

ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου

Michael J. Thun, Eric J. Jacobs και Carlo Patrono

Περίληψη Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την προφυλακτική θεραπεία με ασπιρίνη εξετάζουν επί του παρόντος μόνο τα καρδιαγγειακά οφέλη της, τα οποία σταθμίζουν έναντι των πιθανών κινδύνων αιμορραγιών που προκαλούνται από τη λήψη ασπιρίνης. Η καθημερινή θεραπεία με ασπιρίνη έχει καταδείξει ότι μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και την υποτροπή του αδενωματοδούς πολύποδα. Ωστόσο, για τους πληθυσμούς μέσου κινδύνου, τα οφέλη αυτά δεν υπερτερούν έναντι των κινδύνων των αιμορραγικών επεισοδίων που προκαλούνται από την ασπιρίνη. Προσφάτως δημοσιευμένες δευτερογενείς αναλύσεις καρδιαγγειακών μελετών παρέχουν τα πρώτα τυχαιοποιημένα στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η καθημερινή λήψη ασπιρίνης ενδέχεται να μειώνει επίσης την επίπτωση όλων των τύπων του καρκίνου, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις (75-100mg ημερησίως). Το παρόν άρθρο διερευνά το γενικό μηχανισμό δράσης που ορίζει την ασπιρίνη και τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ως μία κατηγορία, τα ειδικά πλεονεκτήματα της ασπιρίνης έναντι των άλλων ΜΣΑΦ στην προφυλακτική θεραπεία, τα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν τις βασικές εκβάσεις υγείας που επηρεάζονται από τη λήψη της ασπιρίνης, και τέλος, την υπόθεση ότι η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ενδέχεται να μεσολαβεί τόσο για τις καρδιοπροστατευτικές όσο και τις προφυλακτικές ιδιότητες της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις. Επίσης, εξετάζει το κατά πόσον ακόμη και μια μείωση της τάξης του 10% στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου κατά τα πρώτα 10 χρόνια της θεραπείας μπορεί να γείρει την πλάστιγγα της σχέσης οφέλους-κινδύνου προς τη μεριά του οφέλους για τους πληθυσμούς μέσου κινδύνου.

Thun, M. J. και *Συν. Nat. Rev. Clin. Oncol.* 9, 259-267 (2012), published online 3 April 2012, doi:10.1038/nrclinonc.2011.199

Εισαγωγή

Παρά την αισιοδοξία σχετικά με το δυναμικό ρόλο της ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την προφυλακτική χρήση^{1,2} εξετάζουν επί του παρόντος μόνο τα καρδιαγγειακά οφέλη της θεραπείας και κατά πόσον αυτά αντισταθμίζουν τον κίνδυνο ζημίας από την προκαλούμενη από την ασπιρίνη αιμορραγία. Η προστασία κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει ληφθεί υπόψη, αλλά το απόλυτο όφελος από τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου σε αυτήν την τοποθεσία μόνο δεν θεωρήθηκε επαρκές να δικαιολογήσει τη θεραπεία σε άτομα μέσου κινδύνου, δεδομένων των κινδύνων αιμορραγίας και ιδιαίτερα της σοβαρής γαστρεντερικής αιμορραγίας.³ Μέχρι πρόσφατα, δεν είχε υπάρξει καμία ένδειξη από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες η οποία να καταδείκνυε ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης προστατεύει από άλλες μορφές καρκίνου, ενώ καμία προσπάθεια δεν είχε πραγματοποιηθεί για να ενσωματώσει την πρόληψη του καρκίνου με τα καθιερωμένα καρδιαγγειακά οφέλη της θεραπείας με ασπιρίνη. Υπήρξαν επίσης ανεπιλύτα ζητήματα σχετικά με τη δόση και το θεραπευτικό σχήμα που απαιτούνται για την πρόληψη του καρκίνου. Συγκεκριμένα, η υπόθεση ότι η χαμηλή δόση καρδιοπροστατευτικής⁴ θεραπείας (75-100 mg ημερησίως ασπιρίνης) θα μπορούσε να αναστείλει αποτελεσματικά την καρκινογένεση μέσω των προτεινόμενων μηχανισμών, δεν είχε επαρκή βάση.

Πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με την καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης για την πρόληψη αγγειακών επεισοδίων, τα οποία συνοψίζονται στον πίνακα 1, έχουν παράσχει αποδείξεις ότι η καθημερινή λήψη ασπιρίνης σε δόσεις των 75 mg και άνω θα μπορούσε να μειώσει αφενός τη συνολική επίπτωση του καρκίνου⁵ και αφετέρου τα συνολικά ποσοστά θνησιμότητας.^{5,6} Σε έξι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με καθημερινή λήψη ασπιρίνης χαμηλής δόσης, η τυχαιοποίηση στη θεραπεία με ασπιρίνη συσχετίστηκε με περίπου 20% μείωση επί των συνολικών κρουσμάτων καρκίνου μεταξύ 3 ετών και 5 ετών μετά την έναρξη της παρέμβασης (λόγος πιθανοτήτων [OR] = 0,81, ΔΕ: 95%: 0,67-0,98) και με μείωση κατά 30% κατά τη διάρκεια παρακολούθησης >5 χρόνια μετά την τυχαιοποίηση (μετα-αναλογία πιθανοτήτων = 0,71, ΔΕ: 95%: 0,57-0,89).⁵ Επίσης, σύμφωνα με αναλύσεις που συμπεριλάμβαναν 34 μελέτες σχετικά με την καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης σε διάφορες δόσεις,⁵ τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της μεγαλύτερης από την 5-ετή περίοδο παρακολούθησης μετά την τυχαιοποίηση (μετα-αναλογία πιθανοτήτων = 0,63, ΔΕ: 95%, 0,49-0,82). Παραδόξως, η έκταση του παρατηρούμενου οφέλους δεν αυξανόταν με καθημερινές δόσεις ασπιρίνης άνω των 75-100 mg. Ακόμη, σύμφωνα με μία ξεχωριστή ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο και ερευνήσαν την καθημερινή λήψη της ασπιρίνης σε δόση > 75 mg για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων,⁷ ο κίνδυνος του καρκίνου με απομακρυσμένες μεταστάσεις μειώθηκε επίσης (μετα-λόγος κινδύνου [HR] για όλους τους τύπους καρκίνου: 0,64, ΔΕ: 95%, 0,48-0,84). Από τις μετα-αναλύσεις εξαιρέθηκαν τα αποτελέσματα από τη Μελέτη Υγείας των Γυναικών (WHS), μίας μακροπρόθεσμης 10ετούς μελέτης με χορήγηση 100mg ασπιρίνης κάθε δεύτερη μέρα, η οποία δεν ανέφερε μείωση στα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου ή της θνησιμότητας.⁸

Τα συσσωρευμένα δεδομένα των τυχαιοποιημένων μελετών παρέχουν μία θαυμάσια ευκαιρία για την επανεξέταση του πιθανού ρόλου της ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει πρωτίστως το γενικό μηχανισμό δράσης που θεωρεί την ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ως μία κατηγορία, καθώς και τα ειδικά πλεονεκτήματα της χορήγησης χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε σχέση με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα για την προστασία κατά της αρτηριακής θρόμβωσης. Εν συνεχεία, συνοψίζει την τρέχουσα κατάσταση των αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τα αποτελέσματα για την υγεία που επηρεάζονται από την προφυλακτική χρήση της ασπιρίνης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις καρδιαγγειακών παθήσεων, αιμορραγικών επιπλοκών και καρκίνου. Τέλος, εξετάζονται οι διάφοροι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τις προληπτικές ιδιότητες της ασπιρίνης κατά του καρκίνου και η υπόθεση ότι η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μπορεί να μεσολαβήσει τόσο για τις καρδιοπροστατευτικές όσο και για τις προληπτικές για τον καρκίνο επιδράσεις της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις. Τέλος, εξετάζεται το γεγονός πως ακόμη και μια μείωση κατά 10% στην επίπτωση όλων των τύπων του καρκίνου θα μπορούσε να γείρει την πλάστιγγα της σχέσης ωφελιμότητας-κινδύνου στους πληθυσμούς μέσου κινδύνου υπέρ της προφυλακτικής αγωγής.

Βασικά Σημεία

- Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την προφυλακτική θεραπεία με ασπιρίνη εξετάζουν επί του παρόντος μόνο τα καρδιαγγειακά οφέλη, τα οποία σταθμίζουν κατά των κινδύνων από τυχόν προκαλούμενες από την ασπιρίνη αιμορραγίες.
- Η καθημερινή λήψη ασπιρίνης έχει καταδείξει σαφώς ότι μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά για τους πληθυσμούς μέσου κινδύνου, τα οφέλη αυτά δεν υπερτερούν έναντι των κινδύνων από τυχόν προκαλούμενες από την ασπιρίνη αιμορραγίες.
- Δευτερογενείς αναλύσεις καρδιαγγειακών μελετών έχουν καταδείξει ότι η λήψη ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις ενδέχεται επίσης να μειώνει την επίπτωση όλων των τύπων καρκίνου, αν και το μέγεθος του πιθανού οφέλους παραμένει ασαφές.

- Ακόμη και μία μείωση κατά 10% στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου ενδέχεται να διευρύνει τις ενδείξεις για την καθημερινή προληπτική αγωγή με ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις.
- Δεδομένου ότι η καθημερινή θεραπεία με ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη θεραπεία σε υψηλότερες δόσεις, η αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ενδέχεται να μεσολαβήσει τόσο για τις καρδιοπροστατευτικές όσο και για τις προφυλακτικές ιδιότητες της ασπιρίνης έναντι του καρκίνου

Ιστορικό - Γενικός μηχανισμός δράσης

Ο μοριακός μηχανισμός που ορίζει την ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ ως μία κατηγορία, είναι η ικανότητά τους να αναστέλλουν το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος μέσω του ενζύμου της προσταγλανδίνης Η (PGH) ή της μεταβολικής οδού της κυκλοξυγενάσης (COX). Η αναστολή της μεταβολικής οδού της κυκλοξυγενάσης μειώνει το σχηματισμό κατάντων και ιστοειδικών λιπιδίων, γνωστών ως προστανοειδών (Εικόνα 1).⁴ Αυτά τα προστανοειδή περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη (PG)D₂, PGE₂, την προστακυκλίνη PGF₂ (PGI₂) και τη θρομβοξάνη Α (TXA₂). Η θρομβοξάνη₂ είναι ο κύριος μεταβολίτης στα αιμοπετάλια, η οποία προάγει την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, την αγγειοσυσπασση και τον πολλαπλασιασμό των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων. Δύο διαφορετικές ισομορφές της συνθάσης PGH, προερχόμενες από διαφορετικά γονίδια, έχουν ταυτοποιηθεί, ενώ οι COX-1 και COX-2 εκφράζονται στους περισσότερους ιστούς και διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στη γαστρική κυτταροπροστασία. Η COX-1 είναι η μόνη ισομορφή σε ώριμα αιμοπετάλια, εκεί όπου βρίσκεται και η πηγή της TXA₂. Η COX-2 εκφράζεται συστηματικά σε διάφορους ιστούς (αγγειακό ενδοθήλιο, νεφρούς, εγκέφαλο), ενώ η έκφρασή της επάγεται σε άλλους ιστούς κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, της επούλωσης των πληγών και της νεοπλασίας. Η COX-2 είναι η κύρια πηγή της PGI₂ στο αγγειακό ενδοθήλιο.^{4,9} Μία παραλογή του mRNA της COX-1 έχει αναγνωρισθεί, η οποία αναφέρεται περιστασιακά ως COX-3;^{10,11} παρά την έλλειψη επαρκών στοιχείων που να υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός λειτουργικού COX-3 ενζύμου στον ανθρώπινο οργανισμό.^{12,13}

Παρά το γεγονός ότι η ασπιρίνη έχει τους ίδιους μοριακούς στόχους με τα άλλα ΜΣΑΦ, διαφέρει σημαντικά στον τρόπο αναστολής των ισοενζύμων COX.⁴ Ενώ η ασπιρίνη αδρανοποιεί με τρόπο μη αναστρέψιμο τα COX-1 και COX-2 μέσω της επιλεκτικής ακετυλοποίησης του καταλοίπου της οερνίνης εντός της διαύλου της COX' (Ser529 και Ser516, αντίστοιχα), τα ΜΣΑΦ ανταγωνίζονται με το αραχιδονικό οξύ για την αντιστρεπτή δέσμευσή τους σε μία μοριακή τοποθεσία (Arg120) εντός του διαύλου της COX.⁹ Συνεπώς, η ανάκτηση της δραστηριότητας του COX μετά τη θεραπεία, απαιτεί *de novo* σύνθεση του ενζύμου (ων), ενώ αντίθετα, η αναστολή μέσω άλλων ΜΣΑΦ είναι ανεπιστρεπτή. Τα ώριμα αιμοπετάλια, τα οποία περιέχουν μόνο COX-1, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις μακροχρόνιες επιπτώσεις της θεραπείας με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, διότι δεν έχουν πυρήνα. Άλλα εμπύρνα κύτταρα έχουν την ικανότητα να ανασυνθέτουν ισοένζυμα COX μέσα σε λίγες ώρες. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια συναντούν μια υψηλότερη συγκέντρωση της ασπιρίνης κατά τη διάρκεια της διέλευσής τους από την πωλαία κυκλοφορία συγκριτικά με την συγκέντρωση των οσοτημικών ιστών.^{9,4} Η οσοτημική συγκέντρωση της ασπιρίνης είναι κατά 50% χαμηλότερη από ό, τι στην πωλαία κυκλοφορία και μειώνεται με ταχείς ρυθμούς (χρόνος ημίσειας ζωής 15-20 λεπτά), λόγω του μεταβολισμού από το ήπαρ και τις εστεράσες πλάσματος.¹⁵ Έτσι, το τυπικό σχήμα ασπιρίνης για την καρδιοπροστασία (75-100 mg άπαξ ημερησίως) έχει αμελητέες και παροδικές επιδράσεις στα πρόσθετα αιμοπετάλια-στόχους. Οι αντιφλεγμονώδεις δόσεις της ασπιρίνης (>2.000mg ημερησίως) επιτυγχάνουν επαρκείς οσοτημικές συγκεντρώσεις για την αναστολή της COX-2 και της δραστηριότητας της COX-1. Ωστόσο, η αναστολή αυτή μπορεί να διατηρηθεί μόνο σε εμπύρνα κύτταρα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως.^{9,4}

Η άμεση αναστολή της δραστηριότητας του COX-2 είναι ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο η ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ έχουν προταθεί για να εμποδίσουν την ανάπτυξη ορισμένων μορφών καρκίνου^{16,12}, παρά το γεγονός ότι και άλλοι μηχανισμοί έχουν ερευνηθεί όπως αναφέρεται κάτωθι.^{16,18} Η υπόθεση ότι η επίδραση της ασπιρίνης στον καρκίνο του παχέος εντέρου πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση της αναστολής της COX-2 υποστηρίζεται επίσης από τα αποτελέσματα μίας επιδημιολογικής μελέτης. Σύμφωνα με την εν λόγω μελέτη, η χρήση της ασπιρίνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου με υπερέκφραση της COX-2, αλλά δεν συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου με αδύναμη ή καθόλου έκφραση του COX-2.¹⁹ Καθώς οι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης αναστέλλουν επιλεκτικά τη δραστηριότητα της COX-1 στα αιμοπετάλια και παροδικά τη δραστηριότητα της COX-2, θεωρείται απίθανο ότι το σχήμα της καθημερινής και σε χαμηλές δόσεις χορήγησης ασπιρίνης για την αναστολή της αρτηριακής θρόμβωσης θα μπορούσε επίσης να αναστείλει την ανάπτυξη ή/και την εξέλιξη άλλων μορφών καρκίνου. Εν είδει εξήγησης αυτής της ασυνέπειας, υποθέτουμε ότι η αντι-αιμοπεταλική δράση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης μπορεί να μεσολαβήσει τόσο τις καρδιοπροστατευτικές όσο και τις προληπτικές κατά του καρκίνου επιδράσεις.

Επιπτώσεις στην υγεία από τη θεραπεία με ασπιρίνη

Καρδιαγγειακή νόσος

Περισσότερες από 50 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την αξιολόγηση της ασπιρίνης ως προς την πρόληψη ή τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νόσων.^{20,22} Οι μετα-αναλύσεις και συγκεντρωτικές αναλύσεις στα αποτελέσματα αυτά απέδειξαν ότι η ασπιρίνη, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις (30-100 mg ημερησίως), επιδεικνύει σημαντικό όφελος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου επιπλοκών αρτηριακής θρόμβωσης λόγω προϋπάρχουσας αγγειοαποφρακτικής νόσου.²⁰⁻²² Σε αντίθεση με την ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις, τα τυπικά ΜΣΑΦ και οι εκλεκτικοί αναστολείς της δραστηριότητας της COX-2 (κυκλοξυγενάσες) όχι μόνο δεν μειώνουν τον κίνδυνο αθηροθρομβωτικών επιπλοκών, αλλά ενδέχεται και να τον αυξάνουν, λόγω της ανεπαρκούς καταστολής της δραστηριότητας της COX-1 σε συνδυασμό με την εξαρτώμενη από τη βιοσύνθεση των προστακυκλινών αναστολή της δραστηριότητας της COX-2.⁹ Υπάρχει ευρεία επιστημονική συναίνεση ότι η προφυλακτική θεραπεία με ασπιρίνη είναι ευεργετική για τους περισσότερους ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης (όπως λ.χ. ασθενείς με εξελισσόμενο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ανάνηψη ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης με μόσχευμα ή αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών, οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ιστορικό ισχαιμικού επεισοδίου και αρτηριακή ανεπάρκεια των κάτω άκρων).

Η κατάσταση είναι λιγότερο σαφής όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη. Σύμφωνα με μία έκθεση του 2009, η μελέτη ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration), απεφάνθη ότι η θεραπεία με ασπιρίνη είναι ωφέλιμη για άτομα με υπάρχουσα αποφρακτική αγγειοπάθεια, αλλά η καθαρή αξία της ασπιρίνης όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα νόσο είναι ασαφής, δεδομένου ότι η μείωση των αποφρακτικών επεισοδίων πρέπει να σταθμιστεί έναντι τυχούσας αύξησης των μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων.

Η προφυλακτική χρήση της ασπιρίνης συνιστάται περισσότερο στη Βόρεια Αμερική παρά στην Ευρώπη. Η Αμερικανική Υπηρεσία Πρόληψης (USPSTF) συνιστά ότι οι άνδρες ηλικίας 45 έως 79 ετών και οι γυναίκες ηλικίας 55 έως 79 ετών πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν ασπιρίνη, όταν τα οφέλη της για την πρωτογενή πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου (για τους άνδρες) και των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων (για γυναίκες) υπερτερούν έναντι του κινδύνου ενδεχόμενης αύξησης των επεισοδίων γαστρεντερικής αιμορραγίας.¹ Σε αντίθεση με την ATT, η USPSTF συνιστά την καθημερινή χρήση ασπιρίνης σε πολλά φαινομενικά υγιή άτομα με μέτριο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (10ετής θεραπεία, ποσοστό κινδύνου 5-19%). Οι εκτιμήσεις της USPSTF λαμβάνουν ως δεδομένη μία διαφορά μεταξύ των φύλων όσον αφορά τα καρδιαγγειακά οφέλη της χαμηλής δόσης ασπιρίνης και σταθμίζουν την εκτιμώμενη μείωση στα 10 έτη κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας καρδιακής νόσου (στους άνδρες) ή εγκεφαλικού επεισοδίου (στις γυναίκες) έναντι των κινδύνων από την αιμορραγία.¹ Μία πιο εκτενής ανάλυση των πρωτογενών και δευτερογενών καρδιαγγειακών μελετών που εκπονήθηκε από την ATT, δεν επιβεβαίωσε ούτε τη διαφορά μεταξύ των φύλων μήτε το καθαρό όφελος της θεραπείας σε άτομα μέσου κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων συμβάντων.²² Ένα πρόσφατο έγγραφο στρατηγικής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας²³ δεν υιοθετεί τη γενική συνιστώμενη οδηγία χορήγησης ασπιρίνης σε καθημερινή βάση σε υγιή άτομα με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων συμβάντων, εκτός και αν οι μακροχρόνιες επιδράσεις της αντι-αιμοπεταλικής θεραπείας καθιερωθούν.

Πίνακας 1 Συνολικά ποσοστά επίπτωσης καρκίνου και θνησιμότητας, σύμφωνα με τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών της ασπιρίνης έναντι του φαρμάκου-ελέγχου

Μελέτη	Εκβάσεις (συμμετ/ες)	Δοσολογικό Σχήμα	Παρέμβαση και περίοδος παρακολούθησης	Αποτελέσματα: Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)
Επίπτωση καρκίνου				
Μελέτη Υγείας των Γυναικών ⁸	2.865 39.876	100 mg κάθε δεύτερη ημέρα	Μέσος χρόνος παρέμβασης ή περιόδου παρακολούθησης 10 έτη	1,01 (0,94-1,08) κατά την περίοδο πλήρους παρακολούθησης 0,98 (0,89-1,09) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης > 5 έτη
Συγκεντρωτική ανάλυση 2 μελετών που διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο με μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης ^{24 *}	1,572 (7,588)	300-1,200 mg ανά ημέρα	Διάμεση περίοδος παρακολούθησης 23 έτη, συμπεριλαμβανομένης και μίας διάμεσης περιόδου παρέμβασης 5 ετών	1,01 (0,88-1,16) για όλους τους καρκίνους του παχέος εντέρου, εκτός από 0,74 (0,56-0,97) για τον καρκίνο του παχέος εντέρου
Συγκεντρωτική ανάλυση από 6 μελέτες με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη των αγγειακών συμβάντων ⁵	1,632 (35,535)	75-100 mg ανά ημέρα	Μέση περίοδος παρέμβασης και παρακολούθησης 4-8 έτη, ανάλογα με την εκάστοτε μελέτη	0,88 (0,80-0,98) κατά την περίοδο πλήρους παρακολούθησης, 1,00 (0,88-1,15) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από 0 έως <3 έτη, 0,81 (0,67-0,98) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από 3 έως <5 έτη, 0,71 (0,57-0,89) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης >5 ετών
Θνησιμότητα από καρκίνο				
Μελέτη Υγείας των Γυναικών	583 39.876	100 mg κάθε δεύτερη ημέρα	Μέσος χρόνος παρέμβασης ή περιόδου παρακολούθησης 10 έτη	0,95 (0,81-1,11) κατά τη διάρκεια της περιόδου πλήρους παρακολούθησης, 0,96 (0,78-1,18) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης > 5 έτη
Συγκεντρωτική ανάλυση 3 μελετών της ασπιρίνης για την πρόληψη των αγγειακών συμβάντων με 20 έτη παρακολούθησης, οι οποίες διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο ^{6,1}	1,634 (12,659)	75-1.200 mg ανά ημέρα	20 χρόνια παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης μίας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 4-7 ετών, ανάλογα με την εκάστοτε μελέτη	0,80 (0,72-0,88) για όλες τις μορφές καρκίνου, 1,03 (0,74-1,43) για αιματολογικές καρκίνους, αποτελέσματα των συνολικών ποσοστών θνησιμότητας από καρκίνο μόνο για συμμετέχοντες με προγραμματισμένη θεραπεία διάρκειας > 5 ετών (1.378 θάνατοι, 10,502 ασθενείς): 0,78 (0,70-0,87) κατά τη διάρκεια περιόδου πλήρους παρακολούθησης 20 ετών, 0,79 (0,66-0,93) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 0-10 έτη, 0,77 (0,67 -0,89) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 10-20 ετών
Συγκεντρωτική ανάλυση 34 μελετών καθημερινής λήψης ασπιρίνης για την πρόληψη αγγειακών συμβάντων ⁵	1.226 (69,224)	40-1.500 mg ανά ημέρα	Μέση περίοδος παρέμβασης και παρακολούθησης 1-8 έτη, ανάλογα με την εκάστοτε μελέτη	Από όλες τις 34 μελέτες με καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης σε οποιαδήποτε δόση: 0,85 (0,76-0,96) κατά τη διάρκεια περιόδου πλήρους παρακολούθησης, 0,90 (0,76-1,06) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 0 έως <3 έτη, 0,93 (0,75-1,16) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 3 έως <5 ετών, 0,63 (0,49-0,82) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έως > 5 έτη, Υποσύνολο 15 μελετών με δόσεις S200 mg ανά ημέρα: 0,86 (0,75-0,99) κατά την περίοδο πλήρους παρακολούθησης, 1,01 (0,83-1,23) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από 0 έως <3 έτη, 0,87 (0,66-1,15) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης από 3 έως <5 έτη, 0,63 (0,46-0,86) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης >5 ετών

Αιμορραγικές επιπλοκές

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της ασπιρίνης είναι η αιμορραγία, η οποία εκδηλώνεται συνήθως στον άνω γαστρεντερικό σωλήνα και σπανίως περιλαμβάνει ενδοκρανιακή αιμορραγία. Σε δόσεις άνω των 75-325mg ημερησίως, ο κίνδυνος μειζόνων αιμορραγιών προκαλούμενων από τη θεραπεία με ασπιρίνη διπλασιάζεται, ενώ αυξάνεται και με την ηλικία. Οι προκαλούμενες από τα ΜΣΑΦ αιμορραγίες μπορούν να εκδηλωθούν σε όλο το τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της μελέτης CONDOR, παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση αιμορραγίας στο κατώτερο αναπνευστικό σωλήνα δεν υποστηρίζεται στις περισσότερες μελέτες από επαρκή δεδομένα.

Σε υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης, οι οποίες συνήθως χρησιμοποιούνται κατά της αναλγησίας (λ.χ. 650 mg, τρεις φορές ημερησίως), επιτυγχάνονται επαρκείς συγκεντρώσεις για την αναστολή της δράσης της COX-1 στο γαστρεντερικό βλεννογόνο, και ως εκ τούτου στην παρεμπόδιση της μεσολαβούμενης μέσω των PGE2 και PGI₂ κυτταροπροστασίας του γαστρεντερικού βλεννογόνου.⁴ Σε αντίθεση με την αντι-αιμοπεταλική επίδραση, η οποία δεν είναι δοσοεξαρτώμενη σε δοσολογία άνω των 30mg ημερησίως, οι γαστρεντερικές επιδράσεις είναι δοσοεξαρτώμενες. Οι αναλγητικές δόσεις της ασπιρίνης ενισχύουν τον κίνδυνο της γαστρεντερικής αιμορραγίας και ρήξης κατά 4πλάσια ή 10πλάσια φορά συγκριτικά με τη μη χρήση ασπιρίνης.⁴ Εντύπως, οι δόσεις αυτές είναι σημαντικά υψηλότερες από εκείνες υπό διερεύνηση στις περισσότερες από τις μελέτες που αναφέρουν καρκινοπρακτευστικές ιδιότητες από την τυπική χρήση ασπιρίνης.

Καρκίνος

Η καρδιοπροστατευτική επίδραση της ασπιρίνης έχει καθοριστεί πειστικά για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες καθημερινής θεραπείας με ασπιρίνη καταδεικνύουν ότι η τακτική λήψη ασπιρίνης μειώνει την υποτροπή των αδενωμάτων του παχέος εντέρου, την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και τα ποσοστά θνησιμότητας από τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα εν λόγω αποτελέσματα υποστηρίζονται επίσης και από ένα πλήθος μελετών παρατήρησης. Τα προσφάτως δημοσιευμένα αποτελέσματα από τη μελέτη CAPP2 καταδεικνύουν ότι η τυχαιοποίηση στο δοσολογικό σχήμα των 600mg ημερησίως για ένα μέσο όρο 25 μηνών μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά περίπου 40% στους ασθενείς με υψηλό κληρονομικό κίνδυνο, λόγω προϋπάρχοντος συνδρόμου Lynch. Η πρόγνωση μετά τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει αναφερθεί επίσης βελτιωμένη για τους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη σε μία μελέτη παρατήρησης.³³

Όπως προαναφέρθηκε, δεν έχουν όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες αναφέρει χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς που έχουν ανατεθεί στο θεραπευτικό σχήμα με ασπιρίνη. Σε καμία από τις μελέτες Υγείας που εκπόνησαν οι Θεράποντες Ιατροί (PHSV34.35 ή η WHS8) δεν παρατηρήθηκε τυχόν μείωση στον καρκίνο του παχέος εντέρου μετά από τη θεραπεία με ασπιρίνη 325mg ή 100 mg κάθε δεύτερη ημέρα για 5 ή 10 χρόνια, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν κατά την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη WHS¹ και κατά την ολοκλήρωση αμφοτέρων των τυχαιοποιημένων θεραπειών^{3,1} και μετά από την 12ετή περίοδο παρακολούθησης (επτά εκ των οποίων μετά την ολοκλήρωση των μελετών) στη μελέτη PHS. Η μη ύπαρξη ευρημάτων μπορεί ενδεχομένως να σχετιστεί με τη σχετικά μικρή περίοδο παρακολούθησης σε συνδυασμό με τη δοσολογία κάθε δεύτερη ημέρα. Μία καθυστερημένη επίδραση της θεραπείας με ασπιρίνη κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου παρατηρήθηκε κατά τη δευτερογενή ανάλυση τριών μελετών καθημερινής χρήσης ασπιρίνης⁶. Στις εν λόγω μελέτες δεν αναφέρθηκε καμία στατιστικά σημαντική μείωση στα ποσοστά θνησιμότητας λόγω του καρκίνου του παχέος εντέρου, μέχρι την περίοδο παρακολούθησης μετά την παρέμβαση, 10-20 έτη μετά την έναρξη των μελετών.

Η μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών υπέδειξε επίσης μία ενδεχόμενη προστατευτική επίδραση της καθημερινής χρήσης της ασπιρίνης κατά των καρκίνων του οισοφάγου, του στομάχου και του παχέος εντέρου.⁶ Η επίδραση ωστόσο στον ανώτερο αναπνευστικό σωλήνα ενδέχεται να εξαρτάται και από τη διάρκεια της θεραπείας ή την περίοδο παρακολούθησης. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου αμφοτέρων των ειδών του καρκίνου κατά την περίοδο παρέμβασης των επτά μελετών με θεραπεία ασπιρίνης καθημερινής χρήσης.⁶ Ωστόσο, σύμφωνα με μία ανάλυση 20 ετών παρακολούθησης (συμπεριλαμβανομένης και της περιόδου παρακολούθησης μετά την παρέμβαση) στις τρεις εξ αυτών των μελετών, τα ποσοστά θανάτου λόγω καρκίνου του οισοφάγου (Λόγος κινδύνου=0,36, 95% ΔΕ, 0,18-0,71) και του στομάχου (Λόγος κινδύνου= 0,42, 95% ΔΕ, 0,23-0,79) μειώθηκαν κατά τη δεύτερη δεκαετία των ετών παρακολούθησης.⁶ Ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν στατιστικά σημαντικός μόνο για τον καρκίνο του οισοφάγου κατά την 20ετή περίοδο παρακολούθησης (Λόγος κινδύνου=0,42, 95% ΔΕ, 0,25-0,71, P=0,001). Οι μελέτες παρατήρησης έχουν γενικά αναφέρει χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης ή/και θνησιμότητας για τον καρκίνο του οισοφάγου^{36,39} και του στομάχου^{36,39,42} στα άτομα που λαμβάνουν τακτικά ασπιρίνη.

Η απόδειξη ότι η ασπιρίνη προστατεύει από καρκίνους εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα, παραμένει στη σφαίρα της θεωρίας παρά της πρακτικής. Οι αναλύσεις της περιόδου παρέμβασης των επτά μελετών καθημερινής λήψης ασπιρίνης, παρατήρησαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στον καρκίνο του παγκρέατος (Λόγος κινδύνου=0,25, 95% ΔΕ, 0,07-0,92) κατά την περίοδο παρακολούθησης >5 ετών μετά την τυχαιοποίηση.⁶ Εντούτοις, δεν βρέθηκε κανένα συσχετιστικό ανάμεσα τη χρήση της ασπιρίνης και στην πρόληψη του καρκίνου από την ανάλυση των 20 ετών παρακολούθησης (συμπεριλαμβάνεται και η περίοδος παρακολούθησης μετά την παρέμβαση) σε τρεις εξ αυτών των μελετών.⁶ Οι συσχετισμοί ανάμεσα στη χρήση της ασπιρίνης και την πρόληψη του καρκίνου του παγκρέατος δεν έχουν γενικά αναφερθεί στις μελέτες παρατήρησης. Τα ποσοστά θνησιμότητας του καρκίνου του πνεύμονα δεν μειώθηκαν σημαντικά κατά τις αναλύσεις της περιόδου παρέμβασης, σύμφωνα με επτά μελέτες καθημερινής χρήσης ασπιρίνης, αλλά μειώθηκαν σημαντικά (Λόγος κινδύνου=0,71, 95%ΔΕ, 0,58-0,89) στις αναλύσεις των 20 ετών παρακολούθησης τριών εξ αυτών των μελετών (συμπεριλαμβανομένης και της περιόδου παρακολούθησης μετά την παρέμβαση). Στη μελέτη WHS – στην οποία συμμετείχαν πάνω από 40.000 άτομα-, κατά την 10ετή περίοδο παρακολούθησης, σημειώθηκε μία οριακή μείωση στα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα (Λόγος κινδύνου=0,98, 95% ΔΕ, 0,59-1,03). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης δεν αποκάλυψε συσχετισμό ανάμεσα στη χρήση της ασπιρίνης και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα⁴⁴. Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, η μελέτη WHS –με συμμετέχοντες που υπερέβαιναν τους 40.000- δεν κατέδειξε διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν ασπιρίνη και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά την 10ετή περίοδο παρέμβασης και παρακολούθησης (Λόγος κινδύνου=0,98, 95%ΔΕ, 0,87-1,09).⁸ Μία συγκεντρωτική ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με την καθημερινή χρήση της ασπιρίνης, η οποία εκπονήθηκε από τους *Rothwell και Συν.*⁶ κατέδειξε μικρότερα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με ασπιρίνη συγκριτικά με εκείνες που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, παρά το γεγονός ότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P=0,07).⁵ Αρκετές ανασκοπήσεις⁴⁵⁻⁴⁷ και μετα-αναλύσεις⁴⁸ μελετών παρατήρησης σχετικά με αυτό το θέμα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της ασπιρίνης ενδέχεται να μειώνει τα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του μαστού κατά 10-20%, αλλά τα στοιχεία περιορίζονται από την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών με μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης. Σύμφωνα με μία μελέτη παρατήρησης, βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης παρατηρήθηκαν στις γυναίκες που λάμβαναν ασπιρίνη μετά τη διάγνωσή τους με καρκίνο του μαστού.⁴⁹⁻

Σύμφωνα με επτά μελέτες για την καθημερινή χρήση της ασπιρίνης, τα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται να είναι χαμηλότερα για τους συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης >5 ετών μετά την τυχαιοποίηση (Λόγος κινδύνου=0,81, 95% ΔΕ, 0,61-1,06).⁶ Τα στοιχεία των μελετών παρατήρησης αναθεωρήθηκαν το 2007 και κρίθηκαν ως μη καταληκτικά. 50,51. Πιθανοί αντίστροφοι συσχετισμοί παρατηρήθηκαν επίσης ανάμεσα στη χρήση της ασπιρίνης και σε αρκετούς τύπους καρκίνου, οι οποίοι περιελάμβαναν μεταξύ άλλων καρκίνο των ωοθηκών^{47,50,52}, Hodgkin

λέμφωμα53,54, μη Hodgkin λέμφωμα55 και πολλαπλό μυέλωμα51. Μειωμένος κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης παρατηρήθηκε με άλλα ΜΣΑΦ και όχι με την ασπιρίνη.56 Οι μελέτες σχετικά με τον καρκίνο των νεφρών παρήγαγαν μη καταληκτικά αποτελέσματα. 50,57

Τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της καθημερινής θεραπείας με ασπιρίνη σε όλους τους τύπους του καρκίνου προέρχονται, κατά κύριο λόγο, από δευτερογενείς αναλύσεις καρδιοαγγειακών μελετών (Πίνακας 1).5 Ωστόσο, καθώς τα στοιχεία δεν είναι συγκεκριμένα ως προς το καταληκτικό σημείο της νόσου και ο συσχετισμός τους με την ασπιρίνη ενδέχεται να εξαρτάται από το συνδυασμό των καρκίνων σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό, παρέχουν μία συγκεντρωτική εκτίμηση της επίδρασης της ασπιρίνης σε διάφορες τοποθεσίες. Όπως προαναφέρθηκε, μία μείωση κατά 30% στα ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου και μία κατά 40% στα ποσοστά θνησιμότητας παρατηρήθηκε κατά την περίοδο παρακολούθησης, σε 5 ή περισσότερα έτη μετά την τυχαίοποίηση σε θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης.5 Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης WHS, η οποία δεν ανακάλυψε συσχετισμό ανάμεσα στη θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης κάθε δεύτερη ημέρα και στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου (Λόγος κινδύνου=0,98, 95%ΔΕ, 0,89-1,09) ή στα συνολικά ποσοστά θνησιμότητας (Λόγος κινδύνου=0,96, 95% ΔΕ, 0,78-1,18) ακόμη και μετά τη δεύτερη 5ετία της 10ετούς περιόδου παρέμβασης και παρακολούθησης (Πίνακας 1).8 Η διαφορά στα ευρήματα είτε πηγάζει από τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (χορήγηση κάθε δεύτερη ημέρα έναντι καθημερινής χορήγησης), από τις διαφορές στους πληθυσμούς της μελέτης ή οι πιθανότητες παραμένουν ακόμη ασαφείς. Παρατηρήθηκε σημαντική επικάλυψη του διαστήματος εμπιστοσύνης (95%) ανάμεσα στο συσχετισμό με τα συνολικά ποσοστά θνησιμότητας του καρκίνου μετά το πέρας της 5ετούς θεραπείας με ασπιρίνη στην αρνητική μελέτη WHS (Λόγος κινδύνου=0,96, 95% ΔΕ, 0,78-1,18)8 και σε εκείνη με τη χαμηλή δόση ασπιρίνης στη θετική δευτερογενή ανάλυση που εκπόνησαν οι Rothwell και Συν.5 (Λόγος κινδύνου=0,63, 95%ΔΕ, 0,46-0,86, Πίνακας 1).

Μηχανισμός δράσης για την πρόληψη του καρκίνου

Αρκετά χαρακτηριστικά των προστατευτικών επιδράσεων της ασπιρίνης κατά του καρκίνου θα μπορούσαν να παράσχουν σημαντικές ενδείξεις για τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης. Κατά πρώτον, οι προστατευτικές επιδράσεις παρατηρούνται μόνο σε χαμηλές δόσεις (75-160mg), όπως έχουν καταδείξει οι δευτερογενείς αναλύσεις καρδιοαγγειακών μελετών5,6,30 και δύο τυχαίοποιημένες μελέτες (AFPPS και APACC) με πρωτεύον καταληκτικό σημείο25,58 το σποραδικό αδένωμα. Οι υψηλότερες δόσεις δεν παράσχουν περισσότερη προστασία.

Κατά δεύτερον, η δοσολογία σε διάστημα 24 ωρών φαίνεται να είναι επαρκής, παρά τη σύντομη ημίσεια ζωή της ασπιρίνης και την ιδιότητα των κυττάρων -εκτός των αιμοπεταλίων- να αναπαραγάγουν τη δραστηριότητα των COX-1 και COX-2 σε λίγες ώρες.

Κατά τρίτον, μία σαφής μείωση στα ποσοστά θνησιμότητας από το γαστρεντερικό αδένωμα έχει παρατηρηθεί σε κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης της μελέτης TPT30, στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης 75 mg ασπιρίνης με μηδενική συστηματική βιοδιαθεσιμότητα.59

Κανένα από αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι συμβατό με μία άμεση ανασταλτική επίδραση της χαμηλής δόσης της ασπιρίνης στη δραστηριότητα της COX-2 ή με αρκετούς και εξαρτώμενους από τη δραστηριότητα της COX μηχανισμούς που έχουν προταθεί.

Παρά τις ισχυρές προκλινικές και κλινικές ενδείξεις που εμπλέκουν την την έκφραση της COX-2 στην προώθηση και ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και άλλων τύπων16,19, η θεραπεία με ασπιρίνη χαμηλών δόσεων άπαξ ημερησίως δεν δύναται να επιτύχει παρατεταμένη αναστολή της δραστηριότητας της COX-2 σε εμπύρνα κύτταρα. Όπως προαναφέρθηκε, υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης (π.χ. 650 mg τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως) απαιτούνται για την επίτευξη παρατεταμένης αναστολής της δραστηριότητας της COX-2.

Άλλοι εναλλακτικοί μηχανισμοί που δεν εξαρτώνται από τη δραστηριότητα της COX περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την αναστολή της δραστηριότητας της NF-κΒ19 και την επαγωγή του καταβολισμού της πολυαμίνης60.

Ωστόσο, η εν δυνάμει σχετικότητα των εναλλακτικών μηχανισμών είναι ασαφής, διότι οι επιδράσεις αυτές είχαν κατά μεγάλο βαθμό χαρακτηριστεί σε χιλιοστομοριακές συγκεντρώσεις ασπιρίνης σε μέσα ελεύθερα πρωτεΐνης που είχαν σχεδόν διπλάσιο μέγεθος από τις μέγιστες συγκεντρώσεις του ακετυλοσαλικικού οξέος στο πλάσμα (50uM, δεσμευμένες σε μεγάλο βαθμό από την πρωτεΐνη) που επιτεύχθηκαν μέσω της από του στόματος χορήγησης ασπιρίνης σε δόσεις των 300 mg.

Παρά το γεγονός ότι τα σημαντικά χαρακτηριστικά της προστατευτικής επίδρασης της ασπιρίνης που αναφέρθηκαν ανωτέρω δεν είναι συμβατά με μία άμεση ανασταλτική επίδραση της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις στη δραστηριότητα της COX-2 ή στον προτεινόμενο και ανεξάρτητο από τη δραστηριότητα της COX μηχανισμό, συνάδουν με μία άλλη υπόθεση σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η ασπιρίνη ενδέχεται να αναστέλλει την αδενωματώδη καρκινογένεση, και συγκεκριμένα ότι η μόνιμη αδρανοποίηση της δραστηριότητας της COX-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του σχηματισμού αδενώματος στο παχύ έντερο. 61 Η υπό διερεύνηση υπόθεση φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με την προτεινόμενη εξάρτηση από τη δραστηριότητα της COX-2 της πρώιμης καρκινογένεσης του εντέρου. Εντούτοις, τα δύο μοντέλα θα μπορούσαν να συμβιβαστούν εάν υπήρχε σαφής ένδειξη ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια σηματοδο-

τούν την αύξηση της δραστηριότητας της COX-2 σε ένα ή περισσότερα

παρακείμενα κύτταρα (π.χ. στρωματικά κύτταρα) του βλεννογόνου του εντέρου σε ετίες τραυματισμού του βλεννογόνου, εκεί όπου τα αιμοπετάλια είναι περισσότερο πιθανό να συγκεντρωθούν και να ενεργοποιηθούν (Σχήμα 2). Μία τέτοια εξαρτώμενη από τα αιμοπετάλια επίδραση θα μπορούσε να λειτουργήσει μέσω του παρακρινικού λιπιδίου (για παράδειγμα του ΤΧΑ) ή τους υποδοχείς πρωτεΐνης (όπως λχ. της ιντερλευκίνης 1-β και της PDGF). Μάλιστα, οι Dixon και Συν., 62, κατέδειξαν ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια επάγουν την έκφραση της COX-2 σε μονοκύτταρα μέσω της συνδυαστικής σηματοδότησης σε μεταγραφικά και μετα-μεταγραφικά σημεία ελέγχου και περιλαμβάνουν την προσκόλληση και την σηματοδότηση της κυτοκίνης. Το εύρημα ότι η διαγραφή του γονιδίου της COX-1 ή της COX-2 μειώνει το σχηματισμό εντερικού πολύποδα σε μεταλλαγμένο ποντικό63 συνάδει με ένα τέτοιο διαδοχικό μοντέλο.

Ακόμη, οι γενικώς παρόμοιες επιδράσεις της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις25,26,58 και των τοπικών δόσεων της κοζιμπης64-66 στην πρόληψη της επίπτωσης του σποραδικού αδενώματος είναι συμβατές με την υπόθεση ότι η πρώιμη μετατροπή ενός φυσιολογικού εντερικού επιθηλίου σε αδενωματώδη πολύποδα μπορεί να εμποδιστεί, τουλάχιστον εν μέρει, είτε μέσω της παρέμβασης στην ανάντι ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είτε μέσω της κατάντι αναστολής της δραστηριότητας της COX-2 (Εικόνα 2). Η αναστολή των αιμοπεταλίων ενδέχεται να είναι σημαντική στα μετέπειτα στάδια της καρκινογένεσης, καθώς τα πειραματικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι τα αιμοπετάλια είναι σημαντικά, αν όχι απαραίτητα, για την ανάπτυξη των μεταστάσεων του όγκου από την κυκλοφορία του αίματος. 67,68. Ανάλογοι και εξαρτώμενοι από τα αιμοπετάλια μηχανισμοί θα μπορούσαν επίσης να είναι σχετικοί με την αναστολή των καρκίνων εκτός του καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και τα επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία είναι ελλιπή.

ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΣΧΕΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΩΦΕΛΕΙΑΣ

Οποιαδήποτε προσπάθεια σύζευξης των εν δυνάμει προστατευτικών ιδιοτήτων της ασπιρίνης κατά του καρκίνου στους υφισταμένους αλγόριθμους που συγκρίνουν τα καρδιοαγγειακά οφέλη με τους κινδύνους της αιμορραγίας, πρέπει να βασίζεται σε ορισμένες παραδοχές. Βασικά μεταξύ αυτών είναι η έκταση και η διάρκεια του δυνητικού οφέλους. Η πιο συντηρητική προσέγγιση θα ήταν να διερευνηθούν μόνο οι τοποθεσίες του καρκίνου για τις οποίες υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις προστασίας και η καθυστέρηση στον υπολογισμό τυχόν οφέλους για τουλάχιστον 10 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Υπό αυτό το πρίσμα, τα πρόσθετα οφέλη από την πρόληψη του καρκίνου θα ήταν μικρά, καθώς οι καρκίνοι του παχέος

εντέρου, του πρωκτού και του οισοφαγού συνιστούν συνδυαστικά μόλις το 10-12% όλων των περιστατικών και των θανάτων⁶⁹. Συνεπώς, η μείωση κατά 30-40% σε αυτά τα ποσοστά θα είχε μικρή επίδραση στο συνολικό όφελος της θεραπείας. Αντίθετα, ακόμη και μία μείωση κατά 10% στα ποσοστά επίπτωσης όλων των καρκίνων κατά τα 10 πρώτα χρόνια της θεραπείας θα είχαν σημαντική επίπτωση στη σχέση ωφέλειας-κινδύνου. Οι υπολογισμοί του παρόντος άρθρου έχουν δεχθεί ως δεδομένη τη μείωση κατά 10% στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου, η οποία ενδέχεται να υπερεκτιμά κατά τα οφέλη κατά τα πρώτα 5 χρόνια της θεραπείας, όπως καταδεικνύουν οι συγκεντρωτικές αναλύσεις από μελέτες. Οι εν λόγω μελέτες δεν ανακάλυψαν καμία εμφανή μείωση στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου κατά τα πρώτα 3 χρόνια της θεραπείας και εκτίμησαν ότι η μείωση στον κίνδυνο θα ήταν της τάξεως του 40% κατά τον 4^ο και 5^ο χρόνο θεραπείας. Ωστόσο, ενδέχεται να υποτιμά ταυτόχρονα και τα οφέλη μετά από τα πέντε χρόνια θεραπείας, σύμφωνα με τα δεδομένα από την ανάλυση των μελετών, τα οποία αποκάλυψαν μία εκτιμώμενη μείωση κατά 30% κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.⁵

Κατά τη σύγκριση των κινδύνων και των ωφελειών της θεραπείας με ασπιρίνη, οι εκτιμήσεις του παρόντος άρθρου βασίζονται στα καρδιαγγειακά οφέλη και στους κινδύνους της αιμορραγίας που προκύπτουν από την μετα-ανάλυση της μελέτης ATT μεμονωμένων δεδομένων ασθενών που έχουν ληφθεί από έξι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης.²⁷ Οι πιθανότερες ανάπτυξης ενός μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου ή πρόσθετης ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια, απεικονίζονται με στρωματοποίηση ανάλογα με την ηλικία και το φύλο των συμμετεχόντων στην Εικόνα 3. Εάν λαμβάνονταν υπόψη μόνο τα καρδιαγγειακά οφέλη και οι κίνδυνοι από την προκαλούμενη από την ασπιρίνη αιμορραγία, τότε η μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων θα ήταν μερικώς αντισταθμισμένη από την αύξηση των μείζονων αιμορραγιών. Όπως η μελέτη ATT κατέληξε, το κατά πόσον παράγει όφελος η προφυλακτική θεραπεία με ασπιρίνη υπό το πλαίσιο της πρωτογενούς πρόληψης και λαμβάνοντας υπόψη μόνο τα ανωτέρω καταληκτικά σημεία, παραμένει αναπάντητο. Ωστόσο, εάν η θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης προκαλεί μία υποτιθέμενη μείωση κατά 10% στα ποσοστά επίπτωσης όλων των τύπων του καρκίνου, τότε το καθαρό όφελος από τη θεραπεία γίνεται σαφώς ευνοϊκότερο για ένα μεγαλύτερο πληθυσμό.

Επισημάνσεις σχετικά με την ανάλυση της σχέσης κινδύνου-οφέλους

Η ανάλυση της σχέσης κινδύνου-οφέλους παρουσιάζεται ως υποθετική παρά ως εμπειρική, δεδομένων των αρκετών σημαντικών αβεβαιοτήτων. Ενώ κάποια μείωση στο ποσοστό επίπτωσης όλων των τύπων του καρκίνου φαίνεται να ευσταθεί σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, υφίσταται ακόμη κάποια αβεβαιότητα σχετικά με την έκταση και τη διάρκεια του οφέλους της ασπιρίνης κατά του καρκίνου. Η ανάλυση των *Rothwell και Συν.*, αποκλείει τις δύο μεγάλες μελέτες^{8,35} κατά τις οποίες η ασπιρίνη λαμβανόταν κάθε δεύτερη ημέρα. Καθώς δεν υφίσταται επί του παρόντος κάποια επίσημη ανάλυση που να τεκμηριώνει την στατιστική ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών καθημερινής χορήγησης ασπιρίνης και χορήγησης κάθε δεύτερης ημέρας, η γενικοποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης με καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης σε πιο ευρείς και διαφορετικούς πληθυσμούς, ανάλογα δηλαδή με τη φυλή, την εθνικότητα, την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και τις συννοσηρότητες, μπορεί να αμφισβητηθεί. Παρά το γεγονός αυτό, η μελέτη των *Rothwell και Συν.* 5,6 ήταν επίσης συντηρητική από πολλές απόψεις σχετικά με την επίδραση της ασπιρίνης στον καρκίνο. Κατά πρώτον, αξιολογήθηκαν ως κόορτες με πρόθεση για θεραπεία, συγκρίνοντας τις ομάδες με ασπιρίνη στις οποίες δεν έλαβαν όλοι οι ασθενείς ασπιρίνη με τις ομάδες ελέγχου, στις οποίες η μεταπήδηση συντελέστηκε μετά από μερικά χρόνια^{5,6}. Κατά δεύτερον, εξέτασαν την επίδραση της ασπιρίνης μόνο μετά από 10 χρόνια καθημερινής λήψης. Η μείωση κατά 10% στα ποσοστά συνολικής επίπτωσης του καρκίνου που χρησιμοποιείται στην παρούσα παρουσίαση είναι υποθετική και δεν βασίζεται σε εμπειρικά δεδομένα. Ενδέχεται επίσης να υποτιμά σε μεγάλο βαθμό τις μειώσεις στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου, τα οποία ενδέχεται να παρατηρούνταν με τη συνεχόμενη λήψη ασπιρίνης για περισσότερα από 10 χρόνια.

Συμπεράσματα

Το πλεονέκτημα της ασπιρίνης έναντι εναλλακτικών χημειοπροφυλακτικών παραγόντων, είναι η διαθεσιμότητα μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι οποίες ναι μεν είχαν αρχικά διεξαχθεί για να αξιολογήσουν τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις της ασπιρίνης, αλλά τώρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά για να μελετήσουν τα καταληκτικά σημεία του καρκίνου. Τα αποτελέσματα από δευτερογενείς αναλύσεις των μελετών αυτών έχουν παράσχει τις πρώτες τυχαιοποιημένες ενδείξεις ότι η προφυλακτική καθημερινή θεραπεία με ασπιρίνη μειώνει τα ποσοστά επίπτωσης και θανάτων όλων των τύπων του καρκίνου, ακόμη και σε δόσεις τόσο χαμηλές όσο τα 75 mg. Ένας σημαντικός περιορισμός των υφισταμένων ενδείξεων είναι η αβεβαιότητα σχετικά με το μέγεθος του χημειοπροληπτικού οφέλους. Εντούτοις, ακόμη και μία μείωση της τάξης του 10% στα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου από τη θεραπεία με ασπιρίνη θα διεύρυνε σημαντικά τις ενδείξεις θεραπείας για τους πληθυσμούς μέσου κινδύνου. Όσον αφορά τους βιολογικούς μηχανισμούς, το γεγονός ότι η καθημερινή λήψη ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη θεραπεία ασπιρίνης σε υψηλές δόσεις, αυξάνει τις πιθανότητες του ισχυρισμού ότι η ανασταλτική επίδραση της ασπιρίνης στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να μεσολαβήσει τόσο για τις καρδιοπροστατευτικές όσο και για τις προφυλακτικές της επιδράσεις κατά του καρκίνου. Αρκετά σημαντικά ερωτήματα μένουν αναπάντητα, όπως λ.χ. η ακριβής έκταση του οφέλους της ασπιρίνης κατά του καρκίνου και ποιες καρκινικές εστιές μπορούν να συνεισφέρουν σε αυτό. Ωστόσο, τα νέα αυτά δεδομένα μας φέρνουν σημαντικά πιο κοντά στην επίτευξη της ενσωμάτωσης των προληπτικών μέτρων κατά του καρκίνου στις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την προφυλακτική θεραπεία και την ρυθμιστική ανασκόπηση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

Σημαντικό πρώτο βήμα στις μελλοντικές έρευνες επί του ζητήματος αυτού, είναι οι μεμονωμένοι αναλυτές να αξιολογήσουν επισήμως την ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις μελέτες με καθημερινή χρήση ασπιρίνης και στις μελέτες με χορήγηση ασπιρίνης κάθε δεύτερη ημέρα.^{8,35} Αυτές οι αναλύσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν την επίπτωση του καρκίνου και τις εκβάσεις θνησιμότητας, όπως και να κατηγοριοποιούν τις αναλύσεις βάσει της περιόδου παρακολούθησης. Σε περίπτωση όπου δεν υφίστανται στατικές ενδείξεις ανομοιογένειας, οι αναλύσεις που συνδυάζουν τα αποτελέσματα των μελετών καθημερινής και κάθε δεύτερης ημέρας χορήγησης ασπιρίνης, θα είναι πληροφοριακού χαρακτήρα. Άλλες συστάσεις για τις μελλοντικές έρευνες περιλαμβάνουν: Πρώτον, την τροποποίηση των πρωτοκόλλων των εν εξελίξει μελετών πρωτογενούς πρόληψης (ASCEND, ACCEPT-D, ARRIVE και ASPREE)⁷⁰, προκειμένου να συλλεχθούν πληροφορίες προοπτικής σχετικά με τον καρκίνο κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της καθορισμένης και τυχαιοποιημένης θεραπείας, δεύτερον την επέκταση της περιόδου παρακολούθησης (εάν είναι εφικτό) των ολοκληρωμένων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης, προκειμένου να μετρηθεί με ακρίβεια η επίδραση της θεραπείας με ασπιρίνη στις μεμονωμένες καρκινικές εστιές, τρίτον, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της 20ετούς περιόδου παρακολούθησης από τη μελέτη Physician's Health Study και τη μελέτη WHS, προκειμένου να διευκρινιστεί εάν η προστατευτική επίδραση εμφανίζεται με μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης, τέταρτον, η διεξαγωγή μελετών μηχανισμών για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι για τις επιδράσεις από την ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις στα πρώιμα στάδια της νεοπλασίας μεσολαβεί η αναστολή της δραστηριότητας της COX-1 στα αιμοπετάλια και η απορρέουσα μείωση στην απελευθέρωση ουσιών που επάγουν την έκφραση της COX-2 ή προωθούν άμεσα την ανάπτυξη του όγκου, και πέμπτον, η χρήση αυτών των μελετών σχετικά με τους μηχανισμούς για την ανάπτυξη καινοτόμων βιοδεικτών που θα καθορίζουν με μεγαλύτερη σαφήνεια την πιθανή βέλτιστη δόση και το δοσολογικό σχήμα για τη μακροχρόνια θεραπεία με ασπιρίνη.

Κριτήρια ανασκόπησης

Το παρόν άρθρο δεν αποτελεί μία εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία είναι διαθέσιμη σε άλλες εκθέσεις^{1-3,8,16,17,22,32}. Το παρόν έγγραφο είναι μία συζήτηση που έχει επικεντρωθεί στα βασικά σημεία του ζητήματος. Οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μετά τη δημοσίευση των εκτενών ανασκοπήσεων έχουν αναγνωρισθεί μέσω των περιοδικών πηγών του ιατρικού λεξικού PubMed, με την πληκτρολόγηση του όρου «ασπιρίνη» και μέσω της συμμετοχής των συντακτών στις έρευνες που άπτονται του αντικειμένου του άρθρου.

1. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 150,395-404 (2009).
2. Graham. I. et al European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 14 (Suppl. 2). S1-S113 (2007)
3. US Preventive Services Task Force. Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 146. 361-364 (2007).
4. Patrono. C Garcia Rodriguez, L. A., Landolfi. R. & Baigent, C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 353. 2373-2383 (2005).
5. Rothwell, P M. *et al.* Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)617200](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)617200).
6. Rothwell, P. M. *et al.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 377, 31-41 (2011).
7. Rothwell. P. M. *et al.* Effect of daily aspirin use on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomized controlled trials, *Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60209-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60209-8).
8. Cook, N. R. *et al.* Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294.47-55 (2005).
9. Smyth, E., Grosser. T. & FiUgerald, G. in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (eds Brunton, L. L., Chabner. B. A. & Knollmann, B. C.) 937-958 iMcGraw-Hill, New York. 2011).
10. Chandrasekharan. N. V. *et al.* COX-3, cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *proc.Natl Acad. Sci. USA* 99,13926-13931 (2002).
11. Bottling, R. M. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin. Infect. Dis* 31 (Suppl. 5), S202-S210 (2000).
12. Kis. B., Snipes, J. A. & Busija, D. W. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315,1-7 (2005).
13. Hersh. E. V., Lally, E. T. & Moore, P. A. Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray? *Curr. Med. Res. Opto.* 21,1217-1226 (2005).
14. Pedersen, A. K. & FitzGerald. G. A. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.* 311, 1206-1211 (1984).
15. Zhou, G., Marathe, G. K., Willard, B. & McIntyre. T. M. Intracellular erythrocyte platelet-activating factor acetylhydrolase I inactivates aspirin in blood. *J. Biol. Chem.* 286. 34820-34829 (2011).
16. Thun. M., Henley. S. & Patrono, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues *J. Natl Cancer Inst.* 94.252-266 (2002).
17. Chan. A. T. *et al.* Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev. Res. IPHila.*) <http://dx.doi.org/10.1158/19406207.CAPR-11-0391>.
18. Kakarala, M. & Brenner, D. E. in *Cancer: Principles & Practice of Oncology* Ch. 55 (eds DeVita, V. T., Lawrence, T. S. & Rosenberg, S. A.) 573-580 (Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania, 2011).
19. Chan, A. T, Ogino, S. & Fuchs. C. S. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N. Engl. J. Med.* 356. 2131-2142 (2007).
20. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308,81-106(1994).
21. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324,71-86 (2002).
22. Baigent, C. *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373.1849-1860 (2009).

23. Patrono. C. et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur. Heart J.* 32.2922-2932 (2011).
24. Chan, F. K. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 376,173-179 (2010).
25. Baron, J. A. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 348,891-899 (2003).
26. Sandler, R.S. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 348, 883-890 (2003).
27. Logan, R. F., Grainge, M. J., Shepherd, V. C., Armitage, N. C., & Muir, K. R. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 134.29-38 (2008).
28. Cole, B. F. et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J. Natl Cancer Inst.* 101, 256-266 (2009).
29. Flossman, E. & Rothwell, R M. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 369.1603-1613 (2007).
30. Rothwell, P. M. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 376,1741-1750(2010).
31. Burn, J. et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomized controlled trial. *Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61049-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61049-0),
32. Dube, C. et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 146.365-375 (2007).
33. Chan, A. T., Ogino, S. & Fuchs, C. S. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 302,649-658 (2009).
34. Gann, P., Manson, J., Glynn, R., Buring, J. & Hennekens, C. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J. Natl Cancer Inst.* 85.1220-1224 (1993).

35. Sturmer, Glynn, R., Lee, I., Buring, J. & Hennekens, C. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study *Ann. Intern. Med.* 128. 713-720 (1998);
36. Farrow, D. C *et al.* Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7.97-102 (1998).
37. Sharp, L. *et al.* Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus in women: a case-control study. *Sr. J. Cancer* 85.1667-1670 (2001).
38. Funkhouser, E. & Sharp, G. Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma. *Cancer* 76, 1116-1119 (1995).
39. ADnet, C. C. *et al.* Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a metaanalysis. *Br. J. Cancer* 100,551-557 (2009).
40. Zaridze, D., Borisova, E., Maximovitch, D. & Chkhikvadze, V. Aspirin protects against gastric cancer: results of a case-control study from Moscow, Russia *int. J. Cancer* 82,473-476 (1999).
41. Schreinemachers, D. & Everson, P.. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 5,138-146 (1994).
42. Ratnasinghe, L D. *et al.* Aspirin use and mortality from cancer in a prospective cohort study. *Anticancer Res.* 24,3177-3184 (2004).
43. Capurso, G. *et al.* Meta-analysis: the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk for different exposure categories. *Aliment Pharmacol. Titer.* 26.1089-1099 (2007).
44. Oh, S. W., Myung, S. K., Park, J. Y., Lee, C. M. & Kwon, H. T. Aspirin use and risk for lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* 22. 2456-2465 (2011).
45. Agrawal, A. & Fentiman, I. S. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy. *Int. J. Clin. Pract.* 62. 444-449 (2008).
46. Moysich, K. B., Beehler, G. P., Zirpoli, G., Choi, J. Y. & Baker, J. A. Use of common medications and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17,1564-1595 (2008).
47. Cuzick, J. *et al.* Aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol.* 9, 501-507 (2008).
48. Zhao, Y. S. *et al.* Association between NSAIDs use and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat* 117.141-150 (2009).
49. Holmes, M. D. *et al.* Aspirin intake and survival after breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 1467-1472 (2010).
50. Bosetti, C. Gallus, S. & La Vecchia, C. Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control* 17.871-888 (2006).
51. Bosetti, C. Gallus, S & La Vecchia, C. Aspirin and cancer risk: a summary review to 2007. *Recent Results Cancer Res.* 181.231-251 (2009).
52. Prizment, A. E., Folsom, A. R. & Anderson, K. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk for ovarian and endometrial cancers in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19.435-442 (2010).
53. Chang, E. T. *et al.* Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in relation to Hodgkin lymphoma risk in northern Denmark. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19,59-64 (2010).
54. Chang, E. T. *et al.* Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *J. Natl Cancer Inst.* 96. 305-315 (2004).
55. Zhang, Y. Coogan, P. F., Palmer, J. R., Strom, B. L. & Rosenberg, L. Risk of non-Hodgkin lymphoma and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Detect Prev.* 30 99-101 (2006).
56. Daugherty, S. E. *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer: a pooled analysis. *Am. J. Epidemiol.* 173.721-73C (2011).
57. Tavani, A. *et al.* Aspirin and risk of renal cell cancer in Italy. *Eur. J. Cancer Prev.* 19.272-274 (2010).
58. Benamouzig, R. *et al.* Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 125.328-336 (2003).
59. Charman, W. N. *et al.* Biopharmaceutical characterisation of a low-dose (75 mg) controlled-release aspirin formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 36,470-473 (1993).
60. Hubner, R. A. *et al.* Ornithine decarboxylase G316A genotype is prognostic for colorectal adenoma recurrence and predicts efficacy of aspirin chemoprevention. *Clin. Cancer Res.* 14, 2303-2309 (2008).
61. Patrono, C., Patrignani, P. & Garcia Rodriguez, L. A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical readouts. *J. Clin. Invest.* 108. 7-13 (2001).

62. Dixon, D. A. et al Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J. Clin. Invest.* 116,2727-2738 (2006).
63. Chulaoa, P. C. et al. Genetic disruption of PtgS-1, as well as PtgS-2. reduces intestinal tumorigenesis in Mm mice. *Cancer Res.* 60. 4705-4708(2000).
64. Baron, J. A. et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 131,1674-1682 (2006).
65. Bertagnolli, M. M. et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 355, 873-884 (2006).
66. Arber, N. et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N. Engl. J. Med.* 355. 885-895 (2006).
67. Gay, L. & Felting-Habermann, B. Contribution of platelets to tumour metastases. *Nat Rev. Cancer* 11.123-134 (2011).
68. Labelie, M., Begum, S. & Hynes, R. O. Direct signalling between platelets and cancer cells induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 20, 576-590 (2011).
69. Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M. et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review. 1975-2007* (online), http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html (2010).
70. National Cancer Institute. *Clinicaltrials.gov* [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/search> (2011).

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the help of Brian Carter in constructing the analyses of cumulative risk in the risk-benefit analyses and Robin Nifson for assistance in the literature search and reference editing.

Author contributions

All authors contributed to researching data for the article, and to writing, editing and reviewing the manuscript

Περίληψη Νέα στοιχεία καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο παρουσιάζουν σημαντικές ανεπάρκειες της καρδιοαναπνευστικής αντοχής, οι οποίες είναι κατά πάσα πιθανότητα το αποτέλεσμα των άμεσων τοξικών επιδράσεων της αντικαρκινικής θεραπείας και των έμμεσων επιδράσεων της νόσου (λ.χ. απορρυθμισμός). Η μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή σχετίζεται με αυξημένα συμπτώματα, λειτουργική εξάρτηση, και ενδεχομένως με αυξημένο κίνδυνο καρδιοαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η επί του παρόντος κατανόηση της περιπλοκής αλληλεπίδρασης μεταξύ των επιδράσεων του όγκου και των αντικαρκινικών θεραπειών στα μέρη του οργάνου που ρυθμίζουν την καρδιοαναπνευστική αντοχή, καθώς και οι επιδράσεις της βασισμένης στη σωματική άσκηση αποκατάστασης, είναι περιορισμένη. Η περαιτέρω έρευνα είναι μείζονος σημασίας για την περαιτέρω πρόοδο της βασισμένης σε σωματική άσκηση αποκατάστασης υπό το πλαίσιο της ογκολογίας. Το παρόν άρθρο αξιολογεί τις τρέχουσες ενδείξεις σχετικά με το επίπεδο, τους μηχανισμούς και την κλινική σημασία της χορηγούμενης καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και οι προσαρμογές στη σωματική άσκηση για την πρόληψη ή/και το μετριασμό της δυσλειτουργίας σε συνδυασμό με τις εκτιμήσεις για την προτεινόμενη άσκηση αποκατάστασης, επίσης διερευνώνται.

Lakoski, S.G. και Συν., Nat. Rev. Clin. Oncol.9, 288-296 (2012); published online 6 March 2012; doi: 10.1038/nrclinonc.2012.27

Εισαγωγή

Η δομημένη σωματική άσκηση αποτελεί τη θεμέλιο λίθο της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της νόσου σε πολλαπλά κλινικά περιβάλλοντα.1. Αντίθετα, ο ρόλος της άσκησης μετά τη διάγνωση του καρκίνου, τυγχάνει σημαντικά λιγότερης σημασίας. Οι ακριβείς λόγοι της αιτίας αυτού δεν είναι σαφείς. Ωστόσο, φαίνεται να πηγάζουν από το επικρατών δόγμα, ότι δηλαδή η διάγνωση ενός ατόμου με καρκίνο συνδέεται με κακή πρόγνωση, ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος και άλλες σοβαρές εξοθενωτικές παρενέργειες, οι οποίες απαγορεύουν την ενεργό συμμετοχή στην άσκηση και συνεπώς στα οφέλη της. Οι σύγχρονες μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου συνήθως περιλαμβάνουν επιθετική και παρατεταμένη τοποπεριοχική ή/και συστηματική θεραπεία, η οποία προκαλεί μία πληθώρα οξείων και μακροχρόνιων παρενεργειών που οδηγούν σε σημαντικές λειτουργικές ανεπάρκειες και σε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, προκαλούμενες από μη σχετικές με τον καρκίνο αιτίες.2 Η σωματική άσκηση αποτελεί μία πλειοτροπική θεραπευτική στρατηγική, με την ικανότητα να δρα σε πολλαπλά οργανικά συστήματα3 και να ανακουφίζει από τα συμπτώματα εξασθένισης ή/και την σχετιζόμενη με την προληπτική αγωγή κατά του καρκίνου νοσηρότητα, όπως και να βελτιώνει τις εκβάσεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς.4 Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση των επί του παρόντος διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με το επίπεδο, τους μηχανισμούς και την κλινική σημασία της ελαττωμένης καρδιοαναπνευστικής αντοχής στους καρκινοπαθείς ασθενείς. Επίσης, διερευνάται και η αποτελεσματικότητα και οι μηχανισμοί της συνιστώμενης σωματικής άσκησης που στοχεύει αφενός στην πρόληψη ή/και στο μετριασμό των παρενεργειών της θεραπείας και αφετέρου στην παροχή κατευθυντήριων κλινικών οδηγιών για την κλινική πρακτική.

Καρδιοαναπνευστική αντοχή

Ορισμός

Η καρδιοαναπνευστική αντοχή καθορίζεται από την μεταφορά και τη χρήση οξυγόνου που προσλαμβάνεται από το περιβάλλον και μεταφέρεται στους σκελετικούς μύες. Συνεπώς, καθορίζεται από τη δυνατότητα αρκετών συστατικών του οργάνου, όπως το αναπνευστικό και καρδιοαγγειακό σύστημα, τα αιμοφόρα αγγεία και το σκελετικό μυ5. Η μεταφορά και η χρήση του οξυγόνου συντελείται μέσω μιας σειράς σταδίων μεταφοράς και διάδοσης εν τη μερική παρουσία οξυγόνου, η οποία ονομάζεται κοινώς ως κατανομή οξυγόνου6. Στο παρόν άρθρο, η κατανομή του οξυγόνου χρησιμοποιείται ως το κεντρικό πλαίσιο για την εξήγηση των παραγόντων που ευθύνονται για την ελαττωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή και για την αποτελεσματικότητα της σωματικής άσκησης στην αύξηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής.

Μέτρηση καρδιοαναπνευστικής αντοχής

Στη σύγχρονη ογκολογική πρακτική και στις κλινικές δοκιμές, η φυσική κατάσταση των ασθενών συνήθως αξιολογείται μέσω συστημάτων βαθμολόγησης της κατάστασης απόδοσης [λ.χ. το σύστημα κατάστασης απόδοσης κατά Karmofsky (KPS)] ή μέσω της αξιολόγησης της μεμονωμένης καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας σε κατάσταση ηρεμίας με τη χρήση του ηχοκαρδιογραφήματος ή της σπειρομέτρησης αντίστοιχα. Αντίθετα, η αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής παρέχει μία εκτίμηση της ικανότητας των καρδιοαγγειακών, αιμοποιητικών και μυοσκελετικών συστημάτων σε κατάσταση καταπόνησης (λ.χ. αερόβιας άσκησης). Υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες μέθοδοι που παρέχουν έναν αντικειμενικό καθορισμό της καρδιοαναπνευστικής αντοχής (Πίνακας 1) και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη σωστή διεξαγωγή των διαθέσιμων δοκιμών καρδιοαναπνευστικής αντοχής. 7-10

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης με μέτρηση της ανταλλαγής των αερίων για την αξιολόγηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (Vo2peak) παρέχει το χρυσό πρότυπο αξιολόγησης της καρδιοαναπνευστικής αντοχής.

Ενδείξεις μειωμένης αντοχής

Νέες ισχυρές ενδείξεις καταδεικνύουν ότι οι καρκινοπαθείς ασθενείς έχουν σημαντικά μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή. Για παράδειγμα, οι *Loewen και Συν.*, ανακάλυψαν ότι η μέση Vo2peak σε προεγχειρητικούς ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) ήταν 15,8±0,43 ml/kg ανά λεπτό, το οποίο ισοδυναμεί με κάτω από το 36% του χαμηλότερου ορίου της μέσης Vo2peak σε καθιστά άτομα του ίδιου φύλου και ηλικίας. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις σημαντικών ανεπαρκειών σε πληθυσμούς καρκινοπαθών ασθενών με καλή λειτουργική κατάσταση. Για παράδειγμα, σε μία κοόρτη 130 ασθενών με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού, με καλή λειτουργική απόδοση (KPS>70) και φυσιολογική καρδιακή λειτουργία (ήτοι κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας>50%), η μέση Vo2peak, μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας με διάρκεια 27 μηνών, ήταν κατά 22% χαμηλότερη από εκείνη των υγιή γοναϊκών (I.W. Jones, προσωπική επικοινωνία). Τα στοιχεία από τυχαίοποιημένες μελέτες καταδεικνύουν ότι η παρατηρούμενη μείωση της Vo2peak σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία ενδέχεται να διατηρηθεί και κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας. Για παράδειγμα, η χορήγηση τυπικής χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη για 12 εβδομάδες προκαλεί μία μείωση κατά 1,6ml/kg ανά λεπτό (9,7%) στη Vo2peak για τις γυναίκες με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού. 12 Για τις υγιείς γυναίκες, η Vo2peak συνήθως μειώνεται κατά 10% κάθε δέκα χρόνια.13. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι εκτός από την συστηματική επικουρική θεραπεία, οι καρκινοπαθείς ασθενείς με νόσο πρώιμου σταδίου λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστηρικτική φαρμακευτική αγωγή (δεξαμεθαζόνη και αντι-εμετικά), η οποία ενδέχεται να προκαλεί την παρατηρούμενη μείωση στην Vo2peak. 14

Βασικά σημεία

- Η καρδιοαναπνευστική αντοχή εξαρτάται από τη δυνατότητα των αναπνευστικών, καρδιοαγγειακών και μυοσκελετικών συστημάτων να μεταφέρουν και να χρησιμοποιούν το οξυγόνο για να ανασυνθέσουν το ATP.
- Οι καρκινοπαθείς ασθενείς παρουσιάζουν αισθητή μείωση στην καρδιοαναπνευστική αντοχή λόγω ανεπαρκειών σε ένα ή περισσότερα όργανα για τη μεταφορά ή τη χρήση οξυγόνου, ως αποτέλεσμα της αντικαρκινικής θεραπείας και των παρενεργειών της νόσου.
- Νέα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η καρδιοαναπνευστική αντοχή ενδέχεται να αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη μετά τη διάγνωση με καρκίνο.
- Η αξιολόγηση του επιπέδου της καρδιοαναπνευστικής αντοχής ενδέχεται να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της ανεκτικότητας της θεραπείας για τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Οι τυχαίοποιημένες μελέτες καταδεικνύουν ότι η σωματική άσκηση συνιστά ασφαλή και αποτελεσματική επικουρική θεραπεία για την ανάκαμψη ή/και την πρόληψη των προκαλούμενων από την αντικαρκινική θεραπεία ανεπαρκειών στην καρδιοαναπνευστική αντοχή.
- Η σωματική άσκηση θα πρέπει να είναι εξειδικευμένη για κάθε ασθενή και να λαμβάνει υπόψη τον τύπο του καρκίνου, το είδος της θεραπείας, τους προσωπικούς περιορισμούς και άλλα ιατρικά χαρακτηριστικά.

Μηχανισμός μείωσης

Για τους μη καρκινοπαθείς κλινικούς πληθυσμούς, οι αιτίες της μειωμένης καρδιοαναπνευστικής αντοχής είναι συχνά πολυπαραγοντικές, χωρίς να μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνο μόνο ένα όργανο που συμμετέχει στη μεταφορά ή στη χρήση οξυγόνου.⁴ Εν ολίγοις, οι αιτίες της μη ανεκτικότητας στη σωματική άσκηση μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις ευρείες κατηγορίες: κατά πρώτον στους αναπνευστικούς περιορισμούς (αναπνευστική υποστήριξη και περιορισμοί στην ανταλλαγή αερίων), δεύτερον στους καρδιοαγγειακούς περιορισμούς (ανεπάρκεια της καρδιακής και συστημικής κυκλοφορίας, αιματολογικοί παράμετροι), και τρίτον, στους περιφερικούς περιορισμούς (ανωμαλίες που επηρεάζουν τη μεταφορά και τη χρήση οξυγόνου, συστολή σκελετικού μυός).⁷ Οι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο αποτελούν την προσωποποίηση ενός κλινικού πληθυσμού, για τον οποίο οι πολυπαραγοντικές αιτίες είναι υπεύθυνες για τη μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή. Οι καρκινοπαθείς ασθενείς είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και συχνά εκδηλώνουν ευρείς αναπνευστικές, καρδιοαγγειακές και περιφερειακές επιπλοκές, οι οποίες περιορίζουν την αντοχή τους στη σωματική άσκηση. Επιπρόσθετα, η προηγούμενη και η τρέχουσα αντικαρκινική θεραπεία ή η υποστηρικτές θεραπείες σε συνδυασμό με το καρκινικό φορτίο αναμένεται να επηρεάσουν ταυτόχρονα αρκετά μέρη των οργάνων που μετέχουν στην κατανομή του οξυγόνου.⁹ Τέλος, οι έμμεσες παρενέργειες, όπως λ.χ. η αυξημένη σωματική ακινησία, θα επιβαρύνουν ακόμη παραπάνω την ήδη μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή. 15

Στο παρόν άρθρο, πραγματοποιείται ανασκόπηση των πιθανών αιτιών της μειωμένης καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε καρκινοπαθείς ασθενείς, σύμφωνα με τα μέρη του οργάνου που μετέχουν στην κατανομή του οξυγόνου (Πίνακας 2). Η εκτενής συζήτηση σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαρκινικών και υποστηρικτικών θεραπειών στην ογκολογία εν γένει, δεν άπτεται του ενδιαφέροντος του παρόντος άρθρου. Η προσοχή στρέφεται στις επιδράσεις της συμβατικής αντικαρκινικής θεραπείας (εγχείρηση αφαίρεσης, συνδυαστική χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ορμονοθεραπεία). Επί του παρόντος, ελάχιστες μελέτες έχουν διερευνήσει τους μηχανισμούς της μειωμένης καρδιοαναπνευστικής αντοχής στους καρκινοπαθείς ασθενείς. Συνεπώς, το παρόν άρθρο 'δανείζεται' στοιχεία από κλινικές μελέτες και τα προεκτείνει στους αξιωματικούς ισχυρισμούς των μηχανισμών που καθορίζουν την καρδιοαναπνευστική αντοχή.

Πίνακας 1 Λεπτομέρειες δοκιμών καρδιοαναπνευστικής αντοχής

Δοκιμή πρόβλεψης σχετικού κινδύνου Άσκηση Περπατήματος 6 ή 12 λεπτών

Χαρακτηριστικό	Μέγιστο		Υπομέγιστο	
	Καρδιοαναπνευστική δοκιμή άσκησης	Δοκιμή Κοπώσεως	Δοκιμή πρόβλεψης Καρδιακών παλμών σύμφωνα με την ηλικία	Δοκιμή περπατήματος για 6 ή 12 λεπτά
Άμεση μέτρηση VO2	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι
Εκτιμώμενη μέτρηση VO2	Όχι	Ναι –εκτιμώμενη βάση του υψηλότερου φόρτου εργασίας κατά την άσκηση	Ναι – εκτιμώμενη μέσω του φόρου εργασίας που επιτυγχάνεται σε ένα δεδομένο λόγο κινδύνου (70-85% μέγιστος καρδιακός παλμός)	Ναι –εκτιμώμενη βάσει της απόκρισης της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών κατά την άσκηση
Εξοπλισμός	Σύστημα μέτρησης ανταλλαγής αερίων Ηλεκτρονικό ποδήλατο με εργόμετρο ή κυλιόμενος διάδρομος ΗΚΓ 12 επαγωγών Οξύμετρο σφυγμών Παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης	Σύστημα μέτρησης ανταλλαγής αερίων Ηλεκτρονικό ποδήλατο με εργόμετρο ή κυλιόμενος διάδρομος ΗΚΓ 12 επαγωγών Οξύμετρο σφυγμών Παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης	Σύστημα μέτρησης ανταλλαγής αερίων Ηλεκτρονικό ποδήλατο με εργόμετρο ή κυλιόμενος διάδρομος Παρακολούθηση καρδιακών παλμών Οξύμετρο σφυγμών Παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης ΗΚΓ 12 επαγωγών Χρονόμετρο	Διάδρομος 30 μέτρων Παρακολούθηση καρδιακών παλμών Οξύμετρο σφυγμών Χρονόμετρο
Διάρκεια	8-12 λεπτά	8-20 λεπτά	8-20 λεπτά	6-12 λεπτά
Περιγραφή	Τμηματική άσκηση με ανάλυση αερίων έως την εθελοντική διακοπή ή την ένδειξη περιορισμού	Τμηματική άσκηση με ανάλυση αερίων έως την εθελοντική διακοπή ή την ένδειξη περιορισμού	Τμηματική άσκηση έως την επίτευξη των προκαθορισμένων καρδιακών παλμών (70-85% μέγιστο)	Ζητήθηκε από το συμμετέχοντα να περπατήσει όσο το δυνατόν περισσότερο για 6 ή 12 λεπτά

Σκοπός	Παρέμβαση Μη παρέμβαση Περιορισμός άσκησης Διάγνωση (CVD) Πρόγνωση Μέτρηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής	Παρέμβαση Μη παρέμβαση Περιορισμός άσκησης Διάγνωση (CVD) Πρόγνωση Μέτρηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής	Μη παρέμβαση	Παρέμβαση Μη παρέμβαση Πρόγνωση
Πληθυσμός ασθενών	Εγχειρήσιμοι (αρχικό στάδιο) Μη εγχειρήσιμοι (προχωρημένο στάδιο) Υποβάλλονται σε θεραπεία Δεν ακολουθούν θεραπεία Προ-εγχειρητικοί Προ=ΒΜΤ		Εγχειρήσιμοι (αρχικό στάδιο)	Μη εγχειρήσιμοι (προχωρημένο στάδιο) Υποβάλλονται σε θεραπεία Ευπαθείς, ηλικιωμένοι

Συντομογραφίες: ΒΜΤ μεταμόσχευση μυελού των οστών, ΒΡ αρτηριακή πίεση, CVD καρδιοαγγειακή νόσος, ECG ηλεκτροκαρδιογράφημα, HR καρδιακός παλμός (μέγιστος), VO2 κατανάλωση οξυγόνου

Περιορισμοί της αναπνευστικής λειτουργίας

Το πρώτο στάδιο στην κατανομή του οξυγόνου είναι η πρόσληψή του από το περιβάλλον και η μεταφορά του στο αναπνευστικό τριχοειδές στρώμα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης του αναπνευστήρα προκειμένου να διασφαλιστεί η διατήρηση του αρτηριακού οξυγόνου και το περιεχόμενο σε διοξείδιο του άνθρακα. Η αποτελεσματικότητα του αναπνευστικού συστήματος εξαρτάται από τον κυψελιδικό αερισμό (συμπεριλαμβανομένων και μηχανικών παραγόντων, ήτοι τη λειτουργία του αναπνευστικού μυ και τη μηχανική των αεραγωγών) και την ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες (ικανότητα διάχυσης). Συνεπώς, οι αντικαρκινικές θεραπείες που επηρεάζουν αρνητικά οποιαδήποτε εξ αυτών των διαδικασιών, συμβάλλουν στην μη ανοχή της σωματικής άσκησης. Σαφώς, η ενδεικνυόμενη θεραπεία σε αυτήν την περίπτωση είναι η χειρουργική εκτομή του ιστού του πνεύμονα για ασθενείς που παρουσιάζουν θωρακικές κακοήθειες, διότι η επέμβαση μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό το μέγιστο κυψελιδικό αερισμό και την επιφάνεια διάχυσης. Η μέση μείωση στη Vo2peak είναι 15-20% και 30% μετά τη λοβεκτομή και την πνευμονοεκτομή αντίστοιχα. Ωστόσο, οι Hsia και Syn. 18 ανακάλυψαν ότι η πνευμονική διάχυση κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης ήταν φυσιολογική και ότι το ανώτατο όριο δεν επετεύχθη σε ασθενείς με ΜΜΚΠ μετά από την πνευμονοεκτομή, γεγονός που υποδεικνύει ότι και άλλα μέρη των οργάνων είναι υπεύθυνα για την μείωση της Vo2peak σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Εντούτοις, τουλάχιστον το 30% των ασθενών με μη εγχειρήσιμο ΜΜΚΠ εμφανίζουν ταυτόχρονη χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο (COPD)¹⁹ και εκτενές καρκινικό φορτίο. Συνδυαστικά, οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν αρνητικά τη μηχανική των μυών, την αντίσταση του αεραγωγού και τη μεταφορά αερίων²⁰, συμβάλλοντας στην εμφάνιση δύσπνοιας και μη ανοχής στη σωματική άσκηση. Ο καρκίνος του πνεύμονα δεν είναι η μόνη κακοήθεια κατά την οποία οι περιορισμοί στην αναπνευστική λειτουργία μπορούν να συμβάλλουν στην μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή. Η μη σκόπιμη ακτινοθεραπεία των πνευμόνων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία του άνω θώρακα ή σε συνδυασμό με συστηματική χημειοθεραπεία για εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού προκαλεί ίνωση και μείωση στην ικανότητα διάχυσης.²¹ Από όσο γνωρίζουμε, καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει την άμεση επίπτωση της θωρακικής ακτινοβολίας ή των προκαλούμενων από τη χημειοθεραπεία πνευμονικών ανωμαλιών στην καρδιοαναπνευστική αντοχή των καρκινοπαθών ασθενών.

Περιορισμοί στην καρδιακή λειτουργία

Το οξυγόνο μεταφέρεται στο αίμα σε μεταβολικά ενεργούς ιστούς μέσω της άντλησης της καρδιάς. Αποκρινόμενοι στην άσκηση, οι παλμοί της καρδιάς αυξάνονται και ο όγκος του παλμού αυξάνεται για να ενισχύσει την καρδιακή παροχή προκειμένου να ανταποκριθεί στην απαίτηση για περιφερικό οξυγόνο. Συνεπώς, τυχόν διαταραχές στην απόκριση των καρδιακών παλμών και στη συστολική/διαστολική λειτουργία της καρδιάς συνιστούν σημαντικούς παράγοντες της μη ανοχής στη σωματική άσκηση. Η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία και η ορμονοθεραπεία ενδέχεται να έχουν αρνητική επίπτωση σε αυτές τις παραμέτρους.

Η καταστροφική συνέπεια των διαφορετικών κατηγοριών των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην καρδιακή λειτουργία, έχει αξιολογηθεί εκτενώς σε προηγούμενη παράγραφο²². Η χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ανθρακκλίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές στην αριστερή κοιλία και να οδηγήσει σε μειωμένο κλάσμα εξώθησης και τελικά σε έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια. ^{23,24}

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτέλεσε σημαντικό δείκτη πρόγνωσης της Vo2peak σε ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ανθρακκλίνη. ²⁵ Αξίζει να αναφερθεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με διατηρούμενο κλάσμα εξώθησης ενδέχεται να παρουσιάζουν δυσλειτουργίες στην διαστολική χαλάρωση και πλήρωση²⁶. Η διαστολική λειτουργία είναι ένας σημαντικός αξιολογητής της Vo2peak σε υγιή άτομα²⁷ και στους κλινικούς πληθυσμούς². Μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μείωση της Vo2peak σε ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακκλίνη. Η μη σκόπιμη έκθεση σε ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει καρδιακές ανωμαλίες, καθώς έχουν ανιχνευθεί περισσότερες από 50% περιπτώσεις εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία σε πεδία της αριστερής πλευράς του σώματος για εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού.²⁹ Η αρνητική επίπτωση των ανωμαλιών αυτών στην καρδιοαναπνευστική αντοχή δεν είναι γνωστή. Οι επιδράσεις της καταστολής της ορμόνης (θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού [ADT], ανταγωνιστές ορμονικών υποδοχέων και αναστολείς αρωματάσης) στην καρδιακή λειτουργία και τη μη ανοχή στη σωματική άσκηση δεν είναι επίσης γνωστές. Σε προκλινικές εργασίες, η ADT φαίνεται να επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία και να προκαλεί υψηλότερη κατανομή της βαριάς αλυσίδας της β-μυοσίνης³⁰. Η εμφανής μείωση στη βιοδραστικότητα των οιστρογόνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με αναστολέα της αρωματάσης εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τις καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της κατηγορίας θεραπείας.

Αιματολογική και αγγειακή λειτουργία

Μία επαρκής συγκέντρωση μορίων αιμοσφαιρίνης στο αίμα απαιτούνται για τη μεταφορά του οξυγόνου στους μεταβολικά ενεργούς σκελετικούς μύες. Οι αιτιολογίες που επηρεάζουν την παραγωγή ή την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλούν μία ανάλογη μείωση στο περιεχόμενο σε αίμα του αρτηριακού οξυγόνου, μειώνουν τη μεταφορά της παροχής οξυγόνου στα τριχοειδή αγγεία του μυ και την παροχή οξυγόνου στο κύτταρο του μυός. Όλες αυτές οι επιδράσεις θα μειώσουν αισθητά την καρδιοαναπνευστική αντοχή. Σε ποικίλους βαθμούς, όλες οι συμβατικές αντικαρκινικές θεραπείες μπορούν να προκαλέσουν μείωση στη συγκέντρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης μέσω διάφορων αιτιολογιών (εκτενής απώλεια αίματος, καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ελλιπής παραγωγή). Η αναμία (συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <12g/dl και <13 g/dl για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα) αποτελεί συχνή επιπλοκή στο ογκολογικό περιβάλλον, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και παρατηρείται σε περίπου το 30-100% των ασθενών.³³ Λόγω της φύσης της εξίσωσης του Fick³², η μείωση στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης θα οδηγήσει σε αντίστοιχη μείωση της Vo2peak, εκτός κι αν υπάρξει αντισταθμιστική επίδραση στη μιτοχονδριακή αναπνοή. Στα υγιή άτομα, η κατά 11% μείωση στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης σχετίστηκε με μία μείωση κατά 10% στην Vo2peak³³. Οι Dolan και Syn. ανακάλυψαν σημαντικές αντίστοιχες ανάμεσα στην εκατοστιαία αλλαγή στην Vo2peak και στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης για τις γυναίκες που λάμβαναν υποστηρικτική χημειοθεραπεία για εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού.

Η αγγειακή δομή και λειτουργία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της περιφερικής ροής του αίματος και συνεπώς, η αντίστοιχη της αιματολογικής ροής με την απαίτηση σε οξυγόνο στους λειτουργικούς μύες. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός αγγειοδιασταλτικών ουσιών (συμπεριλαμβανομένου και του μονοξειδίου του αζώτου [NO], των προσταγλανδινών, των προερχόμενων από το ενδοθήλιο υπερπολυπλοικών παραγόντων, της αδενοσίνης και της ATP) που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοδιαστολή και κατά πάσα πιθανότητα συμβάλλουν στην υπεραμία. Ένας από τους βασικούς ρυθμιστές της αγγειοδιαστολής είναι το NO, το οποίο είναι απαραίτητο για της διατήρηση του αγγειακού τόνου και της ακεραιότητας. ³⁶ Το NO διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών ή των δραστικών ιόντων οξυγόνου (ROS)³⁶. Συνεπώς, μία αύξηση στην παραγωγή των ROS μπορεί να μειώσει δραματικά τις ωφέλιμες αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του NO και να οδηγήσει σε μειωμένη συμπαθόλυση κατά την άσκηση. Η τοποπεριοχική ακτινοθεραπεία και ορισμένες μορφές χημειοθεραπείας προκαλούν μία δραματική αύξηση στην παραγωγή ROS, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε άμεσο τραυματισμό του ενδοθηλίου, σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, στην αγγειακή αναδιαμόρφωση και σε αυξημένη αρτηριακή ακαμψία³⁷. Όσον αφορά την τοποπεριοχική ακτινοθεραπεία, οι Beckman και Syn. ανακάλυψαν ότι για τις ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού, η διαστολή της μαοχαλιαίας αρτηρίας που έχει εκτεθεί σε

ακτινοθεραπεία ήταν σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με την αντίπλευρη και μη υποβληθείσα σε ακτινοθεραπεία αρτηρία. Όσον αφορά την αρτηριακή ακαμψία, σημαντικές αυξήσεις σε περιστατικά αορτικής ακαμψίας παρατηρήθηκαν μετά από 4μηνη έκθεση σε χημειοθεραπεία που περιελάμβανε και ανθρακυκλίνη³⁸.

Πίνακας 2 Προτεινόμενοι μηχανισμοί μειωμένης καρδιοαναπνευστικής αντοχής για καρκινοπαθείς ασθενείς.

Μέρος οργάνου του συστήματος οξυγόνου	Μέρος μεταφοράς οξυγόνου						Καρκίνοπαθής πληθυσμός σε κίνδυνο
		Παρουσία όγκου	Επέμβαση	Χημειοθεραπεία	Ακτινοθεραπεία	Καταστολή ορμόνης	
Αναπνευστικό	Μειωμένη ικανότητα διάχυσης, αυξημένος κυψελιδικός υποαερισμός, πνευμονική αγγειακή βλάβη, ανασχηματισμός και ίνωση	Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής καρκίνος του πνεύμονα	Θωρακική	Χημειοθεραπευτικό σχήμα βασισμένο στην πλατίνα Άλλες κατηγορίες (άγνωστο)	Θωρακική ακτινοσκόπηση	Άγνωστο	Πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς θωρακικές κακοήθειες Παρουσία ταυτόχρονης αναπνευστικής νόσου Οποιοσδήποτε πληθυσμός λαμβάνει θωρακική ή πλήρους σώματος ακτινοσκόπηση Οποιοσδήποτε πληθυσμός λαμβάνει θωρακική ή πλήρους σώματος ακτινοσκόπηση
Καρδιακό	Συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, μειωμένη χαλάρωση αριστερής κοιλίας, όψιμη παρά πρόωμη πλήρωση, μειωμένη συμμόρφωση κοιλίας, μειωμένος όγκος παλμού, μειωμένη καρδιακή παροχή, μειωμένη χρονοτροπική εφεδρεία, μειωμένη αιμάτωση μυοκαρδίου	Μη διαθέσιμο	Μηδιαθέσιμο	Χημειοθεραπεία βασισμένη στην ανθρακυκλίνη Άλλες κατηγορίες	Θωρακική ακτινοσκόπηση	ADT Ενδοκρινική θεραπεία (άγνωστο)	Οποιοσδήποτε πληθυσμός λαμβάνει χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα με σχήματα που περιλαμβάνουν ανθρακυκλίνη Παρουσιάζει ταυτόχρονη καρδιοαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου καρδιοαγγειακής νόσου, για τον πληθυσμό που λαμβάνει θωρακική ή πλήρους σώματος ακτινοσκόπηση Ηλικιωμένοι ασθενείς (>65 ετών)
Αιματολογικό	Μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης	Αιματολογική κακοήθεια Εκτενείς μεταστάσεις στα οστά	Εκτενές χειρουργείο	Όλες οι κατηγορίες	Έκθεση μηριαίου οστού	Άγνωστο	Η πλειοψηφία των καρκινοπαθών ασθενών που λαμβάνει οποιοδήποτε είδος αντικαρκινικής θεραπείας
Αγγειακή λειτουργία	μειωμένη απόκριση αριστερής κοιλίας στην υπεραϊμία (ήτοι ενδοθηλιακή δυσλειτουργία), αυξημένη αρτηριακή ακαμψία, αυξημένα δραστικά ιόντα οξυγόνου ή μειωμένη αντιφλεγμονώδης έκφραση	Μη διαθέσιμη	Μηδιαθέσιμη	Χημειοθεραπεία βασισμένη στην ανθρακυκλίνη Άλλες κατηγορίες (Άγνωστο)	Θωρακική ακτινοσκόπηση	Άγνωστο	Οποιοσδήποτε πληθυσμός λαμβάνει χημειοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα με σχήματα που περιλαμβάνουν ανθρακυκλίνη Παρουσιάζει ταυτόχρονη καρδιοαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου καρδιοαγγειακής νόσου, για τον πληθυσμό που λαμβάνει θωρακική ή πλήρους σώματος ακτινοσκόπηση

Οξειδωτική ικανότητα σκελετικού μυός	μυϊκή ατροφία, μειωμένος αριθμός τριχοειδών αγγείων, μειωμένα ένζυμα για οξειδωτική φωσφορυλίωση, μειωμένη μιτοχονδριακή πυκνότητα, μειωμένη συγκέντρωση μυοσφαιρίνης, Μετάβαση του ινώδους τύπου σε γλυκοτυλικό φαινότυπο	Προχωρημένη νόσος	Μηδιαθέσιμη	Χημειοθεραπεία βασισμένη στην ανθρακυκλίνη Άλλες κατηγορίες (Άγνωστο)	Ακτινοβόληση σχετικού μυ (Άγνωστο)	Άγνωστο	Οποιοσδήποτε πληθυσμός λαμβάνει χημειοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα με σχήματα που περιλαμβάνουν ανθρακυκλίνη Ασθενείς που εκδηλώνουν καχεξία Παρατεταμένη ανάπαυση στο κρεβάτι (για παράδειγμα μετά από ΒΜΤ) Παρουσιάζει ταυτόχρονη καρδιοαγγειακή νόσο ή αναπνευστική νόσο
-----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	-------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------	---------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Συνομογραφίες: ↑ Αδύναμα στοιχεία, ↑↑ μέτρια στοιχεία, ↑↑↑ ισχυρά στοιχεία, ADT θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού, ΒΜΤ μεταμόσχευση
μυελού των οστών

Σκελετικός μυς

Το τελευταίο στάδιο στην κατανομή οξυγόνου είναι η μεταφορά του οξυγόνου από τα τριχοειδή αγγεία στο μιτοχόνδριο για την ανασύνθεση της ΑΤΡ. Η αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας εξαρτάται από την αιματική ροή στην περιφερική κυκλοφορία, τη μεταφορά του οξυγόνου στο κύτταρο του μυός μέσω της μυοσφαιρίνης και την οξειδωτική ικανότητα του σκελετικού μυός. Τυχόν ανεπάρκειες σε αυτά τα στάδια θα οδηγήσουν σε μείωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής. Οι επιδράσεις τους στην μετατροπή της Vo_{2peak} για τους καρκινοπαθείς ασθενείς, παραμένουν επί του παρόντος άγνωστες. Από τις συμβατικές αντικαρκινικές θεραπείες υπάρχει κλινική ομοφωνία ότι η ADT προκαλεί μία πληθώρα ανεπιθύμητων αλλαγών στη λειτουργία του σκελετικού μυός, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η μυϊκή αδυναμία και ατροφία⁶⁰. Ωστόσο, ελάχιστες –αν όχι καθόλου– μελέτες έχουν εξετάσει εάν αυτές οι ανωμαλίες σχετίζονται με τη μείωση στην καρδιοαναπνευστική αντοχή. Οι προκλινικές εργασίες αποκάλυψαν ότι η δοξουροβικίνη προκαλεί μείωση στη μέγιστη δύναμη σύσπασης⁶⁰, στη χαλάρωση⁴³ και σημαντικές μεταβολές στις οδούς των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της γλυκόλυσης του σκελετικού μυ και την οξείδωση των λιπαρών οξέων, τα οποία συνοδεύθηκαν από μία σημαντική μείωση στην ικανότητα άσκησης (J. W. Jones, από προσωπική επικοινωνία). Το κατά πόσον αυτά τα ευρήματα μεταφράζονται σε κλινικό περιβάλλον δεν έχει ακόμη διερευνηθεί.

Ορισμένοι συμπαγείς όγκοι (όπως λ.χ. ο ΜΜΚΠ, ο προχωρημένος καρκίνος του παχέος εντέρου και ο παγκρεατικός καρκίνος) παράγουν μία ευρεία ποικιλία προφλεγμονωδών κυττοκινών (λ.χ. TNF-α, ιντερλευκίνες και c-αντιδρώσα πρωτεΐνη), οδηγώντας σε μία χρόνια κατάσταση συστηματικής φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Η χρόνια ενεργοποίηση αυτών των κυττοκινών εμπλέκεται στην παθογένεση της ατροφίας του σκελετικού μυ και στην αναστολή της αναγέννησης του μυ⁴². Τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυττοκινών σχετίζονται αντιστρόφως με την Vo_{2peak} στον προχωρημένο ΜΜΚΠ⁴³.

Καθιστική συμπεριφορά

Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας προκαλεί κακώς προσαρμοστικές μεταβολές στα μέρη του οργάνου που μετέχουν στη μεταφορά του οξυγόνου. Για παράδειγμα, στη μελέτη Dallas Bed Rest and Training Study⁴⁴, οι 3 εβδομάδες ανάπαυσης στο κρεβάτι (έλλειψη δραστηριότητας) προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στην καρδιακή παροχή, στην οξειδωτική ικανότητα, και στην μυϊκή ατροφία, οδηγώντας σε μείωση κατά περίπου 35% στην Vo_{2peak}. Οι περισσότεροι καρκινοπαθείς ασθενείς δεν συμμορφώνονται με τις εθνικές συστάσεις σωματικής άσκησης⁴⁵ και ενδέχεται να βιώνουν σημαντικές πτώσεις στα επίπεδα σωματικής άσκησης συγκριτικά με τα προ της διάγνωσης και μετά της διάγνωσης επίπεδα⁴⁶. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα σε συνδυασμό με τις παρενέργειες της αντικαρκινικής θεραπείας σε όλα τα μέρη των οργάνων που μετέχουν στην κατανομή του οξυγόνου, θα μειώσει σημαντικά την καρδιοαναπνευστική αντοχή.

Εν περιλήψει, τα στοιχεία που έχουν αναθεωρηθεί στο παρόν άρθρο καταδεικνύουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, πολλαπλοί παράγοντες συντελούν στη μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή των καρκινοπαθών ασθενών. Ωστόσο, ακόμη και η ανεπάρκεια ενός μέρους του οργάνου φαίνεται ότι συμβάλλει τα μάλα στην μη ανοχή στη σωματική άσκηση (σε έναν δεδομένο ασθενή). Η μεταφορά του οξυγόνου είναι μία ενοποιητική διαδικασία κατά την οποία η λειτουργική ανεπάρκεια ενός μέρους του οργάνου αντισταθμίζεται από μία αρχική προσαρμοστική και σταδιακά μη προσαρμοστική απόκριση των άλλων μερών της μεταφοράς οξυγόνου, προκειμένου να διατηρηθεί η αιμοστατική ρύθμιση του οργανισμού⁴⁷. Ως συνέπεια, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζουν εμφανή μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή.

Κλινική σημασία

Πλήθος μελετών έχει παράσχει ισχυρές ενδείξεις για την ικανότητα της καρδιοαναπνευστικής αντοχής να προβλέπει τη θνησιμότητα των καρδιοαγγειακών νόσων και τη θνησιμότητα παντός αιτιολογίας σε ένα μεγάλο αριθμό ενήλικων πληθυσμών⁴⁸. Λιγότερα είναι γνωστά για την προγνωστική σημασία της καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Σε δύο μελέτες, σε σύγκριση με ασθενείς στις μικρότερες κατηγορίες αντοχής, η υψηλότερη Vo_{2peak} σχετίστηκε με σημαντικά παρατεταμένη επιβίωση για ασθενείς με ΜΜΚΠ και μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η προγνωστική αξία της Vo_{2peak} παρέμεινε αμετάβλητη μετά την προσαρμογή σύμφωνα με την ηλικία, το φύλο και την κατάσταση απόδοσης (J.W. Jones, από προσωπική επικοινωνία)⁴⁹. Πέραν της πρόγνωσης του κινδύνου θνησιμότητας, η καρδιοαναπνευστική αντοχή σε καρκινοπαθείς ασθενείς συσχετίζεται με επιλεκτικές και αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (λ.χ. ποιότητα ζωής και κόπωση), με βιοδείκτες που σχετίζονται με την εξέλιξη του καρκίνου (συμπεριλαμβανομένων και των μεταβολικών ορμονών και των προφλεγμονωδών κυττοκινών) και με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιοαγγειακής νόσου (λ.χ. αρτηριακή πίεση και προφίλ λιπιδίου)^{16,55,59}. Τέλος, ορισμένοι ασθενείς με εμφανή μειωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή αναμένεται να πρέπει να καταβάλλουν τη μέγιστη δυνατή προσπάθεια για να εκτελέσουν φυσιολογικές λειτουργίες (λ.χ. ανέβασμα σκάλας και κηπουρικές εργασίες), γεγονός που επηρεάζει τη λειτουργική τους ανεξαρτησία. Το ζήτημα αυτό μετατρέπεται σε κρίσιμο παράγοντα που πρέπει να ληφθεί υπόψη, καθώς ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών που πάσχουν από καρκίνο αναμένεται να αυξηθεί δραματικά στις επόμενες δεκαετίες⁸¹.

Αποτελεσματικότητα της σωματικής άσκησης

Κατά την προηγούμενη δεκαετία, υπήρξε σημαντική αύξηση στην έρευνα και στο κλινικό ενδιαφέρον σχετικά με το ρόλο της σωματικής άσκησης και της αποκατάστασης μετά από μία διάγνωση με καρκίνο, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και με την ολοκλήρωση της αντικαρκινικής θεραπείας⁵²⁻⁵⁶.

Διακοπή μετά τη θεραπεία

Τυχαίοποιημένες μελέτες, κυρίως σε γυναίκες με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού, έχουν ερευνήσει την ασφάλεια, τη δυνατότητα και την αποτελεσματικότητα της σωματικής άσκησης σε αυτό το πλαίσιο^{52,53}. Οι υποθετικές ενδείξεις υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η δομημένη σωματική άσκηση είναι ασφαλής (ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες), καλά ανεκτή (ποσοστά συμμόρφωσης >80%) και ότι σχετίζεται με βελτιώσεις κατά 10-15% στα διαφορετικά μέτρα καρδιοαναπνευστικής αντοχής για τις μελέτες που υιοθετούν τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη σωματική άσκηση (3-5 φορές την εβδομάδα σε 50% έως 75% της Vo_{2peak} από την ένταση για 12-15 εβδομάδες). Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις, οι οποίες συμπεριλάμβαναν την κόπωση και την ποιότητα ζωής, επίσης βελτιώθηκαν ως αποτέλεσμα της σωματικής άσκησης και της υποστηρικτικής θεραπείας^{52,53}.

Πίνακας 3 Αποτελεσματικότητα της σωματικής άσκησης στη βελτίωση των οργάνων που μετέχουν στη μεταφορά οξυγόνου σε κλινικούς πληθυσμούς

Μέρος μεταφοράς οξυγόνου	Ενδείξεις σε μη καρκινοπαθείς κλινικούς ασθενείς	Ενδείξεις σε καρκινοπαθείς ασθενείς
Αναπνευστικό	Αυξημένη ικανότητα διάχυσης (-) Μειωμένη εκπνευστική απόφραξη (-) Μειωμένη πνευμονική αγγειακή βλάβη, αναδιαμόρφωση και ίνωση (-)	Μη διαθέσιμες

Καρδιακό	Αυξημένη συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας (↑↑) Αυξημένη χαλάρωση αριστερής κοιλίας (↑↑) Βελτιώσεις στην πρώιμη πλήρωση (↑↑) Αυξημένη συμμόρφωση αριστερής κοιλίας (↑↑) Αυξημένος όγκος παλμού (↑↑↑) Αυξημένη καρδιακή παροχή (↑↑↑) Αυξημένη χρονοτροπική εφεδρεία (↑↑) Αυξημένη μιτοχονδριακή διάχυση (↑)	Μη διαθέσιμες
Αιματολογικό Αγγειακή λειτουργία	Αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (↑↑↑) Βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία (↑↑↑) Μειωμένη αρτηριακή ακαμψία (↑↑) Μειωμένος αριθμός αντιδραστικών ιόντων οξυγόνου ή αντιφλεγμονώδους έκφρασης (↑↑↑)	Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (-) Βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία (↑) Μειωμένος αριθμός αντιδραστικών ιόντων οξυγόνου ή αντιφλεγμονώδους έκφρασης (↑)
Οξειδωτική ικανότητα σκελετικού μυ	Αυξημένη σκελετική μάζα (↑↑↑) Αυξημένος αριθμός τριχοειδών αγγείων (↑↑↑) Αυξημένος αριθμός ενζύμων για οξειδωτική φωσφορύλαση(↑↑↑) Αυξημένη μιτοχονδριακή πυκνότητα (↑↑↑) Αυξημένη συγκέντρωση μυοσφαιρίνης (↑) Μετάβαση του ινώδους τύπου σε γλυκοτυλικό φαινότυπο	Αυξημένη μυϊκή μάζα (↑↑)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Αν και τυγχάνει λιγότερης αποδοχής, οι τυχαίοποιημένες μελέτες καταδεικνύουν ότι η σωματική άσκηση –σύμφωνα με τις συμβατικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την άσκηση- είναι ασφαλής και καλά ανεκτή κατά τη διάρκεια αρκετών θεραπευτικών εφαρμογών και μπορούν να ανατρέψουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας στην καρδιοαναπνευστική αντοχή^{52,53}. Για παράδειγμα στην επί του παρόντος μεγαλύτερη μελέτη⁵⁵, η υπό εποπτεία αερόβια άσκηση ή η άσκηση με βάρη δεν βελτίωσε την Vo2peak στις γυναίκες που υποβάλλονταν σε τοπική υποστηρικτική χημειοθεραπεία για εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού. Η αερόβια άσκηση ωστόσο κατήργησε την σημαντική μείωση στη Vo2peak (0,5ml/kg ανά λεπτό), όπως παρατηρήθηκε για τους ασθενείς που είχαν ανατεθεί στην ομάδα ελέγχου μη παρέμβασης. Ομοίως, οι *Saga και Σvn* ανέφεραν ότι παρά το γεγονός ότι η αερόβια άσκηση δεν συνδεόταν με σημαντικές βελτιώσεις στην Vo2peak για τους άνδρες με καρκίνο του παχέος εντέρου, οι οποίοι λάμβαναν ακτινοθεραπεία με ή χωρίς ADT, κατάφερε να καταργήσει τη σημαντική μείωση (1,2ml/kg ανά λεπτό) στην ομάδα ελέγχου.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, οι μελέτες δεύτερης γενιάς διερευνούν επί του παρόντος τη βέλτιστη σωματική άσκηση (συμπεριλαμβανομένου του είδους, της συχνότητας και της συστάσεως σχετικά με την ένταση της άσκησης), προκειμένου να βελτιωθεί η καρδιοαναπνευστική αντοχή στους καρκινοπαθείς ασθενείς. Οι μελέτες πρώτης γενιάς ερευνούν την αποτελεσματικότητα της σωματικής άσκησης σε καρκινικούς πληθυσμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν καινοτόμες αντικαρκινικές θεραπείες χρήζουν επίσης μελέτης.

Υποκείμενοι μηχανισμοί

Η αερόβια άσκηση είναι ευρέως καθιερωμένη ως μία από τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε υγιή άτομα. Εκτός από την ικανότητα διάχυσης των αερίων στους πνεύμονες, βελτιώνει την ικανότητα διατήρησης των άλλων οργάνων που μετέχουν στη μεταφορά και στη χρήση του οξυγόνου και συνδυαστικά, οδηγούν σε βελτιώσεις στην Vo2peak⁴⁴. Μία ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας της σωματικής άσκησης στην

στα όργανα που συμμετέχουν στην μεταφορά οξυγόνου σε μη καρκινοπαθή άτομα, παρέχεται στον Πίνακα 3. Δυστυχώς, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που περιγράφουν εάν παρόμοιες και προκαλούμενες από την άσκηση προσαρμογές συντελούνται σε καρκινοπαθείς ασθενείς. Το παρόν άρθρο ερευνά πρωτίστως τις επιδράσεις και τους μηχανισμούς της υπό εποπτείας αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής χημειοθεραπείας, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού¹². Η αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας οδήγησε σε μία βελτίωση της τάξης του 11,8% στην Vo2peak, ενώ η Vo2peak μειώθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε καμία από τις δύο ομάδες, παρά το γεγονός ότι η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μειώθηκε σημαντικά (ισοδύναμα) σε αμφότερες τις ομάδες. Αν και η ενδοθηλιακή λειτουργία βελτιώθηκε, αυτές οι προσαρμογές στην αγγειακή λειτουργία δεν είναι πιθανό να ευθύνονται για όλες τις βελτιώσεις στην Vo2peak, υποδηλώνοντας έτσι ότι η αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας του σκελετικού μυ ή η μέγιστη καρδιακή παροχή ήταν πιθανότατα οι υπεθόνες. Δυστυχώς, σε αυτήν τη μελέτη δεν αξιολογήθηκε η καρδιακή λειτουργία κατά την άσκηση ή η οξειδωτική ικανότητα του μυ¹². Είναι σαφές ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες των μηχανισμών για τη βελτίωση της κατανόησής μας σχετικά με την περιπλοκή φύση των προκαλούμενων από την άσκηση καρδιοαναπνευστικών προσαρμογών κατά τη διάρκεια διαφορετικών αντικαρκινικών θεραπευτικών προσεγγίσεων –μία τέτοια έρευνα έχει τεράστια σημασία, ενώ ενδέχεται να οδηγήσει στην πρόληψη ή/και στο μετριασμό των υφιστάμενων καρδιοαγγειακών και μυοσκελετικών παρενεργειών της αντικαρκινικής θεραπείας.

Χαρακτηριστικά (παραδείγματα)	σθενών	Στόχος της άσκησης	Αρχική άσκηση	Εξέλιξη άσκησης
Γενικά (ασθενείς μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας για τοπική νόσο που δεν παρουσιάζουν οξεία υποκείμενη νόσο)		Η βελτίωση της μετέχουν στην κατανομή του οξυγόνου	Συχνότητα: 3-5 φορές/εβδομάδα Ένταση*: Ελαφριά έως ήπια Τύπος: αερόβια αντοχή Διάρκεια: 20-40 λεπτά/φορά	3-5 Συχνότητα: 4-6 φορές/εβδομάδα Ένταση*: ελαφριά έως μεγάλη Τύπος: αερόβια αντοχή, άσκηση κατά διαστήματα Διάρκεια: 30-60 λεπτά/φορά
Καρδιοαγγειακός περιορισμός (Ασθενείς με προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία δυσλειτουργία LV ή/και αναιμία)		Η βελτίωση της πλήρωσης ΚΑΙ της χαλάρωσης της LV, η αύξηση της συμμόρφωσης της LV, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και η μείωση της αρτηριακής ακαμψίας	Συχνότητα: 3 φορές/εβδομάδα Ένταση*: Ελαφριά έως ήπια Τύπος: αερόβια αντοχή Διάρκεια: 20-30λεπτά/φορά	3 Συχνότητα: 3-5 φορές/εβδομάδα Ένταση** ήπια Τύπος: αερόβια Διάρκεια: 20-60 λεπτά/φορά
Αναπνευστικός περιορισμός (Ασθενείς μετά την πνευμονική εκτομή με συνυπάρχουσα COPD)		Η μείωση της απαιτήσης σε αερισμό και της δύσπνοιας, με ευνοϊκές μυοσκελετικές προσαρμογές	Συχνότητα: 3-4 φορές/εβδομάδα Ένταση*: Ελαφριά έως ήπια Τύπος: αερόβια αντοχή Διάρκεια: > 20λεπτά/φορά	3-4 Συχνότητα: 4-5 φορές/εβδομάδα Ένταση*: μέτρια έως δυνατή Τύπος: αερόβια αντοχή, άσκηση κατά διαστήματα και αντοχή Διάρκεια: 20-60 λεπτά/φορά
Περιφερικός περιορισμός (Ασθενείς με όγκο ή/και προκαλούμενη από τη θεραπεία καχεξία ή μυϊκή ατροφία)		Η αύξηση της μυϊκής μάζας και των αερόβιων ενζύμων, και η βελτίωση της μετάβασης του ινώδους τύπου σε γλυκοκυτλικό φαινότυπο	Συχνότητα: 3 φορές/εβδομάδα Ένταση*: Ελαφριά έως ήπια Τύπος: αερόβια αντοχή Διάρκεια: 20-30λεπτά/φορά	3 Συχνότητα: >3 φορές/εβδομάδα Ένταση*: ήπια Τύπος: Αντοχή και αερόβια Διάρκεια: 20-60 λεπτά/φορά

* Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τα επίπεδα έντασης της άσκησης: ελαφριά (ελαφριά προσπάθεια, φυσιολογική ή ελαφρώς λαχανιασμένη αναπνοή, 40-50% μέγιστος καρδιακός παλμός, Vo2peak), ήπια (ήπια προσπάθεια, λαχανιασμένη αναπνοή, 50-60% 50% μέγιστος καρδιακός παλμός, Vo2peak), έντονη (έντονη προσπάθεια, μεγαλύτερο λαχάνιασμα, >70% μέγιστος καρδιακός παλμός, Vo2peak). Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικών επιπέδων έντασης για την άσκηση αντοχής: ελαφριά (50-60% , μία επανάληψη το πολύ), ήπια (60-80%, μία επανάληψη το πολύ), έντονη (>80% , μία επανάληψη το πολύ)

Συντομογραφίες: COPD χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, LV αριστερή κοιλία, VO2peak μέγιστη συγκέντρωση οξυγόνου.

Σωματική άσκηση

Η σωματική άσκηση για τους καρκινοπαθείς ασθενείς τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ολοκλήρωση της υποστηρικτικής θεραπείας συνιστάται από αρκετούς οργανισμούς^{53,60}. Γενικά, οι συστάσεις αυτές ακολουθούν τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την άσκηση για υγιή άτομα -3-5 φορές την εβδομάδα με διάρκεια >30 λεπτών την κάθε μία για ασκήσεις μέτριας έντασης ή 3 φορές την εβδομάδα με διάρκεια >20 λεπτών την κάθε μία για ασκήσεις έντονης έντασης. Παρά το γεγονός ότι οι γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για την άσκηση αποδίδουν οφέλη σε όλα τα άτομα με καρκίνο, η άσκηση θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη τον τύπο του καρκίνου, το είδος της θεραπείας, τους περιορισμούς στην άσκηση και άλλα ιατρικά χαρακτηριστικά. Γι' αυτό το σκοπό, ο Πίνακας 4 παρέχει παραδείγματα προτεινόμενων σωματικών ασκήσεων για ασθενείς που παρουσιάζουν μία εκ των τριών κατηγοριών μη ανοχής στην άσκηση. Είναι σαφές ότι πριν την έναρξη οποιουδήποτε προγράμματος άσκησης συνιστάται σε όλα τα άτομα να υποβληθούν σε κατάλληλους ελέγχους. Ειδικά εργαλεία είναι διαθέσιμα για το ογκολογικό περιβάλλον⁶¹.

Συμπεράσματα

Παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί χρήζουν περαιτέρω διεκρίνησης, οι νέες ενδείξεις καταδεικνύουν ότι η δομημένη σωματική άσκηση ενδέχεται να είναι ένα σημαντικό πρόσθετο για τη βέλτιστη αποκατάσταση και ένα εν δυνάμει προληπτικό μέτρο της προκαλούμενης από τη θεραπεία μη ανοχής στην άσκηση. Επιπλέον, η κατανόησή μας σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που διέπουν τις υποτιθέμενες προστατευτικές ιδιότητες της άσκησης ενάντια στην προκαλούμενη από την αντικαρκινική θεραπεία καρδιοαγγειακή βλάβη είναι ανύπαρκτη. Αυτή η βασική έλλειψη στην έρευνα πρέπει να συμπληρωθεί, καθώς η αποφυγή αυτών των περιπλοκοτήτων θα είναι απαραίτητη αφενός για την ενημέρωση των βασισμένων στις ενδείξεις κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την άσκηση και αφετέρου για την αναγνώριση νέων θεραπευτικών στόχων για τη διευκόλυνση της βέλτιστης υγείας, ποιότητας ζωής και μακροζωίας για τους καρκινοπαθείς ασθενείς. Από πρακτικής πλευράς και σε αντίθεση με άλλους τομείς της κλινικής ιατρικής, οι συστάσεις για τη σωματική άσκηση ή/και τα προγράμματα αποκατάστασης που βασίζονται στη σωματική άσκηση δεν αποτελούν τμήμα μίας τοπικής κλινικής αντιμετώπισης μετά τη διάγνωση ενός ατόμου με καρκίνο. Η καθιέρωση τέτοιων προγραμμάτων έρχεται αντιμέτωπη με πολλές δυσκολίες, βασική μεταξύ των οποίων -τουλάχιστον στις ΗΠΑ- το γεγονός ότι η διάγνωση με καρκίνο δεν θεωρείται ως μία διάγνωση που χρήζει αποκατάσταση βάσει σωματικής άσκησης για τις περισσότερες ασφαλιστικές εταιρείες. Άλλες σημαντικά εμπόδια περιλαμβάνουν την απαίτηση καθιέρωσης προγραμμάτων με προσωπικό που θα επεξεργάζεται τις ειδικές γνώσεις των αρχών της άσκησης που συνδέονται με την ογκολογία, την περιορισμένη πρόσβαση σε ειδικές υπηρεσίες όσον αφορά τις αγροτικές κοινότητες και την έλλειψη της παραπομπής των ογκολόγων και της υποστήριξης. Όσον αφορά την υποστήριξη, η διεξαγωγή πιο εξειδικευμένων ογκολογικών μελετών δεύτερης γενιάς θα παράσχουν ακόμη πιο ισχυρές ενδείξεις για την αξία της σωματικής άσκησης στους καρκινοπαθείς ασθενείς. Ωστόσο, η απλή αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των μελετών δεν επαρκεί. Για παράδειγμα, παρά την πληθώρα των ενδείξεων οφέλους, τα ποσοστά παραπομπής και συμμόρφωσης με τα βασισμένα στην άσκηση προγράμματα αποκατάστασης παραμένουν σε ανησυχητικά χαμηλά επίπεδα⁶². Για την αποφυγή παρόμοιων περιστατικών στο ογκολογικό περιβάλλον, οι βασισμένες στην αποτελεσματικότητα (εφαρμογή) και στη σχέση κόστους-

αποτελεσματικότητας μελέτες σε συνδυασμό και με την συνεχόμενη υποστήριξη, είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της εφαρμογής και της υιοθέτησης αυτών των προγραμμάτων.

Κριτήρια ανασκόπησης

Εκτενής ανασκόπηση βιβλιογραφίας με τη χρήση του ιατρικού λεξικού PubMed, MEDLINE, Sport Discuss και το Μητρώο της μελέτης Cochrane Controlled Trials (1966 - Ιανουάριος 2012) διεξήχθη χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους MESH όρους και λέξεις: «άσκηση», «καρδιοαναπνευστική αντοχή», «ικανότητα άσκησης», «καρδιαγγειακή αντοχή», «λειτουργική ικανότητα», «δοκιμή άσκησης», «ογκολογία» και «καρκίνος». Σχετικές λίστες αναφοράς ερευνήθηκαν επίσης.

1. Warburton, D. E., Nicol, C. W. & Bredin, S. S. Prescribing exercise as preventative therapy. *CMAJ* 174:961-974 (2006).
2. Jones, L. W. & Peppercorn, J. Exercise research: early promise warrants further investment. *Lancet Oncol.* 11,408-110 (2010).
3. Gielen, S., Schuler, G. & Adams, V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 122, 1221-1238 (2010).
4. Jones, L. W., Eves, N. D., Haykowsky, M., Freedland, S. J. & Mackey, J. R. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol.* 10,598-605 (2009).
5. Wagner, P. D. Why doesn't exercise grow the lungs when other factors do? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 33:3-8 (2005).
6. Hoppeler, H. & Weibel, E. R. Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J. Exp. Biol.* 201:1051-1064 (1998).
7. (No authors listed) ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167, 211-277 (2003).
8. Jones, L. W., Eves, N. D., Haykowsky, M., Joy, A. A. & Douglas, P. S. Cardiorespiratory exercise testing in clinical oncology research: systematic review and practice recommendations. *Lancet Oncol.* 9,757-765 (2008).
9. Arena, R. et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 116, 329-343 (2007).
10. Palange, P. et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur. Respir. J.* 29,185-209 (2007).
11. Loewen, G. M. et al. Preoperative exercise VOL measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J. Thorac. Oncol.* 2,619-625 (2007).
12. Jones, L. W. et al. Effects of aerobic training to improve cardiovascular function and prevent cardiac remodeling after cytotoxic therapy in early breast cancer [abstract]. *Proc. American Association for Cancer Research 102* Annual Meeting*, a5024 (2011).
13. Reg, J. L. et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 112:674-682 (2005).
14. Fitzgerald, M. D., Tanaka, H., Tran, Z. V. & Seals, D. R. Age-related declines in maximal aerobic capacity in regularly exercising vs. sedentary women: a meta-analysis. *J. Appl. Physiol.* 83,160-165 (1997).
15. Jones, L. W., Haykowsky, M. J., Swartz, J. J., Douglas, P. S. & Mackey, J. R. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50,1435-1441 (2007).
16. Bolliger, C. T. et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur. Respir. J.* 9,415-421 (1996).
17. Nagamatsu, V. et al. Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 134, 1273-1278 (2007).
18. Hsia, C. C., Ramanathan, M. & Estrera, A. S. Recruitment of diffusing capacity with exercise in patients after pneumonectomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145,811-816 (1992).
19. Beckine, V., Behnia, M. & Fujisawa, T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 37:95-101 (2002).
20. Travers, J. et al. Mechanisms of exertional dyspnea in patients with cancer. *J. Appl. Physiol.* 104, 57-66 (2008).
21. Marks, L. B. et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39, 563-570 (1997).
22. Yen, E. T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 109:3122-3131 (2004).
23. Von Hoff, D. D. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 91, 710-717 (1979).
24. Swain, S. M., Whaley, F. S. & Ewer, M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869-2879 (2003).
25. Jones, L. W. et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16, 1026-1031 (2007).
26. Tassan-Mangina, S. et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur. J. Echocardiogr.* 7, 141-146 (2006).
27. Vanoverschelde, J. J. et al. Contribution of left ventricular diastolic function to exercise capacity in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 74, 2225-2233 (1993).
28. Silvilairat, S., Wongsathikul, J., Sittiwangkul, R., Pongprot, Y. & Chattipakorn, N. Effects of left ventricular function on the exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Echocardiography* 28:1019-1024 (2011).
29. Zeng, J. et al. Impact of incidental cardiac irradiation on the development of shortness of breath and changes in pulmonary function tests in patients receiving radiation for lung cancer [abstract 1048]. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66 (Suppl.), S157-S158 (2006).
30. Hydock, D. S., Lien, C. Y., Schneider, C. M. & Hayward, R. Effects of voluntary wheel running on cardiac function and myosin heavy chain in chemically gonadectomized rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293, H3254-H3264 (2007).
31. Grotto, H. Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med. Oncol.* 25,12-21 (2008).
32. Ekblom, B., Goldbarg, A. N. & Gullbring, B. Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J. Appl. Physiol.* 33,175-180 (1972).
33. Levine, B. D. $\dot{V}O_{2max}$: what do we know, and what do we still need to know? *J. Physiol.* 586:25-34 (2008).
34. Dolan, L. B. et al. Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19, 2826-2832 (2010).
35. Thijssen, D. H., Green, D. J. & Hopman, M. T. Blood vessel remodeling and physical inactivity in humans. *J. Appl. Physiol.* 111, 1836-1845 (2011).
36. Palmer, R. M., Ferrige, A. G. & Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524-526 (1987).
37. Beckman, J. A., Thakore, A., Kalinowski, B. H., Harris, J. R. & Creager, M. A. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37,761-765 (2001).
38. Chaosuwanakit, N. et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 28:166-172 (2010).
39. Gahrao, D. A. et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int.* 102, 44-47 (2008).
40. Hydock, D. S., Lien, C. Y., Jensen, B. T., Schneider, C. M. & Hayward, R. Characterization of the effect of in vivo doxorubicin treatment on skeletal muscle function in the rat. *Anticancer Res.* 31,2023-2028 (2011).
41. van Norren, K. et al. Direct effects of doxorubicin on skeletal muscle contribute to fatigue. *Br. J. Cancer* 100,311-314 (2009).
42. Argiles, J. M., Lopez-Soriano, F. J. & Busquets, S. Mechanisms to explain wasting of muscle and fat in cancer cachexia. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 1, 293-298 (2007).
43. Jones, L. W. et al. Systemic inflammation, cardiorespiratory fitness, and quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 3,194-195 (2008).
44. Saltin, B. et al. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 38 (Suppl.), VII-1-VII78 (1968).
45. Blanchard, C. M., Courneya, K. S. & Stein, K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J. Clin. Oncol.* 26, 2198-2204 (2008).
46. Irwin, M. L. et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer* 97,1746-1757 (2003).
47. Hsia, C. C. Coordinated adaptation of oxygen transport in cardiopulmonary disease. *Circulation* 104:963-969 (2001).
48. Warburton, D. E., Nicol, C. W. & Bredin, S. S. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 174,801-809 (2006).

49. Jones, L. W. et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 116:4325-4832 (2010).
50. Jones, L. W. et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. *Oncologist* 12:1156-1164 (2007).
51. Muss, H. B. et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 360:2055-2065 (2009).
52. Schmitz, K. H. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.* 42, 1409-1426 (2010).
53. Speck, R. M., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S. & Schmitz, K. H. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *J. Cancer Surviv.* 5:87-100 (2010).
54. Jones, L. W. et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist* 16:112-120 (2011).
55. Courneya, K. S. et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 25, 4396-4404 (2007).
56. Segal, R. J. et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 27:344-351 (2009).
57. Jones, L. W. et al. The lung cancer exercise training study a randomized trial of aerobic training, resistance training, or both in postsurgical lung cancer patients: rationale and design. *SMC.Cancer* 21:155 (2010).
58. Jones, L. W. et al. Rationale and design of the Exercise Intensity Trial (EXCITE): A randomized trial comparing the effects of moderate versus moderate to high-intensity aerobic training in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 10, 531 (2010).
59. Chnstensen, J. F. et al. Progressive resistance training and cancer testis (PROTRACT)-efficacy of resistance training on muscle function, morphology and inflammatory profile in testicular cancer patients undergoing chemotherapy: design of a randomized controlled trial. *SMC Cancer* 11,326 (2011).
60. Kushi, L. H. et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with health' food choices and physical activity. *CA Cancer J. Clin.* 56:254-281 (2006).
61. Jones, L. W. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: cancer. *Appl. Physiol. Nutr. Meiat*>. 36, S101-S112 (2011).
62. Gravely-Witte, S. et al. Effects of cardiac rehabilitation referral strategies on referral and enrollment rates. *Nat Rev. Cardiol.* 7,87-96 (2010).
63. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 7th edn (Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006).

Acknowledgements

L. W. Jones is supported in part by research grants from the National Cancer Institute (CA143254, CA142566, CA13S634, CA133895 and CA125458) and funds from George and Susan Beischer.

Author contributions

S. G. Lakoski and L. W. Jones researched data for the article. N. D. Eves, P. S. Douglas and L. W. Jones made a substantial contribution to the discussion of the content, S. G. Lakoski, N. D. Eves and L. W. Jones wrote the article and all authors edited and revised the manuscript prior to submission.

