

Exercício físico no doente com o diagnóstico de cancro do pulmão não pequenas células localmente avançado: Uma revisão

Physical exercise in patients diagnosed with locally advanced non-small cell lung cancer: A review

Sara Simões^{1,*} , Marina Amorim¹ , Mário Esteves Leal¹ , Sofia Ramos¹ , Carlos Fardilha¹ , Paulo Costa¹ 

¹ Hospital de Braga, Serviço de Radioterapia

* sara.simoese@hb.min-saude.pt

Palavras chave: exercício físico, cancro do pulmão, atividade física.

Keywords: *physical exercise, lung cancer, physical activity.*

Para além de ser o segundo tipo de tumor mais incidente a nível mundial, o cancro do pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica, com os números em 2020 a atingirem 1,8 milhões de mortes a nível global¹. Os tipos histológicos mais comuns de cancro do pulmão compreendem o de não pequenas células (CPNPC) e o de pequenas células (CPPC), sendo que o primeiro representa cerca de 80% de todos os casos.¹⁶

A decisão terapêutica no doente com CPNPC é efetuada com base no estadio da doença. No caso da doença localmente avançada o tratamento standard com intuito curativo é a quimiorradioterapia (QRT) concomitante ou sequencial.^{17,52} Além da QRT, os doentes com CPNPC PD-L1 \geq

1% são submetidos a imunoterapia com durvalumab nos casos de ausência de progressão após terapêutica combinada com quimioterapia e radioterapia (QRT), uma vez que foi demonstrado que melhorava significativamente a sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos doentes com CPNPC localmente avançado e irressuscitável com expressão de PD-L1 \geq 1%.^{14,52,53}

A radioterapia recorre a radiações ionizantes que danificam o DNA, provocando a morte da célula exposta, sejam as células tumorais ou as células dos tecidos sãos envolventes. Vários fatores vão influenciar a extensão da toxicidade resultante, entre eles a técnica utilizada e fatores de risco relacionados com o doente, tumor e tratamento². Em relação ao tratamento de QRT,

standard of care nos casos em estadio III e FIT, a radioterapia é administrada ao tumor do pulmão primário e gânglios linfáticos envolvidos, tipicamente na dose de 60 a 66 Gy, com frações diárias de 2 Gy, 5 vezes por semana, juntamente com quimioterapia (duplete de platino).

Muitos doentes com o diagnóstico de cancro do pulmão manifestam efeitos secundários relacionados com o tratamento oncológico, nomeadamente fadiga, dor, morbidade cardiovascular, sarcopenia, descondicionamento físico com comportamentos sedentários associados e inatividade física. A ansiedade, depressão, problemas no sono, isolamento social e a baixa autoestima também atingem muitas vezes estes doentes, afetando negativamente a sua qualidade de vida.^{3,15}

Assim, é clara a necessidade de desenvolver estratégias que permitam reduzir os eventos adversos da doença oncológica e/ou do seu tratamento, sendo que a atividade física tem demonstrado aqui um papel fundamental desde a prevenção até ao período após o tratamento principal.⁴⁻⁸

De acordo com as recomendações da American College of Sports Medicine (ACSM), existem evidências suficientes para concluir que doses específicas de treino aeróbio, aeróbio combinado com treino de força muscular, e/ou treino de força muscular podem melhorar os resultados de saúde comuns relacionados com o cancro, incluindo ansiedade, sintomas depressivos, fadiga, funcionamento físico, e qualidade de vida relacionada com a saúde.⁹

No caso específico do cancro do pulmão, os estudos têm demonstrado que a atividade física e o exercício físico são intervenções não farmacológicas que condicionam melhoria na qualidade de vida, fadiga, condição cardiorrespiratória, função pulmonar, massa muscular e força e status psicológico nestes pacientes. Além disso, os estudos demonstram que os níveis de condição fi-

sica, especialmente a capacidade cardiorrespiratória e força muscular são fatores preditores independentes de sobrevivência. Porém, apesar da evidência crescente que suporta a segurança e a eficácia de exercício físico no cancro do pulmão, quer após cirurgia quer durante os tratamentos, a maioria dos pacientes apresentam níveis insuficientes de exercício ou sedentarismo e isto acaba por contribuir para uma diminuição da qualidade de vida, da capacidade funcional com atrofia muscular ou fraqueza e agravamento dos sintomas, nomeadamente níveis de dispneia.

De facto, vários estudos observacionais em cancro do pulmão, reportaram uma correlação inversa entre a atividade física e sintomas de fadiga⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Uma meta-análise mostrou que a combinação de exercício físico e intervenção psicológica é mais eficaz que a abordagem farmacológica no que respeita ao controlo da fadiga⁵¹.

Relativamente à qualidade de vida, uma revisão sistemática incluindo 16 ensaios clínicos randomizados e controlados com inclusão de diferentes tipos de cancro nomeadamente cancro do pulmão, concluiu que o exercício físico melhorou significativamente a qualidade de vida dos doentes durante e após os tratamentos²¹.

Em relação à função pulmonar, no cancro do pulmão, um estudo retrospectivo envolvendo doentes com cancro do pulmão estadios IIB a IV, avaliou o efeito de um programa de reabilitação na função pulmonar mostrando um efeito positivo, nomeadamente aumento na capacidade vital forçada (FVC) e no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1), apesar de ter ocorrido diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO)²².

No que respeita à aptidão cardiorrespiratória, o consumo máximo de O₂ (VO₂máx) e o teste de 6 minutos de marcha são as formas mais comuns de avaliar nos doentes com cancro do pulmão.

A aptidão cardiorrespiratória reflete a capacidade de captar, transportar e usar o oxigénio e é um importante indicador da funcionalidade, saúde e longevidade. Tal como a função pulmonar, o VO_2 máx pode fornecer informação diagnóstica e prognóstica importante, sendo um preditor independente de sobrevivência²³. A aptidão cardiorrespiratória envolve vários passos consecutivos, incluindo o sistema respiratório, cardiovascular, sanguíneo e músculo esquelético. Na população saudável, o componente mais importante que limita a capacidade no exercício é o músculo cardíaco²⁴. Pelo contrário, no caso de cancro do pulmão, vários fatores relacionados com o tumor contribuem para a diminuição da aptidão cardiorrespiratória. A presença da massa tumoral pode afetar o sistema respiratório reduzindo a capacidade de difusão e a capacidade oxidativa do músculo esquelético é prejudicada pela redução da densidade capilar e mitocondrial. Além disso, a quimioterapia e radioterapia pode influenciar negativamente a função cardíaca, a população de células sanguíneas e a função vascular²⁵. Um ensaio clínico aleatorizado controlado investigou os efeitos do treino de resistência e força de alta intensidade na aptidão cardiorrespiratória como resultado principal. 61 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células estadio I a IV foram incluídos num programa de exercício (60 minutos, três vezes por semana). Após 20 semanas, com uma taxa de adesão de 88%, os autores encontraram um aumento na aptidão cardiorrespiratória ($4.5 \pm 3.4 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) no grupo de exercício, enquanto o grupo de controlo relatou diminuição ($0.6 \pm 2.7 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$).²⁶ De forma semelhante, um estudo recente que incluiu doentes com CPCNP ressecado cirurgicamente (estadio I a II) detetou um incremento significativo no VO_2 máx no grupo de intervenção com exercício versus controlo⁽²⁷⁾. Globalmente, embora alguns

estudos não tenham verificado nenhuma alteração significativa na capacidade funcional após um programa de treino⁽³⁰⁻³³⁾, a maioria dos autores concorda com o potencial efeito benéfico do exercício na aptidão cardiorrespiratória^{26-29,34-38}.

Relativamente à força e massa muscular, um estudo investigou o impacto da força muscular na sobrevivência global e detetou que a força *handgrip* é um fator de prognóstico independente em doentes com CPNPC e cancro gastrointestinal avançado ou metastático³⁹. O que a literatura nos mostra é que indivíduos com CPNPC têm uma diminuição significativa da força *handgrip* (relacionada com a massa e força muscular) quando comparado com indivíduos saudáveis, com uma diferença mediana de -6 kg ($p = .023$).⁴⁰ Existem poucos estudos a investigar o papel do exercício na força e massa muscular nos doentes com cancro do pulmão, no entanto, Salhi et al.⁴¹ investigaram o impacto de um programa de reabilitação na massa muscular e força em 45 doentes com cancro do pulmão (estadio I a III) que foram submetidos a tratamentos radicais (cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia). A reabilitação consistiu num aquecimento inicial (20 minutos), seguido de treino de resistência dos músculos dos membros superiores e inferiores, 3 dias por semana durante 12 semanas após o término do tratamento. Após os tratamentos, foi observado um declínio significativo na massa e força muscular. No entanto, após o programa de reabilitação de 12 semanas, foi detetada uma recuperação total da força e massa muscular no braço de intervenção, enquanto o grupo controlo sofreu um novo declínio em relação à linha de base.

A prevalência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono em doentes com cancro do pulmão é de 33%, 34% e 45% a 57%, respetivamente^{42,43}. Poucos estudos têm considerado o potencial papel do exercício na melhoria destes

sintomas em doentes com cancro do pulmão. No entanto, alguns estudos encontraram efeitos positivos, nomeadamente uma redução significativa dos níveis de ansiedade e depressão, com efeito sustentado ao longo do tempo⁴⁴. Os distúrbios de sono são um problema comum em doentes com cancro do pulmão e o exercício físico parece contribuir para uma melhoria da qualidade de sono nestes doentes. Um estudo de Chen et al, mostrou que 12 semanas de exercício de moderada intensidade é eficaz ao longo do tempo na melhoria da qualidade de sono em doentes com cancro do pulmão (estádios I-IV) comparando com um grupo controlo⁴⁵.

O mecanismo principal que justifica o impacto do exercício físico nos resultados clínicos destes doentes prende-se com a capacidade deste em conter as habilidades adquiridas pelas células tumorais e, ao mesmo tempo, na prevenção dos eventos adversos induzidos pelos tratamentos oncológicos¹². A hipótese principal assenta no controlo da inflamação crónica de baixo grau e a modulação das substâncias metabólicas como insulina, glicose, fatores de crescimento tipo insulina e hormonas sexuais. Além disso, parece que o exercício físico pode ter impacto no stress oxidativo e função imunitária, modificando alguns dos fatores cruciais relacionados com o microambiente tumoral (angiogénese, proliferação e apoptose)¹³.

Segundo as novas guidelines da ASCO, os prestadores de cuidados oncológicos devem recomendar exercício físico aeróbico e de resistência de forma regular durante o tratamento ativo com intenção curativa, sendo essencial uma prescrição individualizada e devidamente adaptada à condição física e comorbilidades de cada doente. Além disso, está demonstrada que a supervisão do exercício físico por profissionais de exercício certificados aumenta a eficácia e a segurança da sua prática.¹⁰

As recomendações do ACSM propõem prescrições standard de exercício físico para os indicadores em que a evidência é moderada a forte - ansiedade, depressão, fadiga, qualidade de vida, linfedema, função física, saúde óssea e sono.^{9,11}

Assim, as principais organizações internacionais recomendam, para os sobreviventes de cancro, uma acumulação semanal de, pelo menos, 150 minutos/semana de atividade física aeróbia de intensidade moderada, ou um mínimo semanal de 75 minutos/semana de atividade aeróbia de intensidade vigorosa, ou ainda uma combinação equivalente de ambas as intensidades.⁹ Já o treino de fortalecimento muscular deve ser realizado em pelo menos, dois dias por semana e envolver os principais grupos musculares⁹. A este nível, devem ser privilegiados, quando possível, os exercícios dinâmicos, explorando as contrações concêntricas e excêntricas. Portanto, em termos práticos, as recomendações na generalidade podem ser: durante um mínimo de 12 semanas, realizar exercício físico 3 vezes por semana, cada sessão com 30 minutos de treino aeróbio de intensidade moderada; ou durante um mínimo de 6 a 12 semanas, 2 vezes por semana de treino combinado, de resistência 30 minutos (conjunto de exercícios dos membros superiores e inferiores), 2 séries de 8 a 15 repetições, e aeróbio 30 minutos de intensidade moderada.

Até à data deste artigo, não existem, no entanto, guidelines específicas no que respeita ao exercício físico em doentes com cancro do pulmão e o seu potencial impacto ainda carece de uma completa interpretação. Além disso, apesar de alguns estudos terem investigado o papel do exercício físico em doentes com cancro do pulmão, existe escassez de dados relativamente aos doentes tratados com QRT. A maioria dos dados disponíveis baseiam-se no contexto cirúrgico.

É de notar que também ainda é desconhecido o efeito do exercício físico em combinação com a imunoterapia com anticorpos anti-PDL1 que muitos destes doentes após QRT fazem durante um ano. Ou seja, ainda não está claro se o exercício físico pode potencialmente atuar como adjuvante à imunoterapia anti-PDL1, aumentando a resposta anti-tumoral. O que se sabe é que o exercício físico aeróbio de moderada intensidade tem impacto na função imunitária. Especificamente, a imunidade inata pode ser regulada pelo exercício através da reprogramação do microambiente tumoral e estimulação das linhagens celulares mielóides para fenótipo anti-tumorigénico. A evidência mais forte prende-se com a mobilização e redistribuição de linfócitos natural killer (NK) para o ambiente tumoral, apontando para um efeito anti tumoral direto do exercício, embora também tenham sido relatadas alterações na imunidade adaptativa com o exercício a potenciar a mobilização, redistribuição e ativação de linfócitos T (principalmente, linfócitos T citotóxicos CD8+), aumentando a sua infiltração no estroma tumoral⁵⁴⁻⁵⁸. Um estudo de Asunción Martín-Ruiz et al.⁵⁹ mostrou que quando o exercício físico foi combinado com imunoterapia, ambos os tratamentos influenciaram a regressão tumoral através de um aumento da necrose e diminuição do índice proliferativo. Assim, este estudo sugeriu que o treino de resistência e aeróbio deve ser estudado como adjuvância ao tratamento de imunoterapia no cancro do pulmão de não pequenas células.

CONCLUSÃO

Muitas perguntas ainda estão por responder acerca da prescrição ideal de exercício e do seu impacto real na taxa de sobrevivência, nos efeitos adversos do tratamento e na qualidade de vida

dos doentes com cancro do pulmão. Os resultados dos estudos atuais ainda não são totalmente esclarecedores devido a uma série de limitações como o pequeno número de doentes incluídos (a maioria afetados por cancro do pulmão em fase inicial), limitações metodológicas dos ensaios realizados e falta de programas de exercício personalizados, tendo em conta as características individuais dos doentes, comorbidades e preferências. No entanto parece ser um componente importante no tratamento do CPNPC, quer no controlo tumoral, quer no controlo de sintomas, sendo recomendada atividade física regular a estes doentes pelas principais organizações internacionais.

ORCID

Sara Simões [ID 0009-0007-3473-7149](https://orcid.org/0009-0007-3473-7149)
Marina Amorim [ID 0000-0001-5693-4855](https://orcid.org/0000-0001-5693-4855)
Mário Esteves Leal [ID 0000-0003-1831-1993](https://orcid.org/0000-0003-1831-1993)
Sofia Ramos [ID 0000-0002-5096-6490](https://orcid.org/0000-0002-5096-6490)
Carlos Fardilha [ID 0009-0001-7589-4331](https://orcid.org/0009-0001-7589-4331)
Paulo Costa [ID 0000-0002-9140-6035](https://orcid.org/0000-0002-9140-6035)

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 Feb 4 [cited 2021 Feb 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338>.
2. Miller KD, Triano LR. Medical issues in cancer survivors—a review. *The Cancer Journal*. 2008; 14(6):375-387.
3. Naughton MJ, Weaver KE. Physical and mental health among cancer survivors: considerations for long-term care and quality of life. *North Carolina medical journal*. 2014;75(4):283-286.

4. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiologic reviews*. 2017;39(1):71-92.
5. Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, et al. Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. 2017;bjsports-2017-097891.
6. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone J, Loblaw A, Petrella T. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2017;24(1):40.
7. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship: research and practice*. 2010;4(2):87-100.
8. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2391.
9. Campbell KL, Winters-Stone K, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375–90. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
10. Cormie P, Atkinson M, Bucci L, et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *Med J Aust*. 2018;
11. Ferioli M, Zauli G, Martelli AM, et al. Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. *Oncotarget*. 2018;9(17):14005.
12. Avancini A., Sartori G., Gkoutakos A., Casali M., Trestini I., Tregnago D., Bria E., Jones L.W., Milella M., Lanza M., et al. Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Care: Will Promises Be Fulfilled? *Oncologist*. 2020;25:e555–e569. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0463.
13. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS et al. Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression, and metastasis: A critical systematic review of in vivo preclinical data. *Cancer Res* 2016;76:4032–4050.
14. Spigel, D. R. et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 40, 1301–1311 (2022).
15. Slezak J, Kura B, Ravingerová T, et al. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015, 93, 737–753.
16. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: epidemiology, etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41:1–24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
17. Aupérin A, Meta -Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small -Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* (2010)
18. D'Silva A, Gardiner PA, Boyle T et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with health-related quality of life among lung cancer survivors: A quantile regression approach. *Lung Cancer* 2018; 119:78–84.
19. Janssen SM, Abbink JJ, Lindeboom R et al. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: An observational study. *J Cardio pulm Rehabil Prev* 2017; 37:65–71.
20. Lin YY, Rau KM, Lin CC. Longitudinal study on the impact of physical activity on the symptoms of lung cancer survivors. *Support Care Cancer* 2015; 23:3545–3553.
21. Gerritsen JK, Vincent AJ. Exercise improves quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2016; 50:796–803.
22. Tarumi S, Yokomise H, Gotoh M et al. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149:569–573.
23. Licker M, Triponez F, Diaper J et al. Preoperative evaluation of lung cancer patients. *Curr Anesthesiol Rep* 2014;4:124–134.
24. Dempsey JA. J.B. Wolfe memorial lecture. Is the lung built for exercise? *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:143–155.
25. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS et al. Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:288–296.

26. Edvardsen E, Skjonsberg OH, Holme I et al. High-intensity training following lung cancer surgery: A randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70:244–250.
27. Messaggi-Sartor M, Marco E, Martínez-Téllez E et al. Combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training in patients surgically treated for non-small cell lung cancer: A pilot randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55:113–122.
28. Quist M, Rorth M, Langer S et al. Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: A pilot study. *Lung Cancer* 2012; 75:203–208.
29. Salhi B, Haenebalcke C, Perez-Bogerd S et al. Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: A randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer* 2015;89:167–174.
30. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J et al. Perioperative rehabilitation in operable lung cancer patients (PROLUCA): A feasibility study. *Integr Cancer Ther* 2016;15:455–466.
31. Andersen AH, Vinther A, Poulsen LL et al. A modified exercise protocol may promote continuance of exercise after the intervention in lung cancer patients—A pragmatic uncontrolled trial. *Support Care Cancer* 2013;21:2247–2253.
32. Dhillon HM, Bell ML, van der Ploeg HP et al. Impact of physical activity on fatigue and quality of life in people with advanced lung cancer: A randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2017;28: 1889–1897.
33. Temel JS, Greer JA, Goldberg S et al. A structured exercise program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:595–601.
34. Janssen SM, Abbink JJ, Lindeboom R et al. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: An observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017; 37:65–71.
35. Kuehr L, Wiskemann J, Abel U et al. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46:656–663.
36. Hwang CL, Yu CJ, Shih JY et al. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer* 2012;20: 3169–3177.
37. Henke CC, Cabri J, Fricke L et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIa/IIIb/IV. *Support Care Cancer* 2014;22:95–101.
38. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC et al. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: A pilot study. *Lung Cancer* 2006; 52:257–260.
39. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3261–3270.
40. Cavalheri V, Jenkins S, Cecins N et al. Impairments after curative intent treatment for non-small cell lung cancer: A comparison with age and gender-matched healthy controls. *Respir Med* 2015;109:1332–1339.
41. Salhi B, Huysse W, Van Maele G et al. The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: A randomized trial in stages I-III lung cancer patients. *Lung Cancer* 2014;84:56–61.
42. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: Prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18:893–903.
43. Chen ML, Yu CT, Yang CH. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer* 2008;62: 391–400.
44. Chen HM, Tsai CM, Wu YC et al. Randomised controlled trial on the effectiveness of home-based walking exercise on anxiety, depression and cancer-related symptoms in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2015;112: 438–445.
45. Chen HM, Tsai CM, Wu YC et al. Effect of walking on circadian rhythms and sleep quality of patients with lung cancer: A randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2016;115:1304–1312.
46. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ [Internet]*. 2010 Mar 27 [cited 2021 Feb 15];340(7748):698–702.
47. Hoffman AJ, Brintnall RA, Brown JK, Eye A Von, Jones LW, Alderink G, et al. Too sick not to exercise: Using a 6-week, home-based exercise intervention for cancer-related fatigue self-management for post-surgical non-small cell lung cancer patients. *Cancer*

- Nurs [Internet]. 2013 May [cited 2021 Feb 23];36(3): 175–88.
48. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer [Internet]. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Oct 4].
49. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M, Solomon M, Young J. Preoperative exercise halves the post-operative complication rate in patients with lung cancer: A systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer [Internet]. Vol. 52, British Journal of Sports Medicine. BMJ Publishing Group; 2018 [cited 2021 Feb 15].
50. Nugent SM, Golden SE, Hooker ER, Sullivan DR, Thomas CR, Deffebach ME, et al. Longitudinal Health-related Quality of Life among Individuals Considering Treatment for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Feb 14];17(8):988–97.
51. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006145.
52. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al., ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv1eiv21.
53. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24): 2342e2350.
54. Krüger K, Lechtermann A, Fobker M, Völker K, Mooren FC. Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 22: 324–338, 2008. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.008.
55. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer Journal* 21: 111– 116, 2015. doi: 10.1097/PPO.0000000000000096.
56. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, Johannesen HH, Becker JC, Pedersen KS, Dethlefsen C, Nielsen J, Gehl J, Pedersen BK, Thor Straten P, Hojman P. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism* 23: 554–562, 2016. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.011
57. Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer* 17: 545–549, 2017. doi: 10.1038/nrc.2017.78.
58. Krüger K, Lechtermann A, Fobker M, Völker K, Mooren FC. Exercise-induced redistribution of T lymphocytes is regulated by adrenergic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 22: 324–338, 2008. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.008.
59. Martín-Ruiz, A. et al. Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma. *Exerc. Immunol. Rev.* 26, 100–115 (2020).
60. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-338.