

Université de Montréal

Optimisation de l'évaluation de l'aptitude physique des survivants de leucémie lymphoblastique aiguë

par Jennifer Labonté

École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique
Université de Montréal
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Sciences de l'activité physique

© Jennifer Labonté, 2019

Résumé

Introduction : Le Test de Marche de 6 Minutes (6MWT) est le test le plus utilisé chez les patients atteints de cancer, évaluant la capacité fonctionnelle, tout en demeurant simple, sécuritaire et standardisé. Toutefois, aucune équation actuelle ne peut prédire la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max) chez les survivants de cancer. Ainsi, l'objectif principal est de valider une équation spécifique pour prédire le $\dot{V}O_2$ max à partir du 6MWT, alors que le second est de valider une équation spécifique pour prédire la distance de marche (6MWD) à partir du 6MWT.

Méthodes : Au total, 250 survivants d'au moins cinq ans de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) (n=80 femmes (48%); n=88 hommes (52%)) avec un âge moyen de 22 ans (22.2 ± 6.3) ont été recrutés. Parmi ceux-ci, 168 survivants ont réalisé un 6MWT ainsi qu'un test d'effort maximal sur ergocycle pour évaluer respectivement leur capacité fonctionnelle et leur fonction cardiorespiratoire. Une évaluation de leur pratique d'activités physiques a été réalisée par questionnaire. Les survivants ont ensuite été randomisés en deux groupes : le premier (n=118 (70%)) pour créer les équations et le deuxième groupe (n=50 (30%)) pour valider les équations créées. Des régressions linéaires multiples ont été réalisées pour prédire chacune des équations ($\dot{V}O_2$ max et 6MWD) à partir du 6MWT. Les variables incluses dans les équations comprenaient l'âge, le poids, la taille, la fréquence cardiaque à la fin du test (FCfin), la distance de marche effectuée (6MWD), le niveau de la pratique d'activités physiques (MVLPA), la perception d'effort (EPE) ainsi que la durée des traitements (DT). La méthode de Bland et Altman a été utilisée pour valider chacune des équations en déterminant les différences moyennes et en comparant nos équations avec des équations de références.

Résultats : Équation spécifique $\dot{V}O_2$ max (différence moyenne = $2.51 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) = $(-0,236 * \text{âge(années)}) - (0,094 * \text{poids(kg)}) - (0,120 * \text{FCfin(bpm)}) + (0,067 * \text{6MWD(mètres)}) + (0,065 * \text{MVLPA(min/jour)}) - (0,204 * \text{DT(années)}) + 25,145$; $R^2=0.61$.

Équation spécifique 6MWD (différence moyenne = 10.86 mètres) = (3,948 * taille(cm)) - (1,223 * poids(kg)) + (1,913 * FCfin(bpm)) - (6,863 * EPE(/10)) + (0,556 * MVLPA(min/jour)) - 242,241 ; R²=0.36.

Conclusion : Il s'agit de la première étude qui prédit le $\dot{V}O_2$ max et la 6MWD en utilisant des variables cliniques et spécifiques des survivants de LLA. Nos résultats permettent d'évaluer la capacité cardiorespiratoire des survivants de LLA et facilitera leur suivi.

Mots-clés : Leucémie Lymphoblastique Aiguë; Survivant Cancer Pédiatrique; Capacité Cardiorespiratoire; Test de Marche de 6 Minutes; Évaluation Exercice; Équation

Abstract

Introduction: In cancer patients, the 6-Minute Walking Test (6MWT) is the most widely used test because it can assess the functional capacity in patients, while remaining simple, safe and standardized. However, it is reported that the actual equations cannot accurately predict a valid $\dot{V}O_2$ peak value or a 6-minute walk distance (6MWD) in cancer survivors. Thus, the first aim is to validate a specific equation using the 6MWT to predict $\dot{V}O_{2peak}$, while the second is to validate a specific equation to predict walk distance during 6MWT.

Methods: A total of 250 childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) survivors were enrolled in this study, among which 168 participants aged 22 years on average (22.2 ± 6.3) (n=80 females (48%); n=88 males (52%)) underwent a cardiopulmonary exercise test (CPET) and a 6MWT to assess their functional capacity and their cardiorespiratory fitness. Additionally, participants completed a physical activity questionnaire. Participants were randomly divided in two groups to create (n=118 (70%)) and to validate (n=50 (30%)) the equations. Multiple linear regression analyses were used to determine a new prediction equation for $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD from 6MWT. The validity in between the measured and predicted $\dot{V}O_2$ peak and between the measured and predicted 6MWD was assessed using the Bland and Altman method.

Results: Specific $\dot{V}O_2$ peak equation (mean of bias= $2.51 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) = $(-0.236 \cdot \text{age}(\text{years})) - (0.094 \cdot \text{weight}(\text{kg})) - (0.120 \cdot \text{HR}_{end}(\text{bpm})) + (0.067 \cdot \text{6MWD}(\text{meters})) + (0.065 \cdot \text{MVLPA}(\text{min}/\text{day})) - (0.204 \cdot \text{DT}(\text{years})) + 25.145$.

Specific 6MWD equation (mean of bias= 10.86 meters) = $(3.948 \cdot \text{height}(\text{cm})) - (1.223 \cdot \text{weight}(\text{kg})) + (1.913 \cdot \text{HR}_{end}(\text{bpm})) - (6.863 \cdot \text{RPE}) + (0.556 \cdot \text{MVLPA}(\text{min}/\text{day})) - 242.241$

Conclusion: This is the first study that predicted $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD using clinical and specific variables related to the disease from a 6MWT in childhood ALL survivors. It refines an already available tool that will strengthen an objective evaluation of the patient.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia; Pediatric Cancer Survivorship; Cardiorespiratory Fitness; 6-Minute Walk Test; Exercise Testing; Equation

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements.....	x
Introduction	1
Recension des écrits	2
Épidémiologie du cancer	2
Définition.....	2
Dans le monde.....	2
Au Canada.....	3
Cancer pédiatrique.....	4
La leucémie.....	6
Les différents types de la leucémie	6
La leucémie lymphoblastique aigüe	7
Les causes	7
Les symptômes	8
Les traitements	9
Les différentes phases de traitements	9
Effets secondaires.....	10
Les cardiotoxicités.....	12
Activité physique chez les survivants de LLA	14
Pratique d'activité physique.....	14
Évaluation de l'aptitude physique.....	15
Consommation maximale d'oxygène	15
Distance de marche.....	17
Hypothèses.....	18

Méthodologie.....	19
Article.....	24
ABSTRACT.....	25
INTRODUCTION.....	26
METHODS.....	27
RESULTS.....	29
DISCUSSION.....	31
REFERENCES.....	36
Discussion.....	51
Validation des équations.....	51
Précision des équations.....	56
Applications cliniques.....	57
Critique.....	59
Conclusion.....	59

Liste des tableaux

Tableau I. Types de leucémies	7
-------------------------------------	---

Liste des figures

Figure 1. L'incidence et la mortalité des cancers les plus répandus dans le monde en 2018	3
Figure 2. L'incidence des cancers pédiatriques les plus fréquents au Canada en 2018	5
Figure 3. Différentes phases de traitements	10
Figure 4. Différents volets du Projet Pétale	22
Figure 5. Plan statistique	23
Figure 6. Bland et Altman des équations standard et spécifique créées pour estimer le VO₂max à partir du 6MWT en comparaison avec l'équation de référence	53
Figure 7. Bland et Altman des équations standard et spécifique créées pour estimer la distance de marche à partir du 6MWT en comparaison avec l'équation de référence	55

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucleique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPET : test d'effort cardiopulmonaire

DT : durée des traitements (années)

EPE : échelle de perception d'effort (/10)

FCfin : fréquence cardiaque à la fin du Test de Marche de 6 minutes (bpm)

IMC : indice de masse corporelle

LLA : leucémie lymphoblastique aiguë

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LMA : leucémie myéloïde aiguë

LMC : leucémie myéloïde chronique

MVLPA : niveau de la pratique d'activités physiques (min/jour)

SNC : système nerveux central

VO₂max : consommation maximale d'oxygène

6MWD : distance de marche au Test de Marche de 6 minutes

6MWT : Test de Marche de 6 minutes

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier mes collègues avec qui j'ai travaillé dans le cadre du Projet VIE au CHU Sainte-Justine. Avec leur collaboration, nous avons réussi à faire une place pour l'activité physique en oncologie pédiatrique, alors qu'aucun kinésiologue y travaillait. J'ai acquis une expérience qui me sera utile toute ma vie et les péripéties rencontrées me seront gravées à jamais dans ma mémoire. J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche, Daniel Curnier, qui grâce à lui, mon intérêt pour la recherche est né.

Parmi mes collègues, je remercie Élisabelle Gendron, ma complice, avec qui nous avons traversé notre maîtrise ensemble. Sans elle, je ne crois pas que j'aurais pu passer à travers ce long marathon. Déjà amies, notre lien s'est grandement enrichi. Ensuite, je n'aurais pas appris autant au courant de la maîtrise si ce n'était pas de Maxime Caru. Étudiant au doctorat, il a su me transmettre la rigueur, la persévérance et la confiance nécessaire pour poursuivre ce cheminement.

Ensuite, j'aimerais remercier mes parents, qui m'ont supporté dans mes études depuis mon tout jeune âge. Spécialement ma mère, qui a été témoin de mes montagnes russes de succès et d'échecs et qui m'a toujours encouragé à continuer.

Finalement, celui qui m'a épaulé tout au long de ce processus est très certainement mon conjoint, Joey Desbiens Léger, qui, malgré nos horaires chargés, m'a toujours encouragé à continuer et m'a grandement aidé dans la conciliation travail-études. Il a su me remonter dans mes moments difficiles et m'a fait voir ce travail comme un marathon. Il m'a aidé à comprendre que l'important est la constance, la persévérance et de ne jamais abandonner.

Introduction

Le cancer est l'une des maladies les plus répandue dans le monde. Chez les nord-américains, il s'agit de la plus grande cause de décès [1]. Au Canada, on estime que près de la moitié des habitants auront le cancer au cours de leur vie et qu'un quart des canadiens en décédera [2].

Le cancer pédiatrique représente environ 0,5% de tous les nouveaux cas de cancer au Canada [3]. La leucémie lymphoblastique aïgue (LLA) est le cancer pédiatrique le plus diagnostiqué (32%) [3]. Le taux de survie après 5 ans de la LLA a grandement augmenté avec les années et est maintenant rendu à 90% [4]. Toutefois, les conséquences ne sont pas moins nombreuses. Effectivement, plusieurs effets indésirables sont présents à long terme chez les survivants de cancer, dont les complications cardiaques induites par les traitements [5, 6]. C'est principalement pour cette raison que mon intérêt s'est tourné sur cette pathologie puisque le besoin est grandissant et que l'activité physique a été démontré efficace pour réduire plusieurs comorbidités chez les survivants de cancer [7, 8].

Plusieurs projets de recherche sont mis en place au Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine, à Montréal, pour faire avancer les connaissances auprès de plusieurs pathologies, afin d'améliorer la santé des enfants et adolescents. Le projet Pétale est une étude à 5 volets qui a été réalisée au CHU Ste-Justine, qui avait comme objectif de définir si des facteurs génétiques ou biologiques pouvait prédire le développement de certaines complications médicales chez les survivants d'au moins cinq ans de la LLA [9]. Il y avait un volet métabolique, neuropsychologique, osseux, qualité de vie et finalement, un volet cardiaque. À partir de l'utilisation des données du volet cardiaque, nous avons étudié les relations entre la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max) des survivants lors d'un test d'effort maximal et la distance de marche parcourue lors d'un test de marche. Ceci a pour but d'améliorer l'évaluation du déconditionnement des survivants de la LLA, pour ensuite optimiser le suivi d'entraînement des kinésioles avec cette population.

Recension des écrits

Épidémiologie du cancer

Définition

Dans le corps humain, plusieurs cellules se multiplient afin de garder un fonctionnement optimal de chacun des systèmes de l'organisme. Lorsque les nouvelles cellules formées sont anormales ou non fonctionnelles, il y a formation d'une tumeur. Cette tumeur peut être bénigne et ne représenter aucun danger pour l'organisme, ou dans le cas inverse, être maligne. Le cancer regroupe plus d'une centaines de maladies qui sont toutes caractérisées par la prolifération de cellules anormales, soit une ou plusieurs tumeurs malignes [10]. Cette maladie a un impact important partout dans le monde et plusieurs chercheurs s'y intéressent.

Dans le monde

Le cancer est la première ou deuxième cause de décès avant l'âge de 70 ans sur l'ensemble de la planète [1]. Il est considéré comme étant le principal obstacle à l'augmentation de l'espérance de vie au cours du 21^e siècle. Dans la dernière année seulement, plus de 18 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, causant plus de 9,5 millions de décès [1]. Lorsqu'on regarde l'ensemble de la planète, en moyenne, l'incidence et le nombre de décès de cette maladie augmente d'année en année, bien que certains pays constatent plutôt une baisse du taux de mortalité. Cette hausse moyenne peut être expliquée en partie par la croissance et le vieillissement de la population [1]. Certaines régions sur le globe sont plus touchées que d'autres par cette maladie. En effet, lorsqu'on divise les continents, on s'aperçoit que l'Asie représente près de la moitié de tous les nouveaux cas de cancer (48,4%) et plus de la moitié des décès causés par cette maladie (57,3%) avec un peu plus de 5,5 millions de décès dans la dernière année seulement [1]. L'Amérique se retrouve en 3^e place avec moins d'un quart de tous les diagnostics de cancer et moins de 15% de décès.

Les cancers les plus diagnostiqués chez les deux sexes et pour tous âges confondus regroupent le cancer du poumon, du sein, colorectal, de la prostate et de l'estomac, comme on peut le constater sur la Figure 1 [1]. À eux seuls, ils représentent près de la moitié de tous les types de cancer diagnostiqués. Le cancer du poumon demeure celui causant le plus de décès lorsqu'on considère l'ensemble de la population, mais est devancé par le cancer du sein chez la femme. En effet, son taux de mortalité (18,4%) est supérieur à son taux d'incidence (11,6%), alors qu'on constate l'inverse pour la majorité des cancers les plus fréquents (Figure 1). Tout comme le taux d'incidence des cinq cancers les plus diagnostiqués, lorsqu'on les regroupe, ils représentent près de la moitié de tous les décès causés par le cancer, tous types confondus.

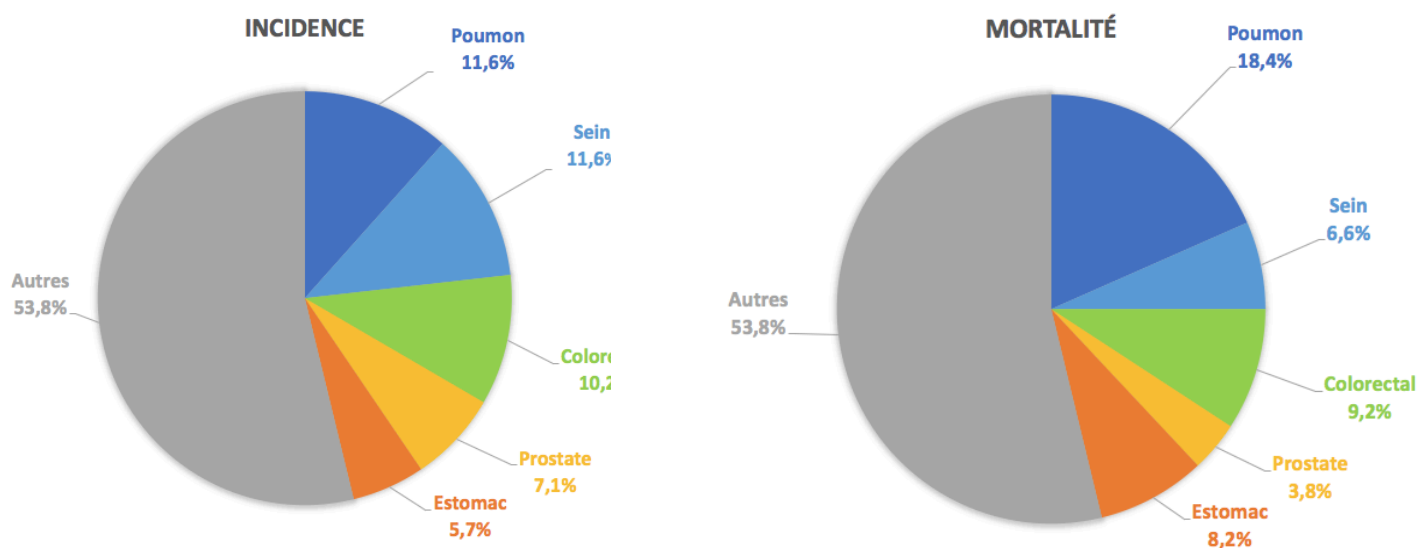


Figure 1. L'incidence et la mortalité des cancers les plus répandus dans le monde en 2018

Au Canada

Le cancer est la principale cause de décès au Canada, devançant les maladies du cœur, les accidents, les maladies cérébrovasculaires et les maladies chroniques des voies respiratoires, avec près de 80 000 décès en 2017 [11]. Chaque année, un peu plus de 200 000 nouveaux cas

de cancer sont diagnostiqués chez les canadiens [2]. Une hausse de nouveaux cas est notable chaque année depuis la fin des années 1980, qui peut être expliquée par la croissance de la population au Canada, ainsi que le vieillissement de celle-ci [1, 2]. Les experts estiment que près d'un canadien sur deux développera le cancer au cours de sa vie [2].

Les avancées scientifiques en médecine, qu'elles soient autant en prévention qu'en dépistage, ont permis d'avoir une augmentation du taux de survie avec les années. En effet, dépendamment du type de cancer, le taux de survie après 5 ans est autour de 60% [2]. Toutefois, l'écart est énorme entre les différents types de cancers, passant de 8% de survie pour le cancer du pancréas, à 98% pour celui de la glande thyroïde [2]. Malgré que le taux de mortalité tend à diminuer avec les années, près d'un canadien sur quatre décèdera d'un cancer, selon les prévisions [2]. Cette hausse semble s'attribuer au fait que l'augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer est plus élevée que la diminution du taux de mortalité.

Les cancers les plus diagnostiqués au Canada sont semblables aux cancers les plus répandus dans le monde, avec le cancer des poumons, du sein, du côlon et de la prostate. Les cancers propres à chaque sexe sont les plus fréquents au Canada, soit le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Toutefois, il s'agit du cancer des poumons qui occasionne le plus grand nombre de décès lorsqu'on considère l'ensemble de la population [1, 2].

Cancer pédiatrique

Au Canada, les diagnostics de cancer pédiatriques représentent environ 0,5% de tous les diagnostics de cancer, soit plus de 900 nouveaux cas, en moyenne, chaque année [3]. Bien que le nombre de nouveaux cas est beaucoup plus bas que chez l'adulte, ces enfants ont plusieurs effets secondaires qui perdurent tout au long de leur vie [5, 12], en plus d'exercer une pression émotionnelle et financière à leur famille [13]. Les cancers pédiatriques les plus diagnostiqués dans le monde ainsi qu'au Canada, présentés à la Figure 2, sont la leucémie, les tumeurs du

système nerveux central (SNC), ainsi que les lymphomes [3, 14]. Ensemble, ces cancers représentent près des deux tiers de tous les nouveaux cas de cancer chez les moins de 15 ans. Les diagnostics sont légèrement plus fréquents chez les garçons et sont deux fois plus fréquents chez les moins de 5 ans que chez les 5-14 ans [3].

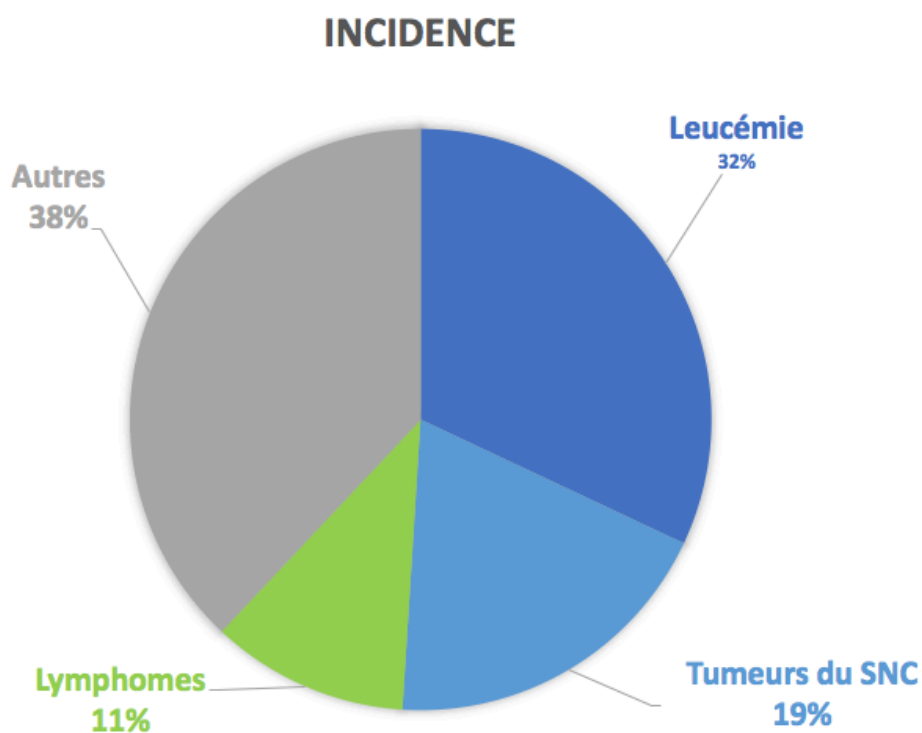


Figure 2. L'incidence des cancers pédiatriques les plus fréquents au Canada en 2018

De façon générale, les diagnostics de cancer chez les enfants sont donnés plus tard que chez les adultes. Ceci s'explique, entre autre, par le fait que les tumeurs chez les enfants ont tendance à croître plus rapidement et ce, de façon plus agressive, en plus d'avoir des symptômes qui sont non spécifiques et qui varient d'un cancer à l'autre [12]. De plus, les cancers pédiatriques sont classés différemment de chez l'adulte, avec 12 groupes de diagnostics et plusieurs sous-groupes pour avoir un meilleur raffinement [12]. En effet, le *International Classification of Childhood Cancer* a été créé pour différencier les cancers pédiatriques des cancers adultes [14].

Le cancer est la 2^e cause de décès chez les enfants canadiens, tout juste derrière les accidents [3]. Il s'agit donc de la principale cause de maladie mortelle. Toutefois, le taux de survie après 5 ans n'a cessé d'augmenter avec les années, grâce aux progrès importants des traitements contre le cancer [15]. En effet, le nombre de décès a diminué d'environ 2% chaque année depuis le début des années 90 [3]. Bien que la leucémie représente le tiers des nouveaux cas de cancer chez les enfants, le taux de survie après 5 ans a grimpé jusqu'à 90% dans les dernières années [4]. Il s'agit plutôt des tumeurs du système nerveux central (SNC) qui occasionne le plus grand nombre de décès, représentant le tiers de tous les décès causés par les cancers pédiatriques [3].

La leucémie

Les différents types de la leucémie

La leucémie fait partie des cancers du sang et d'affectations connexes [16]. Parmi ceux-ci, on y retrouve également le lymphome hodgkinien et non hodgkinien, le myélome, ainsi que d'autres cancer moins courants. La plupart de ces cancers proviennent d'une mutation acquise de l'ADN d'une cellule souche qui produit des cellules lymphatiques ou hématopoïétiques [16]. Ces cancers affectent donc le système sanguin de façon directe ou indirecte. En effet, il y a une prolifération de cellules anormales qui affectent le bon fonctionnement des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes du sang [3, 16].

Il existe plusieurs types de leucémie, classés selon le type de cellules sanguines affectées à partir desquelles elles se développent à leur rythme [3, 17]. Les 4 principaux types sont : la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie myéloïde aiguë (LMA), puis la leucémie myéloïde chronique (LMC), représentés au Tableau 1 ci-dessous [16]. Le terme « aiguë » désigne que ce type de cancer peut progresser plutôt rapidement, comparativement au terme « chronique », où la progression est beaucoup plus lente. La leucémie lymphoblastique (ou lymphoïde), qu'elle soit aiguë ou chronique, correspond au

cancer des cellules lymphocytes, qui font partie des globules blancs, entraînant une accumulation de ces cellules non fonctionnelles dans le sang ou la moelle osseuse. La leucémie myéloïde, quant à elle, correspond au cancer des cellules souches myéloïdes. Ces cellules souches ont la capacité de devenir des globules rouges, des granulocytes ou des plaquettes dans le sang. Il existe plusieurs sous-types de leucémie qui font varier les traitements pour contrer la maladie [16].

Tableau I. Types de leucémies

Cellules atteintes	Progression	
	Aiguë	Chronique
Lymphocytes	LLA	LLC
Myéloïdes	LMA	LMC

LLA, leucémie lymphoblastique aiguë; LMA, leucémie myéloïde aiguë; LLC, leucémie lymphoïde chronique; LMC, leucémie myéloïde chronique

La leucémie lymphoblastique aiguë

Comme mentionné précédemment, la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est caractérisée par une prédominance de lymphoblastes anormaux, précurseurs des lymphocytes, qui répondent de façon variable à la chimiothérapie [18]. Non seulement la LLA est le type de leucémie le plus courant chez les moins de 20 ans [16, 19], mais il s'agit également du cancer le plus courant parmi tous les types de cancer chez les enfants et adolescents [3]. Présente plus fréquemment chez les patients ayant de 3 à 5 ans [20, 21], les garçons sont légèrement plus touchés par la maladie que les filles [21].

Les causes

Plusieurs mutations génétiques sont responsables du développement de la LLA [21, 22]. Ces mutations débutent dans les cellules souches, où la prolifération de cellules anormales s'amorce. Pour la LLA, les mutations ont généralement lieu dans les lymphoblastes, cellules précurseurs des lymphocytes B ou de cellules T [21]. Il est plus fréquent que les cellules atteintes

soient les précurseurs des lymphocytes B, où le pronostic est généralement excellent [21]. Ces lymphocytes sont importants au bon fonctionnement du système immunitaire.

Ces mutations proviennent des translocations dans les chromosomes qui apparaissent rapidement et initient le changement des cellules affectées. Une translocation est une mutation génétique où il y a un échange de gènes entre des chromosomes qui ne proviennent pas de la même paire. Il existe deux classes de translocations. La première relocalise les oncogènes dans des régions qui régulent les gènes activement transcrits, ce qui change l'expression de la protéine de la cellule. La deuxième classe majeure, quant à elle, juxtapose deux gènes dans le but d'encoder une protéine qui a des fonctions différentes de sa protéine dérivée [21]. Plusieurs translocations différentes peuvent affecter une même cellule et peuvent même être observées quelques années avant l'apparition de symptômes [21, 23].

Les symptômes

Plusieurs symptômes peuvent mener à un éventuel diagnostic. Puisque la leucémie est un cancer du sang, les symptômes sont en lien avec le type de cellules sanguines affectées. Les trois types de cellules dans le sang sont : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Si ce sont les cellules myéloïdes qui sont anormales, soit les précurseurs des globules rouges ou des plaquettes, dans le cas des LMC ou LMA, les symptômes seront généralement en lien avec une anémie ou une mauvaise coagulation. Les patients auront donc une pâleur au visage, une grande fatigue, auront des saignements anormaux ou des ecchymoses causés par une thrombocytopenie [16, 21]. Lorsque ce sont les globules blancs qui sont anormaux, dans le cas des LLA ou LLC, il s'agit plutôt de l'immunité qui ne sera pas optimale. Alors, une infection quelconque risque d'être le symptôme qui mène au diagnostic. Précisément dans le cas des LLA, une douleur osseuse peut s'avérer être le seul symptôme [24]. Ainsi, le diagnostic est parfois retardé puisque aucune autre piste donne une indication d'une leucémie. Les médecins supposent alors d'autres causes aux douleurs osseuses, qui peuvent être nombreuses, et n'ont généralement pas le réflexe de vérifier s'il s'agit d'une leucémie. Les patients diagnostiqués de

la LLA avec une douleur à un os particulier ont généralement un niveau de leucocytes et lymphocytes bas ainsi qu'un niveau de plaquettes et d'hémoglobines à une valeur normale [24].

Les traitements

Plusieurs types de traitements existent pour contrer le cancer, soit la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie, la chirurgie, la greffe de cellules souches et plusieurs autres. Certains facteurs font varier le type de traitement à administrer au patient. Les options vont dépendre du type de cancer, de l'âge, du niveau de risque et de l'état de santé général du patient [16]. Les principales options de traitements contre la LLA comprennent la chimiothérapie, la greffe de cellules souches ou des traitements ciblés qui utilisent des médicaments qui vont se lier directement sur les protéines précises des cellules cancéreuses [16]. Dans certains cas, l'ajout de la radiothérapie, la chirurgie, la leucophérèse et les traitements à base d'anticorps vont être choisis pour compléter les traitements [16].

Les différentes phases de traitements

Il existe plusieurs phases de traitements, lesquels sont résumés à la Figure 3, qui varient en fréquence, intensité et durée. La première phase est celle de l'induction, qui consiste à administrer une combinaison d'agents chimiothérapeutiques pendant quatre à six semaines. Cette phase a pour but d'éliminer toutes les cellules cancéreuses dans le sang et la moelle osseuse. Pratiquement tous les patients survivent à cette phase [21]. Les agents chimiothérapeutiques sont nombreux et vont dépendre du niveau de risque de la LLA. Habituellement, on y administre de la vincristine, l'asparaginase, du dexaméthasone et des anthracyclines, comme la doxorubicine [21]. S'il y a une rechute à la première phase de traitements, une transplantation de cellules souches allogéniques est utilisée [4]. Ensuite, il s'agit de la phase de consolidation, qui est administrée de façon intensive lorsque le patient est en rémission suite à la phase d'induction. D'une durée variable, généralement entre quatre à huit

semaines, cette phase-ci a pour but d'éliminer toutes cellules cancéreuses qui pourraient rester dans le sang et la moelle osseuse après la phase précédente. Les médicaments administrés sont différents de ceux reçus par le patient en phase d'induction et varient également selon le niveau de risque du patient [25]. La dernière phase de traitement, celle de continuation ou d'entretien, consiste à maintenir la rémission. Elle a une durée très variable qui dépend de l'intensité des deux phases précédentes. Habituellement, cette phase est d'une durée de deux à trois ans, où on y administre des médicaments oraux à tous les jours ou aux semaines [21]. Bien que cette dernière phase soit moins intense pour les patients, elle est toute aussi importante pour prévenir les rechutes. Ce sont ces différentes phases qui ont permis d'augmenter le taux de survie après 5 ans, dû aux avancées des connaissances quant aux doses à administrer ainsi que le moment d'administration [4, 21].

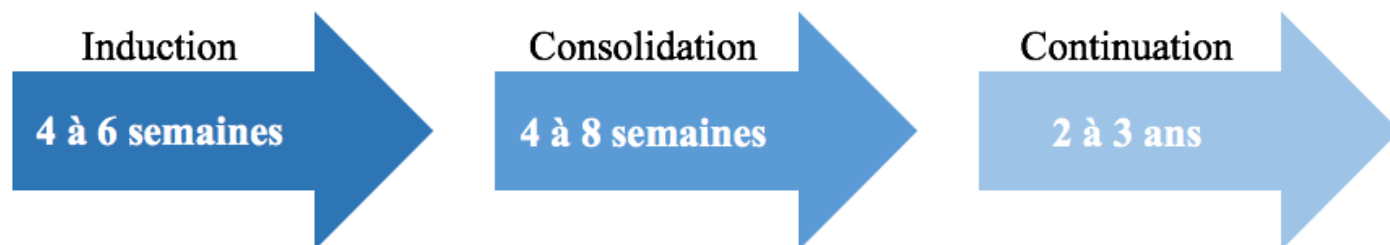


Figure 3. Différentes phases de traitements

Effets secondaires

Bien que les traitements contre le cancer soient de plus en plus efficaces, ils ne sont pas sans conséquences. En effet, étant donné que les traitements ne ciblent pas uniquement les cellules anormales, certains systèmes et organes de l'organisme se retrouvent affectés [26]. L'espérance de vie d'un survivant de LLA tourne autour de 60 à 80 ans post-diagnostic [21]. Toutefois, les effets indésirables induits par les toxicités des traitements sont présents à court, moyen et long terme, voire plusieurs années après la fin des traitements [5]. En effet, les survivants de leucémies sont plus souvent hospitalisés, comparativement à la population

générale, pour plusieurs symptômes ou maladies diverses [27]. De plus, les survivants qui ont reçu une transplantation de cellules souches ont généralement encore plus de comorbidités que ceux qui n'en ont pas reçu [27]. Bien que la médecine a grandement évolué, permettant un meilleur taux de survie chez les enfants et adolescents survivants de la LLA, ceux-ci passent la majorité de leur vie avec des complications médicales nombreuses et diverses.

D'abord, les survivants de LLA ont généralement un indice de masse corporel (IMC) plus élevé en plus d'avoir une dépense énergétique quotidienne plus faible que la population générale [28]. Cette diminution de dépense énergétique serait associée à l'obésité et à une faible participation à l'activité physique [28]. Non seulement les survivants sont à risque d'obésité, mais également à risque de résistance à l'insuline et d'accumulation d'adiposité près des viscères [29, 30]. En effet, ils sont plus enclins à développer des troubles métaboliques à la suite de leurs traitements.

Une plus grande fatigue est également rapportée chez les survivants, même plusieurs années après les traitements [31]. Cette fatigue résulterait d'un sommeil difficile, représenté par plusieurs éveils pendant la nuit, des durées de sommeil anormales et la présence de siestes pendant la journée [32]. Puisque les fonctions neurocognitives sont vulnérables à la fatigue et au manque de sommeil, celles-ci sont également affectées [32].

Les fonctions neurocognitives ne sont pas les seules fonctions du système nerveux qui peuvent être endommagées. En effet, puisque le système nerveux achemine les influx nerveux dans tout l'organisme, lorsque la chimiothérapie atteint ce système, le patient peut également développer ce qu'on appelle des neuropathies. Ces neuropathies sont plus fréquentes en périphérie, affectant ainsi les membres distaux [33]. On remarque alors une diminution de la force et de la masse musculaire ainsi qu'une diminution de l'amplitude de mouvements dans plusieurs articulations par rapport à une population saine [33-37]. Puisque les membres distaux sont les plus affectés, comme les poignets et les chevilles, les survivants font généralement difficilement une dorsiflexion de la cheville, affectant même leur démarche [33, 36-38]. Les troubles neuromusculaires peuvent apparaître dès le début des traitements, mais sont présents encore

plusieurs années après ceux-ci. En effet, les survivants de cancer pédiatrique, à l'âge adulte, ont des troubles neuromusculaires et une diminution de la performance physique qu'on ne voit que chez les aînés n'ayant jamais eu le cancer [36].

De plus, près du tiers des survivants de la LLA développent des problèmes osseux, représentés par une diminution de la densité osseuse, regroupant l'ostéopénie et l'ostéoporose [39]. Puisque le squelette est en pleine croissance à l'enfance et l'adolescence, il devient vulnérable aux traitements qui sont ostéotoxiques [40]. De plus, les hormones de croissance sont également affectées par les traitements, ce qui contribue à une croissance globale non optimale chez les enfants et adolescents [41]. Pendant les traitements, les enfants et adolescents sont également à risque d'ostéonécroses, c'est-à-dire qu'ils peuvent avoir une ou plusieurs nécroses dans leurs os ou segments d'os [21, 42]. Les adolescents sont plus à risque d'ostéonécroses que les enfants et les filles sont plus susceptibles d'en souffrir que les garçons [21, 43]. Plus souvent situé dans les articulations majeures, comme les genoux, les hanches et les chevilles [21, 42], avoir des ostéonécroses affecte le reste de la vie du patient, notamment lors de ses activités physiques mais également dans l'ensemble de ses capacités fonctionnelles qui comprend les déplacements.

Les traitements que subissent ces patients peuvent également causer des toxicités pulmonaires, variant de complications à court terme jusqu'à tout au long de leur vie [44]. L'exposition à la radiothérapie, aux chirurgies thoraciques et aux agents alkylants augmenterait le risque de développer des troubles pulmonaires à long terme [44]. Les poumons ne sont pas les seuls organes vitaux à être affectés par les traitements contre le cancer. En effet, le cœur est aussi atteint par les toxicités.

Les cardiotoxicités

Les cardiotoxicités sont les effets indésirables les plus importants chez les survivants de LLA [45]. Puisque le système cardiovasculaire est constitué de nombreuses cellules dont la capacité de régénérescence est limitée, cela a comme conséquence d'augmenter la sensibilité

aux effets néfastes à long terme de la chimiothérapie [26]. Les agents chimiothérapeutiques endommagent autant le cœur lui-même que la périphérie du système cardiovasculaire, soit les vaisseaux sanguins. Les anthracyclines sont fréquemment utilisées pour contrer la LLA et causent des effets à court et long terme. En effet, ces agents chimiothérapeutiques sont reconnus pour augmenter le risque de cardiotoxicités chez les survivants de cancer pédiatrique [26]. La doxorubicine est l'anthracycline la plus utilisée et malgré qu'elle soit reconnue efficace, elle demeure celle qui cause le plus de cardiotoxicités chez les survivants [46-49]. La radiothérapie peut également augmenter le risque de complications cardiaques en augmentant l'inflammation, surtout lorsqu'elle est administrée dans la région du cœur [26].

Les effets cardiotoxiques peuvent être aigu, subaigu ou chronique [45, 46] et varient grandement d'un individu à l'autre [26]. Les effets néfastes aigus ou subaigus surviennent quelques semaines après les traitements et comprennent généralement les arythmies, les repolarisations ventriculaires anormales, les changements dans les intervalles QT des électrocardiogrammes, qui correspondent aux contractions cardiaques (systoles), ainsi que les arrêts cardiaques [26, 45, 46, 48]. Les anthracyclines peuvent également causer des ischémies dans le myocarde [26]. Certains patients ont même des dommages cardiaques permanents, lorsque les doses cumulées des agents chimiothérapeutiques cardiotoxiques sont élevées, mais la majorité s'en remettent, pour le moins temporairement [26]. Les effets cardiotoxiques chroniques progressent après les traitements et comprennent en majeure partie les dysfonctions du ventricule gauche du cœur, surtout au niveau de la diastole, ainsi que les arrêts cardiaques, qui peuvent mener jusqu'au décès [26, 45].

L'hypertension artérielle est la complication la plus rapportée chez les survivants [26, 45, 46, 48]. À long terme, l'hypertension peut mener à l'arrêt cardiaque et les symptômes peuvent apparaître plusieurs années après la fin des traitements [48]. La radiothérapie semblerait également avoir un impact sur les vaisseaux sanguins en augmentant l'athérosclérose dans certaines artères, puisqu'elle augmente l'inflammation dans celles-ci [26]. En effet, les survivants ont une moins bonne fonction endothéliale dans l'ensemble de leurs vaisseaux [26,

50]. Certains médicaments peuvent limiter cette hypertension, mais ceux-ci ont tendance à créer une hypertrophie cardiaque et de l'insuffisance cardiaque [45].

Il semblerait que les problèmes cardiaques induits par les traitements contre le cancer diffèrent de ceux présents chez des patients cardiaques. La présence de cancer peut donc limiter les options de traitements des comorbidités cardiaques, réduisant ainsi la capacité à limiter ces effets [46].

On constate donc que le système cardiovasculaire est affecté autant dans la région cardiaque, en mettant le cœur à risque d'insuffisance, d'arrêt cardiaque et d'arythmies, que dans la périphérie du corps via les vaisseaux sanguins. Puisque le cœur et ses vaisseaux ont un rôle majeur dans le fonctionnement des cellules de l'organisme en transportant l'oxygène, avoir ces complications affecte le corps en entier. Il est donc primordial que cette population augmente sa pratique d'activités physiques et qu'elle soit encadrée par des kinésologues afin que cette pratique soit sécuritaire, fonctionnelle et optimale. En effet, puisque les survivants de la LLA ont plusieurs complications, ils ne peuvent nécessairement exécuter les mêmes activités que la population générale à la suite de leurs traitements, sans encadrement ou supervision.

Activité physique chez les survivants de LLA

Pratique d'activité physique

Les effets indésirables que rencontrent les patients affectent leur pratique d'activités physiques. En effet, puisque le système cardiovasculaire est affecté, les survivants sont déconditionnés par rapport aux autres enfants, adolescents ou adultes de leur âge [51, 52]. De plus, en considérant que plusieurs autres effets secondaires sont présents, comme une faible densité osseuse, une faible capacité cardiorespiratoire, une force musculaire moindre et bien d'autres mentionnés précédemment, plusieurs survivants réduisent ou abandonnent la pratique

d'activités physiques. Ainsi, leurs comportements sédentaires causent encore plus de comorbidités [51, 53, 54].

Par ailleurs, il a été démontré que l'activité physique limite les effets indésirables chez les survivants de la LLA [55]. Les évidences montrent même qu'il est faisable et sécuritaire de faire bouger les enfants et adolescents, et ce, même pendant leurs traitements [34, 56]. En effet, l'activité physique améliore les fonctions endothéliales chez les survivants de la LLA, améliorant ainsi la capacité cardiorespiratoire [50, 57]. Elle améliore également la santé osseuse en augmentant sa densité, réduisant ainsi le risque de fractures [40]. Puisque le squelette est en pleine croissance à l'enfance et l'adolescence et qu'il est vulnérable aux traitements, il est conseillé d'optimiser la nutrition et la pratique d'exercices sous surveillance pour avoir une meilleure santé osseuse chez les adultes survivants de cancer pédiatrique [40]. Un consensus est cependant requis pour la prescription, l'intensité et la sécurité des exercices [34].

Évaluation de l'aptitude physique

Consommation maximale d'oxygène

La consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2 \text{ max}$) est le volume maximal d'oxygène que l'organisme peut consommer par unité de temps lors d'un exercice aérobic à intensité maximale. Le $\dot{V}O_2 \text{ max}$ est reconnu comme étant le « gold standard » en physiologie de l'exercice pour l'évaluation de la capacité cardiorespiratoire [58]. Il reflète la santé cardiorespiratoire et l'endurance à l'exercice aérobic d'un individu. Pour un même niveau d'activité physique rapporté, les survivants de cancer ont un $\dot{V}O_2 \text{ max}$ plus bas que leurs pairs [51]. Pour mesurer l'ampleur de ce déconditionnement chez les survivants de la LLA, il est important de pouvoir évaluer ce $\dot{V}O_2 \text{ max}$ afin de connaître la capacité cardiorespiratoire de cette population.

Les survivants de la LLA diagnostiqués à l'enfance et l'adolescence ont généralement un $\dot{V}O_2$ max d'environ 10% plus faible qu'une population saine du même âge [41, 51, 59]. Puisque les traitements affectent le système cardiovasculaire et donc, l'apport en oxygène aux muscles, ceci affecterait principalement le $\dot{V}O_2$ max, rendant la consommation d'oxygène des muscles difficile [59]. En effet, plus la masse musculaire est basse, plus il est difficile de consommer l'oxygène nécessaire à l'exercice. Les effets délétères sur les poumons affectent également la capacité cardiorespiratoire et donc, la capacité à l'exercice [59]. De plus, la sédentarité et le fait d'avoir été alité sur une longue période de temps cause une importante atrophie musculaire, ce qui correspond à une consommation d'oxygène encore plus faible, nuisant à la performance [59]. En plus d'avoir ces atteintes importantes, les survivants de la LLA ont des prédispositions génétiques liées à leur trainabilité qui font que leur condition cardiorespiratoire soit plus faible que leurs pairs [60]. Cette association serait encore plus marquée chez les femmes survivantes de la LLA [60].

Le test d'effort cardiopulmonaire avec échanges gazeux (CPET) est le seul test direct qui peut mesurer directement le $\dot{V}O_2$ max. En effet, puisqu'il mesure directement les échanges gazeux, la mesure en oxygène et en gaz carbonique est précise. Il s'agit donc du meilleur moyen de mesurer avec précision la condition cardiorespiratoire d'un individu. Le CPET est un test maximal à incrémentation, qui augmente graduellement jusqu'à ce que le participant arrête l'exécution, lorsqu'il considère avoir atteint son maximum d'effort après 8 à 12 minutes [61]. Il peut être administré sur ergocycle ou sur tapis roulant. Puisqu'il s'agit d'un test maximal, il est généralement inconfortable pour les survivants de cancer de passer ce test, comparativement à des tests indirects sous-maximaux [58, 62]. Sur le terrain, il est donc moins envisageable de pouvoir administrer le CPET pour une population symptomatique comme les survivants de cancer. Puisqu'il est toutefois important d'évaluer la condition cardiorespiratoire des survivants afin de prévenir et gérer plusieurs comorbidités, d'autres tests sont priorisés par les cliniciens. En effet, il s'agit d'une alternative de plus en plus utilisée d'administrer un test indirect sous-maximal pour permettre à un plus grand nombre de patients d'être évalués.

Distance de marche

La distance de marche est souvent utilisée pour estimer la condition cardiorespiratoire des patients. De courte durée, les tests de marche ne requièrent généralement pas ou très peu de matériel et d'espace. Ils sont donc peu coûteux et peuvent être administrés par tous les cliniciens, peu importe leur formation, contrairement au CPET. Il existe plusieurs tests de marche sur un temps précis, allant de 2 minutes à 12 minutes [56, 58, 63]. Le Test de Marche de 6 Minutes (6MWT) est validé et corrélé avec le $\dot{V}O_2$ max des patients atteints de cancer, y compris les cancers pédiatriques, tout comme pour les patients avec des cardiomyopathies et maladies pulmonaires [64]. Ce test est le plus utilisé pour des populations symptomatiques afin de mesurer la capacité fonctionnelle des patients, tout en étant simple à administrer, standardisé, peu coûteux, sécuritaire et bien toléré par ceux-ci [58, 62, 65]. Le 6MWT consiste à effectuer la plus longue distance de marche en six minutes. Le patient peut donc prendre le rythme qu'il veut, bien qu'il soit encouragé à effectuer la plus longue distance possible.

Puisque le 6MWT demeurent une façon indirecte d'estimer le $\dot{V}O_2$ max, des équations sont requises pour en estimer sa valeur. Plusieurs équations sont déjà existantes dans la littérature. Ces équations utilisent généralement des variables comme le poids, la taille, le sexe et l'âge du patient en question [66, 67]. Malheureusement, ces équations ne peuvent pas prédire le $\dot{V}O_2$ max des survivants de cancer [68]. En effet, puisque les équations existantes ont été créées à partir de populations cardiaques ou autres maladies, celles-ci ne sont pas spécifiques pour notre population. De plus, elles ne précisent parfois pas leur plan statistique en détails et ne sont pas validées. Il y a donc un besoin important pour créer une équation pour estimer la valeur de $\dot{V}O_2$ max pour notre population et la valider afin qu'on puisse évaluer les survivants de LLA.

Avec la bonne équation, le 6MWT pourrait nous donner une estimation valide de $\dot{V}O_2$ max des survivants de la LLA. Toutefois, puisque l'interprétation du $\dot{V}O_2$ max n'est pas familière avec tous les professionnels de la santé, certains pourraient trouver difficile d'interpréter les résultats obtenus par l'équation. Avoir une équation qui permettrait de calculer la distance de marche prédite du patient permettrait au personnel médical de concrètement voir si le patient a atteint

ou non sa valeur prédite après avoir effectué le 6MWT. Ainsi, l'évaluation du déconditionnement pourrait être administré par plusieurs professionnels et donc permettre à un plus grand nombre de survivants de cancer d'être évalués. Cela permettrait de voir l'ampleur du déconditionnement de ces derniers et, par la suite, assurer un meilleur suivi.

Hypothèses

Puisque les survivants de la LLA ont plusieurs comorbidités à long terme, incluant une diminution de leur capacité cardiorespiratoire, l'évaluation de leur déconditionnement est nécessaire pour assurer leur suivi. Bien que le test d'effort maximal pour mesurer le $\dot{V}O_2$ max soit la seule méthode directe de mesurer celui-ci, l'évaluation par le 6MWT permettrait à un plus grand nombre de survivants de la LLA d'être évalué. En effet, puisqu'il nécessite moins de matériel, il est moins coûteux à administrer, tout en étant simple à réaliser et sécuritaire. Puisque les équations actuelles ne permettent pas d'estimer ces valeurs pour cette population [68], l'objectif principal est de créer et valider une équation spécifique pour estimer le $\dot{V}O_2$ max à partir du 6MWT pour les survivants de la LLA. En effet, ajouter des variables telles que la durée des traitements, la dose de doxorubicine, le temps depuis la fin des traitements, la présence ou non de radiothérapie, etc., aura certainement un impact sur la précision de la valeur de $\dot{V}O_2$ max. En effet, ces variables ont toutes une influence directe ou indirecte sur la capacité cardiorespiratoire des survivants. Dans le même ordre d'idées, créer et valider une équation spécifique pour estimer la distance de marche du 6MWT pour cette population permettra aux cliniciens de concrètement voir s'ils atteignent ou non leur distance de marche prédite.

Méthodologie

Les participants inclus dans l'étude ont été recrutés dans le cadre du Projet Pétale : une étude à 5 volets qui avait comme objectif de définir si des facteurs génétiques ou biologiques pouvait prédire le développement de certaines complications médicales chez les survivants d'au moins cinq ans de LLA [9]. L'étude Pétale a inclus 250 survivants de la LLA, diagnostiqués entre 1987 et 2010 et ayant été traités au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine à Montréal.

Pour le volet cardiaque, les participants devaient effectuer le CPET ainsi que le 6MWT. Le 6MWT a été réalisé dans une allée de 30 mètres, où le participant devait faire le plus d'allers-retour possibles en six minutes. Ils ont été monitorés pendant le 6MWT pour avoir les valeurs de la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la saturation en oxygène de chacun. La perception d'effort à la fin du test a aussi été documentée. Pour prédire la valeur de $\dot{V}O_2$ max, l'équation de Ross a été utilisée [67]. Dans le même sens, pour prédire la distance de marche, l'équation de Enright et Sherrill a été utilisée [69]. Ces équations serviront de références pour comparer celles-ci avec les équations créées. Elles ont été citées à plusieurs reprises dans la littérature, mais ne sont pas valides pour notre population cible [68]. Le CPET a été effectué sur ergocycle pour des raisons de sécurité. Le test a débuté avec une puissance de 25 watts et l'incrémentait de 25 à 50 watts chaque deux minutes, dépendamment du sexe et de la taille des sujets. Les participants ont été monitorés durant le test avec un électrocardiogramme, la pression artérielle et les échanges gazeux étaient également mesurés. Les participants ont rempli un questionnaire pour calculer le total d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par semaine sur les trois mois précédents. Toutes les activités qui égalaient ou dépassaient une intensité de 3 METS étaient considérées d'intensité modérée à vigoureuse. Cette mesure (MET) est l'équivalent métabolique qui permet de mesurer l'intensité d'une activité physique ou autre, y compris les activités sédentaires. Ainsi, l'échelle des équivalents métaboliques (METS) commence à une valeur de 1 MET, qui correspond au sommeil

(métabolisme de base), et augmente jusqu'aux activités les plus intenses, comme la course à grande vitesse, par exemple, qui peut égaler autour de 20 METS. Le seuil de 3 METS est souvent utilisé pour déterminer les activités physiques où l'intensité est supérieure à une intensité légère [70].

Pour la création des équations, une analyse statistique a été effectuée sur le logiciel SPSS. Un plan statistique rigoureux est détaillé à la Figure 5. Un total de 168 participants a été inclus dans les analyses, qui représente le nombre de participants qui ont effectué le CPET ainsi que le 6MWT. Ils ont ensuite été randomisés en deux groupes, soit le premier pour la création des équations standard et spécifique (n=119 (70%)) et le second pour les valider (n=50 (30%)). L'équation standard correspond à celle qui inclut des variables cliniques de base du patient, comme : l'âge, le poids, la taille et plusieurs autres. Cette équation a pour but de voir si avec des variables standards comme celles-ci on obtiendrait une équation plus précise que les équations existantes dans la littérature qui utilisent les mêmes variables. L'équation spécifique, quant à elle, est la version raffinée de l'équation standard. En effet, elle comprend les mêmes variables que l'équation standard, mais comprend également des variables spécifiques au contexte de la maladie, soit dans notre cas, la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Deux régressions linéaires multiples ont été utilisées pour déterminer les nouvelles équations standard et spécifique qui prédisent le $\dot{V}O_2$ max. Les variables incluses dans le modèle pour l'équation standard étaient : l'âge, le poids, la taille, la fréquence cardiaque de repos, la fréquence cardiaque à la fin du 6MWT, la perception d'effort, la quantité d'activité physique provenant du questionnaire et finalement, la distance de marche. Ensuite, des variables spécifiques au contexte de la pathologie ont été ajoutées au modèle. L'âge au diagnostic a été inclus dans notre modèle puisque dépendamment de l'âge du patient, comme mentionné plus haut, il peut nous indiquer le niveau de risque quant à l'impact sur la croissance du patient lors des traitements et ainsi affecter sa pratique d'activités physiques. La durée des traitements est également importante puisqu'elle renseigne sur la quantité de traitements reçus. Dans le même ordre d'idée, le temps depuis la fin des traitements et le temps depuis le diagnostic peuvent nous renseigner sur la longévité de la rémission ou des traitements. Puisque certains agents chimiothérapeutiques augmentent le risque de cardiotoxicités, la dose cumulée de vincristine, la présence ou non de radiothérapie et

le niveau de risque du pronostic (classé selon la dose cumulée de doxorubicine) sont inclus dans notre modèle.

Par élimination descendante, les régressions linéaires ont été complétées. Cette élimination consiste à ajouter une variable à la fois, tout en effectuant la régression linéaire pour voir si la variable ajoutée est significative ou non. Parfois, en ajoutant une variable quelconque, plusieurs autres variables deviennent non significatives et affectent ainsi notre modèle. Dans un tel cas, la dernière variable est enlevée. Ce processus rigoureux nous permet d'ajouter les variables pertinentes qui assurent une équation précise et significative.

La validation des équations a été effectuée par la méthode de Bland et Altman. Cette méthode permet de comparer deux mesures quantitatives [71]. Elle utilise la différence entre les deux mesures pour former un nuage de points. Pour que les deux méthodes soient comparables, plus de 95% des points doivent se retrouver entre deux déviations standard de leur différence moyenne. De plus, la différence moyenne doit se situer le plus près possible de la valeur zéro. Ceci indiquerait que pour chacune des valeurs calculées, l'écart entre celles-ci et la valeur mesurée est pratiquement nulle. Dans notre cas, on compare la valeur de $\dot{V}O_2$ max mesurée à l'aide du CPET avec la valeur de $\dot{V}O_2$ max calculée à partir de nos équations standard, spécifique et celle de référence.

Les mêmes étapes ont été réalisées pour créer les équations standard et spécifique pour prédire la distance de marche (6MWD). Alors, avec les mêmes groupes randomisés, deux régressions linéaires multiples ont été réalisées pour créer les nouvelles équations. Les variables incluses dans le modèle pour l'équation standard étaient les mêmes que celles incluses dans les équations qui prédisent le $\dot{V}O_2$ max. L'élimination descendante a aussi été réalisée pour conserver uniquement les variables significatives dans notre modèle. Par la suite, la validation par la méthode de Bland et Altman a également été utilisée.

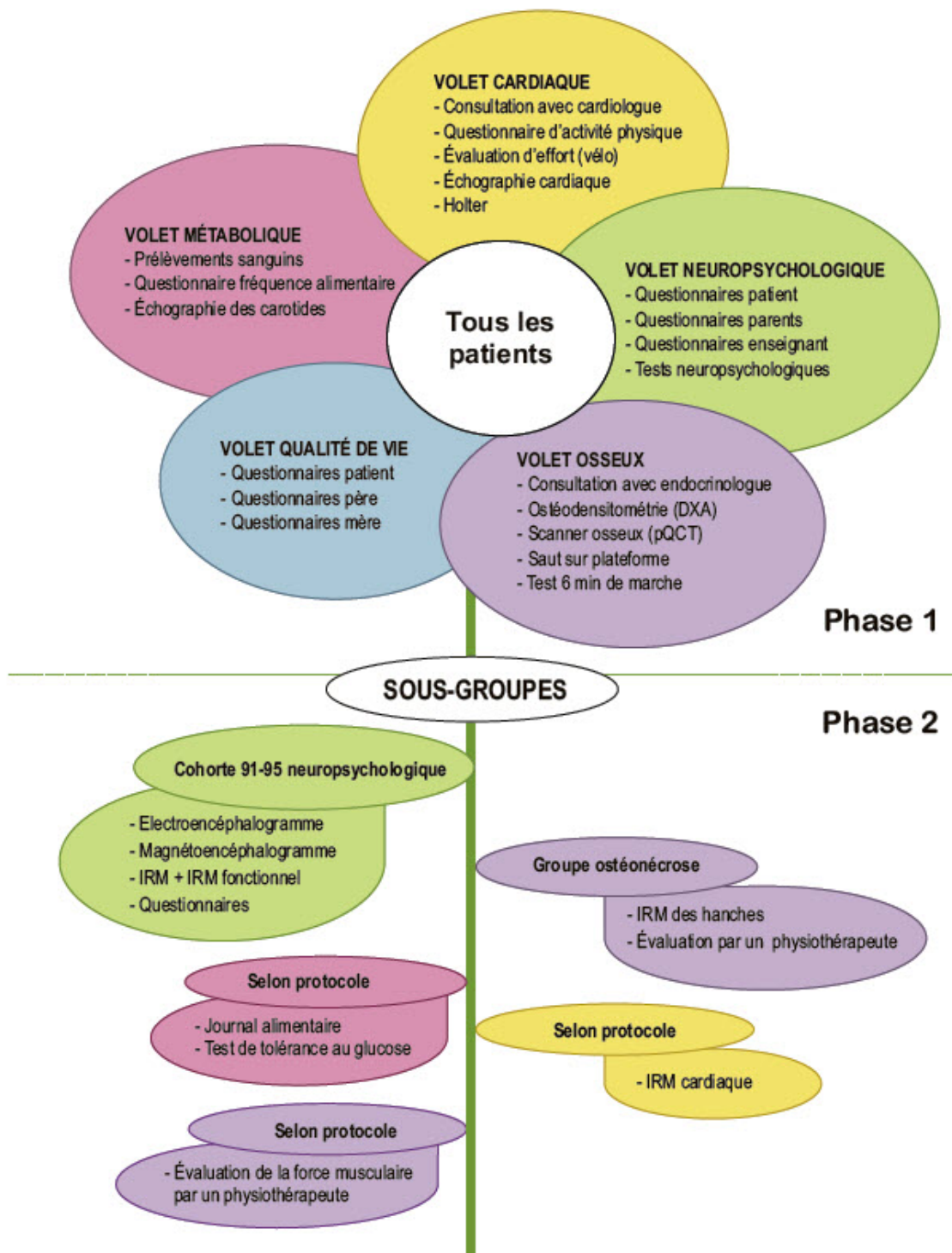


Figure 4. Différents volets du Projet Pétale

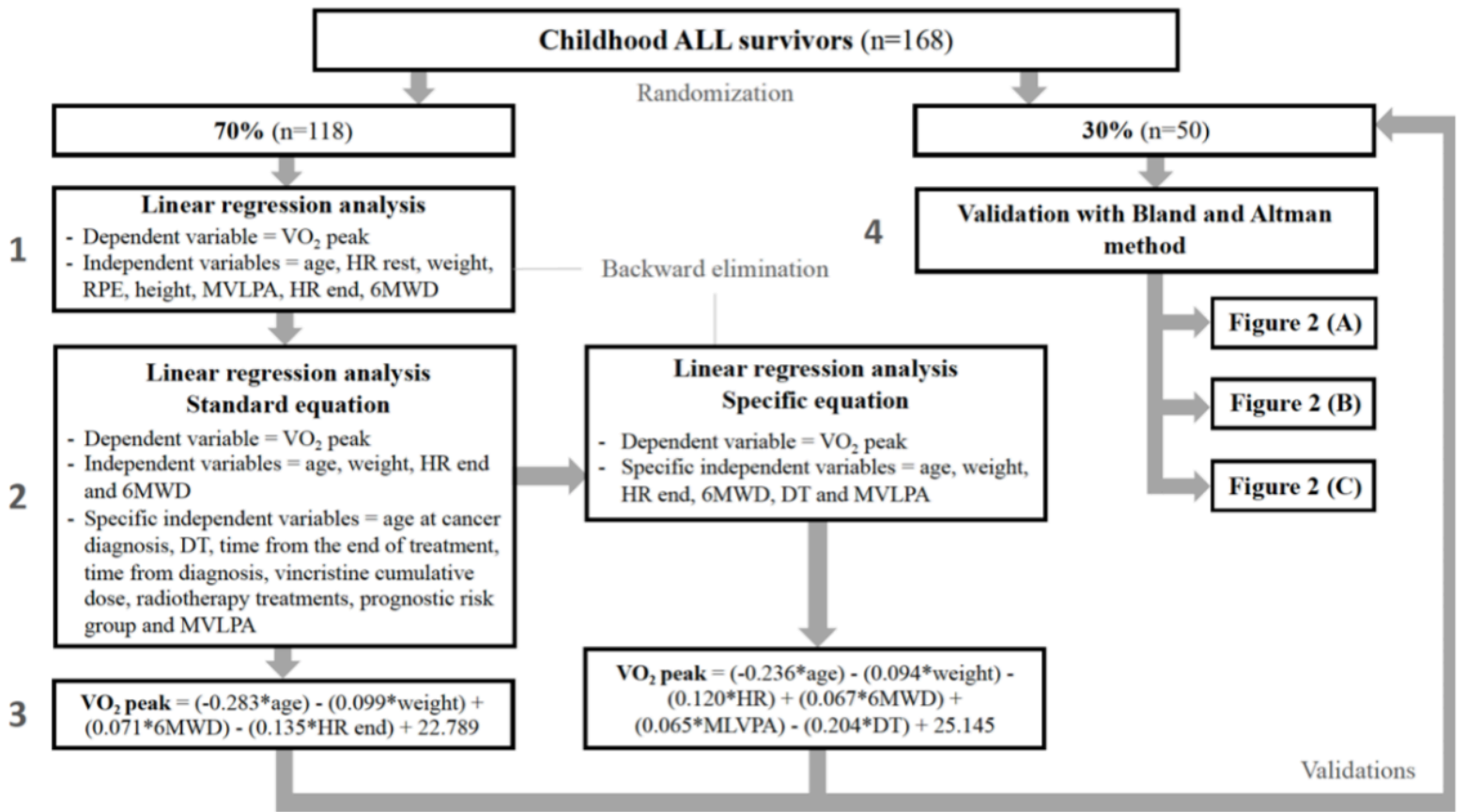


Figure 5. Plan statistique

Article

ORIGINAL ARTICLE

Title: A New Methodological Model to Predict Specific Equations of Peak Oxygen Uptake from the Six-Minute Walk Test in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors

Authors: Jennifer Labonté^{1,2}, Maxime Caru^{1,2,3}, Valérie Lemay^{1,2}, Simon Drouin², Laurence Bertout², Gregor Andelfinger^{2,4}, Nathalie Alos^{2,4}, Maja Krajinovic^{2,4}, Caroline Laverdière^{2,4}, Daniel Sinnett^{2,4} and Daniel Curnier^{1,2}

¹ Laboratory of Pathophysiology of EXercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada;

² Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Canada;

³ Laboratoire EA 4430 – Clinique Psychanalyse Développement (CliPsyD), Department of psychology, University of Paris Nanterre, Nanterre, France ;

⁴ Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Canada;

Corresponding author: Daniel Curnier, Laboratoire de Physiopathologie de l'EXercice (LPEX), Département de Kinésiologie, Université de Montréal, CEPSUM, 2100, boulevard Édouard Montpetit, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

ABSTRACT

Introduction: In cancer patients, the 6-Minute Walking Test (6MWT) is the most widely used test because it can assess the functional capacity in patients, while remaining simple, safe and standardized. However, it is reported that the actual equations cannot accurately predict a valid $\dot{V}O_2$ peak value or a 6-minute walk distance (6MWD) in cancer survivors. Thus, the first aim is to validate a specific equation using the 6MWT to predict $\dot{V}O_{2peak}$, while the second is to validate a specific equation to predict walk distance during 6MWT.

Methods: A total of 200 from a cohort of 250 childhood ALL survivors were enrolled in this study, among which 168 participants underwent a cardiopulmonary exercise test and a 6MWT to assess their Functional Capacity and their cardiorespiratory fitness. In addition, participants completed a physical activity questionnaire. Participants were randomly divided in two groups to predict the equations (n=118 (70%)) and to validate it (n=50 (30%)). Multiple linear regression analyses were used to determine a new prediction equation for $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD from 6MWT. The accuracy in between $\dot{V}O_2$ peak measured and $\dot{V}O_2$ peak predicted and between 6MWD measured and 6MWD predicted were assessed using the Bland and Altman method.

Results: Specific $\dot{V}O_2$ peak equation (mean of bias= $2.51\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)= $(-0.236*\text{age}(\text{years}))-(0.094*\text{weight}(\text{kg}))-(0.120*\text{HR end}(\text{bpm}))+(0.067*6\text{MWD}(\text{meters}))+(0.065*\text{MVLPA}(\text{min}/\text{day}))-(0.204*\text{DT}(\text{years}))+25.145$. Specific 6MWD equation (mean of bias= 10.86meters)= $(3.948*\text{height}(\text{cm}))-(1.223*\text{weight}(\text{kg}))+(1.913*\text{HR end}(\text{bpm}))-(6.863*\text{RPE})+(0.556*\text{MVLPA}(\text{min}/\text{day}))-242.241$

Conclusion: This is the first study that predicted $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD using clinical and specific variables related to the disease from a 6MWT in childhood ALL survivors. Our findings strengthen the need to evaluate survivors' cardiorespiratory fitness in the care process.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia; Pediatric Cancer Survivorship; Cardiorespiratory Fitness; 6-Minute Walk Test; Exercise Testing; Equation

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent type of pediatric cancer diagnosed, with approximately 30% of all the new cancer cases every year (1). Medical progress and chemotherapeutic treatments allow these children to overcome the disease with a 5-year survival rate of 90% (2). However, it has been observed that these cancer treatments cause several long-term adverse effects in ALL childhood survivors (3). Additionally, survivors suffer from at least one severe chronic disease even several years after the end of treatments (3-5). The most reported long-term effects from survivors are cardiac toxicity and cardiovascular issues; especially in those who had been treated with anthracycline or irradiation in the cardiac region (6-9). Some studies also showed a decrease in the respiratory and physical function of survivors (10, 11) as well as a decrease of their cardiorespiratory fitness (12-14).

The cardiorespiratory fitness, measured by the maximal oxygen consumption (i.e. $\dot{V}O_2$ peak), is recognized as the gold standard in exercise physiology (15). Some studies measured the extent of physical deconditioning among survivors (11, 16, 17). In cancer patients, the 6-Minute Walking Test (6MWT) is the most widely used test because it can assess the functional capacity in patients, while remaining simple, safe and standardized. In addition, this test is well tolerated in pediatric population and inexpensive, compared to a direct measure (15, 18, 19). Though the 6MWT does not directly measure the $\dot{V}O_2$ peak in these patients, several equations exist to predict it in a healthy population, using weight, height, sex and age. However, it is reported that the actual equations cannot accurately predict a valid $\dot{V}O_2$ peak value in cancer survivors (20). There is an important need to validate a specific equation of $\dot{V}O_2$ peak in survivors, considering that the use of exercise training has been demonstrated to reduce comorbidity after treatments (21) in addition to improving cancer remission (22). In the same way for clinician, validating a specific equation of walk distance from the 6MWT is needed in this population to see concretely if they have reached their predicted walk distance.

Thus, since treatments decrease cardiorespiratory fitness in childhood ALL survivors, the first aim is to validate a specific equation using the 6MWT to predict $\dot{V}O_2$ peak, while the second is to validate a specific equation to predict walk distance during 6MWT.

METHODS

Participants

All 200 participating childhood ALL survivors were diagnosed between 1987 and 2010 and treated according to DFCI-ALL 87-01 to 05-01 protocols (23) at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC), Montreal (Quebec), Canada. These 200 participants were the first to be recruited in the context of the PETALE study which included 250 participants. The PETALE study is a multidisciplinary research project with the goal to identify and to comprehensively characterize associated predictive biomarkers of long-term treatment related complications in childhood ALL survivors (24). These participants had no history of refractory or recurrent disease and did not receive a hematopoietic stem cell transplant. These participants were almost exclusively of French Canadian descent (>95%), with predominantly European ancestry (24). In the current study, we restricted participants to those that were less than 19 years old at diagnosis. Subjects who have suffered from congenital bone disease, symptomatic avascular necrosis or who received osteotoxic drugs for non-ALL disease were excluded. Written informed consent was obtained from every patient or parent/legal guardian. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the Ethics Review Committee of SJUHC.

Measurements

Functional Capacity. The Six-Minute walk test (6MWT) was performed twice in a 30 meters hallway according to a standardized protocol (25). Participants were taking a 10 minutes break between the two tests. Heart rate was measured during the second 6MWT with a heart rate monitor (Polar FT60, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Also, blood pressure and oxygen saturation (SpO₂) were measured in a sitting position at the beginning and at the end of 6MWT. Rating of perceived exertion (RPE) was evaluated during the 6MWT using the Borg scale (0 to 10) (26). No encouragements were given to the participants to increase the walking speed. Verbal instructions were given to indicate the remaining time. In order to predict $\dot{V}O_2$ peak, a specific equation (27) as used for its strong correlation ($R^2=0.58$) with the $\dot{V}O_2$ peak value (28), in the same way that the Enright and Sherrill (29) equation was used to predict the walk distance of survivors'.

Cardiopulmonary exercise test. The McMaster incremental cycle protocol (30) was performed on an electromagnetic cycle ergometer (Ergoline, ER900, Bitz, Germany). The test consisted of a standard incremental procedure at a pedaling cadence of 50–70rpm starting at 25W, increasing the load by 25W or 50W (depending on the height and sex of the subject) every 2min. At the end of the test, an active rest period at 25W for 3min was followed by a passive rest period of 3min. All subjects were monitored continuously during the test with twelve-lead electrocardiograms (CASE Exercise Testing, GE Marquette, Milwaukee, WI, USA). Blood pressure was measured every 2min (Tango M2, SunTech Medical, Morrisville, NC, USA). Both the cardiologist and the exercise physiologist determined whether the subjects reached two out of three of the following criteria to validate their $\dot{V}O_2$ peak: a respiratory exchange ratio value >1.15 , OMNI >7 , and $HR_{max} \geq 85\%$ of the predicted value (31).

Physical activity assessment. The daily physical activities were measured from the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (32, 33) and the Tecumseh Self-Administered Occupational Physical Activity Questionnaire (34). An experienced exercise physiologist first read the 20 sports included in the questionnaire and then guided the survivors to recall any other sports they might have practiced in the last three months. Precision on frequency, duration and intensity of the activities were asked. A metabolic equivalent value (MET) from the Compendiums of Physical Activity for Adults and for Youth (35) was used to quantify the intensity of each activity. All activities with a MET value ≥ 3 were considered of moderate-to-vigorous intensity. Total of weekly minutes of moderate-to-vigorous leisure physical activities (MVLPA) was then calculated.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). We perform descriptive statistics to describe participants. Continuous variables were reported as mean \pm standard deviation (SD). For clinical characteristics, a two-tailed Student t-test was performed between male and female survivors with a significance level of 5% was performed. The cohort of survivors was randomly divided in two groups of survivors to predict the equations ($n=118$ (70%)) and to validate them ($n=50$ (30%)). The generating random samples function of SPSS was used to randomly divided our cohort. For each step described in the Figure 1, two multiple linear regression analyses were used to determine a new prediction equation for $\dot{V}O_2$ peak. Same steps were

used to determine a new prediction equation for the 6-minute walk distance (6MWD). In the first step, the following variables were included in the model: age (years), weight (kg), height (cm), heart rate at rest (bpm), heart rate at the end of the 6MWT (HR_{end}) (bpm), rating of perceived exertion (RPE), moderate to vigorous leisure physical activities (MVLPA) (min/day), and 6MWD (m) for the $\dot{V}O_2$ peak equation. In the second step, variables specific to the context of pathology were added in the initial model: age at cancer diagnosis (years), duration of treatments (DT) (years), time from the end of the treatments (years), time from the diagnosis (years), vincristine cumulative dose (mg/m²), radiotherapy treatments (0=no and 1=yes) and the prognostic risk group (i.e. standard risk (SR), high risk (HR)) (23). The cumulative doxorubicin dose for the SR group was 60mg/m² and 360mg/m² (DFCI-ALL protocols 85-01, 87-01 and 91-01) or 300mg/m² (DFCI-ALL protocols 95-01) for the HR group. A backward elimination approach was used to complete the regression models. For each multiple linear regression, the coefficient of determination (R²) was reported to assess the adjustment of the model. The accuracy in between $\dot{V}O_2$ peak measured and the new predicted equation for $\dot{V}O_2$ peak and between 6MWD measured and the new predicted equation for 6MWD were assessed using the Bland and Altman method (36). Limits of Agreement (LOA) was calculated for the Bland and Altman plots where LOA were defined as the mean difference with a 95% LOA calculated (upper LOA = (mean + (1.96SD)) and lower LOA = (mean - (1.96SD))). The differences were considered significant when p-value is p<0.05 with an alpha risk of 5%.

RESULTS

Our study included 200 survivors, among which 32 survivors were excluded: 28 participants did not complete the functional capacity test (n=18) or the cardiopulmonary exercise test (CPET) (n=10) because there were issues with the equipment or data collection and 4 participants received a different treatment than the DFCI-ALL protocols. A total of 168 survivors were included in our analyses and their characteristics are presented in **Table 1**. There are no significant differences between men and women for both CPET and 6MWT.

Prediction of Standard $\dot{V}O_2$ peak Equation

The standardized and non-standardized coefficients of each variables from the linear regression to predict $\dot{V}O_2$ peak after the backward approach are presented in **Table 2**. We observed a

significant strong correlation between the $\dot{V}O_2$ peak predicted by the standard equation and measured by CPET ($R^2 = 0.56$, Spearman correlation = 0.695; $p < 0.0001$). The Bland and Altman validation method of this model is presented in **Figure 2 (A)** and shows that more than 95% of values are between the LOA (-9.64 to 14.98) and the mean bias is 2.67 mL.kg⁻¹.min⁻¹.

$$\text{Standard } \dot{V}O_2 \text{ peak equation (mL.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}\text{)} = (-0.283*\text{age(years)}) - (0.099*\text{weight(kg)}) + (0.071*6\text{MWD(meters)}) - (0.135*\text{HR end(bpm)}) + 22.789$$

Prediction of Specific $\dot{V}O_2$ peak Equation

The standardized and non-standardized coefficients of each variables from the linear regression to predict $\dot{V}O_2$ peak after the backward approach are presented in **Table 3**. We observed a significant strong correlation between the $\dot{V}O_2$ peak predicted by specific equation and measured by CPET ($R^2=0.61$, Spearman correlation=0.695; $p < 0.0001$). The Bland and Altman validation method of this model is presented in **Figure 2 (B)** and shows that more than 95% of values are between the LOA (-9.98 to 15.01) and the mean bias is 2.51 mL.kg⁻¹.min⁻¹. The Bland and Altman plot in regard to the Ross equation (27) as a reference is presented in **Figure 2 (C)** and shows a mean bias of -12.09 mL.kg⁻¹.min⁻¹.

$$\text{Specific } \dot{V}O_2 \text{ peak equation(mL.kg}^{-1}\text{.min}^{-1}\text{)} = (-0.236*\text{age(years)}) - (0.094*\text{weight(kg)}) - (0.120*\text{HR end(bpm)}) + (0.067*6\text{MWD(meters)}) + (0.065*\text{MVLPA(min/day)}) - (0.204*\text{DT(years)}) + 25.145$$

Prediction of Standard 6MWD equation

The standardized and non-standardized coefficients of each variables from the linear regression to predict 6MWD after the backward approach are presented in **Table 4**. We observed a significant moderate correlation between the 6MWD predicted by the standard equation and measured by 6MWT ($R^2 = 0.33$, Spearman correlation = 0.442; $p = 0.001$). The Bland and Altman validation method of this model is presented in **Figure 3 (A)** and shows that more than 95% of values are between the LOA (-296.32 to -23.37) and the mean bias is -159.85 meters.

$$\text{Standard 6MWD equation (meters)} = (3.841*\text{height(cm)}) - (1.315*\text{weight(kg)}) + (1.846*\text{HR end(bpm)}) - (7.746*\text{RPE}) - 190.422$$

Prediction of Specific 6MWD equation

The standardized and non-standardized coefficients of each variables from the linear regression to predict 6MWD after the backward approach are presented in **Table 5**. We observed a significant strong correlation between the 6MWD predicted by the specific equation and measured by 6MWT ($R^2 = 0.36$, Spearman correlation = 0.563; $p < 0001$). The Bland and Altman validation method of this model is presented in **Figure 3 (B)** and shows that more than 95% of values are between the LOA (-124.40 to -102.68) and the mean bias is 10.86 meters. The Bland and Altman plot in regard to the Enright and Sherill equation (37) as the reference equation is presented in **Figure 3 (C)** and shows a mean bias of 142.08 meters.

$$\text{Specific 6MWD equation (meters)} = (3.948 * \text{height(cm)}) - (1.223 * \text{weight(kg)}) + (1.913 * \text{HR end(bpm)}) - (6.863 * \text{RPE}) + (0.556 * \text{MVLPA(min/day)}) - 242.241$$

DISCUSSION

The main result of this study was that 6MWT can predict $\dot{V}O_2$ peak in childhood ALL survivors from clinical and specific variables related to the disease. This is the first study which may predict $\dot{V}O_2$ peak in this population with both standard and specific equations which were validated from a rigorous methodology. The need to evaluate survivors' cardiorespiratory fitness is very important in the care process in order to propose a better follow-up. Thus, a key aspect of this research is that this validation study will provide access to a standard equation for every health care professional and also, a specific equation, with better precision, for exercise physiologists and researchers. The accessibility of these validated equations, as well as the 6MWD equation, is a major advance in the monitoring of the survivors' cardiorespiratory fitness.

Physical deconditioning being an important issue in ALL survivors (14), it is essential that exercise physiology research develops validated 6MWD and $\dot{V}O_2$ peak equations since they are considered the gold standard in exercise physiology. Several studies have investigated the link between 6MWT and $\dot{V}O_2$ peak in order to try to find a specific equation to predict $\dot{V}O_2$ peak from 6MWT (20). However, as reported by Schumacher et al., 2018, no studies have validated their equation and none of these equations predict the $\dot{V}O_2$ peak value. This aspect is verified mainly in cancer survivor populations where the equation of $\dot{V}O_2$ peak may underestimate ($\geq 25 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) or overestimate ($< 25 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) the value (20). Compared to our equations, most of the

previously published equations have underestimated $\dot{V}O_2$ peak from 6MWT. Some studies have reported that cancer survivors during 6MWT do not reach a maximal effort, despite encouragements (mean RPE of 5 ± 2 on Borg scale) (20) which may contribute to the underestimation of $\dot{V}O_2$ peak in cancer survivors. Moreover, it should be noted that a majority of equations in previous models have used the BMI, weight and height as principal variables which have been recognized as the most important variables influencing 6MWT results (20, 27, 37). However, since the BMI is reported as inaccurate in the general population (38), it seems essential to move forward and include, in the statistical model, new unique variables to our study population. It is in this aspect that our equations stand out from others. For example, our standard equation did not only include weight, age and 6MWD variables in order to predict $\dot{V}O_2$ peak, but also included the heart rate at the end of 6MWT. The addition of cancer-specific variables allowed to increase the accuracy of our equation to predict $\dot{V}O_2$ peak. Our findings showed that the same aspect was observed when the same methods were applied to the standard and specific 6MWD equations. Thus, the choice of variables to be included in the model seems to be one of the most important aspects of the validation process of an equation and needs to be discussed.

According to the literature, the most important variables cited to predict $\dot{V}O_2$ peak are weight, height, age and 6MWD (20). This is not consistent with our findings since we reported that clinical and specific variables need to be added in order to improve the validity of the equations. One of the main challenges to discussing our results in relation to previous studies (28, 29, 39, 40) is that previous studies did not include standardized and non-standardized coefficients in their results, making the validation of their equations difficult. The presentation of these parameters in our results is the strength of our study since this is important to confirm the validation of our equations. The reproducibility of previous studies' statistical analyses is difficult to apply to specific populations, such as childhood ALL survivors. In order to explain the differences between our findings and those of previous studies, it appears that the use of the correlation coefficient to validate and determine the strength of the equations has been used in several studies. However, it has been shown that the use of correlations to compare a new measurement, like a new predicted equation, with an already established one can be misleading (36). It is recommended to perform an alternative approach based on graphical techniques and simple calculations. In this sense, the use of the Bland and Altman method allows better repeatability and equations' validation (36). By this method, our results reported

that without specific variables in the $\dot{V}O_2$ peak equation, the mean bias was of 2.67 mL.kg⁻¹.min⁻¹, whereas with specific variables, the mean bias was of 2.51 mL.kg⁻¹.min⁻¹. This again shows the importance of adding the specific variables related to the disease that can reduce the mean bias by 6%. Moreover, we showed that our equations are more accurate than the Ross equation (40) which reported a mean bias of -12.09 mL.kg⁻¹.min⁻¹, despite a better correlation. The predicted 6MWD equation also shows the importance of adding specific variables in the statistical model since the mean bias was of -159.85 meters without specific variables, while with specific variables, the mean bias was of 10.86 meters; which was 93% more precise than the standard one. Compared to the Enright equation (29) (mean bias=142.08 meters), our specific equation was 92% more precise. Thus, the use of data dispersion from the Bland and Altman method was the strength of our study to validate our equations, since it has been shown that statistical methods to assess agreement between two methods of clinical measurement are more adequate in maintaining data validity (36). This validation method allowed us to include clinical and specific variables of survivors (i.e., HR end, MVLPA, DT, RPE) in addition to the most common variables (i.e., weight, height, age and 6MWD) reported in other studies. Although these variables have been shown as important, other studies might not have had access to these kinds of data to predict their equations. In a clinical context, the inclusion of these variables in both equations (i.e., $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD) are clinically feasible by professional health care and exercise physiologists.

Clinical implications

This study highlights major clinical implications for every health care professional, as well as exercise physiologists. As discussed in this study, the need to evaluate survivors' cardiorespiratory fitness is very important in the care process. In this sense, being able to predict $\dot{V}O_2$ peak of survivors from 6MWT would provide better patient follow-ups. Both equations, standard and specific, to predict $\dot{V}O_2$ peak or 6MWD offer better access to health professionals, clinicians and exercise physiologists since the equations use clinical and specific variables related to the disease. This is an important aspect of this research because not all hospitals or rehabilitation centers have the financial resources to administer a maximal cardiopulmonary exercise test. Thus, 6MWT remains more advantageous for this population since it is a sub-maximal exercise test that is well tolerated, safe and less expensive for those who administer the test. With these new equations specific to ALL survivors, we can estimate both $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD without taking the risk of the test results being limited by symptoms, as previously reported (41). This will allow a better follow-up and better adapted

physical training among survivors. It will also significantly help exercise physiologists in monitoring the progression of their patients. Indeed, 6MWT may be performed more frequently than a maximal cardiopulmonary exercise test with much lower costs. Researchers can also use our rigorous methodological validation process to obtain a valid predicted $\dot{V}O_2$ peak value or a 6MWD value in every pathological population. We recommend that researchers use our validated equations in their studies to improve the quality of their data. Finally, the use of our validated $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD equations could allow future studies to suggest clinical thresholds according to a model that is similar to the one used to determine clinical thresholds in, for example, chronic heart failure (42, 43) and chronic obstructive pulmonary disease patients (44, 45).

Limitations

Our study has some limitations. The first concerns our method because 6MWD and $\dot{V}O_2$ peak equations were predicted from a maximal exercise test on ergocycle. It would have been possible to evaluate the cardiorespiratory fitness with aerobic field tests (46) but reaching a maximum level of exercise effort in survivors has been reported to be limited by symptoms (41). Also, performing a maximal exercise test on a treadmill in our cancer survivor population was not possible. Indeed, cancer treatments induce, in a clinical context, imbalance, bone fragility and modification of the walking pattern which lead to significant risks, including the risk of falling (47-49). Moreover, in a research context, the use of a treadmill test does not contribute to achieving maximum effort (i.e., limited by symptoms) (41) and increases the number of physiological artifacts on the electrocardiogram (50) which makes the interpretation of the data and the follow-up of the patient during the test difficult. In order to ensure that survivors had reached their $\dot{V}O_2$ peak, confirmed by clinical recommendations (31), they performed cardiopulmonary exercise tests on ergocycle. In this sense, the use of valid physiological measurements was the strength of our study, especially regarding their implication in predicting the $\dot{V}O_2$ peak value, which is considered as the gold standard to assess cardiorespiratory fitness in exercise physiology (51). Another limitation of this study was that physical activity levels were measured by questionnaires, which may overestimate or underestimate survivors' physical activity levels, especially in low-intensity activities (52). In this sense, moderate to vigorous physical activity data were our variables of interest and must be considered in the prediction of $\dot{V}O_2$ peak, as demonstrated in our study. Also, it should be noted that the use of an accelerometer could have been an interesting assessment tool to measure survivors' physical activity

levels. However, the complexity of its administration and the time required to obtain the data is an important limitation in a clinical oncology context. Finally, our study did not have a control group. However, the cohort of survivors was randomly divided into two groups of survivors according to their cardiorespiratory fitness (predict the equations (n=118 (70%)) and to validate it (n=50 (30%))), using the generation of random samples, in order to counter this bias. Moreover, the addition of cancer-specific variables would not have allowed the inclusion of a group healthy controls.

Conclusion

This is the first study to predicted $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD using clinical and specific variables related to the disease from a 6MWT in childhood ALL survivors. Every health care professional, clinician and exercise physiologist should use both herein our validated equations to predict $\dot{V}O_2$ peak and 6MWD in order to provide a better follow-up and better adapted physical training for survivors. Our findings strengthen the need to evaluate survivors' cardiorespiratory fitness in the care process. We invite future studies using the rigorous methodology used in the present study to optimize the validity of predicted $\dot{V}O_2$ peak or 6MWD values, from specific parameters related to the pathology, in every pathological populations.

Declaration of conflicting interests: The authors declare no potential conflicts of interest.

Financial support and acknowledgements: This work was supported by the Institute of Cancer Research (ICR) of the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), in collaboration with C17 Council, Canadian Cancer Society (CCS), Cancer Research Society (CRS), Garron Family Cancer Centre at the Hospital for Sick Children, Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO). This research was also supported in part by PhD study grants from Cole Foundation, Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS), Sainte-Justine University Hospital Center Foundation and Foundation of Stars. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. We appreciate the assistance of Ariane Levesque (McGill University) for her review of the article in the English language.

REFERENCES

1. Ellison L, Janz T. Incidence du cancer et mortalité par cancer chez les enfants au Canada. *Statistique Canada, Coup d'oeil sur la santé*. 2015;82-624-X.
2. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663-9.
3. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama*. 2013;309(22):2371-81.
4. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(15):1572-82.
5. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Alos N, Lefebvre G, et al. Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2019.
6. Fresneau B, Fayeche C, Butel T, Haddy N, Valteau-Couanet D, Ou P. [Treatment-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors: Risk factors and follow-up]. *Rev Med Interne*. 2017;38(2):125-32.
7. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95.
8. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(6):315.
9. Caru M, Corbin D, Perie D, Lemay V, Delfrate J, Drouin S, et al. Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2019.
10. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2629-36.
11. Hung SH, Rankin A, Virji-Babul N, Pritchard S, Fryer C, Campbell KL. Associating physical activity levels with motor performance and physical function in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Physiotherapy Canada*. 2017;69(1):57-64.
12. van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*. 2005;19(1):13-7.
13. Tonorezos ES, Snell PG, Moskowitz CS, Eshelman-Kent DA, Liu JE, Chou JF, et al. Reduced cardiorespiratory fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1358-64.
14. Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Lemay V, Kern L, Romo L, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia survivors have a substantially lower cardiorespiratory fitness level than healthy Canadians despite a clinically equivalent level of physical activity. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2019.

15. Powell AW, Jefferies JL, Hopkin RJ, Mays WA, Goa Z, Chin C. Cardiopulmonary fitness assessment on maximal and submaximal exercise testing in patients with Fabry disease. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1852-7.
16. Ness KK, Hudson MM, Pui CH, Green DM, Krull KR, Huang TT, et al. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer*. 2012;118(3):828-38.
17. Hooke MC, Garwick AW, Neglia JP. Assessment of physical performance using the 6-minute walk test in children receiving treatment for cancer. *Cancer nursing*. 2013;36(5):E9-E16.
18. Bartels B, de Groot JF, Terwee CB. The six-minute walk test in chronic pediatric conditions: a systematic review of measurement properties. *Phys Ther*. 2013;93(4):529-41.
19. Rostagno C, Gensini GF. Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. *Internal and emergency medicine*. 2008;3(3):205-12.
20. Schumacher AN, Shackelford D, Brown JM, Hayward R. Validation of the Six-Minute Walk Test for Predicting Peak VO₂ in Cancer Survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018.
21. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011;124(5):642-50.
22. Braith RW. Role of exercise in rehabilitation of cancer survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2005;44(7):595-9.
23. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia*. 2010;24(2):320-34.
24. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(6).
25. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1982;284(6329):1607-8.
26. Thiel TA. The validity and reliability of the Borg rating of perceived exertion scale during aerobic exercise: Northeastern University; 1986.
27. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC pulmonary medicine*. 2010;10(1):31.
28. Schumacher AN, Shackelford DY, Brown JM, Hayward R. Validation of the Six-Minute Walk Test for Predicting Peak VO₂ in Cancer Survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018.
29. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
30. Bar-Or O, Rowland TW. *Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application*. Champaign: Human Kinetics; 2004.
31. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74.
32. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of chronic diseases*. 1978;31(12):741-55.
33. Kriska AM, Caspersen CJ. Introduction to a collection of physical activity questionnaires. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1997;29(6):5-9.

34. Montoye HJ. Estimation of habitual physical activity by questionnaire and interview. *The American journal of clinical nutrition*. 1971;24(9):1113-8.
35. Ridley K, Ainsworth BE, Olds TS. Development of a compendium of energy expenditures for youth. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2008;5:45.
36. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8476):307-10.
37. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(5):1384-7.
38. Tomiyama AJ, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012. *International Journal of Obesity*. 2016;40(5):883.
39. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*. 1996;110(2):325-32.
40. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med*. 2010;10:31.
41. Kim S, Song IC, Jee S. Cardiopulmonary Exercise Test in Leukemia Patients After Chemotherapy: A Feasibility Study. *Annals of rehabilitation medicine*. 2017;41(3):456-64.
42. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55.
43. Prescher S, Schoebel C, Koehler K, Deckwart O, Wellge B, Honold M, et al. Prognostic value of serial six-minute walk tests using tele-accelerometry in patients with chronic heart failure: A pre-specified sub-study of the TIM-HF-Trial. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(2 suppl):21-6.
44. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):1005-12.
45. Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *Copd*. 2005;2(1):125-9.
46. Hartman A, Hop W, Takken T, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. Motor performance and functional exercise capacity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(3):494-9.
47. Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Current hematologic malignancy reports*. 2011;6(3):195-205.
48. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009;23(5):1065-82, vi-vii.
49. Campbell G, Wolfe RA, Klem ML. Risk Factors for Falls in Adult Cancer Survivors: An Integrative Review. *Rehabil Nurs*. 2018;43(4):201-13.
50. Stone DB, Tamburro G, Fiedler P, Hauelsen J, Comani S. Automatic Removal of Physiological Artifacts in EEG: The Optimized Fingerprint Method for Sports Science Applications. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:96.
51. Shephard RJ, Allen C, Benade A, Davies C, Di Prampero P, Hedman R, et al. The maximum oxygen intake: An international reference standard of cardio-respiratory fitness. *Bull World Health Organ*. 1968;38(5):757.

52. Skender S, Ose J, Chang-Claude J, Paskow M, Brühmann B, Siegel EM, et al. Accelerometry and physical activity questionnaires - a systematic review. *BMC Public Health*. 2016;16:515.

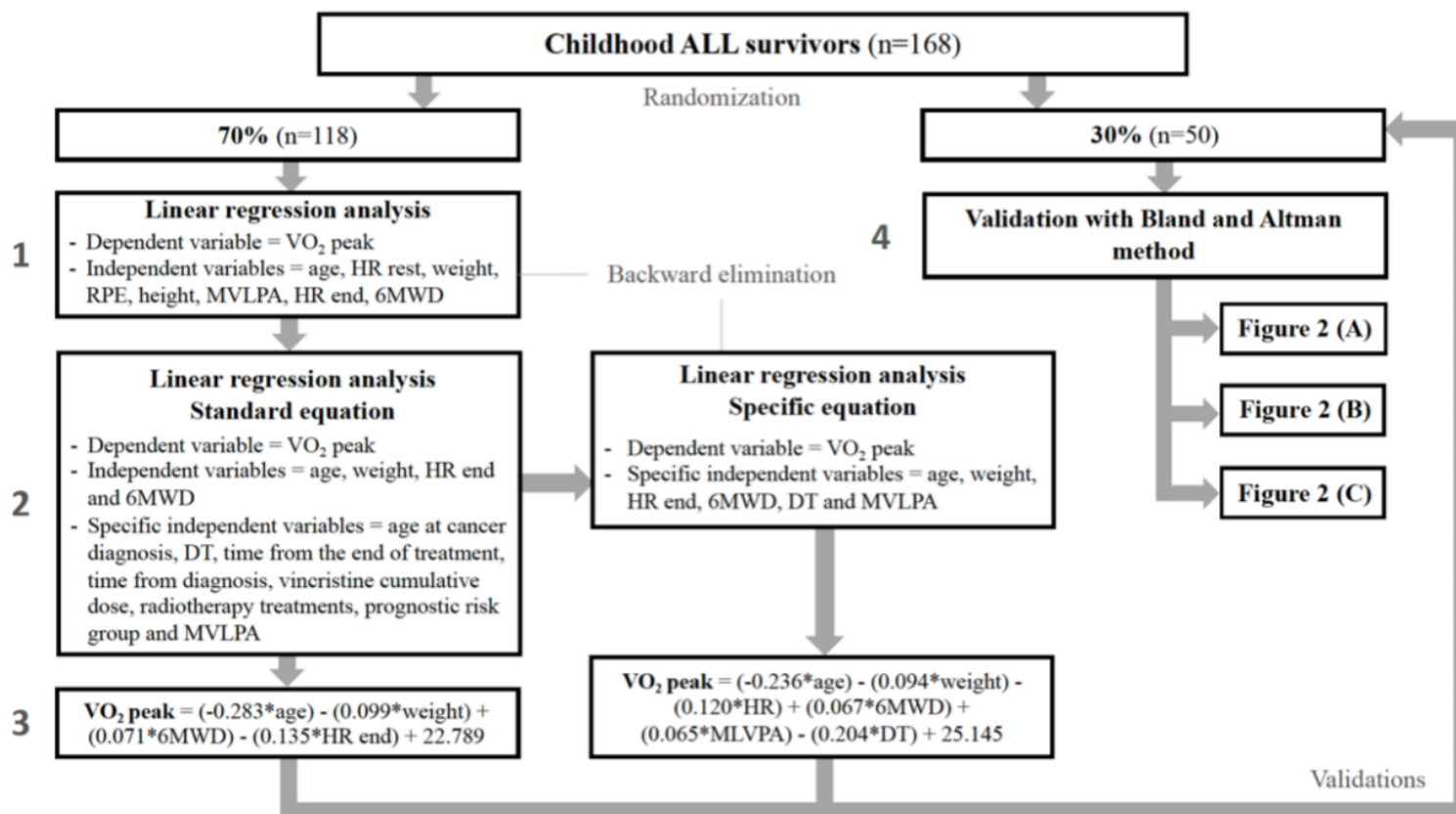
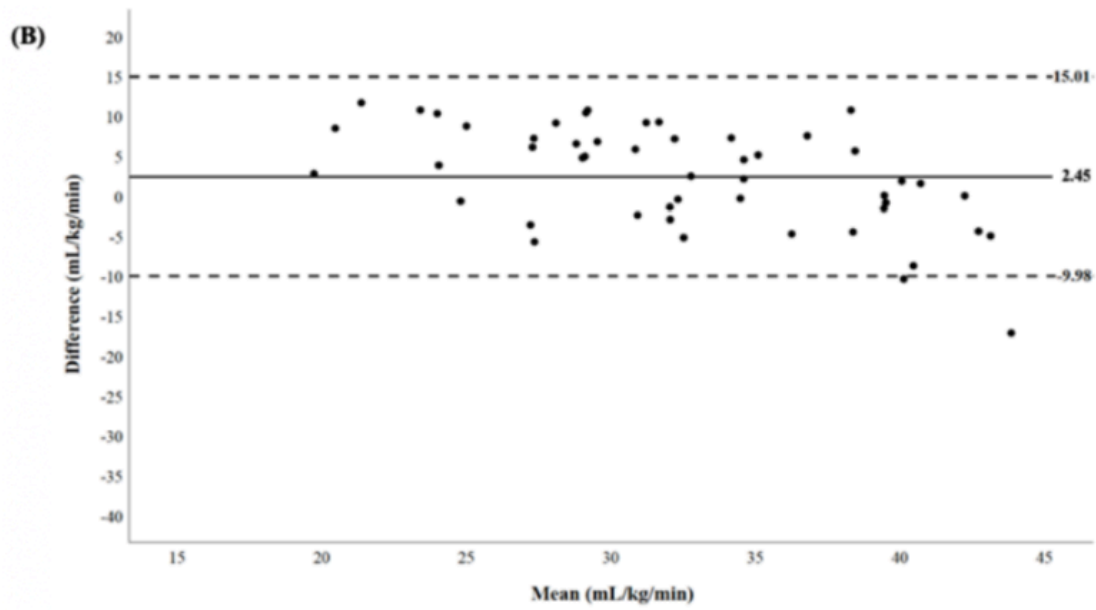
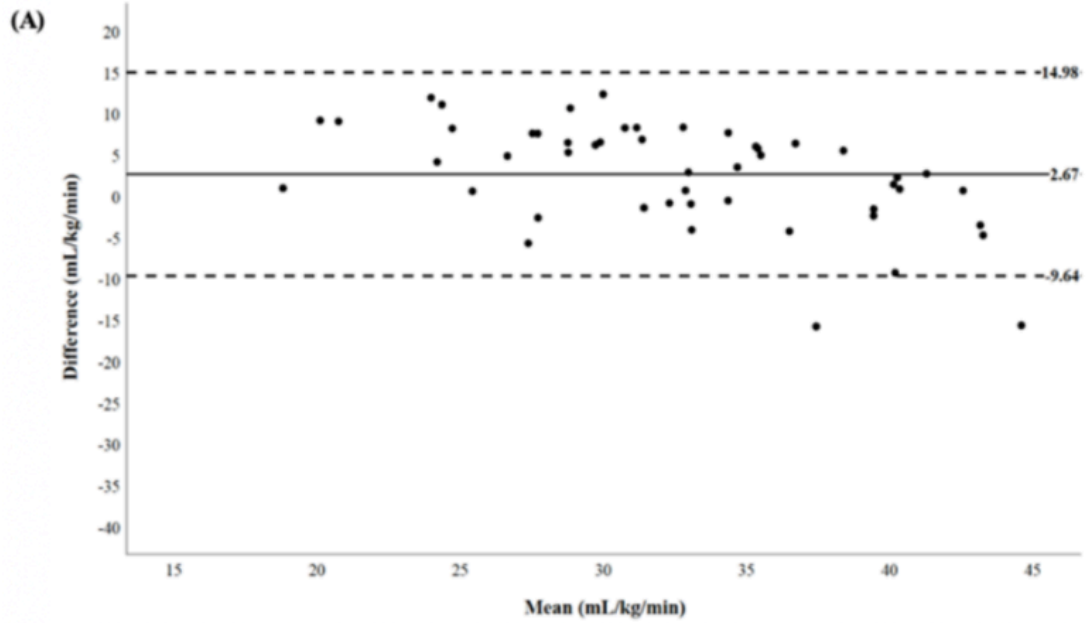


Figure 1. Statistic plan of steps used for the prediction equations of VO₂ peak*

VO₂ peak, maximal oxygen consumption (mL.kg⁻¹.min⁻¹); HR rest (bpm), heart rate at rest (bpm); RPE, rating of perceived exertion; MVLPA, moderate to vigorous leisure of physical activity (min/day); HR end (bpm), heart rate at the end of test (bpm); 6MWD, distance at 6-Minute Walking Test (meters); DT, duration of treatments (years).

* Same steps were used to determine a new prediction equation for the 6-minute walk distance.



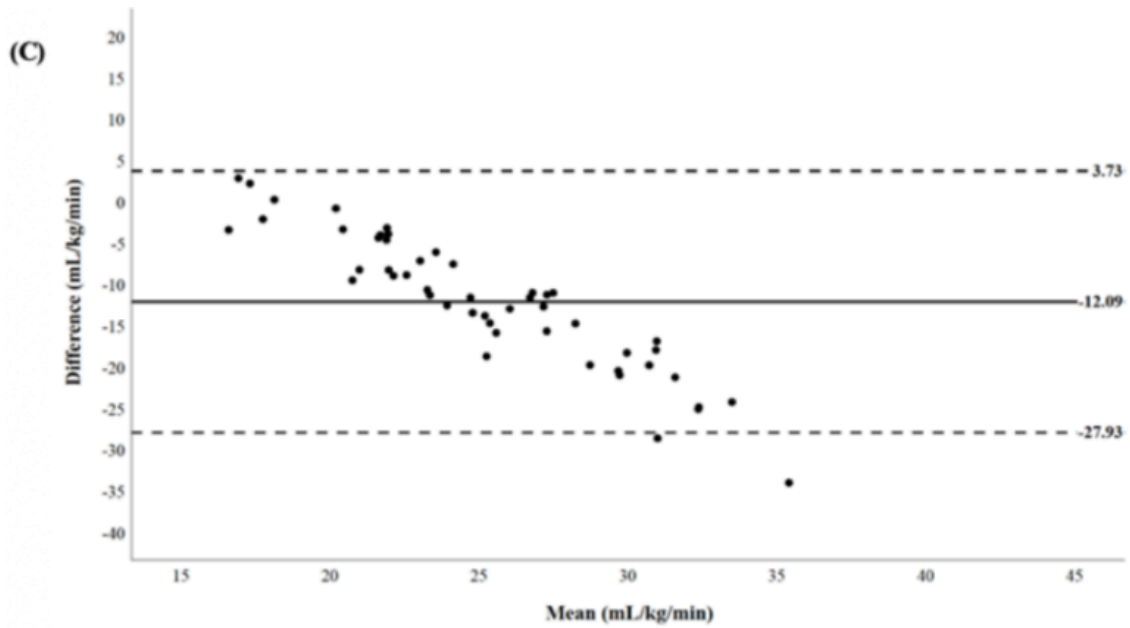
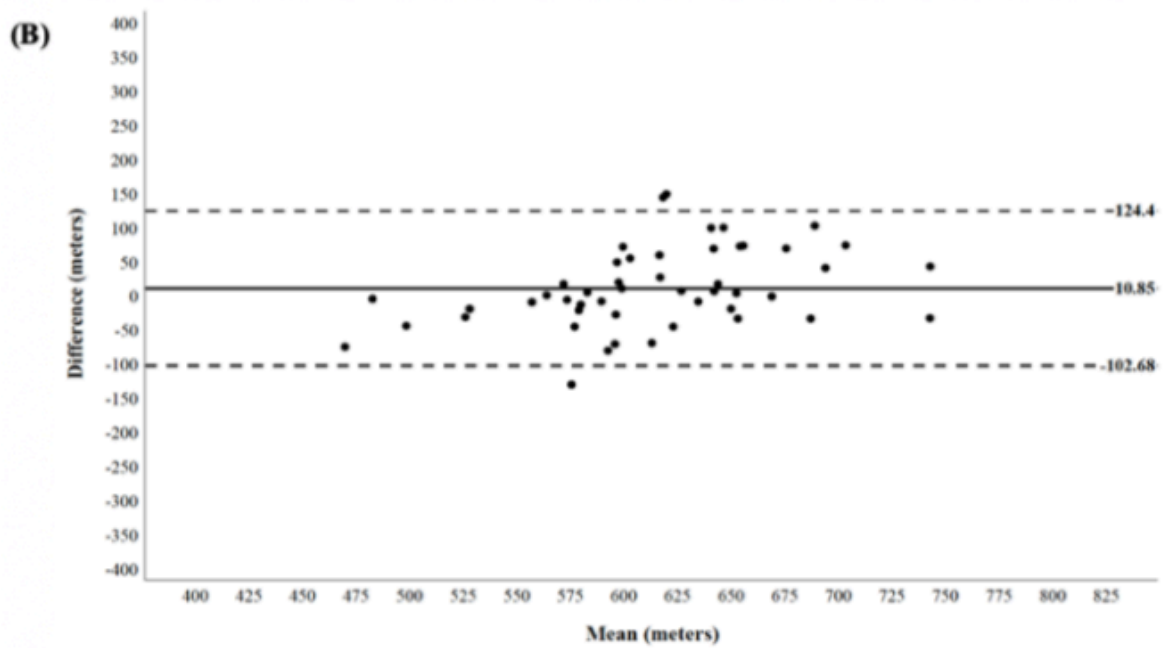
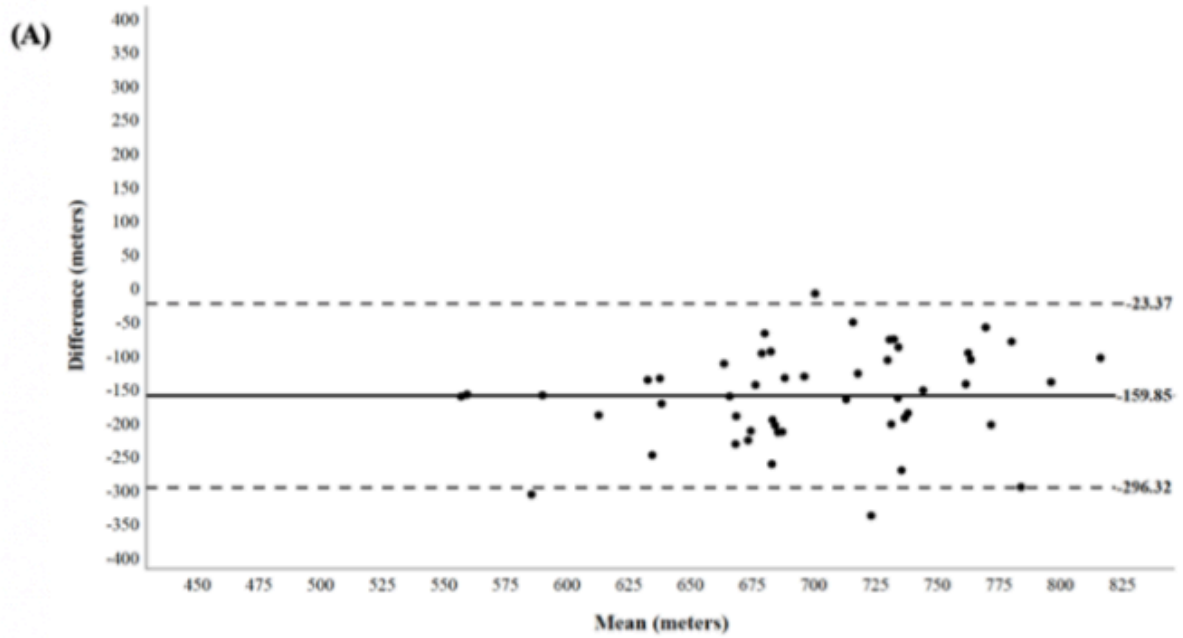


Figure 2. Bland–Altman plots of the difference between $\dot{V}O_2$ peak predicted and $\dot{V}O_2$ peak measured compared to the means.

(a) Bland–Altman plots of the difference between $\dot{V}O_2$ peak predicted from standard equation and $\dot{V}O_2$ peak measured compared to the means; (b) Bland–Altman plots of the difference between $\dot{V}O_2$ peak predicted from specific equation and $\dot{V}O_2$ peak measured compared to the means; (c) Bland–Altman plots of the difference between $\dot{V}O_2$ peak predicted from Ross equation and $\dot{V}O_2$ peak measured compared to the means



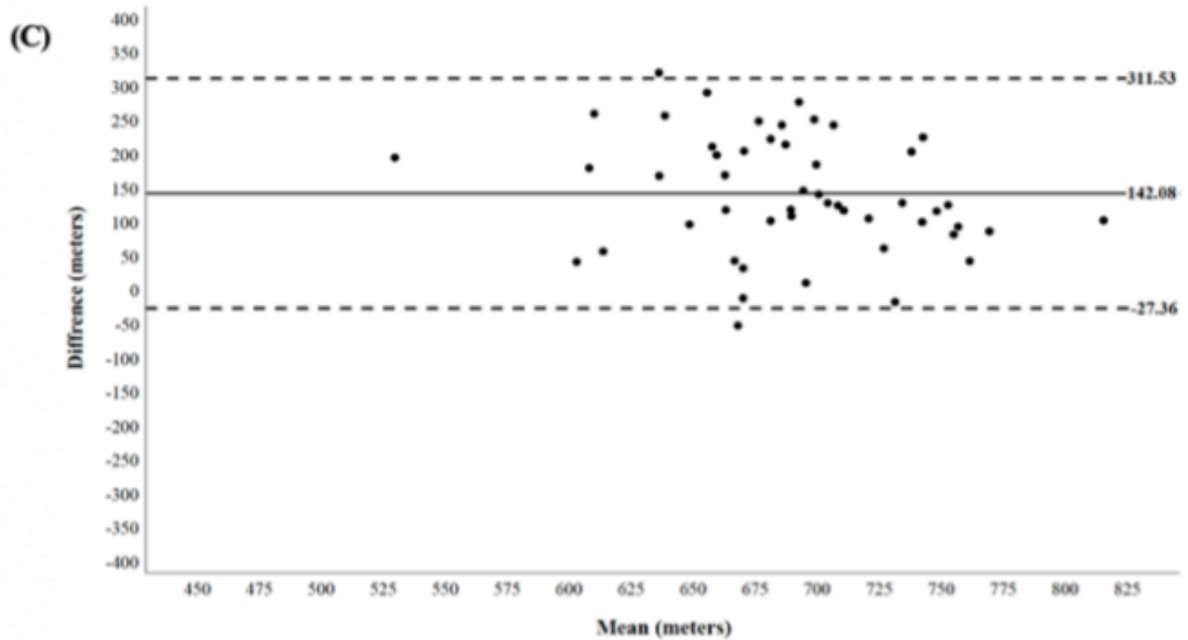


Figure 3. Bland–Altman plots of the difference between 6MWD predicted and 6MWD measured compared to the means.

(a) Bland–Altman plots of the difference between 6MWD predicted from standard equation and 6MWD measured compared to the means; (b) Bland–Altman plots of the difference between 6MWD predicted from specific equation and 6MWD measured compared to the means; (c) Bland–Altman plots of the difference between 6MWD predicted from Enright equation and 6MWD measured compared to the means

Table 1. Clinical characteristics of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors

	Survivors n = 168	Females survivors n = 80	Males survivors n = 88	p-value*
Age at visit (years)	22.2 ± 6.3	22.2 ± 6.4	22.2 ± 6.2	0.99
Weight (kg)	65.4 ± 15.4	62.7 ± 15.3	68.2 ± 15.0	0.02
Height (meters)	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.7 ± 0.1	<0.001
Age at cancer diagnosis (years)	6.2 ± 4.5	6.3 ± 4.4	6.1 ± 4.6	0.81
Time from diagnosis (years)	16.1 ± 5.2	16.1 ± 5.5	16.0 ± 5.0	0.95
Time from the end of the treatment (years)	13.9 ± 5.3	13.9 ± 5.5	13.9 ± 5.0	0.98
Duration of treatments (years)	2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.4	2.1 ± 0.3	
DOX (mg/m ²)	183.8 ± 122.1	188.0 ± 126.3	180.0 ± 118.8	0.68
DEX (mg/m ²)	2834.9 ± 417.0	2902.9 ± 368.0	2766.8 ± 459.6	0.30
Survivors who received radiotherapy treatments	98	38	60	0.03
Cardiopulmonary exercise test				
$\dot{V}O_2$ peak during exercise (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	32.1 ± 8.1	27.2 ± 6.5	36.7 ± 6.7	<0.001
Heart rate at $\dot{V}O_2$ peak (bpm)	188.2 ± 10.2	187.3 ± 10.7	188.9 ± 9.8	0.33
RPE	9.0 ± 1.3	9.1 ± 1.2	8.8 ± 1.3	0.17
Functional capacity test (6MWT)				
Total distance (meters)	611.2 ± 77.3	584.5 ± 68.6	635.5 ± 77.2	<0.001
Total distance predicted (meters)	759.2 ± 62.2	732.8 ± 60.2	783.1 ± 54.1	<0.001

$\dot{V}O_2$ peak predicted (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	19.0 ± 1.8	18.4 ± 1.6	19.6 ± 1.8	<0.001
Maximal heart rate (bpm)	150.0 ± 21.5	153.8 ± 20.6	146.6 ± 21.8	0.03
RPE	3.6 ± 1.9	3.9 ± 1.8	3.3 ± 1.9	0.06

ALL, acute lymphoblastic leukemia; DOX, cumulative dose of doxorubicin; DEX, cumulative dose of dexrazoxane; $\dot{V}O_2$ peak, maximum oxygen consumption; RPE, Rating of perceived exertion. Data are expressed as mean ± SD. Significant threshold, p<0.05

Table 2. Standardized and non-standardized coefficients from multiple linear regression analysis to predict $\dot{V}O_2$ peak from standard equation

	Survivors ($R^2=0.56$)			
	Non-standardized coefficients	Standardized coefficients	$\hat{\beta}$ (95% CI)	p-value
Constant	22.789			
Age (years)	-0.283	-0.219	(-0.46, -0.11)	0,002
Weight (kg)	-0,099	-0,194	(-0.17, -0.03)	0.005
Walk distance (meters)	0.071	0,695	(0.06, 0.08)	<0.0001
Heart rate at the end of the 6MWT (bpm)	-0.135	-0,333	(-0.19, -0.08)	<0.0001

$\dot{V}O_2$ peak, maximal oxygen consumption. Significant threshold, $p<0.05$

Table 3. Standardized and non-standardized coefficients from multiple linear regression analysis to predict $\dot{V}O_2$ peak from specific equation

	Survivors ($R^2=0.61$)			
	Non-standardized coefficients	Standardized coefficients	$\hat{\beta}$ (95% CI)	p-value
Constant	25.145			
Age (years)	-0.236	-0.183	(0.41, 0.07)	0.007
Weight (kg)	-0.094	-0.184	(-0.16, -0.03)	0.006
Heart rate at the end of the 6MWT (bpm)	-0.120	-0.294	(-0.17, -0.07)	<0.0001
Walk distance (meters)	0.067	0.657	(0.05, 0.08)	<0.0001
MVLPA	0.065	0.204	(0.03, 0.11)	0.002
Duration of Treatments (years)	-0.204	-0.118	(-0.410, 0)	<0.05

$\dot{V}O_2$ peak, maximal oxygen consumption; MVLPA, moderate to vigorous leisure of physical activity. Significant threshold, $p<0.05$

Table 4. Standardized and non-standardized coefficients from multiple linear regression analysis to predict 6MWD from standard equation

	Survivors (R ² =0.33)			
	Non-standardized coefficients	Standardized coefficients	$\hat{\beta}$ (95% CI)	p-value
Constant	-190.422			
Height (cm)	3.841	0.459	(2.36, 5.33)	<0.0001
Weight (kg)	-1.315	-2.918	(-2.21, -0.42)	0.004
Heart rate at the end of the 6MWT(bpm)	1.846	0,464	(1.20, 2.49)	<0.0001
RPE	-7.746	-0.189	(-14.46, -1.03)	0.024

$\dot{V}O_2$ peak, maximal oxygen consumption; RPE, rating of perceived exertion. Significant threshold, p<0.05

Table 5. Standardized and non-standardized coefficients from multiple linear regression analysis to predict 6MWD from specific equation

	Survivors (R ² =0.36)			
	Non-standardized coefficients	Standardized coefficients	$\hat{\beta}$ (95% CI)	p-value
Constant	-242.241			
Height (cm)	3.948	0.472	(2.49, 5.41)	<0.0001
Weight (kg)	-1.223	-0.245	(-2.10, -0.34)	0.007
Heart rate at the end of the 6MWT(bpm)	1.913	0.481	(1.28, 2.55)	<0.0001
RPE	-6.863	-0.167	(-13.50, -0.23)	0.043
MVLPA	0.556	0.178	(0.07, 1.04)	0.026

$\dot{V}O_2$ peak, maximal oxygen consumption; RPE, rating of perceived exertion; MLVPA, moderate to vigorous leisure of physical activity. Significant threshold, p<0.05

Discussion

Comme mentionné précédemment, les survivants de la LLA ont un grand besoin d'être évalué pour permettre un meilleur suivi de leur déconditionnement. Puisque les équations actuelles ne pouvaient pas prédire une valeur de $\dot{V}O_2$ max suffisamment précise pour être interprétée, on se devait de créer des équations en suivant un modèle statistique rigoureux. Il était également important de les valider afin qu'elles puissent être utilisées pour l'ensemble de notre cohorte de survivants de LLA et non pas seulement pour notre groupe qui a servi à la création des équations (n=118 (70%)). Ainsi, nos équations permettent de répondre à nos objectifs et hypothèses. En effet, elles permettent de prédire le VO_2 max et la distance de marche prédite (6MWD) des survivants de la LLA à partir du 6MWT. Les équations spécifiques apportent une précision supplémentaire à nos équations standards, lesquelles pourront être utilisées par les professionnels de la santé qui encadrent les survivants de la LLA. Les équations standards, quant à elles, sont à la portée de tous et peuvent être utilisées par tous ceux qui désire administrer ce test à un survivant de la LLA. Bien qu'elles soient moins précises, l'équation standard qui permet de calculer le $\dot{V}O_2$ max offre tout de même une bien meilleure précision que les équations déjà présentes dans la littérature. À ma connaissance, c'est la première fois que des équations aussi précises et accessibles aient été validées pour cette population.

Validation des équations

Les équations déjà existantes dans la littérature ont tendance à surestimer ou sous-estimer la valeur de $\dot{V}O_2$ max des survivants de cancer, dépendamment de sa valeur [68]. En effet, lorsque le $\dot{V}O_2$ max est plutôt faible (<25 mL.kg⁻¹.min⁻¹), les équations auront tendance à surestimer sa valeur à partir du 6MWT. À l'inverse, au-delà de cette valeur, le $\dot{V}O_2$ max tend à être surestimé lors des calculs [68]. Nous confirmons cette affirmation de la littérature avec des sujets survivants de la LLA. En effet, comme le montre le Bland et Altman de l'équation de Ross, notre équation de référence (Figure 6), plus on s'éloigne de la valeur de 25 mL.kg⁻¹.min⁻¹

¹, représenté par un trait jaune, plus on perd en précision. De plus, dans la littérature, la majorité des équations n'ont pas de coefficients standardisés et non-standardisés, n'indiquant pas la contribution de chacune des variables dans le modèle. Contrairement à la littérature, nous n'avons gardé que les variables qui étaient significatives dans notre modèle, sélectionnées par élimination descendante, afin que l'équation qui en ressort soit le plus précis possible. En effet, pour chacune de nos variables ajoutées, dès qu'une d'entre elles n'était pas significative, nous l'avons retirée. De plus, la majorité des équations précédentes ont tendance à sous-estimer la valeur de $\dot{V}O_2$ max à partir du 6MWT [68]. De plus, la majorité d'entre elles n'ont même pas été validées. Il est aussi important d'ajouter une étape de validation lorsqu'on crée des équations afin de s'assurer qu'on puisse l'utiliser avec d'autres cohortes ou populations similaires. Il est plutôt simple de créer une équation à partir d'un groupe sélectionné puisque c'est en se basant sur leurs données qu'on obtient un modèle. Là où l'on évalue si une équation fonctionne est quand on peut la reproduire sur une population semblable, mais avec d'autres sujets, pour la valider. C'est pourquoi nous avons choisi de garder une partie de notre grande cohorte (n=50 (30%)) qui n'a pas servi à la création des équations, mais bien uniquement à sa validation.

La méthode de validation de Bland et Altman permet de comparer deux mesures quantitatives en utilisant la différence entre les deux mesures pour former un nuage de points [71]. Pour que les deux méthodes soient comparables, plus de 95% des points doivent se retrouver entre deux déviations standard de leur différence moyenne, ce qui est le cas pour nos équations qui estiment le $\dot{V}O_2$ max. C'est également le cas pour l'équation de Ross, qui est notre équation de référence [67]. Cependant, pour que deux méthodes soient comparables, la différence moyenne entre les deux doit se rapprocher le plus près possible de zéro, ce qui voudrait dire qu'en tous points, chacune des méthodes donne la même valeur. Comme on le voit à la Figure 6, la différence moyenne de nos équations, représentée par le trait rouge, se situe tout près de zéro, le trait vert, alors que celle de Ross s'en éloigne.

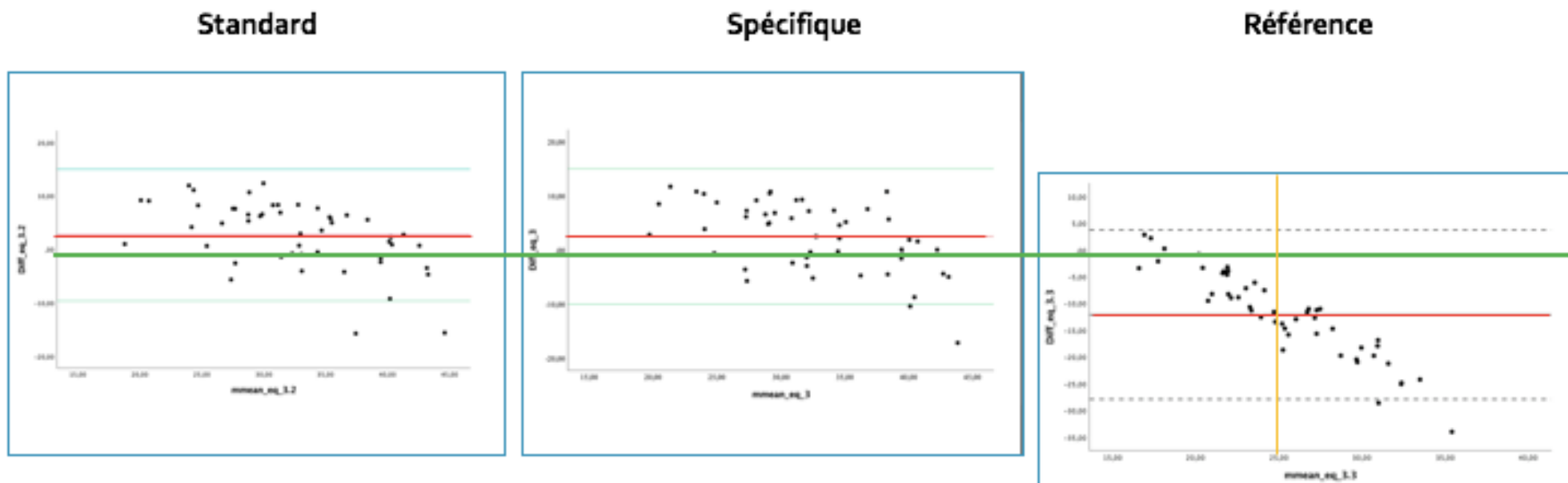


Figure 6. Bland et Altman des équations standard et spécifique créées pour estimer le VO₂max à partir du 6MWT en comparaison avec l'équation de référence

Pareillement pour les équations qui estiment la distance de marche au 6MWT, les Bland et Altman de chacun nous indique si l'équation donne une valeur comparable au CPET. Comme on peut le constater à la Figure 7, seule notre équation spécifique respecte les deux critères pour qu'une méthode soit valide. En effet, non seulement l'ensemble du nuage de point se retrouve entre deux déviations standards de la différence moyenne, mais celle-ci se retrouve très près de la valeur zéro, contrairement aux autres équations. Dans ce cas-ci, l'équation de référence est celle de Enright et Sherrill [69], qui a été citée à maintes reprises dans la littérature. Cette méthode montre donc que pour notre population, soit les survivants de LLA, nos équations qui estiment le $\dot{V}O_2$ max ainsi que notre équation spécifique qui estime la 6MWD donnent des valeurs plus précises.

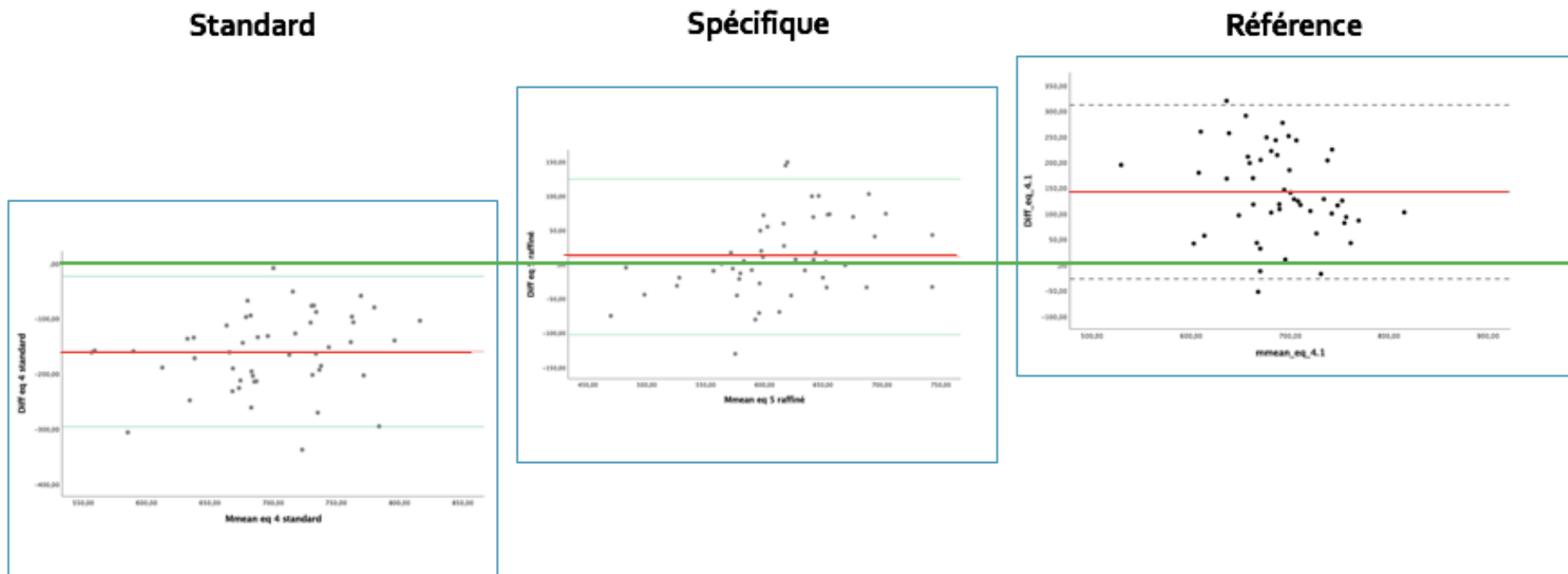


Figure 7. Bland et Altman des équations standard et spécifique créées pour estimer la distance de marche à partir du 6MWT en comparaison avec l'équation de référence

Précision des équations

Auparavant, la majorité des équations semblaient sous-estimer la valeur de $\dot{V}O_2$ max à partir du 6MWT comparativement à la valeur obtenue par le CPET. En effet, plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette sous-estimation. D'abord, la plupart ont noté une perception d'effort moyenne de 5 ± 2 sur l'échelle de Borg, ce qui pourrait expliquer la sous-estimation, dans la mesure où ce niveau de perception d'effort ne signe pas une grande intensité d'effort. De plus, comme plusieurs facteurs autres que le système cardiorespiratoire peuvent influencer la marche, comme le manque de mobilité à la cheville et le manque d'équilibre, ceux-ci peuvent avoir influencé le résultat qui ne serait pas apparent sur ergocycle. Finalement, certaines équations utilisaient l'indice de masse corporelle (IMC) comme l'une de leurs variables. Étant donné que l'IMC s'avère imprécis chez la population générale [72], les valeurs calculées peuvent avoir été imprécises également. On trouvait donc important de changer et ajouter des variables spécifiques, ce qui a certainement aidé à ajouter davantage de précision. Par exemple, ajouter la fréquence cardiaque à la fin du test (FCfin) comme variable donne réellement une idée de l'intensité atteinte lors du 6MWT. On aurait pu ajouter plusieurs autres variables pour ajouter de la précision au modèle, mais puisque nous cherchions l'accessibilité des équations, nous voulions avoir un maximum de précision avec un minimum de variables. C'est pourquoi nous n'avons qu'ajouté celles qui avait un impact important sur le calcul de la valeur. Ainsi, les variables importantes à inclure pour estimer le $\dot{V}O_2$ max chez les survivants de la LLA comprennent l'âge, le poids, la fréquence cardiaque à la fin du 6MWT et la distance totale au 6MWT. Pour l'équation spécifique, les variables importantes ajoutées comprennent la durée des traitements (DT) du survivant ainsi que la quantité d'activité physique d'intensité modérée à élevée (MVLPA), rapportée depuis un questionnaire. Puisque la durée des traitements peut donner une idée de l'intensité de ceux-ci et des doses accumulées des agents chimiothérapeutiques, qui augmente le risque de cardiotoxicités et ainsi, le risque d'avoir des atteintes au système cardiorespiratoire, ceci pourrait expliquer en partie pourquoi cette variable est importante dans notre modèle [26]. De plus, puisque la pratique ou non d'activité physique a un impact direct sur la consommation maximale d'oxygène, il n'est pas surprenant qu'en connaître sa quantité précise le calcul d'estimation du $\dot{V}O_2$ max.

Pour les équations qui estiment la distance de marche à partir du 6MWT, seule l'équation spécifique devrait être utilisée. Bien que l'équation standard offre une précision comparable aux autres équations provenant de la littérature, ayant comme variables la taille, le poids, la fréquence cardiaque à la fin du 6MWT et la perception d'effort, elle n'offre pas la même précision que nos autres équations. Par contre, pour l'équation spécifique, avec l'ajout de la pratique d'activité physique d'intensité modérée à élevée, notre modèle est validé. Il semble donc que la pratique d'activité physique d'intensité modérée à élevée a un important impact sur la précision de la valeur de $\dot{V}O_2$ max puisque sans cette valeur, notre équation n'est plus valide selon nos critères pour notre population.

Applications cliniques

Les applications sont nombreuses, non seulement pour les kinésioles, mais également pour quiconque dans le domaine de la santé qui travaille avec les survivants de la LLA. D'abord, puisque le besoin d'évaluer les survivants est important pour connaître l'ampleur de leur déconditionnement, être en mesure d'évaluer leur capacité cardiorespiratoire permettra un meilleur suivi de la part du personnel médical et des kinésioles. En effet, puisque ce ne sont pas tous les établissements qui sont équipés de l'appareillage nécessaire pour administrer un test d'effort maximal avec analyse des échanges gazeux, pouvoir le substituer avec un test simple, peu coûteux et ne nécessitant aucune formation spécifique, cela permettra à un plus grand nombre de survivants de connaître leur valeur de $\dot{V}O_2$ max. Ainsi, ils seront capable d'évaluer leur conditionnement ou déconditionnement. De plus, comparativement au CPET, puisque le 6MWT est un test sous-maximal, il est généralement mieux toléré des patients et ne risque pas d'être interrompu par un ou plusieurs symptômes [73]. Pour les kinésioles, ceci assurera un meilleur suivi puisque le test peut être répété plus fréquemment qu'un test maximal dû aux faibles coûts engendrés et sa tolérance des participants. Ainsi le kinésiole pourra suivre la progression de près et ajuster les entraînements prescrits au besoin. Les entraînements pourront donc être encore plus optimaux et personnalisés puisque le kinésiole verra

concrètement si les progrès reflètent les efforts effectués et si le survivant progresse comme prévu.

L'équation standard qui estime le $\dot{V}O_2$ max à partir du 6MWT est accessible à tous en requérant uniquement les variables cliniques telles que l'âge du patient, son poids, sa fréquence cardiaque à la fin du 6MWT et sa distance parcourue lors de ce test. Pour les kinésiothérapeutes ou autres professionnels de la santé, l'équation spécifique apporte une précision supplémentaire qui permet, lors d'un suivi rapproché, de voir la différence plus rapidement. À ce moment-là, le professionnel doit connaître la durée des traitements du survivant ainsi que lui administrer un questionnaire pour connaître sa pratique d'activité physique. J'estime que l'équation standard sera davantage utilisée puisque aucun questionnaire n'est requis et que la durée des traitements est une information que seuls ceux qui ont accès au dossier médical connaissent réellement. De plus, puisque la différence de précision entre l'équation standard et l'équation spécifique est de l'ordre de $0,1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, la majorité opteront probablement pour l'équation la plus simple, qui permet déjà l'obtention d'une valeur qui se rapproche grandement de la valeur réelle. Toutefois, ceux et celles qui voudront connaître la distance de marche estimée, pour voir concrètement si le patient a atteint ou non sa distance de marche prédite, devront utiliser l'équation spécifique qui estime cette valeur. Pour cette équation, le professionnel devra administrer le questionnaire d'activité physique pour en connaître la quantité, puisqu'il s'agit d'une variable de l'équation. Ainsi, en ayant cette donnée, le professionnel pourra faire « une pierre, deux coups » et choisir les deux équations spécifiques pour connaître à la fois le $\dot{V}O_2$ max et la distance de marche prédite avec sensiblement les mêmes informations.

Une des forces de cette étude est forcément le plan statistique, qui pourra être reproduit pour la création de nouvelles équations ainsi que leurs validations. Bien que celles-ci soient valides pour les survivants de la LLA, on ne sait pas si elles sont valides pour d'autres cancers pédiatriques, pour les cancers chez l'adulte ou pour d'autres pathologies. Il serait également intéressant de la valider avec des patients encore en traitement, afin de commencer le suivi dès le début des traitements.

Critique

La plus grande critique à faire est, à mon avis, le fait que le CPET a été fait sur ergocycle plutôt que sur un tapis roulant alors qu'on tente d'estimer le $\dot{V}O_2$ max à partir d'un test de marche. Toutefois, pour notre population qui, je le répète, souffre de complications qui peuvent limiter un test maximal sur tapis, effectuer le CPET sur ergocycle était un choix beaucoup plus sécuritaire. De plus, puisqu'on voulait que les survivants atteignent bel et bien leur $\dot{V}O_2$ max, alors s'ils l'avaient effectué sur tapis roulant, ils n'auraient pas nécessairement atteint leur $\dot{V}O_2$ max mais auraient eu un facteur limitant qui aurait fait arrêter le test [73]. Une autre limite de l'étude est que la quantité d'activité physique d'intensité modérée à élevée est obtenue à partir d'un questionnaire. Puisqu'elle est auto-rapportée, il se peut qu'elle soit inexacte. Toutefois, puisque cette valeur semble avoir un poids considérable dans notre modèle, du moins pour les équations spécifiques, même une valeur auto-rapportée apporte de la précision. Finalement, ne pas avoir de groupe contrôle pourrait nous être reproché, mais puisque nous avons randomisé les participants pour avoir une portion qui sert à la validation, nos équations ont quand même pu être validées de manière rigoureuse.

Conclusion

Les survivants de LLA ont plusieurs comorbidités à plus ou moins long terme et sont déconditionnés par rapport à leurs pairs. Ils ont besoin d'être évalués afin qu'un suivi sur leur déconditionnement ait lieu et que la prise en charge par les kinésiolesogues soit faite. Pour la première fois, cette étude permet d'évaluer ce déconditionnement à l'aide du 6MWT en offrant des équations validées et accessibles pour tous les professionnels de la santé qui travaillent de près avec cette population. Ainsi, l'évaluation des survivants de la LLA sera plus accessible et les kinésiolesogues pourront assurer un meilleur suivi et progression d'entraînement.

Références

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer*. 2018 [cited 2018; Available from: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf?la=fr-CA>.
3. Ellison, L. and T. Janz, *Incidence du cancer et mortalité par cancer chez les enfants au Canada*. 2015: Statistique Canada.
4. Hunger, S.P., et al., *Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(14): p. 1663.
5. Hudson, M.M., et al., *Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer*. Jama, 2013. **309**(22): p. 2371-2381.
6. Fresneau, B., et al., *Facteurs de risque et surveillance à long terme des complications cardiaques après traitement pour un cancer pendant l'enfance*. La Revue de Médecine Interne, 2017. **38**(2): p. 125-132.
7. Braith, R.W., *Role of exercise in rehabilitation of cancer survivors*. Pediatric blood & cancer, 2005. **44**(7): p. 595-599.
8. Scott, J.M., et al., *Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms*. Circulation, 2011. **124**(5): p. 642-650.
9. Marcoux, S., et al., *The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors*. Pediatric blood & cancer, 2017. **64**(6): p. e26361.
10. Société canadienne sur le cancer. *Qu'est-ce que le cancer?* 2019; Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/?region=nb>.
11. Statistique Canada. *Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge*. 2019; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/fr/tv.action?pid=1310039401>.
12. Ellison, L.F., et al., *Canadian cancer statistics at a glance: cancer in children*. Cmaj, 2009. **180**(4): p. 422-424.
13. Barr, R.D. and A. Sala, *Hidden financial costs in the treatment for childhood cancer*. Journal of pediatric hematology/oncology, 2003. **25**(11): p. 842-844.
14. Steliarova-Foucher, E., et al., *International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(6): p. 719-731.
15. Ellison, L.F., *Progression du taux de survie nette au cancer au Canada sur une période de 20 ans*.
16. Corinne S. Hodgson & Associés. *Le cancer du sang au Canada*. 2016; Available from: <https://www.slcanada.org/sites/default/files/National/CANADA/Pdf/InfoBooklets/FR/>

[Le%20cancer%20du%20sang%20au%20Canada%20faits%20et%20statistiques%202016.pdf](#).

17. Société canadienne sur le cancer, *Qu'est-ce que la leucémie?* 2019.
18. Krajcinovic, M., et al., *Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms*. *Blood*, 1999. **93**(5): p. 1496-1501.
19. Steliarova-Foucher, E., et al., *International classification of childhood cancer*. *Cancer*, 2005. **103**(7): p. 1457-1467.
20. Ries, L.A.G., et al., *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.*, 1999.
21. Hunger, S.P. and C.G. Mullighan, *Acute lymphoblastic leukemia in children*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(16): p. 1541-1552.
22. Treviño, L.R., et al., *Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Nature genetics*, 2009. **41**(9): p. 1001.
23. Wiemels, J., *Perspectives on the causes of childhood leukemia*. *Chemico-biological interactions*, 2012. **196**(3): p. 59-67.
24. Jonsson, O.G., et al., *Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes*. *The Journal of pediatrics*, 1990. **117**(2): p. 233-237.
25. Société canadienne sur le cancer. *Traitements de la leucémie*. 2019; Available from: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/treatment/?region=on>.
26. Lipshultz, S.E., et al., *Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2013. **128**(17): p. 1927-1995.
27. Sørensen, G.V., et al., *Long-term risk of hospitalization among five-year survivors of childhood leukemia in the Nordic countries*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2019.
28. Warner, J.T., *Body composition, exercise and energy expenditure in survivors of acute lymphoblastic leukaemia*. *Pediatric blood & cancer*, 2008. **50**(S2): p. 456-461.
29. Oeffinger, K.C., et al., *Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(22): p. 3698.
30. Tonorezos, E.S., et al., *Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia*. *Cancer Causes & Control*, 2013. **24**(2): p. 313-321.
31. Cheung, Y.T., et al., *Impact of sleep, fatigue, and systemic inflammation on neurocognitive and behavioral outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*, 2017. **123**(17): p. 3410-3419.
32. Clanton, N.R., et al., *Fatigue, vitality, sleep, and neurocognitive functioning in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Cancer*, 2011. **117**(11): p. 2559-2568.

33. Hartman, A., et al., *Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer*. *Pediatric blood & cancer*, 2008. **50**(4): p. 833-837.
34. Grimshaw, S.L., N.F. Taylor, and N. Shields, *The feasibility of physical activity interventions during the intense treatment phase for children and adolescents with cancer: a systematic review*. *Pediatric blood & cancer*, 2016. **63**(9): p. 1586-1593.
35. Muratt, M.D., et al., *Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study*. *Clinics*, 2011. **66**(7): p. 1277-1281.
36. Ness, K.K., et al., *Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses*. *Cancer*, 2012. **118**(3): p. 828-838.
37. Gocha Marchese, V., L.A. Chiarello, and B.J. Lange, *Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 2003. **40**(4): p. 230-232.
38. Orgel, E., et al., *Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia*. *Bone*, 2016. **85**: p. 131-137.
39. Donmez, A.D., et al., *Bone Loss in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia*. *The Eurasian journal of medicine*, 2019. **51**(1): p. 38.
40. Mostoufi-Moab, S. and J. Halton, *Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment*. *Current osteoporosis reports*, 2014. **12**(3): p. 300-312.
41. Jenney, M.E., et al., *Lung function and exercise capacity in survivors of childhood leukaemia*. *Medical and pediatric oncology*, 1995. **24**(4): p. 222-230.
42. Barr, R.D. and A. Sala, *Osteonecrosis in children and adolescents with cancer*. *Pediatric blood & cancer*, 2008. **50**(S2): p. 483-485.
43. te Winkel, M.L., et al., *Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*. *Haematologica*, 2014. **99**(3): p. 430-436.
44. Huang, T.-T., et al., *Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review*. *Chest*, 2011. **140**(4): p. 881-901.
45. Albin, A., et al., *Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010. **102**(1): p. 14-25.
46. Senkus, E. and J. Jassem, *Cardiovascular effects of systemic cancer treatment*. *Cancer treatment reviews*, 2011. **37**(4): p. 300-311.
47. Berthiaume, J. and K.B. Wallace, *Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity*. *Cell biology and toxicology*, 2007. **23**(1): p. 15-25.
48. Slørdal, L. and O. Spigset, *Heart failure induced by non-cardiac drugs*. *Drug safety*, 2006. **29**(7): p. 567-586.
49. Caru, M., et al., *Doxorubicin treatments induce significant changes on the cardiac autonomic nervous system in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors*. *Clinical Research in Cardiology*, 2019: p. 1-9.

50. Järvelä, L.S., et al., *Endothelial function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effects of a home-based exercise program*. Pediatric blood & cancer, 2013. **60**(9): p. 1546-1551.
51. Järvelä, L.S., et al., *Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Journal of Cancer Survivorship, 2010. **4**(4): p. 339-345.
52. Hung, S.H., et al., *Associating physical activity levels with motor performance and physical function in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia*. Physiotherapy Canada, 2017. **69**(1): p. 57-64.
53. Okada, M., et al., *Exercise recommendations for childhood cancer survivors exposed to cardiotoxic therapies: an institutional clinical practice initiative*. Journal of Pediatric Oncology Nursing, 2012. **29**(5): p. 246-252.
54. Tillmann, V., et al., *Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Journal of bone and mineral research, 2002. **17**(6): p. 1073-1080.
55. Beulertz, J., et al., *Limitations in ankle dorsiflexion range of motion, gait, and walking efficiency in childhood cancer survivors*. Cancer nursing, 2016. **39**(2): p. 117-124.
56. Braam, K.I., et al., *Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer*. Cochrane database of systematic reviews, 2016(3).
57. Smith, W.A., et al., *Exercise training in childhood cancer survivors with subclinical cardiomyopathy who were treated with anthracyclines*. Pediatric blood & cancer, 2014. **61**(5): p. 942-945.
58. Powell, A.W., et al., *Cardiopulmonary fitness assessment on maximal and submaximal exercise testing in patients with Fabry disease*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2018. **176**(9): p. 1852-1857.
59. van Brussel, M., et al., *Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review*. Leukemia, 2005. **19**(1): p. 13.
60. Caru, M., et al., *Identification of genetic association between cardiorespiratory fitness and the trainability genes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors*. BMC cancer, 2019. **19**(1): p. 443.
61. Adachi, H., *Cardiopulmonary exercise test*. International heart journal, 2017: p. 17-264.
62. Rostagno, C. and G.F. Gensini, *Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure*. Internal and emergency medicine, 2008. **3**(3): p. 205-212.
63. Butland, R., et al., *Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease*. British medical journal (Clinical research ed.), 1982. **284**(6329): p. 1607.
64. Schmidt, K., et al., *Validity of the six-minute walk test in cancer patients*. International journal of sports medicine, 2013. **34**(07): p. 631-636.
65. Enright, P.L., *The six-minute walk test*. Respiratory care, 2003. **48**(8): p. 783-785.
66. Cahalin, L.P., et al., *The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure*. Chest, 1996. **110**(2): p. 325-332.
67. Ross, R.M., et al., *The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake*. BMC pulmonary medicine, 2010. **10**(1): p. 31.
68. Schumacher, A.N., et al., *Validation of the Six-Minute Walk Test for Predicting Peak VO₂ in Cancer Survivors*. Medicine and science in sports and exercise, 2018.

69. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **158**(5): p. 1384-1387.
70. Ridley, K., B.E. Ainsworth, and T.S. Olds, *Development of a compendium of energy expenditures for youth*. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 2008. **5**(1): p. 45.
71. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. International journal of nursing studies, 2010. **47**(8): p. 931-936.
72. Tomiyama, A.J., et al., *Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012*. International Journal of Obesity, 2016. **40**(5): p. 883.
73. Kim, S., I.-C. Song, and S. Jee, *Cardiopulmonary exercise test in leukemia patients after chemotherapy: a feasibility study*. Annals of rehabilitation medicine, 2017. **41**(3): p. 456.

