

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FISIOTERAPIA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**Efectos del ejercicio terapéutico aeróbico en supervivientes de
cáncer de mama: revisión sistemática**

AUTOR: Pérez Blanco, Laura

Nº Expediente: 2447

TUTOR: Nouni García, Rauf

Curso académico 2020-2021.

Convocatoria de junio.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSIÓN.....	10
6. CONCLUSIÓN.....	16
7. ANEXOS.....	17
Anexo I. Figuras	17
Anexo II. Tablas	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	26

Resumen

Introducción: El cáncer es una de las primeras causas de muerte en el mundo y en concreto, el cáncer de mama es el de mayor incidencia entre las mujeres. El ejercicio terapéutico de carácter aeróbico es beneficioso tras el tratamiento de cáncer mama, siendo capaz de generar una mayor calidad de vida y disminuyendo las secuelas tras el tratamiento para el cáncer.

Material y métodos: Se efectuó una búsqueda durante los meses de febrero y marzo de 2021 en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Scopus, Embase y PEDro. Teniendo en cuenta los criterios de búsqueda se seleccionaron 25 ensayos. La evaluación de la calidad metodológica se realizó mediante la escala PEDro.

Resultados: Según los artículos analizados, el ejercicio aeróbico, solo o combinado, mitiga las secuelas del cáncer entre las que se encuentra la fatiga, linfedemas, dolor, alteraciones musculoesqueléticas, cambios en la composición corporal, deterioro cognitivo y disminución en la capacidad funcional y en la calidad de vida. Además, el ejercicio aeróbico de alta intensidad es seguro para las pacientes. El ejercicio de aeróbico y el de resistencia es la combinación que muestra tener más beneficios. Se necesita más investigación para observar si el ejercicio aeróbico puede prevenir el cáncer de mama en mujeres con riesgo de padecerlo.

Conclusiones: El ejercicio aeróbico ha demostrado tener beneficios para disminuir las secuelas físicas y psicológicas en las SCM, mejorando así la calidad de vida de las pacientes.

Palabras clave: Cáncer de Mama; Superviviente; Ejercicio Aeróbico; Calidad de Vida; Riesgo.

Abstract

Introduction: Cancer is one of the leading causes of death in the world and specifically, breast cancer is the one with the highest incidence among women. Therapeutic aerobic exercise is very beneficial after breast cancer treatment, being able to generate a better quality of life and decreasing the sequelae after cancer treatment.

Methods: A search was carried out during the months of February and March 2021 in the Pubmed, Cochrane, Scopus, Embase and PEDro databases. Taking into account the search criteria, 25 trials were selected. Methodological quality was assessed using the PEDro scale.

Results: According to the articles analyzed, aerobic exercise, alone or in combination, mitigates the sequelae of cancer, including fatigue, lymphedema, pain, musculoskeletal alterations, changes in body composition, cognitive deterioration and a decrease in functional capacity and quality of life. In addition, high-intensity aerobic exercise is safe for patients. Aerobic and resistance exercise is the combination shown to have the most benefits. More research is needed to observe whether aerobic exercise can prevent breast cancer in women at risk for breast cancer.

Conclusions: Aerobic exercise has shown to have benefits in decreasing physical and psychological sequelae in BCS, thus improving patients' quality of life.

Keywords: Breast Cancer; Survivor; Aerobic Exercise; Quality of Life; Risk.

1. INTRODUCCIÓN

Según el Ministerio de Sanidad de España, “el cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la existencia de una proliferación anormal de células”. El cáncer se convierte en maligno cuando estas células invaden otros tejidos u órganos que se encuentran a distancia **(1)**. El cáncer de mama sucede cuando esta proliferación incontrolada ocurre en las células del epitelio glandular de la mama. La mama es un órgano formado por lóbulos que se dividen en lobulillos, los cuales tienen las glándulas necesarias para la producción de leche materna. La leche viaja a través de los ductos hacia el pezón. El espacio entre los lobulillos y los ductos está compuesto por tejido fibroso y grasa. Asimismo, las mamas poseen ganglios linfáticos cuya función es proteger y capturar células tumorales y sustancias nocivas **(2)**.

La edad avanzada y el sexo femenino son los principales factores de riesgo más importantes del cáncer de mama, También influyen los factores reproductivos entre los que se incluye una menarquia temprana, menopausia tardía, la edad tardía al primer embarazo y la nuliparidad **(3)**. Otros factores significativos son los antecedentes familiares de la enfermedad, aumento de la densidad mamaria, la obesidad y el alcoholismo **(4)**. Finalmente, aspectos como la inactividad física, las mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 y BRCA2, el uso de anticonceptivos orales, el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico y la exposición a radioterapia también forman parte de los factores de riesgo **(5)**.

Dentro de la población femenina, el cáncer de mama constituye al tumor más frecuente y hay más mujeres diagnosticadas con este cáncer entre los 45 y los 65 años. Según el Observatorio del Cáncer AECC, en 2018, este cáncer supuso unos 28 fallecimientos por cada 100.000 habitantes. Adicionalmente, en nuestro país, fue la primera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres, representando cerca del 17% de todos los fallecimientos por cáncer en la población femenina en España, y el 3,3 % del total de muertes entre las mujeres **(6)**. La tasa de supervivencia media a 5 años es de 89,2% de forma global. Dependiendo del estadio en el que sea diagnosticado el cáncer, esta tasa variará. En estadio I, supone de más del 98% y en estadio IV disminuye a un 24% **(7)**.

Los tipos de tratamiento más comunes para el cáncer son la cirugía, la radioterapia y la terapia sistémica entre las que se incluyen la quimioterapia, las terapias endocrinas y biológicas. Los tratamientos médicos prolongados e intensivos pueden tener efectos en el bienestar físico, funcional, emocional y social de los de los supervivientes del cáncer **(8)**. Los efectos secundarios más comunes son el linfedema y la fatiga, además de experimentar a largo plazo alteraciones en el rango de movimiento, disminución de la fuerza muscular, dolor crónico, problemas cardiovasculares, aumento de peso, osteoporosis y disminución en la función cognitiva **(9)**. Asimismo, tras el tratamiento primario para el cáncer de mama, las pacientes muestran una disminución de la energía y síntomas asociados al tratamiento generando así, reducciones en el funcionamiento físico y problemas emocionales. Esta última característica se observa sobre todo si les han realizado una mastectomía o han recibido quimioterapia **(10)**.

Con los programas de rehabilitación física se intenta recuperar el funcionamiento físico y mejorar la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama (SCM) disminuyendo las limitaciones causadas por su enfermedad y tratamiento **(11)**. Según la Asociación Americana de Fisioterapia, *“El ejercicio terapéutico (ET) se define como la planeación y ejecución sistemática de movimientos, posturas y actividades corporales para prevenir factores de riesgo, mejorar/reestablecer o potenciar el funcionamiento físico y optimizar el estado de salud, condición física o sensación de bienestar, incidiendo en la calidad de vida de los individuos”* **(12)**. El tipo de ejercicio va a depender de los objetivos planteados, si el paciente es asiduo a hacer deporte, su estado de salud y su experiencia con el cáncer. Los ejercicios más utilizados con un fin terapéutico son el ejercicio de resistencia (ER), de flexibilidad (EFL) y el ejercicio aeróbico (EA) **(13)**. Este último está destinado a mejorar la eficiencia del sistema de producción de energía aeróbica y desarrollar la resistencia cardiorrespiratoria. Estas actividades utilizan grandes grupos musculares, se pueden realizar de forma continua, son rítmicos y aeróbicos. Destacan ejercicios como caminar, correr, nadar, bicicleta, remar o baile **(14)**.

Las personas que consiguen superar el cáncer de mama tienen numerosas secuelas. El papel de la fisioterapia es fundamental y muchas veces no se le concede el suficiente reconocimiento en el campo de la oncología. Por esta razón, se debe recalcar su importancia y dar a conocer los beneficios en esta

área. Si bien la evidencia científica cada vez aporta más datos de los efectos del ejercicio terapéutico de carácter aeróbico en el cáncer, es importante seguir investigando acerca de los beneficios de este tratamiento. De esta manera, poder integrarlo definitivamente para combatir las secuelas de esta enfermedad y otorgarles a las mujeres una mejor calidad de vida.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar el efecto del ejercicio terapéutico de carácter aeróbico como tratamiento fisioterápico en SCM valorando el impacto que genera sobre las secuelas físicas y en la calidad de vida.

Como objetivos secundarios nos planteamos:

- Determinar si existen efectos beneficiosos de la combinación de ejercicio aeróbico con otro tipo de ejercicio.
- Establecer si el ejercicio aeróbico disminuye el riesgo de aparición de cáncer de mama.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión ha sido aprobada por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con el COIR para TFGs: TFG.GFI.RNG.LPB.201203.

Para realizar este trabajo, se ha llevado una revisión sistemática en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Scopus, Embase y PEDro. Se emplearon filtros para limitar la búsqueda. Se excluyeron los artículos que no hubieran sido publicados entre 2015 y 2021 y los estudios que no sean de intervención. Esta búsqueda se efectuó durante los meses de febrero y marzo de 2021.

El primer análisis de información se realizó en la base de datos **Pubmed**. Se combinaron las palabras clave "*Breast Cancer*", *Survivor* y *Aerobic Exercise* unidas mediante el operador booleano "AND". Esta misma consulta se realizó posteriormente en la base de datos **Scopus**. La segunda consulta en **Pubmed** se realizó combinando "*Breast Cancer*", *Aerobic Exercise* y "*Quality Of Life*" unidas mediante "AND".

Sucesivamente, se realizó una búsqueda en la base de datos **Cochrane**. Para llevarla a cabo se combinaron los términos "*Breast Cancer*", *Survivor*, *Aerobic Exercise* y "*Quality of life*" mediante el operador booleano "AND". Continuamos en **Embase** donde se utilizaron las palabras "*Breast cancer*", *Aerobic Exercise* y *Risk* unidas mediante el operador booleano "AND".

Finalmente, en **PEDro** se realizaron dos consultas. En la primera, emplearon los términos "*Breast Cancer*", *Risk* y *Aerobic Exercise*; y en la segunda se emplearon las palabras "*Breast Cancer*" y *Aerobic Exercise*". En ambas consultas, se utilizaron el operador booleano "AND".

La evaluación de la calidad metodológica se realizó mediante la escala PEDro. La puntuación mínima de esta escala es 0 y la máxima es 10. Se han eliminado aquellos estudios en los que su puntuación ha sido menor que 5. (Tabla 1. Puntuación de los ensayos clínicos mediante la Escala PEDro).

Los criterios de búsqueda que se han manejado en la revisión son los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Mujeres
 - Mayores de 18 años.
 - Supervivientes de cáncer de mama o mujeres con riesgo de padecerlo.
 - Artículos entre 2015 y 2021.
 - Artículos en los que la intervención principal era el ejercicio aeróbico en medio terrestre.
 - Artículos con una puntuación superior o igual a 5 en la escala PEDro.

- Criterios de exclusión:
 - Población masculina.
 - Artículos en las que el ejercicio aeróbico no era el tratamiento principal.
 - Mujeres que estén recibiendo terapia adyuvante a excepción del tratamiento hormonal.
 - Actividad acuática.
 - Estudios que combinen el ejercicio con otra intervención que no sea la actividad física.
 - Estudios que no sean de intervención.
 - Otros tipos de cáncer.
 - Artículos con una puntuación inferior a 5 en la Escala PEDro.

El diagrama de flujo en el que se expone la estrategia de búsqueda de artículos para llevar a cabo esta revisión se muestra en la Figura 1 del anexo.

4. RESULTADOS

Como se observa en el diagrama de flujo, se identificaron 3320 estudios consultando las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Cochrane, Embase y PEDro. Tras aplicar los criterios de búsqueda, se seleccionan 25 ensayos para ser incluidos en la presente revisión. Las características epidemiológicas de los estudios y los resultados obtenidos se encuentran explicados en el apartado de anexos. (Tabla 2. Resultados de búsqueda).

De los 25 artículos seleccionados, 21 son ensayos controlados aleatorios, 3 son ensayos pilotos aleatorizados y 1 es un ensayo controlado aleatorio de prueba de concepto.

La mayoría de los ensayos seleccionados tienen como objetivo reducir las secuelas producidas por el cáncer de mama o sus tratamientos. Entre las secuelas encontramos la fatiga, linfedemas, variación en la capacidad funcional, alteraciones musculoesqueléticas, dolor, cambios en la composición corporal, deterioro cognitivo y disminución de la calidad de vida. En la Figura 2 del anexo se encuentra un gráfico con las secuelas que han sido discutidas en los artículos.

El tratamiento principal en las intervenciones son programas de ejercicio, ya sea aeróbico solo o combinado con otro tipo de ejercicio (ejercicio de resistencia, fuerza o yoga). El EA tiene beneficios para las supervivientes de cáncer de mama, pero combinado con otros tipos de ejercicios pueden incrementar los efectos positivos. Asimismo, hay ensayos que tienen como propósito determinar si el ejercicio aeróbico puede reducir el riesgo de padecer cáncer de mama.

5. DISCUSIÓN

Tras analizar los estudios presentes en esta revisión, los resultados muestran beneficios en la prescripción de EA, ya sea por su cuenta o combinado con otro tipo de ejercicio, como tratamiento para mitigar las secuelas del cáncer en las SCM.

Los ensayos de Anulika Aweto H, et al. **(15)** y Dolan LB, et al. **(16)** y Toohey K, et al. **(17)** muestran que una intervención de EA mejora la aptitud aeróbica en SCM. Si comparamos la capacidad aeróbica entre las mujeres postmenopáusicas que realizaron ejercicio moderado de los dos primeros autores nombrados, ambos estudios informan de una mejora en comparación con el grupo control (GC). Además, Dolan LB, et al. **(16)** examinaron que una intervención de entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT), además de obtener resultados favorables en la capacidad aeróbica, disminuyó el peso corporal y aumentó significativamente la fuerza en el miembro inferior del grupo intervención (GI) en comparación con las mujeres del GC. Este aumento de fuerza en las piernas supone un descenso del riesgo de caídas en las SCM. En cambio, en el estudio de Bruno E, et al. **(18)**, el GI no experimentó resultados tan favorables puesto que, al realizar una intervención de entrenamiento continuo de intensidad moderada (MOD), el aumento de la masa muscular de las piernas fue ligero. Adicionalmente, esta intervención observó una bajada significativa del peso corporal, pero un descenso ligero en los niveles de insulina. En relación con este último parámetro, Dieli-Conwright CM, et al. **(19)**, al combinar EA y ER, obtuvieron como consecuencia una disminución significativa de los biomarcadores circulantes, entre los cuales se incluye los relacionados con la insulina, los marcadores proinflamatorios y el estradiol. Del mismo modo, se apreció una reducción del síndrome metabólico y la obesidad sarcopénica. Aun Toohey K, et al. **(17)** empleando HIIT y Anulika Aweto H, et al. **(15)** empleando MOD, comprobaron que el EA reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

El deterioro en la función cognitiva es de las secuelas que más afecta a la calidad de vida de las SCM. Northey JM, et al. **(20)** propusieron que con un programa de HIIT se obtienen mejores resultados en el rendimiento cognitivo en comparación con un programa de MOD, especialmente, tuvo más beneficios en la memoria episódica, la memoria de trabajo y la función ejecutiva. Aunque MOD obtuvo beneficios en comparación con el GC, no fueron tan considerables como los que se obtuvieron con HIIT.

De igual manera, respalda los resultados de Dolan LB, et al. (16) y Toohey K, et al (17), concluyendo que el ejercicio con intensidades más altas es eficiente y seguro para mejorar la capacidad aeróbica. Por el contrario, las participantes del estudio de Campbell KL, et al. (21) realizaron ejercicio aeróbico moderado a vigoroso y sus resultados no tuvieron cambios tan significativos. En general, se obtuvo resultados similares al GC, aunque la velocidad de procesamiento fue superior en el GI. Galiano-Castillo N, et al. (22) propusieron una intervención de EA y ER personalizado para mejorar disminuir el deterioro cognitivo y mejorar la capacidad funcional. Se obtuvieron resultados positivos para estas variables y sus efectos se mantuvieron durante el periodo de seguimiento de 6 meses.

Estos resultados sugieren que el HIIT es una modalidad de EA conveniente para las SCM, debido a que es un ejercicio de una intensidad tan vigorosa, se deben considerar las características de cada paciente y adecuarse a sus necesidades. Combinar el EA con ER podría ser adecuado para disminuir secuelas más específicas como son los niveles de insulina.

El linfedema es una secuela común entre las SCM. El estudio de Buchan J et al. (23) tuvo como objetivo comparar el EA con el ER y observar sus resultados sobre el linfedema en de miembro superior. Tras la intervención, ambos ejercicios mejoraron la aptitud aeróbica, la resistencia muscular y la calidad de vida. Además, el EA redujo los síntomas relacionados con el linfedema y el ER mejoró la fuerza de los brazos, pero ninguno de los dos modificó significativamente el estado del linfedema. Por el contrario, al combinar el EA y ejercicio de fuerza (EF) se producen más beneficios, reduciendo el dolor y aumentando el rango articular. Esta consecuencia se observó en el estudio de Park JH (24). Kilbreath SL et al. (25) demuestran que los ER combinado con EA también producen efectos positivos para el linfedema mamario, reduciendo de sus medidas. Igualmente, las pacientes informaron de una disminución de los síntomas relacionados con el linfedema. Sin embargo, en la revisión de Naghibi S, et al. (26), la mayoría de los estudios muestran que ninguno de los ejercicios (EA, ER y estiramientos) redujo el volumen y la circunferencia, pero sí hubo mejoras en la calidad de vida. Por consiguiente, concluimos que, para esta secuela, la combinación de ejercicios genera efectos favorables para la disminución de sus medidas y de los síntomas asociados.

Para los síntomas asociados a los inhibidores de aromatasa (IA), el EA también tuvo consecuencias favorables. Nyrop KA, et al (27) realizaron un ensayo de una intervención de caminata de 150 minutos en 62 mujeres con AAIA. Caminar redujo significativamente los síntomas articulares y la rigidez, facilitando así la realización de las actividades de la vida diaria. Al combinar este ejercicio con el ER resulta tener más efectos positivos en la composición corporal. Esta idea se ve respaldada por los estudios de Thomas GA, et al. (28), de Paulo TRS, et al. (29) e Irwin ML et al. (30). Los tres estudios muestran resultados favorables en la reducción del peso corporal. No obstante, la intervención de Thomas GA, et al. (28) demostró ganancias en la masa magra y el de Paulo TRS, et al. (29) no obtuvo cambios significativos en este aspecto. En el ensayo de Irwin ML et al. (30) también se vieron resultados en la aptitud cardiorrespiratoria y en la fuerza. La calidad de vida en mujeres que toman IA se suele ver reducida por los efectos secundarios relacionadas con su uso. El estudio de Baglia ML et al. (31) verificó que el EA combinado con ER mejora la calidad de vida relacionada con el sistema endocrino y en general en SCM con artralgia asociada a inhibidores de aromatasa (AAIA).

La combinación del EA con diferentes ejercicios tuvo también efectos positivos en distintas variables. Vardar Yağlı N, et al. (32) quisieron observar si el yoga combinado con el EA tenía más beneficios que el EA por su cuenta. El grupo de EA obtuvo buenos resultados en la calidad de vida, la fuerza muscular periférica, capacidad de ejercicio funcional y la percepción de fatiga. El grupo de ejercicio aeróbico y yoga (EA+Y) obtuvo unos resultados más significativos en estos aspectos. Otro estudio de Galiano-Castillo N, et al. (33) obtuvo un desenlace similar al de Vardar Yağlı N, et al. (32) aunque se empleó un programa de EA y ER. Asimismo, obtuvieron resultados significativos en relación con el dolor. Pagola I, et al. (34) también emplearon un programa de EA combinado con ER, comparando el ejercicio de intensidad alta con el de intensidad moderada. Aunque ambos ejercicios tuvieron buenos resultados, no hubo cambios significativos entre los grupos en relación con la fatiga, pero con respecto a la fuerza de las piernas, la circunferencia de la cintura y la calidad de vida, el ejercicio de intensidad alta obtuvo mejores resultados. Dieli-Conwright CM, et al (35) demostraron como el ER y EA de intensidad moderada a vigorosa además de mejorar la composición corporal, redujo los macrófagos proinflamatorios y aumentando los macrófagos antiinflamatorios del tejido adiposo. El

estudio se efectuado en mujeres obesas puesto que la obesidad es un factor modificable que desencadena la progresión del cáncer al producirse una inflamación del tejido adiposo blanco, acumulando así macrófagos. La reducción de los macrófagos proinflamatorios disminuye el riesgo de volver a padecer el cáncer.

Existen opiniones dispares acerca de si el EA es beneficioso para prevenir el cáncer de mama y en caso de ser favorable, qué dosis de ejercicio es la indicada. Un estudio realizado por Schmitz KH et al. **(36)** comparó el EA de dosis bajas con el ejercicio de dosis altas y con un GC que no realizó ejercicio en mujeres posmenopáusicas con riesgo a padecer cáncer de mama. Como resultado obtuvo que las intervenciones de ejercicio tuvieron reducciones significativas en el estrógeno de la fase folicular y el tejido mamario hormonalmente sensible en comparación con GC. En concreto, el EA de dosis altas obtuvo los mejores resultados en relación con la aptitud aeróbica y el parénquima de fondo, y ambas intervenciones de ejercicios no tuvieron diferencias significativas entre ellos en el estrógeno. El estudio de Friedenreich CM, et al. **(37)** respalda la idea de que el EA vigoroso es más beneficioso y como consecuencia podría reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Este ensayo tuvo reducciones más severas de las medidas de adiposidad en el grupo de EA de volumen alto. Por el contrario, la publicación de Haley JS, et al. **(38)** muestra que el ejercicio de moderado a vigoroso produce un efecto contraproducente para prevenir el cáncer de mama en mujeres con riesgo a padecerlo. Su análisis muestra que este tipo de ejercicio aumentó significativamente los niveles de los biomarcadores proinflamatorios de las mujeres del GI. Por último, en el estudio de Khosravi N, et al. **(39)**, se valoró el efecto del EA moderado sobre las adipocinas, en concreto la leptina (presente en cánceres relacionados con la obesidad) y la resistina (en sus niveles más altos está asociado con un cáncer de mama más agresivo). Tras 6 meses de intervención, los niveles de las adipocinas no tuvieron cambios significativos con el GC, pero sí aumentó la aptitud aeróbica y redujo el índice de masa corporal (IMC) y la grasa corporal.

En total, 9 artículos destacan un efecto positivo en la calidad de vida en las mujeres de los GI que realizaron ejercicio aeróbico, ya sea combinado con otros tipos de ejercicio o solo **(20-23, 29, 32, 33, 38, 41)**. El estudio de Bekhet AH, et al. **(40)** concluye que, mediante el EA, las SCM mejoraron su

calidad de vida, la actividad física y los parámetros del sueño. No obstante, los autores determinan que este ejercicio no mostró alteraciones relevantes respecto a los marcadores del peso. Por el contrario, en esta revisión sí se han observado descensos significativos del peso corporal y de la grasa total del cuerpo. Estos resultados fueron más evidentes en las mujeres que realizaron ejercicio de intensidad vigorosa.

La depresión es una secuela que afecta a la calidad de vida puesto que las mujeres que lo experimentan sufren cambios bruscos en su cuerpo y tienen miedo a fallecer. En el estudio de Dieli-Conwright CM, et al. 2018 (41), se observa que el EA combinado con ER, además de ayudar a mejorar las secuelas físicas como la fuerza muscular, la fatiga o la aptitud respiratoria, ayuda a reducir las secuelas psicológicas como la depresión en las SCM. El metaanálisis de Brown JC, et al. (42), apoya esta idea, reflejando en su estudio que el EA redujo los indicios depresivos en forma de dosis-respuesta con el volumen semanal de EA. Además, promueve que este ejercicio se combine con ER y EFL.

Una particularidad común en todos los estudios que utilizaron el ejercicio para reducir las secuelas del cáncer de mama es que ninguno describió adversidades de la prescripción de ejercicio como intervención terapéutica. Además, el artículo de Schmitz KH, et al. (35) propone que las mujeres con riesgo hablen con su médico para utilizar esta intervención como una alternativa a la ingesta de medicamentos.

Observando los resultados, podemos sugerir que el EA es un buen tratamiento no farmacológico que se podría incluir en los programas de recuperación para las SCM. Debido a la gran variedad de secuelas que una paciente podría presentar, los ejercicios se deberán adaptar a las circunstancias de cada una y a los objetivos que quieran conseguir para tener una mejor calidad de vida. Investigaciones futuras podrían concretar un programa de EA, incidir en la duración de ejercicio óptimo para reducir estas secuelas al máximo y estudiar cómo mantener estos efectos en el tiempo.

En esta revisión se han observado varias limitaciones. Para empezar, como se observa en la Tabla 2 donde se analiza la calidad metodológica, en ninguno de los artículos los terapeutas o los participantes han sido cegados. Pese a que esta característica se presenta como un inconveniente, debemos tener en cuenta que, al tratarse de una intervención de ejercicio, es muy difícil emplear doble

ciego. Por esta razón, como se observa en la Figura 3 en el gráfico de la calidad metodológica, la puntuación de estos artículos disminuye y por ello la mayoría de los estudios tienen una puntuación de 6. Igualmente, en la Tabla 1, se observa como los seguimientos son muy dispares. Esto dificulta saber cuál es el tiempo óptimo en el que se empiezan a observar los resultados. Adicionalmente, hubiera sido conveniente que la mayoría de los artículos hicieran un seguimiento en el tiempo después de la intervención, pero solo 8 artículos hablan de la duración de los efectos en el tiempo (**19, 22, 23, 27, 30, 39, 41**). Así mismo, se observan resultados contradictorios en relación con el uso del EA para prevenir el cáncer de mama y también se observa un sesgo de publicación debido a que muchos estudios hablan principalmente de los resultados positivos. Finalmente, se observaron limitaciones en las bases de datos debido a que principalmente se muestran estudios ingleses, y los ensayos de otros lugares, como Latinoamérica, apenas aparecen.

6. CONCLUSIÓN

- El EA ha demostrado tener beneficios para disminuir las secuelas físicas y psicológicas en las SCM.
- Esta intervención ocasiona un impacto positivo en la calidad de vida de las pacientes.
- El EA de alta intensidad es seguro y efectivo y se puede integrar al programa de rehabilitación física.
- Entre las combinaciones de ejercicios posible, EA y ER es la unión de ejercicio que ha demostrado tener más efectos positivos sobre las secuelas del cáncer.
- Los ejercicios deberán ser personalizados para cada paciente atendiendo a sus necesidades.
- Se deben realizar más estudios para observar si los ejercicios tienen efecto a largo plazo.
- Para la prevención del cáncer de mama, el EA es beneficioso, pero se necesita más investigación para concretar a que intensidad debe ser aplicado para disminuir el riesgo y asegurar que no produzca efectos negativos.

7. ANEXOS

Anexo I. Figuras

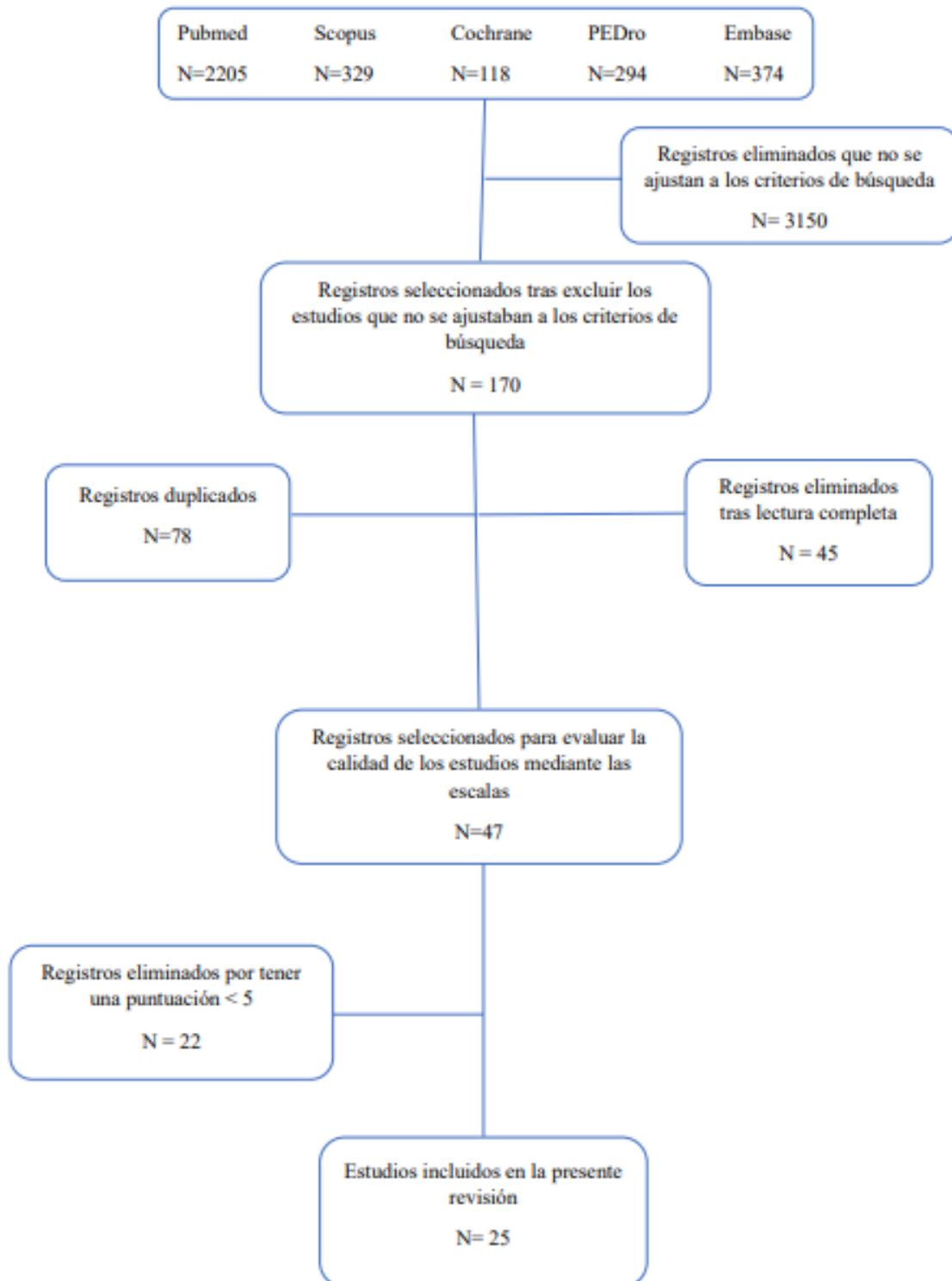


Figura 1. Diagrama de flujo. Fuente: elaboración propia

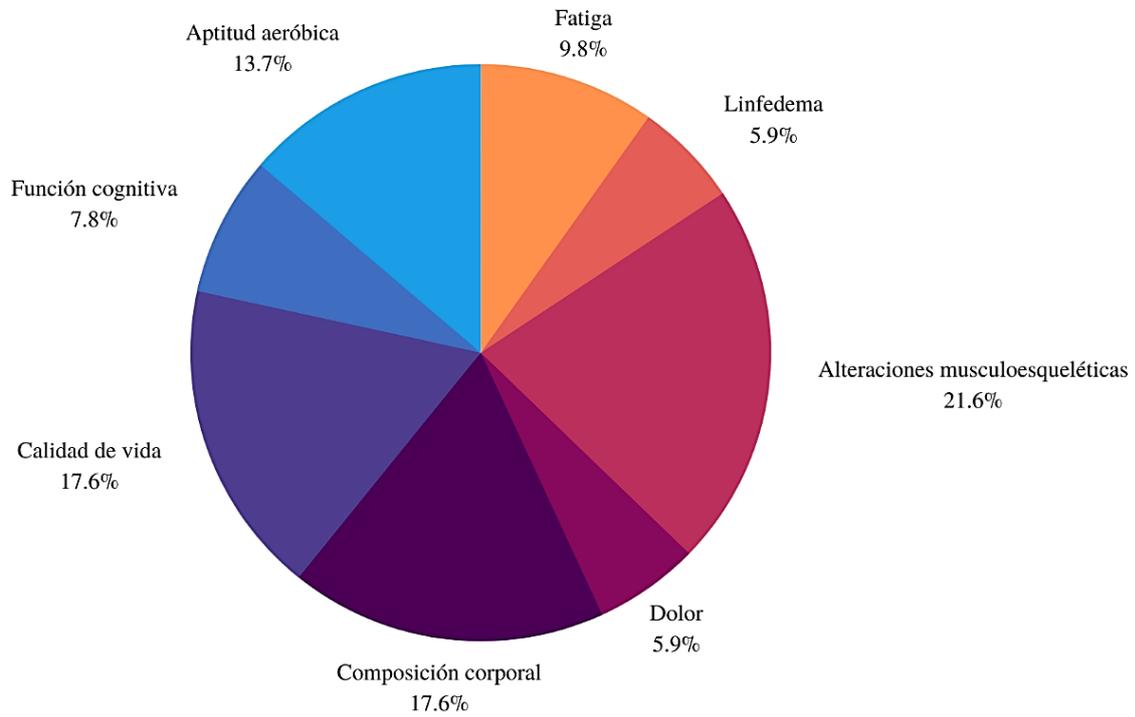


Figura 2. Gráfico por sectores de las secuelas. Fuente: elaboración propia

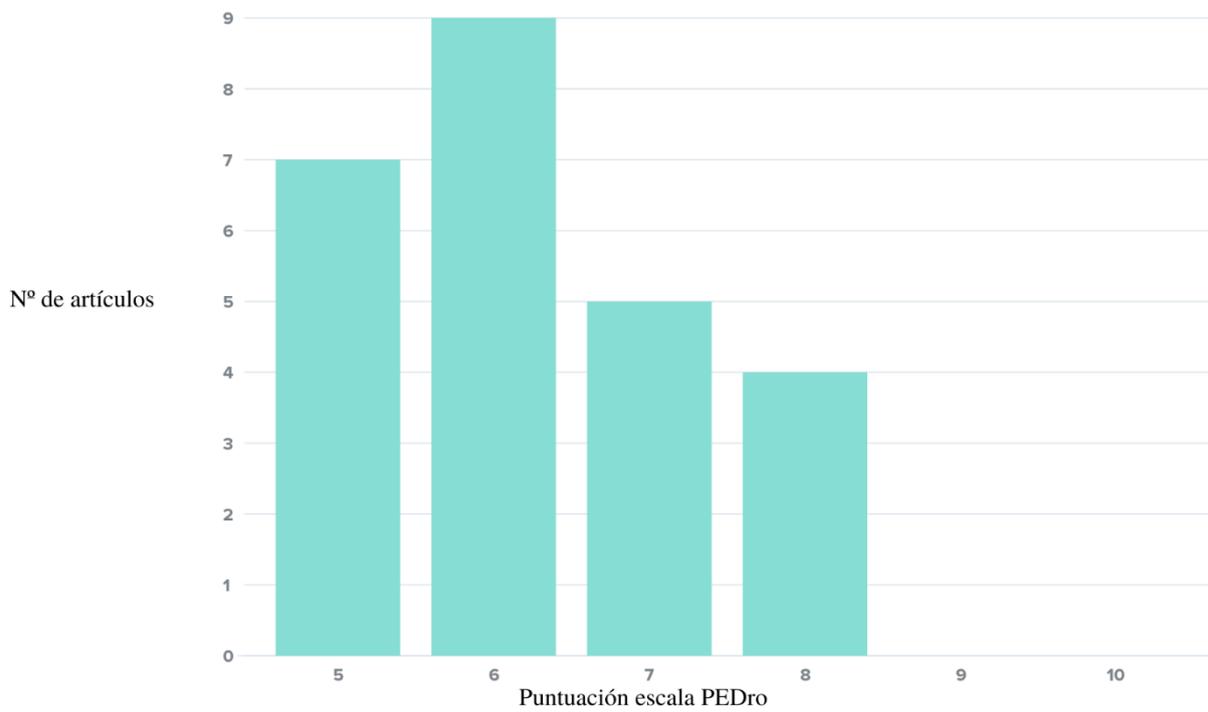


Figura 3. Gráfico de barras acerca la calidad metodológica. Fuente: elaboración propia

Anexo II. Tablas

Tabla 1. Puntuación de los ensayos clínicos mediante la Escala PEDro.

Estudio	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	Total
Vardar Yağlı N, et al. 2015	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	5
Irwin ML, et al. 2015	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Anulika Aweto H, et al. 2015	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Friedenreich CM, et al. 2015	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Schmitz KH, et al. 2015	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7
Dolan LB, et al. 2016	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Buchan J, et al. 2016	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Galiano-Castillo N, et al. 2016	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Thomas GA, et al. 2017	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Park JH, 2017	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Knobf M, et al. 2017	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
de Paulo TRS, et al. 2017	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6
Galiano-Castillo N, et al. 2017	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
Campbell KL, et al. 2018	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Dieli-Conwright CM, et al. 2018	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Dieli-Conwright CM, et al. 2018	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6
Bruno E, et al. 2018	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	6
Dieli-Conwright CM, et al. 2018	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6
Khosravi N, et al. 2018	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	5
Northey JM, et al. 2019	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Baglia ML, et al. 2019	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Haley JS, et al. 2020	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Toohey K, et al. 2020	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
Pagola I, et al. 2020	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	7

Kilbreath SL, et al. 2020	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	8
---------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

C: Criterio 1: Cumple el criterio 0: No cumple el criterio
C1: Criterio de elegibilidad; C2: Asignación aleatoria; C3: Ocultamiento de la asignación; C4: Grupos similares en línea de base; C5: Sujetos ciegos;
C6: Terapeutas ciegos; C7: Cegamiento del evaluador; C8: Abandonos < 15%; C9: Análisis por intención a tratar; C10: Diferencias reportadas entre
grupos; C11: Estimaciones puntuales y variabilidad
*El C1 no se tiene en cuenta en la puntuación total.

Tabla 2. Resultados de búsqueda					
Autor y año	Título	Diseño de estudio	Muestra	Seguimiento	Resultados y conclusiones
Vardar Yağlı N, et al. 2015	Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors?	Ensayo controlado aleatorio	52 EA: 28 EA+Y: 24	6 semanas	Prueba de caminata de 6 minutos en ambos grupos: - EA: 94m más - EA+Y: 69m más Fuerza aumentó significativamente ($p < 0,05$) en ambos grupos. Calidad de vida, disnea y percepción de la fatiga hubo cambios más significativos ($p < 0,05$) en el EA+Y
Irwin ML, et al. 2015	Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors	Ensayo controlado aleatorio	121 GI: (EA y ER): 61 GC (AH): 60	12 meses	GI: - Disminución del 29% en el dolor por la AAIA. - Aumento de aptitud cardiorrespiratoria en un 6,5% - Aumento en una repetición máxima para press de piernas del 62% y del 42% para press de banca. - Pérdida de peso del 2,4%.
Anulika Aweto H, et al. 2015	Effects of Progressive Aerobic Exercise on the Cardiopulmonary Functions of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer Survivors	Ensayo controlado aleatorio	54 GI (EA): 27 -GI1 (premenopáusicas): 14 -GI2 (posmenopáusicas): 13 GC (AH): 27 -GC1: 14 -GC2: 13	12 semanas	Beneficios en las variables cardiovasculares en las pacientes del GI1 y GI2, aunque se observaron mejores resultados en el grupo GI1.
Friedenreich CM, et al. 2015	Effects of a High vs Moderate Volume of Aerobic Exercise on Adiposity Outcomes in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial	Ensayo controlado aleatorio	400 EA1 (150 min/semana): 200 EA2 (300 min/semana): 200	12 meses	El EA2 redujo significativamente: - La grasa corporal total ($p = 0,002$) - Relación cintura-cadera ($p = 0,04$) - La grasa abdominal subcutánea ($p = 0,01$) Efecto fue mayor en mujeres obesas.

Schmitz KH, et al. 2015	Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial	Ensayo controlado aleatorio	139 EA dosis altas (300 min): 48 EA dosis bajas (150 min): 45 GC (no ejercicio): 46	5 meses	<ul style="list-style-type: none"> - En las imágenes: disminución del tejido mamario hormonalmente sensible en los grupos que realizaron ejercicio. - El estrógeno: se mantuvo igual en los GI y aumentó en el GC.
Dolan LB, et al. 2016	Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors—a pilot RCT	Ensayo piloto aleatorizado	36 AIT: 12 CMT: 11 GC no supervisado: 10	6 semanas	<p>En el AIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se observaron cambios significativos entre AIT y CMT para VO2 pico. - Disminuyó significativo en el peso corporal ($p = 0,0031$). - Aumentó la fuerza de las piernas ($p = 0,026$).
Buchan J, et al. 2016	A Randomized Trial on the Effect of Exercise Mode on Breast Cancer-Related Lymphedema	Ensayo controlado aleatorio	41 ER: 21 EA: 20	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - No hubo diferencia significativa en el estado del linfedema entre EA y ER. Ambos grupos mejoraron la aptitud aeróbica, la calidad de vida y la fuerza en el miembro inferior. - Participantes de EA: informaron de una disminución de los síntomas del linfedema. - Participantes de ER: informan de un incremento de fuerza.
Galiano-Castillo N, et al. 2016	Telehealth system: a randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors	Ensayo controlado aleatorio	81 GI (EA y ER): 40 GC (AH): 41	8 semanas	<p>Un sistema de entrenamiento con EA y ER personalizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminuyó la intensidad del dolor ($p = 0,001$). - Aumentar fuerza abdominal, de la espalda y de las piernas ($p < 0,01$). - Redujo la fatiga ($p = 0,001$). - Mejoras en el estado de salud global físico, cognitivo y función ($p < 0,01$).
Thomas GA, et al. 2017	The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors	Ensayo controlado aleatorio	121 GI (EA y ER): 61 GC (AH): 60	12 meses	<p>En el GI se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución en el porcentaje de grasa corporal del 1,4%. - Reducción de 0,73 kg/m² del índice de masa corporal (IMC).

					<ul style="list-style-type: none"> - Aumento en la masa corporal magra de 0,32 kg en SCM posmenopáusicas que tomaban un IA. - No se observaron cambios significativos en la densidad mineral ósea ($p = 0,37$).
Park JH, 2017	The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial	Ensayo controlado aleatorio	69 Ejercicio (EA y EF): 35 Terapia descongestiva: 34	4 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - EA y EF reducen el dolor ($p = 0,000$) - El grupo de ejercicio complejo aumentó el rango de articular en todos sus movimientos ($p < 0,05$).
Nyrop KA, et al. 2017	Randomized controlled trial of a home-based walking program to reduce moderate to severe aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors	Ensayo controlado aleatorio	62 GI (caminata): 31 GC (AH): 31	6 semanas	<p>En GI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoró los minutos de caminata por semana ($p < 0,01$) - Redujo la rigidez ($p < 0,05$) - Redujo la dificultad para desempeñar actividades de la vida diaria ($p < 0,01$).
de Paulo TRS, et al. 2017	Effects of resistance plus aerobic training on body composition and metabolic markers in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy	Ensayo controlado aleatorio	36 GI (EA y ER): 18 GC (placebo): 18	36 semanas	<p>En GI mejoró la composición corporal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminuyendo un 5,9% la masa grasa total. - Disminuyendo un 3,9% el porcentaje de grasa. <p>No hubo un cambio significativo en la masa magra ni en la densidad ósea.</p> <p>El GI tuvo mejoras en la calidad de vida.</p>
Galiano-Castillo N, et al. 2017	Effect of an internet-based telehealth system on functional capacity and cognition in breast cancer survivors: a secondary analysis of a randomized controlled trial	Ensayo controlado aleatorio	81 GI (EA y ER): 40 GC (AH): 41	8 semanas	<p>Un programa de EA y ER personalizado mejoró:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La capacidad funcional, mejorando las distancias ($p < 0,001$). - La prueba de 6 minutos marcha ($p = 0,001$). - El funcionamiento cognitivo ($p = 0,04$).
Campbell KL, et al. 2018	Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT	Ensayo controlado aleatorio de prueba de concepto	19 GI (EA): 10 GC (AH): 9	24 semanas	<p>Se observa potencial en el ejercicio aeróbico para disminuir las secuelas cognitivas relacionadas con el cáncer.</p>
Dieli-Conwright CM, et al. 2018	Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and	Ensayo piloto aleatorizado	20 GI (EA y ER): 10 GC (AH): 10	16 semanas	<p>El GI tuvo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoras en la composición corporal ($p < 0,05$). - En el perfil cardiometabólico ($p < 0,02$).

	resistance exercise training intervention				<ul style="list-style-type: none"> - Reducciones significativas en M1 (macrófagos proinflamatorios) y aumentos en M2 (macrófagos antiinflamatorios) ($p < 0,001$) en comparación con el GC.
Dieli-Conwright CM, et al. 2018	Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial	Ensayo controlado aleatorio	100 GI (EA y ER): 50 GC (AH): 50	16 semanas	<p>La intervención de EA combinado con ER mejoró:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El síndrome metabólico ($p < 0,001$). - La obesidad sarcopénica ($p \leq 0,01$). - En los biomarcadores circulantes ($p < 0,01$).
Bruno E, et al. 2018	Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women	Ensayo controlado aleatorio	38 GI (EA): 18 GC (recomendaciones para AF): 20	3 meses	<p>El EA redujo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los niveles de insulina en ayunas en un 15%. - El índice de evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina en un 14%. - Mejoró la masa muscular del miembro inferior en el GI en comparación con el GC ($p = 0,03$).
Dieli-Conwright CM, et al. 2018	Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial	Ensayo controlado aleatorio	100 GI (EA y ER): 50 GC (AH): 50	16 semanas	<p>GI experimentó mejoras en comparación con GC respecto a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida ($p < 0,001$). - Depresión ($p < 0,001$). - Fatiga ($p < 0,001$). - VO_2 max ($p < 0,001$). - Fuerza muscular ($p < 0,001$). - Biomarcadores de recambio óseo ($p = 0,01$).
Khosravi N, et al. 2018	Effect of 6 months of aerobic training on adipokines as breast cancer risk factors in postmenopausal women: A randomized controlled trial	Ensayo controlado aleatorio	41 GI (EA): 22 GC (sin cambios en su estilo de vida): 19	6 meses	<p>El GI disminuyó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las concentraciones plasmáticas de leptina en un 0,6%. - La resistina en un 16,1%. - El IMC disminuyó y la aptitud aeróbica también mejoró.
Northey JM, et al. 2019	Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise	Ensayo piloto aleatorizado	17 HIIT: 6 MOD: 5	12 semanas	<p>HIIT tuvo los mejores resultados en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La reducción del deterioro cognitivo. - La función cerebrovascular.

			GC (AH): 6		- La aptitud cardiovascular en un 19,3%.
Baglia ML, et al. 2019	Endocrine-related quality of life in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor-induced arthralgias in breast cancer survivors	Ensayo controlado aleatorio	121 GI (EA y ER): 61 GC (AH): 60	12 meses	Mejora en el GI en comparación con GC: - El sistema endocrino (p <0,001). - La fatiga (p <0,001). - La calidad de vida (p < 0,02).
Haley JS, et al. 2020	Dose-dependent effect of aerobic exercise on inflammatory biomarkers in a randomized controlled trial of women at high risk of breast cancer	Ensayo controlado aleatorio	132 EA dosis baja: 44 EA dosis alta: 45 GC: 43	5 ciclos menstruales	Aumento mayor en los niveles de los biomarcadores proinflamatorios en las mujeres del grupo de EA de dosis altas.
Toohey K, et al. 2020	The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems	Ensayo controlado aleatorio	17 HIIT: 6 CMT: 5 GC (AH): 6	12 semanas	El grupo de HIIT: - Mejoró la aptitud cardiovascular mejorando en un 19,3%. - No se detectaron mejoras significativas en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y en los biomarcadores salivales de estrés.
Pagola I, et al. 2020	Concurrent Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors with Cancer-related Fatigue	Ensayo controlado aleatorio	23 EA y ER de intensidad alta: 13 EA y ER de intensidad moderada: 10	16 semanas	Ambas intensidades redujeron la percepción de fatiga, aunque en el ejercicio de intensidad alta los resultados fueron mejor (p = 0,006). El ejercicio de dosis altas tuvo: - Aumentos significativos en la fuerza muscular en las piernas (p = 0,002). - Disminución significativa de la circunferencia de la cintura (p = 0,013). - Disminución ligera mejora en la calidad de vida (p = 0,011)
Kilbreath SL, et al. 2020	Reduction of breast lymphoedema secondary to breast cancer: a randomised controlled exercise trial.	Ensayo controlado aleatorio	88 GI (EA y ER): 41 GC (Sin ejercicios):47	12 semanas	Las pacientes toleraron bien el entrenamiento combinado de EA y ER. En el GI disminuyeron los síntomas relacionados con el linfedema.

Abreviaturas:

EA: ejercicio aeróbico; EA+Y: ejercicio aeróbico y yoga; ER: ejercicio de resistencia; AH: atención habitual; GI: grupo intervención; GC: grupo control; AAIA: artralgia asociada a inhibidores de aromatasa; AIT: entrenamiento de intervalo aeróbico supervisado; CMT: entrenamiento de ejercicio moderado continuo supervisado; EF: ejercicio de fuerza; AF: actividad física; HIIT: entrenamiento en intervalos de alta intensidad; MOD: entrenamiento continuo de intensidad moderada.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sanitaria P. La situación del cáncer [Internet]. Gob.es. [citado 2021, Ene 5]. Disponible en: <https://www.msrebs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
2. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado 2021, Ene 5]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
3. Thakur P, Seam RK, Gupta MK, Gupta M, Sharma M, Fotedar V. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World. *South Asian J Cancer*. 2017;6(3):106–9.
4. Bravi F, Decarli A, Russo AG. Risk factors for breast cancer in a cohort of mammographic screening program: a nested case-control study within the FRiCaM study. *Cancer Med*. 2018;7(5):2145–52.
5. Dell DD. Educación sanitaria de las pacientes sobre las tendencias del cáncer de mama. *Nursing*. 2006;24(9):8–15.
6. Asociación Española Contra el Cáncer. Pronóstico del Cáncer de Mama: Mortalidad y Esperanza de vida [Internet]. Aecc.es. 2018 [citado 2021, Ene 5]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tiposcancer/cancermama/masinformacion/evolucion-cancer-mama>
7. Sistema. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado 2021, Ene 19]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
8. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(11):1846–52.
9. Casla S, Hojman P, Márquez-Rodas I, López-Tarruella S, Jerez Y, Barakat R, et al. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(3):180–96.

10. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(5):376–87.
11. van Weert E, Hoekstra-Weebers J, Grol B, Otter R, Arendzen HJ, Postema K, et al. A multidimensional cancer rehabilitation program for cancer survivors: effectiveness on health-related quality of life. *J Psychosom Res.* 2005;58(6):485–96.
12. American Physical Therapy Association APTA. *Guide to Physical Therapist Practice.* 3th Edition. Charlotte: APTA. 2003
13. Rajarajeswaran P, Vishnupriya R. Exercise in cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2009;30(2):61–70.
14. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. 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: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334–59.
15. Aweto HA, Akinbo SRA, Olawale OA. Effects of progressive aerobic exercise on the cardiopulmonary functions of premenopausal and postmenopausal breast cancer survivors. *Afr J Physiother Rehabil Sci.* 2018;8(1–2):1.
16. Dolan LB, Campbell K, Gelmon K, Neil-Sztramko S, Holmes D, McKenzie DC. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors--a pilot RCT. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):119–27.
17. Toohey K, Pumpa K, McKune A, Cooke J, Welvaert M, Northey J, et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC Cancer.* 2020;20(1):787.
18. Bruno E, Roveda E, Vitale J, Montaruli A, Berrino F, Villarini A, et al. Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(2):e12617.

19. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of aerobic and resistance exercise on metabolic syndrome, sarcopenic obesity, and circulating biomarkers in overweight or obese survivors of breast cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):875–83.
20. Northey JM, Pumpa KL, Quinlan C, Ikin A, Toohey K, Smee DJ, et al. Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *J Sci Med Sport*. 2019;22(5):580–5.
21. Campbell KL, Kam JWY, Neil-Sztramko SE, Liu Ambrose T, Handy TC, Lim HJ, et al. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. *Psychooncology*. 2018;27(1):53–60.
22. Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M, Lozano-Lozano M, Fernández-Lao C, Martín-Martín L, Del-Moral-Ávila R, et al. Effect of an Internet-based telehealth system on functional capacity and cognition in breast cancer survivors: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3551–9.
23. Buchan J, Janda M, Box R, Schmitz K, Hayes S. A randomized trial on the effect of exercise mode on breast cancer-related lymphedema. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(10):1866–74.
24. Park J-H. The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial. *Breast Cancer*. 2017;24(4):608–14.
25. Kilbreath SL, Ward LC, Davis GM, Degenim AC, Hackett DA, Skinner TL, et al. Reduction of breast lymphoedema secondary to breast cancer: a randomised controlled exercise trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(2):459–67.
26. Naghibi S, Varshoie Tabrizi F. Exercise training and breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Razavi Int J Med*. 2018;6(1).
27. Nyrop KA, Callahan LF, Cleveland RJ, Arbeeve LL, Hackney BS, Muss HB. Randomized controlled trial of a home-based walking program to reduce moderate to severe aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors. *Oncologist*. 2017;22(10):1238–49.

28. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(2):346–51.
29. de Paulo TRS, Winters-Stone KM, Viesel J, Rossi FE, Simões RR, Tosello G, et al. Effects of resistance plus aerobic training on body composition and metabolic markers in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy. *Exp Gerontol*. 2018;111:210–7.
30. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1104–11.
31. Baglia ML, Lin I-H, Cartmel B, Sanft T, Ligibel J, Hershman DL, et al. Endocrine-related quality of life in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor-induced arthralgias in breast cancer survivors. 2019;125(13):2262–71.
32. Vardar Yağlı N, Şener G, Arıkan H, Sağlam M, İnal İnce D, Savcı S, et al. Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors? *Integr Cancer Ther*. 2015;14(2):125–32.
33. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016;122(20):3166–74.
34. Pagola I, Morales JS, Alejo LB, Barcelo O, Montil M, Oliván J, et al. Concurrent exercise interventions in breast cancer survivors with cancer-related fatigue. *Int J Sports Med*. 2020;41(11):790–7.
35. Dieli-Conwright CM, Parmentier J-H, Sami N, Lee K, Spicer D, Mack WJ, et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):147–57.
36. Schmitz KH, Williams NI, Kontos D, Domchek S, Morales KH, Hwang W-T, et al. Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):309–18.

37. Friedenreich CM, Neilson HK, O'Reilly R, Duha A, Yasui Y, Morielli AR, et al. Effects of a high vs moderate volume of aerobic exercise on adiposity outcomes in postmenopausal women: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):766–76.
38. Haley JS, Hibler EA, Zhou S, Schmitz KH, Sturgeon KM. Dose-dependent effect of aerobic exercise on inflammatory biomarkers in a randomized controlled trial of women at high risk of breast cancer. *Cancer.* 2020;126(2):329–36.
39. Khosravi N, Eskandari Z, Farajivafa V, Hanson ED, Agha-Alinejad H, Abdollah-Pour A, et al. Effect of 6 months of aerobic training on adipokines as breast cancer risk factors in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1336–40.
40. Bekhet AH, Abdallah AR, Ismail HM, Genena DM, Osman NA, El Khatib A, et al. Benefits of aerobic exercise for breast cancer survivors: A systematic review of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(11):3197–209.
41. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):124.
42. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Ryan SM, Pescatello SM, Moker E, et al. The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30955.