

## **Physical activity and cancer** Attività fisica e tumore

G. AMODEO, A. CAMERA, G. CAIMI

*Department of Internal Medicine, Cardiovascular and Urological Diseases  
University of Palermo, Palermo, Italy*

### **SUMMARY**

According to the World Health Organization physical inactivity causes 10-16% of deaths for breast and colorectal cancers. However, in Italy, approximately 41% of the population still remains sedentary. Moreover, physical activity is correlated with a lower risk of development and death for many common kinds of cancer. Moderate and regular exercise reduces metabolic syndrome, obesity, fat mass, and in particular visceral fat, which is active in the carcinogenesis as well as reduces testosterone and estrogens availability. "High activity" occupations are a protective factor against tumor development. Another important factor is timing, that is the life period when physical activity is performed. Physical exercise has a strong effect on breast and colorectal cancer risk reduction. Exercise may be a critical adjuvant therapy in the management of many cancers and it may enhance the therapeutic effects of traditional treatments. After cancer diagnosis, exercise prescription can have very positive effects. There is a strong evidence that regular post-diagnosis exercise could increase survivorship by 50-60% with the strongest evidence currently for breast and colorectal cancers. Many questions, about how, how long and when physical activity should be practiced in order to reduce cancer incidence and mortality and improve life quality, are still unsolved.

KEY WORDS: Motor activity - Neoplasms - Breast neoplasms - Colorectal neoplasms - Prostatic neoplasms - Obesity - Metabolic Syndrome X.

### **RIASSUNTO**

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'inattività fisica è causa del 10-16% dei decessi per tumore alla mammella e al colon retto. Nonostante ciò, in Italia, circa il 41% della popolazione è ancora sedentaria. Inoltre, l'attività fisica è correlata con un minore rischio di sviluppo e morte per molti tipi comuni di tumore. L'esercizio regolare e di moderata intensità migliora la sindrome metabolica, l'obesità, la massa grassa e in particolare il grasso viscerale che è attivo nella carcinogenesi. Riduce inoltre la disponibilità di testosterone ed estrogeni. Le occupazioni ad "alta attività" rappresentano fattori di protezione contro lo sviluppo del tumore. Importante è anche il "timing", il periodo della vita cioè in cui si inizia l'attività fisica. L'esercizio fisico ha un importante effetto sulla riduzione del rischio di tumore alla mammella e al colon retto, rappresenta inoltre una fondamentale terapia adiuvante nel trattamento di molti tumori e può aumentare gli effetti dei trattamenti tradizionali. Anche dopo la diagnosi di tumore la prescrizione dell'attività fisica può avere effetti molto benefici. È ampiamente provato che l'esercizio fisico praticato dopo la diagnosi di cancro può aumentare la sopravvivenza del 50-60%, soprattutto per il tumori alla mammella e al colon retto. Molti quesiti insoluti rimangono però su come, quanto e quando l'attività fisica debba essere praticata per ridurre l'incidenza di mortalità e migliorare la qualità di vita.

PAROLE CHIAVE: Attività fisica - Neoplasie - Seno, neoplasie - Colon retto, neoplasie - Prostata, neoplasie - Obesità - Sindrome metabolica.

Physical activity (PA) is defined as "any bodily movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure". The PA includes leisure-time activity (e.g., yard work, homemaker tasks, recreational sports, or home repairs) and occupational activity (e.g., being a letter carrier, day-care provider or just walking to and from work).<sup>1</sup>

Nowadays, it is well-known that regular and moderate physical activity gives wellness and reduces the risk of cardiovascular diseases. In fact, several epidemiologic studies have established and supported the role of physical activity in the primary and secondary prevention of chronic-degenerative diseases, such as cardiovascular pathology, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, obesity, osteoporosis and cognitive decline.<sup>2-5</sup>

Moreover, a large amount of publications have shown that physical activity is correlated with a lower risk of development and death for many common kinds of cancer.<sup>6-11</sup> It has also been demonstrated that exercise improves quality of life in cancer survivors, because it reduces anxiety and depression and increases the survival through its influence on immunitary system and lowering chronic diseases incidence.<sup>12, 13</sup> Higher cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub> max) improves the postoperative course; then a lower fat mass reduces the risks connected to anesthesia.<sup>14, 15</sup>

According to the World Health Organization (WHO) physical inactivity causes 10-16% of deaths for breast and colon-rectal cancers.<sup>16, 17</sup> The sanitary costs for "physical active people" are lower by 30% compared to those of "physical inactive people".<sup>18</sup>

Overweight and obesity are correlated with a higher risk of breast (particularly in postmenopausal women), colon, endometrial, esophageal, pancreas, kidney and of other sites cancers.<sup>19</sup> Regular exercise also helps obese persons to endure the loss of weight.<sup>20</sup> People who practice moderate to high intensity physical activity have a lower risk of developing colon and breast cancer than people who do not practice any kind of physical activity.<sup>21-24</sup> In a recent paper, Laukkanen *et al.*<sup>25</sup> have observed that an intense physical exercise (5.2 MET) practiced for 30 minutes every day reduced cancer risk two times more than a less intense physical activity (3.7 MET) in 2560 subjects. In 1962, Taylor *et al.*<sup>26</sup> already reported an association between sedentary jobs and increased risk of colon cancer. According to these authors, "high activity" occupations were, instead, a protective factor against tumor development.<sup>27-30</sup>

Friedenreich *et al.*<sup>21</sup> also showed a correlation between physical activity and colon, breast,

*L'attività fisica è definita come "qualsiasi movimento del corpo prodotto dalla muscolatura scheletrica che causa dispendio di energia". L'attività fisica include l'attività svolta nel tempo libero (per es. giardinaggio, attività domestiche, sport ricreativi o fai da te) e l'attività occupazionale (per es. postino, educatore o semplicemente andare e tornare a piedi dal lavoro) <sup>1</sup>. E' noto che l'attività fisica regolare e moderata favorisce il benessere e riduce il rischio di patologie cardiovascolari. Alcuni studi epidemiologici hanno stabilito e supportato il ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie croniche degenerative come la patologia cardiovascolare, il diabete mellito, la patologia cerebrovascolare, l'obesità, l'osteoporosi e il declino cognitivo <sup>2-5</sup>. Numerose evidenze hanno mostrato che l'attività fisica è correlata ad un minor rischio di sviluppo e di morte per tipi comuni di tumore <sup>6-11</sup>. È stato inoltre dimostrato che l'esercizio migliora la qualità della vita nei soggetti sopravvissuti al tumore poiché riduce ansia e depressione ed aumenta la sopravvivenza influenzando sul sistema immunitario e diminuisce l'incidenza delle patologie croniche <sup>12, 13</sup>. Un migliore fitness cardiorespiratorio (VO<sub>2</sub> max) migliora il decorso post-operatorio; quindi una minore massa grassa riduce i rischi connessi all'anestesia <sup>14, 15</sup>. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'inattività fisica è causa del 10-16 % delle morti per tumore al seno e al colon retto <sup>16, 17</sup>. I costi sanitari per "le persone fisicamente attive" sono inferiori del 30% rispetto a quelli per "le persone fisicamente inattive" <sup>18</sup>. Sovrappeso ed obesità sono legati ad un maggiore rischio di tumori a mammella (soprattutto nelle donne in post-menopausa), colon, endometrio, esofago, pancreas, rene e ad altri organi <sup>19</sup>. L'esercizio regolare aiuta inoltre i soggetti obesi a mantenere la perdita di peso <sup>20</sup>. Le persone che praticano attività fisica da moderata ad elevata intensità hanno un minore rischio di sviluppare tumore alla mammella e al colon rispetto a chi non pratica alcun tipo di esercizio fisico <sup>21-24</sup>. In un recente lavoro condotto su 2560 soggetti, Laukkanen *et al.* <sup>25</sup> hanno dimostrato che un intenso esercizio fisico (5,2 MET) praticato quotidianamente per 30 min riduce di due volte il rischio di tumore rispetto ad un'attività fisica meno intensa (3,7 MET). Nel 1962 Taylor *et al.* <sup>26</sup> avevano già riportato una relazione tra lavori sedentari e aumentato rischio di tumore al colon. Secondo questi autori le "occupazioni ad alta attività" rappresentavano un fattore protettivo contro lo sviluppo del tumore <sup>27-30</sup>. Friedenreich *et al.* <sup>21</sup> hanno dimostrato una correlazione tra attività fisica e tumore al colon, seno, prosta-*



prostate, testicle, lung, ovarian and endometrial cancer. The epidemiologic study of Friedenreich classified as "convincing" the association between physical activity and colon and breast cancer, as "probably" the association with prostate cancer and as "possible" with lung and endometrial cancer. The author did not suggest sufficient evidence about a relation between physical activity and testicle and ovarian cancer.

### Physical activity and breast cancer

It is well established that increased lifetime exposure to endogenous estrogens during physiologic events (e.g., early menarche, late menopause, late first birth, increased numbers of ovulatory cycles) predisposes to breast cancer development.<sup>31-33</sup> Menstrual and reproductive cycles can influence the induction and promotion of hormonally-related tumors, such as breast and endometrial cancers.<sup>33-35</sup> One of possible mechanisms of this action is related to estrogen metabolism and particularly to two metabolites: 16  $\alpha$ -idrossiestrone (16HE) and 2-idrossiestrone (2HE).<sup>33, 34</sup> The 2HE/16HE ratio is lower in sedentary women with high body mass index (BMI) than in physically active women with high BMI. An increased 2HE/16HE ratio is associated with a lower risk of breast cancer.<sup>33-36</sup>

The most known biological mechanism that seems involved is the reduced exposure of estrogen action, induced directly by physical activity or indirectly through the fatty mass reduction.

Physical exercise extends menstrual cycles and reduces the number of ovulatory cycles and ovarian synthesis of estrogens. In postmenopausal women, physical activity seems to reduce peripheral conversion of androgens to estrogens and increase SHBG (sex hormone-binding globulin) levels thus reducing estradiol availability.<sup>37, 38</sup>

Exercise could modify leptin and adiponectin levels through its action on fat mass and particularly on visceral fat.<sup>39, 40</sup> Leptin, which is closely correlated with body fat mass, plays a key role in regulating energy intake and metabolism.<sup>41</sup> Leptin seems to stimulate breast cancer growth, by promoting angiogenesis or by increasing estrogen synthesis in breast tissue, through the enhanced expression of the aromatase enzyme.<sup>42-44</sup>

Conversely, adiponectin could have an inhibitory effects on breast cancer, acting as an anti-proliferative and apoptotic factor, increasing insulin sensitization and possibly modulating pro-inflammatory cytokines and other hormone levels.<sup>45-48</sup>

Several studies<sup>49-64</sup> demonstrated the impor-

ta, testicoli, polmone, ovaie ed endometrio. Lo studio epidemiologico di Friedenreich classifica come "convincente" l'associazione tra attività fisica e tumore al colon ed al seno, come "probabile" l'associazione con il tumore alla prostata e come "possibile" con il tumore al polmone e all'endometrio. Non vi erano sufficienti evidenze circa la relazione tra l'attività fisica e il tumore a testicoli ed ovaie.

### Attività fisica e tumore al seno

È oramai chiaro come l'aumentata esposizione durante la vita a estrogeni endogeni (menarca precoce, menopausa tardiva, primo parto in età avanzata, aumento del numero di cicli di ovulazione) predispone allo sviluppo del tumore al seno<sup>31-33</sup>. I cicli mestruali e riproduttivi possono influenzare l'induzione e la promozione di tumori ormono-correlati come mammella ed endometrio<sup>33-35</sup>. Uno dei possibili meccanismi coinvolti è legato al metabolismo estrogenico e in modo particolare a due metaboliti: 16  $\alpha$ -idrossiestrone (16HE) e 2-idrossiestrone (2HE)<sup>33, 34</sup>. Il rapporto 2HE/16HE è inferiore nelle donne sedentarie con elevato BMI rispetto alle donne fisicamente attive con elevato indice di massa corporea (body mass index, BMI). Un aumentato rapporto 2HE/16HE è associato a un minore rischio di tumore al seno<sup>33-36</sup>. Il meccanismo biologico meglio conosciuto è la ridotta esposizione all'azione estrogenica indotta direttamente dall'attività fisica o indirettamente dalla riduzione della massa grassa. L'esercizio fisico allunga i cicli mestruali e riduce il numero di ovulazioni e la sintesi ovarica di estrogeni. Nelle donne in post-menopausa l'attività fisica sembra ridurre la conversione periferica di androgeni ed estrogeni ed aumentare i livelli di SHBG (globulina legante l'ormone sessuale) riducendo così l'estradiolo disponibile<sup>37, 38</sup>. L'esercizio potrebbe modificare i livelli di leptina e di adipoleptina attraverso la sua azione sulla massa grassa e in particolare sul grasso viscerale<sup>39, 40</sup>. La leptina, strettamente correlata alla massa grassa corporea, gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'introito di energia e nel metabolismo<sup>41</sup>. La leptina sembra stimolare la crescita del tumore al seno stimolando l'angiogenesi o aumentando la sintesi estrogenica del tessuto del seno mediante l'aumentata espressione dell'enzima aromatasi<sup>42-44</sup>. Al contrario, l'adiponectina potrebbe avere effetti inibitori sul tumore al seno agendo da fattore antiproliferativo ed apoptotico, aumentando la sintesi dell'insulina ed eventualmente regolando i livelli delle citochine pro-infiammatorie e degli



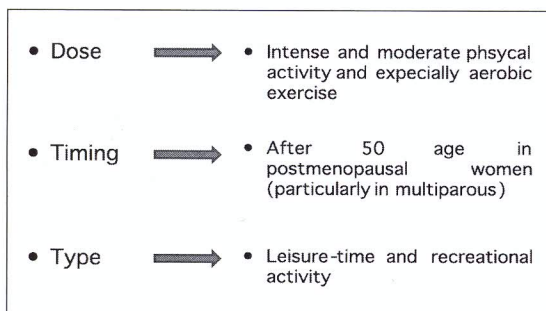


Figure 1.—Factors influencing effects of physical activity on breast cancer.

Figura 1. — Fattori che influenzano gli effetti dell'attività fisica sul tumore al seno.

tance of type, dose and timing of physical activity (Figure 1). The biggest risk decreases has been found for the leisure-time or recreational activity (20%), followed by walking/cycling for transport, household works (14%) and occupational activity (13%).<sup>49</sup>

Dose of exercise, which includes physical activity frequency, duration and intensity, also plays an important role.<sup>49-56</sup> Intense (26%) and moderate (22%) physical activity are more effective in lowering the risk.<sup>49</sup> Another major factor is timing, that is the life period when physical activity is performed.<sup>49-56</sup> Physical exercise has a strong effect on breast cancer risk reduction when performed after 50 age whereas it is less effective when performed early in life (adolescence and early in adulthood).<sup>57-62</sup> The risk reduction is bigger in postmenopausal women with lower BMI.<sup>57-62</sup> Physical activity reduces cancer risk more in multiparous women than in nulliparous women.<sup>63, 64</sup> Recently Pijpe *et al.*<sup>65</sup> have shown that sports activity may also reduce the risk of breast cancer in BCRA1/2 mutation carriers.

### Physical activity and colorectal cancer

There is a significant inverse relationship between physical exercise and colon cancer.<sup>65-72</sup> Exercise reduces insulin, glucose, triglyceride and cholesterol LDL levels which are correlated with the development of cancer and particularly with colon cancer.<sup>73, 74</sup> There is higher prevalence of metabolic syndrome in patients with colon cancer.<sup>75, 76</sup> Exercise reduces fat mass, which is active in the carcinogenesis.<sup>76</sup> Insulin is a growth factor for tumor cells. Obesity, a sedentary lifestyle and a diet rich in refined sugar and saturated fatty acids, cause insulin-resistance and decrease level of insulin growth factor binding proteins (IGFBP), thus

altri ormoni<sup>45-48</sup>. Alcuni studi<sup>49-64</sup> hanno dimostrato l'importanza del tipo, della quantità e del timing dell'attività fisica (Figura 1). Alcuni studi<sup>49-64</sup> hanno dimostrato l'importanza del tipo, della dose e del timing dell'attività fisica (Figura 1). La riduzione del rischio è maggiore per l'attività svolta nel tempo libero e ricreativa (20%) seguite da passeggiare o andare in bicicletta, lavori domestici (14%) e infine dalla attività occupazionale (13%)<sup>49</sup>. Anche la dose dell'esercizio, che comprende frequenza durata e intensità, gioca un ruolo importante<sup>49-56</sup>. Un'attività fisica moderata (22%) e intensa (26%) è più efficace nella riduzione del rischio<sup>49</sup>. Altro fattore importante è il timing, il periodo della vita in cui viene svolta l'attività fisica<sup>49-56</sup>. La riduzione del rischio per il tumore alla mammella è maggiore se l'esercizio fisico viene svolto dopo i 50 anni, mentre è meno evidente quando svolto in giovane età<sup>57-62</sup>. La riduzione del rischio è più accentuata nelle donne in postmenopausa con minore BMI<sup>57-62</sup>. L'attività fisica riduce maggiormente il rischio di tumore nelle donne multipare rispetto alle nullipare<sup>63, 64</sup>. Recentemente Pijpe *et al.*<sup>65</sup> hanno dimostrato che l'attività sportiva può anche ridurre il rischio di tumore al seno nelle portatrici di mutazione BCRA 1/2.

### Attività fisica e tumore al colon

Esiste una significativa correlazione inversa tra esercizio fisico e il tumore al colon<sup>65-72</sup>. L'esercizio riduce i livelli di insulina, glucosio, trigliceridi e colesterolo LDL che sono correlati allo sviluppo di cancro e in particolare al colon<sup>73, 74</sup>. C'è un'alta prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti con tumore al colon<sup>75, 76</sup>. L'esercizio riduce la massa grassa che è attiva nella carcinogenesi<sup>76</sup>. L'insulina è un fattore di crescita delle cellule tumorali. Obesità, sedentarietà e dieta ricca di zuccheri raffinati e di acidi grassi saturi provocano una condizione di insulino-resistenza e una diminuzione del livello delle proteine di trasporto del fattore di crescita insulino-simile (IGFBP) favorendo così lo sviluppo del tumore al colon<sup>74-79</sup>. Il grasso viscerale viene ridotto soprattutto dall'esercizio aerobico<sup>77</sup>. La perdita di peso con la dieta ipocalorica genera una diffusa riduzione della massa grassa, specialmente del grasso muscolare, risultando però uno scarso effetto sul grasso viscerale<sup>75, 78</sup>. Aumentata attività fisica, riduzione dell'introito calorico e perdita di peso aumentano i livelli di IGFBP-3 e diminuiscono i livelli del fattore di crescita dell'insulina (IGF). C'è una correlazione positiva tra alti livelli di



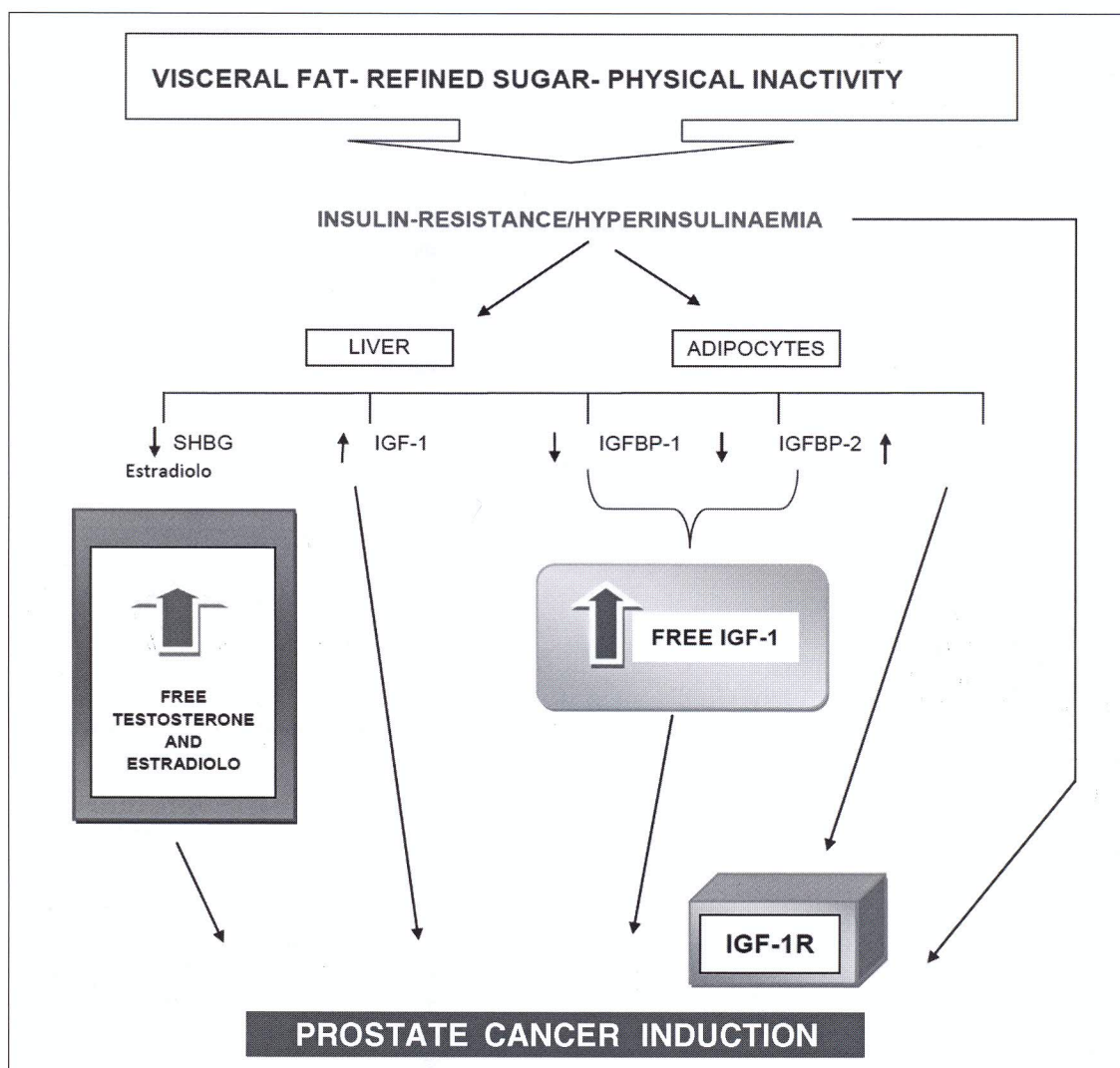


Figure 2.—Factors influencing prostate cancer development.

Figura 2. — Fattori che influenzano lo sviluppo del cancro alla prostata

promoting colon cancer development.<sup>74-79</sup> Visceral fat is reduced particularly by aerobic exercise.<sup>77</sup> The weight loss with a hypocaloric diet causes a diffuse reduction of fat mass, especially of muscular fat, resulting in poor effects on visceral fat.<sup>75, 78</sup> Increased physical activity, reduction of caloric intake and weight loss increase IGFBP-3 levels and decrease insulin growth factor (IGF) levels. There is a positive correlation between high levels of IGF and low levels of IGFBP-3 and increased colorectal, breast, prostate and lung cancer risk.<sup>27, 79-81</sup>

Exercise has effects on gastro-entero-pancreatic hormones, (increasing bowel transit time, and decrease bile acid excretion), and on blood

IGF, bassi livelli di IGFBP-3 e aumentato rischio di tumore al colon retto, seno, prostata e polmone<sup>27, 79-81</sup>. L'attività fisica ha effetto sugli ormoni gastro-entero-pancreatici, (aumento del tempo di transito intestinale e riduzione dell'escrezione di acido biliare), sulla concentrazione di colesterolo nel sangue (che è metabolizzato dagli acidi biliari) e sulla sintesi di IL-1<sup>82</sup>. Gli acidi biliari e l'IL-1 possono influire sulla crescita neoplastica del tratto gastrointestinale<sup>83</sup>. L'esercizio riduce anche i livelli di PGE2 che stimola la proliferazione delle cellule del colon e in modo particolare delle cellule tumorali del colon e riduce la motilità intestinale<sup>84-88</sup>. L'esercizio intenso può aumentare



TABLE I.—Effects of physical activity on development of cancer.  
TABELLA I. — Effetti dell'attività fisica sullo sviluppo del tumore.

PHYSICAL ACTIVITY	DEVELOPMENT OF CANCER
	Reduction of risk of development of cancer
	Reduction of body weight, fatty mass, and particularly visceral fat
	Enduring the loss weight
	Reduction of metabolic syndrome
	Reduction of leptin resistance/Increasing of adiponectin levels
	Reduction of bioavailability of sexual hormones
	Increasing 2HE/16HE ratio
	Increasing of IGFBP3 /decreasing of IGF levels
	Reduction of PGE2 /increasing of PGF levels
	Increasing of bowel transit time
	Decreasing bile acids excretion and production of IL-1

cholesterol concentration (which is metabolized to bile acids) and on synthesis of IL-1.<sup>82</sup> Bile acids and IL-1 may influence neoplastic growth in the gastrointestinal tract.<sup>83</sup> Exercise reduces also PGE<sub>2</sub> levels which increase the proliferation of colon cells and particularly of colon cancer cells and reduce intestinal motility.<sup>84-88</sup>

Strenuous exercise may increase PGF levels which inhibit colonic cell proliferation and increase gut motility.<sup>84-88</sup>

### Physical exercise and prostate cancer

Evidences in support of physical activity benefits in reducing risk of prostate cancer are not as strong as the previous ones; however several studies<sup>89-92</sup> showed a significant slowing down of the tumor growth especially in older patients (Figure 2).

Testosterone bond to muscular receptors, as a result of chronic vigorous exercise, reduces testosterone availability for the growth of tumor cells. Exercise reduces side effects of anti-androgenic therapy because it increases muscular mass, cardiorespiratory performance and fitness and induces good humor too.<sup>82, 93, 94</sup> Visceral fat is correlated with prostate cancer.<sup>95</sup> Multiple epidemiological studies have found a direct correlation between serum IGF-1 levels and the risk of prostate cancer.<sup>96-98</sup> Tissue levels of IGF-1 influence the initiation and the progression of prostate cancer.<sup>99</sup> Higher serum IGF-1 levels are significantly associated with an advanced-stage but non with early-stage of prostate cancer.<sup>100</sup> Higher leptin levels

*i livelli di PGF che inibiscono la proliferazione delle cellule del colon e aumentano la motilità intestinale*<sup>84-88</sup>.

### Esercizio fisico e tumore alla prostata

*Le evidenze scientifiche a supporto dei benefici effetti dell'attività fisica sulla riduzione del rischio di cancro alla prostata non sono così significative come per i precedenti tumori, ma alcuni studi<sup>89-92</sup> hanno comunque mostrato un significativo rallentamento della crescita tumorale soprattutto in pazienti anziani (Figura 2). Il legame del testosterone ai recettori muscolari, come risultato di un esercizio fisico intenso e prolungato, riduce la biodisponibilità di testosterone per la crescita delle cellule tumorali. L'esercizio riduce gli effetti collaterali della terapia anti-androgenica poiché aumenta massa muscolare, performance cardiorespiratoria e forma fisica e induce inoltre buon umore<sup>82, 93, 94</sup>. Il grasso viscerale è correlato con il tumore della prostata<sup>95</sup>. Molteplici studi epidemiologici hanno riscontrato una correlazione diretta tra i livelli del siero IGF-1 e il rischio di tumore alla prostata<sup>96-98</sup>. I livelli tissutali di IGF-1 influenzano lo sviluppo e la progressione del tumore alla prostata<sup>99</sup>. Alti livelli sierici di IGF-1 sono associati in modo significativo allo stadio avanzato ma non allo stadio iniziale del tumore alla prostata<sup>100</sup>. Elevati livelli di leptina sono associati ad un alto grado e avanzato stadio di tumore alla prostata<sup>101</sup>. Recentemente Moore et al.<sup>102</sup> hanno dimostrato che l'attività fisica regolare può ridurre il rischio di tumore alla prostata tra maschi di razza nera*



TABLE II.—Effects of physical activity on cancer survivors.  
 TABELLA II. — *Effetti dell'attività fisica sui sopravvissuti al tumore.*

PHYSICAL ACTIVITY		CANCER after diagnosis
	Increasing the survival	
	Improving quality of life	
	Reduction of anxiety and depression/inducing good humor	
	Maintaining physical function	
	Reduction of muscle and bone loss	
	Increasing cardiorespiratory performance	
	Improving surgical outcomes	
	Reduction of the risk connected to anesthesia	
	Reduction side effects of chemo- and radiotherapy	
	Enhancing therapeutics effects of traditional therapies	

are associated with larger, higher-grade and more advanced prostate cancers.<sup>101</sup>

Recently, Moore *et al.*<sup>102</sup> have demonstrated that regular physical activity may reduce prostate cancer risk among African males and activity during young adulthood may yield the greatest benefit. In a prospective study, Orsini *et al.*<sup>103</sup> have observed that not sitting for most of the time during work or occupational activity and walking or bicycling more than 30 minutes a day during adulthood is associated with reduced incidence of prostate cancer.

### Conclusions

About a one third of the over 500000 deaths for cancer occurring in the United States each year are caused by unhealthy diet and sedentary lifestyle; another third by cigarette smoking.<sup>104</sup> Physical activity is very important to prevent cancer development (Table I), but also after cancer diagnosis.<sup>105-108</sup>

After cancer diagnosis, exercise prescription can have very positive effects, improving surgical outcomes, managing side effects of radiation and chemotherapy, improving psychological health, maintaining physical function, and reducing fat gain and muscle and bone loss (Table II). There is a large evidence that regular postdiagnosis exercise could increase survivorship by 50-60% with the strongest evidence currently for breast and colorectal cancers.<sup>89, 105-108</sup> Exercise may be a critical adjuvant therapy in the management of many cancers and it may enhance the therapeutic effects of traditional treatments. Conversely, nowadays there is a lack of clinical trial data about physical activity and survival and also a reluctance of oncologists towards physical activity, which is not considered as a part of the thera-

*e che l'attività fisica svolta in età giovanile può fornire un beneficio maggiore. In uno studio prospettico Orsini et al.<sup>103</sup> hanno osservato che, durante il periodo giovanile, evitare di stare seduti per la maggior parte dell'orario di lavoro e camminare o andare in bicicletta per più di 30 minuti al giorno è associato a una riduzione dell'incidenza del tumore alla prostata.*

### Conclusioni

*Circa un terzo di oltre 500000 morti annue per tumore negli Stati Uniti sono causate da dieta non sana e da uno stile di vita sedentario; l'altro terzo dal fumo di sigaretta<sup>104</sup>. L'attività fisica è molto importante per prevenire lo sviluppo del tumore (Tabella I) ma anche dopo la sua diagnosi<sup>105-108</sup>. Dopo la diagnosi di tumore, la prescrizione dell'esercizio può avere effetti molto positivi migliorando il decorso post operatorio, nella gestione de gli effetti collaterali di radio e chemioterapia, migliorando la salute psicologica, mantenendo le funzioni fisiche e riducendo l'accumulo di grasso e la perdita muscolare e ossea (Tabella II). Ci sono molte evidenze che l'esercizio fisico regolare praticato nel postdiagnosi possa incrementare la sopravvivenza del 50-60% soprattutto nei tumori della mammella e del colon retto<sup>89, 105-108</sup>. L'esercizio può essere una fondamentale terapia adiuvante nella gestione di molti tumori e può aumentare gli effetti terapeutici dei trattamenti tradizionali. Al contrario, ad oggi c'è una mancanza di trial clinici su attività fisica e sopravvivenza e per di più, dagli oncologi non è ancora considerata come parte dei programmi terapeutici destinati ai soggetti sopravvissuti al tumore. La tipologia dei pazienti che potrebbero beneficiare dell'esercizio fisico non è ancora completamente definita. Non sono ancora state*



peutic programs destined to cancer survivors yet. The typology of patients who could have some benefits from physical exercise has to be fully defined yet. Many questions, about how, how long and when physical activity should be practiced in order to reduce cancer incidence and mortality and improve life quality, are still unsolved.

The American Cancer Society highlights the need for an "active" lifestyle: adults should perform high to moderate intensity physical activity for 30 minutes or more per day for five days a week, whereas children should perform moderate-intense physical activity for 60 minutes per day for five days a week.<sup>104</sup> However, adoption and maintenance of physical activity is a difficult challenge for healthy adults, and is likely to be even more difficult after a cancer diagnosis.<sup>109-111</sup>

For this reason, it is necessary to implement physical activity interventions and programs in cancer survivors. Oncologists should discuss with their patients the benefits of physical activity after cancer diagnosis and prescribe together to sport medicine specialists an individualized exercise program.

*date risposte su come, quanto e quando debba essere praticata l'attività sportiva per ridurre l'incidenza del tumore e della mortalità e sul miglioramento della qualità di vita. L'American Cancer Society sottolinea la necessità di uno stile di vita "attivo": gli adulti dovrebbero praticare attività fisica da elevata a moderata intensità per almeno 30 minuti al giorno per cinque giorni alla settimana, mentre i bambini dovrebbero praticare attività fisica moderata-intensa per 60 minuti al giorno per cinque giorni alla settimana<sup>104</sup>. L'adozione e il mantenimento di un'attività fisica è comunque una difficile sfida per gli adulti in buona salute e probabilmente ancora più difficile in seguito ad una diagnosi di tumore<sup>109-111</sup>. Per questa ragione è necessario implementare gli interventi e i programmi di attività fisica nei pazienti sopravvissuti al tumore. Gli oncologi dovrebbero discutere con i loro pazienti sui benefici dell'attività fisica dopo una diagnosi di tumore e prescrivere un programma di esercizio personalizzato insieme agli specialisti in medicina sportiva.*

#### References/Bibliografia

- 1) Casperson CJ, Powel KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Reports 100, 126-31, 1985.
- 2) American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med Sci Sport Exerc. 1998;30:975-991.
- 3) Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger Jr RS *et al.* Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women JAMA 1989;262:2395-401.
- 4) Ming W, Kampert J, Barlow C *et al.* Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men JAMA 1999;282 (16):1547-1553.
- 5) Cerhan J, Chiu B, Wallace R *et al.* Systolic blood pressure, physical activity and risk of breast cancer in elderly women (abstract) Am J Epidemiol 1996; 143:S71.
- 6) Dorgan JF, Brown C, Barret M *et al.* Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Health Study. Am J Epidemiol 1994;139:662-9.
- 7) Thune I, Brenn T, Lund E *et al.* Physical activity and the risk of breast cancer. N Eng J Med 1997;336: 1269-75.
- 8) Albanes D, Blair A, Taylor PR. Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. Am J Public Health 1989;79:744-50.
- 9) Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL. Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report. Am J Clin Nutr 1987;45:312-7.
- 10) Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ *et al.* Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women NEJM 1998; 90:1155-60.
- 11) D'Avanzo B, Nanni O, La Vecchia C *et al.* Physical activity and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5:155-60.
- 12) Segar ML, Katch VL, Roth RS *et al.* The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 1998;25:107-13.
- 13) Irwin ML. Physical activity interventions for cancer survivors. Br J Sports Med 2009;43:32-38.
- 14) Jones LW, Peddle CJ, Eves ND *et al.* Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesion. Cancer 2007; 110(3):590-98.
- 15) Benumof JL. Obesity, sleep apnea, the airway and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2004; 17(1): 21-30.
- 16) Guilbert JJ. The world health report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Educ Health (Abingdon). 2003;16(2):230.
- 17) Nutrition Foundation of Italy. Physical activity, obesity and health. Milano 21.6.04.
- 18) Blair SN, Connely JC. How much physical activity should we do? The case for moderate amounts and intensities of physical activity. Res G Exerc Sport 1996;67 (2):193-205.
- 19) Carroll, K. K. Obesity as a risk factor for certain types of cancer. Lipids, 33:1055-1057, 1998.
- 20) Blair, SN. Evidence for success of exercise in weight loss and control. Ann. Intern. Med. 119: 702-706, 1993.
- 21) Friedenreich, CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:287-301.
- 22) Slattery ML, Edwards SL, Ma KN *et al.* Physical activity and colon cancer: A public health perspective. Ann Epidemiol 1997;7:137-145.
- 23) McTiernan A. Associations between energy balance and body mass index and risk of breast carcinoma in women from diverse racial and ethnic backgrounds in the US. Cancer 2000;88:1248-1255.
- 24) Mittendorf R, Longnecker MP, Newcomb PA *et al.* Strenuous physical activity in young adulthood and risk of breast cancer. Cancer Causes Control 1995; 6: 347-53.
- 25) Laukkanen JA, Rauramaa R *et al.* Intensity of leisure-time physical activity and cancer mortality in men. Br J Sports Med 2009; 0: 1-5.
- 26) Taylor H *et al.* Death rates among physically active and sedentary employees of the railroad industry Am J Public Health 1962; 52:1697-1707.
- 27) Mc Tiernan A, Ulrich C, Slate S *et al.* Physical activity and cancer etiology: Associations and mechanisms. Cancer Causes Control 1998; 9:487-509.
- 28) Dosemici M, Hayes R, Vetter R *et al.* Occupational physical activity, socioeconomic status, and risks of 15 cancer sites in Turkey. Cancer Causes Control 1993; 4: 313-21.
- 29) Coogan PF, Newcomb PA, Clapp RW *et al.* Physical activity in usual occupation and risk of breast cancer. Cancer Causes Control 1997; 8: 626-31.



- 30) Moradi T, Nyren O, Zack M *et al.* Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 523-31.
- 31) Bernstein L, Ross RK, Lobo RA *et al.* The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer* 1987; 55:681-5.
- 32) Hu YH, Nagata C, Shimizu H *et al.* Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case control study in Gifu Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 65-72.
- 33) Fishman J, Schneider J, Hershcopf RJ *et al.* Increased estrogen-16 alpha-hydroxylase activity in women with breast and endometrial cancer. *J Steroid Biochem* 1984;20(4B):1077-81.
- 34) Nebert DW. Elevated estrogen 16 alpha-hydroxylase activity: is this a genotoxic or nongenotoxic biomarker in human breast cancer risk? *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(23):1888-91.
- 35) Huber JC, Schneeberger C, Tempfer CB. Genetic modelling of the estrogen metabolism as a risk factor of hormone-dependent disorders. *Maturitas.* 2002;42(1):1-12.
- 36) Reed MJ, Purohit A. Aromatase regulation and breast cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(5):563-71.
- 37) Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM *et al.* Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEASO4) to cardiovascular risk factor in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142:925-34.
- 38) Friedenreich CM, Rohan TE. Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 145-51.
- 39) Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 279-92.
- 40) Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 189-206.
- 41) Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin (review). *Int J Oncol* 2002; 21:1285-92.
- 42) Catalano S, Marsico S, Giordano C *et al.* Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell-line. *J Biol Chem* 2003; 278: 28668-76.
- 43) Hu X, Juneja SC, Maille NJ *et al.* Leptin: a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1704-11.
- 44) Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004; 5: 153-65.
- 45) Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R *et al.* Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2476-81.
- 46) Dieudonne MN, Bussiere M, Dos SE *et al.* Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 271-9.
- 47) Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006; 94: 1221-5.
- 48) Yokota T, Oritani K, Takahashi I *et al.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the function of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-32.
- 49) Friedenreich C.M., Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008; 42: 636-47.
- 50) Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and breast cancer risk in the College Alumni Health Study. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 433-9.
- 51) Gammon MD, Schoenberg JB, Britton KA *et al.* Recreational physical activity and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol* 1998; 147:273-80.
- 52) Chen CL, White E, Malone KE *et al.* Leisure time physical activity in relation to breast cancer among young women. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 77-84.
- 53) Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K *et al.* Long term recreational physical activity and breast cancer in the National Health Nutrition and Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 805-8.
- 54) Dirx MJ, Vorrips LE, Goldbohm RA *et al.* Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherland Cohort Study. *Cancer* 2001; 92: 1638-49.
- 55) Lee IM, Rexrode KM, Cook NR *et al.* Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 137-45.
- 56) Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK *et al.* Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teacher study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 408-15.
- 57) Mc Tiernan A, Stanford JL, Weiss NS *et al.* Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology* 1996; 7:598-604.
- 58) Hirose K, Tajima K, Hamajima N *et al.* A large scale, hospital based case-control study of risk factor of breast cancer according to menopausal stat. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 146-54.
- 59) Carpenter CL, Ross R, Paganini-Hill A *et al.* Lifetime physical activity and breast cancer risk among postmenopausal women (abstract). *Am J Epidemiol* 1996; 143:S87.
- 60) Magnusson CM, Roddam AW, Pike MC *et al.* Body fatness and physical activity at young ages and the risk of breast cancer in premenopausal women. *Br J Cancer* 2005; 97: 1671-9.
- 61) Bardia A, Hartmann LC, Vachon CM *et al.* Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2478-83.
- 62) Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A *et al.* Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 681-7.
- 63) Friedenreich CM, Bryant HE, Courneya KS. Case control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2001;154: 336-47.
- 64) Tehard B, Friedereich CM, Oppert JM *et al.* Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 57-64.
- 65) Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. Physical activity and colon cancer. A systematic review of potential mechanism. *J Sports Med Phys Fitness* 2003 Jun; 43(2): 121-38.
- 66) Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB *et al.* Physical activity, obesity and risk of colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.
- 67) Hardman AE. Physical activity and cancer risk. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:107-13
- 68) Liang W, Binns CW. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009 Oct; 90(4):1112.
- 69) Slattery ML, Potter J, Caan B *et al.* Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.
- 70) Lee IM, Paffenbarger RS Jr, Hsieh CC. Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1324-9.
- 71) Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D *et al.* Leisure-time physical activity, body size and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:948-55.
- 72) Harriess DJ, Cable NT, George K *et al.* Physical activity before and after diagnosis of colorectal cancer: disease risk, clinical outcomes, response pathways and biomarkers. *Sports Med* 2007; 37 (11): 947-60.
- 73) Mc Keown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerids and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 687-95.
- 74) Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L *et al.* Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983 Sep; 72(3):1150-62.
- 75) Willet WG. Diet and cancer. *Oncologist* 2000; 5: 393-404.
- 76) Gerber M, Corpet D. Energy balance and cancers. *Eur J Cancer Prev* 1999; 26: 140-6.
- 77) Schwartz RS, Shuman WP, Larson V *et al.* The effect of intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men. *Metabolism* 1991 May; 40(5):545-51.
- 78) Wood PD. Impact of experimental manipulation of energy intake and expenditure on body composition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993; 33(4-5):369-73.
- 79) Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E *et al.* Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998 Jan 23; 279(5350):563-6.
- 80) Rinaldi S, Cleveland R, Norat T *et al.* Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer.* 2009 [Epub ahead of print].



- 81) Hankinson S, Willett W, Colditz G *et al.* Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-96.
- 82) Shephard RJ, Rhind S, Shek PN. The impact of exercise on the immune system: NK cells, interleukins 1 and 2, and related responses. *Exerc Sport Sci Rev* 1995; 23:215-41.
- 83) Sternfeld B. Cancer and the protective effect of physical activity: the epidemiological evidence. *Med Sci Sports Exerc.* 1992 Nov; 24(11):1195-209.
- 84) Rauramaa R, Salonen JT, Seppänen K *et al.* Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: a randomized clinical trial in overweight men. *Circulation*, 1986 Nov; 74(5):939-44(1986).
- 85) Demers PA, Thomas DB, Rosenblatt KA *et al.* Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 340-7.
- 86) Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG *et al.* *J Natl Cancer Inst.* A hypothesis: non steroidal anti inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer 1991 Mar 6;83(5):355-8.
- 87) Ross JA, Potter JD, Severson RK. Platelet-derived growth factor and risk factors for colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1993 May; 2(3):197-210.
- 88) Thun MJ. Aspirin and gastrointestinal cancer. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 400A:395-402.
- 89) Newton RU, Galvao DA. Exercise in prevention and management of cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9:135-146.
- 90) Le Marchand L, Koldand LN, Yoshizawa CN. Lifetime physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 103-11.
- 91) Hakkinen K, Kraemer WJ, Pakarinen A *et al.* Effects of heavy resistance/power training on maximal strength, muscle morphology, and hormonal response patterns in 60-75 year old men and women. *Can J Appl Physiol* 2002; 27(3): 213-31.
- 92) Patel AV, Rodriguez C, Jacobs EJ *et al.* Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14 (1):275-279.
- 93) Giovannucci E, Leitzmann M, Spiegelman D. A prospective study of physical activity and prostate cancer: in male health professionals. *Cancer Res* 1998;58:5117-5122.
- 94) Nilsen TIL, Romundstad PR, Vatten LJ. Recreational physical activity and risk prostate cancer: a prospective population-based study in Norway (the Hunt Study). *Int J Cancer* 2006; 119:2943-47.
- 95) Byers T, Nestle M, McTiernan A *et al.* American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(2):92-119.
- 96) Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedwiecki D *et al.* Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:335-41.
- 97) Holmes D, Chen WY, Feskanich D *et al.* Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *JAMA* 2005;293:2479-86.
- 98) Irwin ML. Influence of pre and post diagnosis physical activity on survival in breast cancer survivors: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *J Clin Oncol* 2008;26:1-7.
- 99) Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD *et al.* Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:3527-34.
- 100) Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL *et al.* The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
- 101) Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008;26:2198-204.

Received on November 15, 2010 - Accepted for publication on November 23, 2010.

Corresponding author: G. Caimi, Department of Internal Medicine, Cardiovascular and Urological Diseases, University of Palermo, via del Vespro 129, 90127 Palermo, Italy. E-mail: caimigre@unipa.it