

Salla Lempiäinen, Sirkku Jyrkkö, Heikki Minn ja Ilkka Heinonen

Liikunnan vaikutukset syövän ehkäisyssä, hoidossa ja kuntoutuksessa

Liikunta on tärkeä osa syövän primaari- ja sekundaaripreventiota. Hiljattain on osoitettu, että liikunta ehkäisee syöpään sairastumista, vähentää hoitojen haittoja ja parantaa potilaan elämänlaatua. Joskus liikunta parantaa syöpään sairastuneen potilaan ennustetta. Syöpähoitojen aikana potilaita on totunnaisesti kehoitettu lepäämään ja ”ottamaan varovaisesti” eikä ainakaan harrastamaan kovatehoista liikuntaa. Tämä näkemys on nyt muuttunut: liikunnan ohjeistaminen osaksi syöpäpotilaan jokapäiväistä elämää tulee ottaa rutiiniksi jokaisessa syöpäklินิกassa. Ohjeiden on hyvä nojautua syöpäpotilaiden kansainvälisiin ja kansallisiin liikuntasuosituksiin.

Fyysinen aktiivisuus vähentää riskiä sairastua moneen syöpään ja on tärkeä osa syövän primaaripreventiota (1,2). Väestön liikunnan lisääminen voisi vähentää uusia syöpätapauksia Euroopassa jopa 9–19 % (3). Liikunnan merkitystä muun muassa syövän ehkäisyssä on hiljattain käsitelty kotimaisessa katsauksessa (4).

Viime vuosina liikunnalla on todettu olevan suuri merkitys jo syöpään sairastuneen ennusteen, sekundaariprevention ja syövän uusiutumisen ehkäisyn kannalta (5). Liikunta saattaa vaikuttaa taudin etenemiseen ja ennusteeseen sekä syöpähoitojen tehoon vähentämällä kasvaimen kasvunopeutta ja metastasointikykyä vaikuttamalla kasvaimen verenkiertoon, mikroympäristöön ja immunologisiin ominaisuuksiin sekä aineenvaihduntaan (KUVA 1) (6). Erilaisten syöpätyyppien erilaisine geneettisine mutaatioineen herkkyydet liikunnan vaikutuksiin kuitenkin vaihtelevat (7). Liikunta vähentää myös syöpähoitojen haittoja ja on tärkeä osa syöpäpotilaan kuntoutusta. Liikunnan laajoista vaikutuksista elimistöön tiedetään paljon, mutta vaikutukset kasvainkudokseen tunnetaan vielä huonosti.

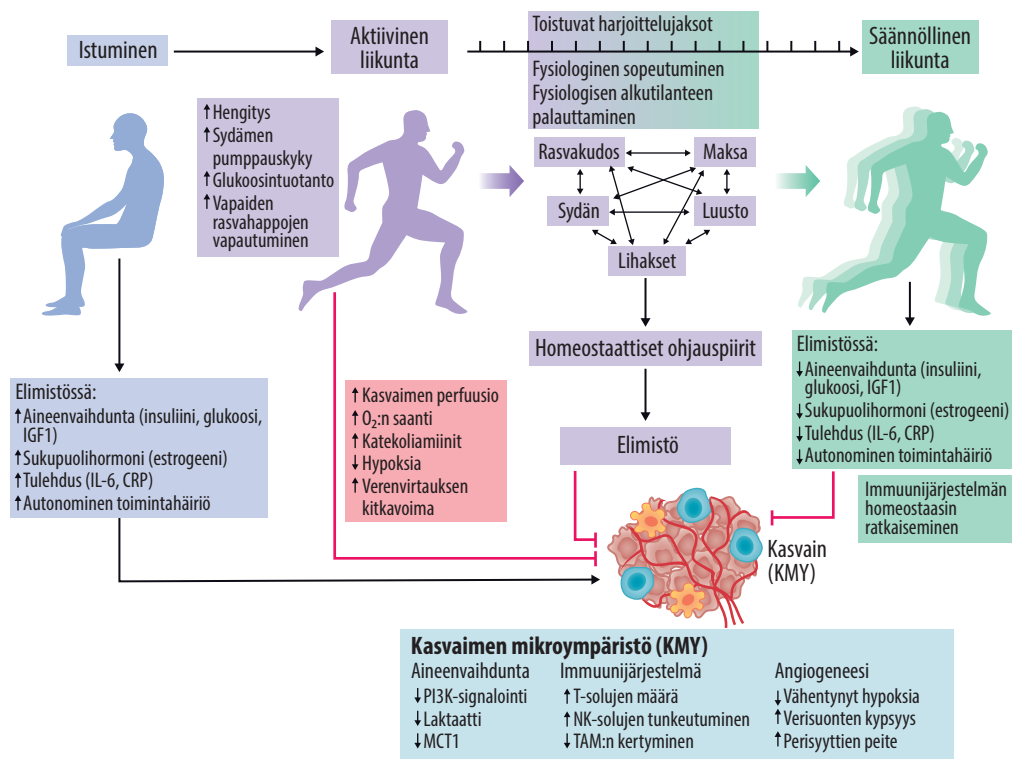
Vaikutukset kasvaimen verenkiertoon

Liikunta aktivoi kaikkien kudosten aineenvaihduntaa (8). Liikunnan aikana sydän pumppaa verta etenkin lihaksiin. Verenvirtaus aivoihin ja sisäelimiin lisääntyy liikuntarasituksen lisääntyessä kohtalaiseksi mutta alkaa vähentyä kiivaan rasituksen yhteydessä.

Syöpäkasvaimen verenkierron kaoottisuus on todettu sekä prekliinisissä että kliinisissä tutkimuksissa. Pahanlaatuisessa kasvaimessa verisuonimuodostus on häiriintynyt: suonistoa syntyy paljon, mutta endoteelin toiminta, läpäisevyys ja verenvirtaus poikkeavat runsaasti normaalkudoksista. Tutkimusten mukaan kasvaimen verenkierto lisääntyy rasituksen yhteydessä jopa 200 %, sillä sympaattisen hermoston aktiivisuus ei aiheuta kasvaimen verisuonissa supistusta sen löyhän ja huonosti toimivan rakenteen takia (9).

Vaikutukset kasvaimen immunologiseen herkkyyteen ja mikroympäristöön

Kun kasvainsoluja inkuboidaan liikuntaa harrastaneen ihmisen tai koe-eläimen seerumissa,



KUVA 1. Syöpäpotilaiden liikunnan vaikutusmekanismit (6). Pitkään jatkunut fyysinen inaktiivisuus muuttaa useiden kasvutekijöiden ja hormonien pitoisuuksia, mikä provosoi elimistössä syöpäsolumen syntyä (siniset laatikot). Toistuva fyysinen rasitus vie elimistön hormoni-, sytokiini- ja kasvutekijätuotantoa sekä kudosten toimintaa homeostaasiin, etenkin palautumisvaiheessa (liilat laatikot). Säännöllinen liikunta saattaa myös vaikuttaa jo syntyneen kasvaimen mikroympäristöön ja toisaalta elimistön immunologiaan, jolloin se vaikuttaa kasvaimen kasvuun ja leviämiseen (vihreät laatikot), mutta näitä seikkoja ei ole juurikaan tutkittu potilailla. Liikunta on eläimissä lisännyt myös kasvaimen verenkiertoa ja vähentänyt sen hypoksiaa, joten se saattaa lisätä elimistön kykyä vaikuttaa itse kasvaimeen, sen kasvuun ja leviämiseen (vaaleanpunainen laatikko).

↓ = vähenee tai pienenee, ↑ = lisääntyy tai suurenee, IGF1 = insuliininkaltainen kasvutekijä 1, IL-6 = interleukiini 6; KMY = kasvaimen mikroympäristö, MCT1 = monokarbonsyalaatinkuljettajaproteiini 1; NK-solu = luonnollinen tappajasolu, PI3K = fosfatidyylinoosi-3-kinaasi, TAM = kasvaimen liittyvä makrofagi (tumour associated macrophage)

syöpäsolumen proliferaatiokyky vähenee noin 10–15 % (10). Prekliinisissä kokeissa on todettu myös metastasointikyvyn väheneminen: kun kasvainsoluja inkuboitiiin juuri liikuntaa harrastaneen hiiren seerumissa ja solut sen jälkeen siirrettiin vähän liikkuviin passiivisiin hiiriin, solujen kyky aiheuttaa kasvaimia näissä hiirissä väheni puoleen (10). Näissä koemalleissa liikunta on ollut kertaluonteista. Jos liikuntakertoja lisätään, voivat kliiniset vaikutukset kasvaimen kasvuun olla vielä suuremmat (11). Ilmiön mekanismeja ei vielä täysin tunneta, mutta nykykäsitys on, että suurin osa liikunnan aiheuttamista vaikutuksista syöpäkasvaimeen

välittyisi immunologisten mekanismien kautta.

Syöpäsairauden ennusteen kannalta keskeistä on, kuinka hyvin elimistö tunnistaa kasvainsolut ja kuinka hyvin ihmisen puolustusjärjestelmä aktivoituu syöpäsoluja vastaan. Syöpäsolut pystyvät estämään ihmisen puolustusjärjestelmän toimintaa. Syöpäsolut tuottavat esimerkiksi PD-L1-molekyylejä, jotka halvaannuttavat tappajasolujen toiminnan. Tätä ominaisuutta on toisaalta menestyksellisesti hyödynnetty uusien immuno-onkologisten lääkkeiden kehittämisessä.

Syöpäkasvaimen suuret luonnollisten tappajasolujen (natural killer-, NK-solut) ja sy-

totoksisten T-solujen pitoisuudet yhdistetään parempaan ennusteeseen (12). Tanskalaisessa hiiritutkimuksessa todettiin, että liikunta lisää sytotoksisten immuunisolujen vapautumista verenkiertoon ja kulkeutumista syöpäsoluihin, jolloin kasvainten kasvu hidastui (13).

Kudosmakrofagit eli syöjäsolut ovat veressä kiertävien monosyyttien muuntuneita muotoja, jotka hakeutuvat kudoksiin ja tuhoavat vieraita soluja kuten syöpäsoluja. Liikuntamuoto, teho ja kesto näyttävät vaikuttavan monosyyttien määrään ja käyttäytymiseen. Esimerkiksi aerobinen liikunta aiheuttaa monosyyttien vapautumisen verenkiertoon (14). Monosyytit tuottavat erilaisia sytokiineja, jotka vuorostaan saavat aikaan muiden immuunisolujen saapumisen paikalle, antigeenien esittelyn ja lopulta makrofagien sytotoksisuutta pahanlaatuisia soluja vastaan (15). Tutkimuksissa on saatu viitettä siitäkin, että liikunta lisää immuunisolujen telomeerien pituutta ja siten pidentää puolustussolujen ikää (16).

On myös havaittu, että liikunta saattaa normalisoida kasvaimen mikroympäristöä ja siten helpottaa immuunisolujen pääsyä kasvaimiin sekä parantaa elimistön kykyä tuhota kasvainsoluja (17).

Vaikutukset kasvaimen aineenvaihduntaan

Myokiineilla tarkoitetaan peptidejä, joita vapautuu luustolihasista niiden supistuessa. Verenkiertoon vapautuvilla myokiineilla on suuri merkitys lihasten ja muiden elinten välisessä vuorovaikutuksessa, aineenvaihdunnassa ja energiankulutuksessa (18). Ymmärrys myokiinien vaikutuksesta elimistössä lisääntyy tutkimuksen myötä jatkuvasti, ja nykyään tunnetaan noin 600 erilaista peptidiä, jotka ovat mahdollisia myokiineja. Tieto myokiinien toiminnasta syövän torjunnassa on vielä rajallista, mutta koeolosuhteissa on saatu viitteitä niiden kyvystä lisätä liikunnallisten hiirten kasvainsolujen apoptoosia (19).

Normaaleihin soluihin verrattuna monet kasvainsolut lisäävät glukoosin käyttöä ja siten suosivat glykolyysiä energiantuotannossa, mikä kerryttää laktaattia kasvaimiin (20).

Tähän myötävaikuttaa kasvaimen hypoksia, joka johtuu muun muassa kasvaimen epäasianmukaisesta verenkierrosta. Suuren laktaattipitoisuuden on todettu korreloivan kasvaimen metastasointikykyyn ja huonompaan ennusteeseen (21). Jo saksalainen Otto Warburg havaitsi laktaatin tärkeän merkityksen kasvaimen aineenvaihdunnassa, ja liikuntafysiologit ovat alkaneet tutkia Warburgin hypoteesin soveltamista syöpäpotilaiden liikuntamuotojen valintaan (22).

Kasvainsolujen aineenvaihdunta on vilkasta ja vaatii toimiakseen runsaita määriä erilaisia ympäristönsä molekyyliä (23). Syöpäsolujen energiantuotanto on suunnattu lähinnä solunjakautumisen ylläpitoon. Tämä altistaa ne solukuolemille, jos energiansaanti jostakin syystä vähenee. Mitä nopeampi on kasvaimen aineenvaihdunta, sen alttiimpi se on liikunnan vaikutuksille (24). Liikunta lisää muiden kudosten kuten lihasten ja sydämen energiankulutusta ja siten ohjaa kasvaimille tärkeät ravintoaineet ja energian muiden kudosten käyttöön.

Vaikutus syöpähoitojen tehoon

Lääkehoitojen onnistuminen edellyttää kasvaimen riittävää verenkiertoa, jotta lääkkeet ja puolustussolut saadaan kuljetettua kasvaimen. Hiirten kasvainten verenkierto ja verisuoniston rakenne paranivat rasituksen ja liikunnan myötä, ja samalla lääkehoidon teho parani (25).

Sädehoidon teho perustuu riittäviin happipitoisuuksiin hoidettavissa kudoksissa, jotta sädehoidon aiheuttamat oksidatiiviset nukleiinihappoihin kohdistuvat reaktiot mahdollistuvat ja DNA:n kahdentuminen häiriintyy. Hypoksian tiedetään huonontavan kasvaimen sädeherkkyyttä ja hoitotuloksia. Liikunta lisää verenkiertoa ja hapenkuljetusta kudoksiin vähentämällä hypoksiaa. Hypoteesina on, että liikunnan lisääminen vähentää kasvaimen hypoksiaa ja saattaa siten parantaa sädehoidon tehoa (26).

Tehostettu liikunta ennen syöpäleikkausta saattaa parantaa potilaiden fyysistä kuntoa, jolloin he sietävät leikkauksen paremmin. Tämä prerehabilitaatio eli esikuntoutus voi vähentää leikkauksen komplikaatioita ja lyhentää sairaa-

lassaoloaikaa (27). Mikäli liitännäishoitojen aloitus viivästyy leikkaukskomplikaatioiden tai potilaan heikon yleistilan takia leikkauksen jälkeen, heikkenee myös liitännäishoitojen teho. Esimerkiksi kolorektaalisyöpöpotilaiden liitännäishoitojen tulisi alkaa viimeistään 12 viikon kuluttua leikkauksesta. Mikäli liitännäishoidon aloitus viivästyy, suhteellinen kokonaiselinaika lyhenee jokaisen neljän viikon jakson kuluessa aina 14 % (28).

Monen syövän primaarikasvaimen metastaointi johtuu verenkiertoon päässeiden ja siellä kiertävien kasvainsolujen hakeutumisesta elimistön muihin elimiin, joihin ne verenkierrosta siirryttyään kiinnittyvät, alkavat jakautua ja lopulta aiheuttavat kliinisesti todettavan etäpesäkkeisen taudin. On saatu viitettä siitä, että verenkierrossa kiertävien kasvainsolujen määrä ennustaa syövän uusiutumiseriskiä. Fyysinen aktiivisuus saattaa vähentää kiertävien kasvainsolujen määrää. Tätä on selitetty verenkierron lisääntymisellä ja sympaattisen hermoston aktiivisuudella, jotka huonontaisivat kiertävien kasvainsolujen elinmahdollisuutta (29). Tämä hypoteesi vaatii kuitenkin vielä varmennusta ja lisätutkimuksia.

Sitäkään tosiasiaa, että liikuntaa harrastanut ja fyysisesti hyvässä kunnossa oleva potilas sietää syöpähoidot paremmin kuin huonokuntoinen, ei voida unohtaa eikä aliarvioida. Syöpähoitojen toteutuminen suunnitelmien mukaan luonnollisesti parantaa potilaan ennustetta.

Vaikutukset syövän ja syöpähoitojen aiheuttamiin haittoihin

Eräisiin syöpätauteihin liittyy näivettymistä ja lihaskatoa, joita muun muassa syöpösolujen erittämät sytokiinit ja muut tulehdusreaktiota välittävät aineet aiheuttavat (30). Myös solunsalpaajat, kuten sisplatiini, voivat aiheuttaa lihaskatoa, mutta solunsalpaajan aiheuttamaa lihaskatoa on pystytty kokeellisesti ehkäisemään juokuttamalla hiiriä juoksupyörässä (31). Eturauhassyövän kastroatiohoito lisää lihaskatoa ja kehon rasvapitoisuutta. Lihaskatoa voimistavat niin ikään huono ravitsemustila ja fyysinen passiivisuus. Syöpöpotilailla tehdyt interventiotutkimukset viittaavat siihen, että liikunnalla

Ydinasiat

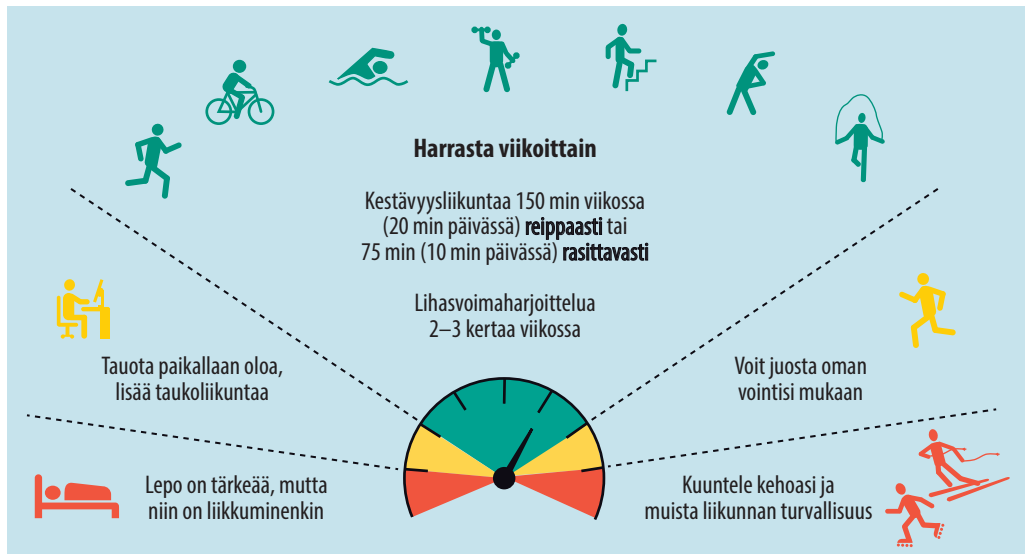
- ▶ Liikunta on tärkeä osa sairauksien, myös syövän, hoitoa ja kuntoutusta.
- ▶ Liikunnalla on monia biologisia vaikutuksia elimistössä ja kasvainkudoksessa.
- ▶ Syöpöpotilaille on olemassa kansainväliset ja kansalliset liikuntasuosituksen.
- ▶ Liikunnan ohjeistamisen osaksi syöpöpotilaan jokapäiväistä elämää tulisi olla rutiinia jokaisessa syöpöklินิกassa.

on hyödyllisiä vaikutuksia lihasmassaan ja että liikunta säilyttää lihasten toiminnan ennallaan, mikäli lihaksia harjoitetaan syöpähoitojen aikana riittävästi (32).

Monet syöpöpotilaat joutuvat kamppailemaan painon lisääntymisen kanssa. Esimerkiksi rintasyövän ja eturauhassyövän hormonaaliset hoidot voivat lisätä painoa. Ylipaino aiheuttaa elimistössä lievää tulehdusta. Tulehdus sekä sukupuolihormoni- ja insuliinipitoisuuksien epätasapaino liittyvät syöpöpotilaan huonompaan ennusteeseen (33). Liikunta hillitsee tulehdusta liikunnan aikana vapautuvien tulehdusta ehkäisevien sytokiinin avulla. Liikunta vaikuttaa ennusteeseen myös epäsuorasti vähentämällä liitännäissairauksien riskiä.

Masennus, ahdistus ja kognition häiriöt ovat tavallisia syöpähoitojen haittoja. Ne saattavat myös heikentää potilaan halua sitoutua pitkäkestoisiiin hoitoihin (34). Hiirikokeissa on pystytty avaamaan masennuksen molekulaarista perustaa. Suuret kiertävän kynureniinin pitoisuudet aiheuttavat syöpöpotilaille masennusta ja väsymystä (35). Luustolihasien on todettu metaboloivan kynureniinia kynureniinihapoksi, joka ei pysty ohittamaan veri-aivoestettä. Näin lihasaktiivisuuden aikaansaama kynureniinin väheneminen suojaa masennukselta.

Hyvin tunnettu syöpähoitojen aiheuttama haitta on uupumus (fatigue), joka saattaa jatkua pitkään hoitojen päättymisen jälkeenkin. Sen tiedetään huonontavan merkittävästi potilaiden elämänlaatua. Liikunta on tehokas tapa ehkäis-



KUVA 2. Suosituksiin perustuvat liikuntaohjeet syöpäpotilaille (42).

tä hoitoihin liittyvää uupumusta sekä lievittää ja lyhentää sen kestoa hoitojen jälkeen (36).

Liikunta parantaa potilaan aerobista kestävyyttä, lihasvoimaa, unen- ja elämänlaatua sekä vähentää väsymystä, ahdistusta ja masennusta syöpähoitojen aikana ja niiden jälkeen (37–39). Lisäksi liikunnan harjoittamisella on taloudellisetkin vaikutuksensa. Ruotsalaisessa interventiotutkimuksessa todettiin, että liikuntaa harrastavat potilaat joutuvat passiivisia tovereitaan harvemmin sairaalahoitoon syöpähoitojen aikana (40). Sama tutkimusryhmä havaitsi myös sairautensa pituuden ja tarpeen vähenemisen, kun potilaat liikkuvat syöpähoitojen aikana ja jälkeen runsaasti (37).

Lopuksi

Liikunnan merkitys suurenee tulevaisuudessa entisestään paitsi syövän ehkäisyssä myös hoitotulosten parantumisessa ja syöpäpotilaiden kuntoutumisessa. Toisaalta tutkimuksia aiheesta tarvitaan lisää, jotta ymmärrettäisiin taustalla oleva biologia ja pystyttäisiin antamaan potilaille jatkossa parempia suosituksia ja hoitoja. Koska syövästä selviytyneitä ja syövän kanssa eläviä on jatkuvasti enemmän, tulee meidän pystyä tarjoamaan syöpähoitojen jälkeen ilmeviin fyysisiin ja psykososiaalisiin ongelmiin

entistä kattavammin kuntoutusta ja terveyttä ylläpitäviä toimenpiteitä. Näin on mahdollista säilyttää hyvä elämänlaatu.

Liikunta on turvallista kaikissa syövän hoidon ja seurannan vaiheissa sekä oleellinen osa syöpäpotilaan kuntoutumista. Siksi liikunnan lisääminen ja liikuntaohjelmien tuominen myös klinikkaan ja potilaiden jokapäiväiseen elämään on tärkeää. Kansainvälisten hoitosuositusten lisäksi syöpäpotilaille on saatu myös kotimaiset, Terveyskylän Kuntoutumistalossa julkaistavat liikuntasuosituksset (KUVA 2) (41). Näihin suosituksiin liikunnan hyödyntämisestä syöpäpotilaiden hoidossa on hyvä nojautua. ■

SALLA LEMPIÄINEN, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, väitöskirjatutkija
Valtakunnallinen PET-keskus sekä kliinisen fysiologian ja isotooppi lääketieteen laitos, Turun yliopisto
Twitter: @LempiainenSalla

SIRKKU JYRKKIÖ, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, toimialuejohtaja
TYKS, operatiivinen toiminta ja syöpätaudit

HEIKKI MINN, LT, professori, ylilääkäri, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
TYKS, syöpäkliniikka

ILKKA HEINONEN, FT, akatemiatutkija, liikunta- ja verenkiertofysiologian dosentti
Valtakunnallinen PET-keskus sekä kliinisen fysiologian ja isotooppi lääketieteen laitos, Turun yliopisto
Twitter: @ileximius

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

- Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, ym. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:816–25.
- McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, ym. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1252–61.
- Friedenreich CM, Neilson HK. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010;46:2593–604.
- Penttinen H, Sormunen J. Liikunnan vaikutus syövän ehkäisyyn ja sairastuneiden koulleisuuteen. *Suom Lääkäril* 2019; 46:2656–9.
- Hamer J, Warner E. Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. *CMAJ* 2017;189:E268–74.
- Koelwyn G, Quail D, Zhang X, ym. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2017;17:620–32.
- Jones LW, Kwan ML, Weltzien E, ym. Exercise and prognosis on the basis of clinicopathologic and molecular features in early-stage breast cancer: the LACE and pathways studies. *Cancer Res* 2016;76:5415–22.
- Heinonen I, Kalliokoski KK, Hannukainen JC, ym. Organ-specific physiological responses to acute physical exercise and long-term training in humans. *Physiology* 2014;29:421–36.
- McCullough DJ, Stabley JN, Siemann DW, ym. Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise. *J Natl Cancer Inst* 2014;106: dju036.
- Rundqvist H, Augsten M, Strömberg A, ym. Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth. *PLoS One* 2013;8:e67579.
- Dethlefsen C, Pedersen KS, Hojman P. Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:399–408.
- Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, ym. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* 2010;29:1093–102.
- Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, ym. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab* 2016;23:554–62.
- Field CJ, Gougeon R, Marliss EB. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1991;71:1089–97.
- Woods JA, Davis JM, Mayer EP, ym. Effects of exercise on macrophage activation for antitumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 1994;76:2177–85.
- Arsenis NC, You T, Ogawa EF, ym. Physical activity and telomere length: impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget* 2017;8:45008–19.
- Zhang X, Ashcraft KA, Warner AB, ym. Can exercise-induced modulation of the tumor physiologic microenvironment improve antitumor immunity? *Cancer Res* 2019;79:2447–56.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457–65.
- Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, ym. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behaviour in vitro. *Int J Cancer* 2015;136:E197–202.
- Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 2004;4:891–9.
- Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, ym. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:349–53.
- Hofmann P. Cancer and exercise: Warburg hypothesis, tumour metabolism and high-intensity anaerobic exercise. *Sports* 2018;6:10.
- Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, ym. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:11–31.
- Higgins KA, Park D, Lee GY, ym. Exercise-induced lung cancer regression: mechanistic findings from a mouse model. *Cancer* 2014;120:3302–10.
- Schadler KL, Thomas NJ, Galle PA, ym. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget* 2016;7:65429–40.
- Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, ym. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;29:16–24.
- Singh F, Newton RU, Galvao DA, ym. A systemic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. *Surg Oncol* 2013;22:92–110.
- Biagi JJI, Raphael MJ, Mackillop WJ, ym. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335–42.
- Brown JC, Rhim AD, Manning SL, ym. Effects of exercise on circulating tumor cells among patients with resected stage I–III colon cancer. *PLoS One* 2018; 13:e0204875.
- Gallot YS, Durieux AC, Castells J, ym. Myostatin gene inactivation prevents skeletal muscle wasting in cancer. *Cancer Res* 2014;74:7344–56.
- Hojman P, Fjølbye C, Zerahn J, ym. Voluntary exercise prevents cisplatin-induced muscle wasting during chemotherapy in mice. *PLoS One* 2014;9:e109030.
- Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, ym. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J* 2018;32:5495–505.
- McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:205–11.
- Lin C, Clark R, Tu P, ym. Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systemic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:247–60.
- Kim S, Miller BJ, Stefanek ME, ym. Inflammation-induced activation of the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway: relevance to cancer related fatigue. *Cancer* 2015;121:2129–36.
- Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, ym. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:961–8.
- Mijwel S, Jervaeus A, Bolam K, ym. High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2019;13:244–56.
- Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, ym. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD007566.
- Penttinen H, Utraiainen M, Kellokumpu-Lehtinen PL. Effectiveness of a 12-month exercise intervention on physical activity and quality of life of breast cancer survivors; five-year results of the BREX-study. *In Vivo* 2019;33:881–8.
- Mijwel S, Bolam KA, Gerrevall J, ym. Effects of exercise on chemotherapy completion and hospitalization rates: The OptiTrain breast cancer trial. *Oncologist* 2020;25:23–32.
- Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiske-mann J, ym. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:2375–90.
- Turvallinen liikunta syöpähoitojen aikana. Satakunnan sairaanhoitopiiri, Vaasan sairaanhoitopiiri, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri. www.hoito-ohjeet.fi/Ohjepankki/YHTEINEN/TURVALLINEN%20LIIKUNTA%20SYOP%20HOITOJEN%20AIKANA.pdf.

SIDONNAISUDET

Salla Lempiäinen: Apuraha (Instrumentariumin tiedesäätiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Novartis, Pfizer, Roche)

Sirkku Jyrkkö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Gilead), luottamustoimet (Palkon lääkejaos, jäsen, STM:n kansallisen syöpäkeskuksen ohjausryhmä, VSSH:n eettisen toimikunnan puheenjohtaja), hankkeet (kansallinen syöpäkeskus)

Heikki Minn: Apuraha (Syöpäjärjestöt, Blue Earth Diagnostics, Merck, Philips, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Merck, MSD Finland, Roche, MVision AI), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Varian), luottamustoimet (Lounais-Suomen syöpäyhdistyksen hallitus, Suomen onkologiyhdistys ry:n puheenjohtaja, Suomen Syöpäinstitutiin tieteilinen neuvottelukunta), muut sidonnaisuudet (iRAD Molecular Imaging, hallitus)

Ilkka Heinonen: Ei sidonnaisuuksia