



NOTE SULL'AUTORE

Dott. Diego Campaci

laureato in Scienze e tecnologie del fitness ed in biologia della nutrizione, docente NonSoloFitness. diego.campaci@gmail.com



ATTIVITÀ
ADATTATA

ATTIVITÀ FISICA E INTERAZIONI CON IL CANCRO

di *Diego Campaci*

INTRODUZIONE

Con il termine "cancro" si intende un gruppo di più di 100 patologie caratterizzate da crescita cellulare incontrollata, a causa di modifiche nell'informazione genetica.

Normalmente i processi di crescita, sviluppo e morte tissutale sottostanno a fini meccanismi di regolazione; le mutazioni nel DNA che conducono al cancro portano alla modificazione di questi processi, dando vita a una crescita cellulare incontrollata e alla formazione del tumore.

Nel 5-10% dei casi, le mutazioni che portano al cancro vengono direttamente ereditate da altre cellule cancerose, ma nella maggioranza dei casi sono causate da alterazioni al materiale genetico della cellula accumulate nel tempo. Le cause principali di danneggiamento sono di natura sia endogena, sia esterna; tra le principali cause esterne sia hanno la nutrizione e il livello di attività fisica¹.

Il cancro è la principale causa di morte nel mondo, con un trend in crescita, in particolare nei paesi meno avanzati, a causa dell'aumen-

>>

to dell'età media della popolazione e degli stili di vita scorretti (fumo, dieta, inattività fisica, ed altro).

Nel 2012 sono stati stimati, nel mondo, 14,1 milioni di nuovi casi cancro, e 8,2 milioni di morti a causa dello stesso. I più frequentemente diagnosticati, e principali cause di morte rispettivamente in uomini e donne, sono il cancro all'intestino e alla mammella, alle quali si aggiungono, nell'uomo, il cancro al fegato, allo stomaco ed al retto e nella donna allo stomaco, all'utero ed al colon-retto².

Dal 1981, anno in cui Doll e Peto³, per primi dimostrarono la relazione tra lo stile di vita e l'incidenza del cancro, sono state accumulate molte evidenze sul ruolo protettivo dell'esercizio fisico nella prevenzione della patologia⁴.

In accordo con le definizioni date dal World Cancer Research Fund e American Institute for Cancer Research report, le evidenze scientifiche sulla relazione attività fisica-cancro, sono classificate come:



- “convincenti” quando le evidenze sono conclusive, considerando la numerosità degli studi favorevoli, il fatto che gli stessi siano condotti su popolazioni diverse, e sia osservata una relazione dose-risposta sul livello di attività fisica⁵;
- “probabili” quando i dati meccanicistici e di laboratorio sono fortemente a supporto della relazione, ma le evidenze dai dati epidemiologici sono meno consistenti ed il numero di studi che supportano la relazione non è sufficiente per dare una conclusione definitiva;
- “possibili” quando una relazione di causalità può esistere, ma gli studi a supporto sono poco numerosi o di qualità insufficiente, e i dati di laboratorio non sono sempre favorevoli;
- “insufficienti” quando le evidenze sono suggestive, ma insufficienti per esprimere un giudizio definitivo. In questo caso ci sono pochi studi favorevoli, e questo può dare solo una possibile associazione.

Dagli studi epidemiologici, le maggiori evidenze sull'influenza positiva dell'esercizio fisico esistono per cancro al colon e colon-retto. Le evidenze scientifiche per questi due siti sono classificate come convincenti^{5,6}.

Circa l'80% degli studi che relazionano i livelli di attività fisica al cancro al colon e colon-retto, dimostrano una riduzione del rischio per i soggetti fisicamente attivi, con una riduzione media del 40-50%⁶.

Anche per la relazione tra l'esercizio fisico ed il cancro alla mammella, le evidenze sono classificate come convincenti⁷.

Circa il 70% degli studi dimostra che le donne più attive hanno un minor rischio di contrarre il cancro alla mammella, rispetto alla controparte sedentaria, con una diminuzione media del rischio del 30-40%. L'entità della riduzione del rischio è maggiore tra le donne post-menopausa, rispetto alle donne premenopausa^{5,8,9}.

In circa il 60% degli studi dove è stato esaminato l'effetto dose risposta, si è trovato un significativo trend di diminuzione del rischio con l'incremento dell'attività fisica^{5,10,11,12}; sebbene, in altri non si sia riscontrata correlazione, o la si sia trovata limitata ad alcuni gruppi⁵.

È classificata come probabile, invece, la relazione tra esercizio fisico e cancro alla prostata^{5,6,12}, per il quale circa la metà degli studi ha dimostrato la riduzione del rischio negli uomini fisicamente attivi, con un associazione che va da una riduzione del 70% per i più attivi, ad un incremento del rischio del 287% per i meno attivi^{5,12}. Quando gli autori hanno esaminato la relazione tra il rischio di contrarre il cancro alla prostata e l'intensità dell'attività fisica, hanno riscontrato che soggetti che praticavano attività fisica vigorosa (>6 METs) avevano una riduzione del rischio del 30% in più rispetto ai meno attivi⁵.

È classificata come “possibile” la relazione tra attività fisica e cancro all'intestino, in particolare per l'attività classificata da moderata (3-6 METs) a vigorosa (> 6 METs). La riduzione media del rischio ottenuta nei lavori che hanno messo in relazione il rischio di cancro all'intestino e l'attività fisica va dal 20 al 60%, ma sono riportati anche dati opposti (+40%) probabilmente per la dipendenza di altri fattori, in particolare il fumo. Il cancro all'intestino, infatti, compare con frequenza molto bassa negli individui che non hanno mai fumato⁵.

Anche per il cancro all'endometrio, la relazione tra riduzione del rischio e l'attività fisica è classificata come possibile⁶.

In una recentissima review¹³, nella quale si esaminano 770.000 casi di cancro in 22 siti anatomici, si conferma che l'attività fisica è associata alla riduzione del rischio di cancro e, in particolare, con forti evidenze, a riduzione del cancro al colon-retto e alla mammella.

Per altri siti (testicoli, ovaio, reni, pancreas, tiroide, melanoma) sono presenti, in letteratura, un minor numero di studi, che per ora ci danno dati promettenti, ma ancora insufficienti per definire, con certezza, associazioni.

ATTIVITÀ FISICA E PREVENZIONE: I MECCANISMI BIOLOGICI

Nonostante l'elevata quantità di pubblicazioni sul rapporto tra esercizio fisico e cancro, gli studi che indagano i meccanismi biologici che stanno alla base dei meccanismi d'azione che mediano gli effetti dell'esercizio fisico sono meno indagati e, conseguentemente, meno compresi.



Sono presenti, in letteratura, numerose ipotesi relative alla risposta ormonale, all'infiammazione, ai livelli di grasso corporeo, allo stress ossidativo, e alla riparazione del DNA, sebbene gli studi a supporto di ciascuna non siano, ancora, numerosi.

Ormoni sessuali

Livelli elevati di estradiolo ed estrone sono stati associati ad incremento del rischio di cancro alla mammella, associazione riprodotta in modelli animali e riscontrata in trial su esseri umani^{1,14}.

È stato riscontrato un rapporto di proporzionalità diretta tra l'incremento dei livelli di estradiolo, di estrone e di testosterone e l'incremento del rischio di cancro alla mammella¹⁵.

Da due studi^{16,17}, che hanno esaminato gli effetti dell'esercizio aerobico sui livelli di estrogeni e androgeni in un campione di 173 donne, sovrappeso, sedentarie, post-menopausa, è risultato che dopo 12 mesi di intervento non erano emerse differenze nei livelli di androgeni ed estrogeni tra i gruppi sottoposti ad esercizio ed i controlli, ma che i livelli di suddetti ormoni diminuivano in maniera significativa nelle donne che avevano diminuito di almeno il 2% il loro livello di grasso corporeo.

In un altro importante trial¹⁸, su 320 donne post-menopausa, il gruppo sottoposto ad attività aerobica per 12 mesi ha diminuito in maniera significativa i livelli di estradiolo con il trattamento.

Un ulteriore studio¹⁹, nel quale 7 donne ad elevato rischio di contrarre cancro alla mammella sono state sottoposte a un programma di attività fisica di intensità moderata, i livelli di estrogeni e progesterone sono significativamente diminuiti (18,9%) dopo 5 cicli mestruali.

Dai risultati dei precedenti lavori sembra che la somministrazione di attività aerobica moderata abbia effetto sull'abbassamento dei livelli ormonali, anche se resta da chiarire se tale effetto sia mediato direttamente dell'esercizio fisico o dalla diminuzione del grasso corporeo¹.

Ormoni anabolici

Il pathway insulinico è stato associato a numerose tipologie di cancro, inclusi mammella, colon, endometrio, ovaie, mieloma, linfoma di

Hodgkin e leucemia acuta linfocitica e mieloblastica¹.

I recettori insulinici sono presenti su diverse tipologie di cancro che, quando stimolati con insulina, incrementano le loro dimensioni^{20,21}. I risultati di uno studio su modelli animali²² ha portato gli autori a concludere che l'insulina promuove la carcinogenesi nei ratti e che la modifica dello stile di vita, in particolare di dieta ed esercizio fisico, possano proteggere gli esseri umani dallo sviluppo del cancro al colon. La correlazione tra livelli maggiori di insulinemia e proteina C-reattiva (un marker della secrezione insulinica) e maggior rischio di cancro al colon-retto è stata dimostrata anche da studi osservazionali^{1,23,24}.

Una singola somministrazione di esercizio fisico è in grado di migliorare la sensibilità insulinica fino a 60 ore²⁵ e la cronica pratica di attività di moderata intensità è associata a riduzione di IGF-1 e aumento di IGF-binding protein²⁶.

L'esercizio fisico, in quanto intervento efficace per il miglioramento della sensibilità insulinica, può, quindi, potenzialmente ridurre il rischio di cancro correlato al pathway insulinico²⁷.

Infiammazione cronica

L'infiammazione del tessuto adiposo potrebbe essere il processo chiave attraverso il quale l'obesità promuove il cancro^{28,29}.

L'eccessivo aumento dei depositi adiposi comporta ipossia del tessuto, stress e morte degli adipociti stessi, con conseguente produzione di citochine infiammatorie e proliferazione di macrofagi all'interno del tessuto adiposo. I macrofagi si dispongono attorno agli adipociti morti o morenti formando delle strutture che li incapsulano, denominate Crown-like structures, e li fagocitano, formando cellule schiumose.

Le crown-like structures rilasciano citochine infiammatorie (tra le quali TNF-alfa, IL-1, IL-6). In accordo con quanto detto, nel grasso viscerale, in presenza di crown-like structures, sono riscontrate elevate quantità di mediatori dell'infiammazione²⁸.

L'infiammazione del tessuto adiposo può indurre la progressione di varie tipologie di tumore.

Un crescente numero di studi conferma che

l'esercizio fisico regolare ha un effetto antinfiammatorio, in soggetti sani, in soggetti anziani ed in pazienti^{30,31,32}. La responsabilità dell'effetto antinfiammatorio dell'esercizio fisico andrebbe attribuita alle miochine³⁰, ovvero citochine ed altri peptidi secreti dal muscolo in risposta all'esercizio, aventi azione paracrina ed endocrina³³. Anche da un recentissimo lavoro³⁴, dove un gruppo di donne obese, post-menopausa, sopravvissute al cancro alla mammella, è stato sottoposto a 16 settimane di allenamento combinato per la forza e per la resistenza, i ricercatori hanno concluso che nelle donne sottoposte all'intervento è diminuita l'infiammazione del tessuto adiposo.

Funzione immunitaria

Attualmente si ipotizza che il sistema immunitario sia una delle strade per la riduzione del rischio di cancro, sia in modelli animali, sia nell'essere umano^{1,35}. L'attuale teoria in vigore sul rapporto tra esercizio fisico e sistema immunitario è l'ipotesi della J invertita, secondo la quale, con la pratica regolare dell'esercizio fisico di intensità moderata si migliora la funzione del sistema immunitario e si riduce l'incidenza del cancro, mentre sedute di allena-

mento di intensità eccessiva possano portare a soppressione immunitaria e ad una maggior incidenza di cancro^{36,37}.

La ricerca ha dimostrato che un sistema immunitario cronicamente alterato (come, ad esempio, nei soggetti affetti da AIDS) è stato associato a maggior rischio di cancro^{1,38}.

Inoltre, anche le diverse tipologie di terapia contro il cancro hanno differenti effetti immunosoppressivi³⁶. Tale effetto collaterale è dimostrato, ad esempio, per la chemioterapia^{36,39,40,41,42}, per la radioterapia^{43,44}, e per i trattamenti chirurgici^{45,46}.

In una review³⁶, nella quale si prendono in considerazione sei studi che analizzano l'effetto della pratica di esercizio fisico regolare sul sistema immunitario, si riportano miglioramenti significativi della funzione immunitaria, in particolare dell'attività citolitica delle cellule NK, della funzione monocitaria, della proporzione di granulociti circolanti e della durata della neutropenia. I ricercatori concludono dicendo che, nonostante i limiti riscontrati negli studi, i risultati suggeriscano che l'esercizio fisico possa migliorare diversi parametri del sistema immunitario che possono essere importanti nella difesa dal cancro.



LA CANCER RELATED FATIGUE

La *cancer related fatigue* è uno dei sintomi più frequenti e più disabilitanti nel paziente oncologico, può presentarsi prima dei trattamenti, può incrementarsi durante il periodo dei trattamenti, indipendente dal tipo di cura eseguito, e in alcuni pazienti, prosegue anche per anni dopo i trattamenti^{47,48}.

Dai risultati riportati nella maggior parte degli studi, dal 30 al 60% dei pazienti riscontra un incremento della fatica durante i trattamenti che, in qualche caso, porta a discontinuità o all'abbandono della terapia^{48,49,50}.

La cancer related fatigue si ripercuote negativamente su tutti gli aspetti della vita del paziente, ad esempio sul lavoro, sulle relazioni sociali, sull'umore, sull'attività giornaliera, peggiorandone significativamente la qualità della vita⁴⁸. La cancer related fatigue è anche correlata a ridotta sopravvivenza^{51,52}.

L'origine della cancer related fatigue è multifattoriale e le manifestazioni che sono sia sul piano fisico, sia sul piano mentale ed emotivo, vanno dalla stanchezza generalizzata, alla ridotta concentrazione ed attenzione, al ridotto interesse per le attività usuali, all'instabilità emotiva⁴⁷.

Tra le varie ipotesi proposte per spiegare le cause biologiche del problema, come l'anemia, la produzione irregolare di citochine, la disregolazione dell'asse HPA e della produzione di neurotrasmettitori, l'alterazione dei meccanismi energetici cellulari con la conseguente minor produzione di ATP. Attualmente il più accreditato, e quello sul quale si hanno le maggiori prove, è la disregolazione della produzione di citochine, in particolare nella cascata pro-infiammatoria⁴⁷.

La produzione di citochine pro-infiammatorie può, infatti, interagire con il sistema nervoso centrale e generare i sintomi della fatica⁵³.

I tumori, ed i trattamenti usati per la loro cura, possono attivare la produzione di citochine infiammatorie, ed indurre la fatica attraverso la segnalazione delle citochine a livello del sistema nervoso centrale^{54,55,56,57}. La risposta infiammatoria può persistere dopo la conclusione dei trattamenti, e questo può causare la persistenza della fatica.

L'inattività fisica è correlata alla cancer related fatigue^{58,59}. L'inattività fisica comporta, infatti decondizionamento fisico, che causa un maggior affaticamento nell'affrontare le normali

attività quotidiane, contribuendo allo sviluppo della cancer related fatigue.

Anche un indice di massa corporea (BMI) elevato è correlato ad una maggior insorgenza della cancer related fatigue, e in due studi longitudinali su donne con cancro al seno, si è concluso che il BMI è un predittore dell'insorgenza della fatica a 6 e 42 mesi post trattamento^{60,61}.

Al fine di ridurre gli effetti della cancer related fatigue, durante e post trattamenti, sono stati provati diversi approcci, tra i quali l'attività fisica, la psicoterapia, l'approccio farmacologico e le combinazioni di questi.

In particolare, alcuni lavori hanno confermato gli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla cancer related fatigue, sia durante, sia dopo i trattamenti^{62,63}.

Una recente meta-analisi che ha comparato gli effetti del trattamento farmacologico, dell'esercizio fisico, dell'intervento psicologico e della combinazione di intervento psicologico ed esercizio fisico, ha dimostrato che i miglioramenti maggiori sono dati dall'esercizio fisico⁶⁴.

LA QUALITÀ DELLA VITA E LO STATO DI FITNESS

Lo stato di fitness è definito come l'abilità del corpo di eseguire le attività giornaliere senza provare un affaticamento eccessivo. Essere in stato di fitness è importante per l'indipendenza e la qualità della vita⁶⁵.

La diminuzione della massa muscolare durante la chemioterapia è correlata a maggior tossicità del trattamento e minore sopravvivenza⁶⁶. Bassi livelli di funzionalità della muscolatura della parte inferiore del corpo sono correlati a minore indipendenza e peggior qualità della vita anche nella popolazione generale, e sono predittori della mortalità^{67,68}.

Anche i live di fitness aerobico peggiorano durante i trattamenti chemioterapici. È riportato, ad esempio, che donne con tumore alla mammella dopo la chemioterapia, abbiano valori del VO₂max del 25% in più bassi, rispetto a donne sedentarie sane⁶⁹. L'indipendenza funzionale è a rischio quando i valori di VO₂max scendono sotto i 15 ml/kg/min; il VO₂max è anche un predittore della qualità della vita e della mortalità^{65,70,71,72}.

Considerando queste premesse, lavorare per il mantenimento e il miglioramento della forza, della massa muscolare e della resistenza aerobica, durante e dopo i trattamenti, potrebbe essere il giusto mezzo per migliorare la qualità della vita, l'indipendenza funzionale e la sopravvivenza del paziente oncologico.

Da una recentissima review⁶⁵ di 28 studi che valutavano gli effetti sulla forza e la funzionalità muscolare dell'esercizio fisico in pazienti oncologici, si è concluso che l'allenamento ha incrementato in maniera significati la forza della muscolatura degli arti inferiori, la forza e la funzionalità dei muscoli degli arti inferiori e il fitness aerobico (analizzato con vari parametri, tra i quali il VO_2 max).

Dalla discussione della stessa review, i ricercatori evidenziano come i risultati siano maggiori per l'attività fisica supervisionata rispetto all'attività non supervisionata. Tale osservazione, sulla differenza tra i risultati dell'allenamento supervisionato rispetto all'attività fisica non supervisionata, è riportata anche da un'altra recente review⁷³.

AD OGGI...

Nonostante le evidenze riportate, è bassa la percentuale di pazienti oncologici che praticano esercizio fisico in maniera costante.

I motivi della bassa aderenza sono, perlopiù, legati alla paura di muoversi, all'affaticamento cronico percepito a causa della malattia e dei trattamenti (cancer related fatigue) e all'idea che sia più opportuno rimanere a riposo piuttosto che praticare esercizio fisico.

Purtroppo, spesso, il limite è, ancora oggi, economico. Come riportato in un recente lavoro⁷⁴, differenze nel reddito familiare sono correlate con diverse incidenze di mortalità, con i soggetti percepenti redditi più bassi aventi un'incidenza maggiore.

Da qui l'esigenza di fare informazione, spiegando al paziente oncologico l'importanza della pratica di una regolare attività fisica supervisionata e del mantenimento di uno stile di vita sano, in particolar modo per quanto riguarda le abitudini alimentari.



ATTIVITÀ
ADATTATA

BIBLIOGRAFIA

- Brown, J. C., Winters-Stone, K., Lee, A., & Schmitz, K. H. (2012). Cancer, physical activity, and exercise. *Comprehensive Physiology*, 2(4), 2775-2809.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
- Doll, R., & Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 1192-1308.
- Kruk, J., & Aboul-Enein, H. Y. (2006). Physical activity in the prevention of cancer. *Asian pacific journal of cancer prevention*, 7(1), 11.
- Friedenreich, C. M. (2001). Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(4), 287-301.
- Friedenreich, C. M., & Orenstein, M. R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*, 132(11), 3456S-3464S.
- Vainio, H., & Bianchini, F. (Eds.). (2002). *Weight control and physical activity (Vol. 6). Iarc*;
- Friedenreich, C. M. (2004). Physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Exercise and sport sciences reviews*, 32(4), 180-184.
- John, E. M., Horn-Ross, P. L., & Koo, J. (2003). Lifetime physical activity and breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay area breast cancer study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 12(11), 1143-1152.
- Dirx, M. J., Voorrips, L. E., Goldbohm, R. A., & van den Brandt, P. A. (2001). Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer*, 92(6), 1638-1649.
- Drake, D. A. (2001). A longitudinal study of physical activity and breast cancer prediction. *Cancer nursing*, 24(5), 371-377.
- Lee, I. M. (2003). Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(11), 1823-1827.
- de Rezende, L. F. M., de Sá, T. H., Markozannes, G., Rey-López, J. P., Lee, I. M., Tsilidis, K. K., ... & Eluf-Neto, J. (2018). Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. *Br J Sports Med*, 52(13), 826-833.
- Friedenreich, C. M. (2010). Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. In *Clinical Cancer Prevention* (pp. 125-139). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Key, T., Appleby, P., Barnes, I., & Reeves, G. (2002). Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 94(8), 606-616.
- McTiernan, A., Tworoger, S. S., Rajan, K. B., Yasui, Y., Sorenson, B., Ulrich, C. M., ... & Rudolph, R. E. (2004). Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(7), 1099-1105.
- McTiernan, A., Tworoger, S. S., Ulrich, C. M., Yasui, Y., Irwin, M. L., Rajan, K. B., ... & Potter, J. D. (2004). Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer research*, 64(8), 2923-2928.
- Friedenreich, C. M., Woolcott, C. G., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Brant, R. F., Stanczyk, F. Z., ... & Jones, C. A. (2010). Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*, 28(9), 1458.
- Kossmann, D. A., Williams, N. I., Domchek, S. M., Kurzer, M. S., Stopfer, J. E., & Schmitz, K. H. (2011). Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *Journal of Applied Physiology*, 111(6), 1687-1693.
- Pan SY, Morrison H. (2011). Physical activity and hematologic cancer prevention. *Recent Results Cancer Research*, 186, 135-158.
- Zakikhani, M., Blouin, M. J., Piura, E., & Pollak, M. N. (2010). Metformin and rapamycin have distinct effects on the AKT pathway and proliferation in breast cancer cells. *Breast cancer research and treatment*, 123(1), 271-279.
- Corpet, D. E., Jacquinet, C., Peiffer, G., & Taché, S. (1997). Insulin injections promote the growth of aberrant crypt foci in the colon of rats.
- Limburg, P. J., Stolzenberg-Solomon, R. Z., Vierkant, R. A., Roberts, K., Sellers, T. A., Taylor, P. R., ... & Albanes, D. (2006). Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 4(12), 1514-1521.
- Wei, E. K., Ma, J., Pollak, M. N., Rifai, N., Fuchs, C. S., Hankinson, S. E., & Giovannucci, E. (2006). C-peptide, insulin-like growth factor binding protein-1, glycosylated hemoglobin, and the risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(4), 750-755.
- Burstein, R., Polychronakos, C., Toews, C. J., MacDougall, J. D., Guyda, H. J., & Posner, B. I. (1985). Acute reversal of the enhanced insulin action in

- trained athletes: association with insulin receptor changes. *Diabetes*, 34(8), 756-760.
26. Cust, A. E. (2010). Physical activity and gynecologic cancer prevention. In *Physical activity and cancer* (pp. 159-185). Springer, Berlin, Heidelberg.
 27. Weiss, E. P., & Holloszy, J. O. (2007). Improvements in body composition, glucose tolerance, and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake. *The Journal of nutrition*, 137(4), 1087-1090.
 28. Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J., & Hudis, C. A. (2016). Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *Journal of clinical oncology*, 34(35), 4270.
 29. Iyengar, N. M., Hudis, C. A., & Dannenberg, A. J. (2015). Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annual review of medicine*, 66, 297-309.
 30. Mathur, N., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation*, 2008.
 31. Mattusch, F., Dufaux, B., Heine, O., Mertens, I., & Rost, R. (2000). Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *International journal of sports medicine*, 21(01), 21-24.
 32. Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., Timmerman, K. L., ... & Talbert, E. (2007). The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(10), 1714.
 33. Pedersen, L., & Hojman, P. (2012). Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*, 1(3), 164-167.
 34. Dieli-Conwright, C. M., Parmentier, J. H., Sami, N., Lee, K., Spicer, D., Mack, W. J., ... & Mittelman, S. D. (2018). Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast cancer research and treatment*, 168(1), 147-157.
 35. McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(3), 205.
 36. Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., & Mackey, J. R. (2002). Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. *Cancer*, 94(2), 539-551.
 37. Woods, J. A., Davis, J. M., Smith, J. A., & Nieman, D. C. (2001). Exercise and cellular innate immune function. *Rehabilitation Oncology*, 19(2), 34.
 38. Bonnet, F., Lewden, C., May, T., Heripret, L., Jouglia, E., Bevilacqua, S., ... & Morlat, P. (2004). Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 101(2), 317-324.
 39. Head, J. F., Elliott, R. L., & McCoy, J. L. (1993). Evaluation of lymphocyte immunity in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 26(1), 77-88.
 40. Haku, T., Yanagawa, H., Ohmoto, Y., Takeuchi, E., Yano, S., Hanibuchi, M., ... & Sone, S. (1996). Systemic chemotherapy alters interleukin-1 β and its receptor antagonist production by human alveolar macrophages in lung cancer patients. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 8(12), 519-526.
 41. Consoli, U., El-Tounsi, I., Sandoval, A., Snell, V., Kleine, H. D., Brown, W., ... & Andreeff, M. (1998). Differential induction of apoptosis by fludarabine monophosphate in leukemic B and normal T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 91(5), 1742-1748.
 42. Sewell, H. F., Halbert, C. F., Robins, R. A., Galvin, A., Chan, S., & Blamey, R. W. (1993). Chemotherapy-induced differential changes in lymphocyte subsets and natural-killer-cell function in patients with advanced breast cancer. *International journal of cancer*, 55(5), 735-738.
 43. Blomgren, H., Baral, E., Edsmyr, F., Strender, L. E., Petrini, B., & Wasserman, J. (1980). Natural killer activity in peripheral lymphocyte population following local radiation therapy. *Acta Radiologica: Oncology*, 19(2), 139-143.
 44. Garzetti, G. G., Ciavattini, A., Muzzioli, M., Goteri, G., Fabris, N., Valensise, H., & Romanini, C. (1995). The relationship of clinical-pathologic status and adjuvant treatment with natural killer cell activity in stage I and II endometrial carcinoma. *ACOG Current Journal Review*, 2(8), 34.
 45. Uchida, A., Kolb, R., & Micksche, M. (1982). Generation of suppressor cells for natural killer activity in cancer patients after surgery. *Journal of the National Cancer Institute*, 68(5), 735-741.
 46. Braga, M., Vignali, A., Gianotti, L., Cestari, A., Profili, M., & Carlo, V. D. (1996). Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*, 162(2), 105-112.
 47. Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature reviews Clinical oncology*, 11(10), 597.
 48. Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of clinical oncology*, 18(4), 743-743.
 49. Sweegers, M. G., Peeters, P. H. M., Courneya, K. S., Newton, R. U., Aaronson, N. K., Jacobsen, P. B., ... & Stuiver, M. M. (2019). Moderators of Exercise Effects on Cancer-related Fatigue: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Medicine and science in sports and exercise*.
 50. Cella, D., Davis, K., Breitbart, W., Curt, G., & Fatigue Coalition. (2001). Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States

- sample of cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 19(14), 3385-3391.
51. Groenvold, M., Petersen, M. A., Idler, E., Bjorner, J. B., Fayers, P. M., & Mouridsen, H. T. (2007). Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, 105(2), 209-219.
 52. Quinten, C., Maringwa, J., Gotay, C. C., Martinelli, F., Coens, C., Reeve, B. B., ... & Cleeland, C. (2011). Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(24), 1851-1858.
 53. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, 9(1), 46.
 54. Miller, A. H., Ancoli-Israel, S., Bower, J. E., Capuron, L., & Irwin, M. R. (2008). Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(6), 971.
 55. Cleeland, C. S., Bennett, G. J., Dantzer, R., Dougherty, P. M., Dunn, A. J., Meyers, C. A., ... & Lee, B. N. (2003). Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 97(11), 2919-2925.
 56. Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V., & Sung, B. (2009). Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clinical cancer research*, 15(2), 425-430.
 57. Stone, H. B., Coleman, C. N., Anscher, M. S., & McBride, W. H. (2003). Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The lancet oncology*, 4(9), 529-536.
 58. Berger, A. M. (1998). Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. In *Oncology nursing forum* (Vol. 25, No. 1, pp. 51-62).
 59. Winters-Stone, K. M., Bennett, J. A., Nail, L., & Schwartz, A. (2008, September). Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. In *Oncology Nursing Forum* (Vol. 35, No. 5).
 60. Donovan, K. A., Small, B. J., Andrykowski, M. A., Munster, P., & Jacobsen, P. B. (2007). Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychology*, 26(4), 464.
 61. Andrykowski, M. A., Donovan, K. A., Laronga, C., & Jacobsen, P. B. (2010). Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*, 116(24), 5740-5748.
 62. Andrykowski, M. A., Donovan, K. A., Laronga, C., & Jacobsen, P. B. (2010). Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*, 116(24), 5740-5748.
 63. Puetz, T. W., & Herring, M. P. (2012). Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *American journal of preventive medicine*, 43(2), e1-e24.
 64. Mustian, K. M., Alfano, C. M., Heckler, C., Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Leach, C. R., ... & Scarpato, J. (2017). Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA oncology*, 3(7), 961-968.
 65. Sweegers, M. G., Altenburg, T. M., Brug, J., May, A. M., Van Vulpen, J. K., Aaronson, N. K., ... & Galvao, D. A. (2019). Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: a meta-analysis of individual patient data. *British journal of sports medicine*, 53(13), 812-812.
 66. Blauwhoff-Buskermolen, S., Versteeg, K. S., de van der Schueren, M. A., Den Braver, N. R., Berkhof, J., Langius, J. A., & Verheul, H. M. (2016). Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 34(12), 1339-44.
 67. Ostir, G. V., Kuo, Y. F., Berges, I. M., Markides, K. S., & Ottenbacher, K. J. (2007). Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *American journal of epidemiology*, 166(5), 599-605.
 68. Markides, K. S., Black, S. A., Ostir, G. V., Angel, R. J., Guralnik, J. M., & Lichtenstein, M. (2001). Lower body function and mortality in Mexican American elderly people. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(4), M243-M247.
 69. Peel, A. B., Thomas, S. M., Dittus, K., Jones, L. W., & Laskoski, S. G. (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *Journal of the American Heart Association*, 3(1), e000432.
 70. Shephard, R. J. (2009). Independence: a new reason for recommending regular exercise to your patients. *The Physician and sportsmedicine*, 37(1), 115-118.
 71. Herrero, F., Balmer, J., San Juan, A. F., & Foster, C. (2006). Is cardiorespiratory fitness related to quality of life in survivors of breast cancer?. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 20(3), 535.
 72. Casla, S., López-Tarruella, S., Jerez, Y., Marquez-Rodas, I., Galvao, D. A., Newton, R. U., ... & Martín, M. (2015). Supervised physical exercise improves VO2max, quality of life, and health in early stage breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 153(2), 371-382.
 73. Buffart, L. M., Kalter, J., Sweegers, M. G., Courneya, K. S., Newton, R. U., Aaronson, N. K., ... & Steindorf, K. (2017). Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer treatment reviews*, 52, 91-104.
 74. dos Santos Figueiredo, F. W., & Adami, F. (2018). Income inequality and mortality Owing to breast cancer: Evidence from Brazil. *Clinical breast cancer*, 18(4), e651-e658

ABSTRACT

Since 1981, evidences of the protective effects of physical activity on cancer are continuously increasing.

Physical activity is associated with a lower risk of several cancers, in particular, colon, rectal, breast, endometrial and ovarian cancer associations are supported by strong evidence.

The number of studies elaborated on the effect of physical activity on the other kinds of cancer is small, but results are promising.

Furthermore, even when the correlation with the pathology is small, physical activity improves the fitness of the subjects and reduces the symptoms of the cancer related fatigue, and this could be sufficient, also considering the absence of side effects, to advice to patients to practice it.

Though literature on physical activity and cancer prevention is rich, the molecular mechanisms that are associated with the observed reductions in cancer risk are less abundant, and thus less well understood. The most commonly hypothesized, and well-supported pathways are related to sex hormones, metabolic hormones, inflammation and adiposity, and immune function.