

¿PUEDE LA ACTIVIDAD FÍSICA REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER? *CAN EXERCISE PREVENT THE DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMORS?*

E. Ortega⁽¹⁾, C. Peters⁽²⁾, C. Barriga⁽¹⁾, H. Lötzerich⁽³⁾

⁽¹⁾ Universidad de Extremadura. Facultad de Ciencias.

Departamento de Fisiología. Badajoz. España.

⁽²⁾ German Sport University.

Institute for Rehabilitation and Sports for the Disabled.

Carl-Diem-Weg 6. 50933 Cologne. Alemania.

⁽³⁾ 131 German Sport University. Dept. of Morphology and Tumor

Research. Carl-Diem-Weg 6.

50933 Cologne. Alemania.

El cáncer, lejos de encontrarse soluciones que lo eviten por completo, cada día incluso adquiere más importancia en relación a las causas de muerte en los países occidentales. En la mayoría de estos países se considera estadísticamente que las enfermedades neoplásicas constituyen la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares.

La investigación básica a este respecto ha proporcionado una ayuda importantísima a la hora de entender el origen del cáncer, si bien a partir de ellas todavía no se ha conseguido un sistema de prevención o terapia segura contra esta enfermedad. De igual forma, si bien se ha avanzado considerablemente en el descubrimiento y diagnóstico del cáncer, todavía mueren más de la mitad de los pacientes en los primeros cinco años desde el primer diagnóstico de metástasis.

Una pregunta que en la actualidad se están haciendo los profesionales de la medicina en todo el mundo es si la práctica deportiva puede ayudar en la prevención y en la rehabilitación de pacientes con cáncer. En la actualidad todavía no se puede afirmar con seguridad que la práctica deportiva tenga un efecto preventivo contra el cáncer, si bien existen ya muchas referencias bibliográficas que lo indican^(38,48). Antes de comentar los resultados obtenidos hasta el momento en relación al posible efecto preventivo del ejercicio sobre el cáncer, comentemos brevemente cómo puede aparecer y desarrollarse éste.

Teóricamente, la aparición de un cáncer vendría dada por una mutación maligna en cada mitosis o división celular. Si una célula maligna consigue

dividirse sin problemas estaremos ante la aparición de un proceso cancerígeno, que no acepta las reglas territoriales del organismo y que pierde lo que se conoce como inhibición por contacto. La posibilidad de aparición de una célula maligna existe continuamente⁽¹⁸⁾. Sin embargo, en el cuerpo humano existe también un control inmunológico que detecta y elimina numerosas células que potencialmente originarían un proceso cancerígeno. Burnet⁽¹¹⁾ llamó a este sistema “inmune surveillance” y esta teoría se continúa aceptando en la actualidad con algunas modificaciones^(5,7,40). Únicamente cuando este sistema se encuentra debilitado momentáneamente, o se produce un defecto funcional en el mismo, una célula maligna podría sobrepasar esta defensa inmunológica (“sneaking through”). Además de esto, también es importante para las células malignas que el sistema inmune no las reconozca como tales durante mucho tiempo. Para ello estas células presentan mecanismos de escape y/o enmascaramiento, con los que consiguen engañar y distraer al sistema inmunológico^(31,65). Posteriormente, “la lucha” de las células cancerígenas y las células del sistema inmunológico depende de la constancia de los dos adversarios^(14,29,32). En la actualidad la terapia contra el cáncer se está enfocando en la ayuda al sistema inmunológico en este “combate” y, en este sentido, la práctica deportiva puede adquirir gran importancia.

Sobre la importancia de la actividad física en la terapia y la rehabilitación de pacientes con cáncer existe ya un amplio cuerpo de publicaciones científicas^(35,47,60,80,81). En general, se podría decir hoy que la práctica deportiva puede tener efectos positivos sobre la rehabilitación y estabilización

psíquica así como sobre la capacidad funcional del sistema inmunitario en pacientes con cáncer (Figura 1). Hoy en día es posible confirmar estos aspectos a través de tests psicológicos y de evaluación de la capacidad funcional del sistema inmunitario. Por otro lado, para poder contestar a la pregunta de si la práctica deportiva puede prevenir la aparición y desarrollo del cáncer, se han de salvar ciertas dificultades. Una dificultad en el análisis de los factores de riesgo es el hecho de que el cáncer no puede ser considerado como una única enfermedad. En este sentido, existen más de cien tipos diferentes de cáncer, cada uno de ellos con sus propios factores de riesgo y causas multifactoriales. Algunos factores de riesgo son bien conocidos desde hace mucho tiempo. Conocemos, por ejemplo, desde hace muchos años, que fumar es la primera causa inductora del cáncer de pulmón⁽¹²⁾. Teniendo en cuenta esto, y dado que la mayoría de las personas deportistas, tanto profesionales como aficionados, no fuman o fuman menos, es difícil discernir si el ejercicio previene o no del cáncer de pulmón directamente o, por el contrario, se debe a un hecho indirecto como es la ausencia de fumadores entre los deportistas. En este punto entraríamos en lo que se conoce como “calidad de vida”, lógicamente muy relacionada con la aparición de enfermedades neoplásicas al igual que con la aparición de otras muchas patologías. En este sentido, otra de las dificultades para discernir los efectos positivos o negativos de la actividad física sobre el cáncer es el consumo de alcohol (generalmente mucho menor en los deportistas que en la población sedentaria) así como la calidad de la alimentación, que sobre todo en los deportistas profesionales está muy vigilada y, en general, es más idónea que la dieta de la población en general, sobre todo en países como EE.UU., e incluso en países subdesarrollados.

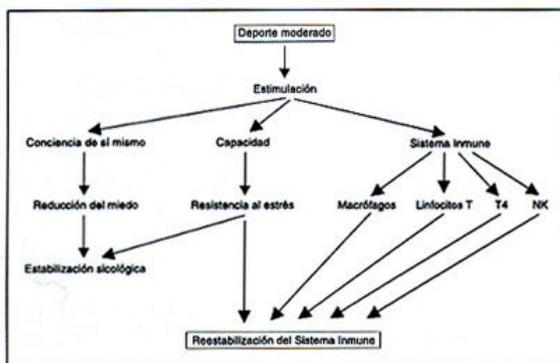


FIGURA 1.- Deporte y Sistema Inmune.

Por otra parte, los estudios epidemiológicos también presentan ciertas dificultades de interpretación en el sentido de que la actividad física no sólo se lleva a cabo durante la realización de un determinado deporte, sino también en determinados trabajos, con mayor o menor

intensidad. La primera investigación epidemiológica data de hace más de 70 años, y en ella ya se muestra una conexión entre la actividad física como consecuencia del trabajo y la incidencia de cáncer⁽⁷⁷⁾. 40 años más tarde, otro estudio mostró que en trabajos que conllevan poca actividad física la incidencia de muerte por cáncer es mayor que en aquellos que requieren una actividad física grande⁽⁷⁹⁾. Ello podría ser debido a un efecto protector de la actividad física contra la aparición y desarrollo de cáncer. Otros estudios también han mostrado una influencia positiva de la actividad física contra el cáncer de colon^(2,8,9,19,23,25,49,59,82), útero⁽⁸⁹⁾ y testículos⁽⁹⁾. También se ha correlacionado un menor riesgo de cáncer en individuos con menor frecuencia cardíaca, probablemente debido a que las personas que desarrollan una actividad física continua mayor presentan una menor frecuencia cardíaca en reposo⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, también existen trabajos publicados que no encuentran una conexión entre el riesgo de cáncer y la cantidad de actividad física durante el trabajo o la frecuencia cardíaca en reposo^(2,23-25,50,55-58,82,83), e incluso alguna que indica que la escasa realización de actividad física se correlaciona con un menor riesgo de cáncer de pulmón, pero un mayor riesgo de cáncer de próstata, testículos y colon⁽⁹⁾.

En resumen, la mayoría de los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta el momento han mostrado un efecto positivo de la actividad física contra el cáncer. No obstante, algunas investigaciones no han encontrado un efecto claro y muy escasas son las que indican un efecto negativo.

Otro grupo de investigaciones epidemiológicas han buscado una posible correlación entre la actividad física llevada a cabo durante el tiempo de ocio (actividad física de recreo) y el riesgo de cáncer. ¿Tiene la realización de determinados deportes, tanto en aficionados como en atletas de alto nivel, un efecto positivo en relación al cáncer? La primera investigación en este sentido fue llevada a cabo por Rook⁽⁶⁶⁾. Investigó el tiempo de vida y las causas de muerte de personas que fueron atletas durante su estancia en la Universidad de Cambridge en relación a los no atletas. Los resultados no mostraron ninguna diferencia estadística entre los grupos estudiados en relación a las muertes por cáncer. Sin embargo otros estudios han indicado que las personas que fueron atletas durante su juventud presentan menos riesgo de aparición de cáncer⁽⁸⁴⁾, especialmente de mama y del aparato reproductor⁽²⁰⁻²²⁾. El riesgo de aparición de cáncer de recto puede minimizarse llevando a cabo más de 5 horas de ejercicio físico por semana⁽⁵⁵⁾. En estudios llevados a cabo en jubilados, se ha observado que el riesgo de cáncer disminuye con la realización de más de dos horas de cualquier

deporte por semana⁽⁸⁷⁾. También se ha observado un efecto positivo de “los deportes de recreo” sobre el cáncer de colon^(25,42,49,76), próstata^(2,43,88), intestino⁽⁴⁾ y colorrectal⁽⁴¹⁾. Sin embargo, no es posible encontrar efectos positivos del “deporte de recreo” sobre todos los tipos de cáncer: existen investigaciones que no encuentran ningún efecto^(2,3,17,25,26,36,62,70) e incluso otros estudios manifiestan que los atletas de élite presentan un mayor riesgo de aparición de cáncer de próstata^(55,61,84).

Quizás sea más interesante reseñar las investigaciones que indican que una intensidad moderada de ejercicio físico es la más recomendable para reducir el riesgo de cáncer^(15,55,68), no estando claros aún los efectos de la actividad física de alta intensidad. Schmid⁽⁶⁸⁾ mostró que los deportistas viven más tiempo que los individuos sedentarios, pero la incidencia de muerte por cáncer en los deportistas de forma relativa a otras enfermedades fue superior que en los no deportistas. Una posible explicación al aumento de las muertes por cáncer en relación con otras enfermedades podría ser la mayor prevención que presentan los deportistas en relación a las enfermedades cardiovasculares.

En resumen, las investigaciones epidemiológicas a este respecto dan como resultado que es posible suponer que la práctica deportiva previene contra el cáncer. En total existen 18 investigaciones que indican que los deportistas presentan menos riesgo de aparición de cáncer, En 6 estudios no se ha encontrado ninguna correlación y en 5 investigaciones los resultados indican que los deportistas aumentan el riesgo de aparición de cáncer. Por tanto todavía no es posible afirmar nada con total seguridad en relación a la prevención que la actividad física pudiera tener en la aparición y desarrollo de procesos cancerígenos, si bien ya hay un cuerpo bastante importante de investigaciones que así lo sugieren.

Algunos investigadores explican los efectos positivos del deporte en relación al cáncer atendiendo a efectos indirectos, fundamentalmente relacionados con el estilo de vida. De este modo se puede producir una suma de muchos factores canceroprotectores, como por ejemplo una mayor resistencia contra el estrés⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. Muchos factores inducen una dificultosa interpretación de las investigaciones realizadas. En este sentido, algunos investigadores no analizan en sus estudios diferencias en el estatus social, salud en general de la población objeto de estudio, alimentación y calidad de vida. La alimentación adquiere gran importancia a este respecto, fundamentalmente porque existen grandes diferencias entre los deportistas y los no deportistas. En general, los

deportistas utilizan dietas con muchos carbohidratos. Las dietas ricas en fibras pasan por el tracto gastrointestinal más rápidamente que las dietas pobres en fibras, más utilizadas en los países industrializados⁽¹⁰⁾. Investigaciones en el “Instituto para la Investigación sobre Cáncer” de Alemania sostienen que la ingestión de grandes cantidades de carne es perjudicial. Muy perjudiciales también son las dietas que contienen pocas legumbres y mucha grasa^(30,56). La correlación entre las dietas escasas en fibras y las enfermedades del tracto digestivo pueden ser explicadas debido al elevado tiempo de tránsito de los alimentos en el tracto gastrointestinal. De este modo se aumenta el tiempo de contacto de agentes cancerígenos con la mucosa y el epitelio del intestino. Además del tipo de alimentación, la práctica deportiva puede reducir el tiempo de tránsito intestinal de los alimentos, ya que facilita el peristaltismo intestinal, probablemente debido a una estimulación del parasimpático inducido por actividades físicas aeróbicas^(6,78). Esto sería probablemente la explicación de los resultados de los estudios, ya comentados, que sostienen que la actividad física regular protege contra la aparición del cáncer intestinal.

En otro orden de cosas son curiosas las observaciones en relación a que los pacientes con cáncer presentan raramente en sus historias clínicas “infecciones inespecíficas”, como la gripe, o infecciones en ciertos órganos y tejidos⁽⁶⁴⁾. Estos resultados pueden ser explicados atendiendo a que como consecuencia de las infecciones inespecíficas (ej. gripe) aumenta la producción de interferón que puede mantener estimuladas a las células NK, fundamentales en la lucha inmunológica antitumoral. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una estimulación significativa de las células NK en pacientes con cáncer de mama⁽⁵⁴⁾. Otros estudios muestran también una conexión negativa entre la frecuencia de infecciones con fiebre en las historias clínicas y la aparición de cáncer (revisiones,^{1,52}). Desde hace ya algunos años se conoce que la actividad física puede estimular al sistema inmunitario, tanto en lo concerniente a la respuesta inmune específica como inespecífica. La reacción del sistema inmunitario después de una actividad física es comparable con la que se produce con una infección “suave”⁽⁴⁵⁾ (Tabla 1). Existen muchos resultados que corroboran este aspecto, tanto de forma cuantitativa como cualitativa. La actividad física regular estaría activando el sistema inmunitario aproximadamente en el mismo orden a como lo hace la aparición en el organismo de una infección débil. Este efecto, tal vez, podría considerarse como un “entrenamiento” del sistema inmunitario, responsable de la reducción del riesgo de cáncer.

Parámetros inmunológicos	Deportes	Infección
Actividad fagocítica	++	+++
Macrófagos activados	++	+++
Granulocitos neutrófilos	+	+++
Células NK activadas	+	++
Linfocitos B activados	+	+++
Linfocitos T activados	++	+++
Fiebre (IL-1, IL-6)	++	+++
Proteínas de fase aguda	+++	+++
Actividad del complemento	++	++
Inmunoglobulinas	+	+++
Producción de mucina	++	++
Factores de coagulación	++	+

TABLA I.- Estimulación de diferentes parámetros inmunológicos después de la realización de deportes o tras una infección.

Como consecuencia de todas estas evidencias, la Sociedad Americana contra el Cáncer propone desde 1985 la práctica deportiva como protectora contra el cáncer⁽¹⁶⁾. No obstante son necesarias aún más investigaciones. Dada la dificultad de interpretación de los estudios llevados a cabo en humanos (debido a la gran cantidad de variables que pueden interferir en los resultados) son muy importantes los experimentados llevados a cabo en animales de laboratorio, donde variables como calidad de vida, alimentación, diferencias genéticas, sexo, edad, etc., son mucho más fácilmente controlables. La experimentación en animales de laboratorio corroboran los resultados en relación a que la actividad física regular puede estimular el sistema inmune. Existen numerosas investigaciones que sostienen que la actividad física activa al sistema inmune contra las células cancerosas. Hace ya algunos años una investigación mostró que la proliferación de células de sarcomas es más lenta en ratas sometidas a actividad física⁽⁵¹⁾. Estos resultados también han sido confirmados en ratones sometidos a una semana de entrenamiento con anterioridad a la inyección de células de un fibrosarcoma y que continuaban entrenando durante cuatro semanas más con posterioridad a la inyección⁽⁷⁷⁾. Otras investigaciones corroboran en el ratón estos efectos, es decir, una proliferación más lenta de las células tumorales^(28,67). La vida de un grupo de ratones que habían nadado 3 semanas antes y 2 semanas después a la infección con células cancerosas aumentó en un 20%⁽⁶³⁾. Se ha mostrado también que el número de animales muertos se reduce en un 20% tanto con entrenamientos de carrera como natación⁽⁶⁹⁾. Uhlenbruck y Order^(80,81) observaron un efecto supresivo de la proliferación y la metástasis con el entrenamiento, estudio realizado también en ratones. Incluso en ratas no sólo se ha descrito una reducción de la proliferación de las células tumorales con el ejercicio, sino también una

reducción completa del tumor^(13,33,37,53). Por tanto, los estudios llevados a cabo hasta el momento en animales parecen corroborar los realizados en humanos.

Todavía no se conocen con exactitud los mecanismos que median los efectos positivos del entrenamiento contra el cáncer. Algunos estudios han estudiado la relación entre el crecimiento del tumor y la actividad de las células NK in vitro⁽³⁹⁾. La estimulación de las células NK es muy grande en los animales que reducen totalmente el tumor. Otras investigaciones han indicado un potente efecto antitumoral de las células NK y de los macrófagos tras la actividad física, células que son responsables en el sistema inmunitario para la lucha contra el cáncer^(45, 46, 85, 86).

Varios mecanismos se han propuesto, en general, para explicar la asociación existente entre la actividad física y el riesgo de aparición de esta enfermedad en los humanos^(34,76):

- El ejercicio puede disminuir el riesgo a esta enfermedad mediante una reducción de la grasa corporal evitando así la obesidad, dado que la obesidad es considerada como un factor de riesgo para ciertos tipos de cáncer, como el endometrial, de mama y de colon.
- El ejercicio puede también influir sobre los niveles de ciertas hormonas, como el estradiol, la cual es considerada como un agente causal en algunas formas de cáncer de mama.
- La actividad física regular puede reducir los niveles de estrés, con un efecto positivo sobre la resistencia al cáncer, o puede aumentar la defensa inmunológica contra el crecimiento tumoral. No obstante, se debe prestar una mayor atención a este respecto, pues no siempre el estrés conlleva una mayor probabilidad para desarrollar un determinado tipo de cáncer e, incluso, tampoco el estrés puede ser considerado como un agente inmunosupresor.
- Otro de los mecanismos implicados afecta al sistema inmunológico. En este sentido los mecanismos de respuesta inmune innata, como la actividad de las células NK, macrófagos, neutrófilos y citoquinas proporcionan una eficiente primera línea de defensa para las neoplasias. Así, el ejercicio, a través de su estimulación sobre la respuesta inmune inespecífica, puede estimular una mayor "vigilancia" del sistema de defensa del organismo para evitar el desarrollo de tumores, sobre todo en los procesos de metástasis. Sin embargo, en tumores que no son muy sensibles al control por la inmunidad natural, el ejercicio tiene poco o incluso, en ocasiones, efectos negativos aumentando la metástasis tumoral. Ello en todo

caso depende de las características del tumor (sensible o no a las células NK, por ejemplo) así como de las características del ejercicio (tiempo, duración, tipo y momento en el que se realiza).

- Finalmente, los factores genéticos pueden predisponer a un individuo tanto a la realización de ejercicio como a disminuir o aumentar el riesgo de cáncer.

Teniendo en cuenta estos aspectos se ha indicado que una buena planificación de los entrenamientos en los atletas puede impedir efectos negativos sobre el sistema inmune, que pudieran aumentar el riesgo de aparición de cáncer⁽⁷⁵⁾.

En resumen, se podría recomendar el ejercicio moderado regular (por ejemplo, "trotar" durante 30-35 minutos) para la prevención del cáncer. De hecho, este tipo de ejercicio ha sido recomendado en los Estados Unidos recientemente como pauta general para mejorar la salud⁽⁵⁷⁾. La selección del tipo de deporte o actividad física puede ser un factor importante, ya que debe depender de las posibilidades individuales. Especialmente en los más viejos o en aquellos individuos que se inician en la práctica deportiva se deben elegir deportes que no afecten y perjudiquen a las articulaciones, como la natación y el ciclismo. La intensidad de la actividad física es posible calcularla con la ayuda de la frecuencia cardiaca, que debe estar aproximadamente en 180- edad pulsaciones. La

frecuencia del ejercicio (repeticiones) ha de ser dos hasta tres veces por semana durante un tiempo aproximado en cada sesión de 30-45 minutos.

RESUMEN

Los resultados preliminares de diferentes estudios epidemiológicos sugieren que la actividad física puede reducir el riesgo de cáncer. Muchos estudios han llegado a la conclusión que la disminución en la actividad física aumenta la tasa de aparición de ciertos tipos de cáncer, especialmente el cáncer de colon.

Se ha demostrado que el ejercicio aumenta la activación del sistema inmune en animales con un concomitante descenso del crecimiento tumoral. En humanos existen muchos factores que pueden influir el crecimiento tumoral. De acuerdo con esto, existen buenas razones para pensar que la actividad física puede tener efectos canceroprotectores, aunque los datos epidemiológicos que aquí se presentan no permiten todavía establecer una conclusión definitiva. No obstante, se podría recomendar el ejercicio moderado regular para la prevención del cáncer. La selección del tipo de deporte o actividad física puede ser un factor importante, ya que debe depender de las posibilidades individuales.

Palabras clave: Ejercicio, Cáncer, Sistema Inmune.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 **ABEL, U.:** "Infektionshaufigkeit und Krebsrisiko". Dtsch. Med. Wschr. 111: 1978, 1986.
- 2 **ALBANES, D., BLAIR, A., TAYLOR, P.R.:** "Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population". Am. J. Public Health, 79: 744, 1989.
- 3 **ARRAIZ, G.A., WIGLE, D.T., MAO, Y.:** "Risk assessment of physical activity and physical fitness in the Canada Health Survey Mortality Follow-up Study". J. Clin. Epidemiol. 45: 419, 1992.
- 4 **BALLARD-BARBASH, R., SCHATZKIN, A., ALBANES, D., SCHIFFMAN, M.H., KREGER, B.E., KANNEL, W.B., ANDERSON, K.M., HELSEL, W.E.:** "Physical activity and risk of large bowel cancer in the Frammingham Study". Cancer Res. 50: 3610, 1990.
- 5 **BARLETT, G.L.:** "Milestones in tumor immunology". Sem. Oncol. 6: 515, 1979.
- 6 **BARTRAM, H.P., WYNDER, E.L.:** "Physical activity and colon cancer risk? Physiological considerations". Am. J. Gastroenterol. 84: 109, 1989.
- 7 **BRODT, P.:** "Tumor immunology -three decades in review". Ann. Rev. Microbiol. 37: 447, 1983.
- 8 **BROWNSON, R.C., ZAHM, S.H., CHANG, J.C., BLAIR, A.:** "Occupational risk of colon cancer". Am. J. Epidemiol. 130: 675, 1989.
- 9 **BROWNSON, R.C., CHANG, J.C., DAVIS, J.R., SMITH, C.A.:** "Physical activity on the job and cancer in Missouri". Am. J. Public Health, 81: 639, 1991.
- 10 **BURKITT, D.P., WALKER, A.R., PAINTER, N.S.:** "Effect of dietary fibr on stools and transit-times, and its role in the causation of disease". Lancet, 2: 1408, 1972.
- 11 **BURNET, F.M.:** "Immunological surveillance". Pergamon Press, Oxford, 1970.
- 12 **CAIRNS, J.:** "Der kampf gegen Krebs". En: Schirmacher, V. (Hrsg.): Krebs-Tumoren, Zellen, Gene. Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg, pag 200, 1986.
- 13 **COHEN, L.A.:** "Ernährung und Krebs". Spektrum der Wissenschaft Jan, pag. 108, 1988.
- 14 **CONSTANTINIDES, P.:** "Ultra structural pathobiology". Elsevier, Amsterdam, 1984.

- 15 **DORGAN, J.F., BROWN, C., BARRETT, A., SPLANSKY, G.L., KREGER, B.E., D'AGOSTINO, R.B., ALBANES, D., SCHATZKIN, J.:** "Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham study". *Am. J. Epidemiol.* 139: 662, 1994.
- 16 **EICHNER, E.R.:** "Exercise, lymphokines, calories and cancer". *Physician Sportsmed*, 15: 109, 1987.
- 17 **ENSTROM, J.E.:** "Health practices and cancer mortality among active California Mormons". *J. Natl. Cancer Inst.* 81: 1807, 1989.
- 18 **FOLKMAN, J.:** "Die Gefäßversorgung van tumoren". En: Schirmacher, V. (Hrsg.): *Krebs-Tumoren, Zellen, Gene. Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg*, pág. 134, 1986.
- 19 **FREDRIKSSON, M., BENGTSON, N.O., HARDELL, L., AXELSON, O.:** "Colon cancer, physical activity and occupational exposures. A case control study". *Cancer*, 63: 1838, 1989.
- 20 **FRISCH, R.E., WYSHAK, G., ALBRIGHT, N.L., ALBRIGHT, T.E., SCHIFF, I., JONES, K.P., WITSCHI, J., SHIANG, E., KOFF, E., MARGUGLIO, M.:** "Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes". *Br. J. Cancer*, 52: 885, 1985.
- 21 **FRISCH, R.E., WYSHAK, G., ALBRIGHT, N.L., ALBRIGHT, T.E., SCHIFF, I., WITSCHI, J., MARGUGLIO, M.:** "Lower lifetime occurrence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes". *Am. J. Clin. Nutr.* 45: 328, 1987.
- 22 **FRISCH, R.E., WYSHAK, G., ALBRIGHT, N.L., ALBRIGHT, T.E., SCHIFF, I.:** "Lower prevalence of non-reproductive system cancers among remate former college athletes". *Med. Sci. Sports Exerc.* 21: 250, 1989.
- 23 **GARABRANT, D.H., PETERS, J.M., MACK, T.M., BERNSTEIN, L.:** "Job activity and colon cancer risk". *Anl. J. Epidemiol.* 119: 1005, 1984.
- 24 **GERHARDSSON, M., NORELL, S.E., KIVIRANTA, H., PEDERSEN, N.L., AHLBOM, A.:** "Sedentary jobs and colon cancer". *Am. J. Epidemiol.* 123: 775, 1986.
- 25 **GERHARDSSON, M., FLODERUS, B., NORELL, S.E.:** "Physical activity and colon cancer risk". *Int. J. Epidemiol.* 17: 743, 1988.
- 26 **GERHARDSSON, M., DE VERDIER, A., STEINECK, G., HAGMAN, U., RIEGER, A., NORELL, SE.:** "Physical activity and colon cancer: a case-referent study in Stockholm". *Int. J. Cancer* 46: 985, 1990.
- 27 **GIOVANNUCCI, E., ASCHERIO, A., RIMM, E.B., COLDITZ, G.A., STAMPFER, M.J., WILLETT, W.C.:** "Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men". *Ann. Intern. Med.* 122: 327, 1995.
- 28 **GOOD, R.A., FERNADES, G.:** "Enhancement for immunologic function and resistance to tumor growth in balb/c mice by exercise". *Fed. Proc.* 40: 1040, 1981.
- 29 **GOTTLIEB, A.A., PLESCIA, O.J., BISHOP, D.H.:** "Fundamental aspects in neoplasia". Springer, Berlin, 1975.
- 30 **GRAHAM, S.H., DAYAL, H., SWANSON, M., MITTELMAN, A., WILKINSON, G.:** "Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum". *J. Natl. Cancer Inst.* 61: 709, 1978.
- 31 **HANFLAND, P., UHLENBRUCK, G.:** "Aktuelle immu-chemische Betrachtungen zum Aufbau der Tumorzellmembran". *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 16: 85, 1978.
- 32 **HIERNAUX, J.R., LEFEVER, R., UYTENHOVE, C., BOON, T.:** "Tumor dormancy as a result of simple competition between tumor cells and cytolytic effector cells". En: Offman, G.H., Levy, J.G., Nepom, G.T. (eds.): *Paradoxes in immunology*, CRC Press, Boca Ratón, pág. 95, 1986.
- 33 **HOFFMAN, S.A., PASCHKIS, K.E., CANTAROW, A.:** "Exercise, fatigue and tumor growth". *Fed. Proc.* 19: 306, 1962.
- 34 **HOFFMAN, S.A., PASCHKIS, K.E., DEIAS, D.A., CANTAROW, A., WILLIAMS, T.L.:** "The influence of exercise on the growth of transplanted rat tumors". *Cancer Res.* 22: 597, 1962.
- 35 **HOFFMAN-GOETZ, L., ARUMUGAM, Y., SWEENEY, L.:** "Lymphokine activated killer cell activity following voluntary physical activity in mice". *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 34: 83, 1994.
- 36 **HOFFMAN-GOETZ, L., HUSTED, J.:** "Exercise and breast cancer: review and critical analysis of the literature". *Can. J. Appl. Physiol.* 19: 237, 1994.
- 37 **HOFFMAN-GOETZ, L., HUSTED, J.:** "Exercise and Cancer: Do the biology and epidemiology correspond?". *Exercise Immunology Review*, 1: 81, 1995.
- 38 **HOFFMAN-GOETZ, L., HUSTED, J.:** "Exercise, immunity and colon cancer". En: "Exercise and Immune Function". Hoffman-Goetz, L. (ed.). CRC Press, Boca Ratón, p. 179, 1996.
- 39 **HOFFMAN-GOETZ, L., MACNEIL, B., ARUMUGAM, Y., RANDALL-SIMPSON, R.:** "Differential effects of exercise and housing condition on murine natural killer cell activity and tumor growth". *Int. J. Sports Med.* 13: 167, 1992.
- 40 **KELLER, R.:** "Characteristics of cytotoxic macrophages as natural effectors of resistance to cancer". *Clin. Immunol. Allergy*, 3: 523, 1983.
- 41 **KUNE, G.A., KUNE, S., WATSON, S.F.:** "Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk". *Ntr. Cancer*. 13: 9, 1989.
- 42 **LEE, I.M., PAFFENBARGER, R.S., HSIEH, C.C.:** "Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni". *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 1324, 1991.
- 43 **LEE, I.M., PAFFENBARGER, R.S., HSIEH, C.C.:** "Physical activity and risk of prostatic cancer among college alumni". *Am. J. Epidemiol.* 135: 169, 1992.
- 44 **LE MARCHAND, L., KOLONEL, L.N., YOSHIZAWA, C.N.:** "Lifetime occupational physical activity and prostate cancer risk". *Am. J. Epidemiol.* 133: 103, 1991.
- 45 **LÖTZERICH, H., UHLENBRUCK, G.:** "Sport und Immunologie". En: Veiss, M., Rieder, H., (Hrsg): "Sportmedizinische Forschung". Springer, Berlín, pág. 117, 1991.
- 46 **LÖTZERICH, H., FEHR, H.G., APPELL, H.J.:** "Potentiation of cytostatic but not cytolytic activity of murine macrophages after running stress". *Int. J. Sports med.* II: 61, 1990.

- 47 LÖTZERICH, H., PETERS, C., UHLENBRUCK, G.: "Immunkompetenz, Krebs und Sport". Spectrum der Wissenschaft, 5: 5, 1993.
- 48 MACKINNON, L.T.: "Exercise and Immunology". Human Kinetic Books, Champaign, 1992.
- 49 MARKOWITZ, S.A., MORABIA, A., GARIBALDI, K., WYNDER, E.: "Effect of occupational and recreational activity and the risk of colorectal cancer among males: A case-control study". Int. J. Epidemiol. 21: 1057, 1992.
- 50 MENOTTI, A., SECCARECCIA, F.: "Physical activity at work and job responsibility as risk factors for fatal coronary heart disease and other causes of death". J. Epidemiol. Community Health, 39: 325, 1985.
- 51 MILONE, S.: "Fatigue, effect of prolonged fatigue in rat on development of sarcoma". Giornale Accademia Medicina di Torino, 91: 231, 1982.
- 52 NAUTS, H.C.: "Bacteria and cancer-antagonist and benefits". Cancer Surveys 8: 713, 1989.
- 53 NEWTON, G.: "Tumor susceptibility in rats: role of infantile manipulation and later exercise". Psychol. Rep. 16: 127, 1965.
- 54 NIEMAN, D.C., COOK, V.D., HENSON, D.A., SUTTLES, J., REJESKI, W.J., RIBISL, P.M., FAGOAGA, O.R., NEHLSSEN-CANNARELLA, S.L.: "Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients". Int. J. Sports Med. 16: 334, 1995.
- 55 PAFFENBARGER, R.S., HYDE, R.T., WING, A.L.: "Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report". Am. J. Clin. Nutr. 45: 312, 1987.
- 56 PARIZA, M.W., BOUTWELL, R.K.: "Historical perspective: calories and energy expenditure in carcinogenesis". Am. J. Clin. Nutr. 45: 151, 1987.
- 57 PATE, R.R., PRATT, M., BLAIR, S.N. y cols.: "A recommendation from the centers for disease control and prevention and the American College of Sports Medicine". JAMA, 273: 402, 1995.
- 58 PERSKY, V., DYER, A.R., LEONAS, J., STAMLER, J., BERKSON, D.M., LINDBERG, H.A., PAUL, O., SHEKELLE, R.B., LEPPER, M.H., SCHOENBERGER, J.A.: "Heart rate: A risk factor of cancer?". Am. J. Epidemiol. 114: 477, 1981.
- 59 PETERS, R.K., GARABRANT, D.H., YU, M.C., MACK, T.M.: "A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite". Cancer Res. 49: 5459, 1989.
- 60 PETERS, C., LÖTZERICH, H., HOFF, H.G., NIEMEIER, B., SCHÄLE, K., UHLENBRUCK, G.: "Influence of endurance training on the natural cytotoxicity in cancer patients". Abstractband Deutscher Sportärztekongress Paderborn, 33: 4.8, 1993.
- 61 POLEDNAK, A.P.: "College athletics, body size and cancer mortality". Cancer, 38: 382, 1976.
- 62 POLEDNAK, A.P., DAMON, A.: "College athletics, longevity and cause of death". Hum. Biol. 42: 28, 1970.
- 63 RASHKIS, H.A.: "Systemic stress as an inhibitor of experimental tumors in Swiss mice". Science, 116: 169, 1952.
- 64 REMY, W., HAMMERSCHMID, K., ZÄNKER, K.S., ULM, K., THEISINGER, W., LANGE, J., TRAPPE, A., MAUBACH, P.A., RASTETTER, J.: "Tumorträger haben selten Infekte in der Anamnese". Med. Klin. 78: 95, 1983.
- 65 ROITT, I.M., BROSTOFF, J., MALE, D.K.: "Kurzes Lehnbuch der Immunologie". Thieme, Stuttgart, 1991.
- 66 ROOK, A.: "An investigation into the longevity of Cambridge sportsmen". Br. Med. J. 1: 773, 1954.
- 67 RUSCH, H.P., KLINE, B.E.: "The effect of exercise on the growth of a mouse tumor". Cancer Res. 4: 116, 1943.
- 68 SCHMID, L.: "Training and Cancer". Acta Union Intern. contre le Cancer, 18: 238, 1962.
- 69 SCHMIDT, F.: "Schützt sportliche Aktivität vor Krebs?". Dtsch. Z. Sportmed, 37: 40, 1986.
- 70 SEVERSON, R.K., NOMURA, A.M.Y., GROVE, J.S., STEMMERMANN, G.N.: "A prospective analysis of physical activity and cancer". Am. J. Epidemiol. 130: 522, 1989.
- 71 SHEPHARD, R.J.: "Physical activity and the healthy mind". Can. Med. Associ. J., 128: 525, 1983.
- 72 SHEPHARD, R.J.: "Exercise and malignancy". Sports Med. 3: 235, 1986.
- 73 SHEPHARD, R.J.: "Exercise and lifestyle change". Br. J. Sports Med. 23: 11, 1988.
- 74 SHEPHARD, R.J.: "Physical activity and cancer". Int. J. Sports Med. 1: 413, 1990.
- 75 SHEPHARD, R.J., SHEK, P.N.: "Potential impact of physical activity and sport on the immune system - a brief review". Br. J. Sport Med. 28: 247, 1994.
- 76 SHEPHARD, R.J., SHEK, P.N.: "Cancer, immune function and physical activity". Can. J. Appl. Physiol., 20: 1, 1995.
- 77 SILVERSTEIN, I., DAHLSTROM, A.W.: "The relation of muscular activity to carcinoma". J. Cancer Res. 6: 365, 1922.
- 78 STERNFELD, B.: "Cancer and the protective effect of physical activity: the epidemiological evidence". Med. Sci. Sports Exerc. 24: 1195, 1992.
- 79 TAYLOR, H.L., KLEPETAR, E., KEYS, A., PARLIN, W., BLACKBURN, H., PUCHNER, T.: "Death rates among physically active and sedentary employees of rail road industry". Am. J. Public Health, 52: 1697, 1962.
- 80 UHLENBRUCK, G., ORDER, U.: "Perspektiven, Probleme und Prioritäten: Sportimmunologie - die nächsten 75 Jahre?". Dtsch. Z. Sportmed, 38: 40, 1987.
- 81 UHLENBRUCK, G., ORDER, U.: "Can endurance sports stimulate immune mechanisms against cancer and metastasis". Int. J. Sports Med., 12: S63, 1991.
- 82 VENA, J.E., GRAHAM, S., ZIELEZNY, M., SWANSON, M.K., BARNES, R.E., NOLAN, J.: "Original contributions-lifetime occupational exercise and colon cancer". Am. J. Epidemiol. 122: 357, 1985.
- 83 VENA, J.E., GRAHAM, S., ZIELEZNY, M., BRASURE, J., SWANSON, M.K.: "Occupational exercise and risk of cancer". Am. J. Clin. Nutr. 45: 318, 1987.

- 84 **WHITTEMORE, A.S., PAFFENBARGER, RS., ANDERSON, K., LEE, J.E.:** "Early precursors of sitespecific cancers in college men and women". *J. Aatl. Cancer Inst.*, 74: 43, 1985.
- 85 **WOODS, J.A., DAVIS, J.M.:** "Exercise, monocyte/macrophage function and cancer". *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 147, 1994.
- 86 **WOODS, J.A., DAVIS, J.M., KOHUT, M.L., GHAFFAR, A., MAYER, E.P., PATE, R.R.:** "Effects of exercise on the immune response to cancer". *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 1109, 1994.
- 87 **WU, A.H., PAGANINI-HILL, A., ROSS, R.K., HENDERSON, B.E.:** "Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study". *Br. J. Cancer*, 55: 687, 1987.
- 88 **YU, H., HARRIS, R.E., WYNDER, E.L.:** "Case-control study of prostate cancer and socioeconomic factors". *The Prostate*, 13: 317, 1988.
- 89 **ZHENG, W., SHU, X.O., McLAVGHLIN, J.K., CHOW, W.H., GAO, Y.T., BLOT, W.J.:** "Occupational physical activity and the incidence of cancer of the breast, corpus uteri, and ovary in Shanghai". *Cancer*, 71: 3620, 1987.

Dirección para correspondencia:
Dr. Eduardo Ortega Rincón
Universidad de Extremadura. Facultad de Ciencias
Departamento de Fisiología. Badajoz. España.

recibido:
24.06.96