات ورزشی، کاهش معناداری در حجم تومور در گروه پیشگیری اولیه و کنترل، و در گروه ورزش و کنترل مشاهده شد؛ به‌گونه‌ای که نمونه‌هایی که در تمام فازهای پیشگیری اولیه، ثانویه و درمان به تمرین پرداختند در کاهش حجم تومور نقش به‌سزایی داشتند و نشان داد که حجم تمرین می‌تواند یک فاکتور مهم بر کاهش سایز تومور باشد.

در واقع ورزش بااثرات حاد و مزمن خود قادر است نتایج مثبتی در کاهش التهاب، اضافه وزن، هورمون‌های درگیر و سایز تومور در افراد دچار سرطان پستان داشته باشد. بنابر نتایج به‌دست آمده از این تحقیق، تمرینات هوازی با شدت متوسط در تمام فازها، تمرینات بسیار مناسب و مختص بیماران سرطان پستان هستند و می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی موثر از این نوع تمرینات برای کاهش حجم تومور پستان استفاده نمود.

کاربرد این نتایج برای طراحی تحقیقات کارآزمایی بالینی روی مدل انسانی بر روی اثرات تمرینات هوازی برای پیشگیری و درمان سرطان پستان است. پیشنهاد می‌شود این پژوهش بر روی مسیر مکانیسم‌های درگیر در سرطان پستان، کموکاین‌های دیگر، هورمون‌های درگیر، مایوکاین‌ها، سایتوکاین‌های دیگر و ... انجام شود. همچنین این مطالعه شامل افراد کنترل سالم نبود، بنابراین اندازه اثر پارامترهای ذکر شده در گروه کنترل سرطانی و گروه‌های آزمایشی در مقایسه با سرطان پستان طبیعی قابل دستیابی نیست.

[Downloaded from ijbdi.com on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه دکتری در رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی مصوب در دانشگاه اصفهان است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافعی در خصوص مالکیت داده‌های مورد استفاده و نتایج ارائه شده ندارند.

References

1. Zhong S, Jiang T, Ma T, Zhang X, Tang J, Chen W, et al. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. Eur J Epidemiol 2014;29(6):391-404.
2. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. Genet Med 2019;21(8):1708-18.
3. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. Paper presented at the Seminars in cancer biology . 2012;22(1):33-40.
4. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. J Applied Physiology .2004; 96(6):2249-56.
5. Jones LW, Eves ND, Courneya KS, Chiu BK, Baracos VE, Hanson J. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. Clinical Cancer Research .2005; 11(18):6695-98.
6. Hoffman-Goetz L, May K, Arumugam Y. Exercise training and mouse mammary tumour metastasis. Anticancer Res .1994; 14(6B):2627-31.
7. Hwang JE, Kim HN, Kim DE, Choi HJ, Jung SH, Shim HJ, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric cancer. BMC Cancer 2011; 11(1):1-7.
8. Neghad S, Gholami M, Abed Natanzi H. The Effect of 4 Weeks of Continuous and Interval Training on Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) in Serum and Muscular Tissue of Female Mice with Breast Cancer. Sport Physiology & Management Investigations 2019; 11(3):117-28.
9. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. Cytokine. 2011;55(2):274-9.
10. Goh J, Endicott E, Ladiges WC. Pre-tumor exercise decreases breast cancer in old mice in a distance-dependent manner. American Journal of Cancer Research.2014;4(4):378-84.
11. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, Blander JM. Simultaneous targeting of toll-and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. Sci Transl Med. 2012; 4 (120):120ra16.
12. Zhu Z, Jiang W, McGinley JN, Thompson HJ. Energetics and mammary carcinogenesis: effects of moderateintensity running and energy intake on cellular processes and molecular mechanisms in rats. J Appl Physiol. 2009; 106(3):911-18.
13. Aghaalinejad H, Alizadeh S, Kazmi A, Minayi N, Shokrolahi F. The effect of endurance training on the level of tissue IL-6 and VEGF in mice with breast cancer. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2014; 16(2):10-21.
14. Xi Y, Ma WH, Tian ZJ. Research advance on angiogenesis in ischemic heart induced by aerobic exercise and stem cell mobilization. Sheng li ke xue jin zhan .Progress in physiology. 2014; 45(5):343.
15. Al-Jarrah M, Pothakos K, Novikova L, Smirnova IV, Kurz MJ, Stehno-Bittel L. et al. Endurance exercise promotes cardiorespiratory rehabilitation without neurorestoration in the chronic mouse model of parkinsonism with severe neurodegeneration. Neuroscience. 2007; 149(1): 28-37.
16. Fang WB, Jokar I, Zou A, Lambert D, Dendukuri P, Cheng N. CCL2/CCR2 chemokine signaling coordinates survival and motility of breast cancer cells through Smad3 protein-and p42/44 mitogen-activated protein

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]

kinase (MAPK)-dependent mechanisms. Journal of Biological Chemistry. 2012; 287(43):36593-608.

17. Mirzaeian P, Esfarjani F, Moshtaghian J, Marandi M, Ghaedi K, Ghorbani N. The Preventive Role of Moderate Intense Endurance Exercise on Pro-Inflammatory Cytokine in Balb/C Mice Breast Cancer Model. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016;18(4):74-80.
18. Bacurau AVN, Belmonte MA, Navarro F, Moraes MR, Pontes Jr FL, Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor–bearing rats. Experimental Biology and Medicine. 2007; 232(10):1289-99.
19. Sotoodeh V, Gharakhanloo R, Khaligh fard S, Khaligh fard S, Alizadeh A. Protective effects of eight weeks interval aerobic exercise on decorin, TGF-β and tumor volume in atypical animal of breast cancer. jsmt. 2017;15(14):59-71.
20. Ahmadian M, Azizbeigi K, Delphan M, Atashak S. The Effect of High Intensity Interval Training on STAT-3 and Angiopoietin-1 Gene Expression, and tie-2 Protein in Mice with Breast Cancer. ijbd. 2018; 11(1):37-46.
21. Ahodibi H, Aziz beiygi K, Delfbi H, Atashak S. The effects of continuous endurance training on angiopoietin-1 gene expression and the tie2 protein in mice with breast cancer. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health Services. 2019; 41(1):7-13.
22. Buss LA, Dachs GU. The Role of Exercise and Hyperlipidaemia in Breast Cancer Progression. Exercise Immunology Review. 2018; 24.
23. Hou N, Ndom P, Jombwe J, Ogundiran T, Ademola A, Morhason-Bello I, et al. An epidemiologic investigation of physical activity and breast cancer risk in Africa. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2014; 23(12): 2748-56.
24. 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 Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2003; 12(8):721-7.

[Downloaded from ijbdi.com on 2022-06-21]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1399.13.4.4.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.13.4.57]