

## The effect of 8 weeks of HICT training on serum levels of catalase, malondialdehyde and maximal oxygen consumption in breast cancer survivors: Randomized clinical trial

Shiravand F<sup>1</sup>, Valipour Dehnou V<sup>2\*</sup>, Abbasi Moqadam M<sup>2</sup>

1- Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Chamran University, Ahwaz, I.R. Iran.

2- Department of Sport Sciences, Faculty of Humanity, Lorestan University, Khorramabad, I.R. Iran.

Received: 2019/03/25 | Accepted: 2019/06/18

### Abstract:

**Background:** Women with breast cancer do not have a desirable antioxidant defense system, especially catalase, lipid oxidation and aerobic power. Considering the effect of exercise training on these factors, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of high intensity circuit training on serum levels of catalase and malondialdehyde, and the aerobic power in breast cancer survivors.

**Materials and Methods:** In this semi-experimental study, 17 women rescued from breast cancer volunteered and randomly divided into two groups of exercise (n=9) and control (n=8). Subjects participated in an 8-week HICT protocol that performed 3 sessions per week. 24 hours before and 48 hours after the training protocol, the fasting blood sample was taken by the laboratory expert between 7:30 minutes to 8 hours. Serum levels of catalase and malondialdehyde, and maximum oxygen consumption were measured. The analysis of covariance was used to identify any significant differences and statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

**Results:** The results showed that Waist-to-hip ratio (WHR) ( $P=0.90$ ), weight ( $P=0.284$ ) and malondialdehyde ( $P=0.154$ ) had a non-significant difference and in the variables of  $VO_{2max}$  ( $P=0.0005$ ) and catalase ( $P=0.036$ ) there is a significant difference between the two groups.

**Conclusion:** It is suggested that short-term and effective exercise training such as HICT training, should be used with a view to facilitating and beneficial effects for women with breast cancer in order to reduce oxidative stress and improve aerobic capacity as a non-pharmacological supplement.

**Keywords:** Breast cancer, Catalase, High intensity circuit training, Malondialdehyde

**\*Corresponding Author:**

**Email:** valipour.v@lu.ac.ir

**Tel:** 0098 916 669 1874

**Fax:** 0098 66 3312 0086

**IRCT Registration No:** IRCT20161129031165N2

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2019; Vol. 23, No 4, Pages 398-406*

Please cite this article as: Shiravand F, Valipour Dehnou V, Abbasi Moqadam M. The effect of 8 weeks of HICT training on serum levels of catalase, malondialdehyde and maximal oxygen consumption of women survived from Breast Cancer: Randomized clinical trial. *Feyz* 2019; 23(4): 398-406.

# تأثیر ۸ هفته تمرین HICT بر سطوح سرمی کاتالاز، مالون دی آلدئید و حداکثر اکسیژن مصرفی زنان نجات یافته از سرطان پستان: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

فاطمه شیرواند<sup>۱</sup>، وحید ولی پور دهنو<sup>۲\*</sup>، مهدی عباسی مقدم<sup>۳</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** زنان مبتلا به سرطان پستان، سیستم دفاع آنتی اکسیدانی به ویژه سطح کاتالاز، اکسیداسیون لیپیدی و توان هوازی مطلوبی ندارند. با توجه به اثر مطلوب تمرینات ورزشی بر این عوامل، هدف مطالعه حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات دایره‌ای با شدت بالا بر سطوح سرمی کاتالاز و مالون دی آلدئید و بیشینه اکسیژن مصرفی زنان نجات یافته از سرطان پستان بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه نیمه تجربی، ۱۷ زن نجات یافته از سرطان پستان به طور داوطلبانه شرکت کردند و به صورت تصادفی به دو گروه تمرین (۹ نفر) و کنترل (۸ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته تمرینات را انجام دادند. گروه کنترل در این مدت هیچ نوع فعالیت ورزشی نداشتند. ۲۴ ساعت قبل و ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل تمرینی، نمونه خونی از آزمودنی‌ها توسط کارشناس آزمایشگاه، در حالت ناشتا بین ساعت ۷ و ۳۰ دقیقه تا ۸ گرفته و سطوح سرمی کاتالاز CAT و مالون دی آلدئید MDA و بیشینه اکسیژن  $VO_{2max}$  مصرفی اندازه‌گیری شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون کوواریانس استفاده و سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

**نتایج:** نتایج نشان داد که در متغیرهای نسبت دور کمر به دور باسن WHR ( $P=0/090$ )، وزن ( $P=0/284$ ) و MDA ( $P=0/154$ ) تفاوت غیرمعنادار و در متغیرهای  $VO_{2max}$  ( $P=0/005$ ) و CAT ( $P=0/036$ ) تفاوت معناداری بین دو گروه وجود دارد. نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌شود فعالیت‌های ورزشی کوتاه مدت و کارآمد مانند تمرین HICT با توجه به سهولت و اثرات مفید برای زنان مبتلا به سرطان سینه به منظور کاهش فشار اکسایشی و بهبود توان هوازی به عنوان یک مکمل درمانی غیردارویی استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، کاتالاز، تمرینات دایره‌ای با شدت بالا، مالون دی آلدئید

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۴، مهر و آبان ۹۸، صفحات ۳۹۸-۴۰۶

## مقدمه

بسیاری از سلول‌های سرطانی می‌توانند تولید گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر Reactive Oxygen Species (ROS) را افزایش دهند [۳] و این افزایش نیز به نوبه خود می‌تواند سطح استرس اکسیداتیو Catalase Oxidative Stress (OS) و Malondialdehyd و پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش دهد و این تغییرات می‌تواند در بروز و پیشرفت سرطان نقش مهمی داشته باشد [۴]. هیدروژن پراکسید یکی از گونه‌های فعال اکسیژن است که در مسیر انتقال الکترون میتوکندری و اکسیداسیون اسیدهای چرب تولید می‌شود. دو مسیر معمول گلوکوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز (CAT) برای حذف اثرات سمی آن وجود دارد [۵]. تحقیقات نشان داده‌اند کنترل سطح هیدروژن پراکسید می‌تواند هدفی برای درمان بیماری‌هایی باشد که در آن‌ها هیدروژن پراکسید نقش دارد [۶]. CAT یکی از اصلی‌ترین آنزیم‌های آنتی-اکسیدانت است که هیدروژن پراکسید را به آب و اکسیژن در یک واکنش دو مرحله‌ای تجزیه می‌کند [۷]. بنابراین این آنزیم، سلول‌ها را از اثرات سمی هیدروژن پراکسیداز محافظت می‌کند [۸]. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند فعالیت CAT در بیماری سرطان کاهش می‌یابد. در مطالعه Goh و همکاران (۲۰۱۱) مشخص شد فعالیت CAT و سوپر اکسید دیسموتاز خون در زنان مبتلا به

سرطان پستان به دلیل افزایش شیوع و نتایج نامطلوب درمان، هنوز یک مشکل عمده پزشکی، اجتماعی و اقتصادی است و به عنوان رایج‌ترین سرطان در بین زنان شناخته می‌شود. این بیماری پس از سرطان ریه، کشنده‌ترین سرطان در بین زنان محسوب می‌شود و علت ۷۶ درصد سرطان‌های شایع در بین زنان ایرانی است [۱]. در سال ۲۰۱۶ حدود ۴۱ هزار مورد ابتلا به سرطان پستان در ایران گزارش شده است. میانگین سنی زنان مبتلا ۹۱-۴۱ سال گزارش شده است که این میزان در ایران پایین‌تر از سایر کشورها است [۲].

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه چمران، اهواز، ایران
۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

لرستان، خرم‌آباد، دانشگاه لرستان، دانشکده علوم انسانی، گروه علوم ورزشی

تلفن: ۰۹۱۶۶۶۹۱۸۷۴ | دوره نویسنده: ۰۶۶۳۳۱۲۰۰۸۶

پست الکترونیک: valipour.v@lu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱/۵ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۸/۳/۲۸

بالینی است و نشان داده شده است این نوع تمرینات باعث بهبود بهتر آمادگی قلبی- تنفسی در مقایسه با تمرین هوازی متوسط می- شود [۲۵،۲۴]. به طور خلاصه، با توجه به نقش هیدروژن پراکسید در بیماری سرطان پستان و نقش دفاع آنتی اکسیدانی CAT و نیز پایین بودن سطح آمادگی هوازی بیماران مبتلا به این سرطان و از طرف دیگر با توجه به تأثیرات مطلوب تمرینات HICT و خستگی کمتر این نوع تمرین، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین HICT بر سطوح سرمی CAT، MDA و توان هوازی در زنان نجات یافته از سرطان پستان انجام شد.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده در بهمن و آذر ماه ۱۳۹۷ بر روی ۱۷ زن نجات یافته از سرطان پستان در مرکز انکولوژی و شیمی درمانی بیمارستان شهید رحیمی شهرستان خرم- آباد به صورت پیش آزمون-پس آزمون انجام شد. پس از هماهنگی با مسئولان مرکز مذکور و بررسی مدارک پزشکی زنان مبتلا به سرطان پستان، با آنها تماس گرفته شد که ۵۵ نفر از زنان نجات- یافته از سرطان پستان (بیمارانی که مراحل شیمی درمانی، پرتودرمانی و مراحل جراحی را پشت سر گذارده‌اند و در حال حاضر تاموکسیفن مصرف می‌کنند) پس از تشریح هدف مطالعه، آمادگی خود را برای حضور در این مطالعه اعلام کردند. در نهایت ۲۰ نفر از آنها با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، گزینش شدند. سپس به طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل (۱۰ نفر) و تجربی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. در طی مراحل مختلف اجرای این مطالعه، ۱ نفر از گروه تجربی و ۲ نفر از گروه کنترل از تحقیق خارج شدند (در گروه تجربی: ۱ نفر به دلیل انصراف و در گروه کنترل: ۲ نفر به دلیل غیبت در پس آزمون). شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: پایان دوره شیمی درمانی و پرتودرمانی، دامنه سنی ۴۰-۲۰ سال، عدم شرکت در فعالیت‌های ورزشی در طی ۶ ماه گذشته، استفاده از داروی تاموکسیفن، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن (بیماری‌های روانی، سکنه قلبی، فشارخون بالا و دیابت). معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: غیبت بیشتر از یک جلسه در برنامه تمرین ورزشی، عود بیماری، آسیب فیزیکی و عدم تمایل به همکاری. دو روز قبل از شروع برنامه تمرینی، جهت اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک و تن‌سنجی، از هر دو گروه خواسته شد که در بیمارستان حاضر شوند. پژوهش مورد نظر برای افراد داوطلب توضیح داده شد و سپس فرم رضایت‌نامه آگاهانه و اطلاعات عمومی توسط آزمودنی‌های داوطلب تکمیل شد. بعد از آن گروه تمرین HICT به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه

سرطان پستان کاهش می‌یابد و فعالیت CAT می‌تواند به عنوان عاملی مهم در جهت افزایش خطر ابتلا و عود به سرطان عمل کند [۹]. پراکسیداسیون لیپیدی که نتیجه اکسیداسیون خودکار اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشد، فرآیندی است که به طور مداوم در بافت پستان رخ می‌دهد [۱۰]. سطح پراکسیداسیون لیپیدی که با اندازه- گیری مالون دی‌آلدئید (MDA) Malondialdehyde مشخص می‌شود [۱۱]، در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم در سطح بالاتری قرار دارد [۱۲]. در دو مطالعه تأیید شده است که سطح MDA در سطوح بالینی مختلف بیماری سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم بالاتر است [۱۳،۱۴]. همچنین، مصرف برخی داروهای ضدسرطانی و نیز دوره شیمی‌درمانی می‌تواند پراکسیداسیون لیپیدی را تحریک کند [۱۵]. تمرینات ورزشی می- توانند بسیاری از عوارض جانبی ناشی از درمان سرطان، شامل: شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را کاهش دهد [۱۶]. تحقیقات نشان داده‌اند تمرینات ورزشی می‌تواند سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و سیستم ایمنی را در بیماران سرطانی تحریک کند [۱۷]. این تأثیر مثبت را می‌توان به وقوع نوعی سازگاری در سیستم دفاع آنتی- اکسیدانی بدن پس از تمرینات ورزشی نسبت داد [۱۸]. درحالی‌که هر دو ورزش هوازی و مقاومتی به تنهایی اثرات مثبتی بر سلامت زنان مبتلا به سرطان داشته‌اند [۱۹]. دستورالعمل‌های تمرینات ویژه سرطان توصیه می‌کنند افرادی که مبتلا به بیماری سرطان سینه هستند، ترکیبی از ورزش‌های هوازی و مقاومتی را به کار بگیرند [۲۰]. علاوه بر این، بیماران مبتلا به سرطان، از آمادگی هوازی مطلوبی برخوردار نیستند و میزان فعالیت آنها نسبت به افراد سالم کمتر است [۲۱]. خستگی ناشی از سرطان (Canser-(CRF related fatigue اغلب به عنوان مهم‌ترین علائم شیمی‌درمانی گزارش شده است که می‌تواند برای چندین سال در افراد مبتلا به سرطان پستان پس از درمان ادامه یابد [۲۲]. تمرینات دایره‌ای با شدت بالا (High-intensity circuit training (HICT کوتاه‌تر و کارآمدتر از ورزش‌های هوازی است و با توجه به شرایط خاص این بیماران، می‌تواند به عنوان یک فعالیت ورزشی مناسب برای کاهش خستگی در نظر گرفته شود. تمرینات دایره‌ای (CT) Circuit training یک نوع تمرین ترکیبی است که باعث افزایش ضربان قلب در طول دوره تمرین می‌شود. در طول این نوع تمرین، فرد با سرعت و با استراحت کم از یک تمرین به تمرین بعدی حرکت می‌کند که منجر به یک دوره تمرینی کوتاه مدت می‌شود. این نوع تمرین حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) و سطح آمادگی جسمانی را افزایش می‌دهد [۲۳]. شواهد زیادی نشان‌دهنده مزایای مفید تمرینات با شدت بالا و کوتاه مدت در جمعیت‌های

جلسه تمرین، خون‌گیری به صورت یک شب ناشتایی صورت گرفت. همچنین تست ۱/۵ مایل در هر دو گروه مجدد اندازه‌گیری شد.

به مدت ۱۵ دقیقه گرم کردن عمومی، ۴۰ دقیقه تمرینات منتخب (در جدول شماره ۱ ذکر شده است) و ۱۰ دقیقه سرد کردن عمومی را انجام دادند. گروه کنترل در این مدت هیچ نوع فعالیت ورزشی یا بدنی نداشتند. در پایان هشت هفته، ۴۸ ساعت پس از آخرین

جدول شماره ۱- تمرینات منتخب HICT

حرکات ورزشی	تعداد دفعات تکرار	زمان استراحت
پرش ضربدری	۳ ست با ده تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
اسکوات	۳ ست با ده تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
حرکت پروانه	۳ ست با ده تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
زانو بلند	۳ ست با ده تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
بالا و پایین رفتن از پله	۳ ست با ده تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
دراز و نشست	۳ ست با ده تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)

جلسه تمرین در هفته هشتم به مقدار ۵ میلی‌لیتر، بعد از ۱۰ ساعت ناشتایی، در ساعت ۸ تا ۸:۳۰ صبح انجام شد. نتایج آزمون شاپرو-ویلک نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند و پس از تأیید مفروضات آزمون کوواریانس، از این آزمون برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده و مقادیر پیش‌آزمون متغیرها به‌عنوان کوواریته و همچنین، سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### نتایج

نتایج توصیفی، نتایج آزمون *t* مستقل برای داده‌های پیش‌آزمون و نتایج آزمون‌های لون و کوواریانس به ترتیب در جداول شماره ۲، ۳، و ۴ آورده شده است. آزمودنی‌های دو گروه در پیش‌آزمون در متغیرهای سن، وزن و قد با هم تفاوت معناداری نداشتند ( $P > 0.05$ ). همچنین، نتایج نشان داد که در متغیرهای  $Vo_{2max}$  ( $P = 0.0005$ ) و CAT ( $P = 0.036$ ) تفاوت معناداری بین دو گروه وجود دارد، اما در متغیرهای WHR ( $P = 0.090$ )، وزن ( $P = 0.284$ ) و MDA ( $P = 0.154$ ) تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول شماره ۲). همچنین، نتایج نشان داد که درصد تغییرات برای متغیرهای WHR ( $2/47$ - در برابر  $2/56$ )، وزن ( $0/95$ - در برابر  $0/01$ )،  $Vo_{2max}$  ( $24/09$  در برابر  $2/64$ )، CAT ( $70/55$  در برابر  $-7/53$ ) و MDA ( $25/40$ - در برابر  $12/45$ -) در گروه ۱ بیشتر از گروه ۲ بوده است.

وزن بدن با حداقل پوشش و بدون کفش با ترازوی دیجیتال و قد به صورت ایستاده، بدون کفش با قدسنج آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدن BMI با استفاده از فرمول وزن برحسب کیلوگرم تقسیم بر قد برحسب متر به توان دو محاسبه شد. برای محاسبه نسبت دور کمر به دور باسن Waist-to-hip ratio (WHR) محیط دور کمر در باریک‌ترین نقطه کمر و دور باسن در پهن‌ترین قسمت آن اندازه‌گیری شد. سپس از تقسیم دور کمر به دور باسن، داده‌های مربوط به WHR به دست آمد. همچنین،  $Vo_{2max}$  با استفاده از آزمون ۲۴۰۰ متر (۱/۵ مایل) محاسبه شد. برای اندازه‌گیری سطوح سرمی CAT و MDA از روش رنگ-سنجی به وسیله دستگاه میکروپلیت ریدر و با استفاده از کیت‌های ZellBio ساخت آلمان استفاده شد. اساس اندازه‌گیری CAT سنجش میزان فعالیت آنزیمی آن و تولید رنگ قابل اندازه‌گیری در طول موج ۴۵۰ نانومتر می‌باشد. این فعالیت براساس تبدیل ۱ میکرومول از  $H_2O_2$  به آب و اکسیژن در زمان یک دقیقه محاسبه شد. به علاوه، اساس اندازه‌گیری MDA واکنش مالون دی‌آلدئید با تیوباربتوریک اسید Thiobarbituric acid در دمای بالا می‌باشد. MDA در محیط اسیدی و دمای بالا (۹۰-۱۰۰) درجه سانتی‌گراد) در طول موج ۵۳۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته، ۲۴ ساعت قبل از شروع اولین جلسه برنامه تمرین ورزشی و ۴۸ ساعت پس از آخرین

جدول شماره ۲- نتایج توصیفی (میانگین ± انحراف معیار)

گروهها	گروه ۱		گروه ۲	
متغیرها	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
سن (سال)	۴۰/۵۵±۵۶/۸۵	-	۴۳/۴±۶۳/۹۶	-
قد (سانتی متر)	۱۵۹/۶±۰۰/۸۶	-	۱۶۲/۶±۷۵/۴۱	-
وزن (کیلوگرم)	۶۹/۵۳±۸/۰۶	۶۸/۸۷±۷/۸۹	۷۲/۸۸±۱۴/۹۲	۷۲/۸۹±۱۵/۳۰
WHR (%)	۰/۸۱±۰/۰۷	۰/۷۹±۰/۰۶	۰/۷۸±۰/۰۳	۰/۸۰±۰/۰۵
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min)	۳۰/۳۵±۲/۹۸	۳۷/۶۶±۳/۲۱	۳۱/۴۲±۵/۲۶	۳۲/۲۵±۵/۱۷
CAT (U/ml)	۲/۷۵±۱/۰۳	۴/۶۹±۱/۳۰	۳/۷۲±۲/۶۲	۳/۴۴±۱/۲۵
MDA (nmol/ml)	۲/۵۲±۰/۵۸	۱/۸۸±۰/۵۶	۲/۴۹±۰/۳۸	۲/۱۸±۰/۵۸

جدول شماره ۳- نتایج آزمون t مستقل برای داده‌های پیش آزمون

	t	میانگین اختلاف	فاصله اطمینان	Sig
سن (سال)	-۱/۱۵۸	-۳/۰۷	-۸/۷۲-۲/۵۸	۰/۲۶۵
قد (سانتی متر)	-۱/۱۶۰	-۳/۷۵	-۱۰/۶۴-۳/۱۴	۰/۲۶۴
وزن (کیلوگرم)	-۰/۵۸۴	-۳/۳۴	-۱۵/۵۳-۸/۸۵	۰/۵۶۸
WHR (%)	۰/۷۸۶	۰/۰۲	-۰/۰۴-۰/۰۸	۰/۴۴۴
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min)	-۰/۵۲۴	-۱/۰۷	-۵/۴۲-۳/۲۸	۰/۶۰۸
CAT (U/ml)	-۱/۰۲۶	-۰/۹۷	-۲/۹۸-۱/۰۴	۰/۳۲۱
MDA (nmol/ml)	۰/۱۱۴	۰/۰۳	-۰/۴۹-۰/۵۴	۰/۹۱۱

جدول شماره ۴- نتایج آزمون‌های لون و کوواریانس

متغیرها	آزمون لون		آزمون کوواریانس	
	F	P**	F	P*
WHR (%)	۰/۸۶۷	۰/۳۷۹	۰/۱۹۵	۰/۲۸۴
وزن (کیلوگرم)	۰/۷۸۸	۰/۳۸۹	۱/۲۴۲	۰/۲۸۴
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min)	۰/۸۶۷	۰/۳۷۹	۰/۱۹۵	۰/۶۷۲
CAT (U/ml)	۰/۳۴۸	۰/۵۷۲	۰/۴۱۱	۰/۵۴۲
MDA (nmol/ml)	۰/۸۶۷	۰/۳۷۹	۰/۱۹۵	۰/۶۷۲

\*مربوط به آزمون کوواریانس، \*\*مربوط به آزمون لون

## بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر ۸ هفته تمرینات HICT بر سطوح سرمی CAT، MDA، VO<sub>2max</sub> و WHR و وزن بدن زنان نجات یافته از سرطان پستان بود. نتایج نشان داد که سطوح سرمی CAT و VO<sub>2max</sub> افزایش معناداری داشت، اما در سطوح سرمی MDA و WHR و وزن بدن کاهش معناداری مشاهده نشد. CAT یکی از اصلی ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت است، این آنزیم سلول‌ها را از اثرات سمی هیدروژن پراکسیداز محافظت می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند فعالیت CAT در بیماری سرطان کاهش می‌یابد. در مطالعه Goh و همکاران (۲۰۱۱) مشخص شد فعالیت CAT و سوپر اکسید دیسموتاز خون در زنان مبتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد و فعالیت CAT می‌تواند به عنوان عاملی مهم در جهت افزایش خطر ابتلا و عود به سرطان

عمل کند [۹]. هرچند اطلاعات اندکی در خصوص تمرینات HICT موجود است، شواهد نشان‌دهنده مزایای مفید این نوع تمرین در جمعیت‌های بالینی است [۲۴]. به طور نمونه، در تحقیق ولی‌پور و همکاران (۲۰۱۷) بیست زن سالمند دارای سندروم متابولیک، در یک پروتکل هشت هفته‌ای تمرین HICT شرکت کردند و نشان داده شد تمرین HICT اثرات مفیدی بر سطوح سرمی چربی‌ها، گلوکز و وزن بدن زنان سالمند دارای سندروم متابولیک دارد و این نوع تمرین می‌تواند به عنوان یک عامل مؤثر در بهبود سلامت مدت‌نظر قرار گیرد [۲۶]. نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطوح سرمی CAT (۷۰/۵۵ گروه تجربی) در برابر (۷/۵۳- گروه کنترل) به شکل معنادار افزایش پیدا کرده است که این میزان افزایش نشان‌دهنده اثر قابل توجه این نوع تمرین بر افراد مبتلا به

ضدسرطانی و شیمی‌درمانی نیز می‌تواند پراکسیداسیون لیپیدی را تحریک کند. هرچند در تحقیق حاضر سطوح MDA پس از تمرین در گروه تجربی (۲۵/۴۰-) و در گروه کنترل (۱۲/۴۵-) کاهش یافت، اما از نظر آماری این کاهش معنادار نبود. این نتیجه با پژوهش فتحی و همکاران (۲۰۱۳) همخوانی دارد [۳۶]. در تحقیق آن‌ها سطوح سرمی MDA در زنان مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی ۵۰ سال پس از ۶ هفته تمرینات ایروبیکی در آب تغییرات معنی‌داری نداشت. در مطالعه دیگر، عمادی و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند، پس از شش هفته تمرین اینتروال کم‌حجم با شدت زیاد سطح MDA زنان نجات‌یافته از سرطان پستان با میانگین سنی ۴۵ سال به شکل معنی‌داری کاهش یافت که با نتایج تحقیق حاضر مغایرت دارد [۲۸]. محققان این‌گونه تناقض‌ها در یافته‌ها را با عواملی از قبیل اختلاف نژادی، نوع مطالعه و روش اندازه‌گیری شاخص‌ها، تعداد و نوع نمونه مورد مطالعه، کنترل یا عدم کنترل رژیم غذایی نمونه‌ها و حجم و نوع برنامه تمرینی مرتبط می‌دانند. به‌علاوه، گزارش شده‌است که پاسخ فشار اکسایشی صرف‌نظر از سن و جنس، ممکن است تحت تأثیر عواملی از قبیل: تفاوت‌های فردی، نوع اثر فعالیت بدنی بر ماکرومولکول‌ها، پاسخ متفاوت بافت‌ها، تارهای عضلانی مختلف، ترکیب بدنی، شدت فعالیت، وضعیت‌هایی نظیر تمرین‌های پر حجم یا بیش‌تمرینی و اثر دریافت مکمل‌های غذایی قرار می‌گیرد [۳۷]. یافته‌ها نشان می‌دهد اوج اکسیژن مصرفی در افراد مبتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد و این اهمیت، نیاز به برنامه‌هایی برای جبران اثرات مستقیم و غیر مستقیم درمان سرطان را برجسته می‌کند [۳۸]. در پژوهش حاضر هشت هفته تمرین HICT باعث افزایش و بهبود  $VO_{2max}$  بیماران مبتلا به سرطان پستان، به میزان (۲۴/۰۹ ml/kg/min گروه تجربی) و (۲/۶۴ ml/kg/min گروه کنترل) شد. در مطالعات اعظمیان و همکاران (۲۰۱۵، ۲۰۱۷) نیز  $VO_{2max}$  بیماران نجات‌یافته از سرطان پستان پس از ۱۲ هفته تمرین پیلاتس و نیز پس از شش هفته تمرین تداومی با شدت متوسط به‌طور معنی‌داری بهبود یافت [۴۰، ۳۹]. هرچند، اکثر مطالعات دستورالعمل‌های ورزشی سنتی شامل تمرین هوازی یا تمرین مقاومتی (۲ یا ۳ جلسه در هفته - ۱۰ تا ۶۰ دقیقه هر تمرین با شدت ۷۵-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب) را برای ۱۵-۱۲ هفته توصیه می‌کنند [۴۱]. برخی شواهد نشان می‌دهد دستورالعمل‌های سنتی قادر به جلوگیری از کاهش اوج اکسیژن مصرفی نیستند و دستورالعمل‌های جدیدی مورد نیاز است [۲۰]. با این حال، بررسی‌ها نشان می‌دهد پیروی از پروتکل تمرینی با شدت بالاتر باعث بهبود بهتر در  $VO_{2max}$  می‌شود [۴۲]. شواهد جدید نشان

سرطان پستان می‌باشد. هم‌راستا با یافته‌های پژوهش حاضر، نتایج پژوهش Fesher و همکاران (۲۰۱۱) نیز پس از اجرای یک هفته (سه جلسه در هفته) تمرین HIIT شامل چهار مرتبه تکرار تست وینگیت، بر افزایش سطح آنزیم‌های اکسایشی به‌ویژه سطوح سرمی CAT دلالت دارد [۲۷]. در همین راستا Repeka و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و سطوح سرمی CAT بیماران نجات‌یافته از سرطان با میانگین سنی ۶۴ سال پس از ۱۰ هفته تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی (سه روز در هفته) افزایش معنی‌داری یافت [۲۸]. همچنین در تحقیق عمادی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داده‌شد، شش هفته تمرین اینتروال کم‌حجم با شدت زیاد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام زنان نجات‌یافته از سرطان پستان را بهبود بخشید. مطالعه آن‌ها یک کارآزمایی بالینی بود که بیست بیمار نجات‌یافته از سرطان پستان با میانگین سنی ۴۵ سال به‌طور تصادفی به دو گروه تجربی (۱۰=تعداد) و کنترل (۱۰=تعداد) تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه تجربی به‌مدت شش هفته (سه جلسه در هفته) در تمرین اینتروال کم‌حجم با شدت زیاد شرکت کردند [۲۹]. در مورد مکانیسم تأثیر تمرینات HICT بر وضعیت استرس اکسیداتیو، می‌توان به این نکته نیز اشاره کرد که قرارگیری مداوم در موقعیت‌های تسهیل‌کننده تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر باعث ایجاد سازگاری‌هایی می‌شود که دفاع سلولی و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (CAT) را بهبود بخشیده، در نتیجه، فعالیت رادیکال‌های آزاد را کاهش می‌دهد [۳۰]. واکنش رادیکال‌های آزاد با کربوهیدرات، پروتئین، چربی و بسیاری از عوامل آسیب‌رسان سلول‌ها و بافت‌های مختلف می‌تواند سطوح OS و پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش دهد که نتیجه آن، ایجاد ضایعاتی در ماکرومولکول‌ها، آنزیم‌ها، پروتئین‌های سلول و DNA می‌باشد که می‌تواند در ایجاد جهش و بروز سرطان نقش داشته‌باشد [۳۲، ۳۱]. سازگاری‌هایی که بر اثر تمرینات ورزشی منظم در عضلات اسکلتی و گلبول‌های قرمز ایجاد می‌شود، ممکن است حفاظت از بدن در برابر رادیکال‌های آزاد را بهبود بخشد [۳۳]. علاوه‌براین، کاهش OS بر اثر تمرینات ورزشی منظم چندین هفته-ای را می‌توان به بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد و یا بهبود عملکرد دستگاه انتقال الکترون (جلوگیری از نشت الکترون) نسبت داد [۳۴]. همچنین، تولید مکرر رادیکال‌های آزاد ناشی از ایسکمی و انتشار مجدد خون در سطح عضلانی که در اثر فعالیت‌های ورزشی روی می‌دهد می‌تواند در بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی نقش داشته‌باشد [۳۵-۳۰]. سطح پراکسیداسیون لیپیدی که با اندازه‌گیری MDA مشخص می‌شود در این بیماران نسبت به افراد سالم در سطح بالاتری قرار دارد. همچنین، مصرف برخی داروهای

افزایش سطوح سرمی CAT، و بهبود توان هوازی بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود. همچنین، در سطوح سرمی MDA نیز تفاوت معناداری مشاهده نشد.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به شواهد تحقیقات مذکور در تحقیق که پیش‌تر به آن‌ها اشاره شد، انواع تمرینات می‌تواند سطوح آنتی‌اکسیدانی و توان هوازی این بیماران را بهبود بخشد و از آن‌جا که خستگی ناشی از سرطان (CRF) به‌عنوان مهم‌ترین علائم شیمی‌درمانی گزارش شده‌است که برای چندین سال در افراد مبتلا به سرطان پستان پس از درمان ادامه می‌یابد [۲۱]، تجویز فعالیت‌های ورزشی کوتاه و کارآمد مانند تمرین HICT با توجه به سهولت و اثرات مفید، برای این بیماران ضرورت دارد و پیشنهاد می‌شود زنان مبتلا به سرطان سینه به‌منظور کاهش فشار اکسایشی، و بهبود توان هوازی، این نوع تمرین را به‌عنوان یک مکمل درمانی غیردارویی استفاده کنند.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح درون‌دانشگاهی با کد ۹۸۱۰۲۲۲۹۸ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه لرستان انجام شده‌است. نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از افراد شرکت‌کننده در این پژوهش، دکتر یحیی بهاروند و کارکنان بیمارستان شهید رحیمی اعلام می‌نمایند.

#### References:

- [1] Akbari A, Razzaghi Z, Homae F, Khayamzadeh M, Movahedi M, Akbari ME. Parity and Breast Feeding are Preventive Measures against Breast Cancer in Iranian Women. *Breast Cancer J* 2011; 18(1): 5-51.
- [2] Asgarian F, Mirzaei M, Asgarian S, Jazayeri M. Epidemiology of Breast Cancer and the Age Distribution of Patients over a Period of Ten Years. *Iran Quarterly J Breast Dis* 2016; 9(1): 31-6.
- [3] Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol* 2012; 38(2): 1372-89.
- [4] Abdel-Salam OM, Youness ER, Hafez HF. The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open J Mol Integrat Phys* 2011; 1(1): 29-35.
- [5] Kuciel R, Mazurkiewicz A. Formation and detoxification of reactive oxygen species. *Biochemistry Mol Biol Edu* 2004; 32(3):183-6.
- [6] Sen S, Kawahara B, Chaudhuri G. Maintenance of higher H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> levels, and its mechanism of action to induce growth in breast cancer cells: important

می‌دهد اوج اکسیژن مصرفی، تا حد زیادی میزان مرگ‌ومیر در بیماران سرطانی را پیش‌بینی می‌کند [۴۳]. Couneya و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند، ۱۲ هفته شیمی‌درمانی با کاهش ۹/۵ درصد در اوج اکسیژن مصرفی همراه است [۴۱]. با توجه به این‌که اوج اکسیژن مصرفی معمولاً در هر دهه در زنان سالم ۱۰ درصد کاهش می‌یابد، این یافته‌ها نشان می‌دهد در طول شیمی‌درمانی، پیری فیزیولوژیک شتاب می‌گیرد که این کاهش ناشی از درمان در میزان اوج اکسیژن مصرفی می‌تواند سال‌ها پس از درمان نیز باقی بماند [۴۴]. به‌عنوان مثال، Jones و همکاران (۲۰۱۲) دریافتند با وجود عملکرد طبیعی قلب در حالت استراحت، اوج اکسیژن مصرفی ۲۷ ماه پس از درمان اولیه، در ۱۴۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان به‌طور متوسط ۲۲ درصد کمتر از زنان هم‌سن غیرفعال می‌باشد [۴۴]. همچنین، Khouri و همکاران (۲۰۱۴) نیز دریافتند اوج اکسیژن مصرفی به‌طور متوسط در ۵۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان با میانگین ۲۶ ماه پس از درمان، ۲۰ درصد پایین‌تر از زنان غیرفعال بالغ است [۳۸]. تعداد مطالعات انجام‌شده در ارزیابی اثربخشی مداخلات تمرین ورزشی برای بهبود اوج اکسیژن مصرفی در بیماران مبتلا به سرطان پستان روزبه‌روز در حال افزایش است. نتایج تحقیقات حاضر نیز نشان داد توان هوازی این بیماران پس از هشت هفته تمرین HICT بهبود معناداری می‌یابد. از محدودیت‌های این مطالعه، عدم کنترل دقیق رژیم غذایی و اثر داروهای مصرفی با دوز مختلف بود. به‌طور خلاصه، با توجه به نتایج تحقیق می‌توان نتیجه گرفت ۸ هفته تمرین HICT باعث

- roles of bioactive catalase and PP2A. *Free Radic Biol Med* 2012; 53(8): 1541-51.
- [7] Diaz A, Loewen PC, Fita I, Carpena X. Thirty years of heme catalases structural biology. *Arch Biochem Biophys* 2012; 525(2): 102-10.
- [8] Alfonso-Prieto M, Vidossich P, Rovira C. The reaction mechanisms of heme catalases: an atomistic view by ab initio molecular dynamics. *Arch Biochem Biophys* 2012; 525(2): 121-30.
- [9] Goh J, Enns L, Fatemie S, Hopkins H, Morton J, Pettan-Brewer C, et al. Mitochondrial targeted catalase suppresses invasive breast cancer in mice. *BMC Cancer* 2011; 11(1): 191.
- [10] Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, de Andrade M, Li D. Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde-DNA adducts in human breast tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 705-10.
- [11] Kruk J. Overweight, obesity, oxidative stress and the risk of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(22): 9579-86.
- [12] Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace

- elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem* 1999; 32(2):131-6.
- [13] Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59(2): 163-70.
- [14] Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD, Dakhale GN. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res* 2004; 38(6): 81-85.
- [15] Abdel-Salam OM, Youness ER, Hafez HF. The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open J Mol Integrat Phys* 2011; 1(1): 29-35.
- [16] Repka CP, Hayward R. Oxidative stress and fitness changes in cancer patients after exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(4): 607-14.
- [17] Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Genet Med* 2008; 5(3): 218-28.
- [18] Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Ultra-endurance exercise and oxidative damage: implications for cardiovascular health. *Sports Med* 2006; 36(5): 429-41.
- [19] Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4396-404.
- [20] Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(7): 1409-26.
- [21] Galantino ML, Stout NL. Exercise interventions for upper limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Phys Ther* 2013; 93(10): 1291-7.
- [22] Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(10): 597-609.
- [23] Paoli A, Pacelli QF, Moro T, Marcolin G, Neri M, Battaglia G, et al. Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis* 2013; 12(131):1-8.
- [24] Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008; 118(4): 346-54.
- [25] Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115(24): 3086-94.
- [26] Fisher G, Schwartz DD, Quindry J, Barberio MD, Foster EB, Jones KW, et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high intensity interval exercise. *J Appl Physiol* 2011; 10(3): 730-7.
- [27] Repka CP, Hayward R. Oxidative stress and fitness changes in cancer patients after exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(4): 607-14.
- [28] Emadi S, Azamian Jazi A, Hemati S. Effect of 6 Weeks of Low-volume High-intensity Interval Training on Antioxidant Defense and Aerobic Power in Female Survivors of Breast Cancer. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2018; 60(6): 779-91.
- [29] Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(2): 153-9.
- [30] Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(2): 141-4.
- [31] Tupurani MA, Padala C, Kumar RG, Puranam K, Kumari S, Rani SH. Oxidative stress/Nitrosative stress in breast cancer. *Hyderabad* 2013; 1(1):14-20.
- [32] Pandey KB, Rizvi SI. Biomarkers of oxidative stress in red blood cells. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155(2): 131-6.
- [33] Park SY, Kwak YS. Impact of aerobic and anaerobic exercise training on oxidative stress and antioxidant defense in athletes. *J Exerc Rehabil* 2016; 12(2): 113-7.
- [34] Cazzola R, Russo-Volpe S, Cervato G, Cestaro B. Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(10): 924-30.
- [35] Fathi BZ, Dabidi RV, Ayaz A, Hoseinzadeh M. The relationship between pro-inflammatory markers and lipid peroxidation after water-based regular exercise and ginger supplementation in patients with breast cancer. *Daneshvar Med* 2013; 20(104): 61-76. [in Persian]
- [36] Dabidi roshan V, CHobineh S, Faramarzi M. Effect of taurine supplementation on lipid full Aksydayvn Wistar rats after a single bout of exhaustive endurance activities. *Olympic* 2006; 36(4): [in Persain]
- [37] Khouri MG, Hornsby WE, Risum N, Velazquez EJ, Thomas S, Lane A, et al. Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treatment* 2014; 143(3): 531-9.

- [38] Azamian Jazi A, Emdi S, Hemati S. Effect of six weeks of continuous running on oxidative stress, lipid peroxidation and aerobic power in female survivors of breast cancer. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 19(38): 24-32. [in Persian]
- [39] Azamian Jazi A, Ghasemi Mobarekeh B, Vismeh Z, Parsa Gohar N. Effect of 12 weeks of selected Pilates exercise training on serum adiponectin level and insulin resistance in female survivors of breast cancer and its role in prevention of recurrence. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2015; 20(5): 61-73. [in Persian]
- [40] Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4396-04.
- [41] Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(23): 1821-32.
- [42] Paoli A, Pacelli F, Bargossi AM, Marcolin G, Guzzinati S, Neri M, et al. Effects of three distinct protocols of fitness training on body composition, strength and blood lactate. *J Sports Med Phys Fitness* 2010; 50(1): 43-51.
- [43] Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist* 2011; 16(1): 112-20.
- [44] Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol* 2012; 30(20): 2530-7.