



Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Universidad Pública de Navarra
Departamento de Ciencias de la Salud

PREVENCIÓN DEL DETERIORO FUNCIONAL, ESTADO COGNITIVO Y CALIDAD DE VIDA EN ADULTOS MAYORES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS MEDIANTE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO MULTICOMPONENTE

TESIS DOCTORAL

Ilem Dayana Rosero Rosero

Directores:

Nicolás Martínez Velilla, MD, Ph.D

Mikel Izquierdo Redín, Ph.D

Robinson Ramírez-Vélez, Ph.D

Mayo 2020

TESIS DOCTORAL

PREVENCIÓN DEL DETERIORO FUNCIONAL, ESTADO COGNITIVO Y CALIDAD DE VIDA EN ADULTOS MAYORES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS MEDIANTE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO MULTICOMPONENTE



upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa



NAVARRABIOMED
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Tabla de Contenido

	<i>Página</i>
<i>Tabla de contenido</i> -----	3
<i>Índice de tablas</i> -----	4
<i>Índice de figuras</i> -----	5
<i>Lista de abreviaturas</i> -----	6
<i>Resumen / Summary</i> -----	10
<i>Declaración</i> -----	14
<i>Lista de publicaciones</i> -----	15
<i>Agradecimientos</i> -----	16
<i>Introducción General</i> -----	18
Capítulo I: Bases teóricas -----	23
<i>Objetivos y diseño de la tesis / Aim and layouts of the thesis</i> -----	68
Capítulo II: Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials on preoperative physical exercise interventions in patients with non-small-cell lung cancer. -----	70
Capítulo III: Effects of a multicomponent exercise program in older adults with non-small-cell lung cancer during adjuvant/palliative treatment: An Intervention Study. -----	89
Capítulo IV: Discusión General -----	106
Capítulo V: Implicaciones de la Salud Pública. Conclusiones, aplicaciones prácticas y perspectivas futuras / Conclusions, practical applications and perspectives -----	124
Capítulo VI: Publicaciones científicas en revistas JRC -----	130

Índice de Tablas

	<i>Página</i>
Capítulo I	
<i>Tabla 1. Clasificación T para la aparición en TC de tórax para TNM 8ª edición. -----</i>	28
<i>Tabla 2. Clasificación N para la aparición en TC de tórax para TNM 8ª edición. -----</i>	29
<i>Tabla 3. Clasificación M para la aparición en TC de tórax para TNM 8ª edición. -----</i>	29
Capítulo II	
<i>Tabla 1. Características de los estudios incluidos. -----</i>	75
<i>Tabla 2. Análisis de la intervención del entrenamiento de ejercicios preoperatorios. -----</i>	79
<i>Tabla 3. Calidad de los estudios incluidos en el metanálisis (Base de datos de evidencia de fisioterapia, escala PEDro) -----</i>	81
Capítulo III	
<i>Tabla 1. Programa de ejercicio multicomponente. -----</i>	96
<i>Tabla 2. Características basales de los participantes. -----</i>	98
<i>Tabla 3. Resultados del funcionamiento físico por grupo. -----</i>	99
<i>Tabla 4. Resultados del funcionamiento cognitivo por grupo. -----</i>	99
<i>Tabla 5. Resultados de los dominios de calidad de vida relacionada con la salud por grupo. ----</i>	100

Índice de Figuras

	<i>Página</i>
Capítulo I	
<i>Figura 1. Fases de la carcinogénesis. -----</i>	24
<i>Figura 2. Incidencia mundial de cáncer. -----</i>	26
<i>Figura 3. Tipos de cáncer a nivel mundial para el año 2018. -----</i>	26
<i>Figura 4. Incidencia mundial prevista de cáncer por rango de edad, 2012 a 2035. -----</i>	26
<i>Figura 5. Clasificación histológica del cáncer de pulmón. -----</i>	27
<i>Figura 6. Gráficos de estadios I-IV. -----</i>	29
<i>Figura 7. Supervivencia relativa de 5 años por etapas y tipo de cáncer de pulmón. CPCNP Vs CPCP. -----</i>	31
<i>Figura 8. Tasa de supervivencia de 5 años en cáncer de pulmón para la categoría de estadio clínico TNM. CPCNP Vs CPCP. -----</i>	31
<i>Figura 9. Imágenes de diagnóstico. -----</i>	36
<i>Figura 10. Citología de esputo. -----</i>	36
<i>Figura 11. Programa de ejercicio físico multicomponente durante tratamiento adyuvante de CP. -----</i>	49
<i>Figura 12. Programa de ejercicio físico multicomponente durante tratamiento paliativo de CP.-</i>	49
Capítulo II	
<i>Figura 1. Diagrama de flujo de revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA). -----</i>	78
<i>Figura 2. Cambios agrupados en la capacidad funcional, distancia de caminata de seis minutos (6MWD) por grupo. -----</i>	79
<i>Figura 3. Cambios agrupados en los resultados secundarios. -----</i>	80
Capítulo III	
<i>Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT modificado para diseño de ensayo no aleatorio. -----</i>	97

Lista de abreviaturas

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

JCR: Journal citation report

ECA: Ensayos controlados aleatorizados

DME: diferencia de medias estandarizada

RR: Relative risk - Riesgo relativo

IC: Intervalo de confianza

SPPB: Short physical performance battery - Batería corta de rendimiento físico

GVT: Gait velocity test - test de velocidad de la marcha habitual

TUG: Timed up & go test - Test de "levántate y anda"

6MWT: 6-Min Walk Test - 6 minutos de caminata

IAVD: Independencia de las actividades en la vida diaria

NSCLC: Non-small cell lung cancer

RCT: Randomized clinical trial

SMD: standardized mean difference

IADL: Independence of activities in daily living

CI: Confidence interval

CP: Cáncer de pulmón – Carcinoma de pulmón

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas

EGF: Epidermal growth factor - Factor de crecimiento epidérmico

PDGF: Platelet-derived growth factor - Factor de crecimiento derivado de plaquetas

VEGF: Vascular endothelial growth factor - Factor de crecimiento endotelial vascular

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

AVD: Actividades de la vida diaria

VGI: Valoración Geriátrica Integral

ADN: Ácido desoxirribonucleico

VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery - Cirugía torácica asistida por video

ADC: Adenocarcinoma

CCE: Carcinoma de células escamosas

CCG: Carcinoma de células grandes

TNM: Tumor, nodo, metástasis – Tomour, node, metastasis

AIS: Adenocarcinoma in situ

TC: Tomografía computarizada

EPA: Environmental Protection Agency - Agencia de Protección Ambiental

NLST: National Lung Screening Trial

OMS: Organización Mundial de la salud

FVC: Forced vital capacity - Capacidad vital forzada

FEV1: Forced expiratory volume 1 second - Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

PEF: Peak expiratory flow - Flujo espiratorio máximo

PIF: Peak inspiratory flow - Flujo inspiratorio máximo

RM: Repetición máxima - Maximum repetition

MMSE: Mini-mental state examination - Mini examen del estado mental

TMT-A: Trail making test part A - Test haciendo rastros, parte A

EUROQoL 5D: European Quality of life - Cuestionario Calidad de Vida Europea con 5 Dimensiones

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Cuestionario de calidad de vida de la "Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer"

QLQ-C30: Cuestionario de calidad de vida parte general para todo tipo de cáncer

QLQ-LC13: Cuestionario de calidad de vida parte específica de cáncer de pulmón

GDS: Geriatric depression scale - Escala de depresión geriátrica

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

SBRT: Stereotactic body radiation therapy - Radioterapia corporal estereotáctica

NCCN: National Comprehensive Cancer Network - Red Nacional Integral del Cáncer

ACSM: American College of Sports Medicine - Colegio Americano de Medicina del Deporte

HRQoL: Health-related quality of life

IMT: Inspiratory muscle training

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

VO₂ peak: Peak of oxygen consumption – Consumo pico de oxígeno

DLCO: Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide

EG: Exercise group

Cg: Control group

SG: Single group

PPR: Preoperative pulmonary rehabilitation

LE: Lower extremity

UE: Upper extremity

EET: Exercise endurance training

PPCs: Postoperative pulmonary complications

AE: Adverse events

SD: Standard deviation

NR: Not reported

ABT: Abdominal breathing training

TBT: Thoracic breathing training

CPT: Chest physical therapy

PWC: Peak work capacity

UULEX: Unsupported upper limb exercise test

WBVT: Whole-body vibration training

CRT: Conventional resistance training

MVC: Maximal vital capacity

HIIT: High intensity interval training

PNF: Proprioceptive neuromuscular facilitation

CHN: Complejo Hospitalario de Navarra

VES-13: Vulnerable elders survey

G8 index: Geriatric 8 index

BMI: Body mass index

TUDs: Timed up and down stairs test

ADLs: Activities of daily living

IG: Intervention group

SpO2: Oxygen saturation

HR: Heart rate

BP: Blood pressure

QoL: Quality of life

NK: Natural Killer

IL-6: Interleucina-6

FRC: Fatiga relacionada con el cáncer

Resumen

El carcinoma pulmonar es la causa más frecuente de muerte por tumores y el cáncer de pulmón no microcítico (de células no pequeñas (CPCNP) constituye aproximadamente el 85% a 90% de los tumores malignos de pulmón. La incidencia y severidad de este tipo de cáncer aumenta de forma constante y sólo un 13% de los pacientes que desarrollan CPCNP se encuentran vivos a los cinco años. De los pacientes en estadio IV que reciben el tratamiento más adecuado, menos del 10% consiguen una supervivencia superior al año de vida. Entre las opciones terapéuticas más utilizadas se incluyen la resección quirúrgica, la quimioterapia, la radioterapia, el tratamiento dirigido, la inmunoterapia y los cuidados paliativos, ya sean solos o combinados. Sin embargo, en muchos pacientes el efecto que tienen las diferentes opciones terapéuticas junto a los efectos directos de la progresión del carcinoma como la fatiga, la disnea, la pérdida de peso y el dolor, combinados con los efectos indirectos del tratamiento oncológico, inducen progresivamente a un deterioro de la capacidad funcional que impacta en la calidad de vida y bienestar emocional. En este sentido, se ha sugerido que el ejercicio físico supervisado puede reducir los síntomas, incrementar la tolerancia al ejercicio y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, en pacientes con CPCNP avanzado no existe suficiente evidencia científica sobre el efecto que pueda tener un programa de ejercicio físico multicomponente que incluya ejercicios de fuerza muscular, resistencia cardiovascular, movilidad articular y equilibrio. Por último, no se conoce la efectividad de programas con ejercicios multicomponente para mejorar otros resultados, como la capacidad funcional, disnea, la fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud en el contexto de oncogeriatría basada en intervenciones no farmacológicas. En esta Tesis doctoral, se presentan los resultados de dos estudios: una revisión sistemática y un estudio clínico que examina el impacto de intervenciones con programas de ejercicio físico multicomponente en la prevención del deterioro funcional y la mejora del estado cognitivo y la calidad de vida en adultos mayores con CPCNP en las fases de prehabilitación, tratamiento adyuvante y tratamiento paliativo. Los resultados de investigación de la presente tesis doctoral se han publicado en revistas científicas internacionales del primer cuartil del área de oncología y medicina General y medicina interna indexadas en el Journal of Citation Reports (ISI Clarivate, USA).

Estudio 1 (Capítulo II)

El objetivo del primer estudio fue determinar con una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA), los efectos de un programa de ejercicio físico realizado en la fase de prehabilitación en pacientes con CPCNP sobre los resultados relacionados con la capacidad funcional, el bienestar mental y la atención médica, medidos después de la cirugía. Se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos, donde se extrajeron las características de los estudios y los resultados de los programas de prehabilitación. Desde el comienzo hasta el final de la intervención (diferencia de medias estandarizada (DME) o riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza (IC) del 95% mediante modelos de efectos aleatorios ponderados) se analizaron las diferencias entre el grupo intervención y control. Se registraron las características de los programas de entrenamiento realizado (por ejemplo, tipo de ejercicios, frecuencia, duración e intensidad de cada programa), así como la situación clínica del participante. Se incluyeron datos de diez ensayos

controlados aleatorios con un total de 676 participantes. Los programas de ejercicio incluyeron: entrenamiento aeróbico + entrenamiento muscular inspiratorio (n=5); entrenamiento aeróbico + entrenamiento de fuerza + entrenamiento muscular inspiratorio (n=2); entrenamiento aeróbico + entrenamiento de fuerza (n=1); entrenamiento multicomponente (n=1); y entrenamiento aeróbico solo (n=1). Los resultados del meta-análisis mostraron que el grupo de entrenamiento, en comparación con el grupo que había realizado el tratamiento convencional (grupo control) mejoró el rendimiento funcional (DME = 0.27; IC95%, 0.11 a 0.44; I2 = 0.0%), el pico del consumo de oxígeno durante el ejercicio (DME = 0.78; IC95%, 0.35 a 1.21; I2 = 76.7%), la percepción de disnea (DME = -0.30; IC95%, -0.51 a -0.10; I2 = 0.0%), así como un efecto positivo en el riesgo de hospitalización (DME = -0.58; IC95%, -0.97 a -0.20; I2 = 70.7%), y las complicaciones pulmonares postoperatorias (riesgo relativo (RR) = 0.50; IC95%, 0.39 a 0.66; I2 = 0.0%). En conclusión, el entrenamiento multicomponente realizado en el periodo preoperatorio, que combinaba ejercicios de resistencia aeróbica, de fuerza muscular de las extremidades inferiores y superiores y de los músculos inspiratorios mostró mejoras significativas en los parámetros de la capacidad funcional y en varios indicadores de la atención médica, siempre y cuando se realicen un mínimo de sesiones de ejercicio a la semana (1 a 3 días), se utilicen unas intensidades moderadas (50% de capacidad funcional), y el programa de entrenamiento tenga un mínimo de duración de 1 a 4 semanas.

Estudio 2 (Capítulo III)

El objetivo del segundo estudio fue examinar los efectos de un programa de ejercicio multicomponente estructurado e individualizado de 10 semanas de duración sobre el funcionamiento físico/cognitivo y el bienestar mental en pacientes de edad avanzada previamente diagnosticados con CPCNP y que se encontraban en la fase de terapia adyuvante y/o tratamiento paliativo. Se realizó un ensayo no aleatorizado y oportunista en 26 adultos mayores en estadio I-IV de CPCNP. De los 34 participantes elegibles, 26 fueron asignados a dos grupos: (i) grupo de control (n=7) que recibió atención médica habitual; y (ii) grupo de intervención (n=19) que recibió atención médica habitual + 20 sesiones individualizadas de un programa multicomponente, que incluía ejercicios para el desarrollo de la resistencia cardiovascular, la fuerza muscular, el equilibrio y coordinación y movilidad articular. Las variables incluidas en el análisis incluyeron: la batería reducida de rendimiento físico (SPPB), el test de velocidad habitual de marcha en 5 metros (GVT), el test de "levántate y anda" (TUG), el test de caminar durante 6 minutos (6MWT), valoración de la independencia para realizar actividades en la vida diaria (IAVD), el test de potencia muscular de la extremidad superior e inferior, y pruebas de función cognitiva y calidad de vida medida con el cuestionario EUROQoL 5D. Se realizó una medición antes e inmediatamente después de un periodo de 10 semanas. En comparación con el grupo control, el programa de ejercicio físico multicomponente mejoró significativamente la puntuación de rendimiento físico obtenida con la SPPB (p = 0.004), el GVT de 5 m (p = 0.036), el TUG (p = 0.007) y el rendimiento muscular (potencia de pecho y piernas; p < 0.001). Del mismo modo, se observaron cambios significativos entre grupos para el estado cognitivo (p = 0.021) y la calidad de vida (p = 0.006). Independiente del estadio de la enfermedad, nuestros resultados confirman que un programa individualizado de ejercicio físico multicomponente mejoró las medidas del funcionamiento físico/cognitivo y la calidad de vida en adultos mayores previamente diagnosticados con CPCNP en terapia adyuvante y/o tratamiento paliativo.

Summary

Lung carcinoma is the most frequent cause of death from tumors, and non-small cell lung carcinoma (NSCLC) constitutes approximately 85% to 90% of malignant lung tumors. Its incidence continues to increase steadily, and only 13% of patients who develop NSCLC are alive at five years. Of the patients in stage IV disease, less than 10% of those who receive the best supportive treatment manage to survive one year. Therapeutic options include surgical resection, chemotherapy, radiotherapy, targeted treatment, immunotherapy, and palliative care, either alone or in combination. However, in many patients, the therapeutic options together with the direct effects of the progression of the carcinoma such as fatigue, dyspnoea, weight loss and pain, combined with the indirect effects of cancer treatment, progressively lead to deterioration of the functional capacity that impacts quality of life and emotional wellness. In this sense, it has been suggested that supervised physical exercise can reduce symptoms, increase exercise tolerance and improve the quality of life of these patients. However, it is unclear what effect exercise training has on these outcomes in patients with advanced NSCLC. Finally, the effectiveness of multicomponent exercise programs to improve other outcomes, such as functional capacity, dyspnoea fatigue and health-related quality of life in the context of oncogeriatrics based on non-pharmacological interventions, is not yet known. In this doctoral Thesis, we present the results of a systematic review and a clinical study that demonstrates the impact of interventions with multicomponent physical exercise programs in preventing functional deterioration and improving cognitive status and quality of life in older adults with NSCLC in the prehabilitation, adjuvant and palliative treatment phases, in recognized JCR-indexed international scientific journals on the Web of Science - Journal Citation Reports.

Study 1 (Chapter II)

In this first study we sought to determine, with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), the effects of a physical exercise program that was performed in the prehabilitation phase in patients with NSCLC on the results related to functional capacity, mental wellness, and medical care, measured after surgery. We searched different databases, where the characteristics of the studies and the results of the prehabilitation programs were extracted. Changes between intervention and control groups from baseline to follow-up (standardized mean difference (SMD) or relative risk (RR) with 95% confidence interval (CI) using weighted random-effect models). Details of exercise training programs were recorded, including the type of exercise, the context of the exercise, as well as the status of the participant's treatment, such as the frequency, duration, and intensity of each program. Data from ten randomized controlled trials with a total of 676 participants were included. Exercise programs included: aerobic training + inspiratory muscle training ($n= 5$); aerobic training + strength training + inspiratory muscle training ($n=2$); aerobic training + strength training ($n=1$); multicomponent training ($n=1$); and aerobic training alone ($n=1$). The meta-analysis of this review found that compared to control, training improved functional performance (SMD = 0.27; 95% CI, 0.11 to 0.44; $I^2=0.0\%$), peak exercise oxygen consumption (SMD = 0.78; 95% CI, 0.35 to 1.21; $I^2 = 76.7\%$), the perception of dyspnea (SMD = -0.30, 95% CI, -0.51 to -0.10, $I^2 = 0.0\%$), and had a positive effect on the risk of hospitalization (SMD = -0.58; 95% CI, -0.97 to -0.20;

$I^2 = 70.7\%$), and postoperative lung complications (relative risk (RR) = 0.50; 95% CI, 0.39 to 0.66; $I^2 = 0.0\%$). In conclusion, preoperative training combined with aerobic resistance, strength exercises, and inspiratory muscle training showed improvements in the parameters of functional capacity and various indicators of medical care, as long as weekly frequency sessions (1 to 3 days), moderate intensities (50% functional capacity), and a minimum duration of 1 to 4 weeks.

Study 2 (Chapter III)

The aim of the second study was to examine the effects of a 10-week structured and individualized multicomponent exercise program on physical/cognitive functioning and mental wellness in elderly patients diagnosed with NSCLC in adjuvant therapy and/or palliative treatment. A non-randomized and opportunistic trial was conducted in 26 older adults with stage I-IV NSCLC. Of the 34 eligible participants, 26 were assigned to two groups: (i) control group ($n = 7$) received usual medical care; and (ii) intervention group ($n=19$) received usual medical care + 20 individualized sessions of a multicomponent program, including resistance, strength, balance, coordination and stretching exercises. The variables included in the analysis included: the Short Battery for Physical Performance (SPPB), 5-m habitual Gait Velocity Test (GVT), Timed Up & Go Test (TUG), 6-Min Walk Test (6MWT), independence of activities in daily living (IADL), muscular performance test, and tests of cognitive function, and quality of life. All results were measured at baseline and immediately after 10 weeks of the program. Compared to the control group, the structured and individualized multicomponent exercise program significantly improved the estimated physical performance with the SPPB ($p = 0.004$), 5-m GVT ($p = 0.036$), TUG ($p = 0.007$), and muscular performance (chest and leg power; $p < 0.001$). Similarly, significant changes were observed between groups for cognitive status ($p = 0.021$) and quality of life measured with the EUROQoL 5D questionnaire ($p = 0.006$). Regardless of disease stage, our findings confirm that a multicomponent exercise program improved measures of physical/cognitive functioning and quality of life in older adults diagnosed with NSCLC in adjuvant therapy and/or palliative treatment.

Declaración

Yo, Ilem Dayana Rosero Rosero, declaro que la investigación presentada en esta tesis se basa en 2 artículos (capítulo II y III), que han sido publicados en revistas internacionales revisadas por pares.

Esta tesis describe la justificación, el diseño, las metodologías, y los resultados utilizados en una revisión sistemática con meta-análisis y un estudio experimental.

Lista de Publicaciones

Esta Tesis Doctoral Internacional se presenta como un compendio de dos artículos. Las referencias completas de los artículos son las siguientes:

Estudio I.

Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Lucia, A.; Martinez-Velilla, N.; Santos-Lozano, A.; Valenzuela, P.L.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11070944. **Impact Factor: 6.162 (2018); 31/230 Oncology Science - Science Edition-2018.**

Estudio II.

Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Martinez-Velilla, N.; Cedeno-Veloz, B.A.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Effects of a Multicomponent Exercise Program in Older Adults with Non-Small-Cell Lung Cancer during Adjuvant/Palliative Treatment: An Intervention Study. *J Clin Med* **2020**, *9*, doi:10.3390/jcm9030862. **Impact Factor: 5.688 (2018); 15/160 Medicine, General & Internal - Science Edition-2018.**

Agradecimientos

Una vez más, en mi largo recorrido por mi formación profesional, me encuentro escribiendo unas frases que me alientan y me salen del corazón para decirle a tanta gente que se convirtió en mi guía y apoyo incondicional, en esta nueva meta que me propuse lejos de mis seres queridos.

Desde mi concepción de creyente; no puedo iniciar mis agradecimientos sin dejar de reconocer la fortaleza que Dios y la Virgen María, me dieron hasta en los momentos más difíciles de mi vida, reconfortándome siempre con su guía y protección, me permitieron tomar las mejores decisiones.

A mi familia, Padres, hermanos y demás familiares por su amor infinito, su apoyo incondicional y su paciencia para aceptar todas mis decisiones muy lejos de casa.

A mis directores de tesis, al PhD. Mikel Izquierdo por darme la oportunidad de inscribirme en este nuevo escalón de mi vida Profesional, por todos sus conocimientos, por su visión en el campo de proyectos y por permitirme hoy en día, tener una nueva visión de lo que es un trabajo serio de investigación en el campo Doctoral.

Al PhD. Nicolás Martínez por su paciencia y comprensión. Por todos sus contactos en el Complejo Hospitalario de Navarra, sin su asesoría no habría sido posible este Gran Proyecto Oncogeriátrico.

Al PhD. Robinson Ramírez, por ser mi guía, por estar siempre en los buenos y malos momentos. Por su amplio conocimiento y experiencia en el campo de Investigación. Cuanta enseñanza y cuanto conocimiento me llevo de Él.

A la Universidad Pública de Navarra, al Complejo Hospitalario de Navarra y a Navarrabiomed, por poner a disposición del Proyecto de investigación realizado todas sus instalaciones y recursos logísticos, a los profesionales pertenecientes a estas Instituciones y a mis pacientes que participaron de manera decidida en este estudio, aportándole a la humanidad los buenos y oportunos resultados de la investigación.

A mis compañeros de grupo, Fabricio Zambom siempre dispuesto a ayudar en lo profesional y personal, gracias por su disposición humana y don de gente. A Mikel López por sus conocimientos, recomendaciones y observaciones siempre muy oportunas, a Marta Gutiérrez y Francisco Amú, por sus acertadas enseñanzas en mis inicios del doctorado.

A todas las personas que estuvieron muy pendientes de mí y que me colaboraron para poder terminar con éxito la pasantía internacional en la Universidad Manuela Beltrán de Colombia (Katherine González, Verónica Chaves, Claudia Romero, Soraya Cristina Issa).

A mis amigos presentes en Pamplona (Nuria, Arantxa, Miren, Fernanda, Vanesa, Anel, David, Alberto, Xavi, Bea) que no fueron muchos, pero sus aportes de alta Calidad Humana, me permitieron estar con ellos en el camino de la vida, porque con amigos como ellos, el camino se hace más llevadero

y agradable. Y por supuesto a mis amigos de siempre que, aunque se encontraban lejos me brindaron su apoyo, su comprensión y su cariño, siempre los llevo muy cerca de mi corazón.

Gracias a todos por permitirme conocerlos y por brindarme su amistad y su apoyo incondicional. Pues no es nada fácil hacer vida y hacer patria por mucho tiempo, cuando se viene de tierras muy lejanas a buscar el mejoramiento académico Profesional y el triunfo que cada ser humano siempre añora.

Con sentimientos de gratitud para todos los que hacen parte de mi vida.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) sigue siendo a nivel mundial la causa mortal más frecuente de cáncer en ambos sexos [1]. Se divide ampliamente en dos categorías según las características histológicas: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), es la forma más agresiva de CP y representa aproximadamente el 15-20% de casos diagnosticados y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), con el 80-85% de casos nuevos aproximadamente [2,3].

El factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón es el consumo de tabaco [4,5], es el responsable de más del 80% de todos los casos de CP en las poblaciones occidentales [6-8]. y el radón es la segunda causa principal en América, y es la causa principal entre los no fumadores [5,9]. La probabilidad de desarrollar CP aumenta considerablemente a medida que los pacientes envejecen [10], a consecuencia de la exposición a sustancias químicas carcinógenas, la aparición de enfermedades pulmonares crónicas [11], las alteraciones en el metabolismo, en los radicales libres y en el sistema inmunitario [12], todo esto asociado a las características genéticas y susceptibilidad del huésped [11], aumentan la incidencia de cáncer en seres humanos [13]. El 60% de las personas que tienen cáncer [14] y el 70% de todas las muertes por cáncer ocurren en personas de 65 años o más [15]. Por el contrario, un estilo de vida favorable, que incluye una buena aptitud cardiorrespiratoria, hábitos alimenticios saludables y un estilo de vida libre de humo, reduce considerablemente el riesgo de cáncer [16].

La tasa de supervivencia a cinco años para todas las personas con todos los tipos de CP es del 19% en América [14], y de 13% para Europa [17], aunque esto va a depender de algunas características especiales como del tipo de cáncer, estadio, tratamientos previos, nivel de actividad física [18], género, funcionalidad, comorbilidades, entre otras. El promedio de edad para el diagnóstico de CP es de 70 años [5], y por lo general se realiza en etapas tardías (localmente avanzados o metastásicos) [19], lo que puede afectar el posible tratamiento médico y cura [20].

El adulto mayor oncológico suele tener más problemas que el resto de los individuos de edad avanzada, ya que presenta una mayor prevalencia de limitación funcional [21], síndromes geriátricos, mayor prevalencia de fragilidad [22], habitualmente presentan multitud de déficits [23,24] y experimentan un conjunto complejo de síntomas como disnea, fatiga, falta de aliento, pérdida de peso y dolor, así como angustia causada por el tratamiento contra el cáncer, la enfermedad en sí y angustia psicológica en forma de resignación, ansiedad y/o depresión [25]. Todas estas características tienen un efecto probable en la función/rendimiento físico y tendrán un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el estado funcional y la capacidad de participar en actividades de la vida diaria (AVD) [26].

Estas características hacen necesario una evaluación especial para determinar el diagnóstico adecuado y así tomar la decisión correcta de tratamiento para el anciano con CP. Se hace necesario conocer la historia clínica completa del paciente con su respectiva exploración física, utilizar las técnicas más especializadas de métodos diagnósticos como radiografía de tórax, tomografía

computarizada o escáner torácico y abdominal que permite evaluar la extensión o no del tumor [27,28]. Y el diagnóstico definitivo se hace al observar las células del pulmón en el laboratorio de muestras de una citología de esputo el cual es el método de mayor especificidad en el diagnóstico de CP [29], entre otras. Adicional a lo anterior, la Valoración Geriátrica Integral (VGI), es una herramienta muy indispensable y práctica a la hora de escoger el tratamiento más pertinente, que sirve para evaluar dominios de manera objetiva y global, incluido el estado funcional, las afecciones médicas comórbidas, las enfermedades de función cognitiva, estado psicológico, apoyo social, problemas socioeconómicos, estado nutricional y revisión de medicamentos [30].

Las opciones de tratamiento para CPCNP pueden involucrar diferentes estrategias, tales como: (i) cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva cirugía torácica asistida por video (VATS); (ii) quimioterapia, quimiorradioterapia, inmunoterapia (neoadyuvante), terapia dirigida, en combinación o aisladamente; (iii) cuidados paliativos; (iv) programa integral de rehabilitación; (v) ejercicio físico en cualquiera de las fases [31]. Para aquellos en la etapa inicial, normalmente incluye cirugía [32]. Si existe riesgo de recidiva, la quimioterapia adyuvante después de la cirugía se esta utilizando para reducir ese riesgo [5]. En etapas avanzadas, los tratamientos como cirugía, quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia pueden ayudar a aumentar la esperanza de vida [32].

Los últimos años se ha visto un creciente interés en las intervenciones no invasivas para pacientes con cáncer, como el entrenamiento físico, en la prevención, en el tratamiento y en el post-tratamiento del cáncer. Está demostrado que la actividad física tiene importantes beneficios para la mejora de la salud psicológica y física en todas las fases de la enfermedad oncológica [33]. Estudios muestran mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria, la calidad de vida, la fatiga, la depresión [34], la astenia, la disnea y el mantenimiento de la independencia funcional [33]. También demuestran que puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida [34].

Por tal motivo, un programa de ejercicio físico debe ser un elemento más del tratamiento integral multidisciplinario del cáncer en el adulto mayor, desde el diagnóstico hasta la supervivencia. Con el objetivo de maximizar la capacidad de rendimiento del ejercicio, promover la autonomía, aumentar la participación en las AVD, mejorar la CVRS y disminución de problemas emocionales. Las intervenciones de ejercicio también pueden ayudar a los pacientes a tolerar los tratamientos contra el cáncer y también pueden reducir los niveles de fatiga [35]. De hecho, se demostró que el entrenamiento físico durante el tratamiento preoperatorio con CP es seguro y factible. Se asocia con mejoras significativas en la resistencia al caminar, la capacidad máxima de ejercicio y algunos dominios de CVRS, así como en la reducción de la disnea y la fatiga [36-38].

Recientemente, se ha demostrado que los programas de ejercicio multicomponente, donde se entrena la fuerza, resistencia cardiopulmonar, potencia, equilibrio, la coordinación y la flexibilidad, son seguros y bien tolerados, pero sigue habiendo una escasez de datos para elaborar pautas de ejercicio concluyentes y precisas [39,40].

Por lo tanto, esta tesis describe la justificación, el diseño, las metodologías y los resultados utilizados en los dos estudios publicados en revistas internacionales, donde sugiere que un programa

de ejercicios físicos bien planificado e individualizado es seguro y factible para trabajar antes de cirugía, durante terapias adyuvantes y en tratamiento paliativo. Obteniendo resultados positivos y significativos en el funcionamiento físico, cognitivo, en el bienestar mental y el cuidado médico, de adultos mayores con CPCNP.

Referencias

1. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages. Available online: <http://gco.iarc.fr> (accessed on April 7, 2020).
2. Blandin Knight, S.; Crosbie, P.A.; Balata, H.; Chudziak, J.; Hussell, T.; Dive, C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* **2017**, *7*, doi:10.1098/rsob.170070.
3. Pikor, L.A.; Ramnarine, V.R.; Lam, S.; Lam, W.L. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* **2013**, *82*, 179-189, doi:10.1016/j.lungcan.2013.07.025.
4. Wood, D.E.; Kazerooni, E.A.; Baum, S.L.; Eapen, G.A.; Ettinger, D.S.; Hou, L.; Jackman, D.M.; Klippenstein, D.; Kumar, R.; Lackner, R.P., et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* **2018**, *16*, 412-441, doi:10.6004/jnccn.2018.0020.
5. American Cancer Society. Cáncer de Pulmón. Available online: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon.html> (accessed on April 20, 2020).
6. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **2018**, *68*, 394-424, doi:10.3322/caac.21492.
7. Brownson, R.C.; Alavanja, M.C.; Caporaso, N.; Simoes, E.J.; Chang, J.C. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev* **1998**, *20*, 218-236, doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017982.
8. Ridge, C.A.; McErlean, A.M.; Ginsberg, M.S. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol* **2013**, *30*, 93-98, doi:10.1055/s-0033-1342949.
9. Marzo-Castillejo, M.; Vela-Vallespin, C.; Bellas-Beceiro, B.; Bartolome-Moreno, C.; Melus-Palazon, E.; Vilarrubi-Estrella, M.; Nuin-Villanueva, M. Recomendaciones de prevención del cancer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria* **2018**, *50 Suppl 1*, 41-65, doi:10.1016/s0212-6567(18)30362-7.
10. Acosta, I.; Remón, L.; Segura, R.; Ramírez, G.; Carralero, Á. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. *Correo Científico Médico*: 2016; Vol. 20, pp 42-55.
11. Miguel Soca, P.; Almaguer Herrera, A.; Ponce de León, D.; Sales Márquez, H.; Pérez Rodríguez, H. El cáncer una enfermedad genética. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello" de Holguín: 2007; Vol. 11, p 3.
12. Ukraintseva, S.; Yashin, A. Individual Aging and Cancer Risk: How are They Related? *Demographic Research* **2003**, *9*, 163-196, doi:10.4054/DemRes.2003.9.8.
13. Ershler, W.B.; Keller, E.T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* **2000**, *51*, 245-270, doi:10.1146/annurev.med.51.1.245.
14. Cancer.Net. Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics. Statistics adapted from the American Cancer Society's (ACS) publication , Cancer Facts & Figures 2020 , the ACS website, and

- the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (all sources accessed January 2020) . Available online: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> (accessed on April 7, 2020).
15. Nuñez, D. Envejecimiento y cáncer. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD* **2017**, *7*, doi:10.15517/rc_ucr-hsjd.v7i3.30017.
 16. Laukkanen, J.A.; Pukkala, E.; Rauramaa, R.; Makikallio, T.H.; Toriola, A.T.; Kurl, S. Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer* **2010**, *46*, 355-363, doi:10.1016/j.ejca.2009.07.013.
 17. De Angelis, R.; Sant, M.; Coleman, M.P.; Francisci, S.; Baili, P.; Pierannunzio, D.; Trama, A.; Visser, O.; Brenner, H.; Ardanaz, E., et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* **2014**, *15*, 23-34, doi:10.1016/s1470-2045(13)70546-1.
 18. Cancer Research UK. Lung cancer incidence by stage at diagnosis. Available online: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer> (accessed on August 13, 2019).
 19. Govindan, R.; Page, N.; Morgensztern, D.; Read, W.; Tierney, R.; Vlahiotis, A.; Spitznagel, E.L.; Piccirillo, J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* **2006**, *24*, 4539-4544, doi:10.1200/jco.2005.04.4859.
 20. Sharma, M.; Surani, S. Exploring Novel Technologies in Lung Cancer Diagnosis: Do We Have Room for Improvement? *Cureus* **2020**, *12*, e6828, doi:10.7759/cureus.6828.
 21. Weaver, K.E.; Leach, C.R.; Leng, X.; Danhauer, S.C.; Klepin, H.D.; Vaughan, L.; Naughton, M.; Chlebowski, R.T.; Vitolins, M.Z.; Paskett, E. Physical Functioning among Women 80 Years of Age and Older With and Without a Cancer History. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2016**, *71 Suppl 1*, S23-30, doi:10.1093/gerona/glv073.
 22. Mohile, S.G.; Xian, Y.; Dale, W.; Fisher, S.G.; Rodin, M.; Morrow, G.R.; Neugut, A.; Hall, W. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst* **2009**, *101*, 1206-1215, doi:10.1093/jnci/djp239.
 23. Molina Garrido, M.J.; Guillén Ponce, C. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutrición Hospitalaria* **2016**, *33*, 31-39.
 24. Molina-Garrido, M.J.; Guillen-Ponce, C. Development of a cancer-specific Comprehensive Geriatric Assessment in a University Hospital in Spain. *Crit Rev Oncol Hematol* **2011**, *77*, 148-161, doi:10.1016/j.critrevonc.2010.02.006.
 25. Baile, W.F. Neuropsychiatric disorders in cancer patients. *Curr Opin Oncol* **1996**, *8*, 182-187, doi:10.1097/00001622-199605000-00003.
 26. Carlsen, K.; Jensen, A.B.; Jacobsen, E.; Krasnik, M.; Johansen, C. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer* **2005**, *47*, 293-300, doi:10.1016/j.lungcan.2004.08.002.
 27. Remon, J. Cáncer de Pulmón . Tomado de Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Available online: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1> (accessed on April 15, 2020).
 28. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Todo sobre el Cáncer. Available online: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/factores-riesgo> (accessed on April 10, 2020).

29. Neumann, T.; Meyer, M.; Patten, F.W.; Johnson, F.L.; Erozan, Y.S.; Frable, W.J.; Gupta, P.K.; Zaman, M.B.; Nelson, A.C. Premalignant and malignant cells in sputum from lung cancer patients. *Cancer* **2009**, *117*, 473-481, doi:10.1002/cncy.20052.
30. Barta, J.A.; Zinner, R.G.; Unger, M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clin Geriatr Med* **2017**, *33*, 563-577, doi:10.1016/j.cger.2017.06.008.
31. Sa, H.; Song, P.; Ma, K.; Gao, Y.; Zhang, L.; Wang, D. Perioperative Targeted Therapy Or Immunotherapy In Non-Small-Cell Lung Cancer. *Onco Targets Ther* **2019**, *12*, 8151-8159, doi:10.2147/ott.s222412.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Lung Cancer: diagnosis and management. Available online: <http://nice.org.uk/guidance/cg121> (accessed on April 21, 2011).
33. Alegre, P.; Avellanal, M.n.; Belinchón, F.; Callejas, P.; De los Riscos, M. *Cáncer y Deporte*; Segovia Martínez, J.C.L.p., Francisco Javier, Ed. Sanitas Hospitales y la Universidad Camilo José Cela 2019.
34. Michaels, C. The importance of exercise in lung cancer treatment. *Transl Lung Cancer Res* **2016**, *5*, 235-238, doi:10.21037/tlcr.2016.03.02.
35. Kuehr, L.; Wiskemann, J.; Abel, U.; Ulrich, C.M.; Hummler, S.; Thomas, M. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc* **2014**, *46*, 656-663, doi:10.1249/mss.000000000000158.
36. Crandall, K.; Maguire, R.; Campbell, A.; Kearney, N. Exercise intervention for patients surgically treated for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): a systematic review. *Surg Oncol* **2014**, *23*, 17-30, doi:10.1016/j.suronc.2014.01.001.
37. Granger, C.L.; McDonald, C.F.; Berney, S.; Chao, C.; Denehy, L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* **2011**, *72*, 139-153, doi:10.1016/j.lungcan.2011.01.006.
38. Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Lucia, A.; Martinez-Velilla, N.; Santos-Lozano, A.; Valenzuela, P.L.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11070944.
39. Cavalheri, V.; Burtin, C.; Formico, V.R.; Nonoyama, M.L.; Jenkins, S.; Spruit, M.A.; Hill, K. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *6*, Cd009955, doi:10.1002/14651858.CD009955.pub3.
40. Peddle-McIntyre, C.J.; Singh, F.; Thomas, R.; Newton, R.U.; Galvao, D.A.; Cavalheri, V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *2*, Cd012685, doi:10.1002/14651858.CD012685.pub2.

Capítulo I

Bases teóricas

1. Bases teóricas

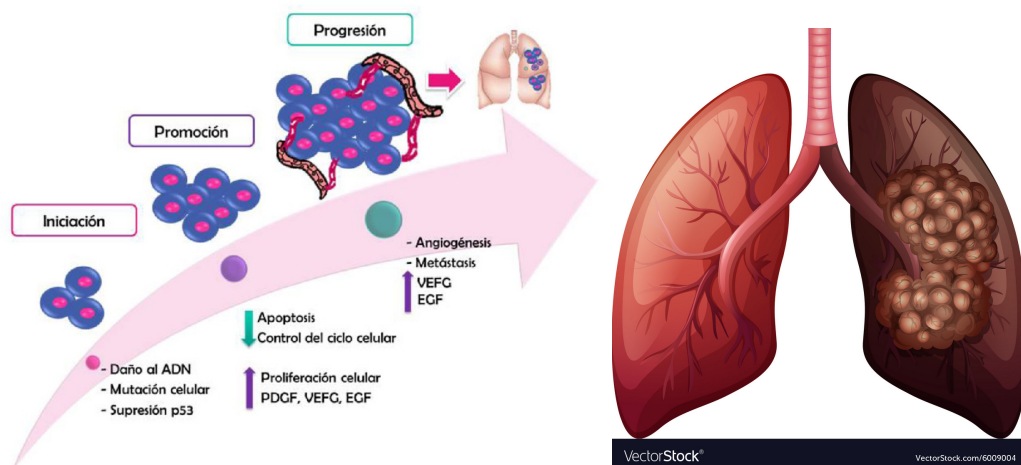
1.1 Cáncer

El cáncer es un gran grupo de enfermedades que se puede originar casi en cualquier órgano o tejido del cuerpo [1,2]. Normalmente, las células humanas crecen y se reproducen manteniendo un orden adecuado, para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita [2]. Cuando una célula normal adquiere la capacidad de dividirse de forma descontrolada y además, se dividen de forma progresiva, acelerada y sin límite es cuando se convierte en una célula cancerígena [3].

Este proceso se denomina carcinogénesis, el cual se divide principalmente en tres fases (Figura 1). Durante la primera fase de *iniciación*, los radicales libres contribuyen a la transformación celular a través del daño oxidativo del ácido desoxirribonucleico (ADN), anulación de los mecanismos de muerte celular programada y promoción de la expresión de oncogenes [4,5]. El gen supresor tumoral p53 juega un papel importante en la apoptosis y control del ciclo celular, previniendo la transformación oncogénica [4-6]. Durante la fase de *promoción*, se produce la expansión clonal de las células inicialmente mutadas a través de la inducción de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis, dando como resultado una lesión identificable en el tejido conocida como tumor primario [5]. Finalmente en la fase de *progresión*, se presentan cambios celulares irreversibles, las células desarrollan capacidad angiogénica, un proceso clave para el crecimiento tumoral y su aporte de oxígeno y nutrientes [5]. Adicionalmente en esta etapa, surgen otros procesos como la extensión local o locorregional, y la infiltración de los microvasos linfáticos y sanguíneos, que es lo que producirá el transporte a través del torrente linfático, dando lugar a invasión de ganglios linfáticos; del torrente sanguíneo y colonización ulterior de otros tejidos en órganos distantes, proceso conocido como metástasis [3,7].

Todo este proceso es multifactorial, estocástico, y con el tiempo el tumor continúa evolucionando de manera dinámica, generando un grupo de células que albergan diferentes características genéticas y epigenéticas [8].

Figura 1. Fases de la carcinogénesis



Abreviaturas: ADN, ácido desoxirribonucleico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular, EGF, Factor de crecimiento epidérmico. Fuente: [9].

Similar proceso sucede en el cáncer de pulmón (CP), donde la célula tumoral se encuentra en el epitelio que reviste todo el árbol respiratorio desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal más fino, y las células que se encuentran en los alveolos pulmonares [3]. Lo que puede reducir severamente la capacidad respiratoria de la persona [1].

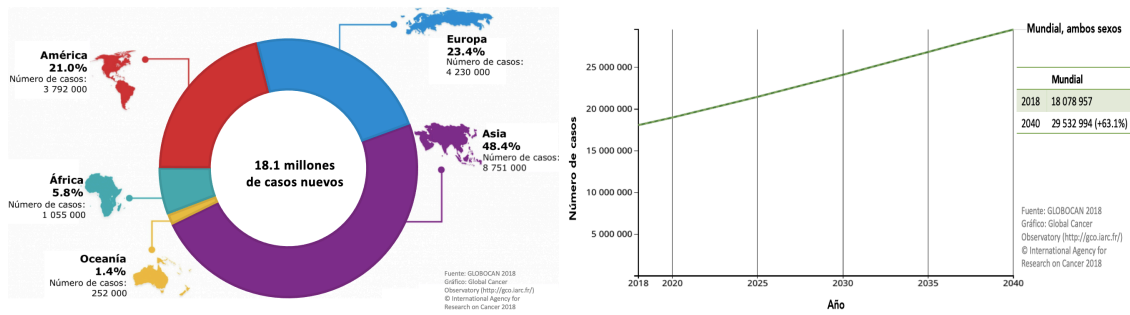
1.2 Incidencia

A nivel mundial, el cáncer es la segunda causa principal de muerte y discapacidad después de las enfermedades cardiovasculares [10], anualmente se presentan aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos [11] especialmente en países industrializados en comparación con las naciones en desarrollo y se estima que para el año 2040 sean 29,5 millones de casos nuevos [12] (Figura 2).

Según datos estadísticos recientes, el CP, presenta 2,1 millones de nuevos casos y 1,8 millones de muertes previstas en 2018, lo que representa cerca de 1 de cada 5 muertes por cáncer (18,4%) [13], en hombres, el CP sigue siendo la causa mortal más frecuente de cáncer [11,14], seguida de los cánceres de hígado y estómago. Sin embargo, en mujeres, el cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer, seguido de cánceres de pulmón y cervical [11,15] (Figura 3). Según el proyecto GLOBOCAN 2012 de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, se estima que el 60% de los cánceres de pulmón ocurren en pacientes de 65 años o más, con un aumento proyectado del 68% en todo el mundo para el año 2035 en comparación con sus contrapartes más jóvenes [16-18] (Figura 4). Lo que representa un gran reto para la comunidad médica que se enfrenta al alto porcentaje de ancianos con esta enfermedad.

Existe una clara relación entre cáncer y envejecimiento, siendo la edad uno de los principales factores para el desarrollo de cáncer, a medida que aumenta la edad del individuo, aumenta el riesgo de presentar cáncer, por lo que el envejecimiento poblacional supondrá de forma paralela un importante impacto sobre la incidencia y prevalencia de los pacientes oncológicos, especialmente en los ancianos [19,20]. Más de un tercio de los cánceres son diagnosticados en mayores de 70 años [21] y según las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas en el 2020, se estima que alcanzará los 277.394 casos nuevos en España según los cálculos de REDECAN, de los que casi la mitad se manifestarán por encima de los 70 años [19,22]. Las personas mayores de 65 años tienen 11 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer que las personas más jóvenes entre 0-44 años (5,7%) y 2 veces más que las personas de mediana edad entre 45 y 64 años (33,3%), y más de la mitad de los tumores malignos (61,0%) ocurren en personas con más de 65 años [22]. El cáncer en ancianos supone un importante impacto en la situación funcional, cognitiva y social, estimándose que la ratio de dependencia impacta de forma dramática en la autonomía del individuo, y además la presencia de cáncer puede acelerar la ratio de dependencia casi al doble al año 2050, desde el 30,0% actual al 59,3% [23,24].

Figura 2. Incidencia mundial de cáncer



a) Incidencia mundial de cáncer [11] b) Estimación de cáncer para el periodo 2018-2040 [12].

Figura 3. Tipos de cáncer a nivel mundial para el año 2018 [15]

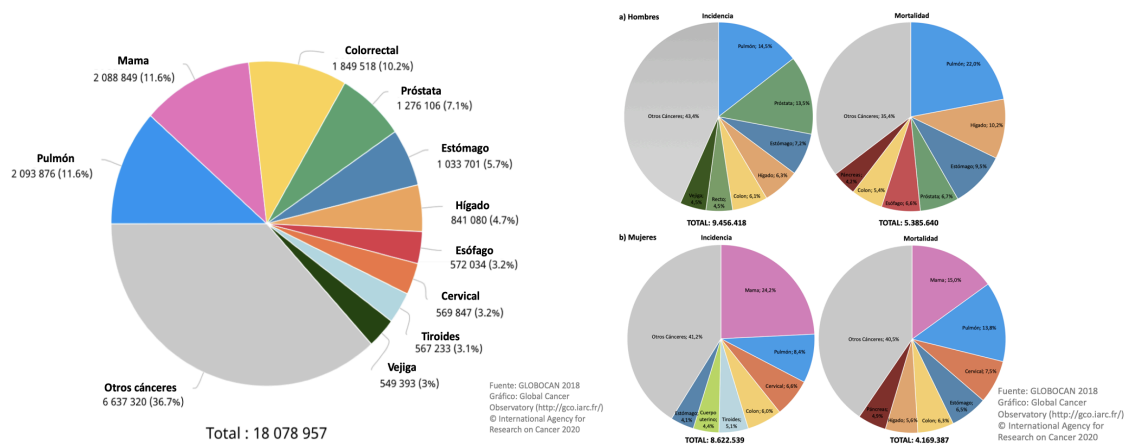
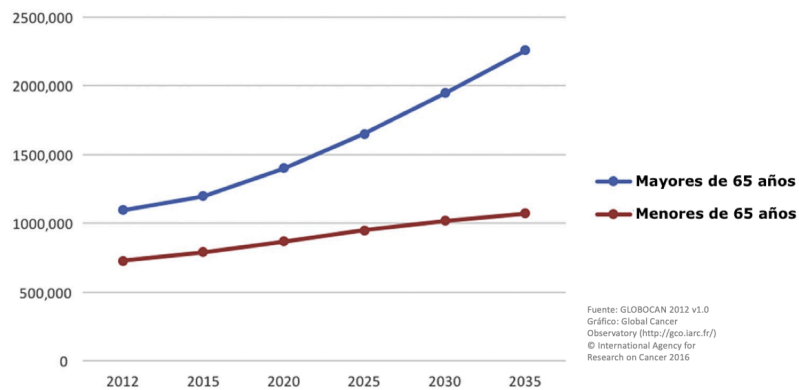


Figura 4. Incidencia mundial prevista de cáncer por rango de edad, 2012 a 2035 [25]

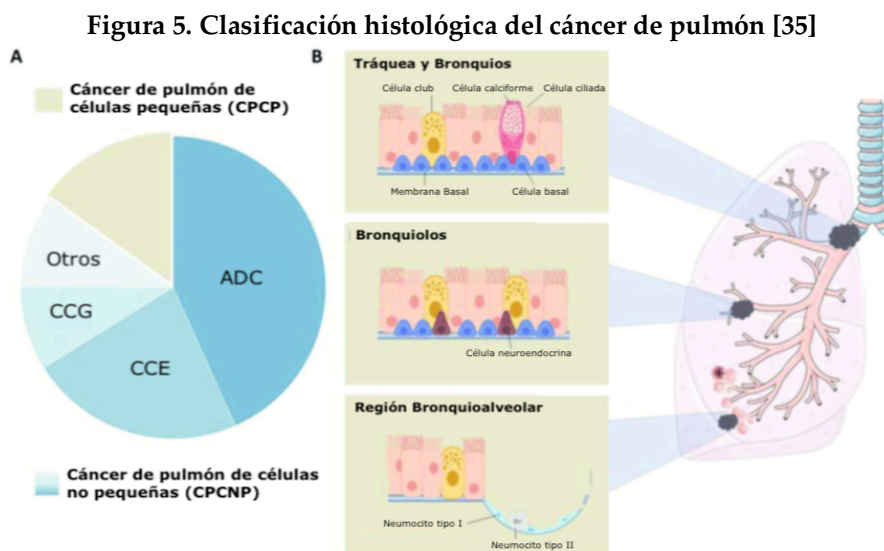


1.3 Clasificación del cáncer de pulmón

El CP se ha clasificado tradicionalmente en dos grupos primarios, cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), que representa aproximadamente el 15-20% de casos diagnosticados, versus cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), con el 80-85% de casos nuevos aproximadamente [26,27] (Figura 5).

Según investigaciones previas se determinó que el CPCP, se origina principalmente en las vías aéreas centrales, y se deriva de las células neuroendocrinas [28,29]. El CPCNP, incluye tres subtipos principales, adenocarcinoma (ADC), carcinoma de células escamosas (CCE) y carcinoma de células grandes (CCG) [30]. Esta agrupación se especificó progresivamente con el uso de características histopatológicas y marcadores inmunohistoquímicos, y ahora se están haciendo avances para distinguir los adenocarcinomas invasivos de las lesiones pre-invasivas [31].

El ADC es el subtipo histológico más común de CP en hombres y mujeres [32], representa aproximadamente el 40% de todos los casos [33], generalmente surgen en las vías aéreas más distales [29], del epitelio glandular, de las células madre bronquio-alveolares, células club (clara) o neumocitos tipo II en la periferia pulmonar [27]. Los CCE representan aproximadamente el 20% de todos los casos de CP [27], surgen en las vías aéreas más proximales [29], se desarrolla principalmente en las vías respiratorias centrales y los bronquios segmentarios, se caracterizan por una diferenciación escamosa, parecida más al epitelio columnar pseudoestratificado que recubre la tráquea y las vías aéreas superiores [29,34]. El CCG puede surgir en cualquier parte del pulmón, se clasifican como tumores sin características generales [27], se diagnostica por exclusión si las células tumorales no tienen forma glandular o escamosa o expresan biomarcadores ADC o CCE, aunque no está claro si los CCG son genéticamente distintos de ADC o CCE [29].



A. Tipos histológicos de cáncer de pulmón. B. Ubicación de los tumores y el origen celular. Abreviaturas: CPCP, cáncer de pulmón de células pequeñas; CPCNP, cáncer de pulmón de células no pequeñas; ADC, adenocarcinoma de pulmón; CCE, carcinoma de células escamosas; CCG, carcinoma de células grandes

1.4 Estadificación de cáncer de pulmón

La estadificación más utilizada es el sistema TNM clasificación tumor, nodo, (metástasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) [36,37] donde tiene en cuenta tres ítems claves para su información [2]. El descriptor T define la extensión del tumor primario [38], el tamaño, la invasión tumoral y la ubicación del tumor, el descriptor N describe la propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes [2] y el descriptor M detalla la extensión de la diseminación a sitios distantes (metástasis) [38].

En resumen, los descriptores clínicos T en la clasificación TNM 8ª edición, ahora se agrupan en cinco categorías principales [36] (Tabla 1). Tis significa que las células cancerosas crecen sólo en la capa más superficial del tejido, sin invadir los tejidos más profundos, se le llama cáncer in situ o precáncer. Los números después de la T (como T1, T2, T3 y T4) describen el tamaño del tumor y/o la cantidad de extensión en estructuras cercanas. Cuanto mayor sea el número T, más grande es el tumor y/o más ha invadido a los tejidos cercanos [39].

Tabla 1. Clasificación T para la apariencia en TC de tórax para TNM 8ª edición [36,37,40]

CLASIFICACIÓN T	COMPONENTE EN TC	
<i>Tis (AIS)</i>	≤ 3 cm Nódulos de vidrio esmerilado puro	
T1	T1mi	≤ 0,5 cm parte sólida dentro del tumor sólido total de tamaño ≤3 cm 0.6–1.0 cm parte sólida dentro del tumor sólido total de tamaño ≤3 cm
	T1a	>3 cm Nódulos de vidrio esmerilado puro ≤ 1 cm de tumor sólido
	T1b	1.1–2.0 cm parte sólida dentro del tumor sólido total de tamaño ≤3 cm >1–2 cm de tumor sólido
	T1c	2.1–3 cm parte sólida dentro del tumor sólido total de tamaño ≤3 cm > 2–3 cm de tumor sólido
T2	T2a	3.1–4 cm Implica bronquios principales sin afectación de carina Atelectasia total / parcial
	T2b	4.1–5 cm Neumonitis total / parcial Implica grasa hilar Implica pleura visceral (PL1 o PL2)
T3	5.1–7 cm	Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el primario Implica pleura parietal (PL3) Pericardio parietal Pared del tórax Nervio frénico
T4	>7 cm	Involucra diafragma Grasa mediastínica u otras estructuras mediastínicas (tráquea, grandes vasos, corazón, nervio laríngeo recurrente, esófago) Carina Cuerpo vertebral Pericardio visceral Nódulos tumorales separados en el mismo pulmón, pero diferentes lóbulos como el primario

Tis, Tumor in situ; AIS, adenocarcinoma in situ; mi, mínimamente invasivo; PL1, invasión tumoral de la capa elástica de la pleura visceral sin alcanzar la superficie pleural visceral; PL2, invasión tumoral de la superficie pleural visceral; PL3, invasión tumoral de la pleura parietal o la pared torácica. TC, Tomografía computarizada.

Los descriptores de N se clasifican en cuatro categorías principales según la ubicación de los nodos metastásicos (Tabla 2). N0 significa que los ganglios linfáticos cercanos no contienen cáncer.

Los números después de la N (como N1, N2 y N3) describen el tamaño, la ubicación y/o el número de ganglios linfáticos cercanos afectados por el cáncer. Cuanto mayor sea el número N, más es la propagación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos [39].

Tabla 2. Clasificación N para la apariencia en TC de tórax para TNM 8ª edición [37,40,41]

CLASIFICACIÓN N	COMPONENTE EN TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA
N0	No se encuentra un ganglio linfático metastásico en la imagen
N1	Los ganglios linfáticos metastásicos que involucran ganglios ipsilaterales periféricos, hiliares o intrapulmonares
N2	La adenopatía metastásica mediastínica ipsilateral, que incluye el mediastino superior, aortopulmonar e inferior, y los ganglios subcarinales
N3	La afectación de ganglios linfáticos ipsilaterales o contralaterales supraclaviculares / escalenos o ganglios mediastínicos, hiliares, interlobulares o periféricos contralaterales

Los descriptores de M se clasifican en dos categorías principales [42,43] (Tabla 3). M0 significa que no se encontró propagación distante del cáncer. M1 significa que el cáncer se ha propagado a órganos o tejidos distantes [39]. M1a se mantiene igual que en la séptima edición con la metástasis intratorácica, pero en la metástasis extratorácica, se separa en M1b y M1c.

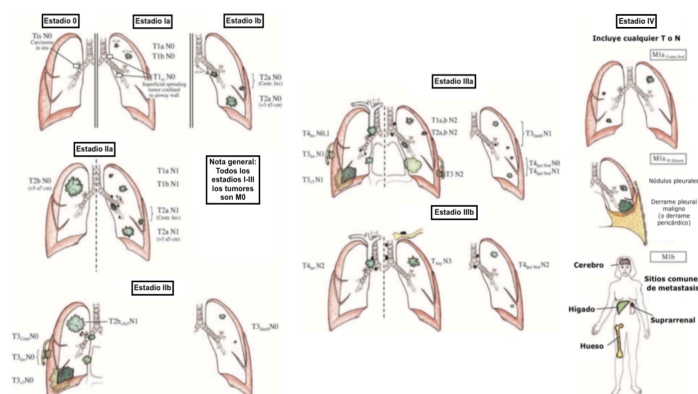
Tabla 3. Clasificación M para la apariencia en TC de tórax para TNM 8ª edición [37,40,42,43].

CLASIFICACIÓN M	COMPONENTE EN TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA	
M0	No hay metástasis distal	
M1	M1a	La metástasis intratorácica con características que incluyen nódulos tumorales pulmonares/pleurales contralaterales, lesiones metastásicas pleurales y pericárdicas
	M1b	Lesión metastásica extratorácica única en un solo órgano
	M1c	Metástasis extratorácicas múltiples

El sistema TNM ayuda a describir el cáncer en forma detallada. Pero, para muchos cánceres, las combinaciones TNM se agrupan en cinco estadios menos detallados [2] (Figura 6).

- Estadio 0: Hay células anormales presentes, pero no se han diseminado al tejido cercano. Se llama también carcinoma in situ.
- Estadio I, Estadio II y Estadio III: Hay cáncer presente. En cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y tanto más se ha extendido en los tejidos cercanos.
- Estadio IV: El cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.

Figura 6. Gráficos de estadios I-IV [38].



Otro sistema de estadificación para todos los tipos de cáncer se agrupa en una de las cinco categorías principales [2,44].

- In situ: hay células anormales presentes, pero no se han diseminado a tejido cercano.
- Localizado: el cáncer se ha limitado al lugar en donde empezó, sin indicios de haberse diseminado del pulmón
- Regional: significa que el cáncer se ha propagado fuera del pulmón, se ha extendido a estructuras cercanas, como a los ganglios linfáticos, a tejidos o a órganos.
- Distante: el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo metástasis.
- Desconocido: no hay información suficiente para determinar el estadio.

1.5 Tasa de supervivencia del cáncer de pulmón

La supervivencia depende de diferentes factores como: tipo y etapa del cáncer, el tratamiento previo, nivel de aptitud física [45], género y la funcionalidad del individuo, los cuales van a determinar un tiempo aproximado después de que se diagnostique el CP.

El CP es considerado uno de los cánceres humanos más agresivos[46], en Estados Unidos. La tasa de supervivencia a cinco años para todas las personas con todos los tipos de CP es del 19% (hombres 16% - mujeres 23%) [44]. Del mismo modo que para los EEUU, la supervivencia europea al CP es menor que la de cualquier otro tumor maligno. EURO CARE-5 informó una supervivencia media a cinco años del 13% para todos los pacientes con CP diagnosticados en 2000–2007 (hombres 12% - mujeres 16%) con un rango del 9% en el Reino Unido e Irlanda al 15% en Europa central. La edad es bastante determinante en la supervivencia, varió de 24,3% para pacientes de 15 a 44 años, a 7,9% para pacientes mayores de 75 años [47].

La tasa de supervivencia a cinco años usada por la Sociedad Americana de Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer en pacientes con CP diagnosticados en 2009–2015 no es tan baja cuando se detectan en las primeras etapas del CPCNP, mediante la resección quirúrgica de pequeños tumores localizados [26,40,48,49], siendo del 61% [44]; Sin embargo, los tumores regionales o distantes varían del 6 al 35% [39,44,50], y en combinación de todas las etapas es del 24%, en comparación con el 6% para el CPCP, donde se observan valores mucho más bajos en tumores localizados del 27%, regional y distante tiene un rango del 3% al 16% [40]. Debido a los nuevos tratamientos efectivos, este número se está modificando continuamente [44] (Figura 7).

Además, la Asociación Internacional para el Estudio del CP, utiliza la categoría de estadio clínico TNM, para mostrar la tasa de supervivencia a 5 años según el tipo de CP de células no pequeñas versus células pequeñas (Figura 8).

Figura 7. Supervivencia relativa de 5 años por etapas y tipo de cáncer de pulmón. CPCNP [39,44,50] Vs CPCP [40]

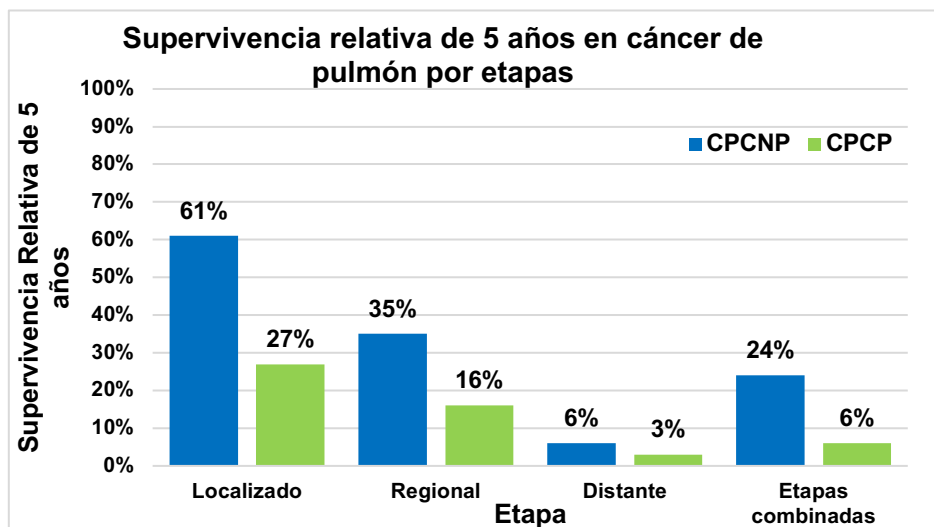
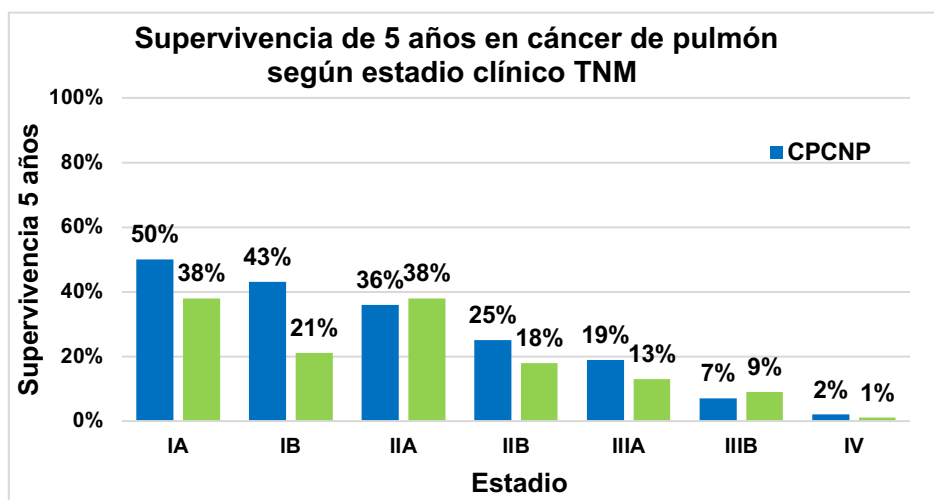


Figura 8. Tasa de supervivencia de 5 años en cáncer de pulmón para la categoría de estadio clínico TNM. CPCNP[51] Vs CPCP[52]



1.6 Factores de riesgo de cáncer de pulmón

Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer se han relacionado factores medio ambientales, predisposición genética, envejecimiento y estilos de vida poco saludables [1,9,53].

1.6.1 Factores medio ambientales

Varios factores de riesgo ambiental, tales como agentes físicos, químicos y biológicos están asociados con el desarrollo de CP.

Entre los *agentes físicos* destacan las radiaciones ionizantes [54-56], por ejemplo, personas que recibieron radioterapia en el pecho para tratar otros tipos de cáncer tienen un mayor riesgo de padecer CP, particularmente si fuman [39]. Las radiaciones que emite la propia corteza terrestre con el radón, pues este es un gas radiactivo que se origina naturalmente al descomponerse el uranio en el suelo y las rocas, este gas no se puede ver, degustar ni oler, por lo que es muy difícil su distinción [39], se propaga por el aire y el agua, causando contaminación y un gran daño a los pulmones [57]. Según la Agencia de Protección Ambiental (EPA), el radón es la segunda causa principal de CP en América, y es la causa principal entre los no fumadores [39,58]. Otra fuente de agentes físicos cancerígenos es la provocada por accidentes nucleares como es el caso de las fugas producidas en centrales nucleares [56].

La mayoría de los carcinógenos químicos están relacionados con actividades industriales, por lo que gran parte de los cánceres producidos por ellos se dan en los países desarrollados. Además, independientemente de su composición, la capacidad de una sustancia para producir cáncer va a depender de la cantidad de dosis recibida y del tiempo de exposición a la sustancia [56].

Dentro de los *factores químicos* de mayor relevancia se encuentra el tabaquismo [59,60] y el tabaquismo pasivo o humo de segunda mano [54,55,61]. El consumo de tabaco, es definitivamente el factor de riesgo más importante para el CP [39,62], es el responsable de más del 80% de todos los casos de CP en las poblaciones occidentales [13,63,64], aumenta el riesgo relativo de CP de 10 a 20 veces en los fumadores en comparación con los no fumadores [13,63]. Cuanto más tiempo fume y cuantas más cajetillas consuma al día, mayor será su riesgo [39,65]. El tabaquismo se relaciona más fuertemente con el CPCP [39,66] y el CCE, mientras que el ADC es el tipo más común de CP en pacientes que nunca han fumado [66].

Se estima que otros factores además del tabaquismo activo representan entre el 10-15% de todas las muertes por CP [67,68]. La exposición ambiental al humo de segunda mano o tabaquismo pasivo, es un factor que ha demostrado que aumenta el riesgo de desarrollo de CP y se asocia entre 16-24% aproximadamente de todos los casos de CP que ocurren en personas que nunca han fumado [67,69,70]. La etiología detrás de estos casos es probablemente una combinación de factores genéticos, así como los efectos de la exposición a carcinógenos ambientales como el asbesto, el gas radón u otras formas de contaminación [71].

Los cigarrillos electrónicos han generado mucha controversia reciente sobre los riesgos potenciales del uso a largo plazo [72]. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que los medios condicionados por el vapor de un cigarrillo electrónico inducen patrones de expresión génica en las células epiteliales bronquiales humanas que coinciden con la respuesta de las células expuestas al humo del cigarrillo [60].

Otros factores de riesgo químico que influyen en el porcentaje total de muertes, aunque en menor medida, son la exposición laboral a productos químicos cancerígenos, beber agua con un alto nivel de arsénico [73,74], la contaminación del aire [54,55,75], consumo de asbesto, alcohol [54,55], y

la menor ingesta de vegetales y frutas frescas, probablemente reflejando el efecto protector de los agentes antioxidantes contenidos en estos alimentos [76], entre otros.

Actualmente, los *agentes biológicos* están tomando cada vez más protagonismo en la carcinogénesis humana. Hoy día sabemos que el 18% de los cánceres son atribuibles a infecciones persistentes provocadas por virus, bacterias o parásitos [56].

1.6.2 Factores Genéticos

El papel de los factores genéticos en el desarrollo de tumores en el CP es poco conocido, ya que los factores genéticos están enmascarados por la influencia de factores ambientales, como el tabaquismo activo y pasivo, la contaminación del aire y la quema de carbón [77].

Muchos pacientes muestran una clara predisposición hereditaria, y varios genes se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar CP [71,78]. Se ha demostrado que varios oncogenes y genes supresores de tumores se han asociado con el CP [54]. Por ejemplo, la alteración del gen supresor tumoral p53 explica la frecuente aparición de cáncer, pues juega un papel importante en muchos de los procesos celulares (crecimiento celular y síntesis de ADN), es un componente imprescindible para la recuperación del ADN en consecuencia de daños ocasionados. Las alteraciones oncogénicas más comunes en el ADC de pulmón son las mutaciones activadoras en el oncogén K-RAS, que ocurren en 25 a 40% de los casos. El oncogén K-RAS codifica una proteína G que controla las vías de señalización que regulan la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Las mutaciones en este oncogén se observan con mayor frecuencia en las poblaciones occidentales que en las asiáticas, y en los fumadores masculinos más que en las mujeres [79,80].

Además, se han descrito irregularidades cromosómicas en el CP; Estas anomalías incluyen pérdida alélica, isocromosomas, translocación desequilibrada y pérdida de heterocigosidad [81]. Sobre todo, la aneuploidía extensa (ganancia de 2 o más cromosomas por célula) es el cambio cromosómico más comúnmente observado en pacientes con CPCNP [82,83].

Personas con antecedentes familiares de CP son dos o tres veces más susceptibles al desarrollo de esta enfermedad que aquellas que no tienen historial [54], el grado de riesgo aumenta en ~50% en individuos con antecedentes de cáncer entre familiares de primer grado [54] y esto puede deberse a un entorno común, genes o ambos [57]. Esta asociación no se ve afectada por el género, el origen étnico, los tipos histológicos y otros tipos de CP conocidos [84].

1.6.3 Envejecimiento

La edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer. De hecho, el 60% de las personas que tienen cáncer [44] y el 70% de todas las muertes por cáncer ocurren en personas de 65 años o más [85]. Existen varias teorías que podrían favorecer el desarrollo de tumores en edad avanzada como la carcinogénesis, las alteraciones en el metabolismo, las alteraciones en los radicales libres y en el sistema inmunitario [86], esta última teoría puede contribuir al aumento en el

índice de malignidades, pues la evidencia recoge cierta información de la deficiencia inmune asociada a la edad y aumenta la incidencia de cáncer en seres humanos [87].

Sumado a esto, se investigan otras teorías como la exposición prolongada a los carcinógenos, es posible que por la edad se genere el tiempo necesario para la acumulación de eventos celulares para desarrollar una neoplasia; la susceptibilidad alterada de las células envejecidas a los carcinógenos, también pueden generar cáncer; la disminución de la habilidad para reparar el ADN en células envejecidas; un proceso que está aumentado en el envejecimiento es la activación de los oncogenes o la amplificación o la disminución de la actividad de los genes supresores de tumores [85]; el acortamiento de los telómeros y de la inestabilidad genética, pues la función de los telómeros y de la enzima telomerasa están íntimamente relacionados tanto en el proceso neoplásico como en el proceso del envejecimiento [88]. Una alteración en los telómeros puede generar una inestabilidad cromosómica que promueve las mutaciones en secuencias de genes oncogénicos o genes supresores de tumores, generando el mal funcionamiento celular, lo que podría resultar en cáncer [85].

Otra teoría para analizar son las alteraciones en el microambiente, los adultos mayores acumulan células senescentes que pueden comprometer la capacidad del tejido de renovación y secretar múltiples factores que alteran la homeostasis, además contienen altos niveles de interleucina-6, siendo una causa de fragilidad [87]. Finalmente, a medida que aumenta la edad se incrementa el riesgo de padecer CP [89], a consecuencia de la exposición a sustancias químicas carcinógenas, como a la acción acumulativa de los carcinógenos del tabaco, la aparición de enfermedades pulmonares crónicas que conllevan a la aparición de fibrosis pulmonar con la consecuente metaplasia escamosa, todo esto asociado a las características genéticas y susceptibilidad del huésped [90].

Si bien es cierto que los adultos mayores van adquiriendo con el tiempo exposición a varios carcinógenos, siempre hay beneficio en modificar el estilo de vida y aumentar la ingesta de la fibra, las vitaminas y los vegetales frescos [85] entre otros.

1.6.4 *Estilo de vida poco saludables*

El segundo informe de expertos del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer revisó exhaustivamente la evidencia de la asociación entre la dieta y el cáncer tanto para fumadores como para no fumadores. Para el CP, el panel de expertos concluyó que las frutas y los alimentos que contienen carotenoides probablemente protegen contra el CP [91]. Además, también concluyeron que hay evidencia limitada e inconsistente que sugiere que los suplementos de retinol en dosis altas (en fumadores), el consumo de carne roja, carnes procesadas, grasa total, y la mantequilla son causas de CP [91].

La Sociedad Americana de Cáncer, manifiesta que los resultados de los estudios que investigan el posible papel que desempeñan los suplementos vitamínicos en reducir el riesgo de CP han sido decepcionantes. De hecho, estudios de fumadores que tomaron suplementos de betacaroteno tuvieron un riesgo aumentado de CP, por lo que se sugiere que los fumadores deben evitar dichos suplementos [39].

Y por último, la importancia de hacer actividad física de moderada a enérgica como parte del estilo de vida reduce el riesgo de cáncer y de otras enfermedades crónicas, como las enfermedades cardíacas y diabetes [44]. La actividad física se ha asociado con un menor riesgo de CP con estimaciones, que van desde un 30% a un 40% menos de riesgo en los participantes más activos [92]. Estudios recientes muestran que los niveles crecientes de aptitud cardiorrespiratoria y la realización de actividad física regular sirven como un factor protector contra el CP [44,93,94].

El estilo de vida favorable, que incluye una buena aptitud cardiorrespiratoria, hábitos alimenticios saludables y un estilo de vida libre de humo, reduce considerablemente el riesgo de cáncer, especialmente el CP en los hombres [95].

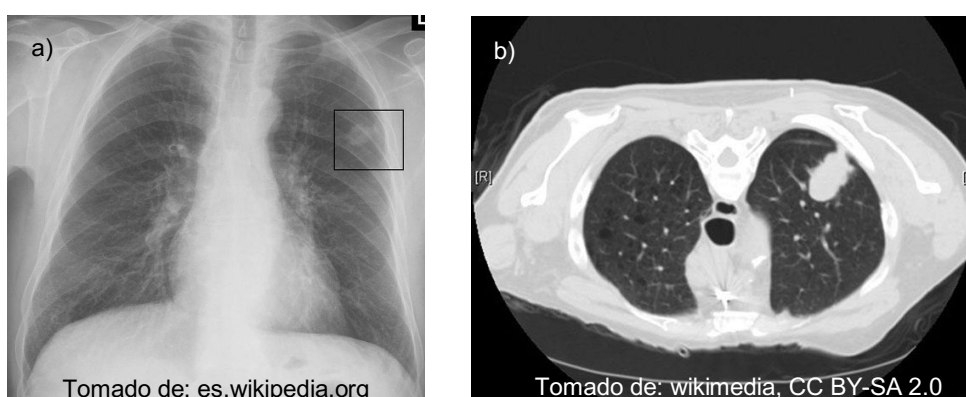
1.7 Diagnóstico de cáncer de pulmón

El diagnóstico de CP por lo general se realiza en etapas tardías [96], y la edad media del diagnóstico es de 70 años [39], lo que puede afectar el posible tratamiento y cura [97]. Todos los pacientes mayores de 70 años deben recibir una evaluación de la edad fisiológica, incluida la predicción de mortalidad y toxicidad de las terapias [98]. El anciano oncológico suele tener más problemas que el resto de los individuos de edad avanzada, ya que presenta una mayor prevalencia de limitación funcional [99], síndromes geriátricos, mayor prevalencia de fragilidad [100] y habitualmente presentan multitud de déficits [101,102]. Estas características hacen necesario una evaluación especial, para ello, la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica recomienda utilizar la valoración geriátrica integral (VGI) en todos los ancianos con cáncer [103].

Adicional a lo anterior, es muy importante realizar un diagnóstico de extensión y de tipo histológico de cáncer para poder realizar una decisión terapéutica correcta. Por todo ello, el proceso diagnóstico es muy relevante y a veces requiere de múltiples pruebas [3]. Dentro de las pruebas diagnósticas se incluyen las más habituales, sin embargo, se pueden solicitar pruebas adicionales para llegar a un diagnóstico más completo.

Es esencial conocer una historia clínica completa con exploración física; una radiografía de tórax [3,56], prueba imprescindible en el diagnóstico, muestra la aparición de nódulos o manchas en el pulmón, cambios en el mediastino, o derrames pleurales, estos son algunos signos sugestivos de la enfermedad [56]; una analítica general [3], que muestra una idea general de la persona, en especial análisis de sangre y orina, donde se busca conocer si tiene o no alteraciones de la función renal o hepática [56]; una tomografía computarizada o escáner torácico y abdominal que permite evaluar la extensión o no del tumor a los ganglios linfáticos regionales, además permite evaluar si existen metástasis a distancia [3,56] (Figura 9).

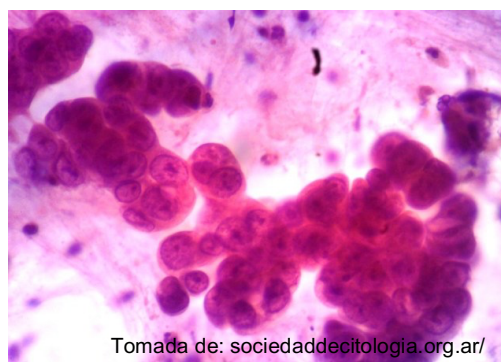
Figura 9. Imágenes de diagnóstico



- a) Radiografía de tórax mostrando un tumor canceroso en el pulmón izquierdo (en el recuadro).
- b) Tomografía computarizada muestra un tumor grande en el pulmón izquierdo.

Los síntomas y los resultados de ciertas pruebas pueden sugerir la aparición de CP, pero el diagnóstico definitivo se hace al observar las células del pulmón en el laboratorio. Mediante secreciones del pulmón, citología de esputo, toracocentesis, o mediante una biopsia de un área que causa sospecha usando una aguja o por medio de cirugía. La citología de esputo es el método de mayor especificidad en el diagnóstico de CP, con un promedio del 99%. Sin embargo, la sensibilidad del método continúa siendo baja con un promedio del 66% [104] (Figura 10).

Figura 10. Citología de esputo



Una vez que se ha diagnosticado la lesión en el pulmón, es necesario conocer la extensión tanto local como a distancia del cáncer. Para conocer la extensión del cáncer en el pecho, se solicitarán algunas pruebas complementarias en las que se encuentran, la mediastinoscopia, punción transtorácica, ecografía endo-bronquial, toracoscopia [39,56]; y para conocer la extensión a nivel distal se pueden utilizar las siguientes pruebas, la gammagrafía ósea que valora la existencia o no de metástasis óseas; tomografía por emisión de positrones, es una técnica muy novedosa, capaz de detectar lesiones no visibles por otros medios, consiste en introducir un isótopo con glucosa en el cuerpo, las células cancerosas del pulmón absorben el azúcar con mayor rapidez que las células sanas [3,39,56]; la resonancia magnética, muestra imágenes detalladas de los tejidos blandos del cuerpo, se

usa con más frecuencia para determinar la presencia de posible propagación del cáncer al cerebro o a la médula espinal [39].

Adicionalmente se pueden realizar pruebas de función pulmonar después del diagnóstico para saber si los pulmones están funcionando bien. Así el médico puede estimar mejor si es conveniente la cirugía como opción del tratamiento, además de considerar cuanta cantidad de tumor puede ser extirpado sin afectar la función. Entre las pruebas están: La espirometría, la cual permite conocer la capacidad pulmonar del individuo, ya que mide el flujo de aire; la pletismografía corporal, que mide los volúmenes pulmonares, estos test además puede estar combinados con gasometría arterial, que mide la cantidad de oxígeno, dióxido de carbono y otros componentes en la sangre, donde se puede diagnosticar alteraciones metabólicas o insuficiencia respiratoria [3,39,56].

Los grandes esfuerzos en investigación para diseñar la mejor estrategia de detección para el CP en los últimos años tienen en cuenta la mortalidad y la morbilidad significativas asociadas con la etapa avanzada del CP, los factores de riesgo principales fácilmente identificables para dirigirse a la población de alto riesgo y la fase preclínica prolongada de ciertos tipos de CP requieren inicio oportuno de la estrategia de detección [105].

Algunos autores estudiaron ensayos clínicos a gran escala donde utilizaban radiografía sola o radiografía combinada con citología de esputo, para demostrar algún beneficio significativo de mortalidad en pacientes con alto riesgo de CP, pero no se mostró ninguno [106,107]. También, el National Lung Screening Trial (NLST) intentó arrojar algunas respuestas con respecto a la detección temprana del CP y realizó un estudio en pacientes de alto riesgo en los Estados Unidos [108,109], en este estudio compararon la tomografía computarizada de baja dosis con una radiografía de tórax, lo que mostró un claro beneficio de mortalidad y recomiendan usar la primera para la detección del CP en pacientes de 55 a 74 años con al menos 30 años de historia de tabaquismo, incluidos los fumadores activos y aquellos que dejaron de fumar en los últimos 15 años [106,107,110].

1.8 Valoración del funcionamiento físico, cognitivo y bienestar mental en el anciano con cáncer de pulmón

1.8.1 Valoración del funcionamiento físico

a) Capacidad funcional

Las pruebas funcionales incluyen la "Batería de rendimiento físico corto" (SPPB por su sigla en inglés) [111], que consiste en una prueba de equilibrio estático en tres posiciones (pies juntos, semi-tándem y tándem completo), se cronometra el tiempo hasta que los participantes se muevan, o transcurran 10 segundos. Para evaluar la velocidad de caminata habitual (metros/segundo), se pide a los participantes que caminen 4 metros a su ritmo regular, dos veces desde una posición de pie. Para evaluar el test de levantarse de la silla 5 veces, se les pide a los participantes que realicen cinco levantadas de la silla lo más rápido posible. El tiempo (en segundos) se registra con un cronómetro con una resolución de 0.01 s. El puntaje total va de 0 (peor) a 12 puntos (mejor). La prueba SSPB ha demostrado ser un instrumento válido para evaluar la fragilidad y predecir la discapacidad, la

institucionalización y la mortalidad. Un puntaje total de menos de 10 indica fragilidad y un alto riesgo de discapacidad y caídas. Un cambio de 1 punto en la puntuación tiene relevancia clínica [112,113].

El test de la velocidad de marcha habitual (GVT por su sigla en inglés) de 5 metros, los participantes deben caminar a su ritmo habitual dos veces desde una posición de pie. Las condiciones de doble tarea (evaluación de la marcha durante la ejecución simultánea de una tarea cognitiva) se han reconocido recientemente como un método de evaluación sensible para las interacciones entre cognición, marcha, caídas y fragilidad [114]. Se deben realizar dos ensayos para evaluar la velocidad de la marcha mientras el paciente realiza una tarea verbal o de conteo (GVT verbal y GVT aritmética, respectivamente). Durante la condición verbal de doble tarea (GVT verbal), se mide la velocidad de la marcha mientras los participantes nombran animales en voz alta. Durante la condición aritmética de doble tarea (GVT aritmética), se evalúa la velocidad de la marcha mientras los participantes cuentan en voz alta de uno en uno desde 100 hacia atrás.

El test Timed Up and Go (TUG) [115]. Mathias y colaboradores [116], han informado que es una prueba muy atractiva y significativa: "Balance en el paciente anciano: el test de "Levántate y anda". La persona es observada mientras se levanta de una silla, camina 3 metros y regresa a sentarse nuevamente a la silla. La prueba estandariza la mayoría de las maniobras de "movilidad básica" y, sin embargo, es rápida y práctica. Se evalúa el tiempo en que se realiza el test.

El test de la caminata de los seis minutos (6MWT por su sigla en inglés), es la prueba fuera de laboratorio más utilizada para medir la capacidad funcional en individuos con enfermedad pulmonar crónica, incluidos aquellos con CP y enfermedad obstructiva pulmonar crónica [117]. Del mismo modo, el 6MWT es comúnmente utilizado por los médicos para mapear objetivamente los cambios (deterioro, mejora o mantenimiento) en la capacidad funcional de los pacientes durante y después del tratamiento del cáncer [118]. La prueba se realiza a lo largo de un corredor, recto, plano y cerrado, la ruta debe tener 30 metros de largo, y debe estar marcada cada metro [119]. El cambio en 6MWT se puede interpretar utilizando la diferencia mínima significativa (22-42 metros), ya que esto proporciona información sobre si el cambio es clínicamente significativo [118].

La espirometría, es una evaluación imprescindible en pacientes ancianos con CP, permite conocer los volúmenes y capacidades respiratorias, las cuales pueden estar afectadas ya sea por la enfermedad o comorbilidades de base como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC. El participante debe seguir las instrucciones del evaluador, tomar la máxima inspiración y soplar en la boquilla de la manera más rápida, contundente y completa posible. Se debe mantener un sello hermético entre los labios y la boquilla. Se realiza tres intentos y se tiene en cuenta la mejor de las tres para su posterior análisis [120].

Se evalúan las siguientes medidas de resultado; todo expresado como porcentajes de valores predichos:

- La capacidad vital forzada (FVC por su sigla en inglés): la cantidad de aire que se puede exhalar por la fuerza de los pulmones. Después de tomar la respiración más profunda posible. $FVC \geq El$

80% predicho, calculado a partir de la edad, altura, peso, sexo y grupo étnico, se considera normal [120].

- El volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁ por su sigla en inglés): la cantidad de aire exhalado en 1 s, que se toma como una medida de la limitación del flujo de aire. El FEV₁ ≥ 80% previsto se considera normal [120].
- La relación FEV₁ / %FVC ratio - índice de Tiffeneau-Pinelli. La ratio ≥ 70% del pronóstico se considera normal [121].
- El flujo espiratorio máximo (PEF por su sigla en inglés): es el flujo máximo alcanzado durante la espiración forzada máxima iniciada después de una inspiración completa.
- El flujo inspiratorio máximo (PIF por su sigla en inglés): es el flujo instantáneo máximo alcanzado durante una inspiración forzada iniciada después de una espiración completa [122].

El índice de Barthel [123], es una herramienta muy útil, aplicada a nivel internacional y validada para diagnosticar discapacidad. La puntuación varía de 0 (dependencia funcional grave) a 100 (independencia funcional) [114]. Las demás pruebas que evalúan la función física, la fatiga y la percepción de disnea [124], se realizan con encuestas sobre calidad de vida.

b) Rendimiento muscular

La fuerza muscular se puede medir mediante el test de una repetición máxima (1RM). Estudios anteriores describieron la prueba de 1RM como una evaluación confiable de la fuerza de extremidades superiores e inferiores en adultos mayores [125]. Se recomienda el uso de máquinas eGym (tecnología alemana), son seguras y fáciles de manejar en adultos mayores, facilitan el trabajo de medición por su eficacia y rapidez, además sirven para evaluar la potencia muscular de los grupos musculares con cada repetición [126]. Los test de fuerza isométrica se pueden realizar con dinamometría, en adultos mayores entre los más utilizados están, la dinamometría de agarre manual, de extensión de rodilla, flexión y abducción de cadera. Se realizan dos intentos y se registra el mejor de los dos [127].

1.8.2 Valoración del funcionamiento cognitivo.

- Mini examen del estado mental (MMSE por su sigla en inglés) [128], se evalúan los dominios de orientación de tiempo y espacio, memoria, atención, lenguaje y capacidad viso espacial [129]. Con una puntuación máxima de 30 puntos. Se considera que un puntaje ≥24 corresponde al estado cognitivo normal, de 19 a 23 corresponde al deterioro cognitivo moderado y un puntaje ≤18 corresponde al deterioro cognitivo severo [130].
- En la prueba de fluidez verbal [131], se le da 1 minuto al participante para enumerar la mayor cantidad de palabras posibles, comenzando con la letra F [129].
- La prueba de haciendo rastros, parte A (TMT-A por su sigla en inglés) [132], es un indicador de exploración visual, de velocidad de la grafomotricidad y función ejecutiva. Se les pide a los pacientes que conecten círculos dispuestos aleatoriamente que contengan números del 1 al 25 siguiendo la secuencia numérica lo más rápido posible [129].

1.8.3 Valoración del bienestar mental

Para evaluar el bienestar mental se utilizan cuestionarios que evalúen la CVRS y síntomas relacionados con el cáncer. Existen variedad de cuestionarios los más utilizados son:

- Cuestionario de la Calidad de Vida Europea con 5 Dimensiones (EUROQoL 5D por su sigla en inglés) [133].
- Cuestionario de calidad de vida de la "Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer" (EORTC QLQ por su sigla en inglés). Este instrumento combinó la parte general para todo tipo de cáncer (QLQ-C30) con la parte específica de CP (QLQ-LC13). Se ha informado que la fiabilidad y validez de EORTC QLQ-C30/LC13 se utiliza exclusivamente en pacientes con CP [124].
- La escala categórica del dolor, que expresa la intensidad de los síntomas en categorías. Esta prueba establece una asociación intuitiva entre categorías y un equivalente numérico, como 0-Nada, 4-Poco, 6-Bastante, 10-Mucho [134].
- La versión corta de la escala de depresión geriátrica (GDS por su sigla en inglés) [135], desarrollada en 1986, incluye 15 preguntas relevantes seleccionadas de una versión más larga de GDS [129] con respecto a la correlación más alta con síntomas depresivos en los estudios de validación. Los puntajes de 0-4 se consideran normales, según la edad, la educación y la enfermedad; 5-8 indican depresión leve; 9-11 indican depresión moderada; y 12-15 indican depresión severa [136].
- La escala de esfuerzo percibido de Borg que mide el grado de esfuerzo percibido que una persona experimenta durante el ejercicio [137], es una valoración subjetiva que indica la opinión del participante respecto a la intensidad de un trabajo realizado, se mide de 0 (Reposo) a 10 (Extremadamente máximo).

1.9 Intervención en adultos mayores con cáncer de pulmón

La elección de un adecuado tratamiento para pacientes de edad avanzada con CP puede ser bastante compleja, como resultado de la disminución de la función orgánica relacionada con la edad, las comorbilidades múltiples, la polifarmacia y la posible presencia de síndromes geriátricos [138]. Algunos tratamientos, como la quimioterapia clásica y la cirugía de alto riesgo, pueden tener un impacto potencial grave en la función y la calidad de vida e incluso producir una toxicidad eventualmente mortal [139,140].

Por lo anterior se hace necesario utilizar la VGI, que sirve como herramienta para evaluar dominios de manera objetiva y global, incluido el estado funcional, las afecciones médicas comórbidas, las enfermedades de función cognitiva, estado psicológico, apoyo social, problemas socioeconómicos, estado nutricional y revisión de medicamentos [25].

Una de las aplicaciones más prácticas en la VGI, ha sido la clasificación del individuo en distintos grupos, que faciliten la toma de decisiones en el anciano oncológico. Aunque la clasificación inicial y pionera fue la establecida por Balducci y Extermann [141], se han ido estableciendo distintas

clasificaciones, que, aunque tienen algunas diferencias con respecto a la primera, siempre han surgido con la intención de facilitar la toma de decisiones[142-145]. Aún así, la clasificación de Balducci y Extermann sigue vigente hoy en día, y su aportación a la Oncogeriatría es indiscutible. El esquema propuesto por Balducci, y colaboradores, [146] clasifican al paciente en las siguientes categorías:

- Robusto: El paciente no presenta datos de fragilidad o comorbilidades significativas y tiene un pronóstico vital aceptable, por lo que se considera podría beneficiarse del tratamiento completo de la patología oncológica.
- Frágil: El paciente presenta datos de fragilidad, pero tiene reserva funcional, biológica y pronóstico vital estimado como para beneficiarse de un tratamiento oncológico activo, aunque adaptado a sus circunstancias y que produzca menos efectos secundarios que el tratamiento completo.
- Mal pronóstico: El paciente presenta comorbilidad y/o dependencia significativa que limitan su expectativa de vida, por lo que se recomienda mantener un tratamiento conservador de su patología oncológica, priorizando medidas paliativas en caso que el paciente presenta mal control de síntomas.

Se ha demostrado que las herramientas específicas de VGI, predicen la morbilidad y la mortalidad en pacientes mayores con cáncer[138]. Además, predicen la toxicidad de la quimioterapia de forma más precisa [147,148].

La relación de la toxicidad de la quimioterapia con el adulto mayor es alta [147,148], se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo [149] y deterioro funcional [149,150] que pueden influir en la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y, por tanto, en el nivel de dependencia funcional [149]. Como consecuencia de la dependencia, tienen que enfrentarse a una serie de cambios, que repercuten en el estado emocional y en la satisfacción con la vida [151]. Por este motivo la toma de decisiones en el anciano oncológico debe hacerse de forma muy cuidadosa [152-154]. Antes de tomar cualquier decisión de tratamiento, se debe considerar junto con la VGI, el tipo histológico de CP; el estadio del cáncer según la clasificación del sistema TNM 8ª edición [44]; factores propios del paciente, como evaluación de la función pulmonar [155], sus comorbilidades, el estado clínico del paciente o las preferencias personales; y otros aspectos relevantes como la expectativa de vida y la capacidad de decisión [156]. Además de analizar todas las opciones de tratamiento con sus riesgos y beneficios [44].

1.9.1 Opciones de tratamiento para cáncer de pulmón de células no pequeñas en personas de edad avanzada

a) Estadio I

Para pacientes mayores con CPCNP en estadio I y II, se puede considerar la cirugía como primera opción, si el paciente no tiene problemas de salud graves que le impidan la intervención quirúrgica [39,139,157]. Existe una ventaja en la supervivencia de los pacientes mayores que se someten a cirugía en etapa temprana, aunque se debe tener en cuenta que no todos los tipos de cirugía para el CP son iguales. Los estudios que analizan la resección en cuña, la segmentectomía o la

lobectomía como tratamiento han encontrado que muchos adultos mayores pueden tolerar la cirugía bastante bien. Sin embargo, algunos estudios han encontrado una mayor mortalidad para los adultos mayores que se someten a una neumonectomía. Además, se debe considerar utilizar VATS, el cual es un método menos invasivo para extraer un lóbulo o parte de un lóbulo y puede ser una buena opción en pacientes seleccionados, con una mejor evolución posoperatoria [157,158].

Para las personas en etapa I que tienen mayor riesgo de recidiva (según el tamaño, la localización u otros factores), la quimioterapia adyuvante después de la cirugía se está utilizando para reducir ese riesgo [39].

Para los candidatos no quirúrgicos con CPCNP en estadio clínico I o II, con aceptable situación funcional se puede plantear radioterapia corporal estereotáctica (SBRT por su sigla en inglés) u otro tipo de radioterapia como tratamiento principal [39,139,159]. Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN por su sigla en inglés) recomiendan SBRT como terapia de primera línea para pacientes en estadio I y pacientes seleccionados con ganglios negativos en estadio IIA que son médicamente inoperables, rechazan la resección quirúrgica o tienen un alto riesgo quirúrgico[159]. Un estudio de 2017 descubrió que la SBRT para el CP en estadio I, parecía ser segura y efectiva para las personas de 90 años o más. Algunos especialistas actualmente creen que la SBRT debería ser el tratamiento de elección para el CP en etapa temprana en personas mayores de 80 años, y de 2008 a 2016, la cantidad de cirugías realizadas disminuyó mientras que la cantidad de personas mayores tratadas con SBRT ha aumentado significativamente [157,158,160].

La ablación por radiofrecuencia es una técnica ablativa que utiliza la guía de imagen para administrar localmente calentamiento por fricción a un tumor pulmonar y un margen de parénquima normal [161], puede ser otra alternativa a la cirugía si el tumor es pequeño y está en la parte más externa del pulmón [39,157].

b) Estadio II

Para los adultos mayores en estadio II, existe un riesgo significativo de que el cáncer reaparezca, y generalmente se recomienda la quimioterapia adyuvante para tratar de destruir cualquier célula cancerosa que pudo haber quedado después de cirugía [39]. Existe una pequeña cantidad de evidencia de que la quimioterapia adyuvante para el CP en estadio II o estadio IIIA puede mejorar la supervivencia en pacientes mayores cuidadosamente seleccionados. Sin embargo, los estudios no encontraron que la radiación postoperatoria tuviera un impacto significativo en este grupo [39].

c) Estadio III

Para los pacientes con CP en estadio III, se suele usar cierta combinación de radioterapia, quimioterapia y/o cirugía. La cirugía puede ser una opción a considerar si el paciente está lo suficientemente saludable, a veces considerado como opción de primera línea. Con frecuencia, sigue quimioterapia adyuvante, y posiblemente radioterapia. En algunas ocasiones la quimioterapia se

administra antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) con la intención de reducir el tamaño del tumor, está indicado en aquellos pacientes en los que la resecabilidad es dudosa o en los que hay afectación del mediastino y se precisa la quimioterapia previa antes de valorar si se podrá realizar o no un tratamiento quirúrgico posterior. En caso de afectación de ganglios linfáticos en el mediastino después de la resección, puede ser necesario una vez completada la quimioterapia, realizar una radioterapia preventiva en el mediastino [3].

Sin embargo, si el paciente no está preparado para enfrentar una cirugía, que en este estadio puede ser más agresiva, se opta por más sesiones de radioterapia la cual se puede combinar con quimioterapia [39,162]. Si ninguno de los tratamientos anteriores son opciones tolerables, se puede considerar inmunoterapia como tratamiento inicial [39].

d) Estadio IIIB y IV

Adultos mayores con CP avanzado o metastásico (estadio IIIB y IV). Por lo general, este tipo de cáncer no puede extraerse en su totalidad con cirugía. Pero, hay muchas opciones de tratamiento [39,162].

Es posible que el paciente se favorezca de la quimioterapia combinada con radioterapia, si se encuentra relativamente en buenas condiciones de salud. Si el cáncer permanece bajo control después de dos o más tratamientos de quimiorradiación, la inmunoterapia se puede administrar hasta por un año para ayudar a mantener el cáncer estable [39].

Se recomiendan las terapias dirigidas, las cuales son medicamentos que se dirigen a vías específicas involucradas en el crecimiento del cáncer y, por lo general, tienen efectos secundarios mucho más leves que la quimioterapia. Si es posible se debe tener un perfil molecular antes de comenzar el tratamiento. Estos medicamentos no curan el cáncer, pero pueden mantener estable durante un período prolongado de tiempo a la persona con cáncer, generalmente son muy bien tolerados por los pacientes mayores. La resistencia a las terapias dirigidas casi siempre se desarrolla a tiempo, pero para algunas mutaciones, actualmente hay medicamentos de segunda y tercera generación disponibles para que se pueda usar otro medicamento para controlar el crecimiento del cáncer [163].

Uno de los aspectos en terapéutica del CP que evoluciona más rápidamente es la inmunoterapia, con beneficios impresionantes en múltiples cánceres, incluyendo CPCNP y CPCP. Estos agentes enmascaran los inhibidores del punto de control inmunitario, evitando así la supresión de la activación de las células T, que a su vez desencadena la respuesta inmune adaptativa contra el cáncer. La inmunoterapia, es otra opción de tratamiento para pacientes en estadios avanzados [159,163].

La quimioterapia todavía se usa en algunas ocasiones para el CP en estadio IV si no se encuentra una mutación genética o si se desarrolla resistencia a la terapia dirigida. Aunque los efectos secundarios de la quimioterapia tienden a ser más graves que los de las terapias dirigidas o la

inmunoterapia, existe un claro beneficio de supervivencia en adultos mayores que pueden tolerar los efectos secundarios [39].

Si el paciente puede asimilar los tratamientos, como la cirugía, la quimioterapia, la terapia dirigida, la inmunoterapia, y la radioterapia, estos pueden ayudar a prolongarle la vida y mejorar la calidad de vida al aliviar los síntomas, sin embargo, es probable que el tratamiento no cure el cáncer [39]. Otros tratamientos, como la terapia fotodinámica o terapia láser, también se pueden usar para ayudar a mitigar síntomas [39].

1.9.2 Opciones de tratamiento para cáncer de pulmón de células pequeñas en personas de edad avanzada

Generalmente, el CPCP se clasifica en etapa limitada o etapa avanzada. En la mayoría de los casos ya se encuentra propagado en el momento en que se descubre, por lo que la quimioterapia suele ser parte del tratamiento [139].

a) Enfermedad limitada

Solo se recomienda realizar cirugía si el estado de salud del anciano es relativamente bueno y el tumor pulmonar es pequeño sin evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos adyacentes. Después de la cirugía se realiza quimioterapia adyuvante, y por lo general, también se recomienda radioterapia de tórax, si se encuentra cáncer en los ganglios linfáticos que se extirparon [164,165]. A menudo, se administran estos dos tratamientos a la vez (quimiorradiación concurrente), mostrando una mejor tasa de supervivencia [166] y un tratamiento más eficaz que administrar un tratamiento después del otro, aunque esto aumente los efectos secundarios mielotoxicidad y neumonitis especialmente [39,167,168].

Para los pacientes donde la opción quirúrgica no es opcional, porque el tumor es demasiado grande, se encuentra en un lugar donde no se puede extraer fácilmente, o se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes o a otros lóbulos en el mismo pulmón, la opción de tratamiento convencional es quimiorradiación concurrente, si el paciente se encuentra en buen estado de salud [39].

En la etapa limitada se puede administrar en bajas dosis la irradiación craneal profiláctica para tratar de evitar la propagación, como medida preventiva. En un estudio, se encontró mejor supervivencia en los subgrupos de los mayores de 70 años y 75 años, pero no en los mayores de 80 años [169].

b) Enfermedad avanzada

La cirugía o la terapia de radiación por lo general no son útiles como tratamiento inicial, porque el cáncer se ha propagado a zonas distantes. Por lo general el primer tratamiento es quimioterapia, posiblemente con un medicamento de inmunoterapia. Este tratamiento puede reducir el tamaño del cáncer, manejar los síntomas y vivir por más tiempo [39]. En estos pacientes el tratamiento se realiza fundamentalmente para la paliación de los síntomas y no tanto en la curación

de la enfermedad [139]. Si el cáncer responde bien al tratamiento inicial, se puede administrar radiación al tórax. La irradiación craneal profiláctica también se puede considerar para evitar metástasis en el cerebro.

Si el estado de salud general es desfavorable, es posible que la persona no pueda tolerar los efectos secundarios de las dosis convencionales de quimioterapia [39,165]. En ese caso, es posible utilizar dosis de quimioterapia más bajas o solo con cuidado paliativo o de apoyo. Esto incluiría el tratamiento de cualquier dolor, problemas respiratorios u otros síntomas que se puedan presentar [39].

1.9.3 *Tratamiento paliativo*

Consiste en el uso de medicamentos, quimioterapia, radioterapia u otras medidas para aliviar los síntomas del CP sin eliminar el tumor. Las dosis de radioterapia son más pequeñas para evitar efectos secundarios [2,39]. El objetivo de los cuidados paliativos es evitar o tratar, lo más pronto posible, los síntomas y los efectos secundarios del cáncer y de su tratamiento, además de los problemas psicológicos, sociales y espirituales correspondientes [2]. La utilización del mejor tratamiento paliativo como complemento a otras terapias o como única modalidad tiene mayor importancia en los pacientes de edad avanzada. Se considera que en España alrededor de 1 de cada 3 ancianos prefiere recibir sólo tratamiento sintomático [170]. Temel y colaboradores, [171] dejó constancia de que el empleo temprano de un programa de cuidados paliativos bien estructurado, proporciona beneficios en términos de calidad de vida, reducción de síntomas depresivos y aumento de supervivencia, con respecto a un inicio más tardío de los cuidados paliativos.

1.10 **Actividad física y ejercicio físico en adultos mayores con cáncer de pulmón**

El envejecimiento y el cáncer, son procesos íntimamente relacionados, los cuales favorecen la generación y el acumulo del daño celular. Por un lado, el envejecimiento es un fenómeno complejo, regulado a nivel genético, en el que se encuentran implicados un gran número de procesos moleculares y fisiológicos. Y por otro lado, el cáncer también es un proceso complejo en el cual se presentan cambios bioquímicos y fisiológicos durante su desarrollo [172].

En estos dos procesos, la actividad física y el ejercicio cumplen un papel muy importante a nivel fisiológico, su práctica regular estimula una homeostasis en todo el organismo, por lo que podría ser una herramienta de gran utilidad en el tratamiento del cáncer [173].

Por lo anterior se hace necesario la definición y diferenciación de la actividad física y el ejercicio para su adecuada utilización en la prescripción del entrenamiento. Según la Organización Mundial de la salud (OMS), la actividad física es cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija un gasto energético por encima de la tasa metabólica basal. El ejercicio físico es una actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo para la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física [1]. La aptitud física se define como un conjunto de atributos o características que los individuos tienen o logran y se

relacionan con su capacidad para realizar actividad física. Estas características generalmente se separan en componentes de la aptitud física relacionados con la salud y relacionados con las habilidades [174].

1.10.1 Componentes de la aptitud física [174].

a) Componentes de aptitud física relacionados con la salud

- Resistencia cardiorrespiratoria: la capacidad del sistema circulatorio y respiratorio para suministrar oxígeno durante la actividad física sostenida.
- Composición corporal: las cantidades relativas de músculo, grasa, hueso y otras partes vitales del cuerpo.
- Fuerza muscular: la capacidad del músculo para ejercer fuerza.
- Resistencia muscular: la capacidad del músculo para continuar funcionando sin fatiga.
- Flexibilidad: el rango de movimiento disponible en una articulación.

b) Componentes de aptitud física relacionados con la habilidad

- Agilidad: la capacidad de cambiar la posición del cuerpo en el espacio con velocidad y precisión.
- Coordinación: la capacidad de utilizar los sentidos, como la vista y el oído, junto con las partes del cuerpo para realizar tareas de manera fluida y precisa.
- Equilibrio: el mantenimiento del equilibrio mientras está parado o en movimiento.
- Potencia: la habilidad o velocidad a la que uno puede realizar el trabajo.
- Tiempo de reacción: el tiempo transcurrido entre la estimulación y el comienzo de la reacción a ello.
- Velocidad: la capacidad de realizar un movimiento en un corto período de tiempo.

Los cambios fisiológicos que suceden en el organismo durante el cáncer y el envejecimiento pueden afectar algunos o todos los componentes de la aptitud física. Lo que podría generar con el tiempo deterioro funcional, cognitivo y otras complicaciones.

En varios estudios se ha investigado el papel que cumple el ejercicio físico en personas con cáncer, los beneficios se demuestran al mejorar la capacidad funcional, la función física, mental y emocional, durante y después del tratamiento contra el cáncer, obteniendo mejores tasas de supervivencia [175-181]. Se encuentran mejores resultados en aquellos que participan en actividad física antes de un diagnóstico [182].

También existen estudios donde los adultos mayores obtienen tanto beneficio como los pacientes más jóvenes, aunque las tasas de finalización son más bajas, aquellos con fragilidad tienen el doble de probabilidades de no completar y por eso la importancia de adaptar y personalizar los programas de ejercicio en adultos mayores con CP [183-186].

Por lo anterior se debe tener en cuenta las pautas adecuadas para realizar una prescripción física individualizada que cumpla con las necesidades y preferencias del adulto mayor con CP, con

el fin de obtener los mayores beneficios con los menores riesgos. A continuación, se muestran los lineamientos generales a tener en cuenta en la prescripción de un programa de ejercicio físico [174,187].

1.10.2 Lineamientos generales para la prescripción de un programa de ejercicio físico [174,187].

- *Tipo de ejercicio:* La modalidad específica de ejercicio que la persona realiza. Cualquier actividad dinámica que requiera la contracción de los grupos musculares funcionalmente más importantes, realizada en buenas condiciones de seguridad y comodidad, evitando apneas, y coordinándola con la respiración. (p. ej., caminar, nadar, andar en bicicleta, etc.).
- *Intensidad:* Se define como el grado de esfuerzo que exige un ejercicio y es igual a la potencia necesaria para realizar la actividad física. A menudo descrito como baja o leve, moderada y alta o vigorosa.
- *Tiempo o Duración:* Se prescribe como una medida de la cantidad de tiempo que se realiza la actividad física, como el número de minutos de entrenamiento por sesión.
- *Frecuencia:* Se define por el número de días por semana en que se realiza el entrenamiento. La frecuencia de las sesiones dependerá, en parte, de la duración y de la intensidad del ejercicio.
- *Volumen:* Es el producto de la Frecuencia, Intensidad y Tiempo del ejercicio. La evidencia respalda el importante papel del volumen de ejercicio en la realización de resultados de salud/ estado físico.
- *Ritmo de Progresión:* Un programa de ejercicio físico completo deberá disponer de un ritmo de progresión adecuado, dependiendo de la capacidad funcional del individuo, de su edad, estado de salud, necesidades, objetivos y preferencias.
- *Descanso o pausa:* en cuanto al descanso, se ha visto en diferentes publicaciones que no es tan relevante mientras seamos capaces de seguir con los principios anteriores. Por ello utilizar entre 1,5 o 3 minutos, puede ser suficiente entre series y ejercicios. Lo importante es conseguir una recuperación que nos permita continuar con la carga de trabajo.

1.10.3 Fases de tratamiento del cáncer de pulmón

El papel de la actividad física y del entrenamiento con ejercicio y su aplicación en la prevención, en el tratamiento y en el post-tratamiento del cáncer, ha sido ampliamente investigado, destacando que el 75% de los meta-análisis muestran datos positivos [173]. Por tal motivo, un programa de ejercicio físico debe ser un elemento más del tratamiento integral del cáncer en el adulto mayor, desde el diagnóstico hasta la supervivencia. Y se debe incluir en las diferentes fases del tratamiento del cáncer de pulmón.

a) Prehabilitación

La prehabilitación del cáncer consiste en la elaboración de un programa de ejercicios personalizados destinados a los adultos mayores que van a someterse a cirugía de CP, con el objetivo de mejorar el estado de salud previo a la cirugía, disminuir las complicaciones postoperatorias y reducir la morbilidad posterior al tratamiento [188]. Por lo general los programas

de prehabilitación en su mayoría incluyen ejercicios aeróbicos, de fortalecimiento de extremidades superiores e inferiores y el entrenamiento de músculos inspiratorios [189].

b) Perioperatorio y postoperatorio

El perioperatorio es el período de tiempo del procedimiento quirúrgico del paciente, comprende con mayor frecuencia la fase preoperatoria y postoperatoria. La resección del pulmón afecta inmediatamente la capacidad cardiorrespiratoria, ya que se extrae el tejido pulmonar, lo que reduce la capacidad de ventilación y difusión [190] Además, la capacidad cardiorrespiratoria se ve afectada negativamente debido a períodos prolongados de reposo en cama, dolor e inactividad después de cirugía [191].

El principal objetivo del periodo peri y postoperatorio, es proporcionar las mejores condiciones físicas, psicológicas y de bienestar mental para los pacientes antes y después de cirugía [192]. Se trata de evitar los efectos secundarios que pueden dar lugar a restricciones en la actividad de la vida diaria y a una calidad de vida reducida [193,194]. Se recomiendan ejercicios de tipo aeróbico, entrenamiento de los músculos inspiratorios, fortalecimiento general, ejercicios de movilidad articular y estiramiento muscular.

c) Durante y después del tratamiento no quirúrgico

Por lo general la implementación de tratamientos de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia para vencer o tratar los síntomas del cáncer, producen efectos secundarios en los adultos mayores, incrementándose aún más si se utilizan dos terapias en lugar de una.

Los pacientes con CP avanzado a menudo experimentan deficiencias multidimensionales que afectan la capacidad de ejercicio, la fuerza muscular y la calidad de vida durante el curso de la enfermedad [195,196]. Las deficiencias son el resultado de los síntomas de la enfermedad y las comorbilidades, por un lado, y los efectos secundarios del tratamiento, por otro lado [197].

El ejercicio físico se convierte en un aliado para aliviar los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos (fatiga, debilidad), mejora el estado de ánimo y la motivación, ayuda a mitigar el insomnio, la ansiedad y el miedo, mejora y restaura la capacidad funcional y máxima de ejercicio, mejora la fuerza muscular y la calidad de vida al menos a los niveles basales [198].

Un programa de ejercicio físico multicomponente [199], donde se entrena la fuerza, resistencia cardiopulmonar, potencia, equilibrio, la coordinación y la flexibilidad puede tener resultados positivos y significativos en el funcionamiento físico, cognitivo y bienestar mental [126] (Figura 11).

Figura 11. Programa de ejercicio físico multicomponente durante tratamiento adyuvante de CP



d) Cuidados paliativos

Los cuidados paliativos son un planteamiento del cuidado total que responde a la persona [2], por parte del equipo multidisciplinar, cuando la enfermedad no responde al tratamiento curativo [173]. El objetivo del ejercicio físico en cuidados paliativos es mejorar la capacidad física de los pacientes, la supervivencia, prevenir o reducir los síntomas y los efectos secundarios de la enfermedad y de su tratamiento, y especialmente promover la calidad de vida [2,200]. Está demostrado que la actividad física tiene importantes beneficios para la mejora de la salud psicológica y física. Este beneficio se extiende a todas las fases de la enfermedad oncológica, incluida la fase de cuidados paliativos. En este contexto de pacientes, se ha demostrado que los síntomas que más se pueden beneficiar del ejercicio físico son la astenia, la disnea y el mantenimiento de la independencia funcional [173]. El programa de ejercicio multicomponente se puede trabajar en cualquier fase del cáncer, teniendo en cuenta la individualización del volumen de entrenamiento (Figura 12).

Figura 12. Programa de ejercicio físico multicomponente durante tratamiento paliativo de CP



e) Sobrevivientes de CP

Los beneficios del ejercicio para los sobrevivientes de cáncer están bien documentados; sin embargo, pocos estudios han determinado cómo esos beneficios se relacionan con las diferencias en los diagnósticos, el estadio de la enfermedad, el género y la edad [201]. El ejercicio regular es una de las mejores opciones que un sobreviviente de cáncer puede tomar. Estudios muestran mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria, la calidad de vida, la fatiga y la depresión. También demuestran que puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida [202]. A continuación, se dan unas recomendaciones que se pueden aplicar al adulto mayor vigoroso con CP en cualquiera de las fases antes mencionadas. Para el anciano frágil o con discapacidad, la carga del ejercicio deberá ser menor, los ejercicios siempre serán adaptados de acuerdo al nivel funcional de cada paciente [173].

1.10.4 Recomendaciones de ejercicio físico en adulto mayor vigoroso con cáncer de pulmón [173].

- Ejercicio aeróbico: continuo o intermitente entre 20 y 60 minutos diarios, 3-5 veces a la semana al 55-90% de su máxima frecuencia cardiaca (equivale a ejercicio de intensidad moderado). Las personas con poca práctica, o aquéllos que tengan un cansancio notable, deben comenzar poco a poco, e ir incrementando la frecuencia y carga del ejercicio paulatinamente.
- Ejercicio de fuerza-resistencia: 6-12 repeticiones, entre 1 a 4 series cada ejercicio por cada gran grupo muscular, de 1 a 3 veces por semana.
- Ejercicios de flexibilidad: en todos los grupos musculares 2-3 veces por semana. Sin producir dolor.
- Ejercicios de equilibrio: 2-3 veces a la semana. Estos ejercicios son de gran utilidad para personas mayores ya que mejoran el equilibrio, la coordinación y disminuyen el riesgo de presentar una caída.
- Ejercicios de relajación: minimizan el estrés y la ansiedad. El Yoga, por ejemplo, que aunaría flexibilidad y relajación, ha demostrado beneficio en disminuir el stress, los efectos secundarios de la medicación, la fatiga, y en la mejora del insomnio y del estado general.
- Ejercicios de potencia: 2 veces a la semana. Ejercicios para extremidades inferiores y superiores que potencian su movilidad y facilitan los traslados y en general las actividades de la vida diaria.
- Ejercicios de coordinación: 2-3 veces a la semana. Sirven para organizar los movimientos de forma más eficaz y armónica.

Además, es necesario tener en cuenta las recomendaciones del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM sigla en inglés) [174] para las personas con cáncer y sobrevivientes de cáncer, deben lograr los 150 minutos por semana de actividad aeróbica de intensidad moderada, o 75 minutos de actividad aeróbica vigorosa, con flexibilidad y ejercicio de fuerza dos o tres veces por semana [203]. El objetivo es evitar la inactividad y promover a que vuelvan a sus actividades normales lo más rápido posible [204].

1.10.5 Beneficios del ejercicio físico en adultos mayores con cáncer

En el pasado, se recomendaba descansar y disminuir la actividad física durante el tratamiento de cáncer y otras patologías. Actualmente se conocen todos los riesgos que pueden ocasionar la disminución de la actividad física, ocasionando el desacondicionamiento físico, deterioro funcional, cognitivo, discapacidad y hasta la muerte del paciente.

El ejercicio físico produce los siguientes efectos positivos, entre otros [198,200,205-208]:

- Disminuye fatiga, cansancio y la percepción de disnea.
- Disminuye la ansiedad, el stress, el desánimo y la depresión.
- Reduce los síntomas de dolor, náuseas y vómitos.
- Reduce los efectos secundarios de quimioterapia o del tratamiento hormonal.
- Disminuye el riesgo de trombosis venosa, que está incrementada en el cáncer.
- Mejora la calidad del sueño.
- Mejora la percepción de salud, bienestar y calidad de vida.
- Mejora la autoestima.
- Retrasa la aparición de debilidad y fuerza muscular (sarcopenia).
- Mejora la capacidad de resistencia cardiovascular y el consumo máximo de oxígeno.
- Disminuye el riesgo de osteoporosis.
- Disminuye del riesgo de presentar caídas.
- Favorece las relaciones sociales.
- Mejora la supervivencia
- Promueve la capacidad de vivir con independencia y sin necesidad de ayudas.
- Disminuye el deterioro funcional, mejora la situación funcional medida por la capacidad de realizar las actividades necesarias para la vida diaria (básicas, instrumentales y avanzadas).

Como consecuencia de todo lo anterior, mejora la expectativa de vida, es decir, disminuye la mortalidad [173].

1.10.6 Limitaciones en la realización de ejercicio físico en adultos mayores con cáncer

Siempre bajo la supervisión de un médico, se aconseja no realizar ejercicio si existe [173]:

- Riesgo de presentar una enfermedad cardíaca o pulmonar aguda.
- Anemia severa.
- Bajos niveles de sodio o potasio provocado por vómitos, diarrea o ciertos medicamentos.
- Dolor incontrolado.
- Fiebre o temperatura mayor a 38°C.
- Náuseas o vómitos incoercibles.
- Hipoxemia o saturación de oxígeno en sangre menor de 90%
- Vértigo o mareos, los cuales puedan ocasionar pérdida de equilibrio.
- Hipotensión o hipertensión no controladas.

En resumen, tenemos que incorporar el ejercicio como agente preventivo y terapéutico del cáncer. Es seguro, fácil, económico, con muchos beneficios y con pocos efectos secundarios. El tratamiento del cáncer debe ser cada vez más multidisciplinar e incorporar varios especialistas.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Cancer. Available online: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (accessed on April 16, 2020).
2. National Cancer Institute at the National Institutes of Health (NIH). Diagnosis and Staging. Cancer Staging. Available online: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging> (accessed on March 30, 2020.).
3. Remon, J. Cáncer de Pulmón . Tomado de Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Available online: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1> (accessed on April 15, 2020).
4. Vera-Ramirez, L.; Sanchez-Rovira, P.; Ramirez-Tortosa, M.C.; Ramirez-Tortosa, C.L.; Granados-Principal, S.; Lorente, J.A.; Quiles, J.L. Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* **2011**, *80*, 347-368, doi:10.1016/j.critrevonc.2011.01.004.
5. Mena, S.; Ortega, A.; Estrela, J.M. Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutat Res* **2009**, *674*, 36-44, doi:10.1016/j.mrgentox.2008.09.017.
6. Vera-Ramirez, L.; Ramirez-Tortosa, M.; Perez-Lopez, P.; Granados-Principal, S.; Battino, M.; Quiles, J.L. Long-term effects of systemic cancer treatment on DNA oxidative damage: the potential for targeted therapies. *Cancer Lett* **2012**, *327*, 134-141, doi:10.1016/j.canlet.2011.12.029.
7. Matsuda, M.; Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* **2013**, *7*, e330-341, doi:10.1016/j.orcp.2013.05.004.
8. Gupta, P.B.; Fillmore, C.M.; Jiang, G.; Shapira, S.D.; Tao, K.; Kuperwasser, C.; Lander, E.S. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell* **2011**, *146*, 633-644, doi:10.1016/j.cell.2011.07.026.
9. García, L.; Marquéz, J.; Viola, M. OXIDATIVE STRESS, DNA DAMAGE AND CANCER (IN SPANISH). **2015**, *6*, 107-117.
10. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, *392*, 1736-1788, doi:10.1016/s0140-6736(18)32203-7.
11. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D.M.; Pineros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* **2019**, *144*, 1941-1953, doi:10.1002/ijc.31937.
12. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Tomorrow. Estimated number of incident cases from 2018 to 2040. Available online: <https://gco.iarc.fr> (accessed on April 6, 2020).
13. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **2018**, *68*, 394-424, doi:10.3322/caac.21492.

14. Forlenza, M.J.; Hall, P.; Lichtenstein, P.; Evengard, B.; Sullivan, P.F. Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. *Cancer* **2005**, *104*, 2022-2031, doi:10.1002/cncr.21373.
15. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages. Available online: <http://gco.iarc.fr> (accessed on April 7, 2020).
16. Torre, L.A.; Bray, F.; Siegel, R.L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **2015**, *65*, 87-108, doi:10.3322/caac.21262.
17. Torre, L.A.; Siegel, R.L.; Ward, E.M.; Jemal, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2016**, *25*, 16-27, doi:10.1158/1055-9965.epi-15-0578.
18. Ferlay J, S.I., Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11(Internet) 2013. Available online: <http://globocan.iarc.fr/> (accessed on November 20, 2016).
19. Bray, F.; Ren, J.S.; Masuyer, E.; Ferlay, J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* **2013**, *132*, 1133-1145, doi:10.1002/ijc.27711.
20. Li, D.; de Glas, N.A.; Hurria, A. Cancer and Aging: General Principles, Biology, and Geriatric Assessment. *Clin Geriatr Med* **2016**, *32*, 1-15, doi:10.1016/j.cger.2015.08.003.
21. Walko, C.M.; McLeod, H.L. Personalizing medicine in geriatric oncology. *J Clin Oncol* **2014**, *32*, 2581-2586, doi:10.1200/jco.2014.55.9047.
22. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Available online: https://www.redecn.es/redecn.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf (accessed on April 7, 2020).
23. Eurostat. Projected old-age dependency ratio. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&plugin=1&pcode=tps00200&language=en> (accessed on April 7, 2020).
24. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health Ageing societies and the looming pension crisis. Paris: OECD, 2004.
25. Barta, J.A.; Zinner, R.G.; Unger, M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clin Geriatr Med* **2017**, *33*, 563-577, doi:10.1016/j.cger.2017.06.008.
26. Blandin Knight, S.; Crosbie, P.A.; Balata, H.; Chudziak, J.; Hussell, T.; Dive, C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* **2017**, *7*, doi:10.1098/rsob.170070.
27. Pikor, L.A.; Ramnarine, V.R.; Lam, S.; Lam, W.L. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* **2013**, *82*, 179-189, doi:10.1016/j.lungcan.2013.07.025.
28. Gazdar, A.F.; Bunn, P.A.; Minna, J.D. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* **2017**, *17*, 725-737, doi:10.1038/nrc.2017.87.
29. Davidson, M.R.; Gazdar, A.F.; Clarke, B.E. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis* **2013**, *5 Suppl 5*, S463-478, doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.43.
30. Subramanian, J.; Regenbogen, T.; Nagaraj, G.; Lane, A.; Devarakonda, S.; Zhou, G.; Govindan, R. Review of ongoing clinical trials in non-small-cell lung cancer: a status report

- for 2012 from the ClinicalTrials.gov Web site. *J Thorac Oncol* **2013**, *8*, 860-865, doi:10.1097/JTO.0b013e318287c562.
31. Barta, J.A.; Powell, C.A.; Wisnivesky, J.P. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* **2019**, *85*, doi:10.5334/aogh.2419.
 32. Travis, W.D.; Brambilla, E.; Noguchi, M.; Nicholson, A.G.; Geisinger, K.R.; Yatabe, Y.; Beer, D.G.; Powell, C.A.; Riely, G.J.; Van Schil, P.E., et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* **2011**, *6*, 244-285, doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221.
 33. Chen, Z.; Fillmore, C.M.; Hammerman, P.S.; Kim, C.F.; Wong, K.K. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* **2014**, *14*, 535-546, doi:10.1038/nrc3775.
 34. Rock, J.R.; Randell, S.H.; Hogan, B.L. Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling. *Dis Model Mech* **2010**, *3*, 545-556, doi:10.1242/dmm.006031.
 35. Filho, M.; Guisier, F.; Rock, L.; Becker-Santos, D.; Sage, A.; Marshall, E.; Lam, W. Tumour Suppressor Genes with Oncogenic Roles in Lung Cancer. 2019.
 36. Feng, S.H.; Yang, S.T. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol* **2019**, *25*, 270-279, doi:10.5152/dir.2019.18458.
 37. Amin, M.B.; Greene, F.L.; Edge, S.B.; Compton, C.C.; Gershenwald, J.E.; Brookland, R.K.; Meyer, L.; Gress, D.M.; Byrd, D.R.; Winchester, D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* **2017**, *67*, 93-99, doi:10.3322/caac.21388.
 38. Detterbeck, F.C.; Boffa, D.J.; Tanoue, L.T. The new lung cancer staging system. *Chest* **2009**, *136*, 260-271, doi:10.1378/chest.08-0978.
 39. American Cancer Society. Cáncer de Pulmón. Available online: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon.html> (accessed on April 20, 2020).
 40. Goldstraw, P.; Chansky, K.; Crowley, J.; Rami-Porta, R.; Asamura, H.; Eberhardt, W.E.; Nicholson, A.G.; Groome, P.; Mitchell, A.; Bolejack, V. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **2016**, *11*, 39-51, doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
 41. Asamura, H.; Chansky, K.; Crowley, J.; Goldstraw, P.; Rusch, V.W.; Vansteenkiste, J.F.; Watanabe, H.; Wu, Y.L.; Zielinski, M.; Ball, D., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **2015**, *10*, 1675-1684, doi:10.1097/jto.0000000000000678.
 42. Rami-Porta, R.; Asamura, H.; Travis, W.D.; Rusch, V.W. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* **2017**, *67*, 138-155, doi:10.3322/caac.21390.

43. Eberhardt, W.E.; Mitchell, A.; Crowley, J.; Kondo, H.; Kim, Y.T.; Turrisi, A., 3rd; Goldstraw, P.; Rami-Porta, R. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **2015**, *10*, 1515-1522, doi:10.1097/jto.0000000000000673.
44. Cancer.Net. Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics. Statistics adapted from the American Cancer Society's (ACS) publication , Cancer Facts & Figures 2020 , the ACS website, and the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (all sources accessed January 2020) . Available online: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> (accessed on April 7, 2020).
45. Cancer Research UK. Lung cancer incidence by stage at diagnosis. Available online: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer> (accessed on August 13, 2019).
46. Howlader, N.; Noone, A.; Krapcho, M. Lung Cancer. In: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Available online: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/#contents (accessed on August 20, 2012.).
47. De Angelis, R.; Sant, M.; Coleman, M.P.; Francisci, S.; Baili, P.; Pierannunzio, D.; Trama, A.; Visser, O.; Brenner, H.; Ardanaz, E., et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* **2014**, *15*, 23-34, doi:10.1016/s1470-2045(13)70546-1.
48. Shah, R.; Sabanathan, S.; Richardson, J.; Mearns, A.J.; Goulden, C. Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **1996**, *37*, 169-172.
49. Nesbitt, J.C.; Putnam, J.B., Jr.; Walsh, G.L.; Roth, J.A.; Mountain, C.F. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* **1995**, *60*, 466-472, doi:10.1016/0003-4975(95)00169-1.
50. Bobbili, P.; Ryan, K.; Duh, M.S.; Dua, A.; Fernandes, A.W.; Pavilack, M.; Gomez, J.E. Treatment patterns and overall survival among patients with unresectable, stage III non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* **2019**, *15*, 3381-3393, doi:10.2217/fon-2019-0282.
51. Goldstraw, P.; Crowley, J.; Chansky, K.; Giroux, D.J.; Groome, P.A.; Rami-Porta, R.; Postmus, P.E.; Rusch, V.; Sobin, L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* **2007**, *2*, 706-714, doi:10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
52. Shepherd, F.A.; Crowley, J.; Van Houtte, P.; Postmus, P.E.; Carney, D.; Chansky, K.; Shaikh, Z.; Goldstraw, P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* **2007**, *2*, 1067-1077, doi:10.1097/JTO.0b013e31815bdc0d.
53. Ziech, D.; Franco, R.; Pappa, A.; Malamou-Mitsi, V.; Georgakila, S.; Georgakilas, A.G.; Panayiotidis, M.I. The role of epigenetics in environmental and occupational carcinogenesis. *Chem Biol Interact* **2010**, *188*, 340-349, doi:10.1016/j.cbi.2010.06.012.
54. Kanwal, M.; Ding, X.J.; Cao, Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett* **2017**, *13*, 535-542, doi:10.3892/ol.2016.5518.

55. Brennan, P.; Hainaut, P.; Boffetta, P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol* **2011**, *12*, 399-408, doi:10.1016/s1470-2045(10)70126-1.
56. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Todo sobre el Cáncer. Available online: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/factores-riesgo> (accessed on April 10, 2020).
57. Ahmad, A.S.; Mayya, A.M. A new tool to predict lung cancer based on risk factors. *Heliyon* **2020**, *6*, e03402, doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03402.
58. Marzo-Castillejo, M.; Vela-Vallespin, C.; Bellas-Beceiro, B.; Bartolome-Moreno, C.; Melus-Palazon, E.; Vilarrubi-Estrella, M.; Nuin-Villanueva, M. Recomendaciones de prevención del cancer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria* **2018**, *50 Suppl 1*, 41-65, doi:10.1016/s0212-6567(18)30362-7.
59. Schuller, H.M. The impact of smoking and the influence of other factors on lung cancer. *Expert Rev Respir Med* **2019**, *13*, 761-769, doi:10.1080/17476348.2019.1645010.
60. Park, S.; Walser, T.; Perdomo, C.; Wang, T.; Pagano, P.; Liclican, E.; Krysan, K.; Larsen, J.; Minna, J.; Lenburg, M., et al. The effect of e-cigarette exposure on airway epithelial cell gene expression and transformation. [abstract B16]. In: Proceedings of the AACR-IASLC Joint Conference on Molecular Origins of Lung Cancer. Clinical Cancer Research: San Diego, CA. Philadelphia 2014; Vol. 20.
61. Hahn, E.J.; Hooper, M.; Riker, C.; Butler, K.M.; Rademacher, K.; Wiggins, A.; Rayens, M.K. Lung Cancer Worry and Home Screening for Radon and Secondhand Smoke in Renters. *J Environ Health* **2017**, *79*, 8-13.
62. Wood, D.E.; Kazerooni, E.A.; Baum, S.L.; Eapen, G.A.; Ettinger, D.S.; Hou, L.; Jackman, D.M.; Klippenstein, D.; Kumar, R.; Lackner, R.P., et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* **2018**, *16*, 412-441, doi:10.6004/jnccn.2018.0020.
63. Brownson, R.C.; Alavanja, M.C.; Caporaso, N.; Simoes, E.J.; Chang, J.C. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev* **1998**, *20*, 218-236, doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017982.
64. Ridge, C.A.; McErlean, A.M.; Ginsberg, M.S. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol* **2013**, *30*, 93-98, doi:10.1055/s-0033-1342949.
65. Doll, R.; Peto, R.; Wheatley, K.; Gray, R.; Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj* **1994**, *309*, 901-911, doi:10.1136/bmj.309.6959.901.
66. Herbst, R.S.; Heymach, J.V.; Lippman, S.M. Lung cancer. *N Engl J Med* **2008**, *359*, 1367-1380, doi:10.1056/NEJMra0802714.
67. Thun, M.J.; Hannan, L.M.; Adams-Campbell, L.L.; Boffetta, P.; Buring, J.E.; Feskanich, D.; Flanders, W.D.; Jee, S.H.; Katanoda, K.; Kolonel, L.N., et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* **2008**, *5*, e185, doi:10.1371/journal.pmed.0050185.
68. Samet, J.M.; Avila-Tang, E.; Boffetta, P.; Hannan, L.M.; Olivo-Marston, S.; Thun, M.J.; Rudin, C.M. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* **2009**, *15*, 5626-5645, doi:10.1158/1078-0432.ccr-09-0376.

69. Scagliotti, G.V.; Longo, M.; Novello, S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol* **2009**, *21*, 99-104, doi:10.1097/CCO.0b013e328321049e.
70. Musolf, A.M.; Simpson, C.L.; de Andrade, M.; Mandal, D.; Gaba, C.; Yang, P.; Li, Y.; You, M.; Kupert, E.Y.; Anderson, M.W., et al. Familial Lung Cancer: A Brief History from the Earliest Work to the Most Recent Studies. *Genes (Basel)* **2017**, *8*, doi:10.3390/genes8010036.
71. Dela Cruz, C.S.; Tanoue, L.T.; Matthay, R.A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* **2011**, *32*, 605-644, doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001.
72. Abrams, D.B. Promise and peril of e-cigarettes: can disruptive technology make cigarettes obsolete? *Jama* **2014**, *311*, 135-136, doi:10.1001/jama.2013.285347.
73. Lamm, S.H.; Boroje, I.J.; Ferdosi, H.; Ahn, J. Lung Cancer Risk and Low (≤ 50 mug/L) Drinking Water Arsenic Levels for US Counties (2009(-)2013)-A Negative Association. *Int J Environ Res Public Health* **2018**, *15*, doi:10.3390/ijerph15061200.
74. Cheng, M.H.; Chiu, H.F.; Tsai, S.S.; Chen, C.C.; Yang, C.Y. Calcium and magnesium in drinking-water and risk of death from lung cancer in women. *Magnes Res* **2012**, *25*, 112-119, doi:10.1684/mrh.2012.0318.
75. Yang, W.S.; Zhao, H.; Wang, X.; Deng, Q.; Fan, W.Y.; Wang, L. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. *Eur J Cancer Prev* **2016**, *25*, 163-172, doi:10.1097/cej.0000000000000158.
76. Blot, W.J. Vitamin/mineral supplementation and cancer risk: international chemoprevention trials. *Proc Soc Exp Biol Med* **1997**, *216*, 291-296, doi:10.3181/00379727-216-44180.
77. Hemminki, K.; Li, X. Familial risk for lung cancer by histology and age of onset: evidence for recessive inheritance. *Exp Lung Res* **2005**, *31*, 205-215, doi:10.1080/01902140490495606.
78. de Alencar, V.T.L.; Formiga, M.N.; de Lima, V.C.C. Inherited lung cancer: a review. *Ecancermedicalscience* **2020**, *14*, 1008, doi:10.3332/ecancer.2020.1008.
79. Riely, G.J.; Kris, M.G.; Rosenbaum, D.; Marks, J.; Li, A.; Chitale, D.A.; Nafa, K.; Riedel, E.R.; Hsu, M.; Pao, W., et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* **2008**, *14*, 5731-5734, doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-0646.
80. Rodenhuis, S.; Slebos, R.J. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* **1992**, *52*, 2665s-2669s.
81. Mitsuchi, Y.; Testa, J.R. Cytogenetics and molecular genetics of lung cancer. *Am J Med Genet* **2002**, *115*, 183-188, doi:10.1002/ajmg.10692.
82. Zochbauer-Muller, S.; Gazdar, A.F.; Minna, J.D. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Physiol* **2002**, *64*, 681-708, doi:10.1146/annurev.physiol.64.081501.155828.
83. Schenk, T.; Ackermann, J.; Brunner, C.; Schenk, P.; Zojer, N.; Roka, S.; Drach, J. Detection of chromosomal aneuploidy by interphase fluorescence in situ hybridization in bronchoscopically gained cells from lung cancer patients. *Chest* **1997**, *111*, 1691-1696, doi:10.1378/chest.111.6.1691.
84. Bailey-Wilson, J.E.; Amos, C.I.; Pinney, S.M.; Petersen, G.M.; de Andrade, M.; Wiest, J.S.; Fain, P.; Schwartz, A.G.; You, M.; Franklin, W., et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* **2004**, *75*, 460-474, doi:10.1086/423857.

85. Nuñez, D. Envejecimiento y cáncer. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD* **2017**, *7*, doi:10.15517/rc_ucr-hsjd.v7i3.30017.
86. Ukraintseva, S.; Yashin, A. Individual Aging and Cancer Risk: How are They Related? *Demographic Research* **2003**, *9*, 163-196, doi:10.4054/DemRes.2003.9.8.
87. Ershler, W.B.; Keller, E.T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* **2000**, *51*, 245-270, doi:10.1146/annurev.med.51.1.245.
88. Wright, W.E.; Shay, J.W. Telomere biology in aging and cancer. *J Am Geriatr Soc* **2005**, *53*, S292-294, doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53492.x.
89. Acosta, I.; Remón, L.; Segura, R.; Ramírez, G.; Carralero, Á. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. *Correo Científico Médico*: 2016; Vol. 20, pp 42-55.
90. Miguel Soca, P.; Almaguer Herrera, A.; Ponce de León, D.; Sales Márquez, H.; Pérez Rodríguez, H. El cáncer una enfermedad genética. Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello" de Holguín: 2007; Vol. 11, p 3.
91. World Cancer Research Fund International. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
92. Friedenreich, C.M.; Orenstein, M.R. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* **2002**, *132*, 3456s-3464s, doi:10.1093/jn/132.11.3456S.
93. Patel, A.V.; Carter, B.D.; Stevens, V.L.; Gaudet, M.M.; Campbell, P.T.; Gapstur, S.M. The relationship between physical activity, obesity, and lung cancer risk by smoking status in a large prospective cohort of US adults. *Cancer Causes Control* **2017**, *28*, 1357-1368, doi:10.1007/s10552-017-0949-0.
94. Pletnikoff, P.P.; Tuomainen, T.P.; Laukkanen, J.A.; Kauhanen, J.; Rauramaa, R.; Ronkainen, K.; Kurl, S. Cardiorespiratory fitness and lung cancer risk: A prospective population-based cohort study. *J Sci Med Sport* **2016**, *19*, 98-102, doi:10.1016/j.jsams.2015.02.008.
95. Laukkanen, J.A.; Pukkala, E.; Rauramaa, R.; Makikallio, T.H.; Toriola, A.T.; Kurl, S. Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer* **2010**, *46*, 355-363, doi:10.1016/j.ejca.2009.07.013.
96. Govindan, R.; Page, N.; Morgensztern, D.; Read, W.; Tierney, R.; Vlahiotis, A.; Spitznagel, E.L.; Piccirillo, J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* **2006**, *24*, 4539-4544, doi:10.1200/jco.2005.04.4859.
97. Sharma, M.; Surani, S. Exploring Novel Technologies in Lung Cancer Diagnosis: Do We Have Room for Improvement? *Cureus* **2020**, *12*, e6828, doi:10.7759/cureus.6828.
98. Gridelli, C.; Balducci, L.; Ciardiello, F.; Di Maio, M.; Felip, E.; Langer, C.; Lilenbaum, R.C.; Perrone, F.; Senan, S.; de Marinis, F. Treatment of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer* **2015**, *16*, 325-333, doi:10.1016/j.clc.2015.02.006.
99. Weaver, K.E.; Leach, C.R.; Leng, X.; Danhauer, S.C.; Klepin, H.D.; Vaughan, L.; Naughton, M.; Chlebowski, R.T.; Vitolins, M.Z.; Paskett, E. Physical Functioning among Women 80

- Years of Age and Older With and Without a Cancer History. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2016**, *71 Suppl 1*, S23-30, doi:10.1093/gerona/glv073.
100. Mohile, S.G.; Xian, Y.; Dale, W.; Fisher, S.G.; Rodin, M.; Morrow, G.R.; Neugut, A.; Hall, W. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst* **2009**, *101*, 1206-1215, doi:10.1093/jnci/djp239.
 101. Molina Garrido, M.J.; Guillén Ponce, C. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutrición Hospitalaria* **2016**, *33*, 31-39.
 102. Molina-Garrido, M.J.; Guillen-Ponce, C. Development of a cancer-specific Comprehensive Geriatric Assessment in a University Hospital in Spain. *Crit Rev Oncol Hematol* **2011**, *77*, 148-161, doi:10.1016/j.critrevonc.2010.02.006.
 103. Wildiers, H.; Heeren, P.; Puts, M.; Topinkova, E.; Janssen-Heijnen, M.L.; Extermann, M.; Falandry, C.; Artz, A.; Brain, E.; Colloca, G., et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* **2014**, *32*, 2595-2603, doi:10.1200/jco.2013.54.8347.
 104. Neumann, T.; Meyer, M.; Patten, F.W.; Johnson, F.L.; Erozan, Y.S.; Frable, W.J.; Gupta, P.K.; Zaman, M.B.; Nelson, A.C. Premalignant and malignant cells in sputum from lung cancer patients. *Cancer* **2009**, *117*, 473-481, doi:10.1002/ncy.20052.
 105. Cole, P.; Morrison, A.S. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* **1980**, *64*, 1263-1272.
 106. Lung cancer screening: recommendation statement. *Ann Intern Med* **2004**, *140*, 738-739, doi:10.7326/0003-4819-140-9-200405040-00014.
 107. Marcus, P.M.; Bergstralh, E.J.; Zweig, M.H.; Harris, A.; Offord, K.P.; Fontana, R.S. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* **2006**, *98*, 748-756, doi:10.1093/jnci/djj207.
 108. Gohagan, J.; Marcus, P.; Fagerstrom, R.; Pinsky, P.; Kramer, B.; Prorok, P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* **2004**, *126*, 114-121, doi:10.1378/chest.126.1.114.
 109. Aberle, D.R.; Berg, C.D.; Black, W.C.; Church, T.R.; Fagerstrom, R.M.; Galen, B.; Gareen, I.F.; Gatsonis, C.; Goldin, J.; Gohagan, J.K., et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* **2011**, *258*, 243-253, doi:10.1148/radiol.10091808.
 110. Church, T.R.; Black, W.C.; Aberle, D.R.; Berg, C.D.; Clingan, K.L.; Duan, F.; Fagerstrom, R.M.; Gareen, I.F.; Gierada, D.S.; Jones, G.C., et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* **2013**, *368*, 1980-1991, doi:10.1056/NEJMoa1209120.
 111. Guralnik, J.M.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; Glynn, R.J.; Berkman, L.F.; Blazer, D.G.; Scherr, P.A.; Wallace, R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* **1994**, *49*, M85-94, doi:10.1093/geronj/49.2.m85.
 112. Guralnik, J.M.; Ferrucci, L.; Simonsick, E.M.; Salive, M.E.; Wallace, R.B. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* **1995**, *332*, 556-561, doi:10.1056/nejm199503023320902.

113. Guralnik, J.M.; Ferrucci, L.; Pieper, C.F.; Leveille, S.G.; Markides, K.S.; Ostir, G.V.; Studenski, S.; Berkman, L.F.; Wallace, R.B. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2000**, *55*, M221-231, doi:10.1093/gerona/55.4.m221.
114. Casas-Herrero, A.; Anton-Rodrigo, I.; Zambom-Ferraresi, F.; Saez de Asteasu, M.L.; Martinez-Velilla, N.; Elexpuru-Estomba, J.; Marin-Epelde, I.; Ramon-Espinoza, F.; Petidier-Torregrosa, R.; Sanchez-Sanchez, J.L., et al. Effect of a multicomponent exercise programme (VIVIFRAIL) on functional capacity in frail community elders with cognitive decline: study protocol for a randomized multicentre control trial. *Trials* **2019**, *20*, 362, doi:10.1186/s13063-019-3426-0.
115. Podsiadlo, D.; Richardson, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* **1991**, *39*, 142-148, doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
116. Mathias, S.; Nayak, U.S.; Isaacs, B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* **1986**, *67*, 387-389.
117. Granger, C.L.; McDonald, C.F.; Parry, S.M.; Oliveira, C.C.; Denehy, L. Functional capacity, physical activity and muscle strength assessment of individuals with non-small cell lung cancer: a systematic review of instruments and their measurement properties. *BMC Cancer* **2013**, *13*, 135, doi:10.1186/1471-2407-13-135.
118. Granger, C.L.; Holland, A.E.; Gordon, I.R.; Denehy, L. Minimal important difference of the 6-minute walk distance in lung cancer. *Chron Respir Dis* **2015**, *12*, 146-154, doi:10.1177/1479972315575715.
119. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**, *166*, 111-117, doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
120. Barassi, G.; Bellomo, R.G.; Di Iulio, A.; Lococo, A.; Porreca, A.; Di Felice, P.A.; Saggini, R. Preoperative Rehabilitation in Lung Cancer Patients: Yoga Approach. *Adv Exp Med Biol* **2018**, *1096*, 19-29, doi:10.1007/5584_2018_186.
121. Ardestani, M.E.; Abbaszadeh, M. The association between forced expiratory volume in one second (FEV1) and pulse oximetric measurements of arterial oxygen saturation (SpO2) in the patients with COPD: A preliminary study. *J Res Med Sci* **2014**, *19*, 257-261.
122. Miller, M.R. Peak expiratory flow meter scale changes: implications for patients and health professionals. *The Airways Journal* **2004**, *2*, 80-82.
123. Mahoney, F.I.; Barthel, D.W. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* **1965**, *14*, 61-65.
124. Bergman, B.; Aaronson, N.K.; Ahmedzai, S.; Kaasa, S.; Sullivan, M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* **1994**, *30a*, 635-642, doi:10.1016/0959-8049(94)90535-5.
125. Schroeder, E.T.; Wang, Y.; Castaneda-Sceppa, C.; Cloutier, G.; Vallejo, A.F.; Kawakubo, M.; Jensky, N.E.; Coomber, S.; Azen, S.P.; Sattler, F.R. Reliability of maximal voluntary muscle strength and power testing in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2007**, *62*, 543-549, doi:10.1093/gerona/62.5.543.

126. Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Martinez-Velilla, N.; Cedeno-Veloz, B.A.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Effects of a Multicomponent Exercise Program in Older Adults with Non-Small-Cell Lung Cancer during Adjuvant/Palliative Treatment: An Intervention Study. *J Clin Med* **2020**, *9*, doi:10.3390/jcm9030862.
127. Saez de Asteasu, M.L.; Martinez-Velilla, N.; Zambom-Ferraresi, F.; Casas-Herrero, A.; Cadore, E.L.; Ramirez-Velez, R.; Izquierdo, M. Inter-individual variability in response to exercise intervention or usual care in hospitalized older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 1266-1275, doi:10.1002/jcsm.12481.
128. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **1975**, *12*, 189-198, doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
129. Saez de Asteasu, M.L.; Martinez-Velilla, N.; Zambom-Ferraresi, F.; Casas-Herrero, A.; Cadore, E.L.; Galbete, A.; Izquierdo, M. Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: Secondary analysis of a randomized trial. *PLoS Med* **2019**, *16*, e1002852, doi:10.1371/journal.pmed.1002852.
130. Mystakidou, K.; Parpa, E.; Tsilika, E.; Panagiotou, I.; Zygogianni, A.; Giannikaki, E.; Gouliamos, A. Geriatric depression in advanced cancer patients: the effect of cognitive and physical functioning. *Geriatr Gerontol Int* **2013**, *13*, 281-288, doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00891.x.
131. Wysokinski, A.; Zboralski, K.; Orzechowska, A.; Galecki, P.; Florkowski, A.; Talarowska, M. Normalization of the Verbal Fluency Test on the basis of results for healthy subjects, patients with schizophrenia, patients with organic lesions of the chronic nervous system and patients with type 1 and 2 diabetes. *Arch Med Sci* **2010**, *6*, 438-446, doi:10.5114/aoms.2010.14268.
132. Llinas-Regla, J.; Vilalta-Franch, J.; Lopez-Pousa, S.; Calvo-Perxas, L.; Torrents Rodas, D.; Garre-Olmo, J. The Trail Making Test. *Assessment* **2017**, *24*, 183-196, doi:10.1177/1073191115602552.
133. Pickard, A.S.; Wilke, C.T.; Lin, H.W.; Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* **2007**, *25*, 365-384, doi:10.2165/00019053-200725050-00002.
134. González, M., Lacasta, María, Ordoñez, Amalio. *Valoración clínica en el paciente con cáncer.*, 1 ed.; Médica Panamericana.: Argentina 2006; Vol. 1, pp. 208.
135. Brown, L.M.; Schinka, J.A. Development and initial validation of a 15-item informant version of the Geriatric Depression Scale. *Int J Geriatr Psychiatry* **2005**, *20*, 911-918, doi:10.1002/gps.1375.
136. Kurlowicz, L.; Greenberg, S. The Geriatric Depression Scale (GDS). *AJN, American Journal of Nursing* **2007**, *107*, 67-68, doi:10.1097/01.NAJ.0000292207.37066.2f.
137. Burkhalter, N. Evaluación de la escala Borg de esfuerzo percibido aplicada a la rehabilitación cardiaca. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* **1996**, *4*, 65-73.
138. Presley, C.J.; Gross, C.P.; Lilenbaum, R.C. Optimizing Treatment Risk and Benefit for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Right Treatment for the Right Patient. *J Clin Oncol* **2016**, *34*, 1438-1442, doi:10.1200/jco.2015.65.9599.
139. Hernández, J.; Moreno de Vega, M. Tratamiento del cáncer de pulmón en pacientes ancianos *Medicina respiratoria* 2014; Vol. 7, pp 51-64

140. Marinello, R.; Marengo, D.; Roglia, D.; Stasi, M.F.; Ferrando, A.; Ceccarelli, M.; Bertetto, O.; Molaschi, M.; Ciccone, G. Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **2009**, *48*, 222-226, doi:<https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.01.011>.
141. Balducci, L.; Extermann, M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* **2000**, *5*, 224-237, doi:10.1634/theoncologist.5-3-224.
142. Ferrat, E.; Audureau, E.; Paillaud, E.; Liuu, E.; Tournigand, C.; Lagrange, J.L.; Canoui-Poitrine, F.; Caillet, P.; Bastuji-Garin, S. Four Distinct Health Profiles in Older Patients With Cancer: Latent Class Analysis of the Prospective ELCAPA Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2016**, *71*, 1653-1660, doi:10.1093/gerona/glw052.
143. Droz, J.P.; Balducci, L.; Bolla, M.; Emberton, M.; Fitzpatrick, J.M.; Joniau, S.; Kattan, M.W.; Monfardini, S.; Moul, J.W.; Naeim, A., et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* **2010**, *73*, 68-91, doi:10.1016/j.critrevonc.2009.09.005.
144. Droz, J.P.; Aapro, M.; Balducci, L.; Boyle, H.; Van den Broeck, T.; Cathcart, P.; Dickinson, L.; Efstathiou, E.; Emberton, M.; Fitzpatrick, J.M., et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* **2014**, *15*, e404-414, doi:10.1016/s1470-2045(14)70018-x.
145. Droz, J.P.; Albrand, G.; Gillissen, S.; Hughes, S.; Mottet, N.; Oudard, S.; Payne, H.; Puts, M.; Zulian, G.; Balducci, L., et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol* **2017**, *72*, 521-531, doi:10.1016/j.eururo.2016.12.025.
146. Balducci, L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* **2000**, *36*, 1741-1754, doi:10.1016/s0959-8049(00)00169-6.
147. Hurria, A.; Togawa, K.; Mohile, S.G.; Owusu, C.; Klepin, H.D.; Gross, C.P.; Lichtman, S.M.; Gajra, A.; Bhatia, S.; Katheria, V., et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* **2011**, *29*, 3457-3465, doi:10.1200/jco.2011.34.7625.
148. Extermann, M.; Boler, I.; Reich, R.R.; Lyman, G.H.; Brown, R.H.; DeFelice, J.; Levine, R.M.; Lubiner, E.T.; Reyes, P.; Schreiber, F.J., 3rd, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* **2012**, *118*, 3377-3386, doi:10.1002/cncr.26646.
149. Molina-Garrido, M.J.; Soriano Rodríguez, M.C.; Guillén-Ponce, C. ¿Cuál es el papel de la valoración geriátrica integral en Oncogeriatría? *Revista Española de Geriatria y Gerontología* **2019**, *54*, 27-33, doi:<https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.07.003>.
150. Hoppe, S.; Rainfray, M.; Fonck, M.; Hoppenreys, L.; Blanc, J.F.; Ceccaldi, J.; Mertens, C.; Blanc-Bisson, C.; Imbert, Y.; Cany, L., et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* **2013**, *31*, 3877-3882, doi:10.1200/jco.2012.47.7430.
151. Rodríguez Díaz, M.T.; Cruz-Quintana, F.; Pérez-Marfil, M.N. Dependencia funcional y bienestar en personas mayores institucionalizadas. *Index de Enfermería* **2014**, *23*, 36-40.

152. Gajra, A.; Loh, K.P.; Hurria, A.; Muss, H.; Maggiore, R.; Dale, W.; Klepin, H.D.; Magnuson, A.; Lichtman, S.M.; Williams, G.R., et al. Comprehensive Geriatric Assessment-Guided Therapy Does Improve Outcomes of Older Patients With Advanced Lung Cancer. In *J Clin Oncol*, United States, 2016; Vol. 34, pp. 4047-4048.
153. Horgan, A.M.; Leighl, N.B.; Coate, L.; Liu, G.; Palepu, P.; Knox, J.J.; Perera, N.; Emami, M.; Alibhai, S.M. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *Am J Clin Oncol* **2012**, *35*, 322-328, doi:10.1097/COC.0b013e318210f9ce.
154. Molina-Garrido, M.J.; Guillen-Ponce, C.; Castellano, C.S.; Errasquin, B.M.; Mora-Rufete, A.; Cruz-Jentoft, A.J. Tools for decision-making in older cancer patients. Role of the comprehensive geriatric assessment. *Anticancer Agents Med Chem* **2014**, *14*, 651-656, doi:10.2174/1871520614999140416143258.
155. Brunelli, A.; Kim, A.W.; Berger, K.I.; Addrizzo-Harris, D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2013**, *143*, e166S-e190S, doi:10.1378/chest.12-2395.
156. Pallis, A.G.; Fortpied, C.; Wedding, U.; Van Nes, M.C.; Penninckx, B.; Ring, A.; Lacombe, D.; Monfardini, S.; Scalliet, P.; Wildiers, H. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* **2010**, *46*, 1502-1513, doi:10.1016/j.ejca.2010.02.022.
157. Lee, K.; Kim, H.O.; Choi, H.K.; Seo, G.H. Real-world treatment patterns for patients 80 years and older with early lung cancer: a nationwide claims study. *BMC Pulmonary Medicine* **2018**, *18*, 127, doi:10.1186/s12890-018-0699-0.
158. Stamenovic, D.; Messerschmidt, A.; Schneider, T. Surgery for lung tumors in the elderly: A retrospective cohort study on the influence of advanced age (over 80 years) on the development of complications by using a multivariate risk model. *Int J Surg* **2018**, *52*, 141-148, doi:10.1016/j.ijso.2018.02.008.
159. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer NCCN Evidence Blocks™ Guidelines for patients Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1). Available online: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nscl (accessed on 1 January 2020).
160. Videtic, G.M.M.; Woody, N.M.; Reddy, C.A.; Stephans, K.L. Never too old: A single-institution experience of stereotactic body radiation therapy for patients 90 years and older with early stage lung cancer. *Pract Radiat Oncol* **2017**, *7*, e543-e549, doi:10.1016/j.prro.2017.06.011.
161. Dupuy, D.E.; Fernando, H.C.; Hillman, S.; Ng, T.; Tan, A.D.; Sharma, A.; Rilling, W.S.; Hong, K.; Putnam, J.B. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer* **2015**, *121*, 3491-3498, doi:10.1002/cncr.29507.
162. Cassidy, R.J.; Zhang, X.; Switchenko, J.M.; Patel, P.R.; Shelton, J.W.; Tian, S.; Nanda, R.H.; Steuer, C.E.; Pillai, R.N.; Owonikoko, T.K., et al. Health care disparities among octogenarians and nonagenarians with stage III lung cancer. *Cancer* **2018**, *124*, 775-784, doi:10.1002/cncr.31077.

163. Casaluce, F.; Sgambato, A.; Maione, P.; Spagnuolo, A.; Gridelli, C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* **2018**, *10*, S1474-s1481, doi:10.21037/jtd.2018.05.90.
164. Fruh, M.; De Ruyscher, D.; Popat, S.; Crino, L.; Peters, S.; Felip, E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **2013**, *24 Suppl 6*, vi99-105, doi:10.1093/annonc/mdt178.
165. Jett, J.R.; Schild, S.E.; Kesler, K.A.; Kalemkerian, G.P. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2013**, *143*, e400S-e419S, doi:10.1378/chest.12-2363.
166. Corso, C.D.; Rutter, C.E.; Park, H.S.; Lester-Coll, N.H.; Kim, A.W.; Wilson, L.D.; Husain, Z.A.; Lilenbaum, R.C.; Yu, J.B.; Decker, R.H. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **2015**, *33*, 4240-4246, doi:10.1200/jco.2015.62.4270.
167. Janssen-Heijnen, M.L.; Maas, H.A.; Koning, C.C.; van der Bruggen-Bogaarts, B.A.; Groen, H.J.; Wymenga, A.N. Tolerance and benefits of treatment for elderly patients with limited small-cell lung cancer. *J Geriatr Oncol* **2014**, *5*, 71-77, doi:10.1016/j.jgo.2013.07.008.
168. Schild, S.E.; Stella, P.J.; Brooks, B.J.; Mandrekar, S.; Bonner, J.A.; McGinnis, W.L.; Mailliard, J.A.; Krook, J.E.; Deming, R.L.; Adjei, A.A., et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* **2005**, *103*, 2349-2354, doi:10.1002/cncr.21034.
169. Eaton, B.R.; Kim, S.; Marcus, D.M.; Prabhu, R.; Chen, Z.; Ramalingam, S.S.; Curran, W.J., Jr.; Higgins, K.A. Effect of prophylactic cranial irradiation on survival in elderly patients with limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* **2013**, *119*, 3753-3760, doi:10.1002/cncr.28267.
170. Girones, R.; Torregrosa, D.; Gomez-Codina, J.; Maestu, I.; Tenias, J.M.; Rosell, R. Lung cancer chemotherapy decisions in older patients: the role of patient preference and interactions with physicians. *Clin Transl Oncol* **2012**, *14*, 183-189, doi:10.1007/s12094-012-0782-6.
171. Temel, J.S.; Greer, J.A.; Muzikansky, A.; Gallagher, E.R.; Admane, S.; Jackson, V.A.; Dahlin, C.M.; Blinderman, C.D.; Jacobsen, J.; Pirl, W.F., et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **2010**, *363*, 733-742, doi:10.1056/NEJMoa1000678.
172. Serrano, M.; Blasco, M.A. Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2007**, *8*, 715-722, doi:10.1038/nrm2242.
173. Alegre, P.; Avellanal, M.n.; Belinchón, F.; Callejas, P.; De los Riscos, M. *Cáncer y Deporte*; Segovia Martínez, J.C.L.p., Francisco Javier, Ed. Sanitas Hospitales y la Universidad Camilo José Cela 2019.
174. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription*, Ninth ed.; Senior editor, P., Linda S, Associate editors, A., Ross, Riebe, D., Thompson, P., Eds.; Philadelphia, 2013.
175. Li, T.; Wei, S.; Shi, Y.; Pang, S.; Qin, Q.; Yin, J.; Deng, Y.; Chen, Q.; Nie, S.; Liu, L. The dose-response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med* **2016**, *50*, 339-345, doi:10.1136/bjsports-2015-094927.

176. Mishra, S.I.; Scherer, R.W.; Snyder, C.; Geigle, P.; Gotay, C. Are exercise programs effective for improving health-related quality of life among cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* **2014**, *41*, E326-342, doi:10.1188/14.onf.e326-e342.
177. Stout, N.L.; Baima, J.; Swisher, A.K.; Winters-Stone, K.M.; Welsh, J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). *Pm r* **2017**, *9*, S347-s384, doi:10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
178. Cave, J.; Paschalis, A.; Huang, C.Y.; West, M.; Copson, E.; Jack, S.; Grocott, M.P.W. A systematic review of the safety and efficacy of aerobic exercise during cytotoxic chemotherapy treatment. *Support Care Cancer* **2018**, *26*, 3337-3351, doi:10.1007/s00520-018-4295-x.
179. Abu-Omar, K.; Rutten, A.; Burlacu, I.; Schatzlein, V.; Messing, S.; Suhrcke, M. The cost-effectiveness of physical activity interventions: A systematic review of reviews. *Prev Med Rep* **2017**, *8*, 72-78, doi:10.1016/j.pmedr.2017.08.006.
180. Kampshoff, C.S.; van Dongen, J.M.; van Mechelen, W.; Schep, G.; Vreugdenhil, A.; Twisk, J.W.R.; Bosmans, J.E.; Brug, J.; Chinapaw, M.J.M.; Buffart, L.M. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of high versus low-to-moderate intensity resistance and endurance exercise interventions among cancer survivors. *J Cancer Surviv* **2018**, *12*, 417-429, doi:10.1007/s11764-018-0681-0.
181. Buffart, L.M.; Galvao, D.A.; Brug, J.; Chinapaw, M.J.; Newton, R.U. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev* **2014**, *40*, 327-340, doi:10.1016/j.ctrv.2013.06.007.
182. Mishra, S.I.; Scherer, R.W.; Snyder, C.; Geigle, P.; Gotay, C. The effectiveness of exercise interventions for improving health-related quality of life from diagnosis through active cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* **2015**, *42*, E33-53, doi:10.1188/15.onf.e33-e53.
183. Maddocks, M.; Kon, S.S.; Canavan, J.L.; Jones, S.E.; Nolan, C.M.; Labey, A.; Polkey, M.I.; Man, W.D. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax* **2016**, *71*, 988-995, doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208460.
184. Attwell, L.; Vassallo, M. Response to Pulmonary Rehabilitation in Older People with Physical Frailty, Sarcopenia and Chronic Lung Disease. *Geriatrics (Basel)* **2017**, *2*, doi:10.3390/geriatrics2010009.
185. Subramaniam, A.; McCarthy, P.; Elshafi, M.; Bowen, B.; Henry, M. Outcomes of pulmonary rehabilitation for COPD in the elderly: A comparative study. *European Respiratory Journal* **2015**, *46*, PA2216, doi:10.1183/13993003.congress-2015.PA2216.
186. Forbes, C.C.; Swan, F.; Greenley, S.L.; Lind, M.; Johnson, M.J. Physical activity and nutrition interventions for older adults with cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship* **2020**, doi:10.1007/s11764-020-00883-x.
187. Abellán, J.; Sainz, P.; Ortín, E.; Saucedo, P.; Gómez, P.; Leal, M. *Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular* Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.: 2010.
188. Reynolds, J.V.; Preston, S.R.; O'Neill, B.; Baekgaard, L.; Griffin, S.M.; Mariette, C.; Cuffe, S.; Cunningham, M.; Crosby, T.; Parker, I., et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in

- Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* **2017**, *17*, 401, doi:10.1186/s12885-017-3386-2.
189. Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Lucia, A.; Martinez-Velilla, N.; Santos-Lozano, A.; Valenzuela, P.L.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11070944.
 190. Jones, L.W.; Peddle, C.J.; Eves, N.D.; Haykowsky, M.J.; Courneya, K.S.; Mackey, J.R.; Joy, A.A.; Kumar, V.; Winton, T.W.; Reiman, T. Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer* **2007**, *110*, 590-598, doi:10.1002/cncr.22830.
 191. Jones, L.W.; Eves, N.D.; Spasojevic, I.; Wang, F.; Il'iasova, D. Effects of aerobic training on oxidative status in postsurgical non-small cell lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* **2011**, *72*, 45-51, doi:10.1016/j.lungcan.2010.08.002.
 192. Spry, C. *Essentials of Perioperative Nursing*, 3rd ed. ed.; Jones & Bartlett Publishers: 2005.
 193. Lim, E.; Baldwin, D.; Beckles, M.; Duffy, J.; Entwisle, J.; Faivre-Finn, C.; Kerr, K.; Macfie, A.; McGuigan, J.; Padley, S., et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* **2010**, *65 Suppl 3*, iii1-27, doi:10.1136/thx.2010.145938.
 194. Balduyck, B.; Hendriks, J.; Sardari Nia, P.; Lauwers, P.; Van Schil, P. Quality of life after lung cancer surgery: a review. *Minerva Chir* **2009**, *64*, 655-663.
 195. Jones, L.W.; Liang, Y.; Pituskin, E.N.; Battaglini, C.L.; Scott, J.M.; Hornsby, W.E.; Haykowsky, M. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist* **2011**, *16*, 112-120, doi:10.1634/theoncologist.2010-0197.
 196. Johnsen, A.T.; Petersen, M.A.; Pedersen, L.; Groenvold, M. Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. *Palliat Med* **2009**, *23*, 491-501, doi:10.1177/0269216309105400.
 197. Wiskemann, J.; Hummler, S.; Diepold, C.; Keil, M.; Abel, U.; Steindorf, K.; Beckhove, P.; Ulrich, C.M.; Steins, M.; Thomas, M. POSITIVE study: physical exercise program in non-operable lung cancer patients undergoing palliative treatment. *BMC Cancer* **2016**, *16*, 499, doi:10.1186/s12885-016-2561-1.
 198. Salhi, B.; Haenebalcke, C.; Perez-Bogerd, S.; Nguyen, M.D.; Ninane, V.; Malfait, T.L.A.; Vermaelen, K.Y.; Surmont, V.F.; Van Maele, G.; Colman, R., et al. Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: A randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer* **2015**, *89*, 167-174, doi:10.1016/j.lungcan.2015.05.013.
 199. Izquierdo, M. [Multicomponent physical exercise program: Vivifrail]. *Nutr Hosp* **2019**, *36*, 50-56, doi:10.20960/nh.02680.
 200. Henke, C.; Cabri, J.; Fricke, L.; Pankow, W.; Kandilakis, G.; Feyer, P.; Wit, M. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. In *Supportive care in cancer*, 2014; Vol. 22, pp 95-101.
 201. Litterini, A.J.; Fieler, V.K. The change in fatigue, strength, and quality of life following a physical therapist prescribed exercise program for cancer survivors. *Rehabilitation Oncology* **2008**, *26*, 11-17.

202. Michaels, C. The importance of exercise in lung cancer treatment. *Transl Lung Cancer Res* **2016**, *5*, 235-238, doi:10.21037/tlcr.2016.03.02.
203. Mustian, K.M.; Morrow, G.R.; Carroll, J.K.; Figueroa-Moseley, C.D.; Jean-Pierre, P.; Williams, G.C. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* **2007**, *12 Suppl 1*, 52-67, doi:10.1634/theoncologist.12-S1-52.
204. Schmitz, K.H.; Courneya, K.S.; Matthews, C.; Demark-Wahnefried, W.; Galvao, D.A.; Pinto, B.M.; Irwin, M.L.; Wolin, K.Y.; Segal, R.J.; Lucia, A., et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* **2010**, *42*, 1409-1426, doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
205. Hwang, C.L.; Yu, C.J.; Shih, J.Y.; Yang, P.C.; Wu, Y.T. 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, doi:10.1007/s00520-012-1452-5.
206. Chen, H.; Tsai, C.; Wu, Y.; Lin, K.; Lin, C. Randomised controlled trial on the effectiveness of home-based walking exercise on anxiety, depression and cancer-related symptoms in patients with lung cancer. In *British journal of cancer*, 2015; Vol. 112, pp 438-445.
207. Chen, H.; Tsai, C.; Wu, Y.; Lin, K.; Lin, C. Effect of walking on circadian rhythms and sleep quality of patients with lung cancer: a randomised controlled trial. In *British journal of cancer*, 2016; Vol. 115, pp 1304-1312.
208. Oldervoll, L.M.; Loge, J.H.; Lydersen, S.; Paltiel, H.; Asp, M.B.; Nygaard, U.V.; Oredalen, E.; Frantzen, T.L.; Lesteberg, I.; Amundsen, L., et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: A randomized controlled trial. *Oncologist* **2011**, *16*, 1649-1657, doi:10.1634/theoncologist.2011-0133.

Objetivos e hipótesis de la tesis

En esta tesis doctoral, nos propusimos como objetivo general; describir los efectos de un programa de ejercicio físico sobre la capacidad funcional, el estatus cognitivo, el bienestar mental y el cuidado médico, en adultos mayores con CPCNP en fases de prehabilitación, terapia adyuvante y tratamiento paliativo, con el fin de contribuir a futuros estudios e implementarlo en el tratamiento médico habitual.

Estudio 1 (Capítulo II)

Título: Efectos de intervenciones con ejercicio físico preoperatorio en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas: Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados.

Objetivo de la investigación: Evaluar las diferentes modalidades o combinaciones de intervenciones de ejercicio físico preoperatorio, como entrenamiento muscular inspiratorio, entrenamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza/resistencia, y/o entrenamiento multicomponente, sobre los resultados de la capacidad funcional, el bienestar mental y la atención médica en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas después de la cirugía mediante una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados.

Hipótesis: ¿La intervención de un programa de ejercicios físicos antes de la resección pulmonar en adultos mayores con CPCNP, es seguro, factible y presenta beneficios sobre la capacidad funcional, bienestar mental y atención médica?

Estudio 2 (Capítulo III)

Título: Efectos de un programa de ejercicio multicomponente en adultos mayores con cáncer de pulmón de células no pequeñas durante tratamiento adyuvante/ paliativo: Un estudio de intervención.

Objetivo de la investigación: Examinar los efectos de un programa de ejercicio multicomponente estructurado e individualizado de 10 semanas sobre el funcionamiento físico/cognitivo y el bienestar mental en pacientes de edad avanzada con CPCNP bajo terapia adyuvante o tratamiento paliativo.

Hipótesis: ¿La implementación de un programa de ejercicio multicomponente estructurado e individualizado, mejora el funcionamiento físico (capacidad funcional, rendimiento muscular), funcionamiento cognitivo y bienestar mental, en adultos mayores con CPCNP bajo terapia adyuvante o tratamiento paliativo?

Aims and hypothesis of the thesis

In this doctoral thesis, we proposed as a general aim, to describe the effects of a multi-component exercise program on functional capacity, cognitive status, mental wellness and medical care, in older adults with NSCLC in prehabilitation phases, therapy adjuvant and palliative treatment. In order to contribute to future studies and implement it in the usual medical treatment.

Study 1 (Chapter II)

Title: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on preoperative physical exercise interventions in patients with non-small cell lung cancer.

Research aim: To assess the different modalities or combinations of preoperative physical exercise interventions, such as inspiratory muscle training (IMT), aerobic training, strength/resistance training, and/or multicomponent training, on the outcomes of functional capacity, mental wellness, and medical care in patients with NSCLC after surgery through a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Hypothesis: ¿Does the intervention of a physical exercise program before lung resection in older adults with NSCLC, safe, feasible and has benefits on functional capacity, mental wellness and medical care?

Study 2 (Chapter III)

Title: Effects of a multicomponent exercise program in older adults with non-small cell lung cancer during adjuvant/palliative treatment: An intervention study.

Research aim: To examine the effects of a structured and individualized 10-week multicomponent exercise program on physical/cognitive functioning and mental wellness in elderly patients with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment.

Hypothesis: ¿Does the implementation of a structured and individualized multicomponent exercise program improve physical functioning (functional capacity, muscular performance), cognitive functioning and mental wellness, in older adults with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment?

Capítulo II

**Efectos de intervenciones con ejercicio físico preoperatorio
en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas:
Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados
aleatorizados**

**Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized,
Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise
Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer**

Cancers 2019, 11, 944; doi:10.3390/cancers11070944

1. Introduction

Lung cancer (LC) is the leading cause of cancer death in both sexes, and is responsible for more than one-quarter (27%) of all cancer deaths [1]. According to recent data, LC accounted for approximately 13% of new cancer cases and over one-quarter of all cancer-related deaths in the last year [2], with non-small-cell lung cancer (NSCLC) comprising 85% of all LC cases [3]. Treatment options for LC varies depending on the stage, the grade, and functional capacity of the patient; however, for those at the early stage of NSCLC, it normally includes surgery and chemotherapy/chemoradiotherapy (either in combination or in isolation). In advanced stages, treatments such as surgery, chemotherapy, immunotherapy, and radiotherapy can help increase life expectancy [4]. Nevertheless, although adjuvant treatments can also adversely affect the symptoms (severe treatment-related side effects are common [5]) and the physical performance of patients, as reported in other cancer populations [6,7]. In the American Society of Clinical Oncology guidelines [8], systemic therapy is mentioned as a standard treatment, but there is no cure for patients with stage IV NSCLC. Recent technical advances, however, facilitated the delivery of curative-intent radiation doses to some stage IV patients.

Recent years saw a growing interest in non-invasive interventions for cancer patients such as exercise training—either before or after surgery—with the goals of maximizing exercise performance capacity, promoting autonomy, increasing participation in daily living activities, improving health-related quality of life (HRQoL), and decreasing emotional issues. Exercise interventions may also help patients tolerate cancer treatments and can also reduce fatigue levels [9]. Indeed, exercise training during preoperative LC treatment was demonstrated to be safe and feasible. It is associated with significant improvements in walking endurance, peak exercise capacity, and some domains of HRQoL, as well as in the reduction of dyspnoea and fatigue [10,11]. Unfortunately, these studies are modest in sample size and show heterogeneity; therefore, they have limited generalizability across interventions.

The optimal design of preoperative exercise interventions, tailored to NSCLC patients, is yet to be established as there is still a need to define the most relevant exercise prescription. In this study, we conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the different modalities or combinations of preoperative physical exercise interventions, such as inspiratory muscle training (IMT), aerobic training, strength/resistance training, and/or multicomponent training, on the outcomes of functional capacity, mental wellness, and medical care in patients with NSCLC after surgery.

2. Methods

This systematic review is in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [12] and with the Cochrane Back Review Group [13].

2.1. Information Sources and Searches

A systematic review of RCTs published from 1970 to 2018 was carried out to update the existing knowledge on the influence of preoperative physical exercise in patients with NSCLC. A comprehensive computerized search of OVID Embase, Pubmed, Cochrane Library, CINAHL, Scopus, and Web of Science was conducted for human studies in adults older than 18 years. The search terms used included the following:

Search Pubmed (aged[Mesh] OR aged[title] OR aging[Mesh] OR elder*[title] OR elderly OR older*) AND (exercise[Mesh] OR "Exercise therapy"[Mesh] OR Exercise*[title] OR "physical training" OR "physical endurance" OR "exercise training" OR "physical activity" OR "physical fitness" OR "rehabilitation" OR "physical therapy modalities" OR "exercise therapy") AND ("Lung Neoplasms"[Mesh] OR "lung carcinoma" OR "pulmonary carcinoma" [title] OR "lung neoplasm" OR "lung neoplasms" OR "pulmonary neoplasm" OR "pulmonary neoplasms" OR "pulmonary cancer" OR "lung cancer"[title] OR "lung tumor"[title] OR "lung tumour"[title] OR "lung metastases" OR

"Non-Small-Cell Lung" AND "general surgery" OR "pulmonary surgical procedures" OR "thoracic surgical procedures" OR "surgical procedures, operative" OR "surg*" OR "operat*" OR "resection") Sort by: Author Filters: Clinical Trial; Publication date from 1970/01/01 to 2018/02/13; Humans. In addition, reference lists were examined to detect studies that were potentially eligible for inclusion. Studies reported in languages other than English were not explored. Search Strategy are available in Tabla S1 (Supplementary Materials).

2.2. Study Selection

Two researchers (Mikel Izquierdo and Nicolas Martínez-Velilla) independently carried out the search. The major criterium for including a study in the systematic review was an RCT that investigated the effects of different programs of preoperative physical exercise in NSCLC. Studies with patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were also included. After removal of duplicates, two independent reviewers (Robinson Ramírez-Vélez and Ilem D. Rosero) screened all potentially eligible articles using the titles and abstracts. These authors then applied the eligibility criteria, after obtaining the full texts, and generated a final list of included articles through consensus. Studies of specific comorbid conditions associated with participants having a diagnosis of secondary cancer, cardiovascular disease, or other significant medical, psychiatric, or neurological problems were excluded because these results were not believed to be generalizable to the NSCLC population.

2.3. Outcome Assessment

As primary results, we evaluated the effect of a preoperative physical exercise program on functional capacity (6-min walk distance (6MWD) test, in meters) measured as the change between the intervention and control groups, from baseline to follow-up (standardized mean difference (SMD) or relative risk (RR)).

Secondary end-points included change in peak of oxygen consumption (VO_2 peak, mL/kg/min), forced expiratory volume in one second (FEV_1 , L), peak expiratory flow (PEF, L/min), forced vital capacity (FVC, L), diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO, mL/min/mmHg), dyspnoea, and ratings of perceived exertion (RPE; numerical and/or Borg scale), mental wellness HRQoL, physical and emotional function (domains), medical care (postoperative hospitalization, days), and postoperative pulmonary complications (PPCs, among the most frequent were pneumonia and atelectasis).

2.4. Data Extraction and Quality Assessment

Two authors (Robinson Ramírez-Vélez and Ilem D. Rosero) independently extracted data using a data extraction form, including baseline characteristics of the study design, participant characteristics, methods, quality, exercise protocol description (according to the American College of Sports Medicine (ACSM), 2011) [14], and outcomes of interest. For studies not reporting outcomes as a mean difference between baseline and end point measurements, outcomes were calculated using reported baseline and end-point data. Quality of the included studies was evaluated for risk of bias qualitatively using the Physiotherapy Evidence Database (PEDro; www.pedro.org.au) [15]. The items selected for use in the methodological assessment of the included RCTs were as follows: random allocation, concealed allocation, baseline comparability, blind subjects, blind therapists, blind assessors, adequate follow-up, intention-to-treat analysis, between-group comparisons, point estimates, and variability. Each item was classified as "yes" or "no", with a total score of 10. Additionally, each study was evaluated with respect to training intervention (i.e., type of exercise, duration, frequency, and intensity) following the ACSM guidelines for exercise testing and prescription, 2006 [16]. Exercise interventions were considered adequate if all of the aforementioned requirements were met. Each requirement was answered with "yes" or "no" and then a total score was assigned, adding up the individual elements, which resulted in possible scores from 0 to 4.

2.5. Data Syntheses and Statistical Analyses

Individual patient-level data were not available for the studies in this analysis; thus, tabular data were used. The results of the quantitative meta-analysis of the outcomes (6MWD, dyspnoea, fatigue, the results of pulmonary function (FEV₁, VO₂peak, PEF, FVC, DLCO), HRQoL, physical and emotional function, postoperative hospitalization, and PPCs) were summarized using weighted random-effects (RE) models as SMD/RR statistics (with 95% confidence interval (CI)) at last follow-up between the experimental and control groups due to expected heterogeneity. Analyses of each intervention were also stratified by exercise regimen and interest outcomes. Heterogeneity was assessed among studies using the *I*² statistic within each study group and within subgroups. *I*² values of <25% and ≥50% were considered to be minimal and substantial, respectively. Publication bias was assessed with a visual inspection of funnel plots and with the Begg-Mazumdar Kendall's tau and Egger bias tests. All analyses were carried out using R software, version 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

2.6. Role of the Funding Source

This study was funded by the Government of Navarra, Spain (grant no. 183/2018). The funder had no role in the study's design, conduct, or reporting.

2.7. Ethics

An institutional research ethics board review was not required for this review of published literature.

3. Results

3.1. Characteristics of Included Trials and Participants

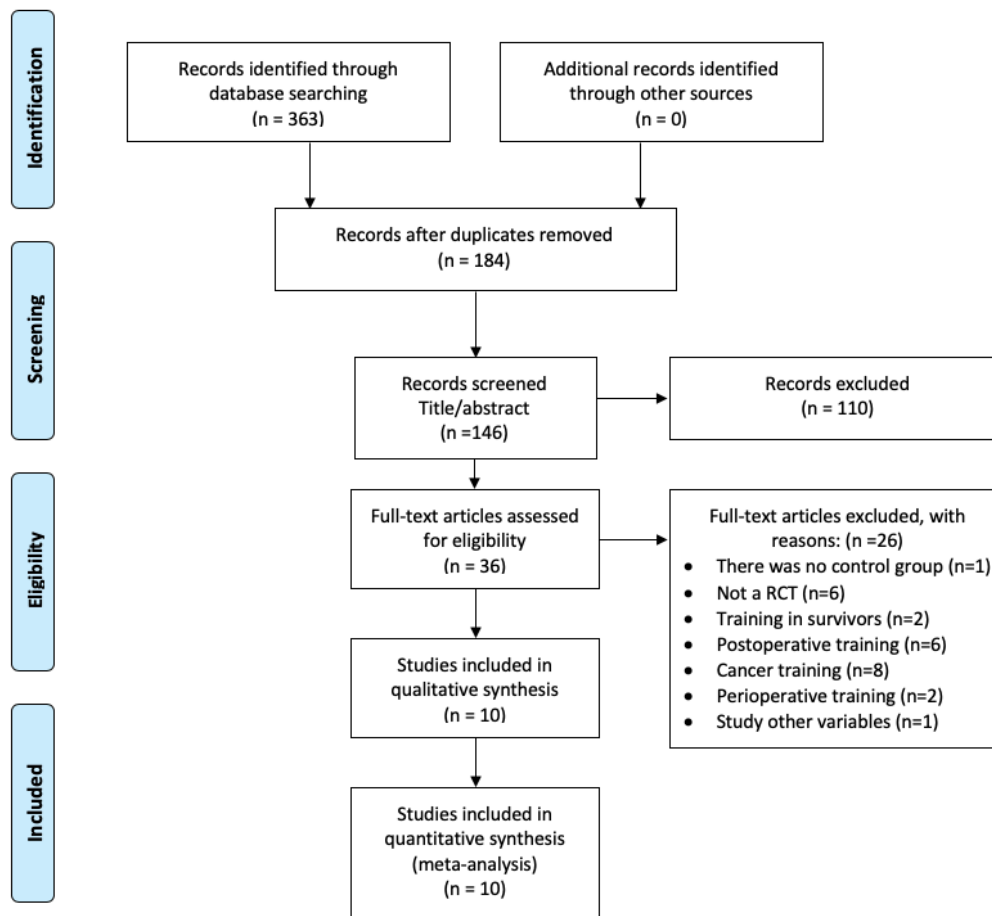
After a comprehensive literature search to identify relevant articles published between 1970 and 2018, 363 titles were initially screened for inclusion, 36 were assessed by full-text review, and 10 were included in the final meta-analysis (Figure 1). The studies included 676 participants (40.5% women), with stage I–IV NCSLC [17]. In addition, nine RCTs [18–26] included patients who were also diagnosed with COPD, and one trial [27] contained patients with a confirmed diagnosis of respiratory disease. All patients underwent surgery. The exercise (EG) and control (CG) groups did not differ with respect to preoperative patient characteristics, lung cancer stages (stage I–II: EG, 92%; CG, 93%; stage III–IV ([19–21]): EG, 8%; CG, 7%), surgical procedures (open surgery: 51%; video-assisted thoracic surgery: 49%), and incidence of respiratory disease (COPD: EG, 54%; CG, 53%). Full details of other characteristics can be found in Table 1.

Table 1. Characteristics of included studies.

Reference, Year	Intervention	Duration/Frequency	N	Setting	Follow-Up Time (Days)	Participants	Outcomes of Interest	Feasibility/AE	Additional Notes	Main Findings
Aerobic exercise training and inspiratory muscle training										
Huang et al., 2017 [18]	Three conditions: 1. (a) IMT-ABT: two to three times daily for 15–20 min/s; -TBT (Voldyne 5000): 20 min at least four times daily; (b) CRT (NuStep): twice daily for 20 min/s; (c) psychological educational guidance (EG) 2. Single IMT (SG) 3. Routine preoperative preparation (CG)	1 week 2 times a day	60	In hospital	No follow-up	90 patients were randomized: age, mean (SD); Control group: <i>n</i> = 30, 63.6 (6.5); Exercise group: <i>n</i> = 30, 63.0 (8.7); Single group: <i>n</i> = 30, 64.1 (5.3)	Hospitalization postoperative days ^a PPCs ^c 6MWD (meters) ^{ab} PEF (L/min) ^{ab} FEV1 (L) ^{cd} FVC (L) ^{cd} Fatigue ^{cd} Dyspnoea ^{cd} DLCO (mL/min/mmHg) ^{cd} HRQoL ^{ab} Physical function ^{cd} Emotional function ^{cd}	The completion rates suggest that compliance with the programs is likely to be high and also supports the feasibility of the EG program	Proportion of subjects who completed the program (97%). Adherence to the prescribed training sessions NR. SG did not show significant differences in outcomes compared with CG	This hospital-based short-term pattern of PPR combining high-intensity IMT with CRT could be a feasible strategy for treating NSCLC patients, especially those with risk factors of PPCs awaiting surgery
Lai et al., 2016 [19]	Two conditions: 1. I. Pharmacotherapy (Bricanyl, Pulmicort, Mucosolvan): 2 times/day; II. Physical rehabilitation: (a) IMT-ABT: (20–30 rep in 15–30 min), -TBT (Voldyne 5000): 2–3 s, 12–20 rep/2 h; (b) -EET-LE (NuStep): 15–20 min/day, -Climbing ladder training (EG): 15–30 min/day 2. Underwent standard preoperative (CG)	1 week Daily	48	In hospital	No follow-up	48 patients were randomized: age, mean (SD); Exercise group: <i>n</i> = 24, 63.13 (6.26); Control group: <i>n</i> = 24, 64.04 (8.94)	Hospitalization postoperative days ^a PEF (L/min) ^b 6MWD (meters) ^b HRQoL ^d Physical function ^d Emotional function ^d Dyspnoea ^d Fatigue ^d PPCs ^c	No AE related to the intervention	Proportion of subjects who completed the program (100%). Adherence to the prescribed training sessions NR	Pre-operative short-term comprehensive pulmonary rehabilitation training can improve pulmonary resistance of patients with mild to moderate COPD, accelerate rapid recovery of patients after surgery, can be used as an important part of the PPR fast
Lai, Huang, et al., 2017 [20]	Two conditions: 1. (a) IMT-ABT: twice per day 15–20 min/s; -TBT (Voldyne 5000): 3 s/day 20 min/s. (b) EET (NuStep): 30 min/day 2. Usual care (CG)	1 week Daily	127	In hospital	No follow-up	60 patients were randomized: age, mean (SD); Exercise group: <i>n</i> = 30, 72.5 ± (3.4); Control group: <i>n</i> = 30, 71.6 ± (1.9)	Hospitalization postoperative days ^a PEF (L/min) ^{ab} FVC (L) ^c FEV1 (L) ^c DLCO (ml/min/mmHg) ^c 6MWD (meters) ^{ab} HRQoL ^c Physical function ^c Emotional function ^c Dyspnoea ^c PPCs ^a	4 patients in the EG suspended the training because they could not endure the highly intensive regimen, 1 perceived a lack of benefit, and 1 suffered from knee pain	Proportion of subjects who completed the program (47%). Adherence to the prescribed training sessions NR	PPR played a positive physical role in improving the PEF and 6MWD in elderly surgical patients with LC while significantly reducing the postoperative length of stay. We, thus, consider the 7-day intensive pattern of PPR to be a feasible rehabilitation strategy for elderly NSCLC patients in China

Lai, Su, et al., 2017 [21]	Two conditions: 1. (a) IMT-TBT (HUDSON RCI 2500): 3 s/day, 20 rep/s; -ABT: twice per day 15–30 min/s. (b) EET (NuStep): 30 min/day 2. Usual care (CG)	1 week Daily	101	In hospital	No follow-up	101 patients were randomized: age, mean (SD); Exercise group: $n = 51, 63.8 \pm (8.2)$; Control group: $n = 50, 64.6 \pm (6.6)$ Range: (50–80 years)	Hospitalization postoperative days ^a PEF (L/min) ^{ab} 6MWD (meters) ^{ab} HRQoL ^{cd} Physical function ^{cd} Emotional function ^{cd} Dyspnoea ^{cd} Fatigue ^{cd} PPCs ^a	No AE related to the intervention	Proportion of subjects who completed the program (94%). Adherence to the prescribed training sessions NR	Fewer PPCs and better postoperative recovery in the EG, which led to shorter postoperative hospital stays, reduced use of medications and medical care, consequently, lower in-hospital expenses
Stefanelli et al., 2013 [26]	Two conditions: 1. (a) IMT: Respiratory exercises on the bench, mattress pad and wall bar. (b) EET: High intensity training of UE (rowing ergometer) and LE (treadmill and the ergometric bicycle), 70% PWC (c) Pharmacotherapy (bronchodilators, inhaled corticosteroids) 2. Usual care (CG)	3 weeks 5 times a week	40	In hospital	60	40 patients were randomized: age, mean (SD); Exercise group: 65.5 (± 7.4) Control group: 64.8 (± 7.3)	FEV1 (L) ^{ab} VO ₂ peak (mL/kg/min) ^{ab} DLCO (ml/min/mmHg) ^{cd} Dyspnoea ^{ab}	NR	Proportion of subjects who completed the program NR. Adherence to the prescribed training sessions NR	It is possible to state that preoperative high-intensity PRP improves the degree of physical performance of patients with COPD and NSCLC undergoing surgical resection compared with similar surgical patients who did not undergo preoperative PRP
Aerobic exercise training, strength training, and IMT										
Benzo et al., 2011 [22]	Two studies: I. NR II. Two conditions: 1. (a) EET (LE/UE) (NuStep): 20 min (b) Strength alternating UE/LE every other day (Thera-band): 2s \times 10–12 rep (c) (IMT) (Threshold IMT or the P-Flex valve) (EG): 15–20 min of daily use. 2. Usual care (CG)	I. 4 weeks II. 1 week 2 times a day	I. 9; II. 19	I. In hospital II. In hospital	No follow-up	I. 9 patients were randomized: EG $n = 5$; CG $n = 4$ II. 17 patients were randomized: age, mean (SD); Exercise group: $n = 9, 70.2 (8.61)$; Control group: $n = 8, 72.0 (6.69)$	II. Hospitalization postoperative days ^c PPCs ^a	I. Non-feasibility of 4 weeks of PPR. No AE related to the intervention	II. Proportion of subjects who completed the program (89%). Adherence to the prescribed training sessions NR	I. PPR is appropriate and recommended by experts. II. The development of a short and feasible PPR protocol was the natural consequence of the failure of the longer one. The 10-session protocol showed a high likelihood of decreasing hospital length of stay, a very meaningful outcome that is a crude estimation of postoperative morbidity and costs
Sebio García et al., 2017 [27]	Two conditions: 1. (a) EET moderate (cycle ergometer-Monark): -30 min interval training -5 min warm-up (30% PWC) -1 min (80% PWC) -4 min (active rest 50% PWC). -4 min cool down (30% PWC) (b) CRT: - elastic bands (Thera-Band [®]) body-weight exercises: six different exercises: 15 rep \times 3 s, 45 s micropause (increased to 4 s if tolerated) (c) IMT (Coach 2 Incentive Spirometer [®]). - TBT: 2 s/day 30 sustained inspirations (80% MVC) end inspiratory hold (2–3 s). 6 cycles	Median of 16 sessions 3–5 times a week	40	In hospital	55	22 patients were randomized: age, mean (SD); Exercise group: $n = 10, 70.9 \pm (6.1)$; Control group: $n = 12, 69.4 \pm (9.4)$	Hospitalization postoperative days ^c PPCs ^c 6MWD (meters) ^{cd} Physical Component ^{ad} Physical functioning ^d Emotional function ^d	No AE related to the intervention.	Proportion of subjects who completed the program (55%). Adherence to the prescribed training sessions NR	Although no significant differences between groups were observed at three weeks in any of the variables analyzed, three months postoperatively, there were statistically significant differences in the mean change for the exercise capacity, the physical component summary, and the upper and lower muscle strength assessment leading to two opposite trends in patients' recovery

Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) flow diagram showing the number of studies identified and selected for inclusion in the systematic scoping review



3.2. Intervention Description

Concerning the exercise regimens for patients undergoing lung resection, supervised training was provided in specialized centers and lasted between one and four weeks, approximately. The intervention lasted one week in five studies [18–22], 2–4 weeks in four studies [23–26], and one study [27] did not specify the duration of the intervention but it lasted approximately four weeks (median 16 sessions). The duration of training sessions ranged between 20 and 60 min per session. Two studies performed two sessions per day [18,22], and the remaining studies performed three to seven sessions per week [19–21,23–27]. All studies included aerobic training (e.g., any type of endurance activity that increases the heart rate for a prolonged period (≥ 5 min) of time at 60–80% peak work capacity). Also, nine studies combined aerobic training with other training modalities: five studies [18–21,26] with inspiratory muscle training (IMT; abdominal and thoracic breathing exercises), two studies [22,27] with strength training and IMT, one study [24] with strength training, and one study [25] combined multicomponent training (aerobic training, strength training, and flexibility training including upper and lower limb stretching exercises) and IMT. Finally, we found one study [23] that included only aerobic training (Table 1). Exclusion criteria and the list of excluded articles are available in Table S2 (Supplementary Materials).

Regarding the practical applications and training prescription, we found five studies [18–22] in which exercise intensity was not reported, and one study [25] that did not report the duration of the exercise. Finally, four studies [23,24,26,27] were considered to have an adequate training intervention

and a score of 4/4 (Table 2). All of the studies had a usual care group for comparison. In addition, one study [18] was three-armed and also compared the results with an IMT-only group.

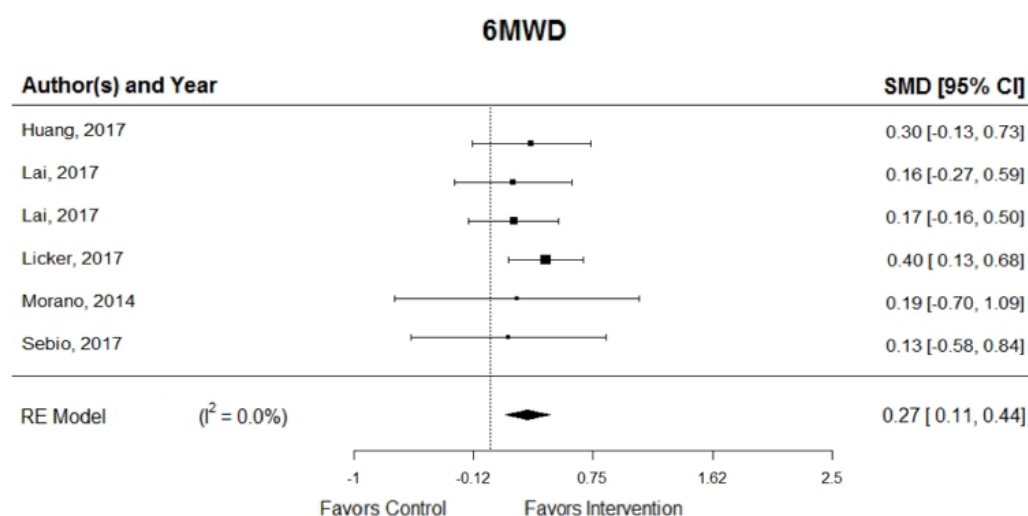
Table 2. Analysis of preoperative exercise training interventions.

Reference, Year	Type of Exercise	Duration	Frequency	Intensity	Total Score
Benzo et al., 2011 [22]	Yes	Yes	Yes	No	3/4
Huang et al., 2017 [18]	Yes	Yes	Yes	No	3/4
Karenovics et al., 2017 [23]	Yes	Yes	Yes	Yes	4/4
Lai et al., 2016 [19]	Yes	Yes	Yes	No	3/4
Lai, Huang, et al., 2017 [20]	Yes	Yes	Yes	No	3/4
Lai, Su, et al., 2017 [21]	Yes	Yes	Yes	No	3/4
Licker et al., 2017 [24]	Yes	Yes	Yes	Yes	4/4
Morano et al., 2014 [25]	Yes	No	Yes	Yes	3/4
Sebio García et al., 2017 [27]	Yes	Yes	Yes	Yes	4/4
Stefanelli et al., 2013 [26]	Yes	Yes	Yes	Yes	4/4

3.3. Primary Outcome: Functional Capacity

In pooled analyses, the exercise intervention was associated with a significant improvement in 6MWD (SMD = 0.27; 95% CI, 0.11 to 0.44) [18,20,21,24,25,27] and one study showed a statistically significant effect (with the lower bound of the 95% CI > 0) [24]. In addition, homogeneity was substantial among the six RCTs for exercise intervention ($I^2 = 0.0\%$) (Figure 2). The symmetry of the funnel plot and a non-significant p -value in the Egger's test together suggest that there was no significant publication bias ($p = 0.970$).

Figure 2. Pooled changes in functional capacity, six-minute walk distance (6MWD) by group



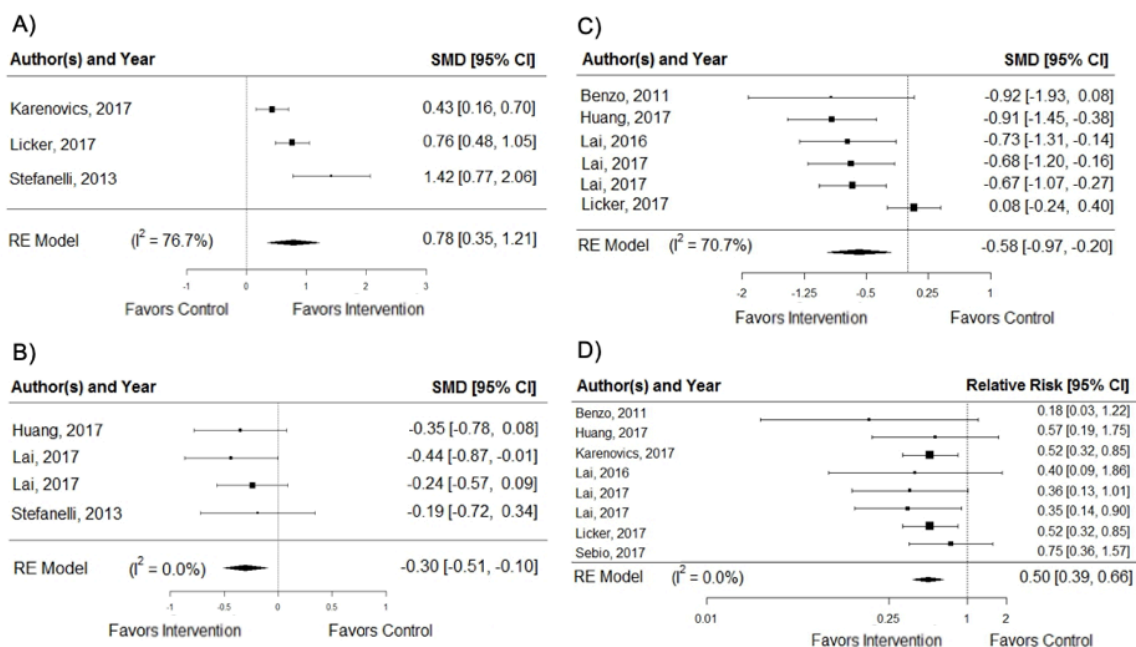
SMD = standardized mean difference; I^2 = heterogeneity; RE = random-effects models.

3.4. Secondary Outcomes

Preoperative exercise interventions resulted in a significant treatment change in VO_2 peak (SMD = 0.78; 95% CI, 0.35 to 1.21; $I^2 = 76.7\%$), dyspnoea (SMD = -0.30; 95% CI, -0.51 to -0.10; $I^2 = 0.0\%$), postoperative hospitalization (SMD = -0.58; 95% CI, -0.97 to -0.20; $I^2 = 70.7\%$), and PPCs (RR = 0.50; 95% CI, 0.39 to 0.66; $I^2 = 0.0\%$), as shown in Figure 3. For the analysis of PPCs, two RCTs [18,20] used the complication classification system Clavien–Dindo, grade II to grade V, one RCT [27] used the Melbourne group scale, one trial [23] did not specify the classification, and the remaining studies [19,21,22,24] used their own parameters with the main pulmonary complications being pneumonia

and atelectasis. The Egger test showed that there was no significant publication bias (VO_{2peak} , $p = 0.828$; dyspnoea, $p = 0.235$; and PPCs, $p = 0.928$), except in length of stay ($p = 0.008$). There were no significant treatment effects or signs of publication bias on other secondary outcomes. Pooled changes in secondary outcomes are available in Figure S1 and Figure S2 (Supplementary Materials).

Figure 3. Pooled changes in secondary outcomes



(A) peak of oxygen consumption (VO_{2peak}); (B) dyspnoea; (C) postoperative hospitalization (length of stay), and (D) postoperative pulmonary complications (PPCs). SMD = standardized mean difference; I^2 = heterogeneity; RE = random-effects models.

3.5. Quality Assessment

The quality of the included studies is shown in Table 3. Three studies did not specify eligibility criteria (30%) [21,24,26]. All of the studies presented an adequate random allocation. Six studies (60%) [18,21,23–25,27] reported allocation concealment. All the studies had groups similar at baseline, and they did not blind participants and therapists; however, six studies (60%) [18,20,21,23,24,27] reported assessor blinding. Three studies (30%) did not show adequate follow-up [19,26,27]. Five studies performed intention-to-treat analysis (50%) [18,20,23–25]. Finally, all the studies performed between-group comparisons, and showed point estimates and variability.

Table 3. Quality of the studies included in the meta-analysis (Physiotherapy Evidence Database, PEDro scale).

Study	Eligibility Criteria Specified *	Random Allocation	Concealed Allocation	Groups Similar at Baseline	Participant Blinding	Therapist Blinding	Assessor Blinding	Adequate Follow-Up	Intention-to-Treat Analysis	Between-Group Comparison	Point Estimates and Variability	Total Score
Benzo et al., 2011 [22]	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	6/10
Huang et al., 2017 [18]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8/10
Karenovics et al., 2017 [23]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8/10
Lai et al., 2016 [19]	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes	4/10
Lai, Huang, et al., 2017 [20]	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	7/10
Lai, Su, et al., 2017 [21]	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	7/10
Licker et al., 2017 [24]	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	8/10
Morano et al., 2014 [25]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	7/10
Sebio García et al., 2017 [27]	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	6/10
Stefanelli et al., 2013 [26]	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes	4/10

* Eligibility criteria item does not contribute to total score.

3.6. Effect According to the Type of Intervention

3.6.1. Combined Aerobic Exercise Training and IMT versus Usual Care

We found five RCTs [18–21,26] that combined aerobic training and IMT, and all analyzed their effects on dyspnea, but only one study (20%) [26] revealed significant differences between groups and time. In four of these studies (80%) [18–21], significant differences were found in the following outcomes: postoperative hospitalization, 6MWD, and PEF; in two of these studies [20,21], significant differences were found in PPCs, and only study [18] found significant differences in HRQoL. No significant differences were found in physical and emotional function in any of the trials. The remaining study (20%) [26] did not include these variables in the outcomes; however, significant differences in VO_2 peak and FEV_1 were found.

3.6.2. Combined Aerobic Exercise Training, Strength Training, and IMT versus Usual Care

Two RCTs were analyzed in this group [22,27], and both analyzed the effects on postoperative hospitalization, but no significant differences were found between groups. Only one study [22] reported significant differences in PPCs between groups. One study [27] showed significant differences in VO_2 peak and strength between groups and time from the first to the last evaluation, but did not find significant differences in 6MWD or physical function in HRQoL. Similar results were found by [25] using a multicomponent training regimen. This study showed significant differences in strength exercises and endurance testing in the period from the first to the last evaluation within the intervention group, as well as between groups. However, data did not show significant differences in 6MWD and HRQoL.

3.6.3. Combined Aerobic Exercise Training and Strength Training versus Usual Care

One study [24] combined aerobic training + strength training and found significant differences between groups for 6MWD and VO_2 peak, as well as significant differences in the experimental group from baseline to post-intervention. In addition, significant differences were found between groups for the length of stay in the post-anesthesia care unit compared. However, no significant differences were found in the postoperative length in hospital or in PPCs.

3.6.4. Aerobic Exercise Training versus Usual Care

Only one trial [23] reported significant changes for VO_2 peak and PPCs after aerobic exercise training.

3.7. Effect According to the Duration and Frequency of the Intervention

3.7.1. MWD

Change in 6MWD over the preoperative period was analyzed in six out of the 10 studies of the meta-analysis (60%) [18,20,21,24,25,27]. This variable showed significant results in four of these studies (67%). In three of them, the preoperative program was performed for one week, including two [18] or one sessions per day [20,21]. In the other study, the participants performed 2–3 sessions per week during 3–4 weeks [24]. Two out of the six studies (33%) did not show significant results [25,27]. Both studies performed an intervention of 3–5 sessions per week, one of them during for weeks [25] and the other did not specify the length of the intervention [27].

3.7.2. VO_2 peak

This variable was analyzed in three out of 10 studies (30%) [23,24,26], showing significant results in all of them. In all of these interventions, the exercise program was carried out during a period of 2–4 weeks, performing 2–3 [23,24] or five sessions per week [26].

3.7.3. Dyspnoea

This variable was analyzed in four studies (40%) [18,20,21,26], from which only one that lasted three weeks (five sessions per week) showed significant results [26]. The other three studies, which lasted one week, did not show significant results.

3.7.4. Postoperative Hospitalization

This variable was analyzed in six studies (60%) [18–22,24]. Four of them (67%) showed significant results. They were all performed during one week, conducting one [19–21] or two sessions [18] per day. The other two studies (33%) did not show significant results. One of them performed a one-week intervention with two sessions per day [22], and the other one [24] consisted of 2–3 sessions per week during a period of 3–4 weeks.

3.7.5. PPCs

This variable was the most widely analyzed (eight of 10 studies, 80%) [18–24,27]. Five of these studies (63%) showed significant results. Three out of these five studies performed the preoperative program for a week, once [20,21] or twice [22] a day, whereas the other two studies [23,24] performed the preoperative program 2–3 times a week during 2–4 weeks. Three out of the eight studies (37%), however, did not show significant results. Two of them lasted one week and included one [19] or two sessions [18] per day. The other study [27], which did not specify the duration (16 sessions), was performed 3–5 times per week.

4. Discussion

This systematic review aimed at determining the most effective preoperative physical exercise-based interventions (i.e., aerobic training, strength/resistance training, IMT, and/or multicomponent training) for patients treated surgically for NSCLC on outcomes of functional capacity, mental wellness, and medical care. According to the results of our systematic review, the literature in this field is lacking a sufficient number of RCTs. The pooled analyses suggest a significant beneficial effect on 6MWD, VO_2 peak, dyspnoea, postoperative hospitalization, and PPCs outcomes. Nevertheless, the findings of our study should be analyzed with caution because of the questionable methodological quality of the included studies. For instance, four studies did not describe how allocation was concealed, and, in four studies, assessors were not blinded. Furthermore, the intention-to-treat analysis was not reported/performed in five studies, which is likely to have affected the results. We also found the studies quite heterogeneous in terms of prescribed intervention, which makes it challenging to draw definitive conclusions according to the type of training.

Several studies confirmed that physical exercise is an effective treatment to improve exercise tolerance, reduce dyspnea, and improve quality of life in patients with cancer [10,22,26,28,29]. In a recent meta-analysis, Treanor and colleagues compared preoperative exercise with usual care in patients with cancer, reporting several benefits for LC patients in terms of pulmonary function, functional ability, health service utilization, and experience of treatment-related complications, even for patients with comorbidities [30]. In particular, the combination of aerobic exercise and IMT has a long history of research, especially in patients with poor lung function [31–33]. Indeed, there appears to be a potentially significant advantage in implementing preoperative exercise regimens rather than usual rehabilitation interventions for cancer patients [30].

Despite the heterogeneity between the studies analyzed here with respect to the intervention, we observed that all studies included aerobic exercise, which is considered the best way to improve VO_2 peak in healthy subjects [34], and it was also successfully prescribed to individuals with several chronic diseases [35–37]. We found beneficial effects on functional capacity and improvements in VO_2 peak after training. The 6MWD was one of the most common measures among the studies examined (6/10; 60%), and one of these six studies [24] reported an

increase of more than 42 m, which was recently established as the upper limit of the minimally important difference in individuals with LC [38]. Another three studies [18,20,21] showed an increase in the distance walked, albeit not reaching this limit, and two studies [25,27] showed a decrease in distance in relation to the initial evaluation; however, the results were better when compared with the control group.

VO₂peak is the gold standard for evaluating cardiorespiratory fitness in healthy subjects [39,40], and is a strong and reliable predictor of postoperative mortality and morbidity, HRQoL, and long-term survival in NSCLC [39,41–45]. However, only three of the 10 studies (30%) [23,24,26] included this variable in their analysis, and an improvement after training was found in all of them.

Preoperative exercise was found to be effective in reducing postoperative complications and length of hospital stay in patients undergoing LC surgery, which is in agreement with a recent review [46]. According to [48], a reduction in the duration of hospital stay after exercise training may be associated with increased exercise capacity, muscle strength, and pulmonary function, and reduced fatigue. Therefore, physical exercise should be considered as a standard of preoperative care. These findings may impact the cost of medical care, which would be beneficial both for patients and for public healthcare systems in general, since postoperative morbidity is regarded as the main cause for increased overall hospital costs and long-term impairment [27].

PPCs were also shown to have an impact on cancer-related survival [47], increasing the risk of mortality irrespective of the stage of the disease [29]. In this meta-analysis, a significant reduction in PPCs was observed in the eight studies that analyzed this variable [18–24,27]. Regarding PPCs, only one of six studies [24] analyzing this variable reported a longer hospital stay in the exercise group in relation to the control group. Regarding dyspnoea, our findings are in line with previous research reporting that exercise training improves dyspnoea in postoperative patients [10,48], in particular when aerobic training is part of a preoperative pulmonary rehabilitation program in patients with a variety of chronic respiratory diseases [49–52]. A reduction in the perception of dyspnoea was found in four studies [18,20,21,26] that analyzed this variable.

5. Limitations of the Review

The main limitation of this meta-analysis was the heterogeneity of the included trials. Chief amongst these was the variation in the methodological aspects between the RCTs, which introduced a moderate risk of bias; for example, some trials did not blind the research subjects, the intervention, and/or the outcome assessors. Other limitations included the rather broad range of intervention times between studies (approximately 1–4 weeks), the insufficient sample sizes in some studies, which implies a potential risk of overestimating positive results, and the lack of information in some studies about the prescription of the exercise (i.e., type, intensity, frequency, duration of training), which makes it difficult to interpret the results and especially the different variables analyzed in the studies. In this line, the main target cancer population for preoperative physical exercise interventions regimens is also yet to be established. However, supervised exercise interventions may be particularly beneficial for cancer patients who experienced muscle loss as a key component of cachexia or neoadjuvant therapy.

6. Conclusions and Future Recommendations

In the 10 RCTs analyzed, significant positive results were found in functional capacity (6MWD, VO₂peak, dyspnoea) and medical care (preoperative hospitalization and PPCs). Regarding mental wellness, there were improvements and a tendency toward the intervention group demonstrating better outcomes, but the results were not statistically significant. Overall, we found that the implementation of a program of preoperative physical exercise in patients with NSCLC produces benefits and positive effects in the three domains. Nevertheless, it was difficult to draw robust conclusions on the best type of preoperative physical exercise for patients

awaiting thoracic surgery. Studies with a duration as short as one week displayed a significant improvement in 6MWD, as well as a high probability of decreasing the length of postoperative hospitalization stay, which may involve a relevant decrease of morbidity and postoperative costs. However, in these particular conditions, a longer program (2–4 weeks) might be required in order to observe significant differences in VO₂peak and dyspnoea.

Standardization of the methodological aspects of future RCTs is recommended to clarify the potential benefits of preoperative physical training in patients with NSCLC. Future studies should clearly describe the content of the exercise intervention, as well as the adherence rates to these interventions, and they should also report potential adverse events associated with the exercise sessions [53]. Further trials of higher quality and ideally involving several centers are required to confirm the effectiveness of training with preoperative exercises in patients with NSCLC.

References

1. Ridge, C.A.; McErlean, A.M.; Ginsberg, M.S. Epidemiology of lung cancer. *Semin. Interv. Radiol.* **2013**, *30*, 93–98, doi:10.1055/s-0033-1342949.
2. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* **2016**, *66*, 7–30, doi:10.3322/caac.21332.
3. Sommer, M.; Trier, K.; Vibe-Petersen, J.; Missel, M.; Christensen, M.; Larsen, K.; Langer, S.; Hendriksen, C.; Clementsen, P.; Pedersen, J.; et al. Perioperative rehabilitation in operation for lung cancer (PROLUCA) rationale and design. *BMC Cancer* **2014**, *14*, 404.
4. National Institute for Health and Care Excellence, N. Lung Cancer: Diagnosis and management. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121> (accessed on: 14/03/2019)
5. Nurgali, K.; Jagoe, R.T.; Abalo, R. Editorial: Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Front. Pharm.* **2018**, *9*, 245, doi:10.3389/fphar.2018.00245.
6. Jack, S.; West, M.A.; Raw, D.; Marwood, S.; Ambler, G.; Cope, T.M.; Shrotri, M.; Sturgess, R.P.; Calverley, P.M.; Ottensmeier, C.H.; et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2014**, *40*, 1313–1320, doi:10.1016/j.ejso.2014.03.010.
7. Messaggi-Sartor, M.; Marco, E.; Martinez-Tellez, E.; Rodriguez-Fuster, A.; Palomares, C.; Chiarella, S.; Muniesa, J.M.; Orozco-Levi, M.; Barreiro, E.; Guell, M.R. 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, doi:10.23736/s1973-9087.18.05156-0.
8. Hanna, N.; Johnson, D.; Temin, S.; Baker, S., Jr.; Brahmer, J.; Ellis, P.M.; Giaccone, G.; Hesketh, P.J.; Jaiyesimi, I.; Leighl, N.B.; et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 3484–3515, doi:10.1200/jco.2017.74.6065.
9. Kuehr, L.; Wiskemann, J.; Abel, U.; Ulrich, C.M.; Hummler, S.; Thomas, M. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med. Sci. Sports. Exerc.* **2014**, *46*, 656–663, doi:10.1249/mss.0000000000000158.
10. Crandall, K.; Maguire, R.; Campbell, A.; Kearney, N. Exercise intervention for patients surgically treated for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A systematic review. *Surg. Oncol.* **2014**, *23*, 17–30, doi:10.1016/j.suronc.2014.01.001.
11. Granger, C.L.; McDonald, C.F.; Berney, S.; Chao, C.; Denehy, L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A systematic review. *Lung Cancer* **2011**, *72*, 139–153, doi:10.1016/j.lungcan.2011.01.006.
12. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gotzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **2009**, *62*, e1000100, doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.

13. Furlan, A.D.; Pennick, V.; Bombardier, C.; van Tulder, M. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane back review group. *Spine* **2009**, *34*, 1929–1941, doi:10.1097/BRS.0b013e3181b1c99f.
14. Garber, C.E.; Blissmer, B.; Deschenes, M.R.; Franklin, B.A.; Lamonte, M.J.; Lee, I.M.; Nieman, D.C.; Swain, D.P. American college of sports medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2011**, *43*, 1334–1359, doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf.
15. Sherrington, C.; Herbert, R.D.; Maher, C.G.; Moseley, A.M. PEDro. A database of randomized trials and systematic reviews in physiotherapy. *Man. Therap.* **2000**, *5*, 223–226, doi:10.1054/math.2000.0372.
16. ACSM's, A.C.o.S.M. *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 7th ed.; P.L.L.W.W.: Philadelphia, PA, USA, 2006; pp. 455.
17. Edge, S.B.; Compton, C.C. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* **2010**, *17*, 1471–1474, doi:10.1245/s10434-010-0985-4.
18. Huang, J.; Lai, Y.; Zhou, X.; Li, S.; Su, J.; Yang, M.; Che, G. Short-term high-intensity rehabilitation in radically treated lung cancer: A three-armed randomized controlled trial. *J. Thorac. Dis.* **2017**, *9*, 1919–1929, doi:10.21037/jtd.2017.06.15.
19. Lai, Y.; Su, J.; Yang, M.; Zhou, K.; Che, G. Impact and effect of preoperative short-term pulmonary rehabilitation training on lung cancer patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* **2016**, *19*, 746–753, doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.11.05.
20. Lai, Y.; Huang, J.; Yang, M.; Su, J.; Liu, J.; Che, G. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: A randomized controlled trial. *J. Surg. Res.* **2017**, *209*, 30–36, doi:10.1016/j.jss.2016.09.033.
21. Lai, Y.; Su, J.; Qiu, P.; Wang, M.; Zhou, K.; Tang, Y.; Che, G. Systematic short-term pulmonary rehabilitation before lung cancer lobectomy: A randomized trial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2017**, *25*, 476–483, doi:10.1093/icvts/ivx141.
22. Benzo, R.; Wigle, D.; Novotny, P.; Wetzstein, M.; Nichols, F.; Shen, R.K.; Cassivi, S.; Deschamps, C. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: Results from two randomized studies. *Lung Cancer* **2011**, *74*, 441–445, doi:10.1016/j.lungcan.2011.05.011.
23. Karenovics, W.; Licker, M.; Ellenberger, C.; Christodoulou, M.; Diaper, J.; Bhatia, C.; Robert, J.; Bridevaux, P.O.; Triponez, F. Short-term preoperative exercise therapy does not improve long-term outcome after lung cancer surgery: A randomized controlled study. *Eur. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2017**, *52*, 47–54, doi:10.1093/ejcts/ezx030.
24. Licker, M.; Karenovics, W.; Diaper, J.; Frésard, I.; Triponez, F.; Ellenberger, C.; Schorer, R.; Kayser, B.; Bridevaux, P.O. Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: A randomized controlled trial. *J. Thorac. Oncol.* **2017**, *12*, 323–333, doi:10.1016/j.jtho.2016.09.125.
25. Morano, M.; Mesquita, R.; Silva, G.; Araujo, A.; Pinto, J.; Neto, A.; Viana, C.; Moraes, F.M.; Pereira, E. Comparison of the effects of pulmonary rehabilitation with chest physical therapy on the levels of fibrinogen and albumin in patients with lung cancer awaiting lung resection: A randomized clinical trial. *BMC Pulm. Med.* **2014**, *14*, 121.
26. Stefanelli, F.; Meoli, I.; Cobuccio, R.; Curcio, C.; Amore, D.; Casazza, D.; Tracey, M.; Rocco, G. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur. J. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2013**, *44*, e260–e265, doi:10.1093/ejcts/ezt375.
27. Sebio García, R.; Yáñez-Brage, M.I.; Giménez Moolhuyzen, E.; Salorio Riobo, M.; Lista Paz, A.; Borro Mate, J.M. Preoperative exercise training prevents functional decline after lung resection surgery: A randomized, single-blind controlled trial. *Clin. Rehabil.* **2017**, *31*, 1057–1067, doi:10.1177/0269215516684179.
28. Yamana, I.; Takeno, S.; Hashimoto, T.; Maki, K.; Shibata, R.; Shiwaku, H.; Shimaoka, H.; Shiota, E.; Yamashita, Y. Randomized controlled study to evaluate the efficacy of a preoperative respiratory

- rehabilitation program to prevent postoperative pulmonary complications after esophagectomy. *Dig. Surg.* **2015**, *32*, 331–337, doi:10.1159/000434758.
29. Sebio Garcia, R.; Yanez Brage, M.I.; Gimenez Moolhuizen, E.; Granger, C.L.; Denehy, L. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2016**, *23*, 486–497, doi:10.1093/icvts/ivw152.
 30. Treanor, C.; Kyaw, T.; Donnelly, M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. *J. Cancer Surviv.* **2018**, *12*, 64–73, doi:10.1007/s11764-017-0645-9.
 31. Weiner, P.; Weiner, M. Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* **2006**, *73*, 151–156, doi:10.1159/000088095.
 32. Rivas-Perez, H.; Nana-Sinkam, P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: A review. *Respir. Med.* **2015**, *109*, 437–442, doi:10.1016/j.rmed.2015.01.001.
 33. Gosselink, R.; De Vos, J.; van den Heuvel, S.P.; Segers, J.; Decramer, M.; Kwakkel, G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: What is the evidence? *Eur. Respir. J.* **2011**, *37*, 416–425, doi:10.1183/09031936.00031810.
 34. Jones, L.W. Physical activity and lung cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res.* **2011**, *186*, 255–274, doi:10.1007/978-3-642-04231-7_11.
 35. Gimenez, M.; Servera, E.; Vergara, P.; Bach, J.R.; Polu, J.M. Endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A comparison of high versus moderate intensity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2000**, *81*, 102–109.
 36. Corhay, J.L.; Nguyen, D.; Duysinx, B.; Graas, C.; Pirnay, F.; Bury, T.; Louis, R. Should we exclude elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease from a long-time ambulatory pulmonary rehabilitation programme? *J. Rehabil. Med.* **2012**, *44*, 466–472, doi:10.2340/16501977-0973.
 37. Lan, C.C.; Chu, W.H.; Yang, M.C.; Lee, C.H.; Wu, Y.K.; Wu, C.P. Benefits of pulmonary rehabilitation in patients with COPD and normal exercise capacity. *Respir. Care* **2013**, *58*, 1482–1488, doi:10.4187/respcare.02051.
 38. Granger, C.L.; Holland, A.E.; Gordon, I.R.; Denehy, L. Minimal important difference of the 6-min walk distance in lung cancer. *Chron. Respir. Dis.* **2015**, *12*, 146–154, doi:10.1177/1479972315575715.
 39. Jones, L.W.; Watson, D.; Herndon, J.E., 2nd; Eves, N.D.; Haithcock, B.E.; Loewen, G.; Kohman, L. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* **2010**, *116*, 4825–4832, doi:10.1002/cncr.25396.
 40. Singh, F.; Newton, R.U.; Galvao, D.A.; Spry, N.; Baker, M.K. A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. *Surg. Oncol.* **2013**, *22*, 92–104, doi:10.1016/j.suronc.2013.01.004.
 41. Loewen, G.M.; Watson, D.; Kohman, L.; Herndon, J.E., 2nd; Shennib, H.; Kernstine, K.; Olak, J.; Mador, M.J.; Harpole, D.; Sugarbaker, D.; et al. Preoperative exercise Vo₂ measurement for lung resection candidates: Results of cancer and leukemia group B protocol 9238. *J. Thorac. Oncol.* **2007**, *2*, 619–625, doi:10.1097/JTO.0b013e318074bba7.
 42. Benzo, R.; Kelley, G.A.; Recchi, L.; Hofman, A.; Sciruba, F. Complications of lung resection and exercise capacity: A meta-analysis. *Respir. Med.* **2007**, *101*, 1790–1797, doi:10.1016/j.rmed.2007.02.012.
 43. Bobbio, A.; Chetta, A.; Ampollini, L.; Primomo, G.L.; Internullo, E.; Carbognani, P.; Rusca, M.; Olivieri, D. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiovasc. Thorac Surg.* **2008**, *33*, 95–98, doi:10.1016/j.ejcts.2007.10.003.
 44. Brunelli, A.; Pompili, C.; Salati, M.; Refai, M.; Berardi, R.; Mazzanti, P.; Tiberi, M. Preoperative maximum oxygen consumption is associated with prognosis after pulmonary resection in stage I non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **2014**, *98*, 238–242, doi:10.1016/j.athoracsur.2014.04.029.
 45. Bolliger, C.T.; Jordan, P.; Soler, M.; Stulz, P.; Tamm, M.; Wyser, C.; Gonon, M.; Perruchoud, A.P. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur. Respir. J.* **1996**, *9*, 415–421.
 46. Steffens, D.; Beckenkamp, P.R.; Hancock, M.; Solomon, M.; Young, J. Preoperative exercise halves the postoperative 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. *Br. J. Sports Med.* **2018**, *52*, 344, doi:10.1136/bjsports-2017-098032.

47. Rueth, N.M.; Parsons, H.M.; Habermann, E.B.; Groth, S.S.; Virnig, B.A.; Tuttle, T.M.; Andrade, R.S.; Maddaus, M.A.; D’Cunha, J. The long-term impact of surgical complications after resection of stage I nonsmall cell lung cancer: A population-based survival analysis. *Ann. Surg.* **2011**, *254*, 368–374, doi:10.1097/SLA.0b013e31822150fe.
48. Ni, H.J.; Pudasaini, B.; Yuan, X.T.; Li, H.F.; Shi, L.; Yuan, P. Exercise training for patients pre- and postsurgically treated for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Integr. Cancer* **2017**, *16*, 63–73, doi:10.1177/1534735416645180.
49. Celli, B.R. Pulmonary rehabilitation. *Isr. Med. Assoc. J.* **2003**, *5*, 443–448.
50. Rochester, C.L. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respir. Care* **2008**, *53*, 1196–1202.
51. Holland, A.E.; Wadell, K.; Spruit, M.A. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur Respir Rev.* **2013**, *22*, 577–586, doi:10.1183/09059180.00005613.
52. Spruit, M.A.; Singh, S.J.; Garvey, C.; ZuWallack, R.; Nici, L.; Rochester, C.; Hill, K.; Holland, A.E.; Lareau, S.C.; Man, W.D.; et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *188*, e13–64, doi:10.1164/rccm.201309-1634ST.
53. Meneses-Echávez, J.F.; González-Jiménez, E.; Correa-Bautista, J.E.; Schmidt-Río, J.; Ramírez-Vélez, R. Effectiveness of physical exercise on fatigue in cancer patients during active treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cad. Saúde. Pública.* 2015, *31*, 667–681, doi:http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00114414.

Capítulo III

Efectos de un programa de ejercicio multicomponente en adultos mayores con cáncer de pulmón de células no pequeñas durante tratamiento adyuvante/ paliativo: Un estudio de intervención

Effects of a Multicomponent Exercise Program in Older Adults with Non-Small-Cell Lung Cancer during Adjuvant/Palliative Treatment: An Intervention Study

J. Clin. Med. 2020, 9, 862; doi:10.3390/jcm9030862

1. Introduction

Lung cancer remains a leading cause of cancer and mortality worldwide among men and women, with 2.1 million new lung cancer cases and 1.8 million deaths predicted in 2018, representing almost 1 in 5 cancer deaths (18.4%) [1]. Lung cancer is the second most prevalent type of cancer and is broadly divided into two categories based on histological characteristics: small cell lung cancer (SCLC, representing 20–25% of all diagnosed lung cancer cases) and non-small-cell lung cancer (NSCLC, 70–85% of cases) [2]. The most important risk factor for lung cancer is tobacco smoking, although other causes include environmental pollutants [3]. The probability of developing lung cancer increases considerably as patients age, accounting for ~60% of all new cases according to the International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2012 project [1]. The majority of patients with lung cancer (~75%) have incurable locally advanced or metastatic cancers at the time of diagnosis, and have a mean five-year mortality rate of 85–90% [4].

Cancer is primarily a disease of the elderly. Elderly patients with NSCLC experience a complex set of symptoms such as dyspnea, fatigue, shortness of breath, weight loss and pain, as well as distress caused by anticancer treatment, the disease itself, and psychological distress in the form of resignation, anxiety, and/or depression [5]. In developed countries, people aged 75 and over already represent around one third of cancer patients, and incidence rates are increasing with age for most tumors [4-6]. All of these features likely affect physical function/performance and will have a negative impact on health-related quality of life (HRQoL), functional status and the ability to participate in activities of daily living (ADLs) [6]. Thus, improving psychosocial well-being to enhance HRQoL and physical function is a primary goal at all stages of lung cancer during treatment and survivorship [7].

Adjuvant therapy (additional cancer treatment) may include chemotherapy, radiation therapy, hormone therapy, targeted therapy, or biological therapy. In addition, the therapeutic options for advanced NSCLC are based on numerous factors including histological characteristics, stage of the disease and the patient's performance status [8], and can involve different strategies such as: (i) minimal invasive surgery by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS); (ii) chemotherapy, chemoradiotherapy, immunotherapy (neoadjuvant), targeted therapy, either in combination or in isolation; (iii) palliative care; (iv) comprehensive rehabilitation programme, and/or (v) physical exercise [9]. However, these options are limited in many cases because of poor functional status including older age, comorbidities, sedentary behavior, poor exercise capacity, and loss of muscle strength.

Strategies that complement advances in conventional cancer treatment, especially those that reduce treatment-related morbidities, are of major clinical importance in the oncogeriatric population. This could be because reduced functional ability in many elderly is a result of critical deterioration of a complexity of function, for example, balance, endurance, muscle strength, coordination, and reaction capacity [7,9]. It is therefore likely that a supervised exercise program with the aim of improving these would be required in order to improve the ability to perform basic daily tasks in general. However, many studies have focused on the impact of intensive single-component training on isolated functions in laboratory settings [10-12].

In recent years have witnessed a growing interest in non-invasive interventions for patients with lung cancer, with the goal of maximizing exercise performance capacity and other outcomes such as muscle strength and HRQoL, and decreasing emotional distress [10]. Recently, multicomponent exercise programs have been demonstrated to be safe and well tolerated, but there remains a paucity of data to draw conclusive and precise exercise guidelines [11,12]. For example, a recent Cochrane review of six randomized controlled trials (n=221) failed to establish any conclusive evidence regarding efficiency of exercise training on physical fitness and other outcomes such as cardiorespiratory capacity, muscle strength, mental wellness and HRQoL in patients with advanced lung cancer [12]. Thus, the effectiveness of multicomponent exercise programs on these outcomes in these patients is unclear [13]. Likewise, the effectiveness of

exercise training in improving other outcomes, such as physical functioning, cognitive functioning and mental wellness is yet to be demonstrated.

Therefore, the objective of this research was to examine the effects of a 10-week structured and individualized multicomponent exercise program on physical/cognitive functioning and mental wellness in elderly patients with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment. Accordingly, the research question for this intervention study was: does a structured and individualized multicomponent exercise program improve physical/cognitive functioning and HRQoL outcomes more than usual care among the elderly with NSCLC?

2. Methods

2.1. Study design, setting and ethical considerations

This was a non-randomized, opportunistic control, longitudinal trial designed to examine the effects of a multicomponent exercise program on surrogate measures of health status in patients with lung cancer in real-world settings. Patients were treated at the Oncogeriatrics Unit of the Complejo Hospitalario de Navarra (CHN). The study ran from May 2018 to November 2019 and was approved by the CHN Research Ethics Committee (25 April 2018, reference number Pyto2018/5#214) according to the World Medical Association Declaration of Helsinki Declaration. Verbal explanations of the aims and intervention of the study were provided to the patients, and those who were willing to participate signed a written informed consent form.

2.2. Patient population

We enrolled newly diagnosed patients with NSCLC stage I–IV (TNM classification) [14], histologically confirmed at CHN hospital and were approached consecutively, advised about the study, screened for eligibility (if willing) and invited to participate in the study (if eligible) by physicians for curative or palliative purposes. The study included an initial exam at the first visit (baseline) and a final exam after 10-weeks. A trained research assistant conducted a screening interview to determine whether potentially eligible patients met the following inclusion criteria: aged 70 years or older; have a diagnosis of confirmed lung cancer; with life expectancy exceeding 3 months (prognosis); with multimorbidity, presence of geriatric syndromes or fragility (VES13/G8 Index); Barthel score ≥ 60 points; and to communicate and collaborate with the research team. Exclusion criteria were clinically unstable patients defined medically as having received active treatment (chemotherapy or radiotherapy) for the neoplasm before inclusion in the study; moderate-severe cognitive impairment considered as a score ≥ 5 in the Reisberg Global Deterioration Scale; and contraindications to exercise or already engaged in high levels of physical training. All testing procedures were done at the biomedical research center of the Government of Navarre (Navarrabiomed) and CHN, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Spain. Participants received no monetary incentive. The trial protocol was developed according to the Standardized Protocol Items: Guidelines for reporting non-randomized studies [15]. Due to the nature of the intervention, participants and researchers were not blinded; however, the principal investigator was not involved in the exercise training and analyses were performed blinded for group allocation. Each participant was assessed in the same period of the day (morning or afternoon) in a metabolic and sport science research laboratory by the same assessor.

2.3. Outcome assessment

After enrollment, patients were invited to visit Navarrabiomed Lab to collect baseline data. The baseline data included anthropometry (weight and height), prognosis, health status, polypharmacy, geriatric syndromes or fragility status, cognitive impairment, clinically diagnosed comorbidities, tumor node metastasis classification, adjuvant therapy/palliative treatment, and

dependence. Height was measured to the nearest 0.1 cm using a stadiometer and body weight to the nearest 0.1 kg using digital scales, and body mass index (BMI) was calculated.

The primary outcome was objectively measured physical functioning using the "Short Physical Performance Battery" (SPPB) [16]. To assess usual walking speed (meters/second), the participants were asked to walk 4 m at their regular pace two times from a standing position. The standing balance tests included side-by-side, semi-tandem, and full-tandem standing, and the participants were timed until they moved, or 10 s had elapsed. To assess the 5-times sit-to-stand test, the participants were asked to perform five chair stands as quickly as possible. Time (in seconds) was registered with a stopwatch with a resolution of 0.01 s. The total score ranges from 0 (worst) to 12 points (best). An increase of 1-point is recommended in disability research [16]. In this context, quantifying physical performance status after cancer treatment may provide important insights to clinicians on the health, vitality, and prognosis of cancer survivors [17].

The secondary outcomes were physical functioning by: (i) 5-meter habitual gait velocity test (GVT), (ii) timed up and down stairs test (TUDs), (iii) 6-min walk test (6MWT), (iv) dependence, (v) muscular performance, (vi) cognitive functioning, and (vii) mental wellness, which is a commonly used measurement of functional/exercise capacity in patients with pulmonary morbidity or cancer [13]. For the GVT, participants were instructed to walk at their usual pace. All clinical outcome measures (minimum clinically difference or validity test) included in this study has been previously reported in similar population and real-world settings [13,17-32]. Dual-task conditions (gait evaluation during the simultaneous performance of a cognitive task) have recently been recognized as a sensitive assessment method for interactions among cognition, gait, falls and frailty [18]. Two trials were conducted to assess gait velocity while the patient performed a verbal or counting task (verbal GVT and arithmetic GVT, respectively). During the verbal dual-task condition (verbal GVT), the gait speed was measured while the participants named the animals aloud. During the arithmetic dual-task condition (arithmetic GVT), the gait speed was evaluated while the participants counted backwards aloud from 100 in ones.

After the familiarization sessions, the following tests validated for this population were performed: TUG, from a starting position with the hips, knees, and ankles flexed at 90°, the participants had to rise from a chair, with no armrests, walk 3 m, return, and sit back in the chair. Participants were instructed not to run. The 6MWT was used as a measure of physical function in older adults [19]. Briefly, patients were instructed to walk as far as possible along a short-measured course during 6 min in a 30-m field [20]. The time in all of the tests was measured by the same evaluator and with the same chronometer to the nearest 0.1 s. Dependence was assessed with an ADLs evaluation using a Spanish-adapted version of the physical level activities of daily living (Barthel score), recommended for epidemiological studies in the elderly [21]. The items of the Barthel Index are weighted: a maximum score of 100 indicates independence, 91–99 minimal dependence, 75–90 mild dependence, 50–74 moderate dependence, 25–49 severe dependence, and 0–24 total dependence [22].

Used widely in studies of patients with cancer, muscle strength was measured by the maximal amount of weight that each muscle group (lower extremity -leg press- and upper extremity -chest press-) can move through the available range of motion (1 repetition maximum [1RM]) using eGym® equipment (eGym® GmbH, München, Germany). Maximal strength was assessed by a handgrip test (Jamar, Sammons Preston Rolyan, Nottinghamshire, UK), whereas knee extension, flexion and abduction hip were determined using a digital dynamometer (Hoggan Scientific LLC, Salt Lake City, UT; Micro FET 2 muscle testing). Two trials were performed and the average was used for subsequent analyses.

Cognitive functioning was assessed by several tests. The mini-mental state examination (MMSE) assesses domains of orientation, memory, attention, language, and visuospatial ability, with a maximum score of 30 points [23]. Scores ≤ 23 points are indicative of likely cognitive impairment. In the verbal fluency test, the patient had 1 minute to enumerate as many words as

possible starting with the letter F [24]. The Trail Making Test part A (TMT-A) is an indicator of visual scanning, graphomotor speed, and executive function. In this case, patients were asked to connect randomly arranged circles containing numbers from 1 to 25 following the number sequence as fast as possible [25].

Self-perceived physical function and health status were evaluated using the HRQoL and questions on cancer-related symptoms. These questionnaires included the European Quality of Life-5 Dimensions (EUROQoL 5D) and the "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire" (EORTC QLQ) [26]. This last instrument combined the general part (QLQ-C30) and the lung-specific part (QLQ-LC13). The reliability and validity of the EORTC QLQ-C30/LC13 has been reported for exclusive use in patients with lung cancer [27]. It is composed of both multi-item scales and single-item measures that contain five independently functional subscales (physical, role, cognitive, emotional and social); three symptom subscales (fatigue, pain and nausea and vomiting); and a global health/QoL subscale. Furthermore, it also comprises six single items assessing symptoms commonly reported by cancer patients (dyspnea, appetite loss, sleep disturbance, constipation and diarrhea). This test establishes an intuitive association between categories and a numerical equivalent, such as 0-Nothing, 4-Little, 6-Some, 10-Much [28]. A short version of the Geriatric Depression Scale (GDS) [29] developed in 1986, was used, and included 15 relevant questions selected from a longer GDS version regarding the highest correlation with depressive symptoms in validation studies. Scores of 0–4 are considered normal, according to age, education and complaints; 5–8 indicates mild depression; 9–11 indicates moderate depression; and 12–15 indicates severe depression [30]. Finally, Borg's perceived exertion scale was used, which measures the extent of perceived exertion that a person experiences during exercise [31]. Physical and mental outcomes were tested by a highly qualified MsC-level physiotherapist with 15 years of experience.

Members of the research team were able to access the medical records of each patient, which contained important data such as tumor node metastasis classification, frailty status (G8 and VES 13), alcohol and smoking status (current, past or no), surgery type (VATS, open, without surgery), and adjuvant therapy/palliative treatment (chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy, immunotherapy and palliative treatment). The same assessments were repeated at eight and 10-weeks after intervention or usual care. All outcomes were collected at Navarrabiomed *via* face-to-face interviews by trained health workers.

2.4. Intervention

Usual nursing and medical care were provided to all participants in all groups. The control group (CG) included participants who were not referred to the Oncogeriatrics services or who were on an extended waiting list for oncology treatment and were willing to undergo an assessment of physical function and clinical status at baseline and after 10 weeks. These participants not practised any kind of supervised physical exercises/activities during the intervention 10-weeks, but received normal outpatient care, including physical rehabilitation when needed.

The intervention group (IG) received the multicomponent exercise program was carried out in the Navarrabiomed Lab facilities. In this line, the most beneficial type of physical exercise is called multicomponent exercise, an feasibility and safe intervention from our lung cancer study. [13,18,32]. It is recommended that multicomponent exercise program is individualized according to treatment of the cancer patient and their general health condition. This type of programme combines strength (resistance), endurance (aerobic), balance/coordination and flexibility training and has been shown to result in great improvements in functional capacity, which is a key point in maintaining independence in instrumental and basic activities of daily living. Each session lasted 45–50 minutes and the exercise protocol was performed twice a week over 10 weeks. The attendance was registered by the patients at every exercise session in an exercise diary logbook kept at the Navarrabiomed lab centre. Adherence to the exercise intensity was monitored by HR

monitor (Polar Team, A2 Polar Electro Oy, Kempele, Finland). A highly qualified physiotherapist (I.D.-R.) supervised each training session. The exercise program was individualized and included measurements of vital signs at the beginning and end of each session (oxygen saturation-SpO₂, heart rate-HR, blood pressure-BP). The program contained endurance exercise, such as classic recumbent exercise bike (R20 Vision Fitness Comfort Arc™, Taichung, Taiwan), 50–80% of HR, squeezing a ball (3–5 minutes); getting up from a chair (3 sets/10 repetitions); balance and coordination (2 sets); eGym® machines (Model M5 and M9 eGym equipment ® Berlin Germany), maximum strength in chest press (1RM), power chest (3 sets/12 repetitions at 30% of 1RM), maximum strength in leg press (1RM), power legs (3 sets/12 repetitions at 30% of 1RM); hip abduction with elastic bands (3 sets/10 repetitions), and general stretching exercises (5 minutes). The dosage of chest and leg press ranged from 30% to 60% of 1RM and 8–12 repetitions according to the training week. The external load was adjusted weekly to maintain the % of the 1RM (from 30% to 60% of 1RM) and total number of repetitions per exercise (8 to 12 repetitions). The intensity of the exercises increased individually and progressively according to the patient's response, pain, dyspnea and feelings of well-being or fatigue on each day of exercise. Additionally, assistance was provided to subjects during the exercise to complete the proposed RM. Patients were advised to carry out the "Vivifrail" [32] program at home during the entire study period. The programme is personalized, depending on the older person's functional capacity level (serious limitation, moderate limitation and slight limitation as evaluated by the SPPB and a walking speed test) and the risk of falling [32]. This type of intervention has also been proven as the most effective to delay disability, cognitive impairment and depression as well as effective to reverse the functional decline associated with acute hospitalization in very old patients, Table 1 [32]. The multicomponent exercise protocol and "Vivifrail" [32] program comply with the American College of Sports Medicine exercise guidelines for cancer in relation to improve physical fitness and restore physical functioning, enhance quality of life, and mitigate cancer-related fatigue [18].

Table 1. Multi-component exercise program.

Nº	Exercise	Frequency	Duration	Intensity
1.	Endurance exercise: riding a bicycle	Twice a week	3–5 minutes	50–80% of HR max
2.	Get up from a chair	Twice a week	3 sets x 10 repetitions	–
3.	Balance and coordination Walking on toes with flexion-extension shoulder Walking on heels of the feet with abduction-adduction shoulder Progression with obstacles along the way	Twice a week	2 sets x 5 meters	–
4.	Maximum strength/power in chest press (eGym®)	Twice a week	2 times (for control load)	1RM
5.	Maximum strength/power in leg press (eGym®)	Twice a week	2 times (for control load)	1RM
6.	Power chest (Explosive program eGym®)	Twice a week	Week 1 3 sets/12 repetitions	30% RM
			Week 2–3 3 sets/12 repetitions	40% RM
			Week 4–7 3 sets/10 repetitions	50% RM
			Week 8–10 3 sets/8 repetitions	60% RM
7.	Power legs (Explosive program eGym®)	Twice a week	Week 1 3 sets/12 repetitions	30% RM
			Week 2–3 3 sets/12 repetitions	40% RM
			Week 4–7 3 sets/10 repetitions	50% RM
			Week 8–10 3 sets/8 repetitions	60% RM
8.	Hip abduction with elastic bands (TheraBand)	Twice a week	3 sets/10 repetitions	50–80% band elongation (red – black)
9.	Squeezing a ball	Twice a week	3 sets/3–5 minutes	–
10.	General stretching exercises (6–10 exercises)	Twice a week	5 minutes	–

Abbreviations: HR: Heart Rate; RM: Repetition Maximum.

2.5. Statistical analyses

All analyses were performed by a researcher who was not involved in the study participants' assessments and interventions. The statistical data analysis was performed with the commercial software SPSS Statistics version 25.0 (IBM Corp., Chicago, IL). The Shapiro-Wilk test was used to determine whether parametric tests were appropriate. Also, normality of data was checked graphically. In the present study, descriptive data, including frequencies for categorical variables and means standard deviation (SD), for continuous variables, were reported. Baseline differences were analysed using chi squared (χ^2) test for nominal data and the Kruskal–Wallis test for ordinal data. The change value was calculated post-pre (Δ) with 95% confidence intervals (95%CI), to compare differences between the groups. Non-parametrical data were analyzed with the Wilcoxon and Mann-Whitney U tests. For parametric data, Student's t tests were used. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was adopted for all statistical analyses.

3. Results

3.1. Characteristics of participants

Of the 42 volunteers, 34 attended the oncologic and geriatric clinics screening. Of these, 26 completed the 10-weeks intervention. Two patients from the IG did not complete the program due to death or esophageal surgery. Data from the 19 remaining patients from the IG were analyzed. A total of 6 of the 13 CG subjects dropped out of the study and did not take the final exam due to the progression of the disease (three) or death (three). Data from the 7 remaining CG participants were analyzed. A total of 19 participants (4 females, 15 males) were eligible for analysis in the IG and 7 participants (2 females, 5 males) in the CG (Figure 1). All subjects in the IG completed at least 86% of the planned training sessions. No major adverse events or health-related issues attributable to the testing or training sessions were noted.

Figure 1. CONSORT Flow Diagram - modified for non-randomized trial design.

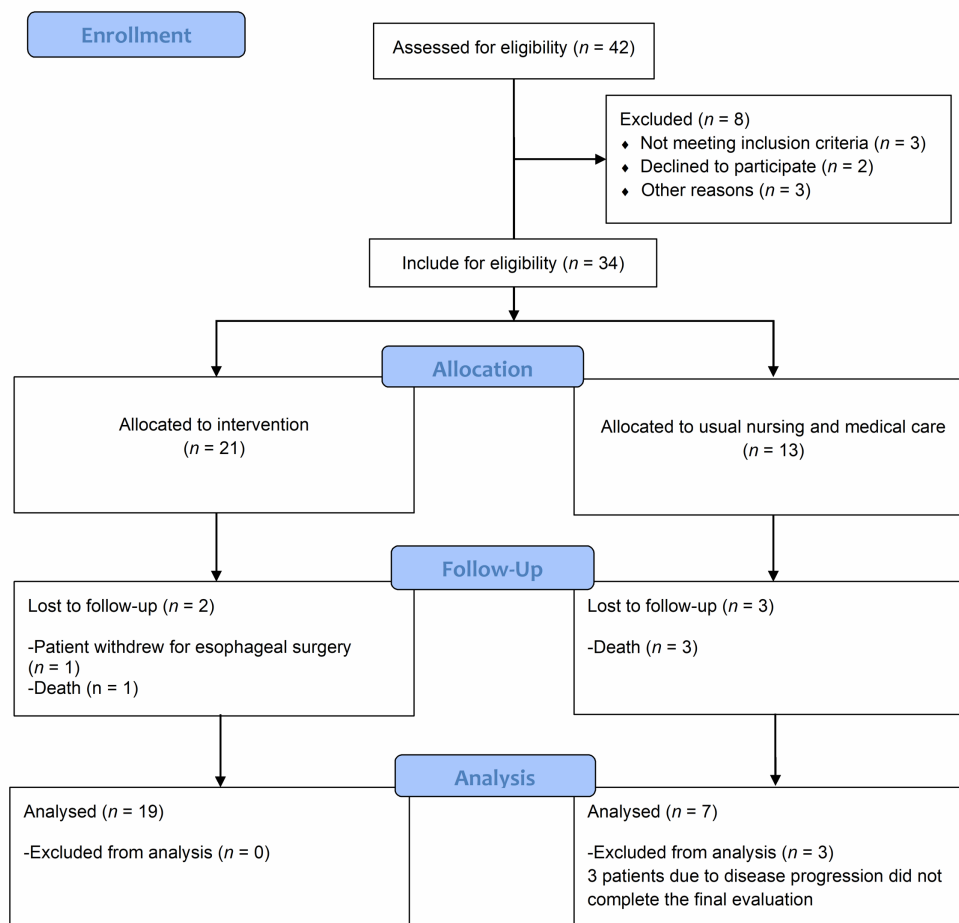


Table 2 displays the baseline characteristics by group. No significant differences were found between the two groups, except for age. Patients in the IG had a mean (SD) age of 74.5 (3.6) years, range 70–81 years (78.9% males), and BMI 26.8 (4.5) kg/m². In total, 41% underwent surgery and 78.9% received adjuvant chemotherapy alone or in combination with other therapies. Participants in the CG had a mean (SD) age of 79.0 (3.0) years, range 75–83 years (71.4% males), and BMI 25.5 (2.5) kg/m². Within this group, 14% were submitted to surgery and 85.7% were receiving adjuvant chemotherapy alone or in combination with other therapies.

Table 2. Baseline characteristics of the participants.

Variables	Intervention group (n=19)	Control group (n=7)	p-value
Age	74.5 (3.6)	79.0 (3.0)	0.007*
BMI, kg/m ²	26.8 (4.5)	25.5 (2.5)	0.491*
Underweight, n (%)	5 (26.3)	1 (14.3)	
Normal weight, n (%)	7 (36.8)	4 (57.1)	0.912†
Overweight/obesity, n (%)	7 (36.8)	2 (28.6)	
Sex, n (%)			
Male	15 (78.9)	5 (71.4)	0.700+
Female	4 (21.1)	2 (28.6)	
TNM classification, n (%)			
I	1 (5.3)	0 (0.0)	
II	0 (0.0)	1 (14.3)	0.172†
IIIa-IIIb-IIIc	4 (21.0)	3 (42.8)	
IV	14(73.7)	3 (42.8)	
Clinically diagnosed comorbidities, n (%)			
COPD	13 (68.4)	2 (28.6)	
Hypertension	9 (47.4)	4 (57.1)	0.496+
Diabetes mellitus	5 (26.3)	1 (14.3)	
Cardiovascular diseases	8 (42.1)	4 (57.1)	
Frailty status, n (%)			
G8	7 (36.8)	3 (42.8)	
VES 13	2 (10.5)	0 (0.0)	0.649+
G8 and VES13	4 (21.1)	3 (42.8)	
No	6 (31.6)	1 (14.3)	
Alcohol status, n (%)			
Current	10 (52.6)	2 (28.6)	
Past	4 (21.1)	3 (42.8)	0.407+
No	5 (26.3)	2 (28.6)	
Smoking status, n (%)			
Current	5 (26.3)	2 (28.6)	
Past	11 (57.9)	3 (42.8)	0.763+
No	3 (15.8)	2 (28.6)	
Surgery, n (%)			
VATS	3 (17.6)	0 (0.0)	
Open	4 (23.5)	1 (14.3)	0.144+
Without surgery	12 (58.8)	6 (85.7)	
Adjuvant therapy/palliative treatment, n (%)			
Chemotherapy	6 (31.6)	2 (28.6)	
Immunotherapy	1 (5.3)	1 (14.3)	
Chemotherapy and radiotherapy	7 (36.8)	4 (57.1)	0.385+
Chemotherapy and immunotherapy	2 (10.5)	0 (0.0)	
Immunotherapy and radiotherapy	2 (10.5)	0 (0.0)	
Palliative treatment	1 (5.3)	0 (0.0)	

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; TNM, tumor node metastasis; VATS, video-assisted thoracic surgery; VES-13, Vulnerable Elders Survey-13. *Data are reported as mean ± standard deviation or number (%). Differences between groups were analysed using *U Mann Whitney for nominal data, +X² test for nominal data or †the Kruskal–Wallis test for ordinal data.

3.2. Intervention effects

Table 3 shows the results of physical functioning in both groups and the differences between groups after the 10-week program. The IG showed a significant increase in the following functional capacity tests: SPPB gait speed test 4-meter (p=0.008), chair stand test (p=0.009), total score (p=0.004); and the 5-meter GVT (p=0.036). Additionally, the IG group showed significantly improved muscle performance (strength) measured as leg press (p<0.001), chest press (p<0.001), and hip abduction (p=0.001). By contrast, there was a significant decrease in functional capacity in the CG: 5-meter GVT (p=0.020), GVT verbal (p=0.017), TUG (p=0.016). Additionally, there was a significant decrease in muscle performance, in 1RM chest press (p=0.049) and chest power (p=0.022). A significant difference was found in functional capacity between groups: SPPB gait speed test 4-meter, chair stand test, total score (p=0.02); 5-meter GVT (p=0.005), GVT verbal (p=0.006), GVT arithmetic (p=0.017); TUG (p=0.016); and Barthel index (p=0.044). Also, there was a significant difference in muscle performance (strength) for leg press (p<0.001), chest press (p<0.001) and flexion hip (p=0.024).

Table 3. Results of physical functioning outcomes by group.

	Intervention Group (n=19)			Control Group (n=7)			Group Difference Δ (95% CI) p-value Groups+
	Before	After	p-value*	Before	After	p-value*	
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)		
Functional capacity							
Gait speed test 4-meter (s)	5.62 (1.57)	4.89 (1.19)	0.008	4.85 (0.83)	5.71 (0.87)	0.051	-1.60 (-2.55 to -0.65); 0.002
Static balance (score)	3.84 (0.37)	4.00 (0.00)	0.083†	3.57 (1.13)	3.57 (0.79)	1.000†	0.34 (0.25 to 0.43); 0.024
Chair stand test (s)	12.23 (3.37)	10.29 (2.39)	0.009	10.66 (1.47)	15.48 (7.83)	0.132	-6.75 (-10.80 to -2.70); 0.002
SPPB Total (score)	9.84 (1.92)	10.95 (1.03)	0.004	10.86 (1.35)	9.43 (1.27)	0.118	2.53 (1.05 to 4.02); 0.002
GVT 5-meter (s)	6.25 (1.63)	5.62 (1.38)	0.036	5.43 (1.09)	6.30 (0.69)	0.020	-1.49 (-2.49 to -0.49); 0.005
GVT Verbal (s)	6.63 (1.71)	6.47 (1.29)	0.657	5.30 (1.10)	7.22 (1.15)	0.017	-2.08 (-3.50 to -0.66); 0.006
GVT Arithmetic (s)	6.82 (1.88)	6.35 (1.51)	0.155	6.26 (1.24)	7.45 (1.52)	0.062	-1.66 (-2.91 to -0.41); 0.012
TUG (s)	12.01 (2.80)	11.03 (3.20)	0.097	11.39 (1.67)	13.37 (1.28)	0.016	-2.96 (-5.02 to -0.89); 0.007
6MWT (m)	414.69 (120.79)	420.11 (101.77)	0.722	425.71 (71.52)	398.50 (65.15)	0.134	29.92 (-26.83 to 86.66); 0.286
Barthel Index (score)	96.58 (5.79)	98.16 (4.15)	0.084†	100.00 (0.00)	97.86 (3.93)	0.180†	0.05 (0.01 to 0.09); 0.044‡
Muscular performance							
1RM Chest press (kg)	43.89 (13.77)	52.79 (17.16)	<0.001	34.71 (8.22)	29.33 (5.89)	0.049	12.89 (5.60 to 20.19); 0.001
1RM Leg press (kg)	100.74 (35.45)	150.63 (47.06)	<0.001	76.43 (25.30)	66.67 (14.46)	0.338	52.73 (38.03 to 67.42); <0.001
Chest muscle power (w)	99.00 (48.30)	136.26 (57.56)	<0.001	76.14 (34.58)	52.50 (19.61)	0.022	52.26 (25.67 to 78.86); <0.001
Leg muscle power (w)	152.26 (86.13)	262.42 (103.92)	<0.001	108.14 (57.21)	72.83 (31.51)	0.071	134.16 (89.91 to 178.40); <0.001**
Hand grip (kg)	34.58 (8.35)	34.16 (9.00)	0.618	28.00 (8.71)	28.29 (8.02)	0.811	-0.71 (-3.88 to 2.47); 0.650
Knee extension (kg)	9.59 (1.76)	11.63 (3.01)	0.013	9.25 (1.76)	8.78 (2.25)	0.701	2.52 (-0.41 to 5.45); 0.089
Flexion hip (kg)	9.31 (3.23)	10.40 (3.03)	0.044	9.03 (2.98)	7.45 (1.26)	0.244	2.67 (0.39 to 4.94); 0.024
Abduction hip (kg)	8.05 (2.10)	9.68 (1.86)	0.001	6.55 (1.30)	6.78 (1.83)	0.769	1.39 (-0.24 to 3.02); 0.092

Abbreviations: SD: Standard deviation; SPPB: Short Physical Performance Battery; GVT: Gait Velocity Test; TUG: Timed Up and Go; 6MWT: 6 Minute Walk Test; RM: Repetition maximum. *T test of related samples; †T test of independent samples; ‡U Mann Whitney. The muscle power output in the propulsive phase was recorded by connecting a velocity transducer to the eGym® machines (T-Force System, Ergotech, Murcia, Spain).

Table 4 shows the results of cognitive functioning within the two groups and the differences between groups. The significant increase in MMSE observed in the IG (p=0.005) resulted in a significant difference between groups (p=0.021).

Table 4. Results of cognitive functioning outcomes by group.

	Intervention Group (n=19)			Control Group (n=7)			Group Difference Δ (95% CI) p-value Groups+
	Before	After	p-value*	Before	After	p-value*	
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)		
MMSE (score)	28.16 (1.07)	28.89 (0.81)	0.005	27.57 (2.82)	27.14 (1.95)	0.407	1.17 (0.19 to 2.14); 0.021
Verbal fluency test (score)	11.37 (5.84)	12.11 (5.36)	0.380	9.43 (5.47)	7.57 (5.38)	0.191	2.59 (-0.61 to 5.80); 0.108
TMT-A (s)	68.32 (38.96)	65.92 (47.34)	0.676	86.10 (62.19)	78.35 (44.36)	0.505	5.34 (-18.17 to 28.86); 0.643

Abbreviations: SD: Standard deviation; MMSE: Mini-mental state examination; TMT-A: Trail making test part A. *T test of related samples; †T test of independent samples.

Table 5 shows the results of HRQoL domains within and between both groups. The CG did not show major differences, whereas the IG showed a significant improvement in the EORTC QLQ-C30 questionnaire in physical function (p=0.037) and quality of life (p=0.029), and a significant decrease in pain symptoms (p=0.030) and dyspnea (p=0.025), as well as pain in other

body parts (p=0.025) in the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. The only significant difference between groups was found for pain in other body parts (p=0.007).

Table 5. Results of health-related quality of life domains by group.

	Intervention Group (n=19)			Control Group (n=7)			Group Difference Δ (95% CI) p-value Groups ⁺
	Before Mean (SD)	After Mean (SD)	p- value*	Before Mean (SD)	After Mean (SD)	p- value*	
EUROQoL 5D							
EUROQoL 5D ^a	6.42 (1.35)	5.74 (1.19)	0.038	5.14 (0.38)	6.14 (1.21)	0.038	-1.68 (-2.83 to -0.53); 0.006
EUROQoL 5D health ^b	69.05 (12.51)	73.26 (17.53)	0.340	72.29 (21.73)	72.14 (17.76)	0.974	4.35 (-11.28 to 19.99); 0.571
EORTC QLQ-C30 (Functioning scale^b)							
Physical	72.20 (26.70)	83.30 (20.90)	0.037	88.60 (15.70)	82.90 (18.00)	0.172†	16.83 (-0.31 to 33.96); 0.054
Role	88.90 (32.30)	97.20 (11.80)	0.276†	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)	1.000	0.90 (0.84 to 0.96); 0.707‡
Cognitive	80.60 (25.10)	86.10 (20.00)	0.163	92.90 (18.90)	95.20 (8.10)	0.788†	3.17 (-13.42 to 19.77); 0.696
Emotional	80.10 (19.80)	82.40 (18.10)	0.686	85.70 (13.40)	85.70 (19.70)	1.000†	2.31 (-17.91 to 22.54); 0.815
Social	80.60 (25.70)	86.10 (20.80)	0.397†	100.00 (0.00)	81.00 (27.90)	0.109	0.05 (0.01 to 0.09); 0.062‡
Global health status/QoL ^b	64.80 (21.30)	76.90 (11.60)	0.029†	77.40 (17.20)	72.60 (14.20)	0.436†	16.80 (-1.61 to 35.21); 0.072
EORTC QLQ-C30 (Symptom scales and/or items^c)							
Fatigue	35.80 (29.40)	30.20 (21.80)	0.464	14.30 (15.30)	14.30 (15.30)	1.000†	-5.56 (-21.83 to 10.72); 0.485
Nausea and vomiting	8.30 (24.40)	3.70 (10.80)	0.655†	0.00 (0.00)	2.40 (6.30)	0.317	0.56 (0.46 to 0.66); 0.362‡
Pain	32.40 (32.60)	14.80 (21.30)	0.030	14.30 (26.20)	26.20 (30.20)	0.454†	-29.50 (-60.61 to 1.61); 0.062
Dyspnea	13.00 (20.30)	3.70 (10.80)	0.025†	14.30 (26.20)	0.00 (0.00)	0.180	0.67 (0.58 to 0.76); 0.817‡
Sleep disturbance	29.60 (36.00)	22.20 (34.30)	0.506†	14.30 (26.20)	14.30 (26.20)	1.000	0.88 (0.82 to 0.94); 0.818‡
Appetite loss	25.90 (33.40)	13.00 (28.30)	0.083†	14.30 (26.20)	19.00 (37.80)	0.655	0.39 (0.29 to 0.49); 0.364‡
Constipation	22.20 (30.20)	13.00 (23.30)	0.248†	23.80 (31.70)	33.30 (47.10)	0.577	0.20 (0.12 to 0.28); 0.185‡
Diarrhea	13.00 (28.30)	18.50 (28.50)	0.603†	0.00 (0.00)	9.50 (16.30)	0.157	0.92 (0.87 to 0.97); 0.804‡
Financial impact	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.000†	4.80 (12.60)	0.00 (0.00)	0.317	0.32 (0.23 to 0.41); 0.109‡
EORTC QLQ- LC13^c							
Coughing	38.90 (23.60)	24.10 (25.10)	0.104	28.60 (12.60)	23.80 (16.30)	0.356†	-10.05 (-30.42 to 10.32); 0.318
Hemoptysis	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	1.000†	4.80 (12.60)	0.00 (0.00)	0.317	0.32 (0.23 to 0.41); 0.109‡
Dyspnoea	14.20 (15.60)	14.20 (14.70)	1.000	12.70 (20.70)	12.70 (16.30)	1.000†	0.00 (-11.30 to 11.30); 1.000
Sore mouth	9.30 (22.30)	14.80 (28.50)	0.546†	0.00 (0.00)	4.80 (12.60)	0.317	0.98 (0.95 to 1.00); 0.826‡
Dysphagia	9.30 (22.30)	7.40 (18.30)	0.705†	0.00 (0.00)	4.80 (12.60)	0.317	0.40 (0.30 to 0.50); 0.225‡
Peripheral neuropathy	9.30 (19.20)	13.00 (23.30)	0.414†	9.50 (25.20)	0.00 (0.00)	0.317	0.18 (0.11 to 0.26); 0.250‡
Alopecia	5.60 (17.10)	11.10 (22.90)	0.408†	0.00 (0.00)	19.00 (37.80)	0.180	0.45 (0.35 to 0.55); 0.540‡
Pain in chest	13.00 (20.30)	9.30 (15.40)	0.317†	14.30 (17.80)	4.80 (12.60)	0.157	0.59 (0.49 to 0.69); 0.416‡
Pain in arms or shoulder	13.00 (30.50)	7.40 (21.60)	0.414†	4.80 (12.60)	0.00 (0.00)	0.317	1.00 (0.97 to 1.00); 0.705‡
Pain in other body parts	31.50 (35.20)	9.30 (19.20)	0.025†	14.30 (26.20)	42.90 (46.00)	0.059	0.00 (0.00 to 0.03); 0.007‡
Categorical pain scale ^d	1.89 (2.35)	1.16 (2.34)	0.317†	0.57 (1.51)	1.14 (1.95)	0.564†	0.25 (0.17 to 0.34); 0.216‡
GDS ^e	2.79 (1.72)	2.74 (2.66)	0.917	1.57 (1.51)	2.71 (1.80)	0.103	-1.20 (-3.06 to 0.67); 0.197
Borg scale ^d	3.67 (0.91)	4.00 (1.33)	0.210	3.14 (0.38)	3.00 (1.67)	1.000	0.33 (-0.88 to 1.55); 0.575

Abbreviations: SD: Standard deviation; EUROQoL 5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EORTC: European organization for research and treatment of cancer quality life questionnaire; QoL: quality of life; GDS: Geriatric depression scale; *T test of related samples; †T test of independent samples. ‡ Wilcoxon; § U Mann Whitney. ^aThe scores range from 5 to 15, with a lower score that represents a better QoL; ^bThe scores range from 0 to 100, with a higher score representing a higher level of functioning; ^cSymptoms and side effects scales and items, scores ranging from 0 to 100, with a higher score representing a higher level of symptoms and side effects; ^dThe scores range from 0 to 10, the lowest score means no pain or perceived exertion; ^eThe score shows, normal 0-5, probable depression 6-9, established depression >9 points.

4. Discussion

Supervised exercise training can be beneficial for patients with lung cancer by increasing functional capacity, exercise tolerance and physical performance/fitness, and by reducing emotional distress. In this line, our findings confirm our hypothesis that a multicomponent exercise program in the elderly with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment positively affects measures of functional capacity measured by SPPB, GVT, and muscular

performance (1RM and power). Our results also suggest that such an intervention improves cognitive functioning (MMSE score) and quality of life (physical function, pain symptoms and dyspnea). We believe that the present study represents an important addition to the current body of knowledge on the safety of exercise interventions, particularly in the elderly with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment.

The safety, benefits, and application of a multicomponent program in patients with lung cancer with the goal to improve physical and mental outcomes have been previously established [10]. Along this line, Rosero et al. [13] reported a strong negative relationship between exercise capacity, including sub-maximal oxygen consumption, and several emotional issues (quality of life, depression and fatigue) and medical care (days of hospitalization and postoperative complications) in patients with NSCLC. In our study, we found differences in physical performance between groups (post-pre change 2.53; 95% CI 1.05 to 4.02) measured by the SPPB, despite the aggressive nature of the disease and its treatment. Previous studies have reported that impaired mobility is reflected by total SPPB scores of less than 10, and those patients with total SPPB scores of 7–9 are 1.6 to 1.8 times more likely to become disabled [33,34]. The 6MWT is one of the most common measures in studies on lung cancer and exercise. In the present study, the minimum significant difference in individuals with lung cancer (22–42 meters) was not achieved, although there was an increase of 6 meters on average between initial and final evaluation in the IG, compared with a decrease of 27 meters in the CG. Similarly, Dhillon et al. [35] reported an increase in 6MWT from baseline to post-intervention in the exercise group (234.9 m to 516.3 m) as well as the control group (251.0 m to 517.7 m), but there was no significant between-group difference ($p=0.972$).

The improved function and metabolism of skeletal muscle can likely explain the improvements in functional capacity, including the 4- and 5-meter walk tests, getting up from a chair, total SPPB score and muscle performance. Similarly, skeletal muscle function improves significantly after a multicomponent exercise program in older adults [24]. Loss of skeletal muscle function results in reduced physical performance during sub-maximal exercise as well as a reduced capacity to oxidize fats as a fuel, and this is in part due to a reduction of muscle mitochondria in NSCLC patients.

In clinical studies on patients with lung cancer, several authors have reported cognitive deficits early following chemotherapy treatment, particularly on executive function, verbal fluency, and verbal memory [36,37]. Whilst chronic exercise seems to improve memory, verbal concept formation, selective attention, and conflict resolution, studies have focused mainly in older adults [35]. We found a significant improvement in cognitive function by MMSE, a key component of the intrinsic capacity of individuals that is a combination of all physical and mental abilities, which helps to preserve autonomy and independence in essential daily activities [38].

Overall, the possible positive effects of chronic physical exercise on executive functions may be explained by the improved structural connectivity of the prefrontal brain areas. It has been shown that white matter integrity in the prefrontal cortex is important for executive functioning [39]. Among the different components of executive function, the present study focused on cognitive inhibition and attention capacity. Mechanisms such as angiogenesis, synaptogenesis and neurogenesis have been proposed as possible mediating factors in the exercise-cognition relationship. Specifically, several hypotheses may explain this relationship: *i*) regulation of neurotrophins (such as growth factors, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5); *ii*) increases in oxygen saturation due to increased blood flow and circulatory angiogenesis; and *iii*) increases in brain neurotransmitters (e.g., norepinephrine and serotonin) facilitating information processing [40]. This would likely explain the association between exercise training and higher executive function.

Emerging evidence suggests that structured exercise can confer protection against the emergence of mental illness and be used as an adjunctive treatment in several chronic diseases [41]. Moreover, meta-analyses have demonstrated small but significant improvements in quality

of life following exercise training in cancer survivors [42,43]. Of note, those reviews of cancer survivors contained few participants with advanced lung cancer [11]. With regard to quality of life, we found a significant improvement in physical functioning, symptom levels (pain and dyspnea) and significant improvements in HRQoL in those patients whose performance status had improved. Preliminary studies suggest that supervised exercise and multicomponent programs may benefit mental health, with significant improvements in depression and anxiety severity in cancer survivors [44-47]. In the present study, significant differences between groups were found only for in pain in other body parts ($p=0.007$). Using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire, Dhillon et al. [35] found no difference in HRQoL score ($p=0.817$) between the supervised exercise group (63.8 to 63.2) and the control group (58.9 to 64.3) on completion of an eight-week intervention. In this line, further research to determine the effects and optimal dosage of exercise programs in this particular population is warranted.

In this study, differences were observed in the groups according to age. However, although the age is an important factor that has a significant impact on the quality of life and mortality in the elderly population with lung cancer, this difference relatively small, in part due to design to non-randomized design trial and we encouraged to reinforce our findings.

5. Limitations

Exercise is widely recommended to cancer patients, however, knowledge on the optimal parameters of physical exercise (mode, intensity, frequency, duration and time) is lacking for patients with NSCLC, and so it is difficult for physicians to correctly prescribe physical exercise. Our study uses an exercise protocol that could be followed to obtain benefits on physical, cognitive functioning and mental well-being. It is also one of the few studies that assesses whether a supervised and individualized physical intervention is beneficial and safe for patients with advanced NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment. None of the previous studies that have evaluated physical training in older adults with lung cancer reported serious adverse events [46-52], which is consistent with the findings of our study.

This study has several limitations that should be considered before interpreting these findings. Firstly, the number of participants in our study was relatively small, and so larger multicenter studies are encouraged to reinforce our findings. A second limitation of the study was the poor condition of three patients in the CG that prevented the evaluation of the changes from the study beginning to end, which could have revealed significant differences in other measurement variables. While there were no adverse events, the sample may be below the number needed to harm. These limitations are important and should be addressed in the future.

6. Conclusions and future recommendations

In conclusion, patients with NSCLC have a clear indication of starting a multicomponent exercise program during adjuvant therapy or palliative treatment for their disease. Our findings point to several future directions for research. In general, the physical exercise intervention seems to provide physical, cognitive and emotional benefits in older adults with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment. Future studies should analyze the cellular benefits in this population, and also study the correlation between physical exercise and the toxicity of cancer treatments. Well-designed randomized clinical trials should be performed to corroborate the current findings with a larger sample size to detect a significant difference in the components studied.

References

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **2018**, *68*, 394-424, doi:10.3322/caac.21492.

2. Blandin Knight, S.; Crosbie, P.A.; Balata, H.; Chudziak, J.; Hussell, T.; Dive, C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* **2017**, *7*, doi:10.1098/rsob.170070.
3. Hecht, S.S.; Szabo, E. Fifty Years of Tobacco Carcinogenesis Research: From Mechanisms to Early Detection and Prevention of Lung Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* **2014**, *7*, 1-8, doi:10.1158/1940-6207.capr-13-0371.
4. Siegel, R.; Ward, E.; Brawley, O.; Jemal, A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* **2011**, *61*, 212-236, doi:10.3322/caac.20121.
5. Baile, W.F. Neuropsychiatric disorders in cancer patients. *Curr Opin Oncol* **1996**, *8*, 182-187, doi:10.1097/00001622-199605000-00003.
6. Carlsen, K.; Jensen, A.B.; Jacobsen, E.; Krasnik, M.; Johansen, C. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer* **2005**, *47*, 293-300, doi:10.1016/j.lungcan.2004.08.002.
7. Hollen, P.J.; Gralla, R.J.; Kris, M.G.; Potanovich, L.M. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* **1993**, *29A Suppl 1*, S51-58, doi:10.1016/s0959-8049(05)80262-x.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non- Small Cell Lung Cancer NCCN Evidence Blocks™ Guidelines for patients Non - Small Cell Lung Cancer (Version 1) . . Availabe online: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nsl (accessed on 1 January 2020).
9. Sa, H.; Song, P.; Ma, K.; Gao, Y.; Zhang, L.; Wang, D. Perioperative Targeted Therapy Or Immunotherapy In Non-Small-Cell Lung Cancer. *Onco Targets Ther* **2019**, *12*, 8151-8159, doi:10.2147/ott.s222412.
10. Michaels, C. The importance of exercise in lung cancer treatment. *Transl Lung Cancer Res* **2016**, *5*, 235-238, doi:10.21037/tlcr.2016.03.02.
11. Peddle-McIntyre, C.J.; Singh, F.; Thomas, R.; Newton, R.U.; Galvao, D.A.; Cavalheri, V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *2*, Cd012685, doi:10.1002/14651858.CD012685.pub2.
12. Cavalheri, V.; Burtin, C.; Formico, V.R.; Nonoyama, M.L.; Jenkins, S.; Spruit, M.A.; Hill, K. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *6*, Cd009955, doi:10.1002/14651858.CD009955.pub3.
13. Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Lucia, A.; Martinez-Velilla, N.; Santos-Lozano, A.; Valenzuela, P.L.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11070944.
14. Feng, S.H.; Yang, S.T. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol* **2019**, *25*, 270-279, doi:10.5152/dir.2019.18458.
15. Reeves, B.C.; Gaus, W. Guidelines for reporting non-randomised studies. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* **2004**, *11 Suppl 1*, 46-52, doi:10.1159/000080576.
16. Guralnik, J.M.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; Glynn, R.J.; Berkman, L.F.; Blazer, D.G.; Scherr, P.A.; Wallace, R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* **1994**, *49*, M85-94, doi:10.1093/geronj/49.2.m85.
17. Brown, J.C.; Harhay, M.O.; Harhay, M.N. Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. *Br J Cancer* **2015**, *112*, 194-198, doi:10.1038/bjc.2014.568.
18. Campbell, K.L.; Winters-Stone, K.M.; Wiskemann, J.; May, A.M.; Schwartz, A.L.; Courneya, K.S.; Zucker, D.S.; Matthews, C.E.; Ligibel, J.A.; Gerber, L.H.; Morris, G.S.; Patel, A.V.; Hue, T.F.; Perna, F.M.; Schmitz, K.H. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* **2019**, *51*, 2375-2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
19. Harada, N.D.; Chiu, V.; Stewart, A.L. Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. *Arch Phys Med Rehabil* **1999**, *80*, 837-841, doi:10.1016/s0003-9993(99)90236-8.

20. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**, *166*, 111-117, doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
21. Sánchez-Pérez, A.; López-Roig, S.; Pérez, A.P.; Gómez, P.P.; Pastor, M.; Pomares, M.H. Validation Study of the Spanish Version of the Disability Assessment for Dementia Scale. *Medicine (Baltimore)* **2015**, *94*, doi:10.1097/md.0000000000001925.
22. Mlinac, M.E.; Feng, M.C. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Arch Clin Neuropsychol* **2016**, *31*, 506-516, doi:10.1093/arclin/acw049.
23. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **1975**, *12*, 189-198, doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
24. Saez de Asteasu, M.L.; Martinez-Velilla, N.; Zambom-Ferraresi, F.; Casas-Herrero, A.; Cadore, E.L.; Galbete, A.; Izquierdo, M. Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: Secondary analysis of a randomized trial. *PLoS Med* **2019**, *16*, e1002852, doi:10.1371/journal.pmed.1002852.
25. Llinas-Regla, J.; Vilalta-Franch, J.; Lopez-Pousa, S.; Calvo-Perxas, L.; Torrents Rodas, D.; Garre-Olmo, J. The Trail Making Test. *Assessment* **2017**, *24*, 183-196, doi:10.1177/1073191115602552.
26. Pickard, A.S.; Wilke, C.T.; Lin, H.W.; Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* **2007**, *25*, 365-384, doi:10.2165/00019053-200725050-00002.
27. Bergman, B.; Aaronson, N.K.; Ahmedzai, S.; Kaasa, S.; Sullivan, M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* **1994**, *30a*, 635-642, doi:10.1016/0959-8049(94)90535-5.
28. González, M., Lacasta, María, Ordoñez, Amalio. *Valoración clínica en el paciente con cáncer.*, 1 ed.; Médica Panamericana.: Argentina 2006; Vol. 1, pp. 208.
29. Brown, L.M.; Schinka, J.A. Development and initial validation of a 15-item informant version of the Geriatric Depression Scale. *Int J Geriatr Psychiatry* **2005**, *20*, 911-918, doi:10.1002/gps.1375.
30. Kurlowicz, L.; Greenberg, S. The Geriatric Depression Scale (GDS). *AJN, American Journal of Nursing* **2007**, *107*, 67-68, doi:10.1097/01.NAJ.0000292207.37066.2f.
31. Burkhalter, N. Evaluación de la escala Borg de esfuerzo percibido aplicada a la rehabilitación cardiaca. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* **1996**, *4*, 65-73.
32. Izquierdo, M. [Multicomponent physical exercise program: Vivifrail]. *Nutr Hosp* **2019**, *36*, 50-56, doi:10.20960/nh.02680.
33. Guralnik, J.M.; Ferrucci, L.; Simonsick, E.M.; Salive, M.E.; Wallace, R.B. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* **1995**, *332*, 556-561, doi:10.1056/nejm199503023320902.
34. Stuart, M.; Benvenuti, F.; Macko, R.; Taviani, A.; Segenni, L.; Mayer, F.; Sorkin, J.D.; Stanhope, S.J.; Macellari, V.; Weinrich, M. Community-based adaptive physical activity program for chronic stroke: feasibility, safety, and efficacy of the Empoli model. *Neurorehabil Neural Repair* **2009**, *23*, 726-734, doi:10.1177/1545968309332734.
35. Dhillon, H.M.; Bell, M.L.; van der Ploeg, H.P.; Turner, J.D.; Kabourakis, M.; Spencer, L.; Lewis, C.; Hui, R.; Blinman, P.; Clarke, S.J., 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, doi:10.1093/annonc/mdx205.
36. Komaki, R.; Meyers, C.A.; Shin, D.M.; Garden, A.S.; Byrne, K.; Nickens, J.A.; Cox, J.D. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1995**, *33*, 179-182, doi:10.1016/0360-3016(95)00026-u.
37. Simo, M.; Root, J.C.; Vaquero, L.; Ripolles, P.; Jove, J.; Ahles, T.; Navarro, A.; Cardenal, F.; Bruna, J.; Rodriguez-Fornells, A. Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population. *J Thorac Oncol* **2015**, *10*, 38-45, doi:10.1097/jto.0000000000000345.
38. Chodzko-Zajko, W.J.; Schuler, P.; Solomon, J.; Heinl, B.; Ellis, N.R. The influence of physical fitness on automatic and effortful memory changes in aging. *Int J Aging Hum Dev* **1992**, *35*, 265-285, doi:10.2190/ujaq-4lk5-2wan-11dl.

39. Hill, R.D.; Storandt, M.; Malley, M. The impact of long-term exercise training on psychological function in older adults. *J Gerontol* **1993**, *48*, P12-17, doi:10.1093/geronj/48.1.p12.
40. Dominguez-Sanchez, M.A.; Bustos-Cruz, R.H.; Velasco-Orjuela, G.P.; Quintero, A.P.; Tordecilla-Sanders, A.; Correa-Bautista, J.E.; Triana-Reina, H.R.; Garcia-Hermoso, A.; Gonzalez-Ruiz, K.; Pena-Guzman, C.A., et al. Acute Effects of High Intensity, Resistance, or Combined Protocol on the Increase of Level of Neurotrophic Factors in Physically Inactive Overweight Adults: The BrainFit Study. *Front Physiol* **2018**, *9*, 741, doi:10.3389/fphys.2018.00741.
41. Stubbs, B.; Vancampfort, D.; Hallgren, M.; Firth, J.; Veronese, N.; Solmi, M.; Brand, S.; Cordes, J.; Malchow, B.; Gerber, M., et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* **2018**, *54*, 124-144, doi:10.1016/j.eurpsy.2018.07.004.
42. Sweegers, M.G.; Altenburg, T.M.; Chinapaw, M.J.; Kalter, J.; Verdonck-de Leeuw, I.M.; Courneya, K.S.; Newton, R.U.; Aaronson, N.K.; Jacobsen, P.B.; Brug, J., 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. *Br J Sports Med* **2018**, *52*, 505-513, doi:10.1136/bjsports-2017-097891.
43. Buffart, L.M.; Kalter, J.; Sweegers, M.G.; Courneya, K.S.; Newton, R.U.; Aaronson, N.K.; Jacobsen, P.B.; May, A.M.; Galvao, D.A.; Chinapaw, M.J., et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev* **2017**, *52*, 91-104, doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.010.
44. Rogers, L.Q.; Courneya, K.S.; Carter, S.J.; Anton, P.M.; Verhulst, S.; Vicari, S.K.; Robbs, R.S.; McAuley, E. Effects of a multicomponent physical activity behavior change intervention on breast cancer survivor health status outcomes in a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* **2016**, *159*, 283-291, doi:10.1007/s10549-016-3945-2.
45. Patsou, E.D.; Alexias, G.D.; Anagnostopoulos, F.G.; Karamouzis, M.V. Effects of physical activity on depressive symptoms during breast cancer survivorship: a meta-analysis of randomised control trials. *ESMO Open* **2017**, *2*, doi:10.1136/esmoopen-2017-000271.
46. Chen, H.M.; Tsai, C.M.; Wu, Y.C.; Lin, K.C.; Lin, C.C. 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, doi:10.1038/bjc.2014.612.
47. Meneses-Echávez, J.F.; González-Jiménez, E.; Ramírez-Vélez, R. Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *J Physiother.* **2015**, *61*, 3-9. doi: 10.1016/j.jphys.2014.08.019.
48. Vardy, J.L.; Bell, M.; Ploeg, H.v.d.; Turner, J.; Kabourakis, M.; Spencer, L.; Lewis, C.R.; Hui, R.; Blinman, P.L.; Clarke, S.J., et al. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: A randomised controlled trial (RCT). *Journal of Clinical Oncology* **2015**, *33*, 9507-9507, doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9507.
49. Oldervoll, L.M.; Loge, J.H.; Lydersen, S.; Paltiel, H.; Asp, M.B.; Nygaard, U.V.; Oredalen, E.; Frantzen, T.L.; Lesteborg, I.; Amundsen, L., et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* **2011**, *16*, 1649-1657, doi:10.1634/theoncologist.2011-0133.
50. Hwang, C.L.; Yu, C.J.; Shih, J.Y.; Yang, P.C.; Wu, Y.T. 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, doi:10.1007/s00520-012-1452-5.
51. Salhi, B.; Haenebalcke, C.; Perez-Bogerd, S.; Nguyen, M.D.; Ninane, V.; Malfait, T.L.; Vermaelen, K.Y.; Surmont, V.F.; Van Maele, G.; Colman, R., et al. Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: A randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer* **2015**, *89*, 167-174, doi:10.1016/j.lungcan.2015.05.013.
52. Quist, M.; Rorth, M.; Langer, S.; Jones, L.W.; Laursen, J.H.; Pappot, H.; Christensen, K.B.; Adamsen, L. Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Lung Cancer* **2012**, *75*, 203-208, doi:10.1016/j.lungcan.2011.07.006.

Capítulo IV

Discusión General

Discusion General

1. Actividad física y ejercicio en los mecanismos biológicos del cáncer de pulmón

Las alteraciones moleculares en múltiples niveles (genético, epigenético, expresión de proteínas) y su importancia funcional tienen el potencial de impactar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del CP [1]. Los mecanismos moleculares por los cuales la actividad física y el ejercicio podrían influir en los resultados del CP siguen siendo temas de interés para la investigación.

Algunos estudios actuales consideran que la actividad física y el ejercicio afectan el medio sistémico endógeno [2], pues su practica regular estimula una respuesta adaptativa que requiere la integración de diversos sistemas y órganos para transportar el oxígeno y sustancias metabólicas hacia el músculo esquelético, esto conlleva al aumento del consumo de oxígeno y promueve adaptaciones en diferentes procesos biológicos que incluyen el metabolismo celular, la angiogénesis y la respuesta inmune, favoreciendo con ello, la capacidad tisular y celular para tolerar cambios en la homeostasis [3]. Además, se ha demostrado que el ejercicio reduce la proliferación celular, activa los genes supresores de tumores (p. ej., P53) y aumenta la apoptosis en el tejido tumoral [4-6] afectando con esto a la oncogénesis [7]. Por consiguiente, el ejercicio podría disminuir y retrasar el proceso tumoral, previniendo procesos metastásicos y mejorar así la supervivencia del anciano con CP.

En relación al metabolismo celular, algunos autores investigan cómo el ejercicio influye en el metabolismo mitocondrial en los tumores [8]. El ejercicio induce adaptaciones metabólicas en la célula muscular, regulando la codificación y la expresión proteica tanto en el núcleo como en la mitocondria, lo que lleva a una mejora de la biogénesis mitocondrial y una reprogramación metabólica para facilitar el incremento de la fosforilación oxidativa [3]. y por tanto, incremento del estrés oxidativo originado por los radicales libres o especies reactivas de oxígeno [9].

El ejercicio ejerce un papel relevante en la efectividad de la contracción muscular [10], favoreciendo, además, la remodelación de tejidos y constituyendo un estímulo natural que conduce a una mejora de las defensas antioxidantes [11,12], y a un descenso en la activación de la vías inflamatorias [13], lo que se traduce en una mayor resistencia de los organismos a la toxicidad de los radicales libres [14].

Con respecto al proceso de la angiogénesis tumoral, el ejercicio estimula la regulación autocrina, paracrina y endocrina de diferentes órganos mediante la secreción de diferentes miocinas y hormonas que inducen un ambiente anti-inflamatorio sistémico y antitumoral [2]. El ejercicio es capaz de modular el ambiente del tumor mejorando los procesos de angiogénesis no patológica, incrementando así la vascularización y perfusión tumoral, lo que reduce la hipoxia en el microambiente tumoral [2,3,7], con ellos se puede impedir la liberación de células tumorales desde el tumor primario y una función inmune citotóxica mejorada podría reducir la supervivencia de las células cancerosas y la formación distante de lesiones metastásicas [4]. Esta reprogramación del ambiente tumoral se relaciona con una reducción del riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, evita tumores más agresivos con un peor pronóstico, mejora el pronóstico durante el tratamiento del cáncer [2] y favorece el efecto de la quimioterapia [3].

Finalmente, el ejercicio tiene efectos demostrables sobre la función inmune en humanos [15], pues este promueve la infiltración de células inmunes antitumorales (Natural Killer - NK, linfocitos T y macrófagos M1) y reduce la inflamación de bajo grado [2]. Este proceso va desencadenando respuestas inflamatorias que producen cambios en el fenotipo celular y en la

cantidad y la función de las células inmunes, mediados por citoquinas proinflamatorias (Interleucinas y factor de necrosis tumoral principalmente) [3]. Una serie de estudios ha sugerido que la interleucina-6 (IL-6) liberada por la contracción del músculo esquelético puede facilitar la movilización de las células NK dependientes de epinefrina y la subsiguiente infiltración de células inmunes en tumores [4]. Lo que puede llevar a una reducción del crecimiento tumoral [4,6].

El ejercicio físico interviene en múltiples procesos fisiológicos relacionados con el microentorno tumoral, por lo que podría ser una herramienta de gran utilidad tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer.

2. Efectos del ejercicio físico sobre el funcionamiento físico/cognitivo y bienestar mental en el adulto mayor con CPCNP

Los pacientes de edad avanzada con CP tienen una carga alta de síntomas ya sea por su edad, enfermedad, comorbilidades de base o por su estado funcional. El buen manejo de los mismos ayudará a obtener óptimos resultados en el tratamiento. Varios estudios han demostrado el rol tan importante que juega el ejercicio físico como una intervención no farmacológica eficaz sobre el manejo de síntomas, y en la promoción del bienestar físico, mental y funcional de los pacientes [16-19]. Los efectos directos de la progresión del cáncer, como la fatiga, la disnea, la pérdida de peso y el dolor [20], combinados con los efectos indirectos del tratamiento del cáncer, pueden conducir a un mayor deterioro en la calidad de vida [20], reducción de niveles de actividad física [21] y pérdida continua de aptitud física [22].

2.1 Funcionamiento físico

a) Función pulmonar

La evaluación de la funcionalidad respiratoria mediante una prueba de espirometría global es un paso crucial para definir el tratamiento en el CP. La resección quirúrgica, la quimioterapia, la radioterapia y las comorbilidades pueden afectar el sistema pulmonar, reduciendo la función pulmonar [23-25]. En el contexto postoperatorio, los estudios que prueban diferentes programas de entrenamiento son consistentes para detectar una mejora en fuerza muscular y/o función pulmonar [26-28].

Un estudio retrospectivo evaluó el resultado de un programa de rehabilitación integral en pacientes con CP y encontró un aumento significativo en la capacidad vital forzada, mientras que el DLCO disminuyó. Incluso en los fumadores actuales o antiguos, se observó una mejora en el FEV1, mientras que los pacientes con insuficiencia respiratoria experimentaron un mayor aumento tanto en FVC como en FEV1 [29].

b) Capacidad cardiorespiratoria

El consumo de oxígeno pico (VO_2 pico) y el 6MWT son las evaluaciones más aplicadas para la aptitud cardiorrespiratoria en el CP. La aptitud cardiorrespiratoria refleja la capacidad de introducir, transportar y usar oxígeno, y es un índice importante en la capacidad funcional, salud y longevidad. Similar a la función pulmonar, el VO_2 pico puede proporcionar información diagnóstica y pronóstica clínicamente relevante. Está inversamente relacionado con las complicaciones perioperatorias y postoperatorias, y es un predictor independiente de supervivencia [30].

La disminución de la aptitud cardiorrespiratoria puede estar afectada, primero por la presencia de alguna masa tumoral, junto con procedimientos quirúrgicos relacionados que pueden afectar el sistema respiratorio al reducir la capacidad de difusión. Segundo, en caso de enfermedad avanzada, la capacidad oxidativa de los músculos esqueléticos se ve afectada con una reducción en la capilarización y la densidad mitocondrial. Además, los agentes de la quimioterapia y radioterapia pueden dañar la bomba cardíaca, las células sanguíneas y la función vascular [31]. Sin embargo, el ejercicio físico puede mitigar estas deficiencias y mejorar la aptitud cardiorrespiratoria en el CP [26,27], además compensar los efectos secundarios del tratamiento y mejorar la CVRS en [32]. Otros estudios también muestran un aumento de aptitud cardiorrespiratoria con la realización de ejercicio físico en pacientes resecaos por CPCNP [27,33,34].

c) Fuerza y potencia muscular

La fuerza y la composición muscular son los parámetros más precisos para evaluar el rendimiento muscular. Los pacientes con CP pueden sufrir disfunción muscular por trastornos metabólicos relacionados con la enfermedad, tratamientos oncológicos, inactividad física y desnutrición [35]. Las alteraciones de la masa muscular que ocurren durante etapas avanzadas del cáncer definen afecciones patológicas, como la caquexia y sarcopenia [7]. Se ha demostrado que los pacientes con cáncer tienen impedimentos significativos en la fuerza muscular, independientemente de la etapa de la enfermedad, en comparación con los controles sanos [36].

La fuerza muscular está inversamente asociada con la mortalidad por todas las causas. La pérdida de la fuerza muscular, una ocurrencia común en los ancianos, se asocia con una mayor mortalidad independiente de la edad u otras variables clínicas y funcionales [37]. Se ha demostrado que la fuerza de la empuñadura predice la supervivencia y se asocia con cambios en la composición corporal, el estado nutricional, la inflamación y la capacidad funcional en varias enfermedades crónicas, además es un factor pronóstico independiente en pacientes con CPCNP [38].

La detección temprana y la categorización del rendimiento de la fuerza de empuñadura en pacientes con cáncer avanzado pueden proporcionar a los médicos pistas de pronóstico útiles que pueden dirigirlos a la implementación oportuna de medidas terapéuticas apropiadas [38]. El entrenamiento físico mejora la capacidad de ejercicio y la fuerza muscular de manera segura y efectiva [39-41]. El entrenamiento de fuerza y resistencia son potentes moduladores del músculo esquelético y podría contrarrestar la disfunción muscular en pacientes con CP [7]. Además parece inducir un beneficio relevante contra la caquexia por cáncer [42-44]. Por todo lo anterior, se recomienda realizar ejercicios de fuerza muscular no solo para pacientes con CP sino para todos los pacientes con cáncer.

d) Rendimiento físico

El rendimiento físico en adultos mayores es evaluado por lo general por el SPPB y la velocidad de la marcha. El SPPB, es una prueba corta que evalúa la función de las extremidades inferiores, es una medida válida, confiable y factible de rendimiento físico en personas mayores [45,46]. Este test junto con la medición de la masa y fuerza muscular es esencial para el diagnóstico de sarcopenia [47], esta asociada con caídas [48], discapacidad, y predicción de la mortalidad [49].

Además, puede permitir la detección temprana de déficits en el desempeño de la tarea, identificando el grupo de pacientes que pueden tener dificultades con la quimioterapia. Cuanto

más alto es el puntaje SPPB, más probabilidades hay de completar más ciclos de quimioterapia [47].

Un estudio en sobrevivientes de cancer, utilizó el SPPB y la velocidad de marcha para evaluar el rendimiento físico. Los autores encontraron que el SPPB total con puntuación baja y la velocidad de la marcha disminuida, aumentaron la mortalidad por todas las causas en relación con sus homólogos con puntajes altos. Cada unidad de aumento en la puntuación SPPB predijo una reducción del 12% en la mortalidad. Concluyeron que el SPPB es un biomarcador pronóstico entre los adultos mayores sobrevivientes de cáncer [50]. Otro estudio, donde se utilizó el SPPB en pacientes con quimioterapia paliativa tuvo hallazgos complementarios, donde por cada aumento de 1 unidad en la puntuación SPPB, hubo una disminución del 28% en los eventos adversos, hospitalizaciones, demoras de la quimioterapia y toxicidades asociadas [47]. La participación en la actividad física mejora la velocidad de la marcha, mejora los puntajes del SPPB [51] en adultos mayores con CPCNP y retrasa la aparición de discapacidades importantes de movilidad entre los adultos mayores [52].

2.2 *Funcionamiento cognitivo*

Las funciones cognitivas son aquellos procesos mentales que permiten llevar a cabo cualquier tarea de la vida diaria. La memoria, la atención, la inteligencia, el lenguaje y la comunicación, son los procesos cognitivos que se pueden ver alterados en el anciano, además de presentar alteraciones más significativas en el procesamiento de la información. Estas manifestaciones serán diferentes en cada persona, dependiendo de la estimulación que hayan recibido durante sus vidas [53]. Hasta el 75 % de las personas con cáncer experimenta problemas cognitivos durante el tratamiento, y el 35 % tiene dificultades que continúan durante meses después de terminar el tratamiento [54]. Además, una disminución en la función cognitiva puede conducir a una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias. Se ha informado que el MMSE es útil para predecir el riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes de edad avanzada con CP [55].

En un estudio de pacientes octogenarios sometidos a lobectomía por CP, la disminución de la función cognitiva antes de la cirugía no fue un factor de riesgo significativo de complicaciones postoperatorias, pero se asoció con una disminución adicional de la función cognitiva en la fase tardía después de la cirugía, lo que afectó negativamente la calidad de vida de los pacientes [56]. La evidencia científica indica claramente que la actividad física está asociada a una mejor salud funcional, a un menor riesgo de caídas y a una mejora de las funciones cognitivas [57]. Además, un estudio de intervención mostró que un programa de ejercicio multicomponente en ancianos con CPCNP presentaron una mejora significativa en la función cognitiva por MMSE [51].

2.3 *Bienestar mental*

a) *Fatiga*

La fatiga relacionada con el cáncer (FRC) se define como "una sensación de cansancio o agotamiento físico, emocional y/o cognitivo perturbador, persistente y subjetivo relacionado con el cáncer y/o el tratamiento del cáncer que no es proporcional a la actividad reciente e interfiere con el funcionamiento habitual" [58]. La FRC es el síntoma agudo más común antes y después del tratamiento del cáncer, que afecta hasta al 90% de los pacientes con CP [59-63]. La FRC puede estar asociada con el estado de ánimo deprimido, la disnea, así como la dependencia funcional y la incapacidad para realizar actividades de la vida diaria [64-67].

Se han sugerido varios factores candidatos como mecanismos subyacentes que inducen la FRC. Entre ellos, un aumento en las citocinas proinflamatorias y moduladores angiogénico, anemia, alteración en el eje suprarrenal hipotalámico-hipofisario, el metabolismo alterado de la serotonina cerebral y el defecto en la regeneración del adenosín trifosfato (ATP) parecen jugar un papel crucial [68,69]. Al modular estos mecanismos biológicos, el ejercicio puede mejorar el manejo de la FRC al reducir la gravedad de los síntomas [7].

Varios estudios en cáncer de pulmón informaron que un programa de ejercicio se relaciona con la disminución de síntomas de fatiga [21,70-76], en especial si se inicia temprano después de cirugía [77]. Algunos estudios realizados en fase prequirúrgica, mostraron efectos positivos a favor del grupo de intervención [78-81]. Y aunque muchos estudios respaldan los beneficios del ejercicio sobre la FRC, otros estudios no informaron cambios en niveles de fatiga después de un programa de ejercicio dirigido [39,82-84].

b) Calidad de vida

La calidad de vida se define por un concepto subjetivo y multidimensional que incluye dominios físicos, psicológicos y sociales y ha demostrado un impacto pronóstico en el CP [85,86]. La Organización Mundial de la Salud describe la calidad de vida como "la percepción individual de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que viven y relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones " [87].

Algunos estudios confirmaron que el ejercicio físico es un tratamiento efectivo para mejorar la calidad de vida en pacientes con CP de edad avanzada. [51,88]. En una revisión sistemática y metanálisis de ejercicio físico prequirúrgico [89], se encontró que mejora la calidad de vida en algunos estudios. [78,90], pero en otros estudios no se encontraron diferencias significativas [79,80]. En otra revisión sistemática se concluyó que el ejercicio mejoró significativamente la calidad de vida durante y después del tratamiento médico [91].

Algunos investigadores encontraron que en pacientes resecaados por CPCNP, un aumento de 10 puntos en la calidad de vida global se asoció con un aumento del 9% en la supervivencia [92]. Una diferencia de cinco a 10 puntos representa un cambio pequeño pero clínicamente significativo, de 10 a 20 puntos un cambio moderado y más de 20 puntos un cambio clínicamente significativo visto desde la perspectiva del paciente [93]. Sin embargo, el efecto del entrenamiento físico sobre la CVRS en esta población no es totalmente claro, pues algunos estudios informan una disminución [39], o que los resultados no mejoraron la CVRS [94], mientras otros informan que no se presentaron cambios [41,95]. Las razones de esto pueden ser, el diagnóstico en estadio avanzado del CP y las exposiciones a terapias adyuvantes con efectos secundarios que alteran la vida del paciente y por consiguiente afecta el funcionamiento fisiológico y psicológico, lo que contribuye a los efectos negativos en la CVRS.

Actualmente aún existen muchas contrariedades sobre los beneficios del ejercicio físico en la calidad de vida de pacientes con CP. Se requieren más estudios con un diseño sólido y un tamaño de muestra adecuado para conocer la asociación del ejercicio y calidad de vida.

c) Estado psicológico y calidad del sueño

Los pacientes con CP debido a la misma enfermedad o a los efectos secundarios del tratamiento pueden experimentar varios problemas de salud, incluido malestar psicológico y alteraciones del sueño que pueden afectar la calidad de vida [96] e incluso el pronóstico de su enfermedad [68], así como alterar sus ritmos de actividad de descanso [97,98]. El ejercicio físico

puede contribuir a limitar estas dificultades, debido a que su papel beneficioso en la ansiedad y la depresión está bien establecido [99,100], a través de la modulación de los niveles de monoamina y cortisol, lo que lleva a la adaptación en las estructuras límbicas [101]. Estudios sobre calidad de sueño muestran que los ejercicios pueden mejorar efectivamente la calidad subjetiva y objetiva del sueño de los pacientes con CP, particularmente aquellos con ritmos de actividad de reposo deficientes [21,84,98,102]. También en los sobrevivientes de cáncer [98]. Y otro estudio demuestra que la realización de ejercicio disminuye significativamente los niveles de ansiedad y depresión y el efecto se mantuvo en el tiempo. [41,98,103].

En resumen, el ejercicio en pacientes ancianos con CPCNP, tiene muchos efectos beneficiosos sobre el organismo, por lo que un programa de ejercicio se hace imprescindible incluirlo junto al tratamiento médico habitual.

3. Efectos del ejercicio físico en las diferentes fases del tratamiento médico en el adulto mayor con CPCNP

Se han descrito con anterioridad los beneficios que causa el ejercicio físico a nivel fisiológico en los pacientes con CP en edad avanzada, de acuerdo a estos efectos positivos en el organismo se debería implementar un programa en cualquier fase de tratamiento médico incluido los sobrevivientes.

3.1 La prehabilitación

Estudios de revisión sistemática muestran, que la prehabilitación previa a la resección quirúrgica resulta en la reducción en el número de complicaciones pulmonares postoperatorios [89,104], mejora la capacidad para realizar respiraciones profundas, reduce la necesidad de analgesia a la mitad de las dosis habituales, y por consiguiente disminuye el tiempo de estancia hospitalaria [105], mostraron resultados positivos en la capacidad funcional, atención médica y bienestar mental [89]. Además, se ha informado que un programa de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa antes de la cirugía en pacientes con CP, mejora la aptitud cardiopulmonar preoperatoria y la calidad de vida [106].

3.2 Perioperatoria y postoperatoria

Las revisiones sistemáticas de intervenciones de ejercicio en personas sometidas a resección quirúrgica con o sin quimioterapia para el CP informan que son seguras, y los datos muestran mejoras a corto plazo en la capacidad de ejercicio, fuerza muscular, disnea, CVRS y percepción de FRC, con pocos eventos adversos [107]. Según Sommer, et al. informaron que el ejercicio supervisado postoperatorio temprano es seguro y factible y ha dado como resultado una mejora significativa en la capacidad de ejercicio y fuerza muscular en los participantes adheridos al programa [108]. En varios estudios se ha demostrado que el ejercicio físico perioperatorio y postoperatorio aumenta la CVRS, la actividad física, la FRC y al mismo tiempo reduce los efectos secundarios del tratamiento [32,109-117]. Otro estudio en pacientes con CP informó que el ejercicio en bicicletas ergométricas 30 minutos al día, iniciado dos semanas después del final del tratamiento contra el cáncer (incluyendo cirugía y quimioterapia), dio como resultado una mejora pronunciada en la capacidad del ejercicio y estado funcional [118]. Los resultados son confirmados por otros estudios [107].

Finalmente, los efectos positivos de las intervenciones de ejercicio perioperatorio son más pronunciados con los programas de ejercicio de intensidad moderada a vigorosa que los de intensidad leve [75,109,119].

3.3 Durante y después del tratamiento no quirúrgico

Los estudios que investigan los efectos del ejercicio físico en pacientes no operables con CP avanzado son escasos. El número de ensayos controlados aleatorizados es limitado y el conocimiento actual se deriva de la viabilidad y los estudios observacionales [40,41,84,95,120]. Peddle, et al. muestran mejoras en la capacidad de ejercicio y la CVRS a favor del grupo de intervención, pero sin diferencias significativas en la disnea, el estado de ánimo o la función respiratoria [121]. Anteriormente, se aconsejaba a los pacientes con CP que descansaran físicamente para reducir síntomas como disnea y agotamiento. Por lo tanto, las consecuencias negativas como la atrofia muscular que progresa rápidamente por falta de ejercicio no se tuvieron en cuenta [122]. Por consiguiente, las actividades de la vida diaria son más difíciles o incluso imposibles de realizar [123]. Se crea un círculo vicioso que podría usarse para explicar la conexión de la inactividad física y el empeoramiento de los síntomas y los efectos secundarios [124].

Varias revisiones sistemáticas llegan a la misma conclusión, que el entrenamiento físico es beneficioso tanto durante como después de la finalización de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer [125-129].

3.4 Cuidados paliativos

En la fase paliativa, el cáncer a menudo tiene efectos catabólicos en los músculos que pueden contribuir al desarrollo de caquexia por cáncer con consecuencias posteriores para la fuerza muscular y la resistencia [44]. Los tratamientos médicos que modifican la enfermedad o alivian los síntomas pueden inducir fatiga o sedación, lo que lleva a la inactividad física y, por lo tanto, reduce el funcionamiento físico y la capacidad funcional. [130]. La disminución de la movilidad puede producir dependencia en la vida diaria y puede conducir a la hospitalización, lo que reduce aún más la autonomía del paciente y la calidad de vida [131-133]. Los pacientes que reciben cuidados paliativos expresan un deseo de hacer ejercicio; sin embargo, se observa la incapacidad de asistir a los programas hospitalarios y la falta de movilidad, fuerza y energía como razones para negarse a participar [134].

Dado que los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia paliativa no tienen muchas oportunidades o motivación para hacer ejercicio durante los períodos de terapia que pasan en el hospital o incluso en el hogar, a menudo se quejan de la reducción de la capacidad de resistencia, aumento en los niveles de disnea y pérdida de fuerza muscular [135]. La inmovilización en el hospital, que es promovida por las rutinas diarias del hospital y que actualmente se están modificando para evitar el desacondicionamiento físico de los pacientes y la atrofia muscular progresiva, son difíciles de prevenir sin una adecuada implementación de entrenamiento específico. El hecho de que muchos pacientes todavía creen que el descanso físico es deseable durante el tratamiento del cáncer es otro mecanismo que contribuye a las quejas y los efectos secundarios [124].

Una investigación cualitativa en pacientes que completaron un programa de ejercicios basados en cuidados paliativos reveló mejoras en la fuerza, el equilibrio y la función física; efectos positivos de la interacción grupal y el apoyo de profesionales del ejercicio; y una sensación de recuperar el control de su vida [136]. Teóricamente, las intervenciones que mejoran la actividad física y desaceleran la reducción del rendimiento físico pueden ser, por lo tanto, partes relevantes de los programas de cuidados paliativos.

3.5 Supervivientes

La investigación sobre los impactos del ejercicio en sobrevivientes de CP ha sido escasa, debido a su diagnóstico tardío y por su alta tasa de mortalidad. Sin embargo, se encontraron revisiones sistemáticas en los que incluyeron diferentes tipos de cáncer y entre ellos el de pulmón. Con enfoque en una variedad de intervenciones de ejercicio como el Yoga, entrenamiento de fuerza, equilibrio, ejercicios aeróbicos y ejercicios combinados. También con duración variable entre tres semanas hasta un año. Los programas de ejercicio tienen un efecto beneficioso sobre la CVRS y la mayoría de sus dominios y pueden integrarse en los planes de manejo para los sobrevivientes de cáncer que han completado el tratamiento [137].

Los índices de FRC disminuyeron al menos un 17% y la tendencia hacia mejores parámetros cardiorespiratorios se presentaron en todos los grupos de cáncer estudiados, aunque estos cambios no fueron significativos para el grupo de pacientes con CP [138]. Kampshoff y colaboradores, en un seguimiento a largo plazo, encontraron un mayor efecto de intervención sobre el rol y el funcionamiento social para ejercicio de alta intensidad que para el ejercicio de intensidad leve a moderada. Los beneficios inducidos por el ejercicio en VO₂ pico y calidad de vida se mantuvieron con éxito entre períodos cortos y más largos, pero no para la fatiga [139].

En otro estudio se mostró que la actividad física durante y después del tratamiento del cáncer tiene efectos beneficiosos en una serie de resultados físicos y psicosociales [140]. Prácticamente todos los pacientes con diversos diagnósticos de cáncer y etapas de la enfermedad, así como un amplio rango de edad y ambos sexos, se beneficiarán de un programa de entrenamiento de fuerza en uno o más resultados que incluye disminución de FRC, mayor calidad de vida y mayor fuerza. Además, los pacientes con etapas avanzadas de la enfermedad pudieron participar de manera segura con un programa de ejercicio individualizado y prescrito por un fisioterapeuta [141].

Los datos actuales sugieren que un programa basado en entrenamiento de fuerza para todos los tipos de pacientes con cáncer que se someten a una variedad de regímenes de tratamiento es razonable y posible. Los hallazgos encontrados abogan por la implementación del ejercicio supervisado como parte de la atención estándar contra el cáncer y, si es posible, el ejercicio de alta intensidad [139].

En conclusión, Un programa de ejercicio bien estructurado y planificado no necesita restringirse a aquellos pacientes que están relativamente bien [141]. Los profesionales de la salud deberían recomendar el ejercicio físico temprano y fomentarlo para los pacientes en cualquier etapa de cáncer y sobrevivientes de CP [142].

Referencias

1. Cooper, W.A.; Lam, D.C.; O'Toole, S.A.; Minna, J.D. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis* **2013**, *5 Suppl 5*, S479-490, doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03.
2. Koelwyn, G.J.; Quail, D.F.; Zhang, X.; White, R.M.; Jones, L.W. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* **2017**, *17*, 620-632, doi:10.1038/nrc.2017.78.
3. Alegre, P.; Avellanal, M.n.; Belinchón, F.; Callejas, P.; De los Riscos, M. *Cáncer y Deporte*; Segovia Martínez, J.C.L.p., Francisco Javier, Ed. Sanitas Hospitales y la Universidad Camilo José Cela 2019.
4. Hojman, P.; Gehl, J.; Christensen, J.F.; Pedersen, B.K. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* **2018**, *27*, 10-21, doi:10.1016/j.cmet.2017.09.015.

5. Figueira, A.C.C.; Cortinhas, A.; Soares, J.P.; Leitao, J.C.; Ferreira, R.P.; Duarte, J.A. Efficacy of Exercise on Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Preclinical Data. *Int J Sports Med* **2018**, *39*, 327-342, doi:10.1055/s-0044-101149.
6. Ruiz-Casado, A.; Martin-Ruiz, A.; Perez, L.M.; Provencio, M.; Fiuza-Luces, C.; Lucia, A. Exercise and the Hallmarks of Cancer. *Trends Cancer* **2017**, *3*, 423-441, doi:10.1016/j.trecan.2017.04.007.
7. 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* **2019**, doi:10.1634/theoncologist.2019-0463.
8. Lu, M.; Sanderson, S.M.; Zessin, A.; Ashcraft, K.A.; Jones, L.W.; Dewhurst, M.W.; Locasale, J.W.; Hsu, D.S. Exercise inhibits tumor growth and central carbon metabolism in patient-derived xenograft models of colorectal cancer. *Cancer Metab* **2018**, *6*, 14, doi:10.1186/s40170-018-0190-7.
9. Fernández, J.M.; Da Silva-Grigoletto, M.E.; Túnez-Fiñana, I. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* **2009**.
10. Powers, S.K.; Jackson, M.J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* **2008**, *88*, 1243-1276, doi:10.1152/physrev.00031.2007.
11. Ji, L.L. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* **2008**, *44*, 142-152, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.031.
12. Apor, P.; Radi, A. [Physical exercise, oxidative stress and damage]. *Orv Hetil* **2006**, *147*, 1025-1031.
13. Radak, Z.; Chung, H.Y.; Goto, S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radic Biol Med* **2008**, *44*, 153-159, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.029.
14. Ascensao, A.; Ferreira, R.; Magalhaes, J. Exercise-induced cardioprotection--biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol* **2007**, *117*, 16-30, doi:10.1016/j.ijcard.2006.04.076.
15. Simpson, R.; Kunz, H.; Agha, N.; Graff, R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. 2015; Vol. 135, pp. 355-380.
16. Strasser, B.; Steindorf, K.; Wiskemann, J.; Ulrich, C.M. Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* **2013**, *45*, 2080-2090, doi:10.1249/MSS.0b013e31829a3b63.
17. Brown, J.C.; Huedo-Medina, T.B.; Pescatello, L.S.; Pescatello, S.M.; Ferrer, R.A.; Johnson, B.T. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2011**, *20*, 123-133, doi:10.1158/1055-9965.epi-10-0988.
18. Visovsky, C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* **2006**, *5*, 183-191, doi:10.1177/1534735406291962.
19. Meneses-Echavez, J.F.; Gonzalez-Jimenez, E.; Correa-Bautista, J.E.; Valle, J.S.; Ramirez-Velez, R. [Effectiveness of physical exercise on fatigue in cancer patients during active treatment: a systematic review and meta-analysis]. *Cad Saude Publica* **2015**, *31*, 667-681, doi:10.1590/0102-311x00114414.
20. Iyer, S.; Taylor-Stokes, G.; Roughley, A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* **2013**, *81*, 288-293, doi:10.1016/j.lungcan.2013.03.008.
21. Lin, Y.Y.; Rau, K.M.; Lin, C.C. Longitudinal study on the impact of physical activity on the symptoms of lung cancer survivors. *Support Care Cancer* **2015**, *23*, 3545-3553, doi:10.1007/s00520-015-2724-7.

22. Kasymjanova, G.; Correa, J.A.; Kreisman, H.; Dajczman, E.; Pepe, C.; Dobson, S.; Lajeunesse, L.; Sharma, R.; Small, D. Prognostic value of the six-minute walk in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* **2009**, *4*, 602-607, doi:10.1097/JTO.0b013e31819e77e8.
23. Linhas, A.; Campainha, S.; Conde, S.; Barroso, A. P1.04-027 Changes in Pulmonary Function in Lung Cancer Patients after Thoracic Surgery: Topic: Pulmonology. *Journal of Thoracic Oncology* **2017**, *12*, S611-S612, doi:10.1016/j.jtho.2016.11.783.
24. Lopez Guerra, J.L.; Gomez, D.R.; Zhuang, Y.; Levy, L.B.; Eapen, G.; Liu, H.; Mohan, R.; Komaki, R.; Cox, J.D.; Liao, Z. Changes in pulmonary function after three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, or proton beam therapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2012**, *83*, e537-543, doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.019.
25. Rivera, M.P.; Detterbeck, F.C.; Socinski, M.A.; Moore, D.T.; Edelman, M.J.; Jahan, T.M.; Ansari, R.H.; Luketich, J.D.; Peng, G.; Monberg, M., et al. Impact of preoperative chemotherapy on pulmonary function tests in resectable early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* **2009**, *135*, 1588-1595, doi:10.1378/chest.08-1430.
26. Messaggi-Sartor, M.; Marco, E.; Martinez-Tellez, E.; Rodriguez-Fuster, A.; Palomares, C.; Chiarella, S.; Muniesa, J.M.; Orozco-Levi, M.; Barreiro, E.; Guell, M.R. 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, doi:10.23736/s1973-9087.18.05156-0.
27. Edvardsen, E.; Skjøsberg, O.H.; Holme, I.; Nordsletten, L.; Borchsenius, F.; Anderssen, S.A. High-intensity training following lung cancer surgery: A randomised controlled trial. *Thorax* **2015**, *70*, 244-250, doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205944.
28. Chang, N.W.; Lin, K.C.; Lee, S.C.; Chan, J.Y.; Lee, Y.H.; Wang, K.Y. Effects of an early postoperative walking exercise programme on health status in lung cancer patients recovering from lung lobectomy. *J Clin Nurs* **2014**, *23*, 3391-3402, doi:10.1111/jocn.12584.
29. Tarumi, S.; Yokomise, H.; Gotoh, M.; Kasai, Y.; Matsuura, N.; Chang, S.S.; Go, T. Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2015**, *149*, 569-573, doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.123.
30. Licker, M.; Triponez, F.; Diaper, J.; Karenovics, W.; Bridevaux, P.-O. Preoperative Evaluation of Lung Cancer Patients. *Current Anesthesiology Reports* **2014**, *4*, 124-134, doi:10.1007/s40140-014-0049-6.
31. Lakoski, S.G.; Eves, N.D.; Douglas, P.S.; Jones, L.W. Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* **2012**, *9*, 288-296, doi:10.1038/nrclinonc.2012.27.
32. Jones, L.W.; Eves, N.D.; Waner, E.; Joy, A.A. Exercise therapy across the lung cancer continuum. *Curr Oncol Rep* **2009**, *11*, 255-262, doi:10.1007/s11912-009-0036-0.
33. Crandall, K.; Maguire, R.; Campbell, A.; Kearney, N. Exercise intervention for patients surgically treated for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): a systematic review. *Surg Oncol* **2014**, *23*, 17-30, doi:10.1016/j.suronc.2014.01.001.
34. Yancik, R. Population aging and cancer: a cross-national concern. *Cancer J* **2005**, *11*, 437-441, doi:10.1097/00130404-200511000-00002.
35. Nattenmuller, J.; Wochner, R.; Muley, T.; Steins, M.; Hummler, S.; Teucher, B.; Wiskemann, J.; Kauczor, H.U.; Wielputz, M.O.; Heussel, C.P. Prognostic Impact of CT-Quantified Muscle and Fat Distribution before and after First-Line-Chemotherapy in Lung Cancer Patients. *PLoS One* **2017**, *12*, e0169136, doi:10.1371/journal.pone.0169136.
36. Christensen, J.F.; Jones, L.W.; Andersen, J.L.; Daugaard, G.; Rorth, M.; Hojman, P. Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol* **2014**, *25*, 947-958, doi:10.1093/annonc/mdt551.
37. Springer, J.; Springer, J.I.; Anker, S.D. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail* **2017**, *4*, 492-498, doi:10.1002/ehf2.12237.

38. Kilgour, R.D.; Viganò, A.; Trutschnigg, B.; Lucar, E.; Borod, M.; Morais, J.A. 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, doi:10.1007/s00520-013-1894-4.
39. Kuehr, L.; Wiskemann, J.; Abel, U.; Ulrich, C.M.; Hummler, S.; Thomas, M. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc* **2014**, *46*, 656-663, doi:10.1249/mss.0000000000000158.
40. Quist, M.; Rorth, M.; Langer, S.; Jones, L.W.; Laursen, J.H.; Pappot, H.; Christensen, K.B.; Adamsen, L. Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Lung Cancer* **2012**, *75*, 203-208, doi:10.1016/j.lungcan.2011.07.006.
41. Quist, M.; Adamsen, L.; Rorth, M.; Laursen, J.H.; Christensen, K.B.; Langer, S.W. The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy. *Integr Cancer Ther* **2015**, *14*, 341-349, doi:10.1177/1534735415572887.
42. Jee, H.; Chang, J.E.; Yang, E.J. Positive Prehabilitative Effect of Intense Treadmill Exercise for Ameliorating Cancer Cachexia Symptoms in a Mouse Model. *J Cancer* **2016**, *7*, 2378-2387, doi:10.7150/jca.17162.
43. Lira, F.S.; Neto, J.C.; Seelaender, M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab* **2014**, *39*, 679-686, doi:10.1139/apnm-2013-0554.
44. Fearon, K.C. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* **2008**, *44*, 1124-1132, doi:10.1016/j.ejca.2008.02.033.
45. Mijnders, D.M.; Meijers, J.M.; Halfens, R.J.; ter Borg, S.; Luiking, Y.C.; Verlaan, S.; Schoberer, D.; Cruz Jentoft, A.J.; van Loon, L.J.; Schols, J.M. Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* **2013**, *14*, 170-178, doi:10.1016/j.jamda.2012.10.009.
46. Freiburger, E.; de Vreede, P.; Schoene, D.; Rydwik, E.; Mueller, V.; Frandin, K.; Hopman-Rock, M. Performance-based physical function in older community-dwelling persons: a systematic review of instruments. *Age Ageing* **2012**, *41*, 712-721, doi:10.1093/ageing/afs099.
47. Collins, J.T.; Noble, S.; Chester, J.; Davies, H.E.; Evans, W.D.; Farewell, D.; Lester, J.F.; Parry, D.; Pettit, R.; Byrne, A. The value of physical performance measurements alongside assessment of sarcopenia in predicting receipt and completion of planned treatment in non-small cell lung cancer: an observational exploratory study. *Support Care Cancer* **2018**, *26*, 119-127, doi:10.1007/s00520-017-3821-6.
48. Lauretani, F.; Ticinesi, A.; Gionti, L.; Prati, B.; Nouvenne, A.; Tana, C.; Meschi, T.; Maggio, M. Short-Physical Performance Battery (SPPB) score is associated with falls in older outpatients. *Ageing Clin Exp Res* **2019**, *31*, 1435-1442, doi:10.1007/s40520-018-1082-y.
49. Guralnik, J.M.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; Glynn, R.J.; Berkman, L.F.; Blazer, D.G.; Scherr, P.A.; Wallace, R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* **1994**, *49*, M85-94, doi:10.1093/geronj/49.2.m85.
50. Brown, L.M.; Schinka, J.A. Development and initial validation of a 15-item informant version of the Geriatric Depression Scale. *Int J Geriatr Psychiatry* **2005**, *20*, 911-918, doi:10.1002/gps.1375.
51. Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Martinez-Velilla, N.; Cedeno-Veloz, B.A.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Effects of a Multicomponent Exercise Program in Older Adults with Non-Small-Cell Lung Cancer during Adjuvant/Palliative Treatment: An Intervention Study. *J Clin Med* **2020**, *9*, doi:10.3390/jcm9030862.

52. Brown, J.C.; Harhay, M.O.; Harhay, M.N. Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. *Br J Cancer* **2015**, *112*, 194-198, doi:10.1038/bjc.2014.568.
53. Aldana, G.; García, L.; Jacobo, A. Las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC) como alternativa para la estimulación de los procesos cognitivos en la vejez. *CPU-e, Revista de Investigación Educativa: Veracruz, México*, 2012; pp 153-166.
54. Cancer.Net. Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics. Statistics adapted from the American Cancer Society's (ACS) publication , *Cancer Facts & Figures 2020* , the ACS website, and the *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (all sources accessed January 2020)* . Available online: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> (accessed on April 7, 2020).
55. Fukuse, T.; Satoda, N.; Hijiyama, K.; Fujinaga, T. Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest* **2005**, *127*, 886-891, doi:10.1378/chest.127.3.886.
56. Ito, H.; Nakayama, H.; Yamada, K.; Yokose, T.; Masuda, M. Outcomes of lobectomy in 'active' octogenarians with clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **2015**, *21*, 24-30, doi:10.5761/atcs.0a.13-00353.
57. Molero, M.; María, P.-F.; Gázquez, J.; Barragán, A.; Martos, Á.; Simón, M. *Salud y cuidados durante el desarrollo*; ASUNIVEP, Ed. 2017; Vol. I.
58. Bower, J.E.; Bak, K.; Berger, A.; Breitbart, W.; Escalante, C.P.; Ganz, P.A.; Schnipper, H.H.; Lacchetti, C.; Ligibel, J.A.; Lyman, G.H., et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* **2014**, *32*, 1840-1850, doi:10.1200/jco.2013.53.4495.
59. Portenoy, R.K.; Itri, L.M. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* **1999**, *4*, 1-10.
60. Barnes, E.A.; Bruera, E. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* **2002**, *12*, 424-428, doi:10.1046/j.1525-1438.2002.t01-1-01147.x.
61. Cella, D.; Davis, K.; Breitbart, W.; Curt, G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* **2001**, *19*, 3385-3391, doi:10.1200/jco.2001.19.14.3385.
62. Hofman, M.; Ryan, J.L.; Figueroa-Moseley, C.D.; Jean-Pierre, P.; Morrow, G.R. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* **2007**, *12 Suppl 1*, 4-10, doi:10.1634/theoncologist.12-S1-4.
63. Borneman, T.; Piper, B.F.; Sun, V.C.; Koczywas, M.; Uman, G.; Ferrell, B. Implementing the Fatigue Guidelines at one NCCN member institution: process and outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* **2007**, *5*, 1092-1101, doi:10.6004/jnccn.2007.0090.
64. Sarna, L.; Padilla, G.; Holmes, C.; Tashkin, D.; Brecht, M.L.; Evangelista, L. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **2002**, *20*, 2920-2929, doi:10.1200/jco.2002.09.045.
65. Sarna, L.; Cooley, M.E.; Brown, J.K.; Chernecky, C.; Elashoff, D.; Kotlerman, J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. *Am J Crit Care* **2008**, *17*, 455-467; quiz 468.
66. Luciani, A.; Jacobsen, P.B.; Extermann, M.; Foa, P.; Marussi, D.; Overcash, J.A.; Balducci, L. Fatigue and functional dependence in older cancer patients. *Am J Clin Oncol* **2008**, *31*, 424-430, doi:10.1097/COC.0b013e31816d915f.
67. Tanaka, K.; Akechi, T.; Okuyama, T.; Nishiwaki, Y.; Uchitomi, Y. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* **2002**, *23*, 417-423, doi:10.1016/s0885-3924(02)00376-7.
68. Wang, X.S. Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clin J Oncol Nurs* **2008**, *12*, 11-20, doi:10.1188/08.cjon.s2.11-20.

69. Jager, A.; Sleijfer, S.; van der Rijt, C.C. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer* **2008**, *44*, 175-181, doi:10.1016/j.ejca.2007.11.023.
70. Janssen, S.M.; Abbink, J.J.; Lindeboom, R.; Vliet Vlieland, T.P. 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, doi:10.1097/hcr.0000000000000227.
71. D'Silva, A.; Gardiner, P.A.; Boyle, T.; Bebb, D.G.; Johnson, S.T.; Vallance, J.K. 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, doi:10.1016/j.lungcan.2018.03.010.
72. Zhang, L.L.; Wang, S.Z.; Chen, H.L.; Yuan, A.Z. Tai Chi Exercise for Cancer-Related Fatigue in Patients With Lung Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* **2016**, *51*, 504-511, doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.11.020.
73. Hoffman, A.J.; Brintnall, R.A.; Brown, J.K.; Eye, A.; Jones, L.W.; Alderink, G.; Ritz-Holland, D.; Enter, M.; Patzelt, L.H.; Vanotteren, G.M. Too sick not to exercise: using a 6-week, home-based exercise intervention for cancer-related fatigue self-management for postsurgical non-small cell lung cancer patients. *Cancer Nurs* **2013**, *36*, 175-188, doi:10.1097/NCC.0b013e31826c7763.
74. Hoffman, A.J.; Brintnall, R.A.; von Eye, A.; Jones, L.W.; Alderink, G.; Patzelt, L.H.; Brown, J.K. A rehabilitation program for lung cancer patients during postthoracotomy chemotherapy. *Onco Targets Ther* **2014**, *7*, 415-423, doi:10.2147/ott.s57262.
75. Jones, L.W.; Eves, N.D.; Peterson, B.L.; Garst, J.; Crawford, J.; West, M.J.; Mabe, S.; Harpole, D.; Kraus, W.E.; Douglas, P.S. Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study. *Cancer* **2008**, *113*, 3430-3439, doi:10.1002/cncr.23967.
76. Cramp, F.; Byron-Daniel, J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**, *11*, Cd006145, doi:10.1002/14651858.CD006145.pub3.
77. Quist, M.; Sommer, M.S.; Vibe-Petersen, J.; Staerkind, M.B.; Langer, S.W.; Larsen, K.R.; Trier, K.; Christensen, M.; Clementsen, P.F.; Missel, M., et al. Early initiated postoperative rehabilitation reduces fatigue in patients with operable lung cancer: A randomized trial. *Lung Cancer* **2018**, *126*, 125-132, doi:10.1016/j.lungcan.2018.10.025.
78. Huang, J.; Lai, Y.; Zhou, X.; Li, S.; Su, J.; Yang, M.; Che, G. Short-term high-intensity rehabilitation in radically treated lung cancer: A three-armed randomized controlled trial. *Journal of Thoracic Disease* **2017**, *9*, 1919-1929, doi:10.21037/jtd.2017.06.15.
79. Lai, Y.; Huang, J.; Yang, M.; Su, J.; Liu, J.; Che, G. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: a randomized controlled trial. *J Surg Res* **2017**, *209*, 30-36, doi:10.1016/j.jss.2016.09.033.
80. Lai, Y.; Su, J.; Qiu, P.; Wang, M.; Zhou, K.; Tang, Y.; Che, G. Systematic short-term pulmonary rehabilitation before lung cancer lobectomy: a randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **2017**, *25*, 476-483, doi:10.1093/icvts/ivx141.
81. Stefanelli, F.; Meoli, I.; Cobuccio, R.; Curcio, C.; Amore, D.; Casazza, D.; Tracey, M.; Rocco, G. High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* **2013**, *44*, e260-265, doi:10.1093/ejcts/ezt375.
82. Dhillon, H.M.; Bell, M.L.; van der Ploeg, H.P.; Turner, J.D.; Kabourakis, M.; Spencer, L.; Lewis, C.; Hui, R.; Blinman, P.; Clarke, S.J., 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, doi:10.1093/annonc/mdx205.

83. Chen, H.; Tsai, C.; Wu, Y.; Lin, K.; Lin, C. Randomised controlled trial on the effectiveness of home-based walking exercise on anxiety, depression and cancer-related symptoms in patients with lung cancer. In *British journal of cancer*, 2015; Vol. 112, pp 438-445.
84. Cheville, A.L.; Kollasch, J.; Vandenberg, J.; Shen, T.; Grothey, A.; Gamble, G.; Basford, J.R. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with stage iv lung and colorectal cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* **2013**, *45*, 811-821, doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.05.006.
85. Lemonnier, I.; Guillemin, F.; Arveux, P.; Clement-Duchene, C.; Velten, M.; Woronoff-Lemsi, M.C.; Jolly, D.; Baumann, C. Quality of life after the initial treatments of non-small cell lung cancer: a persistent predictor for patients' survival. *Health Qual Life Outcomes* **2014**, *12*, 73, doi:10.1186/1477-7525-12-73.
86. Pompili, C. Quality of life after lung resection for lung cancer. *J Thorac Dis* **2015**, *7*, S138-144, doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.40.
87. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* **1995**, *41*, 1403-1409, doi:10.1016/0277-9536(95)00112-k.
88. Lin, Y.Y.; Liu, M.F.; Tzeng, J.I.; Lin, C.C. Effects of Walking on Quality of Life Among Lung Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Cancer Nurs* **2015**, *38*, 253-259, doi:10.1097/ncc.0000000000000176.
89. Rosero, I.D.; Ramirez-Velez, R.; Lucia, A.; Martinez-Velilla, N.; Santos-Lozano, A.; Valenzuela, P.L.; Morilla, I.; Izquierdo, M. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, doi:10.3390/cancers11070944.
90. Morano, M.; Mesquita, R.; Silva, G.; Araujo, A.; Pinto, J.; Neto, A.; Viana, C.; Moraes, F.M.; Pereira, E. Comparison of the effects of pulmonary rehabilitation with chest physical therapy on the levels of fibrinogen and albumin in patients with lung cancer awaiting lung resection: a randomized clinical trial. In *BMC pulmonary medicine*, 2014; Vol. 14.
91. Gerritsen, J.K.; Vincent, A.J. 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, doi:10.1136/bjsports-2015-094787.
92. Braun, D.P.; Gupta, D.; Staren, E.D. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* **2011**, *11*, 353, doi:10.1186/1471-2407-11-353.
93. Maringwa, J.T.; Quinten, C.; King, M.; Ringash, J.; Osoba, D.; Coens, C.; Martinelli, F.; Vercauteren, J.; Cleeland, C.S.; Flechtner, H., et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* **2011**, *19*, 1753-1760, doi:10.1007/s00520-010-1016-5.
94. Cavalheri, V.; Tahirah, F.; Nonoyama, M.; Jenkins, S.; Hill, K. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**, Cd009955, doi:10.1002/14651858.CD009955.pub2.
95. Temel, J.S.; Greer, J.A.; Goldberg, S.; Vogel, P.D.; Sullivan, M.; Pirl, W.F.; Lynch, T.J.; Christiani, D.C.; Smith, M.R. A structured exercise program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* **2009**, *4*, 595-601, doi:10.1097/JTO.0b013e31819d18e5.
96. Gooneratne, N.S.; Dean, G.E.; Rogers, A.E.; Nkwuo, J.E.; Coyne, J.C.; Kaiser, L.R. Sleep and quality of life in long-term lung cancer survivors. *Lung Cancer* **2007**, *58*, 403-410, doi:10.1016/j.lungcan.2007.07.011.

97. Levin, R.D.; Daehler, M.A.; Grutsch, J.F.; Quiton, J.; Lis, C.G.; Peterson, C.; Gupta, D.; Watson, K.; Layer, D.; Huff-Adams, S., et al. Circadian function in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* **2005**, *93*, 1202-1208, doi:10.1038/sj.bjc.6602859.
98. Chen, H.; Tsai, C.; Wu, Y.; Lin, K.; Lin, C. Effect of walking on circadian rhythms and sleep quality of patients with lung cancer: a randomised controlled trial. In *British journal of cancer*, 2016; Vol. 115, pp 1304-1312.
99. Kvam, S.; Kleppe, C.L.; Nordhus, I.H.; Hovland, A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* **2016**, *202*, 67-86, doi:10.1016/j.jad.2016.03.063.
100. Rebar, A.L.; Stanton, R.; Geard, D.; Short, C.; Duncan, M.J.; Vandelanotte, C. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev* **2015**, *9*, 366-378, doi:10.1080/17437199.2015.1022901.
101. Wegner, M.; Helmich, I.; Machado, S.; Nardi, A.E.; Arias-Carrion, O.; Budde, H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta- analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **2014**, *13*, 1002-1014, doi:10.2174/1871527313666140612102841.
102. Banno, M.; Harada, Y.; Taniguchi, M.; Tobita, R.; Tsujimoto, H.; Tsujimoto, Y.; Kataoka, Y.; Noda, A. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* **2018**, *6*, e5172, doi:10.7717/peerj.5172.
103. Sommer, M.S.; Trier, K.; Vibe-Petersen, J.; Christensen, K.B.; Missel, M.; Christensen, M.; Larsen, K.R.; Langer, S.W.; Hendriksen, C.; Clementsen, P.F., et al. Changes in Health-Related Quality of Life During Rehabilitation in Patients With Operable Lung Cancer: A Feasibility Study (PROLUCA). *Integr Cancer Ther* **2018**, *17*, 388-400, doi:10.1177/1534735416668258.
104. Cavalleri, V.; Granger, C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**, *6*, Cd012020, doi:10.1002/14651858.CD012020.pub2.
105. Egbert, L.D.; Battit, G.E.; Welch, C.E.; Bartlett, M.K. REDUCTION OF POSTOPERATIVE PAIN BY ENCOURAGEMENT AND INSTRUCTION OF PATIENTS. A STUDY OF DOCTOR-PATIENT RAPPORT. *N Engl J Med* **1964**, *270*, 825-827, doi:10.1056/nejm196404162701606.
106. Pouwels, S.; Fiddelaers, J.; Teijink, J.A.; Woorst, J.F.; Siebenga, J.; Smeenk, F.W. Preoperative exercise therapy in lung surgery patients: A systematic review. *Respir Med* **2015**, *109*, 1495-1504, doi:10.1016/j.rmed.2015.08.009.
107. Cavalleri, V.; Burtin, C.; Formico, V.R.; Nonoyama, M.L.; Jenkins, S.; Spruit, M.A.; Hill, K. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *6*, Cd009955, doi:10.1002/14651858.CD009955.pub3.
108. Sommer, M.S.; Trier, K.; Vibe-Petersen, J.; Missel, M.; Christensen, M.; Larsen, K.R.; Langer, S.W.; Hendriksen, C.; Clementsen, P.F.; Pedersen, J.H., et al. Perioperative Rehabilitation in Operable Lung Cancer Patients (PROLUCA): A Feasibility Study. *Integr Cancer Ther* **2016**, *15*, 455-466, doi:10.1177/1534735416635741.
109. Granger, C.L.; McDonald, C.F.; Berney, S.; Chao, C.; Denehy, L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* **2011**, *72*, 139-153, doi:10.1016/j.lungcan.2011.01.006.
110. Benzo, R.; Kelley, G.A.; Recchi, L.; Hofman, A.; Sciruba, F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* **2007**, *101*, 1790-1797, doi:10.1016/j.rmed.2007.02.012.

111. Zabora, J.; BrintzenhofeSzoc, K.; Curbow, B.; Hooker, C.; Piantadosi, S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* **2001**, *10*, 19-28, doi:10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19::aid-pon501>3.0.co;2-6.
112. Doyle, C.; Kushi, L.H.; Byers, T.; Courneya, K.S.; Demark-Wahnefried, W.; Grant, B.; McTiernan, A.; Rock, C.L.; Thompson, C.; Gansler, T., et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* **2006**, *56*, 323-353, doi:10.3322/canjclin.56.6.323.
113. Irwin, M.L. Physical activity interventions for cancer survivors. *Br J Sports Med* **2009**, *43*, 32-38, doi:10.1136/bjism.2008.053843.
114. Holmes, M.D.; Chen, W.Y.; Feskanich, D.; Kroenke, C.H.; Colditz, G.A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama* **2005**, *293*, 2479-2486, doi:10.1001/jama.293.20.2479.
115. Meyerhardt, J.A.; Heseltine, D.; Niedzwiecki, D.; Hollis, D.; Saltz, L.B.; Mayer, R.J.; Thomas, J.; Nelson, H.; Whittom, R.; Hantel, A., 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*, 3535-3541, doi:10.1200/jco.2006.06.0863.
116. Friedenreich, C.M.; Gregory, J.; Kopciuk, K.A.; Mackey, J.R.; Courneya, K.S. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* **2009**, *124*, 1954-1962, doi:10.1002/ijc.24155.
117. Mishra, S.I.; Scherer, R.W.; Snyder, C.; Geigle, P.M.; Berlanstein, D.R.; Topaloglu, O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Clin Otolaryngol* **2012**, *37*, 390-392, doi:10.1111/coa.12015.
118. Riesenber, H.; Lubbe, A.S. In-patient rehabilitation of lung cancer patients--a prospective study. *Support Care Cancer* **2010**, *18*, 877-882, doi:10.1007/s00520-009-0727-y.
119. Jones, L.W.; Eves, N.D.; Spasojevic, I.; Wang, F.; Ilyasova, D. Effects of aerobic training on oxidative status in postsurgical non-small cell lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* **2011**, *72*, 45-51, doi:10.1016/j.lungcan.2010.08.002.
120. Adamsen, L.; Stage, M.; Laursen, J.; Rorth, M.; Quist, M. Exercise and relaxation intervention for patients with advanced lung cancer: a qualitative feasibility study. *Scand J Med Sci Sports* **2012**, *22*, 804-815, doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01323.x.
121. Peddle-McIntyre, C.J.; Singh, F.; Thomas, R.; Newton, R.U.; Galvao, D.A.; Cavalheri, V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2019**, *2*, Cd012685, doi:10.1002/14651858.CD012685.pub2.
122. Peterson, M.D.; Rhea, M.R.; Sen, A.; Gordon, P.M. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* **2010**, *9*, 226-237, doi:10.1016/j.arr.2010.03.004.
123. Seamark, D.A.; Seamark, C.J.; Halpin, D.M. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease: a review for clinicians. *J R Soc Med* **2007**, *100*, 225-233, doi:10.1177/014107680710000512.
124. Henke, C.; Cabri, J.; Fricke, L.; Pankow, W.; Kandilakis, G.; Feyer, P.; Wit, M. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. In *Supportive care in cancer*, 2014; Vol. 22, pp 95-101.
125. Fong, D.Y.; Ho, J.W.; Hui, B.P.; Lee, A.M.; Macfarlane, D.J.; Leung, S.S.; Cerin, E.; Chan, W.Y.; Leung, I.P.; Lam, S.H., et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* **2012**, *344*, e70, doi:10.1136/bmj.e70.
126. Buffart, L.M.; Kalter, J.; Sweegers, M.G.; Courneya, K.S.; Newton, R.U.; Aaronson, N.K.; Jacobsen, P.B.; May, A.M.; Galvao, D.A.; Chinapaw, M.J., et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev* **2017**, *52*, 91-104, doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.010.

127. Jones, L.W.; Demark-Wahnefried, W. Diet, exercise, and complementary therapies after primary treatment for cancer. *Lancet Oncol* **2006**, *7*, 1017-1026, doi:10.1016/s1470-2045(06)70976-7.
128. Craft, L.L.; Vaniterson, E.H.; Helenowski, I.B.; Rademaker, A.W.; Courneya, K.S. Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2012**, *21*, 3-19, doi:10.1158/1055-9965.epi-11-0634.
129. Mishra, S.I.; Scherer, R.W.; Geigle, P.M.; Berlanstein, D.R.; Topaloglu, O.; Gotay, C.C.; Snyder, C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**, Cd007566, doi:10.1002/14651858.CD007566.pub2.
130. Oldervoll, L.M.; Loge, J.H.; Lydersen, S.; Paltiel, H.; Asp, M.B.; Nygaard, U.V.; Oredalen, E.; Frantzen, T.L.; Lesteberg, I.; Amundsen, L., et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: A randomized controlled trial. *Oncologist* **2011**, *16*, 1649-1657, doi:10.1634/theoncologist.2011-0133.
131. Jordhoy, M.S.; Inger Ringdal, G.; Helbostad, J.L.; Oldervoll, L.; Loge, J.H.; Kaasa, S. Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliat Med* **2007**, *21*, 673-682, doi:10.1177/0269216307083386.
132. Axelsson, B.; Sjoden, P.O. Quality of life of cancer patients and their spouses in palliative home care. *Palliat Med* **1998**, *12*, 29-39, doi:10.1191/026921698676629560.
133. Santiago-Palma, J.; Payne, R. Palliative care and rehabilitation. *Cancer* **2001**, *92*, 1049-1052, doi:10.1002/1097-0142(20010815)92:4+<1049::aid-cnrcr1418>3.0.co;2-h.
134. Oldervoll, L.M.; Loge, J.H.; Paltiel, H.; Asp, M.B.; Vidvei, U.; Wiken, A.N.; Hjermstad, M.J.; Kaasa, S. The effect of a physical exercise program in palliative care: A phase II study. *J Pain Symptom Manage* **2006**, *31*, 421-430, doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.10.004.
135. Montazeri, A.; Gillis, C.R.; McEwen, J. Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. *Chest* **1998**, *113*, 467-481, doi:10.1378/chest.113.2.467.
136. Turner, K.; Tookman, A.; Bristowe, K.; Maddocks, M. 'I am actually doing something to keep well. That feels really good': Experiences of exercise within hospice care. *Prog Palliat Care* **2016**, *24*, 204-212, doi:10.1080/09699260.2015.1123441.
137. Mishra, S.I.; Scherer, R.W.; Snyder, C.; Geigle, P.; Gotay, C. Are exercise programs effective for improving health-related quality of life among cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* **2014**, *41*, E326-342, doi:10.1188/14.onf.e326-e342.
138. Repka, C.; Peterson, B.; Brown, J.; Lalonde, T.; Schneider, C.; Hayward, R. Cancer type does not affect exercise-mediated improvements in cardiorespiratory function and fatigue. In *Integrative cancer therapies*, 2014; Vol. 13, pp 473-481.
139. Kampshoff, C.S.; van Dongen, J.M.; van Mechelen, W.; Schep, G.; Vreugdenhil, A.; Twisk, J.W.R.; Bosmans, J.E.; Brug, J.; Chinapaw, M.J.M.; Buffart, L.M. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of high versus low-to-moderate intensity resistance and endurance exercise interventions among cancer survivors. *J Cancer Surviv* **2018**, *12*, 417-429, doi:10.1007/s11764-018-0681-0.
140. Buffart, L.M.; Galvao, D.A.; Brug, J.; Chinapaw, M.J.; Newton, R.U. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev* **2014**, *40*, 327-340, doi:10.1016/j.ctrv.2013.06.007.
141. Litterini, A.J.; Fieler, V.K. The change in fatigue, strength, and quality of life following a physical therapist prescribed exercise program for cancer survivors. *Rehabilitation Oncology* **2008**, *26*, 11-17.
142. Michaels, C. The importance of exercise in lung cancer treatment. *Transl Lung Cancer Res* **2016**, *5*, 235-238, doi:10.21037/tlcr.2016.03.02.

Capítulo V

Implicaciones de la Salud Pública
Conclusiones, aplicaciones prácticas
y perspectivas futuras

Implicaciones de la Salud Pública en la prevención y manejo del cáncer de pulmón

El cáncer es un grave problema de salud pública en todo el mundo. El incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad en la estadística del cáncer de pulmón nos ha puesto a pensar que no es tan solo un problema médico, sino un problema político, social, psicológico y económico.

Actualmente, gracias a los conocimientos disponibles, todos los países, en alguna medida, pueden implementar los cuatro componentes básicos del control y manejo del cáncer, como son: prevención, detección temprana, diagnóstico-tratamiento y cuidados paliativos, de esta manera evitar y curar los cánceres, así como paliar el sufrimiento que provocan [1]. A nivel mundial, éstas políticas han sido formuladas bajo un principio de equidad que garantice la integralidad del control, la calidad en la atención y la entrega de información veraz y oportuna [2].

Por todo lo anterior se sabe que la prevención y el manejo del cáncer de pulmón es un tema de interés mundial, y actualmente se están llevando a cabo muchas investigaciones sobre este tema. En esta Tesis Doctoral se demuestra que es seguro y factible la implementación de un programa planificado e individualizado de ejercicio físico en las fases de prehabilitación, tratamiento adyuvante y tratamiento paliativo, mostrando resultados positivos y significativos en el funcionamiento físico, cognitivo, en el bienestar mental y el cuidado médico, de adultos mayores con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Por tal motivo, un programa de ejercicio físico debe ser un elemento más del tratamiento integral multidisciplinario del cáncer de pulmón en el adulto mayor, desde el diagnóstico hasta la supervivencia. Incluso incluir programas de ejercicios físicos en población adulta mayor sana como forma preventiva de enfermedades.

Sin embargo, se necesitan más estudios y sobre todo ensayos clínicos aleatorizados que cumplan con altos estándares, los cuales pueden sustentar la importancia de incluir un programa de ejercicios físicos en el plan de tratamiento y prevención del cáncer de pulmón en adultos mayores.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Control del Cáncer. Aplicación de los conocimientos. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces. Módulo 6. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44013/9789243547527_spa.pdf (accessed on Agosto 11, 2020).
2. Rivera, D. La Política del Cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología* **2005**, 9, 29-33.

Conclusiones, aplicaciones prácticas y perspectivas futuras

Estudio 1 (Capítulo II)

Conclusión 1. En este estudio de revisión sistemática con meta-análisis se encontró que la implementación de un programa de ejercicio físico en la fase de tratamiento de prehabilitación aplicado en pacientes ancianos con CPCNP, mostró resultados positivos significativos en la capacidad funcional (6MWD, VO₂ pico, disnea) y la atención médica (hospitalización preoperatoria y complicaciones postoperatorias). Aunque en el dominio de bienestar mental hubo mejoras y una tendencia hacia el grupo de intervención que obtuvieron mejores resultados, estos no fueron estadísticamente significativos. En general, se encontró que la aplicación de un programa de ejercicio físico preoperatorio en pacientes con CPCNP produce beneficios y efectos positivos en los tres dominios.

Los estudios con una duración tan corta como una semana, mostraron una mejora significativa en los 6MWT, así como una alta probabilidad de disminuir la duración de la hospitalización postoperatoria, lo que puede implicar una disminución relevante de la morbilidad y los costos postoperatorios. Sin embargo, en estas condiciones particulares, puede ser necesario un programa más largo (de 2 a 4 semanas) para observar diferencias significativas en el VO₂ pico y la disnea.

Aplicación práctica 1. Estos datos resaltan la importancia de la prehabilitación del cáncer como componente esencial y preventivo en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de pulmón en adultos mayores. Se debe promover la implementación de programas de ejercicio físico de 2 a 4 semanas de duración antes de la cirugía, con el objetivo de mejorar las capacidades físicas, psicológicas y de bienestar mental, además con esto, ayudar a la prevención del deterioro funcional del anciano, a la disminución de las complicaciones postoperatorias que son tan importantes en este grupo etario y por consiguiente mejorar la supervivencia.

Perspectiva futura 1. Se requieren ensayos controlados aleatorizados adicionales para corroborar los resultados obtenidos en este estudio, demostrar la seguridad y eficacia de implementación de un programa de ejercicios en prehabilitación para adultos mayores con CPCNP. Además, se podría identificar el mejor protocolo o programa de entrenamiento físico, teniendo en cuenta los lineamientos generales de prescripción del ejercicio en adultos mayores con CPCNP que pueda demostrar los mejores resultados sobre el funcionamiento físico, cognitivo, mental y social en esta población.

Estudio 2 (Capítulo III)

Conclusión 2. En este estudio de intervención, se encontró que los adultos mayores con CPCNP bajo terapia adyuvante o tratamiento paliativo que participaron en un programa multicomponente de ejercicios físicos durante 10 semanas, se mostraron resultados con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control, en las siguientes variables del funcionamiento físico, SPPB, GVT, TUG, índice de Barthel, fuerza máxima y potencia muscular de miembros superiores e inferiores, mientras en 6MWT, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos, si se encuentran mejoras en los resultados entre la evaluación inicial y final del grupo intervención. En el funcionamiento cognitivo solo se encontró diferencias significativas entre grupos en el test MMSE, sin embargo, en fluencia verbal y TMT-A, se encontraron mejoras en los resultados finales teniendo en cuenta la evaluación inicial y final del grupo intervención. En el bienestar mental, se encontraron mejoras significativas en el grupo de intervención, en la CVRS del cuestionario EUROQoL-5D; en el componente físico,

calidad de vida global, dolor y disnea del cuestionario EORTC QLQ-C30; y por último en dolor en otras partes del cuerpo del cuestionario EORTC QLQ-LC13; mientras los otros componentes de los cuestionarios de EORTC QLQ y las otras encuestas de dolor, depresión y escala de Borg, no se encontraron diferencias significativas entre la evaluación inicial y final en el grupo de intervención. En resumen, se obtuvieron beneficios y efectos positivos en los componentes físicos, cognitivos y emocionales.

Aplicación práctica 2. Este estudio demuestra que el ejercicio físico supervisado e individualizado es seguro y factible para realizarlo durante terapias adyuvantes y tratamientos paliativos en ancianos con CPCNP, y los datos obtenidos en este estudio resaltan la importancia de implementar un programa de ejercicios multicomponente en el tratamiento médico actual para obtener resultados óptimos.

Perspectiva futura 2. Se deben realizar ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para corroborar los hallazgos actuales con un tamaño de muestra mayor para detectar una diferencia significativa en los componentes estudiados. Además, si es posible hacer subgrupos de pacientes que reciban una u otra terapia adyuvante de acuerdo al tratamiento brindado por el médico oncólogo según las necesidades de cada paciente, para determinar cuándo o con qué tipo de terapia adyuvante es más efectivo el entrenamiento de la aptitud física, para así, brindar los mejores resultados posibles en esta población de estudio, previniendo principalmente el deterioro funcional y cognitivo.

Se hace necesario un seguimiento a largo plazo al finalizar la intervención de ejercicio físico para evaluar la posible atenuación de los beneficios obtenidos durante los programas de ejercicio. Los estudios futuros deberían analizar los beneficios celulares en esta población y también estudiar la correlación entre el ejercicio físico y la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer.

Conclusions, practical applications and future perspectives

Study 1 (Chapter II)

Conclusion 1. In this systematic review and meta-analysis study it was found that the implementation of a physical exercise program in the prehabilitation treatment phase applied in elderly patients with NSCLC, showed significant positive results in functional capacity (6MWD, VO₂ peak, dyspnoea) and medical care (preoperative hospitalization and postoperative complications). Although there were improvements in the domain of mental wellness and a trend towards the intervention group that obtained better results, these were not statistically significant. In general, the application of a preoperative physical exercise program in patients with NSCLC are found to produce benefits and positive effects in all three domains.

Studies with a duration as short as one week, frequently a significant improvement in the 6MWT, as well as a high probability of decreasing the length of postoperative hospitalization stay, which may involve a relevant decrease of morbidity and postoperative costs. However, in these particular conditions, a longer program (2 to 4 weeks) might be required in order to observe significant differences in VO₂ peak and dyspnoea.

Practical application 1. These data highlight the importance of cancer prehabilitation as an essential and preventive component in the multidisciplinary treatment of lung cancer in older adults. The implementation of physical exercise programs of 2 to 4 weeks duration before surgery should be promoted, with the aim of improving physical, psychological and mental wellness capacities, in addition to this, helping to prevent functional deterioration in the elderly, to decrease the postoperative complications that are so important in this age group and therefore improve survival.

Future Perspective 1. Additional randomized controlled trials are required to corroborate the results obtained in this study, to demonstrate the safety and efficacy of implementing an exercise program in prehabilitation for older adults with NSCLC. In addition, the best protocol or physical training program could be identified, taking into account the general guidelines for the prescription of exercise in older adults with NSCLC that can demonstrate the best results on physical, cognitive, mental and social functioning in this population.

Study 2 (Chapter III)

Conclusion 2. In this intervention study, it was found that older adults with NSCLC under adjuvant therapy or palliative treatment who participated in a multicomponent physical exercise program for 10 weeks, showed results with statistically significant differences between the intervention and control groups, in the following variables of physical functioning, SPPB, GVT, TUG, Barthel index, maximum strength and muscular power of upper and lower limbs, while in 6MWT, although there were no significant differences between the groups, if improvements were found in the results between the initial and final evaluation of the intervention group. In cognitive functioning, only significant differences were found between groups in the MMSE test, however, in verbal fluency and TMT-A, improvements were found in the final results taking into account the initial and final evaluation of the intervention group. In mental wellness, significant improvements were found in the intervention group, in the HRQL of the EUROQoL-5D questionnaire; in the physical component, global quality of life, pain and dyspnoea of the EORTC QLQ-C30 questionnaire; and lastly, pain in other parts of the body of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire; while the other components of the EORTC QLQ questionnaires and the other surveys on pain, depression and the Borg scale, no significant differences were found between

the initial and final evaluation in the intervention group. In summary, benefits and positive effects were obtained in the physical, cognitive and emotional components.

Practical application 2. This study demonstrates that supervised and individualized physical exercise is safe and feasible to perform during adjuvant therapies and palliative treatments in elderly patients with NSCLC, and the data obtained in this study highlight the importance of implementing a multicomponent exercise program in the current medical treatment to obtain optimal results.

Future Outlook 2. Well-designed randomized clinical trials should be conducted to corroborate current findings with a larger sample size to detect a significant difference in the components studied. In addition, if it is possible to make subgroups of patients who receive one or another adjuvant therapy according to the treatment provided by the oncologist according to the needs of each patient, to determine when or with what type of adjuvant therapy, physical fitness training is most effective, in order to provide the best possible results in this study population, mainly preventing functional and cognitive deterioration.

Long-term follow-up is necessary at the end of the physical exercise intervention to evaluate the possible attenuation of the benefits obtained during the exercise programs.

Future studies should look at the cellular benefits in this population and also study the correlation between physical exercise and toxicity of cancer treatments.

Capítulo VI

Anexos

Publicaciones científicas incluidas en Journal of Citation
Reports (ISI Clarivate, USA).