

Impatto di un protocollo riabilitativo in donne affette da breast cancer fatigue

Alessandro DE SIRE, Alessio BARICICH, Lorenzo LIPPI, Carlo CISARI, Marco INVERNIZZI
Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara.

Corresponding author:

Marco Invernizzi

*Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale, Novara.*

Email: marco.invernizzi@med.uniupo.it

Introduzione

Il cancro alla mammella è il tumore più comune che colpisce il sesso femminile ed è una delle principali cause di morte dovuta a patologia oncologica nel mondo [1]. A causa dei progressi nel trattamento e nello screening di questo tumore, il numero di pazienti con sopravvivenza a lungo termine è progressivamente aumentato [1]. In questo scenario, la qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL) è diventato uno degli obiettivi principali nella gestione di questi pazienti [2-6].

La Breast Cancer Fatigue (BCF) è un comune effetto collaterale che si presenta tra le pazienti che sopravvivono al tumore mammario [7,8]. Questa patologia complessa e multidimensionale è clinicamente caratterizzata da un persistente senso di fatica fisica, emotiva e / o cognitiva, che si traduce in un sostanziale deterioramento della HRQoL [7,9]. L'eziologia della BCF non è ancora del tutto compresa e probabilmente è correlata a diversi meccanismi patogenetici tra cui disfunzione mitocondriale, infiammazione e aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno [8,10,11]. Finora sono stati identificati diversi fattori di rischio, tra cui un basso status socioeconomico, disturbi del sonno, stress emotivo, ansia, inattività fisica, indice di massa corporea (BMI) elevato, chirurgia radicale, chemioterapia e radioterapia [8,9]. Secondo le linee guida dell'American Society of

Clinical Oncology (ASCO) e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), tutte le pazienti con tumore mammario dovrebbero essere sottoposte a programmi di screening specifici per BCF [7,12]. A questo proposito, vi è un'ampia gamma di scale e/o questionari per identificare la BCF in maniera oggettiva [13]. Purtroppo, la grande eterogeneità di questi metodi diagnostici, unita alla mancanza di linee guida adottate in maniera uniforme, rappresentano un limite importante nella gestione clinica del BCF [13,14]. Diversi tipi di interventi sono stati proposti per trattare la BCF, tra cui counselling, massoterapia, agopuntura, musicoterapia, integratori (p. Es., Ginseng, vitamina D, psicostimolanti) ed esercizio fisico [13]. Tra questi, l'esercizio fisico è supportato dalla più forte evidenza di sicurezza ed efficacia nella riduzione del BCF [15-19]. Tuttavia, il programma di esercizio ottimale (cioè tipo, cadenza, frequenza, intensità e durata) per ridurre il BCF rimane controverso.

Lo scopo di questo studio è stato valutare la fattibilità e l'efficacia di un protocollo riabilitativo di 4 settimane sulla riduzione del BCF.

Materiali e metod

Partecipanti

Il presente studio pilota ha coinvolto una serie consecutiva di pazienti con diagnosi di tumore mammario affette

da BCF. Tutte le pazienti afferivano al Servizio Ambulatoriale di Riabilitazione Oncologica dell'Unità di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliera Universitaria 'Maggiore della Carità' di Novara, nel periodo compreso tra Gennaio 2018 a Dicembre 2019. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: (1) diagnosi di carcinoma mammario invasivo (2) intervento chirurgico eseguito almeno 12 mesi prima; (3) diagnosi di BCF secondo i criteri della International Classification of Diseases (ICD-10). I criteri di esclusione erano i seguenti: (1) anemia, definita come emoglobina <9 g / dl; (2) trombocitopenia grave, definita come piastrine <100.000 / mm³; (3) storia di sanguinamento; (4) ipotiroidismo non corretto farmacologicamente; (5) insonnia persistente; (6) tumori primari e/o metastatici del sistema nervoso centrale.

Intervento

Tutti le partecipanti sono state sottoposte a uno specifico protocollo riabilitativo di esercizio fisico che consisteva in 10 minuti di riscaldamento, 40 minuti di esercizio aerobico (ex. camminata, cycling, rowing) e allenamento contro resistenza (ex. pesi leggeri) e 10 min di defaticamento. Ogni sessione è stata ripetuta 2 volte a settimana con almeno 2 giorni di riposo, per una durata di 4 settimane, sotto la supervisione di un fisioterapista esperto. Al termine del trattamento riabilitativo, è stato fornito ai pazienti un opuscolo contenente le immagini e la descrizione degli esercizi

eseguiti durante il trattamento. Per mantenere i benefici ottenuti durante il trattamento ospedaliero, tutti i pazienti sono stati addestrati e incoraggiati a continuare gli esercizi a casa. In caso di peggioramento delle condizioni cliniche generali, il trattamento riabilitativo è stato interrotto.

Outcomes

Al baseline (T0), sono state valutate le caratteristiche demografiche e antropometriche, l'anamnesi oncologica e farmacologica. Tutti i risultati sono stati valutati anche alla fine del trattamento riabilitativo a distanza di 4 settimane (T1) e al follow-up di 2 mesi (T2).

L'outcome primario è stato la Brief Fatigue Inventory (BFI), una scala multidimensionale di autovalutazione che identifica gli effetti della fatigue sulla HRQoL [20, 21]. Questa scala è composta da nove domande con punteggio da 0 a 10 punti. Il BFI si divide in due parti. In particolare, le prime tre domande valutano i livelli attuali, usuali e peggiori di fatigue nelle ultime 24 ore, mentre le restanti sei domande valutano l'impatto della fatica su attività, umore, cammino, lavoro, relazioni e qualità di vita. Un punteggio BFI totale viene quindi calcolato dalla media dei nove punteggi, dove i punteggi 1-3 indicano un basso livello di affaticamento, punteggi 4-6 affaticamento moderato e punteggi 7-10 affaticamento grave. Gli outcome secondari sono stati:

- 1) Composizione corporea in termini di fat free mass (FFM) e fat mass (FM) mediante analisi bioimpedenziometrica (BIA). Per questo studio è stato utilizzato il BIA101 Anniversary (Akern Srl, Pontassieve, Firenze, Italia). Le valutazioni BIA sono state eseguite con pazienti in posizione supina, con gli arti superiori e inferiori abdotti rispettivamente a circa 30 e 45 gradi. Gli elettrodi sono stati posizionati su mani e piedi ad una distanza minima di 5 cm e collegati al cavo con le pinzette isolate rosse (distale) e nere (prossimali). FFM e FM sono stati determinati secondo l'equazione elaborata da Kyle et al. [22].
- 2) Hand Grip Strength test (HGS), utilizzando il dinamometro idraulico manuale Jamar R (Sammons

Preston, Rolyon, Bolingbrook, IL, USA) per valutare la forza di presa isometrica della mano, secondo le raccomandazioni dell'American College of Sports Medicine [23]. Questa misura è fortemente correlata alla forza muscolare globale [24]. In breve, il test è stato condotto con il partecipante seduto su una sedia, la spalla addotta, con il gomito flesso a 90°, l'avambraccio neutro per la prono-supinazione e l'estensione del polso tra 0 e 30° con 0-15 gradi di deviazione ulnare. Il test è stato ripetuto tre volte per ottenere un valore medio.

- 3) Short Physical Performance Battery (SPPB), una scala composita che va da 0 a 12, che valuta la velocità di deambulazione, l'equilibrio in piedi e la performance mediante sit to stand [25, 26].
- 4) Test di camminata di dieci metri (10MWT, 10-meter walking test) per valutare la velocità di camminata [27].
- 5) 6-minute walking test (6 MWT) per la risposta sia cardiopolmonare che sistema muscolo-scheletrico [28].
- 6) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), una scala unidimensionale che valuta la gravità dei sintomi correlati al cancro e al suo trattamento, costituita da Functional scale (ex. competenze fisiche, ruolo, funzionamento cognitivo, emotivo e sociale), Symptoms scale (ex. affaticamento, nausea e vomito e

dolore) e Global Health scale (ex. perdita di appetito, diarrea, dispnea, costipazione, insonnia, impatto finanziario) [29].

Inoltre, al T1, sia le pazienti arruolate che il fisioterapista hanno espresso il loro grado di soddisfazione riguardo al trattamento riabilitativo mediante la scala Globale Percived Effect (GPE), che va da 1 (migliore soddisfazione) a 7 (insoddisfazione) [30].

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando GraphPad Prism R, versione 7.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA). A causa della bassa numerosità del campione, abbiamo ipotizzato una distribuzione non gaussiana delle variabili considerate come precedentemente descritto [31]. Le differenze tra singole variabili nei diversi time-points sono state valutate mediante analisi della varianza di Friedman (ANOVA) a due vie per le misurazioni ripetute e dal test post hoc di Dunn. È stato scelto un livello di errore di tipo I di 0,05. Un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Delle 102 donne con BCF valutate, 48 non hanno soddisfatto i criteri di inclusione e 18 hanno rifiutato di firmare il consenso informato. Pertanto, 36 pazienti sono state arruolate nello studio (la **Figura 1** riporta la flow chart dello studio).

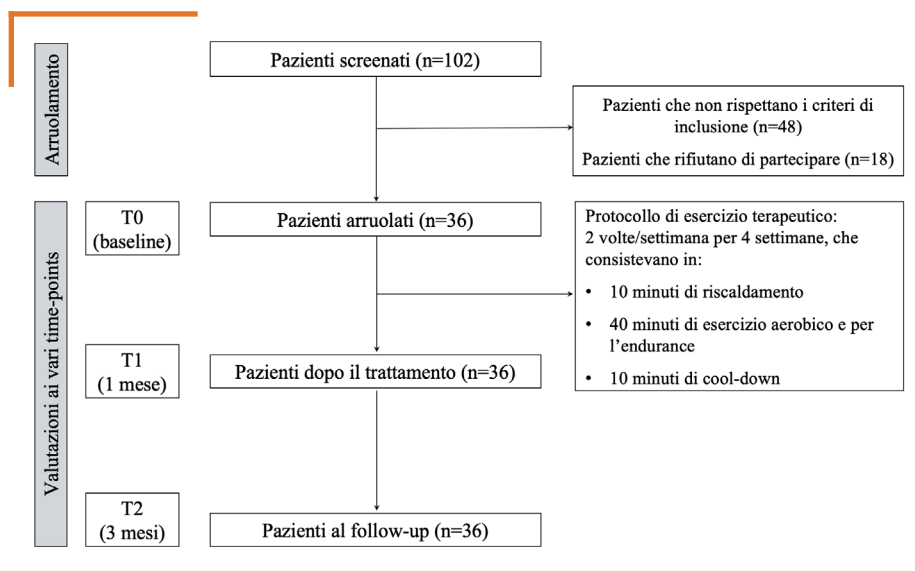


Figura 1 Flow chart dello studio.

L'età media era di $55,17 \pm 7,76$ anni con un indice di massa corporea medio di $25,15 \pm 5,52$ kg/m². Il tasso di fumatrici era simile a quello della popolazione femminile generale ($n = 8$, 22,2%). Tutte le pazienti erano state sottoposte a chirurgia mammaria conservativa o radicale ($n = 19$, 52,7% e $n = 17$, 47,3%, rispettivamente). La dissezione ascellare en bloc è stata eseguita in 16 (44,4%) pazienti, mentre 21 (58,3%) sono state sottoposte a radioterapia. Il linfedema dell'arto superiore era presente in 12 (33,3%) pazienti.

Abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del punteggio BFI dopo il trattamento riabilitativo di 4 settimane (T1) rispetto a T0 ($4,2 \pm 1,7$ vs $5,4 \pm 1,6$; $p = 0,004$). Nonostante la piccola dimensione del campione, la significatività si è mantenuta alla visita di follow-up (T2) ($4,4 \pm 1,6$; $p = 0,004$), come mostrato nella **Figura 2** e nella **Tabella III**. Tuttavia, non è stata osservata alcuna significatività statistica tra il T1 e la fase T2. Inoltre, abbiamo riscontrato differenze significative a T1 in termini di HGS ($20,1 \pm 5,8$ vs $22,5 \pm 5,2$; $p < 0,001$), SPPB ($9,3 \pm 2,0$ vs $11,3 \pm 1,2$; $p < 0,001$), 10 MWT ($1,5 \pm 0,3$ vs $1,8 \pm 0,3$; $p < 0,001$), 6 MWT ($464,5 \pm 62,9$ contro $554,1 \pm 71,6$; $p < 0,001$), Functional score EORTC QLQ-C30 ($69,2 \pm 14,9$ contro $76,9 \pm 15,7$; $p < 0,001$), Symptoms score EORTC

QLQ -C30 ($29,2 \pm 14,9$ contro $21,2 \pm 16,0$; $p < 0,001$) e Global Health score EORTC QLQ-C30 ($40,7 \pm 12,5$ contro $67,6 \pm 14,8$; $p < 0,001$). A 2 mesi (T2), tutti i risultati hanno evidenziato differenze significative rispetto al basale ($p < 0,05$), inclusi i parametri di composizione corporea (FFM: $43,2 \pm 6,4$ vs $45,5 \pm 6,6$; $p < 0,001$; FM: $24,0 \pm 10,6$ vs $21,7 \pm 10,0$; $p < 0,001$). Ulteriori dettagli sono mostrati in **tabella I**. Inoltre, il punteggio GPE misurato a T1 era 2,20 e 2,40 rispettivamente per pazienti e fisioterapista.

Discussione

Sono stati proposti diversi programmi di esercizi per ridurre il BCF [17,32-36]. Tuttavia, la scelta dell'intervento più appropriato risulta ancora problematica nella pratica clinica. In questo studio, abbiamo valutato una coorte di pazienti affette da BCF sottoposte ad un protocollo riabilitativo di esercizio fisico composto da 10 min di riscaldamento, 40 min di esercizio aerobico e allenamento della forza e 10 min di defaticamento, due volte a settimana per 4 settimane. Nel loro insieme, è stata osservata una significativa diminuzione del BCF alla fine del programma ed è stata mantenuta alla valutazione al follow-up. Ad oggi, ci sono ancora poche prove sui meccanismi alla base della patogenesi del BCF. Storicamente, la perdita di mas-

sa muscolare, i disturbi del metabolismo e la riduzione della produzione di ATP sono stati visti come potenziali cause concomitanti [37]. Nel nostro studio, abbiamo notato un miglioramento significativo della FFM e una riduzione significativa della FM a un follow-up di 2 mesi ma non a T1, suggerendo che le modifiche della massa muscolare richiedono più tempo per manifestarsi rispetto al miglioramento relativamente rapido di tutti i risultati funzionali valutati. Questi risultati evidenziano che l'esercizio fisico potrebbe contrastare i principali meccanismi alla base del BCF e potrebbe essere considerato un'opzione di trattamento efficace e realizzabile. Questa nozione, tuttavia, va valutata in relazione alla piccola dimensione del campione indagato in questo studio. Un recente trial controllato randomizzato ha studiato gli effetti di uno specifico programma di allenamento per modulare l'infiammazione sistemica [38]. Dopo questo intervento, i livelli sierici di TNF- α , IL-6 e IL-10 erano significativamente più bassi nel gruppo di intervento, confermando le proprietà antinfiammatorie dell'esercizio fisico, già dimostrato precedentemente in diverse condizioni patologiche [39-42] e suggerendo un possibile meccanismo attraverso il quale potrebbe intervenire nel contrastare le manifestazioni cliniche della BCF. In relazione all'assenza di

Tabella I. Differenze tra le misure di outcome al baseline (T0), alla fine del trattamento riabilitativo di 4 settimane (T1) e al follow-up a distanza di 3 mesi dal baseline (T2).

	T0	T1	T0-T1 P value	T2	T0-T2 P value
BFI	$5,4 \pm 1,6$	$4,2 \pm 1,7$	0,004	$4,4 \pm 1,6$	0,004
FFM (kg)	$43,2 \pm 6,4$	$44,4 \pm 6,2$	0,231	$45,5 \pm 6,6$	<0,001
FM (kg)	$24,0 \pm 10,6$	$22,9 \pm 10,2$	0,297	$21,7 \pm 10,0$	<0,001
HGS (kg)	$20,1 \pm 5,8$	$22,5 \pm 5,2$	<0,001	$21,7 \pm 6,0$	0,012
SPPB	$9,3 \pm 2,0$	$11,3 \pm 1,2$	<0,001	$11,7 \pm 0,5$	<0,001
10MWT (m/s)	$1,5 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3$	<0,001	$1,9 \pm 0,3$	<0,001
6MWT (m)	$464,5 \pm 62,9$	$554,1 \pm 71,6$	<0,001	$567,1 \pm 82,7$	<0,001
EORTC QLQ-C30					
Functional score	$69,2 \pm 14,9$	$76,9 \pm 15,7$	<0,001	$75,0 \pm 17,1$	0,005
Symptoms score	$29,2 \pm 14,9$	$21,2 \pm 16,0$	<0,001	$21,9 \pm 18,5$	<0,001
Global Health score	$40,7 \pm 12,5$	$67,6 \pm 14,8$	<0,001	$65,2 \pm 20,0$	<0,001

Abbreviazioni: BFI: Brief Fatigue Inventory; FFM: fat free mass; FM: fat mass; HGS: hand grip strength test; SPPB: Short Physical Performance Battery; 10MWT: ten-minute walking test; 6MWT: six-minute walking test; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire.

eventi avversi nel nostro gruppo di studio, si può confermare l'eccellente profilo di sicurezza dell'esercizio fisico in questa popolazione di pazienti. Questo approccio si è dimostrato fattibile, considerando l'elevata aderenza al trattamento (nessun drop-out) e i punteggi GPE elevati confermano una elevata tolleranza al trattamento. Recentemente è stato ipotizzato che il sistema muscolare scheletrico abbia un ruolo chiave nella patogenesi della fatigue [43, 44]. Inoltre, ci sono molteplici esempi in letteratura su come il danno mitocondriale diretto possa indurre una disfunzione caratterizzata da un aumento dello stress ossidativo intracellulare e da un basso apporto energetico [8,45-48]. In questo contesto, l'esercizio fisico potrebbe agire sul rimodellamento mitocondriale, influenzando la plasticità intrinseca dei mitocondri attraverso differenti meccanismi e modulando la loro struttura [45,47,49-51]. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che l'esercizio fisico è in grado di migliorare la funzione e le dinamiche mitocondriali in pazienti fragili [51]. Allo stesso modo, un protocollo di esercizio contro resistenza potrebbe avere un ruolo chiave nella prevenzione della riduzione della massa muscolare agendo anche a livello mitocondriale. Tutti questi risultati, insieme alle nostre osservazioni preliminari, potrebbero suggerire che la terapia fisica potrebbe avere un impatto cruciale non solo nella gestione clinica e terapeutica del BCF, ma anche interferire direttamente nella sua patogenesi. Il nostro studio non è privo di limiti. In primo luogo, la dimensione relativamente piccola del campione potrebbe aver limitato l'impatto clinico delle nostre conclusioni. Va notato, tuttavia, che il nostro studio prospettico pilota fornisce per la prima volta in letteratura evidenze sulla possibile applicazione clinica di uno specifico trattamento costituito da esercizio fisico in questo contesto. Sono necessari ulteriori studi prospettici che valutino coorti più grandi per definire le implicazioni delle nostre osservazioni. In secondo luogo, non sono stati raccolti dati sulla densità minerale ossea, sul numero di cadute e sulle fratture da fragilità. In effetti, nel presente studio è stata reclutata un'alta

prevalenza (80,6%) di pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi, un noto fattore di rischio per osteoporosi [52]. Considerati gli effetti positivi dell'esercizio fisico sulla densità minerale ossea nelle donne in premenopausa e postmenopausa [53], il miglioramento di tutti i parametri funzionali che abbiamo osservato dopo un protocollo di 1 mese potrebbe costituire la base per la prevenzione delle cadute e di conseguenza per la riduzione del rischio di fratture da fragilità. Terzo, la mancanza di un gruppo di controllo limita la rilevanza traslazionale della nostra ipotesi. Tuttavia, questo studio dovrebbe essere considerato una prova di principio che gli interventi di riabilitazione possono essere sicuri ed efficaci in pazienti sopravvissute al tumore mammario. Infine, non abbiamo fornito alcun dato sui risultati a lungo termine perché tutti i pazienti arruolati in questo studio prospettico sono ancora seguiti dal nostro team multidisciplinare.

Conclusioni

In conclusione, i risultati di questo studio pilota forniscono prove preliminari sulla sicurezza, feasibility ed efficacia di un protocollo riabilitativo della durata di 1 mese nella riduzione della fatigue in donne con carcinoma mammario. Sembra inoltre utile nel migliorare la massa muscolare, la funzione muscoloscheletrica e la HRQoL. Pertanto, va sottolineata la necessità di definire interventi comprendenti esercizio terapeutico da proporre nella comune pratica clinica come trattamento riabilitativo di prima linea per ridurre la BCF.

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* (2019) 69:7-34. doi: 10.3322/caac.21551
2. O'Higgins CM, Brady B, O'Connor B, Walsh D, Reilly RB. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer.* (2018) 26:3353-64. doi: 10.1007/s00520-018-4318-7
3. Michelotti A, Invernizzi M, Lopez G, Lorenzini D, Nesa F, De Sire A, et al. Tackling the diversity of breast cancer related lymphedema: perspectives on diagnosis, risk assessment, and clinical management. *Breast.* (2019) 44:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2018.12.009

4. Triberti S, Savioni L, Sebri V, Pravettoni G. eHealth for improving quality of life in breast cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* (2019) 74:1-14. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.01.003
5. de Sire A, Losco L, Cisari C, Gennari A, Boldorini R, Fusco N, et al. Axillary web syndrome in women after breast cancer surgery referred to an Oncological Rehabilitation Unit: which are the main risk factors? A retrospective case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2020) 24:8028-35. doi: 10.26355/eurrev_202008_22486
6. Nardin S, Mora E, Varughese FM, D'Avanzo F, Vachanaram AR, Rossi V, et al. Breast cancer survivorship, quality of life, and late toxicities. *Front Oncol.* (2020) 10:864. doi: 10.3389/fonc.2020.00864
7. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation. *J Clin Oncol.* (2014) 32:1840-50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4495
8. Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X, et al. A narrative review of cancer-related fatigue (CRF) and its possible pathogenesis. *Cells.* (2019) 8:738. doi: 10.3390/cells8070738
9. Thong MSY, van Noorden CJF, Steindorf K, Arndt V. Cancer-related fatigue: causes and current treatment options. *Curr Treat Options Oncol.* (2020) 21:17. doi: 10.1007/s11864-020-0707-5
10. Gilliam LA, Moylan JS, Callahan LA, Sumandea MP, Reid MB. Doxorubicin causes diaphragm weakness in murine models of cancer chemotherapy. *Muscle Nerve.* (2011) 43:94-102. doi: 10.1002/mus.21809
11. Dirks-Naylor AJ, Tran NTK, Yang S, Mabololo R, Kouzi SA. The effects of acute doxorubicin treatment on proteome lysine acetylation status and apical caspases in skeletal muscle of fasted animals. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2013) 4:239-43. doi: 10.1007/s13539-013-0104-z
12. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015. *J Natl Compr Cancer Netw.* (2015) 13:1012-39. doi: 10.6004/jnccn.2015.0122
13. Joly F, Lange M, Dos Santos M, Vaz-Luis I, Di Meglio A. Long-term fatigue and cognitive disorders in breast cancer survivors. *Cancers.* (2019) 11:1896. doi: 10.3390/cancers11121896
14. Wirtz P, Baumann FT. Physical activity, exercise and breast cancer - what is the evidence for rehabilitation, aftercare, and survival? A review. *Breast Care.* (2018) 13:93-101. doi: 10.1159/000488717
15. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (2012) 11:CD006145. doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub3
16. Meneses-Echavez JF, Gonzalez-Jimenez E, Ramirez-Velez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* (2015) 15:77. doi: 10.1186/s12885-015-1069-4
17. Li T, Wei S, Shi Y, Pang S, Qin Q, Yin J, et al. The dose-response effect of physical activity on cancer mortality: findings

- from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med.* (2016) 50:339–45. doi: 10.1136/bjsports-2015-094927
18. Juvet LK, Thune I, Elvsaas IKO, Fors EA, Lundgren S, Bertheussen G, et al. The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: a meta-analysis. *Breast.* (2017) 33:166–77. doi: 10.1016/j.breast.2017.04.003
 19. Wang R, Nakshatri H. Systemic actions of breast cancer facilitate functional limitations. *Cancers.* (2020) 12:194. doi: 10.3390/cancers12010194
 20. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* (1999) 85:1186–96. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5 < 1186::AID-CNCR24 > 3.0.CO;2-N
 21. Toh C, Li M, Finlay V, Jackson T, Burrows S, Wood FM, et al. The brief fatigue inventory is reliable and valid for the burn patient cohort. *Burns.* (2015) 41:990–7. doi: 10.1016/j.burns.2014.11.014
 22. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition.* (2001) 17:248–53. doi: 10.1016/S0899-9007(00)00553-0
 23. American College of Sports Medicine, Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health (2014).
 24. Porto JM, Nakaishi APM, Cangussu-Oliveira LM, Freire Junior RC, Spilla SB, Abreu DCC. Relationship between grip strength and global muscle strength in community-dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr.* (2019) 82:273–8. doi: 10.1016/j.archger.2019.03.005
 25. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* (1994) 49:M85–94. doi: 10.1093/geronj/49.2.M85
 26. Treacy D, Hassett L. The short physical performance battery. *J Physiother.* (2018) 64:61. doi: 10.1016/j.jphys.2017.04.002
 27. Amatachaya S, Kwanmongkolthong M, Thongjumroon A, Boonpeew N, Amatachaya P, Saensook W, et al. Influence of timing protocols and distance covered on the outcomes of the 10-meter walk test. *Physiother Theory Pract.* (2019) 1–6. doi: 10.1080/09593985.2019.1570577
 28. Pera MC, Luigetti M, Pane M, Coratti G, Forcina N, Fanelli L, et al. 6MWT can identify type 3 SMA patients with neuromuscular junction dysfunction. *Neuromuscul Disord.* (2017) 27:879–82. doi: 10.1016/j.nmd.2017.07.007
 29. Kasper B. The EORTC QLQ-C30 summary score as a prognostic factor for survival of patients with cancer: a commentary. *Oncologist.* (2020) 25:e610–1. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0749
 30. Meisingset I, Stensdotter AK, Woodhouse A, Vasseljen O. Predictors for global perceived effect after physiotherapy in patients with neck pain: an observational study. *Physiotherapy.* (2018) 104:400–7. doi: 10.1016/j.physio.2017.01.007
 31. Invernizzi M, Corti C, Lopez G, Michelotti A, Despini L, Gambini D, et al. Lymphovascular invasion and extranodal tumour extension are risk indicators of breast cancer related lymphoedema: an observational retrospective study with long-term follow-up. *BMC Cancer.* (2018) 18:935. doi: 10.1186/s12885-018-4851-2
 32. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* (2005) 293:2479–86. doi: 10.1001/jama.293.20.2479
 33. 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. *Med Sci Sports Exerc.* (2010) 42:1409–26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
 34. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2011) 20:123–33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988
 35. Mangone M, Bernetti A, Agostini F, Paoloni M, De Cicco FA, Capobianco SV, et al. Changes in spine alignment and postural balance after breast cancer surgery: a rehabilitative point of view. *Biores Open Access.* (2019) 8:121–8. doi: 10.1089/biores.2018.0045
 36. Paolucci T, Bernetti A, Paoloni M, Capobianco SV, Bai AV, Lai C, et al. Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation. *Biores Open Access.* (2019) 8:101–10. doi: 10.1089/biores.2019.0011
 37. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer.* (2002) 10:389–98. doi: 10.1007/s005200100293
 38. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, Kalaghchi B, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* (2019) 145:2583–93. doi: 10.1007/s00432-019-02996-y
 39. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab.* (2013) 15 (Suppl. 3):51–60. doi: 10.1111/dom.12156
 40. Khosravi N, Stoner L, Farajivafa V, Hanson ED. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: a meta-analysis. *Brain Behav Immun.* (2019) 81:92–104. doi: 10.1016/j.bbi.2019.08.187
 41. de Sire A, de Sire R, Petito V, Masi L, Cisari C, Gasbarrini A, et al. Gut–joint axis: the role of physical exercise on gut microbiota modulation in older people with osteoarthritis. *Nutrients.* (2020) 12:574. doi: 10.3390/nu12020574
 42. Szymura J, Kubica J, Wiecek M, Pera J. The immunomodulatory effects of systematic exercise in older adults and people with Parkinson's Disease. *J Clin Med.* (2020) 9:184. doi: 10.3390/jcm9010184
 43. Invernizzi M, de Sire A, Carda S, Venetis K, Renò F, Cisari C, et al. Bone muscle crosstalk in spinal cord injuries: pathophysiology and implications for patients' quality of life. *Curr Osteoporos Rep.* (2020) 18:422–31. doi: 10.1007/s11914-020-00601-7
 44. Invernizzi M, de Sire A, Renò F, Cisari C, Runza L, Baricich A, et al. Spinal cord injury as a model of bone-muscle interactions: therapeutic implications from in vitro and in vivo studies. *Front Endocrinol.* (2020) 11:204. doi: 10.3389/fendo.2020.00204
 45. White JP, Puppa MJ, Sato S, Gao S, Price RL, Baynes JW, et al. IL-6 regulation on skeletal muscle mitochondrial remodeling during cancer cachexia in the Apc^{Min/+} mouse. *Skelet Muscle.* (2012) 2:14. doi: 10.1186/2044-5040-2-14
 46. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Muscle wasting in cancer: the role of mitochondria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* (2015) 18:221–5. doi: 10.1097/MCO.0000000000000164
 47. Invernizzi M, Rizzi M, Carda S, Cisari C, Molinari C, Reno F. Mini invasive skeletal muscle biopsy technique with a tri-axial end cut needle. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2015) 19:2446–51.
 48. Penna F, Ballaro R, Costelli P. The redox balance: a target for interventions against muscle wasting in cancer cachexia? *Antioxid Redox Signal.* (2020) 33:542–58. doi: 10.1089/ars.2020.8041
 49. Invernizzi M, Carda S, Cisari C. Possible synergism of physical exercise and ghrelin-agonists in patients with cachexia associated with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res.* (2014) 26:341–51. doi: 10.1007/s40520-013-0186-7
 50. Idorn M, Thor Straten P. Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? *Cancer Immunol Immunother.* (2017) 66:667–71. doi: 10.1007/s00262-017-1985-z
 51. Casuso RA, Huertas JR. The emerging role of skeletal muscle mitochondrial dynamics in exercise and ageing. *Ageing Res Rev.* (2020) 58:101025. doi: 10.1016/j.arr.2020.101025
 52. Grizzi G, Ghidini M, Botticelli A, Tomasello G, Ghidini A, Grossi F, et al. Strategies for increasing the effectiveness of aromatase inhibitors in locally advanced breast cancer: an evidence-based review on current options. *Cancer Manag Res Vol.* (2020) 12:675–86. doi: 10.2147/CMAR.S202965
 53. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* (2011) CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2