

مقایسه تاثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید با استقامتی تداومی بر بیان ژن ErbB3 در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

مهديه نصیری: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
مقصود پیری*: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
حسن متین همایی: گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: در دو دهه اخیر پژوهش‌ها نشان داده‌اند، فعالیت ورزشی منظم نقش مهمی در مهار پیشرفت سرطان پستان دارد، همچنین ErbB3 می‌تواند به عنوان فاکتور درمانی در کاهش رشد تومور عمل کند، بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید با استقامتی تداومی بر بیان ژن erbB3 در موش‌های مبتلا به سرطان پستان است.

روش بررسی: ۱۸ سر موش آزمایشگاهی نژاد بالسی (۶-۸ هفته، وزن 11.05 ± 1.9 گرم)، پس از القا سرطان (تزریق MC4-L2 زیر پوستی به پهلو راست موش‌ها) به صورت تصادفی به سه گروه ۶ تایی؛ کنترل، تناوبی شدید، استقامتی تداومی، تقسیم شدند، هر جلسه تمرین تناوبی شدید شامل شش تناوب سه دقیقه و ۲۰ ثانیه‌ای با شدت ۹۵-۹۰ درصد VO_2max و یک دقیقه ریکاوری با شدت ۳۵-۳۰ درصد VO_2max بین هر تناوب، و هر جلسه تمرین استقامتی تداومی شامل ۶۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۶۰ درصد VO_2max بود که پنج روز در هفته و به مدت ده هفته اجرا شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک سویه نشان داد، هر دو مدل تمرینی باعث کاهش معنادار بیان ErbB3 نسبت به گروه کنترل شده است ($p=0.05$)، اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری در میزان بیان ژن ErbB3 مشاهده نشد ($p=0.304$) و همچنین هر دو مدل تمرینی باعث کاهش رشد حجم تومور نسبت به گروه کنترل شدند، که در گروه تناوبی شدید، این کاهش بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد HIT نسبت به تمرینات تداومی می‌تواند مداخله موثرتری برای مهار تومور پستان باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، تمرینات تناوبی شدید، تمرینات استقامتی تداومی، ژن ErbB3.

* نشانی نویسنده پاسخگو: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، مقصود پیری.
نشانی الکترونیک: mpeeri@iauctb.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان از شایع‌ترین نوع سرطان در میان زنان است که با بیش از ۱/۳ میلیون مورد جدید ابتلا در هر سال، به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر زنان در سراسر جهان شناخته شده است (۱). از سوی دیگر فعالیت منظم ورزشی با شدت متوسط با کاهش ریسک فاکتورهای سرطان پستان، از جمله کاهش هورمون‌های جنسی، کاهش سطوح انسولین، مارکرهای التهابی و همچنین کاهش بافت چربی، منجر به کاهش خطر ابتلا به سرطان در میان زنان می‌شود (۲). بنابراین به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی می‌تواند مداخله‌ای موثر در کنترل شیوع این بیماری باشد.

اما شناخت مکانیسم‌های مولکولی درگیر در گسترش تومور پستان و بدخیمی آن، لازمه توسعه روش‌های درمانی موثر در سرطان می‌باشد، در همین راستا در چند دهه اخیر، پژوهشگران با آزمایش‌های بسیار در سطح مولکولی، مشاهده کردند افزایش بیان یا فعال‌سازی گروهی از گیرنده‌های تیروزین $ErbB^1$ با تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی در سلول‌های سرطانی، نقشی مهم در فرایندهای فیزیولوژیک سلولی همچون تهاجم بافتی، متاستاز و در نهایت پیشرفت تومور دارند (۳). $ErbB3^2$ از خانواده گیرنده‌های تیروزین کیناز $ErbB$ است که میزان بیان آن در بافت تومور پستان افزایش قابل توجهی می‌یابد (۴). فسفوریلاسیون $ErbB3$ با فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی $ErbB2/ErbB3$ مستقیماً منجر به رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و القای تهاجم بافتی و متاستاز می‌شود (۵، ۶).

در چند دهه اخیر پژوهش‌ها نشان داده است فعالیت ورزشی منظم با کاهش انتشار متاستاتیک سلول‌های تومور و مهار رشد تومور (۷-۹) و همچنین کاهش مرگ و میر در بین مبتلایان به سرطان پستان (۱۰، ۱۱)، نقشی مهم در مهار این بیماری دارد. همچنین فعالیت ورزشی منظم منجر به بهبود عملکرد فیزیکی، بهبود سیستم قلبی عروقی، کاهش خستگی زودرس ناشی از شیمی‌درمانی و همچنین بهبود سیستم ایمنی بیماران در طول دوره درمان می‌شود (۱۲). از این‌رو انجمن‌های پزشکی ورزشی

حداقل ۱۵۰ تا ۳۰۰ دقیقه فعالیت ورزشی با شدت متوسط در طول هفته را برای بیماران مبتلا به سرطان پستان توصیه کرده‌اند (۱۳). اما متأسفانه افراد مبتلا به سرطان پستان بعد از تشخیص بیماری، تمایل کمتری برای انجام فعالیت ورزشی دارند و اغلب در هیچ‌گونه فعالیت ورزشی شرکت نمی‌کنند و یا کمتر از میزان توصیه شده فعالیت می‌کنند (۱۴)، در نتیجه به نظر می‌رسد طراحی شیوه‌های تمرینی با مدت زمان کمتر برای این بیماران از نظر انگیزشی موثرتر خواهد بود؛ از سوی دیگر شواهد نشان می‌دهند که تمرین ورزشی با شدت بالا در کنترل مارکرهای مرتبط با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان، بهتر و موثرتر می‌باشد (۱۵، ۱۶). بر این اساس به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی شدید بتواند در کاهش عوارض ناشی از سرطان پستان نیز موثر عمل کند. همچنین، بررسی پاسخ‌های فیزیولوژیک بدن فرد بیمار به شدت‌های مختلف تمرینات ورزشی می‌تواند گامی مهم در طراحی موثرترین پروتکل تمرینی برای کاهش عوارض ناشی از سرطان پستان در این بیماران باشد. از این‌رو در مقابل تمرینات کم شدت هوازی با زمان طولانی، تمرینات تناوبی شدید (HIT)^۳ با زمان کمتر قرار دارد، پروتکل HIT به تمریناتی با دوره‌های تکراری شدید و نسبتاً کوتاه با دوره‌های استراحت بین تکرارها اطلاق می‌شود (۱۷). زیلینسکی و همکاران^۴ (۲۰۰۴) گزارش دادند، فعالیت ورزشی شدید طولانی مدت باعث تاخیر در رشد تومور، کاهش در تعداد سلول‌های التهابی و همچنین کاهش در تعداد رگ‌های خونی تومور شده است (۱۸). با توجه به نقش ورزش در مهار رشد تومور، و همچنین نقش $ErbB3$ در تکثیر سلول‌های سرطانی و با توجه به عدم بررسی تاثیر ورزش و شدت‌های مختلف آن بر بیان این ژن، این سؤال مطرح است که آیا تمرینات ورزشی می‌تواند با هدف قرار دادن $ErbB3$ و سرکوب آن، مداخله‌ای موثر برای کاهش رشد تومور باشد؟ سؤال دوم اینکه آیا اجرای HIT می‌تواند اثراتی مشابه یا بهتر از تمرینات استقامتی داشته باشد؟

³High Intensity Interval Training⁴Zielinski et al¹receptor tyrosine kinaseserbB²receptor tyrosine-protein kinase erbB-3

مواد و روش ها

پژوهش حاضر بر روی ۱۸ سر موش آزمایشگاهی نژاد بالسی (۶-۸ هفته، وزن 19 ± 1.05 گرم) تهیه شده از موسسه تحقیقاتی پاستور انجام شد، حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی‌گراد؛ رطوبت ۴۰-۵۰ درصد، سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند و همگی به شکل آزادانه به غذای استاندارد مخصوص حیوانات آزمایشگاهی و آب دسترسی داشتند. کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت.

تزریق سلول و نحوه ایجاد تومور: سلول‌های MC4L2 در فلاسک T75 در محیط DMEM/F-12 با ۱۵ میلی مول بافر HEPES، گلوتامین، پنی‌سیلین ۱۰۰mg/ml، استرپتومایسین ۱۰۰mg/ml و FBS ۱۰٪ کشت داده شدند. پس از کشت رده سلولی MC4-L2 در محیط کشت و تهیه سوسپانسیون سلولی، تعداد یک میلیون سلول سوسپانسیون شده در بافر PBS به صورت زیر پوستی به پهلو راست موش‌ها تزریق شد.

پروتکل تمرین: یک هفته پس از ایجاد تومور، موش‌ها به شکل تصادفی به سه گروه ۶ تایی: کنترل، استقامتی تداومی، HIT تقسیم شدند، در طول این یک هفته رت‌ها با دویدن بر روی تردمیل نیز آشنا شدند (ابتدا پایلوت پروتکل‌ها بر روی چهار سر رت انجام شد). گروه کنترل در هیچ‌گونه برنامه فعالیت ورزشی شرکت داده نشدند، ولی برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان پنج بار در هفته به مدت ۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار داده شدند؛ گروه استقامتی تداومی به مدت ۱۰ هفته پروتکل تمرین استقامتی تداومی را انجام دادند، هر جلسه برنامه تمرین استقامتی تداومی ۷۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بود که شامل پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۳۰ تا ۴۰ درصد VO_{2max} ، ۶۰ دقیقه دویدن با شدت ۶۵-۶۰ درصد VO_{2max} ، پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۳۰ درصد VO_{2ma} بود. برای گروه HIT نیز در همین مدت برنامه HIT اجرا شد، هر جلسه تمرین ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل بود که شامل پنج دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰-۳۰ درصد VO_{2max} ، شش تناوب (سه دقیقه‌ای و ۲۰

ثانیه‌ای با شدت ۹۰ تا ۸۵ درصد VO_{2max} و یک دقیقه ریکواری با شدت ۳۰ تا ۳۵ درصد VO_{2max} بین هر تناوب)، پنج دقیقه سرد کردن با شدت ۳۰-۴۰ درصد VO_{2max} بود.

اندازه‌گیری حجم تومور: در پایان هر هفته، حجم تومور با استفاده از کالیپر دیجیتال در دو بعد اندازه‌گیری شد. بزرگترین بعد تومور به عنوان طول تومور، و بعد دیگر (با زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض تومور اندازه‌گیری شد، حجم تومور با فرمول $\pi \times \frac{1}{6} \times \text{طول} \times \text{عرض}$ (فرمول استاندارد برای محاسبه حجم تومور در مدل‌های موش سرطان پستان) محاسبه شد.

هموزنایز بافت تومور: ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها بوسیله تزریق درون صفاقی کتامین ۹۰ [۹۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg] بی‌هوش شده، سپس بافت تومور بلافاصله استخراج و در نیتروژن -۸۰ منجمد نگهداری شد. در آزمایشگاه حدود ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم بافت تومور به همراه ۷۰۰ لاندا ترایزول در لوله هموزن دستی ریخته شد و بافت هموزن گردید. سپس مایع رویی برای استخراج RNA به لوله جدید منتقل شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA: استخراج RNA به وسیله کیت (50) miRNeasy Mini Kit و طبق دستورالعمل کیت انجام گرفت. نسبت جذبی ۲۸۰/۲۶۰ نانومتر برای تمامی نمونه‌های استخراج شده بین ۱/۸ تا ۲ بود، سپس برای بررسی کیفیت RNA استخراج شده از روش الکتروفورز و ژل آگارز ۱٪ استفاده شد. قبل از سنتز cDNA برای اطمینان از عدم وجود DNA در نمونه استخراج شده DNAs treatment انجام شد. برای سنتز cDNA ژن ERBB3 از کیت Transcriptor first strand cDNA synthesis kit و طبق دستورالعمل کیت مذکور استفاده شد.

Real Time – PCR و کمی سازی داده‌ها: PCR با استفاده از دستگاه (Rotogene 6000, Corbet) real time برای بررسی میزان بیان ErbB3 گروه‌های ورزشی نسبت به گروه کنترل بر اساس SYBER-Green انجام شد. تغییرات بیان در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل برای ژن erbB3 با ژن خانه‌داری GAPDH، با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ کمی سازی و محاسبه شد.

مبتلا به سرطان شده است، همچنین اجرای HIT منجر به کاهش بیشتر رشد تومور در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل می‌شود، به گونه‌ای که در گروه HIT حجم تومور در هفته دهم، رشد ۸/۴۷ برابری به نسبت هفته اول داشت ولی در گروه استقامتی تداومی این نسبت ۱۰/۳۳۶ برابر و در گروه کنترل رشد حجم تومور به نسبت هفته اول ۱۲/۱۳ برابر بود (جدول ۱).

هر دو مدل تمرینی تناوبی شدید و استقامتی تداومی باعث کاهش معنادار بیان ژن ErbB3 نسبت به گروه کنترل شد ($p=0/05$)، به طوری که در گروه HIT میزان بیان این ژن حدود ۳۲٪ و در گروه استقامتی حدود ۱۱٪ نسبت به گروه کنترل کاهش داشت اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری در میزان بیان این ژن مشاهده نشد ($p=0/304$). (شکل ۱).

تحلیل آماری: تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد توصیف شده‌اند، به منظور تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) استفاده شد، با توجه به معنادار نبودن آزمون K-S ($p>0/05$)، برای مقایسه ژن مورد نظر در سه گروه از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد، و با توجه به معنادار نبودن آزمون همگنی واریانس‌ها از آزمون تعقیبی LSD جهت تعیین جایگاه معناداری استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۹ در سطح معناداری $p<0/05$ و ترسیم نمودار از نرم‌افزار Excel 2007 انجام شد.

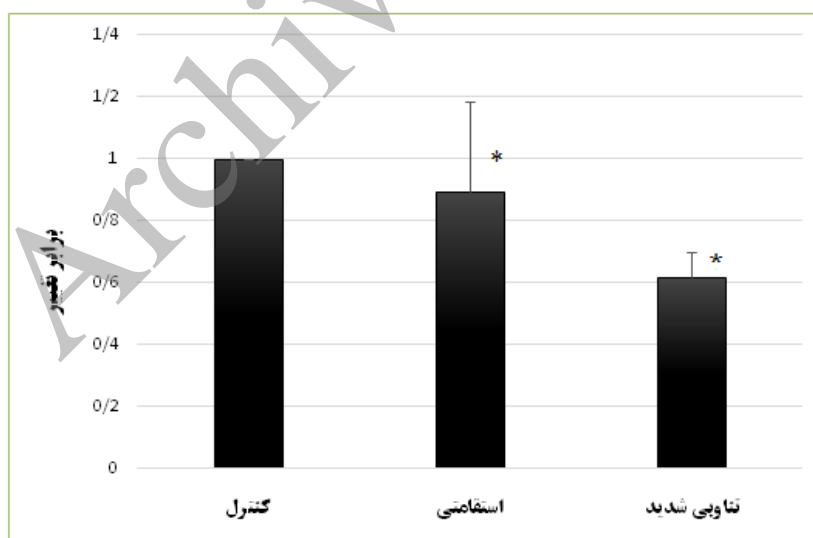
یافته‌ها

داده‌های حاصل از حجم تومور در پژوهش حاضر نشان داد هر دو مدل تمرینی باعث کاهش حجم تومور در موش‌های

جدول ۱: نسبت حجم تومور هفته دهم به هفته اول موش‌ها

متغیر	HIT	تداومی استقامتی	کنترل
حجم تومور (میلی‌متر مکعب)	۸/۴۷۶**	۱۰/۳۳۶*	۱۲/۱۳۲

* نشانه معناداری نسبت به C، † نشانه معناداری نسبت به استقامتی تداومی



شکل ۱: تغییرات بیان ژن ErbB3 در گروه‌های پژوهش (برابر تغییر نسبت به گروه کنترل)

مشاهده نشد. ErbB3 از مهم‌ترین فاکتورهای ایجاد تومور است که به همراه ErbB2، مسیر پیام‌رسانی PI3K/PKB را فعال می‌کنند و سبب القای رشد و تکثیر سلول‌های سرطان پستان و تسهیل متاستاز می‌شوند

بحث

یافته‌های پژوهش ما نشان داد، هر دو مدل تمرینی منجر به کاهش قابل توجه بیان ژن ErbB3 شدند، اما بین دو گروه تمرینی اختلاف معناداری در میزان بیان این ژن

کاهش معنادار سطوح ErbB3 در بافت تومور گروه‌های تمرینی پژوهش حاضر، می‌تواند یکی از دلایل کاهش رشد تومور باشد. اما در میزان بیان ژن ErbB3 در گروه‌های HIT و استقامتی تداومی تفاوت معناداری مشاهده نشد و می‌توان گفت شدت تمرینات احتمالا در مهار دیگر مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد تومور موثر است، به همین دلیل HIT منجر به مهار بیشتر رشد حجم تومور نسبت به گروه استقامتی تداومی شده است. از سوی دیگر نکته قابل تامل در پژوهش حاضر بیانگر این است، احتمالا تمرینات HIT با وجود اختصاص زمان کمتر نسبت به تمرینات تداومی استقامتی (در پژوهش حاضر ۲۵ دقیقه نسبت به ۶۰ دقیقه)، می‌تواند در مهار رشد تومور، در مبتلایان به سرطان پستان موثرتر عمل کند، بنابراین این مدل تمرینی با توجه به زمان کوتاهی که به خود اختصاص می‌دهد، همچنین تغییر در شدت تمرین می‌تواند بیشتر مورد استقبال بیماران مبتلا به سرطان پستان قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد اجرای HIT نسبت به تمرینات تداومی استقامتی، احتمالا با کاهش بیان ErbB3 و دیگر مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد تومور، مداخله موثرتری برای کنترل سرطان پستان باشد که با توجه به عدم بررسی سایر مسیرهای مولکولی بررسی بیشتر ضروری به نظر می‌رسد، همچنین بررسی شدت‌های مختلف برای یافتن بهینه‌ترین شدت و مدل تمرین تناوبی توصیه می‌گردد.

(۵، ۶). اما کاهش میزان بیان ErbB3 منجر به غیرفعال شدن مجموعه ErbB2/ErbB3 در سلول‌های تومور پستان و مهار رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و در نهایت مهار رشد تومور می‌شود. از این رو ErbB3 مدت‌هاست به عنوان نشانگر درمانی برای مهار سرطان پستان مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است (۵).

همچنین پژوهش حاضر نشان داد، هر دو مدل تمرینی می‌تواند رشد تومور پستان را کاهش دهد. نتایج نشان داد، رشد حجم تومور در هر دو گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل، به طور قابل توجهی کمتر بود به گونه‌ای که در گروه HIT حجم تومور در هفته دهم، رشد ۸/۴۷ برابری به نسبت هفته اول داشت و در گروه استقامتی تداومی حجم تومور در هفته دهم، رشد ۱۰/۳۴ برابری به نسبت هفته اول داشت و همچنین در گروه کنترل، رشد حجم تومور به نسبت هفته اول ۱۲/۱۳ بود. تاکنون هیچ‌گونه پژوهشی در ارتباط با تاثیر HIT بر روی مکانیسم‌های مولکولی سرطان پستان انجام نشده است، اما باکورا و همکاران (Bacurau et al) (۲۰۱۵) نشان دادند اجرای تمرینات پر شدت منجر به کاهش قابل توجه حجم تومور در رت‌های مبتلا به سرطان پستان می‌شود، آنها دلیل کاهش رشد حجم تومور را، اختلال در متابولیسم گلوکز و گلوتامین گزارش دادند (۱۹). همچنین مورفی و همکاران (Murphy et al) (۲۰۰۹) گزارش دادند، فعالیت هوازی با کاهش رشد حجم تومور، پیشرفت تومور در موش‌های مبتلا به سرطان تومور پستان را مهار می‌کند، آنها کاهش رشد تومور در گروه‌های تمرینی را به سایتوکاین‌های پیش التهابی همچون IL-6 نسبت دادند (۲۰). از این رو، به نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی با تنظیم مسیرهای سلولی مختلفی رشد تومور را مهار می‌کند و

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians 2016; 66(1):7-30.
2. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nature reviews Cancer 2008; 8(3):205-11
3. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. Nature reviews Cancer. 2005 May;5(5):341-54.
4. Naidu R, Yadav M, Nair S, Kutty MK. Expression of c-erbB3 protein in primary breast carcinomas. British journal of cancer. 1998 Nov;78(10):1385-90.
5. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF, 3rd, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an

- oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003 Jul 22;100(15):8933-8.
6. Wang S, Huang X, Lee CK, Liu B. Elevated expression of erbB3 confers paclitaxel resistance in erbB2-overexpressing breast cancer cells via upregulation of Survivin. *Oncogene*. 2010 Jul 22;29(29):4225-36.
 7. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(2):379-86
 8. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama*. 2005;293(20):2479-86
 9. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3958-64.
 10. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough PM, Devi GR, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015 May;107(5).
 11. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2345-51
 12. Evans ES, Battaglini CL, Groff DG, Hackney AC. Aerobic exercise intensity in breast cancer patients: a preliminary investigation. *Integrative cancer therapies*. 2009 Jun;8(2):139-47.
 13. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(7):1409-26
 14. Rogers LQ, McAuley E, Anton PM, Courneya KS, Vicari S, Hopkins-Price P, et al. Better exercise adherence after treatment for cancer (BEAT Cancer) study: rationale, design, and methods. *Contemporary clinical trials*. 2012 Jan;33(1):124-37.
 15. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment*. 2013 Feb;137(3):869-82.
 16. Friedenreich CM, MacLaughlin S, Neilson HK, Stanczyk FZ, Yasui Y, Duha A, et al. Study design and methods for the Breast Cancer and Exercise Trial in Alberta (BETA). *BMC cancer*. 2014;14:919.
 17. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012 Mar 1;590(5):1077-84.
 18. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2004 Jun;96(6):2249-56
 19. Bacurau AV, Belmonte MA, Navarro F, Moraes MR, Pontes FL, Jr., Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor bearing rats. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2007 Nov;232(10):1289-99.
 20. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1)SV40Tag mice. *Cytokine*. 2011;55(2):274-9