



apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



TREBALL ORIGINAL

Efecte d'un programa combinat d'exercicis de força i aeròbics d'alta intensitat en pacients supervivents de càncer de mama: un estudi pilot

Jairo Alejandro Fernández Ortega^{a,*}, José Antonio de Paz Fernández^b

^a Universidad Pedagógica Nacional de Colombia, Exercise Physiology Laboratory, Bogotá, Colòmbia

^b Instituto de Biomedicina, Universidad de León, Lleó, Espanya

Rebut el 4 d'agost de 2015; acceptat el 27 d'octubre de 2015

PARAULES CLAU

IGF-I;
Supervivents de càncer de mama;
Qualitat de vida;
Fatiga;
Exercicis de força;
Activitat física

Resum

Introducció: L'objectiu d'aquest estudi fou definir els efectes d'un programa combinat d'exercicis de força i aeròbics d'alta intensitat sobre la qualitat de vida, la fatiga, el consum màxim d'oxigen, la força i l'IGF-I en persones supervivents de càncer de mama (SCM) que havien estat sotmeses a cirurgia, quimioteràpia i/o radioteràpia i tractades amb tamoxifè.

Mètode: Vuit supervivents de càncer de mama van seguir el programa d'exercicis, 3 vegades a la setmana, durant un període de 22 setmanes, a una intensitat del 80%. S'avaluaren la reserva del ritme cardíac (RRC), la força, la qualitat de vida (QV), la fatiga i el factor de creixement insulínic tipus 1 (IGF-I).

Resultats: Les participants tingueren un índex d'adherència del 97,8% al programa d'entrenament. S'observà un increment del consum màxim d'oxigen (20%), l'increment de força (56,9%) del braç sense limfadenectomia i l'increment de força (104%) en el braç amb limfadenectomia. Es produí una millora de la qualitat de vida (24%) segons les escales SF36 i FACT-B. Disminuí la fatiga general i el desànim (67,7%), així com els nivells plasmàtics de l'IGF-I (22,8%).

Conclusions: Un programa en què s'incrementa la força i l'exercici aeròbic al 80% de l'RRC pot resultar eficaç per millorar la QV, el consum màxim d'oxigen i la força, i disminuir la fatiga i els nivells plasmàtics d'IGF-I, en les persones supervivents de càncer de mama, sense generar ni exacerbar el limfedema.

© 2015 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L.U. Tots els drets reservats.

* Autor per a correspondència.

Correu electrònic: jairofdz@gmail.com (J.A. Fernández Ortega).

KEYWORDS

IGF-I;
Breast cancer
survivors;
Quality of life;
Fatigue;
Strength exercise
training;
Physical activity

Effects of a combined strength and high-intensity aerobic exercise program in breast cancer survivors: A pilot study

Abstract

Introduction: The purpose of this study was to determine the effects of a combined strength and high-intensity aerobic exercise program on the quality of life (QOL), fatigue, peak oxygen consumption, strength and IGF-I in breast cancer survivors (BCSs) who had undergone surgery, chemotherapy and/or radiation therapy and were being treated with tamoxifen.

Methods: Eight BCSs followed the exercise program three times per week for 22 weeks at an intensity of 80%. Heart rate reserve (HRR), strength, QOL, fatigue and insulin-like growth factor-I were evaluated.

Results: The eight participants had a 97.8% adherence rate to the training program. Increased peak oxygen consumption (20%), increased strength (56.9%) in the arm without lymphadenectomy (AWL), and increased strength (104%) in the lymphadenectomy arm (AL) were observed. QOL was improved (24%) according to the SF36 and the FACT-B scales. Both general and mood fatigue decreased (67.7%), as did the plasma IGF-I levels (22.8%).

Conclusions: A program of incremental strength and aerobic exercise at 80% of the HRR may be effective in improving QOL, maximum oxygen consumption, and strength and in decreasing fatigue and plasma levels of IGF-I in BCSs and does not generate or exacerbate lymphedema.

© 2015 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducció

El càncer de mama és una neoplàsia que requereix un tractament intens i perllongat amb tractaments coadjuvants, tot generant diversos efectes psicològics i fisiològics. Aquests efectes influeixen negativament en la qualitat de vida (QV) de les supervivents de càncer de mama (SCM) i poden durar molts anys.

La severitat i la durada dels símptomes depenen del tipus de tractament. Els efectes de la radioteràpia, la quimioteràpia i la cirurgia no es limiten a les cèl·lules tumorals. Aquests tractaments malmeten els teixits anteriorment sans, i els seus efectes s'han correlacionat amb la fatiga, la somnolència, l'ansietat i l'estrès emocional en les SCM. Es calcula que la fatiga afecta el 96% de les pacients que reben tractament de quimioteràpia i un 78-100% de les persones que s'han sotmès a radioteràpia¹. Aproximadament el 48% d'aquestes pacients presenten símptomes de depressió i ansietat². Diversos estudis han mostrat que la radioteràpia pot estar implicada en la fibrosi intersticial miocàrdica i arteriosclerosi de les artèries coronàries i caròtides³. La quimioteràpia i la radioteràpia poden estar relacionades amb trastorns de la funció ventricular esquerra, a causa de les alteracions de la morfologia ventricular, a una relació anormal entre la pressió i el volum, i a una disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra³. A més, la cirurgia pot anar acompanyada de dissecció axil·lar, que, juntament amb la radioteràpia, produeix un risc major de desenvolupament del limfedema.

S'ha demostrat que els efectes del factor de creixement insulínic (IGF) en l'estimulació de la proliferació cel·lular, la mitosi i l'apoptosi poden induir la transformació de cèl·lules

normals en cèl·lules canceroses i estimular el desenvolupament de tumors³. Els experiments amb ratolins transgènics han demostrat que la sobreexpressió d'IGF-I condueix a uns índexs més grans de tumors mamaris⁴. Uns nivells elevats de plasma d'IGF-I s'associen a un augment de la densitat mamogràfica i a tumors que porten a mutacions BRCA1.

Estudis epidemiològics, revisions sistemàtiques i metanàlisi d'assaigs aleatoritzats controlats han revelat una associació directa entre els nivells plasmàtics d'IGF-I i risc de càncer de mama⁵, i suggereixen que les dones amb nivells elevats d'IGF-I o nivells plasmàtics baixos d'IGFBP-3 corren un risc relativament més elevat (1,5-1,6 vegades) de desenvolupar un càncer de mama, en comparació amb les dones amb uns nivells més baixos. Les dones premenopàusiques amb nivells IGF-I en el quartil més alt poden tenir el doble de risc de desenvolupar càncer de mama que les del quartil més baix. En canvi, uns nivells baixos d'IGF-I s'associen amb un risc menor de càncer⁶. Diversos estudis han manifestat la relació entre les concentracions elevades d'IGF-I i el risc de recurrència i mort en les SCM⁷.

Actualment hi ha una àmplia evidència epidemiològica i experimental sobre el paper que ha jugat l'activitat física en la rehabilitació de dones SCM. Metanàlisis i revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats han confirmat els efectes positius de l'exercici físic sobre la funció biològica i cardiopulmonar i la reducció de les hormones sexuals, la massa corporal grassa i la reducció de les hormones sexuals, la massa corporal grassa, la insulina, IGF, adipocitoquines i densitat mamogràfica, així com l'augment de la funció immune i la millora de la QV de les SCM^{8,9}.

Estudis realitzats en ratolins¹⁰ i en humans han demostrat que l'exercici físic durant i després de les sessions de qui-

mioteràpia protegeix el sistema cardiovascular dels agents cardiotòxics continguts en els agents quimioterapèutics (p. ex., ciclofosfamida, metotrexat, 5-fluorouracil, medicaments a base d'antraciclina i taxans) mitjançant l'augment de la síntesi d'òxid nítric endotelial i l'atenuació de la peroxidació lipídica induïda per la quimioteràpia en el miocardi.

L'exercici físic pot minvar la insulinoresistència del fetge i dels teixits i augmentar el metabolisme de la glucosa a través de diversos mecanismes, tals com un augment de la via de senyalització de la insulina postreceptor. Aquesta resistència a la insulina reduïda pot disminuir els nivells circulants d'insulina, que alhora poden reduir la biodisponibilitat d'IGF a través de canvis d'insulina mediada dels nivells d'IGFBP¹¹.

A més, l'exercici físic ha estat associat a un augment de l'esperança de vida i a una disminució dels riscos de recurrència del càncer i el desenvolupament del limfedema¹². L'evidència científica és sòlida i abundant sobre l'efecte positiu de l'exercici físic sobre la QV i la fatiga en les dones amb càncer de mama¹³.

Malgrat l'extensa evidència científica de la relació entre el càncer de mama i l'exercici físic, actualment no hi ha consens sobre les variables següents, que podrien estar-hi implicades: període d'exposició, temps d'exposició crítica, intensitat, freqüència i durada de l'activitat física. En general, els estudis sobre l'activitat física i el càncer han tingut un control inadequat d'intensitat i volum, cosa que dificulta la prescripció de l'exercici perquè les respostes fisiològiques i biològiques depenen de la càrrega d'exercici⁹. Alguns estudis recomanen una activitat física vigorosa, mentre que altres proposen una activitat física de baixa intensitat per reduir riscos, cosa que no es demostra fàcilment, atès que els grans canvis hormonals s'esdevenen durant l'exercici d'alta intensitat.

L'exercici intens actua millor sobre el control dels canvis en el metabolisme dels estrògens, la massa corporal grassa, les adipocitoquines, la densitat mamogràfica, la funció immune i els sistemes de defensa antioxidant, així com la reducció dels nivells d'hormones estrogénocirculatories endògenes (com a exposició acumulativa) i reducció de la glucosa i circulació de la insulina (que pot afectar els nivells d'IGF-1 i FBP i, així, conduir a la disminució de la biodisponibilitat d'IGF-I¹⁴, a uns nivells baixos de marcadors inflamatoris, un augment del lliandar d'ACTH i la secreció de cortisol) a més de millorar la capacitat física i la QV.

L'evidència científica dels estudis epidemiològics, estudis de casos control, revisions sistemàtiques i metanàlisis recolzen el millor impacte d'un programa d'exercici aeròbic d'alta intensitat per reduir el risc de càncer de mama. Una revisió de 57 estudis¹⁵ identificà una tendència significativa d'un menor risc de càncer de mama en nivells cada vegada més alts d'activitat física. Un estudi més recent, de 2008¹⁶, en què s'analitzaren 34 estudis de cas control i 28 estudis de cohort, reportà una reducció del risc del 22% amb un exercici d'intensitat moderada i una reducció del 26% amb l'exercici d'alta intensitat. La mateixa evidència fou analitzada en una revisió realitzada per la *World Cancer Research Fund International*¹⁷, en què s'observà una associació entre l'augment de la intensitat de l'exercici i la disminució del risc. Estudis amb animals han demostrat que

l'exercici d'alta intensitat augmenta l'existència de la vida dels ratolins portadors de tumors en un 10%¹⁸.

Mètodes

L'estudi es dugué a terme al laboratori de fisiologia de l'exercici de la Universidad Pedagógica Nacional, fou aprovat pel comitè d'ètica de la Clínica del Country (Bogotà, Colòmbia), i es desenvolupà en 3 fases. La primera fase tingué per objectiu establir l'estat basal de la QV, fatiga, força, consum màxim d'oxigen i concentracions plasmàtiques d'IGF-I. A continuació, la segona fase consistí en un programa d'intervenció que es dugué a terme en un període de 22 setmanes, amb 3 sessions setmanals d'una hora cadascuna. Finalment, la tercera fase, que s'esdevingué després de la intervenció, consistí en efectuar novament les valoracions de la primera fase.

Estratègies de reclutament i criteris d'elegibilitat

El grup de participants estigué compost per dones que vivien a Bogotà (Colòmbia) que havien estat diagnosticades de càncer de mama, havien acabat la fase de quimioteràpia i/o radioteràpia, havien estat sotmeses a una mastectomia parcial o total amb dissecció de ganglis limfàtics, i estaven en la fase de teràpia hormonal (tamoxifè) i restricció de la funció ovàrica. El reclutament per a l'estudi es dugué a terme a través d'una campanya de publicitat anunciada a tots els centres d'oncologia durant un període de 6 mesos i en xerrades informatives dutes a terme a les reunions de l'associació de pacients de càncer de mama AMESE i la fundació Simmon. Només hi assistiren 15 pacients, de les quals 11 complien els criteris d'inclusió i participaren voluntàriament a l'estudi, sense percebre cap incentiu econòmic. Els criteris d'inclusió foren els següents: pacients amb estadi de càncer 0-III que havien fet radioteràpia i/o quimioteràpia i cirurgia, que no rebien tractament de teràpia d'estrògens, i que eren capaces de practicar una activitat física regular. Foren excloses de l'estudi les dones que tenien malalties cròniques no controlades; que prenién hipotensors, diürètics, antiinflamatoris, hormonals o hipolipemiant; fumadores o bevedores habituals, i que participaven o havien participat en programes d'exercici durant l'any anterior.

Totes les participants foren informades dels detalls de l'estudi i signaren el formulari de consentiment informat.

Programa d'intervenció

La intervenció es dugué a terme sota la supervisió d'especialistes en fisiologia de l'exercici, que havien dissenyat una rutina d'exercicis personalitzats d'acord amb la condició física de cada participant. Es realitzaren 3 sessions individuals supervisades, en el laboratori de fisiologia de l'exercici, durant 22 setmanes.

L'entrenament aeròbic es realitzà en una cinta de córrer (Precor 5000; Precor, Woodinville, WA, EUA). La intensitat s'adaptà segons la freqüència cardíaca de reserva proposada per Karvonen¹⁹; la intensitat es fixà en un 60% durant les

6 primeres setmanes, al 70% en les 6 setmanes següents, i al 80% en les 9 setmanes restants. La freqüència cardíaca fou controlada amb un pulsòmetre Polar Xtrainer Plus (Polar Electro, Kempele, Finlàndia). El volum de les sessions fou incremental: durant les 4 primeres setmanes tingué una durada de 20 min, i posteriorment s'augmentà la durada amb increments de 5 min cada 3 setmanes fins arribar als 50 min. Després de completar cada interval s'aplicà l'escala de Borg d'esforç percebut, modificada.

Degut a les característiques de la població, el programa de força s'inicià a una intensitat del 10% d'1 RM en base als resultats d'estudis previs de dones SCM que havien realitzat les teràpies complementàries i la cirurgia. El volum es mantingué constant fins a finalitzar tot el programa, es dugueren a terme 2 sèries de 12 repeticions amb una recuperació de 2 min. A les 6 primeres setmanes els exercicis es realitzaren al 10% de la força màxima (1 RM); a partir d'aleshores, cada 4 setmanes, la càrrega s'incrementà un 10%. L'entrenament de força inclogué flexió de colzes (assegut), pressió sobre banc i papallona.

Abans i després de la intervenció es dugueren a terme les determinacions següents.

Història clínica

Un metge establí la història clínica, amb una avaluació de l'estat de salut general de cada pacient, i en certificà la participació al programa sense cap mena de risc. També es registrà informació addicional sobre l'estat civil, el nivell d'educació, la tècnica quirúrgica, la situació laboral i la relació amb el tipus de càncer, l'extensió i els tractaments realitzats.

Qualitat de vida

Es dugué a terme una presentació en què s'explicà detalladament cadascun del qüestionaris utilitzats per avaluar la QV: FACT-B, SF-36 i *Piper Fatigue Scale* (PFS). Després d'explicar cada instrument i comprovar que les pacients havien comprès la utilitat dels qüestionaris, s'aplicaren els instruments seguint una metodologia d'autoadministració amb l'ajut de personal del laboratori entrenat per proporcionar claus i definicions que ajudessin els participants si no entenen alguna pregunta. Es verificà que totes les preguntes tinguessin resposta. Finalitzat el programa d'entrenament, es realitzà el mateix protocol.

La versió espanyola del *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT-B) avalua la percepció de la QV relacionada amb la salut en pacients de càncer de mama en 5 dimensions: benestar físic (7 subescales), benestar social i familiar (6 subescales), benestar emocional (6 subescales), benestar funcional (7 subescales) i problemes de salut. També s'administrà el qüestionari *Short Form 36 Health Survey* (SF36) per avaluar la funció física, el rol físic, el dolor corporal, la salut general, la vitalitat, la funció social, el rol emocional i la salut mental. A més, l'SF-36 inclou un ítem de transició que pregunta sobre els canvis de l'estat general de salut respecte a l'any anterior. El qüestionari PFS quantifica la fatiga d'acord amb 4 subescales anímiques (*behavioral/severity, affective meaning, sensory i cognitive/mood*). Aquests qüestionaris han estat utilitzats àmpliament per avaluar la QV i la fatiga en pacients de càncer de mama.

Biomarcadors

Factor de creixement insulínic IGF-I (somatomedina C): les concentracions analítiques del plasma d'IGF-I a la sang foren mesurades per l'institut especialitzat en diagnòsi mèdica (IDIME), que utilitzà el mètode ELISA (R & D Quantikine Human IGF-I ELISA Kit®) per la seva alta qualitat i reproducibilitat. La primera anàlisi es dugué a terme abans de començar el programa d'entrenament, i el segon 72 h després de la darrera sessió. Les 2 mostres es prengueren a les 8 del matí, abans d'esmorzar.

Activitat física

A l'inici de l'estudi, els participants respongueren 2 enquestes: una sobre el seu nivell d'activitat física durant els darrers 6 mesos, i una altra sobre l'activitat física dels últims 7 dies, *7-day PAR Physical Activity Recall* (7-day PAR).

Mesures antropomètriques

La massa corporal es calculà amb una balança electrònica (Health o Meter®, de 50 g de precisió; Welch Allyn, Inc., Skaneateles Falls, Nova York, EUA) i l'alçada amb un tallímetre (Martin); l'índex de massa corporal (IMC) es calculà amb la fórmula $IMC = \text{pes (kg)} / \text{altura (m)}^2$. Es mesuraren els plecs cutanis del bíceps, tríceps, subescapular, supra-iliac, abdominals, cuixa i gastrocnemi amb un adipòmetre Harpenden (Baty International, West Sussex, Regne Unit), i se'n calculà la suma. La circumferència del braç es mesurà amb un cinta antropomètrica Mabis. Totes les mesures foren preses 2 vegades pel mateix especialista segons la metodologia de la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) i es registrà la mitjana de valors.

Força màxima dinàmica

Donades les característiques de la població i l'escassa informació disponible sobre l'avaluació de la força màxima d'1 RM en pacients de càncer de mama, s'utilitzà el mètode d'entrenament d'una rutina de 100 repeticions, segons l'equació proposada per Bryzcki, validada en diversos estudis: $1 \text{ RM} = \text{càrrega} / (102,78 - 2,78 \times \text{nombre de rep.})$.

L'avaluació es dugué a terme individualment, amb peses a cada braç, i es realitzaren els moviments següents: flexió de colzes (assegut), pressió sobre banc i papallona.

El protocol s'inicià amb una càrrega d'1 kg. Les participants portaren a terme les repeticions, i s'aturaren quan havien fet almenys 10 intents. Aleshores se'ls administrà l'escala OMNI-RES. Segons la valoració de la pacient, la càrrega s'augmentà progressivament en 0,5-1 kg. Es determinà la força màxima quan la pacient no podia fer més de 8 repeticions amb la càrrega, per aprofitar la precisió de l'estimació de força màxima. Per evitar els efectes de la fatiga, es permeteren períodes de descans de 2 min entre sèries.

Funció física

L'estimació del $VO_{2\text{max}}$ es realitzà indirectament en una cinta de córrer Precor 5000 durant un entrenament progressiu i continu que s'inicià a una velocitat de 5 km/h amb una inclinació del 6%, que s'incrementava cada 2 min en un 2% fins a l'esgotament o fins que les participants experimentaven una intensa dispnea, marejos, dolor al pit, o una pressió arterial o resposta cardíaca anormals. Per calcular el consum màxim d'oxigen s'utilitzà l'equació

Taula 1 Situació basal de les pacients: mitjana i desviació estàndard (DE) de les variables contínues i freqüència i percentatge de les variables discontinues

Variable	Mitjana (n)	% DE
<i>Edat (anys)</i>	45,63	8,12
<i>Estat civil</i>		
Casada	7	87,5
Soltera	1	12,5
<i>Educació</i>		
Graduació o llicenciatura professional	3	37,5
Estudis secundaris o formació professional	5	62,5
<i>Estat d'ocupació</i>		
Autònoma	2	25
Mestressa de casa	3	37,5
Empleada	3	37,5
<i>Etapa del càncer de mama</i>		
I	1	12,5
IIB	4	50
III	1	12,5
IIIA	2	25
<i>Tipus de càncer</i>		
Ductal infiltrant	7	87,5
Lobular infiltrant	1	12,5
<i>Intervenció</i>		
Mastectomia	8	100
Dissecció axil·lar	8	100
<i>Tipus de tractament</i>		
Radioteràpia	5	62,5
Quimioteràpia	7	87,5
Quimioteràpia i radiació	5	62,5
Tractament hormonal	7	87,5

proposada per l'*American College of Sports Medicine* ($VO_{2max} = 3,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1} + (\text{vel m/min} \times 0,2) + (\% \text{ inclinació} \times \text{vel m/min} \times 1,8)^{20}$).

Anàlisi estadística

Atesa la grandària de la mostra, s'utilitzaren estadístiques descriptives per determinar l'efecte de les variables de 22 setmanes d'entrenament. Els valors foren descrits com a mediana i desviació estàndard, per a l'anàlisi no paramètrica, així com per als canvis percentuals s'utilitzà la prova de Wilcoxon, i el nivell de significació s'establí en $p < 0,05$.

Resultats

Els tests per determinar l'estat basal es portaren a terme el gener de 2013, i el programa d'intervenció finalitzà el desembre de 2013. Onze pacients iniciaren el programa, i 8 finalitzaren el 97,8% de les sessions d'entrenament. Tres no les feren perquè s'havien de dedicar a altres obligacions i no van ser tingudes en compte en els resultats finals, per-

què no fou possible fer-ne els mesuraments finals després de l'entrenament, tot i que es van tenir en compte els mesuraments inicials. Cap de les pacients no va experimentar efectes adversos durant el programa d'entrenament.

La taula 1 enumera les característiques sociodemogràfiques, les característiques del càncer i el tipus de tractament rebut. Les taules 2-4 presenten els resultats de les variables morfofuncionals, QV i mesurament de biomarcadors després de 22 setmanes d'entrenament.

Després del període d'entrenament de 22 setmanes, no s'observaren disminucions significatives del pes, IMC i sumatori de plecs cutanis. El consum màxim d'oxigen mostrà un augment significatiu de 5,1 ml/kg/min. Es produí un augment significatiu de la força en ambdós braços amb els 3 tipus de moviment, de la manera següent: flexió de braços (assegut) en el braç sense buidatge axil·lar (BSBA) i en el braç amb buidatge axil·lar (BABA), 2,9-3,0 kg, corresponent a un augment de la força màxima del 56 i del 104%, respectivament. En pressió sobre banc en el BSBA i el BABA es registrà un increment d'1,8 i 2,1 kg, que representa un augment de la força màxima d'un 42 i d'un 101%, respectivament. En exercicis de papallona es registrà un augment de l'1,6 kg per a BSBA i 2,1 kg en BABA, que representa un augment de la força màxima del 41 i del 103%.

Qualitat de vida

La taula 3 presenta els resultats de la valoració de la QV dels subjectes abans i després del programa d'entrenament. A l'SF-36 augmentà una reducció significativa de l'impacte de la malaltia en la QV 73,1 punts en el component físic i 73,7 en el mental, corresponent a un 25% de millora total de la QV. La mateixa tendència s'observà en la puntuació total, que revelà que FACT-B disminuí en 22,6 punts, corresponent a un 24% de millora. També disminuí el nivell de fatiga en 3,8 punts en l'estat anímic, corresponent a 3,6 punts de la fatiga general; aquesta puntuació equival al 68% de reducció de la fatiga mostrada per aquestes pacients abans de començar el programa d'entrenament.

La taula 4 presenta els canvis de les concentracions plasmàtiques d'IGF-I abans i després de l'entrenament. El programa produí una disminució significativa del 34 µg/ml, corresponent a un 22% de reducció del biomarcador plasmàtic IGF-I.

Discussió

L'augment del consum d'oxigen en SCM després d'un programa d'entrenament ha estat reportat en diversos metanàlisis d'assaigs aleatoritzats controlats, que n'han indicat augments significatius ($p < 0,01$) amb valors entre 2,2 i 3,4 ml kg⁻¹ min⁻¹, equivalent a increments entre un 13,8 i un 23%^{8,21}. En el nostre programa d'entrenament aeròbic, que utilitzà un mètode split intens, s'evidencià el mateix fenomen, però amb una mitjana d'increment del consum d'oxigen de 5,1 ml kg⁻¹ min⁻¹, equivalent a un 20%.

Aquest valor superior de l'augment del consum d'oxigen obtingut en el nostre estudi en relació amb els valors observats en estudis amb altres grups podria ser degut a la pràctica d'un exercici de major intensitat, cosa que és consis-

Taula 2 Efectes de l'entrenament físic en els resultats morfofuncionals

Variable	Situació basal Mitjana/DE	Postintervenció Mitjana/DE	% Canvi	p
Pes (kg)	59,7 ± 7,0	58,3 ± 5,5	-2,4	0,161
IMC (kg/m ²)	25,0 ± 3,0	24,4 ± 2,4	-3,1	0,161
Sumatori de plecs cutanis (mm)	166,0 ± 36,9	157,9 ± 28,7	-4,8	0,208
Força, extensió braços BABA (kg)	2,8 ± 1,2	5,9 ± 1,4	104	0,012
Força, extensió braços BSBA (kg)	5,1 ± 1,0	8,0 ± 1,0	56,9	0,012
Força, pressió sobre banc BABA (kg)	2,0 ± 0,8	4,1 ± 1,5	102,2	0,012
Força, pressió sobre banc BSBA (kg)	4,3 ± 1,1	6,2 ± 1,2	42,1	0,012
Força, papallona BABA (kg)	2,0 ± 0,8	4,1 ± 1,4	103,1	0,011
Força, papallona BSBA (kg)	4,0 ± 1,0	5,7 ± 1,0	41,2	0,012
Consum màxim d'oxigen (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	25,5 ± 4,9	30,6 ± 5,7	20	0,011

BABA: braç amb buidatge ganglionar axil·lar; BSBA: braç sense buidatge ganglionar axil·lar.
Nivell de significació del test de Wilcoxon ($p < 0,05$).

Taula 3 Efectes de l'entrenament físic en la qualitat de vida

Variable	Situació basal Mediana/DE	Post-intervenció Mediana/DS	% Canvi	p
SRQV SF36 funció física	263,1 ± 79,1	336,1 ± 47,5	27,8	0,012
SRQV SF36 salut mental	249,3 ± 71,6	323,1 ± 29,8	22,8	0,017
SRQV FACT-B puntuació total	92,6 ± 11,7	115,3 ± 9,9	24,4	0,012
PSP fatiga cognitiva /estat anímic	5,3 ± 1,7	1,5 ± 0,7	-71,5	0,012
PSP fatiga/fatiga total	5,3 ± 2,5	1,7 ± 0,9	-67,7	0,018

SRQV: salut relacionada amb la qualitat de vida.
Nivell de significació del test de Wilcoxon ($p < 0,05$).

Taula 4 Efectes de l'entrenament físic en la IGF-1

Variable	Situació basal Mediana/DE	Post-intervenció Mediana/DE	% Canvi	p
IGF-1 (mg/ml)	151,3 ± 55,7	116,8 ± 42,5	-22,8	0,012

Nivell de significació del test de Wilcoxon ($p < 0,05$).

tent amb l'evidència existent que aquest tipus d'exercici condueix a nivells més elevats de consum màxim d'oxigen. En aquest nivell d'intensitat s'observaren canvis cardiovasculars, inclòs l'augment de l'elasticitat arterial, la capacitat cardiorrespiratòria, la despesa cardíaca i els nivells d'oxigen arteriovenós, així com la disminució de la freqüència cardíaca de repòs (5,8% o superior) i l'augment dels nivells d'enzims oxidatius, densitats capil·lars i concentracions de mioglobina.

Els canvis funcionals i metabòlics induïts per un entrenament al 60% de la freqüència cardíaca màxima durant períodes curts no es consideraren massa importants²².

Aquests resultats més elevats també poden ser deguts a un augment de la càrrega de treball o al mètode d'entrenament intervàlic usat; el programa es portà a terme totalment a la cinta de córrer i implicà el grup de pacients més

joves. Aquests factors estan en consonància amb l'evidència existent que suggereix que aquests elements tenen un impacte alt en el consum màxim d'oxigen.

El mètode fraccionat té grans avantatges pel que fa al consum d'oxigen. A nivell del cor, al llarg de la vena cardíaca menor, el cor treballa a alta intensitat tant en la càrrega com en la recuperació. L'esforç que fa el cor a cada iteració a llarg termini duu a la hipertrofia miocàrdica, mentre que els intervals de descans causen la dilatació de les aurícules i el ventricles. L'entrenament fraccionat també té un gran impacte en els sistemes respiratori i circulatori (augment d'elasticitat arterial i cardiopulmonar, despesa cardíaca i diferències d'oxigen venós) per satisfer la demanda d'oxigen requerida pels músculs.

La força és un component de la forma física que està íntimament vinculat a la salut i a la QV. Aquesta relació és

molt més evident en les SCM pel efectes negatius de les teràpies complementàries i la cirurgia. Fins ara, cap estudi no ha establert un règim d'entrenament de resistència amb càrregues mitjanes o altes per a les SCM, molt probablement degut a les preocupacions clíniques respecte a induir o exacerbar el limfedema.

Les SCM que han estat objecte de disseccions ganglionars solen experimentar limitacions de la força del braç afectat, fet que els causa dificultat d'aixecar o sostenir objectes, la qual cosa els redueix la funció física i els limita la capacitat de fer les activitats quotidianes i domèstiques²³.

La nostra revisió bibliogràfica revelà molt pocs estudis que incloguessin programes de força en aquesta població. De 36 estudis identificats, només 10 implementaren un programa d'entrenament de força. Aquestes dades estan en consonància amb les que trobarem en la revisió de programes d'intervenció que inclouen l'exercici físic en pacients amb càncer de mama, realitzada el 2010 per l'ACSM, en què únicament 11 dels 53 estudis inclogueren el treball de força²⁴; una revisió sistemàtica realitzada per Bataglini et al.²¹ el 2014 identificà 11 estudis.

Tots aquests estudis revisats indiquen que es produeix un increment significatiu de la força després del programa d'entrenament. Aquest fet es confirma per una metanàlisi realitzada per Fong et al. el 2012⁸, que reportà guanys significatius en la pressió sobre banc (6 kg; $p < 0,01$), pressió de cames (19 kg; $p < 0,01$), i de 3,5 kg amb presa ($p \leq 0,03$).

El nostre estudi fou el primer que comparà la resposta a l'entrenament entre el braç amb limfadenectomia i el braç sense limfadenectomia. S'observà una resposta millor en el braç amb limfadenectomia (comparat amb la mateixa càrrega d'entrenament). Els nostres resultats indiquen un augment del 56,9% en el rendiment funcional del múscul del braç sense limfadenectomia i un guany del 104% en el braç amb limfadenectomia. Estudis com la recerca d'Ahmed et al.²⁵ han comparat l'efecte de l'entrenament de la força en la circumferència dels braços de dones amb càncer de mama. Aquests resultats es poden atribuir als canvis neuromusculars i/o a la hipertrofia muscular i tenen implicacions importants en les SCM perquè les teràpies utilitzades per tractar el càncer poden causar perturbacions nervioses perifèriques que estan associades a atrofia muscular²⁶ i poden desembocar en un limfedema. L'entrenament de força estimula els músculs esquelètics, així com el drenatge limfàtic i venós, i pot exercir efectes positius sobre les activitats simpàtiques dels vasos.

Diversos estudis²⁷ han descrit que el càncer de mama i els seus tractaments afecten significativament la QV degut a alteracions de la funció física, el dolor corporal, la vitalitat, les funcions social i familiar, el benestar emocional, la salut mental i la salut general.

Els resultats obtinguts en diferents estudis i metanàlisis^{8,13} que analitzen els efectes d'un programa d'activitat física sobre la QV en pacients amb càncer de mama ofereixen uns resultats molt heterogenis. Alguns autors han reportat millores significatives després de la cirurgia, però altres no. Tanmateix, tot i aquesta diversitat, els valors de consens indicaren que la QV d'aquestes pacients s'associa amb l'augment de l'activitat física.

Aquests diferents resultats poden ser atribuïbles a diversos factors, com la diversitat metodològica utilitzada a

cada intervenció, és a dir, el tipus d'exercici, la intensitat, la freqüència i la durada de la intervenció⁹.

Els efectes del nostre programa d'entrenament portaren a una millora global del 24,4% de la QV d'aquestes pacients, cosa que es reflectí amb un increment de 23 punts de la puntuació total de l'escala FAT-B i 73 punts a l'escala SF-36, valors que representen una diferència clínica significativa (DCS) tenint en compte que ≥ 9 punts es considera un efecte DCS. En analitzar separatament els resultats dels components que avalua l'SF-36 s'observà un augment del 27% en el component físic i un 22% d'augment en el component mental, amb una puntuació de 85,6 en salut mental, de 83,1 en la funció física i de 88,1 en la funció social, resultats lleugerament superiors als identificats a la metanàlisi de Fong et al.⁸. Les puntuacions mitjanes dels estudis analitzats d'aquestes categories foren 78, 82 i 84, amb l'efecte de la mitjana dels valors de 2,4, 3,0 i 3,4, respectivament.

A la nostra intervenció s'identificà una disminució significativa del 67,7% en l'estat de la fatiga total i un canvi de -3,51, superior a -3 punts, fou considerada una DCS important. Aquest efecte positiu de l'exercici sobre la fatiga ha estat observat en diferents estudis i metanàlisis, que també identificaren una disminució de la fatiga i millora de l'estat d'ànim. Valenti et al.²⁸ han descrit un efecte significatiu ($p < 0,001$). Flude et al.²⁹ obtingueren $p < 0,001$. Cantarero et al.³⁰ trobaren millores en el component afectiu ($F = 7,347$, $p = 0,002$), sensorial ($F = 5,199$, $p = 0,010$), cognitiu ($F = 9,001$; $p = 0,001$), severitat ($F = 3,377$, $p = 0,044$) i puntuació total de la fatiga ($F = 10,002$, $p < 0,001$). Fong et al.⁸ observaren que s'associava l'activitat física amb una lleugera reducció de la fatiga (-1,0, -1,8 a -0,1, $p = 0,03$).

Si aquests resultats són exactes, tots els estudis demostren l'efecte positiu de l'exercici en la reducció de la fatiga en SCM, però la magnitud d'aquest efecte és diferent.

La radioteràpia i el consum de tamoxifè afecten directament el metabolisme i produeixen un augment de la massa corporal grassa que és, generalment, entre 2,5 i 11 kg. Aquest trastorn es pot mantenir fins a 6 mesos després del tractament, i afecta un 50-90% de dones.

Els resultats mostren una gran heterogeneïtat quant a l'efecte de l'activitat física en la regulació del pes corporal d'aquestes pacients. La metanàlisi de Fong et al.⁸ identificà una reducció de l'índex de massa corporal (IMC) (-0,4, -0,6 a -0,2; $p < 0,01$) i una reducció del pes corporal (-1,1 kg, -1,6 a -0,6 kg; $p < 0,001$) després d'un programa d'activitat física. Aquests resultats concorden amb la metanàlisi d'Speck et al.³¹, que també informaren d'una disminució significativa del pes (-0,25; $p = 0,05$), però aquesta troballa no fou important clínicament.

Al nostre estudi observarem que el programa d'entrenament comportà una disminució del 2,4% del pes corporal, un 3,1% de l'índex de massa corporal i el 4,9% en la suma de plecs cutanis. Tanmateix, aquests resultats no són significatius estadísticament ($p < 0,16$) ni representen una diferència clínica important, cosa que concorda amb les troballes reportades en assajos clínics i metanàlisi sobre activitat física en pacients amb càncer de mama^{8,21}.

Aquesta reducció realment significativa del pes corporal pot ser deguda a la combinació de 2 efectes: l'augment de la massa muscular i l'activitat física, que produeix un augment de la massa grassa com a resultat del tractament amb

tamoxifè. Estudis de densitometries òssies en pacients amb càncer de mama han demostrat l'impacte d'un programa d'activitat física en la reducció de la massa grassa³². D'altra banda, la durada probable i la despesa d'energia del nostre programa no indicaren que les nostres pacients presentessin canvis significatius en el pes corporal. A més, els grups de músculs utilitzats no comportarien un canvi significatiu de la massa muscular adquirida.

La disminució de la massa grassa causa un risc significativament atenuant de recurrència del càncer degut als efectes perjudicials del adipòcits sobre el metabolisme dels estrògens, perquè les toxines i els fàrmacs s'emmagatzemen en el teixit adipós i constitueixen una font contínua de carcinògens³³. Estudis en pacients amb càncer de mama han demostrat que l'exercici intens i la pèrdua de massa grassa produeixen un canvi en el metabolisme dels estrògens³⁴ i la disminució del metabolisme del greix abdominal, especialment el greix visceral, que sembla ser més actiu que els dipòsits de greix.

Els resultats del nostre estudi revelaren una disminució de 8,11 mm en la suma de plecs, equivalent al 4,8%; aquests valors no són significatius estadísticament ($p < 0,20$) i representen una diferència clínica important, la qual cosa és coherent amb les troballes reportades en assaigs clínics i metanàlisi de l'activitat física en pacients amb càncer de mama⁸.

Una de les característiques del càncer de mama és el risc de recurrència. Per tant, cal un seguiment de les SCM amb biomarcadors, i l'IGF-I n'és un dels múltiples del càncer de mama, l'impacte del qual està provat en etiologia.

Fong et al.⁸, en el seu metanàlisi de 4 assaigs aleatoritzats controlats sobre el càncer de mama, identificaren una associació entre activitat física i una reducció significativa ($p < 0,04$) de les concentracions sèriques d'IGF-I, en contrast amb els resultats no significatius reportats en estudis previs⁸. Un cas en una altra metanàlisi demostrà una petita disminució dels nivells d'IGF-I al cap d'un any, i un augment en el grup de control³¹.

Fairey et al.¹¹ dirigiren un estudi de més de 15 setmanes que inclogué 3 sessions de 35 min per setmana a una intensitat del 70% i reportaren una disminució del 7,2% de l'IGF-I en el grup entrenat i un increment del 3,71% en el grup control. Els autors identificaren diferències significatives entre els 2 grups (-10,9%). Irwin et al.⁷ reportaren una disminució del 3% dels nivells plasmàtics d'IGF-I en el grup entrenat i un augment del 5,5% en el grup control, cosa que representa una diferència clínicament significativa ($p = 0,089$). El programa d'entrenament d'aquest estudi incloïa 150 min d'exercici aeròbic d'intensitat moderada a la setmana durant 24 setmanes. Schmitz et al.³², en el seu estudi sobre un programa d'entrenament de força de 2 sessions per setmana durant 24 setmanes, no observaren cap efecte de l'exercici sobre els nivells d'IGF-I.

Els resultats d'aquests estudis demostren l'efecte modulador de l'exercici físic en les concentracions plasmàtiques d'IGF-I i d'IGFBP-3, cosa que suggereix que l'exercici provoca efectes fisiològics en IGF-I i IGFBP-3, modula teràpies similars¹¹ i disminueix les concentracions plasmàtiques d'IGF-I, i per això es redueix el risc de recurrència.

Tanmateix, els efectes de l'exercici en els nivells plasmàtics d'IGF-I i d'IGFBP-3 estan relacionats amb la intensitat i amb la durada de l'exercici.

Berg³⁵, en els seus estudis sobre l'impacte de l'exercici físic en l'IGF-I, concloué que les intensitats baixes i moderades d'exercici que duren menys de 30 min s'associen a un augment moderat o a cap canvi en el total de l'IGF-I circulant. A l'inrevés, l'entrenament realitzat a alta intensitat i d'una durada superior a 45 min pot conduir a una reducció total lliure d'IGF-I. Altres qüestions estan relacionades amb el temps transcorregut des de l'acabament de l'exercici i l'hora en què es recollí la mostra de sang, que pot variar segons les fases anabòliques i catabòliques d'IGF-I després de l'exercici³⁵.

Una revisió sistemàtica³⁶ que analitzà 115 articles sobre els efectes de l'exercici en l'IGF-I en diferents tipus de població confirma aquesta discrepància.

Els nivells alts d'activitat física poden reduir el risc de càncer de mama a través de la via de senyalització de la insulina. L'exercici redueix la circulació de la insulina i la glucosa, cosa que pot afectar els nivells d'IGF-I i d'IGFBP i que ocasiona una disminució de la resistència a la insulina i la hiperinsulinèmia. Aquest efecte pot reduir la biodisponibilitat d'IGF-I i, per tant, reduir el risc de càncer de mama¹⁴. Un mecanisme possible que ha estat proposat per explicar aquesta disminució dels nivells d'IGF-I és que l'exercici aeròbic de resistència pot reduir la resistència a la insulina de diverses maneres, incloent-hi la senyalització d'augment del receptor d'insulina, augment de l'expressió de la proteïna del transportador de glucosa ARNm, augment de l'expressió de glucogen sintetasa i hexoquinasa, disminució de l'alliberament i augment de depuració d'àcids grassos lliures i augment de l'alliberament de la glucosa en els músculs degut a un augment de la densitat capil·lar, i un canvi en la composició del múscul per utilitzar aquesta major disponibilitat de la glucosa. Aquesta resistència a la insulina reduïda pot disminuir els nivells d'insulina circulants i disminuir simultàniament la biodisponibilitat d'IGF-I degut a l'augment de la mediació d'insulina, alterant la concentració d'IGFBP-3³⁷.

L'evidència científica presentada mostra una associació entre uns nivells alts d'insulina i IGF-I i un nivell baixos d'IGFBP-3 i un augment del risc de càncer de mama o mort associada. Per tant, és important identificar els factors que poden reduir els nivells d'IGF-I. Les respostes de la insulina i l'IGF-I a l'exercici físic són la clau per millorar el pronòstic de la pacient.

Conclusions

Els resultats d'aquest estudi indiquen que l'exercici aeròbic d'alta intensitat, combinat amb un entrenament de força 3 vegades per setmana durant 60 min més de 22 setmanes, té un efecte positiu en la QV, la funció cardiopulmonar, la funció muscular i els nivells plasmàtics d'IGF-I en SCM que han sofert cirurgia i tractaments de radioteràpia i/o quimioteràpia i que reben tractament de teràpia hormonal.

Rebre tractament per al càncer de mama no afecta la capacitat de millora de VO_{2max} després d'una sessió d'exercicis aeròbics intensius, ja que s'observaren canvis positius en les variables fisiològiques cròniques d'aquestes pacients després de fer exercici.

Les pacients sotmeses a mastectomia sovint presenten asimetria funcional manifestada en la dinàmica dels grups musculars que actuen a l'espatlla i colze, del costat afectat de la força màxima. Com a resultat de l'entrenament de força, la millora s'observa en la manifestació de la força d'ambdues extremitats superiors, i tot i que es produeix una millora addicional a l'extrem del costat afectat, és probable que sigui degut a que els nivells de força inicials eren més baixos.

L'entrenament físic en dones tractades de càncer de mama produeix una millora significativa de la QV percebuda, tant si es mesura amb instruments per avaluar la població general, com amb els desenvolupats per mesurar les afectades de càncer de mama. Aquestes millores s'observen també en els elements que exploren tant els factors físics com els psicològics.

L'exercici físic personalitzat millora la percepció de la fatiga que sovint afecta les dones que reben tractament per al càncer de mama.

L'entrenament moderat de la força de les dones que s'han sotmeses a una mastectomia del càncer de mama, combinat amb un entrenament aeròbic intens, produeix una disminució significativa dels nivells de plasma IGF; aquesta proteïna s'utilitza en la clínica com un biomarcador del risc de recurrència de càncer de mama.

Estudis futurs haurien de determinar la dosi-relació de resposta, i el paper de l'exercici en SCM es podria comprendre millor, perquè els mecanismes biològics subjacents a l'associació entre activitat física i reducció del risc de càncer de mama estan relacionats amb la durada de l'exercici, la freqüència, la intensitat i el temps d'exposició.

Els programes d'activitat física per a pacients supervivents del càncer de mama han de desenvolupar estratègies per aconseguir una bona adhesió al programa³⁸.

Fortaleses i debilitats

Segons la nostra revisió bibliogràfica anterior, aquest estudi és un dels pocs que ha investigat els efectes d'un programa d'entrenament aeròbic d'alta intensitat en SCM. Per tant, hem estat capaços d'identificar un impacte positiu d'aquest programa en SCM i validar la metodologia i el seguiment dels programes d'entrenament. Tanmateix, l'estudi és limitat degut al nombre reduït de participants i a la falta d'un disseny aleatoritzat controlat, fet que causa limitacions de potència estadística respecte a la qualitat de les anàlisis i l'estratificació.

Aquestes limitacions ens impedeixen inferir els efectes del programa d'entrenament en SCM. Aquesta recerca també està limitada perquè no és un assaig aleatori controlat. El reduït nombre de participants fou degut a les condicions d'aplicació del programa. A més, només es mesurà el biomarcador IGF-I, i els mesuraments intermedis no es prengueren per identificar els efectes de l'exercici durant el període d'entrenament. Caldria endegar estudis que impliquin un nombre major de biomarcadors, com la insulina i l'IGFBP-3 i citoquines associades. Cal obtenir diferents mesuraments d'aquests biomarcadors durant el progrés del programa per identificar la durada de l'exercici físic, la intensitat i la freqüència requerida per afectar positivament els biomarcadors. Igualment, cal dur a terme un nombre

major d'estudis que impliquin diferents nivells d'intensitat per fer possible la confirmació d'un efecte de dosi-resposta de l'exercici aeròbic sobre els nivells d'aquests biomarcadors.

Finançament

Aquesta recerca fou finançada per la Universidad Pedagógica Nacional de Colòmbia, els autors no han rebut cap tipus d'ajut econòmic, i ni el manuscrit ni el resum han estat presentats a altres mitjans.

Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

Bibliografia

1. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: Five year observational cohort study. *Br Med J*. 2005;330:702.
2. Schultz-Hector S, Trott K-R. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:10-8.
3. Azim HA, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22:1939-47.
4. Al-Zahrani A, Sandhu MS, Luben RN, Thompson D, Baynes C, Pooley KA, et al. IGF1 and IGFBP3 tagging polymorphisms are associated with circulating levels of IGF1, IGFBP3 and risk of breast cancer. *Hum Mol Genet*. 2006;15:1-10.
5. Neuhausen SL, Brummel S, Chun Ding Y, Singer CF, Pfeiler G, Lynch HT, et al. Genetic variation in insulin-like growth factor signaling genes and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 carriers. *Breast Cancer Res*. 2009;11:1-12.
6. Xiang H, Wang Y, Nie S. Meta-analysis of the association between insulin-like growth factor binding protein 3 genetic polymorphisms and colorectal cancer susceptibility. *PLOS ONE*. 2013;8.
7. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: The Yale exercise and survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomark*. 2009;18:306-13.
8. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2012;344:e70.
9. Fernandez JA, de Paz JA. Cáncer de mama y ejercicio físico: Revisión. *Hacia Promoc Salud*. 2012;17:135-53.
10. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol*. 2005;289:R424-31.
11. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:721-7.
12. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphoedema following breast cancer: Incidence, risk factors and effect on upper-body function. *J Clin Orthod*. 2008;26:3536-42.

13. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: A systematic review. *Breast J*. 2009;15:45-51.
14. Adams SA, Matthews CE, Hebert JR, Moore CG, Cunningham JE, Shu X-O, et al. Association of physical activity with hormone receptor status: The Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006;15:1170-8.
15. Lee I-M. Physical activity and cancer prevention data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1823-7.
16. Friedenreich C, Cust A. Physical activity and breast cancer risk: Impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 2008;42:636-47.
17. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: AICR; 2007.
18. Bacurau AV, Belmonte M, Navarro F, Morales RM, Pontes FL, Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor-bearing rats. *Exp Biol Med*. 2007;232:1289-99.
19. Hsieh CC, Sprod LK, Hydock DS, Carter SD, Hayward R, Schneider CM. Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35:909-15.
20. American College of Sports Medicine. *Guidelines for exercise testing and prescription*. 8th ed. American College of Sports Medicine; 2000.
21. Battaglini CL, Mills RC, Phillips BL, Lee JT, Story CE, Nascimento MG, et al. Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: A systematic review of the literature. *World J Clin Oncol*. 2014;5:177-90.
22. Astrand P-O, Rodahl K. *Precis de physiologie de l'exercice musculaire*. 3ème ed. Paris: Masson; 1994. p. 530.
23. Satariano WA, Ragland DR, DeLorenze GN. Limitations in upper-body strength associated with breast cancer: A comparison of black and white women. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:535-44.
24. Schmitz K, Courneya K, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão D, Pinto B, et al. American College of Sports Medicine – roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:1409-26.
25. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2006;24:2765-72.
26. Cheema BSB, Gaul CA. Full-body exercise training improves fitness and quality of life in survivors of breast cancer. *J Strength Cond Res*. 2006;20:14-21.
27. Akin S, Can G, Durna Z, Aydiner A. The quality of life and self-efficacy of Turkish breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12:449-56.
28. Valenti M, Porzio G, Aielli F, Verna L, Cannita L, Manno R, et al. Physical exercise and quality of life in breast cancer survivors. *Int J Med Sci*. 2008;5:24-8.
29. Flude ML, Groll D, Woodend K, Tranmer J. Fatigue and physical activity in older patients with cancer: A six-month follow-up study. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36:194-202.
30. Cantarero Villanueva I, Fernández Lao C, Díaz Rodríguez L, Fernández de las Peñas C, del Moral Avila R, Arroyo Morales M. A multimodal exercise program and multimedia support reduce cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Integr Med*. 2011;3:189-200.
31. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4:87-100.
32. Schmitz KH, Ahmed R, Hannan P, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14:1672-80.
33. Hoffman-Goetz L, Apter D, Demark-Wahnefried W, Goran MI, McTiernan A, Reichman ME. Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer*. 1998;83 Suppl.:621-8.
34. Timmer EC, de Créé C, Belgium Z. Effect of energy deficiency on estrogen metabolism in female athletes. *American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1090-1097.
35. Berg U. *The IGF-IGFBP system in aerobic exercise-with focus on skeletal muscle*. Sweden: Karolinska Institute; 2007.
36. Orenstein MR, Friedenreich CM. Review of physical activity and the IGF family. *J Phys Act Health*. 2004;1:291-320.
37. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner R, Baumgartner K, et al. Relationship of obesity and physical activity with c-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14:2881-8.
38. Pardo A, Violána M, Cabezas C, García J, Miñarro C, Rubinat M, et al. Effectiveness of a supervised physical activity programme on physical activity adherence in patients with cardiovascular risk factors. *Apunts Med Esport*. 2014;49:37-44.