



Revisión

Intervenciones con actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer: una revisión sistemática

Jose F. Meneses-Echavez^{1*}, Emilio González-Jiménez², Jorge E. Correa³, Robinson Ramírez-Vélez¹

¹Grupo GICAEDS. Facultad de Cultura Física, Deporte y Recreación. Universidad Santo Tomás. Bogotá, DC., Colombia.

²Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería (Campus de Melilla), Universidad de Granada, España.

³Centro de Estudios en Medición de la Actividad Física. (CEMA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario, Bogotá DC., Colombia.

Resumen:

Introducción: La fatiga relacionada con el cáncer es el síntoma más prevalente y devastador para pacientes con cáncer; la actividad física ha sido propuesta como una intervención segura y eficaz en su control.

Objetivo: Determinar la efectividad de las intervenciones de actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer (FRC).

Metodología: Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Pacientes adultos diagnosticados con cualquier tipo de cáncer, sin restricción a una etapa particular de diagnóstico o tratamiento. Intervenciones de actividad física (entrenamiento aeróbico y de resistencia) supervisadas por profesionales de la salud. FRC fue analizada como medida de resultado primario, mientras que las medidas secundarias fueron la depresión, la comparación entre intervenciones supervisadas y no supervisadas, el bienestar físico y funcional. El riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios fueron evaluados usando la escala de PEDro.

Resultados: Catorce (n=14) estudios con bajo riesgo de sesgo (puntuación media de la escala de PEDro= 6,5±1) fueron incluidos (n=1638). La actividad física supervisada mejoró significativamente la FRC; resultados similares se encontraron para el análisis del entrenamiento de resistencia supervisado. Además, dentro del análisis de subgrupos, la actividad física supervisada fue más efectivo que el cuidado convencional en el manejo de la FRC en las pacientes con cáncer de mama.

Conclusión: Las intervenciones con actividad física supervisada proporcionan una disminución global de FRC. Estos hallazgos sugieren que el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia deben ser incluidos en los programas de rehabilitación oncológica.

(Nutr Hosp. 2014;30:486-497)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7635

Palabras clave: *Cáncer. Fatiga. Actividad física. Rehabilitación.*

Correspondencia: José Francisco Meneses-Echávez.
Universidad Santo Tomás.
Bogotá, Colombia.
Carrera 9 N° 51-23.
E-mail: menesesjose77@gmail.com

Recibido: 28-V-2014.
Aceptado: 28-VI-2014.

SUPERVISED PHYSICAL ACTIVITY INTERVENTIONS IN THE MANAGEMENT OF CANCER-RELATED FATIGUE: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: Cancer-related fatigue is the most common and distressing symptom among cancer survivors; physical activity has been proposed as a safe and effective intervention to control it.

Objective: This study aimed to determine the effectiveness of supervised physical activity interventions for the management of cancer-related fatigue (CRF).

Methodology: Systematic review of randomized controlled trials. Adults (>20 years old) diagnosed with any type of cancer regardless of treatment or diagnosis stage. Physical activity interventions (aerobic and resistance training) supervised by health professionals. CRF was the primary outcome measure, whilst secondary outcomes included depression, the comparison between supervised and non-supervised interventions, physical and functional wellbeing. Risk of bias and methodological quality were evaluated using the PEDro scale.

Results: Fourteen studies (n=14) were included (n=1638) with low risk of bias (PEDro mean score=6,5±1). Supervised physical activity significantly improved CRF; similar results were found for resistance training. Further, supervised physical activity was more effective than conventional care for improving CRF among breast cancer.

Conclusion: Supervised physical activity interventions provide an overall reduction on CRF. These findings suggest that guidelines of aerobic and resistance training should be included in oncologic rehabilitation programs.

(Nutr Hosp. 2014;30:486-497)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7635

Key words: *Cancer. Fatigue. Physical activity. Rehabilitation.*

Introducción

El continuo aumento en el número de diagnósticos de cáncer a nivel mundial representa un serio problema de salud pública. Actualmente, existen cerca de 10 millones de personas diagnosticadas con cáncer en el mundo¹. En Colombia, según datos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), los tumores malignos constituyen la tercera causa de mortalidad; destacando un aumento en la carga de mortalidad durante las últimas décadas de 6% a 15% en 2002². Se ha estimado que el número esperado de casos nuevos para 2020 podría llegar a los 1,7 millones³.

La fatiga relacionada con el cáncer (FRC) es un problema común en este tipo de pacientes. Cerca del 80 % de los pacientes con cáncer presentan síntomas de FRC e incluso algunos pacientes continúan experimentando síntomas durante meses o años después del tratamiento contra el cáncer exitoso⁴. Existen numerosos conceptos de la FRC publicados en la literatura biomédica. Por ejemplo, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define a la FRC como “una sensación persistente y subjetiva de cansancio o agotamiento físico, emocional y/o cognitivo, relacionada con el cáncer o el tratamiento del cáncer, que no es proporcional a la actividad reciente y que interfiere con el funcionamiento normal”. Así, la FRC genera un fuerte impacto en las actividades diarias, las relaciones sociales, la reintegración y la calidad de vida en general en la población con cáncer⁵. Sumado a lo anterior, Groenvold et al.⁶ han postulado a la FRC como un predictor de supervivencia para pacientes con cáncer.

La actividad física se ha propuesto como una intervención no farmacológica efectiva y segura para promover el bienestar psicológico durante y después del tratamiento oncológico⁷; destacando notables mejoras en resultados clínicos como la fuerza muscular y la composición corporal^{8,9}. La revisión sistemática más reciente publicada por la Colaboración Cochrane sobre ejercicio físico y FRC¹⁰, cuyas búsquedas electrónicas se realizaron hasta marzo de 2011, concluyó que el ejercicio aeróbico puede ser considerado como una intervención beneficiosa para las personas con FRC y motiva al desarrollo de investigaciones en este campo. Cabe destacar que en dicha revisión no se realizaron análisis de subgrupos estratificados según modalidad de entrenamiento, tales como entrenamiento aeróbico y de resistencia.

Por otra parte, es ampliamente conocido que la supervisión juega un papel importante en los efectos de las intervenciones de ejercicios en población con enfermedades crónicas^{11,12}; sus efectos han sido atribuidos a la mejora de la adherencia y la intensidad¹³, tal vez a causa de un mayor estímulo y confianza para trabajar cuando se cuenta con respaldo profesional durante la intervención. Recomendaciones internacionales sugieren que la práctica de la actividad física debe ser prescrita de manera individual y acorde a las condiciones específicas de los pacientes con cáncer, para así lograr beneficios en el tratamiento^{10,14}. Whitehead

y Lavelleand¹⁵, y Spence et al.¹⁶, reportaron que los sobrevivientes a cáncer de mama y de colon prefieren la práctica de actividad física supervisada sobre su práctica sin supervisión. Asimismo, Lin et al.¹⁷ reportaron mejoras significativas en la fatiga, el nivel de actividad física, la calidad de vida y otros resultados en un grupo de pacientes con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia que realizaron actividad física supervisada durante 12 semanas comparado con una intervención de cuidado convencional. Sin embargo y pese a las crecientes evidencias, el efecto de estas intervenciones supervisadas en la FRC aún no ha sido establecido y no se cuenta con estimaciones específicas de sus efectos según la modalidad de entrenamiento prescrita. El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la eficacia de las intervenciones de actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer, realizando un análisis de subgrupos según modalidad de tratamiento y localización del cáncer.

Métodos

Esta revisión sistemática sigue los lineamientos descritos en la declaración PRISMA¹⁸ y en el Manual Cochrane para la conducción de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 5.1.0¹⁹.

Estrategia de búsqueda

Cuatro bases de datos electrónicas (PubMed, CENTRAL, EMBASE y OVID) fueron consultadas hasta febrero de 2014 por tres autores de manera independiente y cegada (JFME-RRV-JECB). La estrategia de búsqueda incorporó las recomendaciones para la identificación de ensayos clínicos en PubMed propuestas por Robinson y Dickersin²⁰. Para una mayor sensibilidad en los procedimientos de búsqueda y brindar un mayor control frente a la posibilidad de introducir sesgos de identificación, los autores revisaron las listas de referencias de los artículos recuperados y las ediciones de revistas especializadas en oncología (p.e., Cancer BMC, Lancet Oncology, Journal of Clinical Oncology, Journal of the National Cancer Institute, European Journal of Cancer, British Journal of Cancer y Breast); así como memorias de los eventos científicos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la European Society of Medical Oncology (ESMO). No se aplicó ninguna restricción idiomática. Ver Apéndice 1 para más detalles sobre la estrategia de búsqueda. El diagrama de flujo, de acuerdo con la declaración de PRISMA, se presenta en la figura 1.

Criterios de selección

Los criterios de selección considerados en el presente estudio se describen, según el acrónimo PICO, en el cuadro 1.

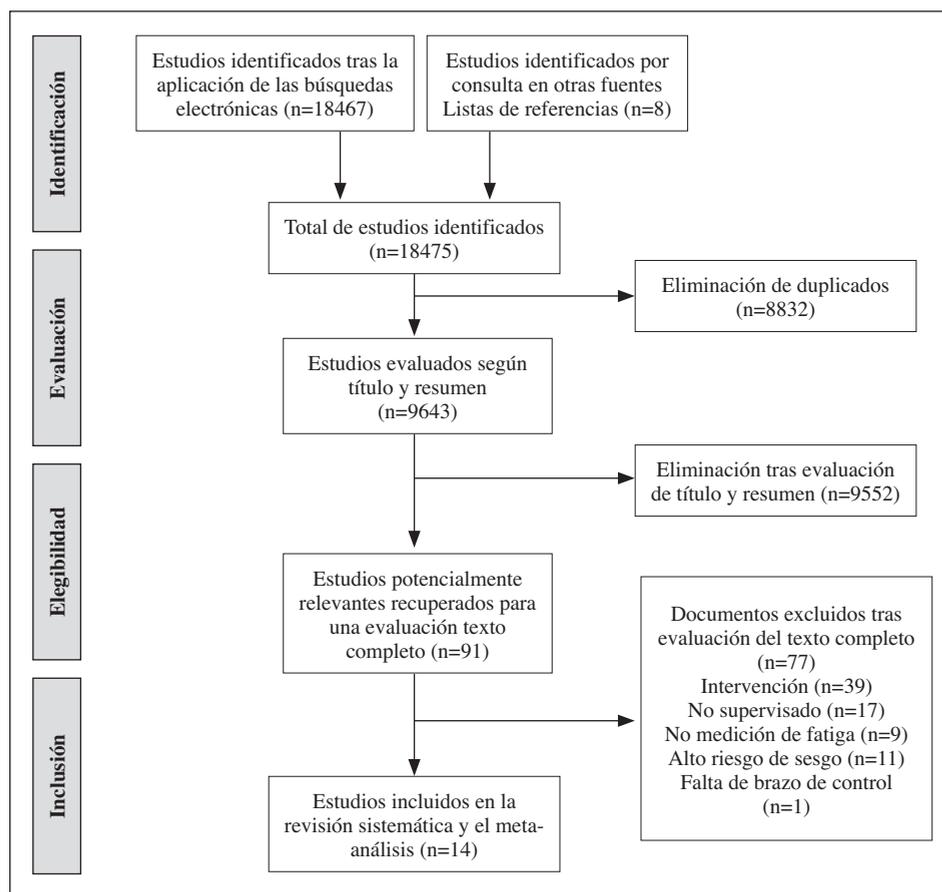


Fig. 1.—Diagrama de flujo PRISMA para la identificación de los estudios a través de la revisión sistemática.

Participantes

Se incluyeron pacientes adultos (>20 años de edad) diagnosticados con cualquier tipo de cáncer, sin restricción a una etapa particular de diagnóstico o tratamiento. Los participantes pueden haber recibido tratamiento activo sin restricción según enfoque terapéutico (es decir, la quimioterapia, la radioterapia o suplemento hormonal).

Intervención

La intervención experimental fue actividad física supervisada. Para efectos de comparación, la intervención de control fue la atención o cuidado convencional. Se incluyeron intervenciones de actividad física, como entrenamiento aeróbico, de resistencia y/o estiramiento muscular. Todas las intervenciones deberían ser supervisadas por profesionales de la salud; por lo tanto, las intervenciones de actividad física en el hogar, con sistemas de monitoreo telefónico y los enfoques terapéuticos cognitivos-conductuales fueron excluidos. La definición de actividad física se consideró como: “cualquier movimiento corporal que causa un aumento en el gasto energético, que implica un movimiento planificado o estructurado del cuerpo realizado

de manera sistemática en términos de frecuencia, intensidad y duración, y que está diseñado para mantener o mejorar los resultados relacionados con la salud²¹. Se realizó un análisis de subgrupos para explorar los efectos específicos de las diferentes modalidades de actividad física supervisada descritas en la literatura (ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia (fuerza) y programas de estiramiento muscular).

Medidas de resultado

La medida de resultado primaria fue el reporte de los síntomas de FRC, evaluado mediante instrumentos validados, tales como la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer (en inglés, FACT-G), el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (en inglés, EORTC QLQ-C30), la Escala de Fatiga de Piper (en inglés, PFS), la Escala de Fatiga de Schwartz (en inglés, SCFS) y el Inventario Multidimensional de Fatiga (en inglés, MFI). Condicionado al reporte en los estudios incluidos, los resultados secundarios fueron el nivel de depresión, la comparación entre intervenciones supervisadas con no supervisadas y el bienestar físico y funcional, como dominios de la calidad de vida relacionada con la salud.

Selección de los estudios y proceso de extracción de datos

Tres autores (JFME, JECB y EGJ) revisaron de forma independiente todos los estudios identificados contra los criterios de elegibilidad definidos a priori (ver cuadro 1 para mayor detalle de los criterios de selección según el acrónimo PICO). El título y el resumen de los estudios fueron examinados y se obtuvo el texto completo sólo en caso de considerarse necesario. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante consenso entre los autores. En dos ocasiones fue pertinente el contacto con autores para obtener mayor claridad sobre el potencial de inclusión de los estudios.

Con relación a los procesos de extracción de datos, de cada estudio se extrajeron características del dise-

ño, de los participantes, de la intervención y los datos de los resultados de la comparación entre los grupos experimentales y de control. Este proceso se llevó a cabo de forma independiente por dos revisores (JFME y EGJ) mediante un formulario electrónico estándar. Un tercer autor (RRV) midió en caso de desacuerdo y verificó la calidad del reporte cegado al proceso.

Evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios fueron evaluados mediante la escala de PEDro²² (<http://www.pedro.org.au>). La escala PEDro puntúa de 0 a 10 la calidad metodológica de los estu-

Tabla I
Puntuación PEDro para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Estudio	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Total (0 a 10)
Adamsen (2009)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Campbell (2005)	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Cantanero (2013)	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	7
Courneya (2003)	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	7
Courneya (2009)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Dimeo (2004)	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	6
Ergun (2013)	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S	6
Galvao (2010)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Milne (2008)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Mutrie (2007)	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	8
Saarto (2012)	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Segal (2001)	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	5
Segal (2009)	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Winters (2012)	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	7

P1, Asignación aleatoria; P2, Ocultamiento de la asignación; P3, Grupos similares en línea de base; P4, Cegamiento de los Participantes; P5, Cegamiento de los terapeutas; P6, Cegamiento del evaluador; P7, Abandonos < 15%; P8, Análisis por intención a tartar; P9, Diferencias reportadas entre grupos; P10, Punto estimado y variabilidad reportada.
N= No, S = Sí, PEDro = Physiotherapy Evidence Database

dios controlados aleatorios, evaluando aspectos de la validez interna (generación de la secuencia aleatoria, cegamiento, análisis por intención a tratar, etc.) y el análisis estadístico empleado en el estudio. Dos autores independientes (JFME y EGJ) realizaron la evaluación de cada estudio. Para garantizar la calidad de las evidencias a concluir, se estableció una puntuación de 5 sobre 10 como punto de corte para la inclusión del estudio. La tabla I presenta los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo y la calidad metodológica de los estudios incluidos. El sesgo de publicación fue evaluado mediante la visualización del gráfico de embudo (*funnel plot*); método propuesto por la Colaboración Cochrane¹⁹.

Gradación del nivel de evidencia y recomendaciones

En presencia de una marcada heterogeneidad, tanto clínica como estadística, entre estudios controlados aleatorios, no se recomienda emplear un método cuantitativo de síntesis (metaanálisis) para evaluar el efecto de intervenciones experimentales frente a otras, ya que se han de combinar diferentes poblaciones, instrumentos de medición, así como intervenciones. Por lo tanto, en la presente revisión sistemática se empleó un modelo cualitativo para la evaluación de la evidencia recomendado por el Grupo Cochrane de Espalda²³, el cual permite establecer conclusiones científicas con base en la calidad y número de ensayos clínicos incluidos.

El análisis cualitativo del nivel de evidencia comprende las siguientes categorías:

Nivel 1 - Evidencia sólida: Obtenida a partir de resultados consistentes de varios Estudios Controlados Aleatorios (ECAs) con bajo riesgo de sesgo.

Nivel 2 - Evidencia moderada: Obtenida a partir de resultados consistentes de un ECA con bajo riesgo de sesgo y/o varios ECAs con alto riesgo de sesgo.

Nivel 3 - Evidencia limitada: Obtenida a partir de resultados consistentes de un ECA de calidad metodológica moderada y uno o más ECAs de baja calidad con alto riesgo de sesgo.

Nivel 4 - Evidencia insuficiente: Obtenida a partir de resultados consistentes de uno o más ECAs de baja calidad o cuando se presentan resultados contradictorios en los estudios.

Resultados

Características de los estudios incluidos

Un total de 14 ensayos clínicos controlados aleatorizados (n=1638) fueron incluidos [24-37] (ver figura 1). La mayoría de los estudios se realizaron en Canadá [n=4 (28,6%)], Australia [n=2 (14,3%)] y el Reino Unido [n=2 (14,3%)]. La evaluación del riesgo de sesgo mostró una puntuación media de $6,5 \pm 1$, la cual indica un bajo riesgo de sesgo y una adecuada calidad metodológica en los estudios incluidos (ver tabla I). La figura 2 presenta el gráfico de embudo para la estimación visual del sesgo de publicación en los estudios incluidos, destacando que no se observó evidencia de sesgo de publicación.

La FRC se midió utilizando la evaluación funcional de la terapia contra el cáncer FACT- escala de fatiga (FS) (54,5%), el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) (36,3%) y la Escala de Fatiga de Piper (PFS) (9,09%). Con relación al tipo de cáncer, el cáncer de mama fue el más investigado [n=9 (64,3%)]^{25-27,30,32-35,37}; seguido

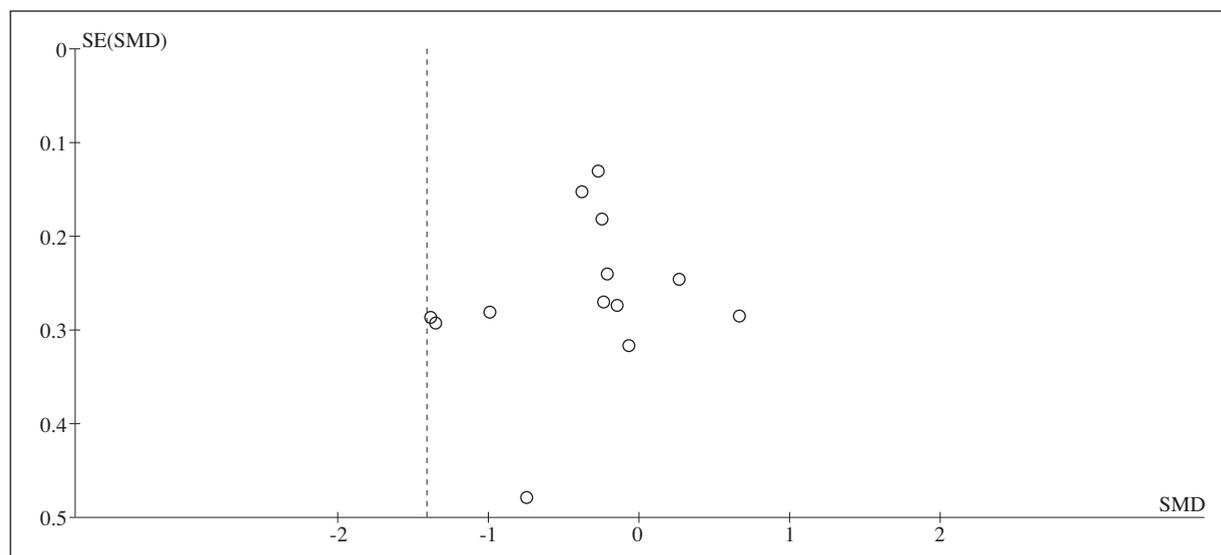


Fig. 2.—Gráfico de embudo para la evaluación del sesgo de publicación.

por el cáncer de próstata [n=2 (14,3%)]^{31,36} y linfoma [n= 1 (7,14%)]²⁸. Por otra parte, dos estudios [n=2 (14,3%)] incluyeron diversos tipos de cáncer^{24,29}. (Ver tabla II).

Características de la población de estudio

Los participantes tuvieron una edad promedio de 53,7±6,1 años; la mayoría de los sobrevivientes de

cáncer fueron mujeres [n= 1347 (82,2%)], mientras que hombres fueron [n=291 (17,8%)], respectivamente. En lo que respecta a la etapa de tratamiento contra el cáncer, el 64,3% de las intervenciones de actividad física supervisada se realizaron durante el tratamiento activo; donde el tratamiento más frecuente fue la quimioterapia (n= 1028). El tiempo promedio desde el diagnóstico de cáncer fue de 8,2±10,7 meses, aunque este reporte no fue consistente entre los estudios incluidos.

Tabla II
Características de los estudios incluidos (n = 14).

Estudio	Tipo de Cáncer	Participantes*	Intervención**	Medición de resultados
Adamsen (2009)	Mixto	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia N= 235 Femenino=171 Masculino=64 Exp (n= 118) Edad (años)= 47.2 (10.7) Con (n= 117) Edad (años)= 47.2 (10.6)	Exp= Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 6 semanas Duración= 120 min/sesión Frecuencia= 5 sesiones/semana Intensidad= 85%-95% Con= Cuidado convencional	EORTC QLQ-C30, MOS SF-36, Tiempo de ocio Cuestionario de actividad física, Fuerza muscular (IRM)
Campbell (2005)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia, radioterapia y combinación N=22 Femenino=22 Exp (n= 12) Edad (años)= 48 (10) Con (n= 10) Edad (años)= 47 (5)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 12 semanas Duración= 20 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 60%-75% Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-B, SWLS, PFS, SPAQ, Test de caminata 12 minutos
Cantanero (2013)	Cáncer de Mama (Estadios I-III A)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia, radioterapia y combinación N= 61 Femenino=61 Exp (n= 32) Edad (años)= 49 (7) Con (n= 29) Edad (años)= 47 (8)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 8 semanas Duración= 60 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 60%-75% Con=Cuidado convencional	PFS, Versión española del Perfil de Estados de ánimo, "Prueba de múltiple-bipedestación"
Courneya (2003)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia- Radioterapia N= 52 Femenino=52 Exp (n= 24) Edad (años)= 59 (5) Con (n= 28) Edad (años)= 58 (6)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo= 15 semanas Duración= 35 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 70%-75% Con= Cuidado convencional	FACT- G, FACT-B, FACT-F
Courneya (2009)	Linfoma etapas I-IV Linfoma Hodgkin (18%) y Linfoma No-H (82%)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia N= 122 Femenino=50 Masculino=72 Exp (n= 60) Edad (años)= 52.8 (rango 18-77) Con (n= 62) Edad (años)= 53.5 (rango 18-80)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo= 12 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 60%-75% Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-F

Tabla II (cont.)
Características de los estudios incluidos (n = 14).

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Cáncer</i>	<i>Participantes*</i>	<i>Intervención**</i>	<i>Medición de resultados</i>
Dimeo (2004)	Tipo mixto de cáncer estadios tumorales I-IV	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia – Radioterapia N= 69 Femenino=20 Masculino=49 Exp (n= 34) Edad (años)= 55.1 (10) Con (n= 35) Edad (años)= 60 (9.5)	Exp=Ejercicio aeróbico Tiempo= 3 semanas Duración= 30 min/sesión Frecuencia= 5 sesiones/semana Intensidad= >80% Con= Entrenamiento de relajación progresiva (45 min/tres veces por semana)	EORTC QLQ-C30
Ergun (2013)	Cáncer de Mama (Estadios I-IIIa)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia, Radioterapia, mastectomía, Disección axilar y Biopsia del Gánglio centinela. N= 60 Femenino=60 Exp (n= 20) Edad (años)= 49.6 (8.2) Ejercicio en el hogar (n= 20) Edad (años)= 55.0 (6.8) Con (n= 20) Edad (años)= 55.3 (10.3)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 12 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 60%-80% Con= Ejercicio en el hogar (Caminar a paso ligero durante 30 minutos /día durante 3 días/semana) + Programa de Educación Con=Folleto informativo para el paciente que incluía ejercicios específicos para linfedema	EORTC QLQ-C30, BFI, BDI, ELISA kit, RayBio Human Cytokine Antibody Array 3
Galvao (2010)	Localizados en próstata (93.1%) Metástasis ganglionares (6.9%)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia – Radioterapia N= 57 Masculino=57 Exp (n= 29) Edad (años)= 53.5 (8.7) Con (n= 28) Edad (años)= 52.1 (11.8)	Exp= Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 12 semanas Duración= 20 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 65%-80% Con= Cuidado convencional	EORTC QLQ-C30, MOS SF-36, DXA, 1 RM
Milne (2008)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia – Radioterapia N= 58 Femenino=58 Exp (n= 29) Edad (años)= 55.2 (8.4) Con (n= 29) Edad (años)= 55.1 (8.0)	Exp= Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 12 semanas Duración= 30 min/sesión Frecuencia= 3 ses/semana Intensidad= >75% Con= Grupo de ejercicio retardado (GER) completaron el programa de ejercicio de 13 a 24 semanas	FACT-B, SCFS, rPARQ, Índice de potencia aeróbica
Mutrie (2007)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia – Radioterapia y combinación N= 174 Femenino=174 Exp (n= 82) Edad (años)= 51.3 (10.3) Con (n= 92) Edad (años)= 51.8 (8.7)	Exp= Ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia Tiempo= 12 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 50%-75% Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-B, FACT-F, BDI, PANAS, SPAQ Tiempo de ocio, IMC, test de caminata de 12 minutos

Tabla II (cont.)
Características de los estudios incluidos (n = 14).

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Cáncer</i>	<i>Participantes*</i>	<i>Intervención**</i>	<i>Medición de resultados</i>
Saarto (2012)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer= Quimioterapia – Radioterapia N= 500 Femenino=500 Exp (n= 263) Edad (años)= 52.3 (rango 36-68) Con (n= 237) Edad (años)= 52.4 (rango 35-68)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo = 48 semanas Duración = 60 min/sesión Frecuencia = 1 sesión/semana Intensidad= 86%-92% Con= Estimular a mantener su nivel previo de actividad física y los hábitos de ejercicio	EORTC QLQ-C30, FACIT-F, RBDI, WHQ
Segal (2001)	Cáncer de mama Estadio temprano (I-II)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia N= 123 Femenino=123 Exp (n= 42) Edad (años)= 51.4 (8.7) Con (n= 41) Edad (años)= 50.3 (8.7) Grupo de ejercicio auto-dirigido (n=40) Edad (años)= 51.0 (8.7)	Exp= Ejercicio aeróbico Tiempo= 26 semanas Duración= No reportada Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 50%-60% Con= Cuidado convencional Grupo de ejercicio auto-dirigido = 5 veces por semana progresivas caminando al 50% y 60% del consumo de oxígeno máximo pre dicho	FACT-G, FACT-B, MOS SF-36
Segal (2009)	Cáncer de próstata Etapas I-IV	Características del tratamiento de cáncer = Radioterapia N= 121 Masculino=121 Exp (n= 40) Edad (años)= 66.2 (6.8) Resistencia (n= 40) Edad (años)= 66.4 (7.6) Con (n= 41) Edad (años)= 65.3 (7.6)	Exp=Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia y estiramiento Tiempo= 24 semanas Duración= 45 min/sesión Frecuencia= 3 sesiones/semana Intensidad= 70%-75% Resistencia= Entrenamiento de Resistencia supervisado de 3 veces/semana por 24 semanas y 2 tiempos 8 a 12 reps of 10 ejercicios al 60% a 70% estimado de la 1 RM Con= Cuidado convencional	FACT-G, FACT-P, FACT-F, VO(2)max, 1-RM, DEXA scan (porcentaje de grasa corporal)
Winters (2012)	Cáncer de Mama (Estadios I-III A)	Características del tratamiento de cáncer = Quimioterapia – Radioterapia N= 106 Femenino=106 Exp (n= 52) Edad (años)= 62.3 (6.7) Con (n= 54) Edad (años)= 62.6 (6.7)	Exp= Entrenamiento de Resistencia Tiempo= 1 año Duración= 60 min/sesión Frecuencia= 2 sesiones/semana Intensidad= 60%-80% Con= Programa con placebo	SCFS, 1-RM, PPB, Dinamometría de mano

Inventario de Depresión de Beck, BDI; DXA (absorciometría de rayos X de doble energía); Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer Cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30; Versión finlandesa modificada de la escala de depresión de 13 ítems de Beck, RBDI; Evaluación funcional del tratamiento del cáncer, FACT - Mama (FACT-B), fatiga (FACT-F), el General (FACT-G), próstata (FACT-P); Evaluación funcional del tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT) Cuestionario para la fatiga (FACIT-F); Estudio de resultados médicos versión corta, MOS SF-36; Inventario de fatiga multidimensional, MFSI-SF; Cuestionario de preparación de actividad física, PARQ; Escala de fatiga Piper, SLP; Escala de afecto Positivo y Negativo, PANAS; Cuestionario escocés de actividad física, SPAQ; Escala de fatiga en cáncer Schwartz, SCFS; Escala de satisfacción con la Vida, SWLS; Cuestionario de salud de la Mujer, WHQ, 1-RM, PPB.

* Edad presentada con media y DE ó rango según reporte en el estudio.

**Las intervenciones de actividad física supervisada consistieron generalmente en un período de calentamiento, entrenamiento aeróbico (caminar, montar en bicicleta-ergómetros y circuitos), entrenamiento de la fuerza muscular, ejercicios de estiramiento y un periodo de enfriamiento y relajación.

Las intervenciones de actividad física supervisada tuvieron una duración media de $15 \pm 12,3$ semanas con un promedio de $3 \pm 1,2$ sesiones por semana. Las sesiones tuvieron una duración promedio de $48,6 \pm 26,6$ minutos. Las intervenciones de actividad física incluyeron ejercicio aeróbico (caminata y entrenamiento en bicicleta estática) [$n=14$ (100%)] y el entrenamiento de resistencia, también conocido como ejercicios de fortalecimiento, principalmente en miembros superiores [$n=6$ (42,8%)]^{25,26,30,32,33,37}. La intensidad del entrenamiento varió considerablemente entre los estudios, con intensidades del 50% al 90% de la frecuencia cardíaca máxima (FCM). La tabla II resume las características de los estudios incluidos.

Descripción del seguimiento y adherencia de las intervenciones con actividad física supervisada

Cinco estudios comunicaron el seguimiento de sus intervenciones. Cantanero et al.²⁶ reportaron que 34 (84%) pacientes completaron la intervención de actividad física supervisada de 24 semanas. Por su parte, Winters et al.³⁷ no encontraron diferencias significativas en la adherencia entre los grupos experimental y control ($p < 0,01$), con un 98% de cumplimiento de las intervenciones. Courneya et al.²⁸ no reportaron diferencias significativas a los 6 meses de seguimiento a favor de la práctica de ejercicio aeróbico supervisado ($p = 0,121$) ni para la calidad de vida en general, incluyendo la fatiga ($p = 0,054$). Milne et al.³² obtuvieron datos de seguimiento en el 97% de los participantes y encontraron una adherencia al ejercicio del 61,3%. Los autores informaron un aumento significativo a las 12 y 24 semanas de seguimiento de la calidad de vida, la fatiga, la ansiedad y el fitness físico ($p < 0,05$). Por último, Mutrie et al.³⁷ afirmaron que los beneficios observados en el nivel de fatiga del grupo de ejercicio continuaron a los 6 meses de seguimiento; aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,15$).

Reporte de eventos adversos entre los estudios incluidos

No se obtuvo un reporte consistente de eventos adversos relacionados a la práctica de actividad física supervisada; sólo dos estudios [$n=2$, (14,3%)] brindaron datos sobre estos eventos. Cantanero et al.²⁶ reportaron 3 casos de dolor lumbar; sin embargo estos pacientes cumplieron el programa de entrenamiento prescrito. Courneya et al.²⁷ reportaron cinco eventos adversos en el grupo de actividad física supervisada incluyendo linfedema, quejas ginecológicas e influenza; el grupo control presentó dos eventos adversos (fractura de pie y bronquitis).

Efectos de la actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer

Todos los estudios incluidos ($n=14$) implementaron intervenciones de ejercicio aeróbico de moderada intensidad²⁴⁻³⁷. Se encontró que la actividad física supervisada produjo mejoras estadísticamente significativas en la FRC en los resultados de cinco (5) de los catorce (14) incluidos.

Adamsen et al.²⁴ implementaron un programa multimodal de entrenamiento de alta intensidad (entrenamiento de resistencia, ejercicio cardiovascular y masaje terapéutico) durante 6 semanas en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, para el cual encontraron mejoras significativas en la FRC de -6,6 puntos ($p=0,02$), el consumo máximo de oxígeno de 10,7% ($p < 0,05$) y el funcionamiento físico ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se obtuvo una mejora significativa en la calidad de vida. Un programa de entrenamiento similar fue implementado por Milne et al.³² en un grupo de 58 mujeres con cáncer de mama dos años después de la terapia adyuvante; reportando mejoras significativas en la FRC y en la calidad de vida general ($p < 0,001$).

En España, Cantanero et al.²⁶ investigaron los efectos de un programa de actividad física supervisada en medio acuático durante 8 semanas; reportando mejoras significativas en la FRC ($p < 0,05$), así como para la resistencia muscular del tronco y pierna. Por otra parte, en 2012, Galvao et al.³¹ compararon los efectos de la actividad física supervisada con el cuidado convencional en 57 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata sometidos a terapia de supresión de andrógenos; la intervención consistió de entrenamiento de resistencia y ejercicio aeróbico durante 12 semanas. Se observaron mejoras significativas en la FRC ($p=0,021$), la composición corporal ($p < 0,001$), la fuerza muscular ($p < 0,01$), la capacidad física ($p=0,024$) y estado de salud general ($p=0,022$). Courneya et al.²⁸ realizaron un programa de ejercicio aeróbico supervisado comparado con el cuidado convencional en un grupo de 122 pacientes con linfoma durante 12 semanas. Los autores hallaron diferencias estadísticamente significativas en la FRC ($p=0,013$), el funcionamiento físico ($p=0,012$), la calidad de vida general ($p=0,021$), la felicidad ($p=0,004$), la depresión ($p=0,005$), el fitness cardiovascular ($p < 0,001$) y la composición corporal ($p=0,008$); estos cambios continuaron siendo significativos tras los 6 meses de seguimiento. Finalmente, Segal et al.³⁶ encontraron mejoras estadísticamente significativas en la FRC tras una intervención de 24 semanas en un grupo de 121 pacientes con cáncer de próstata quienes recibieron radioterapia ($p=0,004$), así como para la calidad de vida ($p=0,015$), el fitness aeróbico ($p=0,041$), la fuerza muscular en tren superior e inferior ($p < 0,05$), la grasa corporal ($p=0,049$) y los niveles de triglicéridos ($p=0,036$).

Contrario a lo descrito anteriormente, los siguientes nueve (9) estudios no reportaron mejoras signifi-

cativas en la FRC con la práctica de actividad física supervisada. Courneya et al.²⁷ investigaron los efectos del entrenamiento de resistencia comparado con el cuidado convencional; los autores no hallaron diferencias significativas en el consumo máximo de oxígeno ($p=0,254$) y la calidad de vida en general incluyendo la FRC ($p=0,286$). Mutrie et al.³³ encontraron diferencias significativas en la capacidad física, pero no en la FRC ($p=0,091$). Segal et al.³⁵ no encontraron diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y FRC ($p=0,517$) en pacientes con cáncer de mama tras la implementación de un programa de entrenamiento supervisado de 26 semanas de duración. Resultados similares fueron publicados en 2012 por Winters et al.³⁷, quienes no reportaron mejorías estadísticamente significativas en la FRC ($p=0,90$) y concluyen que el entrenamiento de resistencia, incluyendo trabajos de fuerza e impacto es superior al estiramiento en el aumento de la fuerza muscular y la adherencia en pacientes con cáncer de mama. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en los estudios publicados por Campbell et al.²⁵, Dimeo et al.²⁹, Ergun et al.³⁰ y Saarto et al.³⁴.

Análisis de subgrupos

Referente a la modalidad de actividad física practicada, un total de seis estudios [$n= 6$ (42,9%)] investigaron los efectos del entrenamiento de resistencia supervisado^{25,26,30,32,33,37}. Los estudios publicados por Milne et al.³² y Cantanero et al.²⁶ encontraron mejoras estadísticamente significativas en los niveles de FRC en comparación con el cuidado convencional. En sentido contrario, los estudios publicados por Campbell et al.²⁵, Ergun et al.³⁰, Mutrie et al.³³ y Winters et al.³⁷ no encontraron mejoras significativas en la FRC tras la implementación de entrenamiento de resistencia supervisado.

En el análisis de subgrupos ajustado según el diagnóstico de cáncer, nueve estudios ($n=1156$) trabajaron con pacientes diagnosticadas con cáncer de mama^{25-27,30,32-35,37}. Dos estudios^{26,32} encontraron que la práctica de actividad física supervisada fue significativamente más efectivo que el cuidado convencional para el manejo de la FRC en las pacientes con cáncer de mama; mientras que no se observaron diferencias significativas en siete (7) estudios^{25,27,30,33,34,35,37}.

Análisis de las medidas de resultado secundarias

Para los resultados secundarios, el bienestar físico se evaluó en ocho estudios [$n=8$, (57,1%)]^{24,25,27,29,32-35}; nueve estudios [$n=9$ (64,3%)] evaluaron el bienestar funcional^{24,25,27,29-34}; tres estudios [$n=3$ (21,4%)] evaluaron el nivel de depresión^{30,33,34}; reportándose mejoras significativas entre los estudios incluidos para estas medidas de resultado secundarias. Por otra parte, no

se observaron diferencias significativas para la comparación entre intervenciones supervisadas versus intervenciones no supervisadas^{30,37}.

Discusión

Los resultados obtenidos demostraron que las intervenciones de actividad física supervisada son superiores al cuidado convencional en la mejora de la FRC.

La calificación media de la calidad de los catorce (14) estudios muestran adecuada validez metodológica. Sin embargo, y considerando la fortaleza ya descrita, la inclusión de los estudios basada en el bajo riesgo de sesgo, podría dificultar la inclusión de algunas investigaciones que no logran dicha puntuación (puntuación $>5/10$ en la Escala de PEDro). Se debe destacar que el estudio publicado por Saarto et al.³⁴ cuenta con el mayor tamaño de la muestra ($n= 500$) y el programa de intervención más largo (duración= 48 semanas); no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la FRC, aunque las intervenciones tuvieron una frecuencia de una sesión por semana y esto podría interferir en los efectos reportados por los autores.

Los resultados de nuestra revisión sistemática son similares a los publicados en estudios anteriores. Cramp et al.¹² en la revisión Cochrane más reciente, comunican que el ejercicio aeróbico es seguro y eficaz en el control de la FRC en pacientes con diferentes tipos de cáncer. Recientes hallazgos publicados por Oechsle et al.³⁸ en un ensayo piloto aleatorio y prospectivo encontraron que el ejercicio supervisado mejoró la FRC en 48 pacientes que recibieron quimioterapia mieloablativa, quienes practicaron ejercicio físico supervisado cinco veces a la semana durante 20 minutos. De esta manera, nuestros hallazgos y el cuerpo actual de evidencia demuestran que la actividad física supervisada mejora la FRC durante el tratamiento del cáncer, especialmente en pacientes que reciben quimioterapia.

Igualmente, los análisis realizados a las medidas de resultado secundarias mostraron que la evidencia es consistente a favor de la actividad física supervisada en el manejo de la depresión, el bienestar físico y funcional. Estos hallazgos son similares a los reportados por Brosse et al.³⁹, quienes observaron mejoras significativas en la depresión tras la práctica de actividad física supervisada. De igual forma, un meta-análisis publicado en 2011 por Ferrer et al.⁴⁰ confirman la solidez de la evidencia a favor del ejercicio supervisado en la mejora de la calidad de vida en pacientes con cáncer. En 2012, Fong et al.⁴¹ demostraron que la actividad física, con o sin supervisión, se asoció positivamente con la composición corporal, funcionamiento físico y los resultados psicológicos, incluyendo la fatiga. Sin embargo, la información actualmente disponible puede parecer insuficiente al definir el mecanismo fisiológico explicativo para el beneficio potencial del ejercicio en la reducción de la fatiga durante el tratamiento del cáncer o disminuir el riesgo de cáncer⁴²⁻⁴⁶.

Los efectos del entrenamiento de resistencia han sido examinados recientemente en pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer^{8,47}. En nuestro estudio dos autores observaron mejoras significativas en la FRC tras la implementación de programas de entrenamiento de resistencia en pacientes con cáncer^{26,32}. Estudios como el publicado en 2012 por Winters et al.³⁷ afirman que el entrenamiento de resistencia es una intervención segura y que se debe motivar su práctica en pacientes con cáncer; ya que ésta trae importantes beneficios en la fuerza de las extremidades, reduce el riesgo de caídas y previene la discapacidad. Sin embargo, los resultados de la presente revisión sistemática deben ser interpretados con ligera cautela y sugieren la necesidad de más estudios experimentales de alta calidad metodológica con el objeto de fortalecer el consenso acerca de los efectos y seguridad del ejercicio de resistencia en los pacientes con cáncer sometidos a la terapia del cáncer. Específicamente, se requiere más información sobre los efectos de la quimioterapia inicial y radioterapia en las células musculares satélite (progenitoras) que se activan para proliferar en respuesta a ejercicio de resistencia^{43,44,47}.

Implicaciones para la práctica

Los hallazgos de la presente revisión sistemática favorecen ostensiblemente la participación activa de los profesionales de la salud (equipo de enfermería, fisioterapeutas, nutricionistas, médicos y otros) en la prescripción, supervisión e implementación de intervenciones de actividad física en pacientes con cáncer antes, durante y después del tratamiento oncológico. Los beneficios aportados por la actividad física en pacientes con cáncer son bastante consistentes y de igual forma multidimensionales⁴⁸. Recientes investigaciones han demostrado que la actividad física puede mejorar los niveles sanguíneos de citoquinas pro-inflamatorias en pacientes con cáncer de mama⁴⁹; las cuales se encuentran íntimamente relacionadas con medidas de resultado tales como la depresión, la fatiga y la calidad de vida⁵⁰.

Naturalmente, nuestro estudio tiene algunas limitaciones que deben ser abordadas. En primer lugar, se encontraron importantes indicadores de heterogeneidad entre las intervenciones con entrenamiento aeróbico y de resistencia. Las posibles explicaciones para esta heterogeneidad son los diversos tamaños de las muestras y la amplia gama de ejercicios practicados; esto en relación a la frecuencia, duración e intensidad de las intervenciones. La gran variedad de instrumentos de medición utilizados entre los estudios constituye una fuente considerable de heterogeneidad en la presente revisión sistemática. En adición, no se observaron evidencias de sesgo de publicación mediante la observación del gráfico de embudo; aunque esta apreciación puede verse refutada por el número reducido de estudios incluidos en el análisis final; se

sugiere cautela a la hora de interpretar este hallazgo metodológico.

Referencias

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
2. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi. 2004
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures. Atlanta GA: American Cancer Society. 2012
4. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith A, Kerr D, Kearney N. Cancer related fatigue, inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000; 11:971-975.
5. Hartvig P, Aulin J, Hugerth M, Wallenberg S, Wagenius. Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12: 155-164.
6. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 209-219.
7. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 123-133.
8. Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of Resistance Training in Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 2080-2090.
9. Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2006; 5(3):183-91.
10. Cramp F, Byron J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 11: CD006145.
11. Choi J, Fukuoka Y, Lee JH. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on body weight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2013; 56(6):351-64.
12. Carmeli E, Sheklow SL, Coleman R. A comparative study of organized class-based exercise programs versus individual home-based exercise programs for elderly patients following hip surgery. *Disabil Rehabil* 2006; 28(16):997-1005.
13. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol*. 2010; 22:208-221.
14. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007; 110(4):918-25.
15. Whitehead S, Lavelle K. Older breast cancer survivors' views and preferences for physical activity. *Qual Health Res* 2009; 19:894-906.
16. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Colorectal cancer survivors' exercise experiences and preferences: qualitative findings from an exercise rehabilitation programme immediately after chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011; 20: 257-266.
17. Lin KY, Shun SC, Lai YH, Liang JT, Tsauo JY. Comparison of the effects of a supervised exercise program and usual care in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2014; 37(2): E21-9
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1-34.

19. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
20. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 150-3.
21. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol* 2012; 10: 171-177.
22. De Morton N. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009; 55: 129-133.
23. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Editorial board of the Cochrane Collaboration back review group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration back review group. *Spine* 2003; 28:1290-9.
24. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, Rørth D. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy, randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3410.
25. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9: 56-63.
26. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, Del Moral-Avila R, Fernández-de-Las-Peñas C, Arroyo-Morales M. The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(2): 221-30.
27. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors, cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1660-1668.
28. Courneya KS, Sella CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, Reiman T. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4605-4612.
29. Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C, Mathias M. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 2004; 12: 774-779.
30. Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; 22(5): 626-37.
31. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28: 340-347.
32. Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors, a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 279-288.
33. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, Ritchie D. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer, pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 334: 517.
34. Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Hakamies-Blomqvist L, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2012; 32: 3875-3884.
35. Segal RJ, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Reid R. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 657-65.
36. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, Slovinec ME. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 344-351.
37. Winters-Stone KM, Dobek J, Bennett JA, Nail LM, Leo MC, Schwartz A. The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv* 2012; 6(2): 189-99.
38. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, Jensen W, Bokemeyer C, de Wit M. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer* 2014; 22(1): 63-9.
39. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med* 2002; 32: 741-760.
40. Ferrer RA, Huedo-Medina TB, Johnson BT, Ryan S, Pescatello LS. Exercise interventions for cancer survivors: A meta-analysis of quality of life outcomes. *Ann Behav Med* 2011; 41: 32-47.
41. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, Cheng KK. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344:e70.
42. Jones LW, Courneya KS. Exercise counseling and programming preferences of cancer survivors. *Cancer Pract* 2002; 10: 208-215.
43. Labourey JL. Physical activity in the management of cancer-related fatigue induced by oncological treatments. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50: 445-449.
44. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto, BM. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1409-1426.
45. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin B, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423-1234.
46. Mitchell SA. Cancer-related fatigue: state of the science. *PM&R* 2010; 2: 364-383.
47. Clarkson PM, Kaufman SA. Should resistance exercise be recommended during breast cancer treatment? *Medical Hypotheses* 2010; 75:192-195.
48. Minton O, Berger A, Barsevick A, Cramp F, Goedendorp M, Mitchell SA, Stone PC. Cancer-related fatigue and its impact on functioning. *Cancer* 2013; 119: 2124-2130.
49. Löf M, Bergströma K, Weiderpass E. Physical activity and biomarkers in breast cancer survivors: A systematic review. *Maturitas* 2012; 73:134-142.
50. Allavena P, Germano G, Marchesi F, Mantovani A. Chemokines in cancer related inflammation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 664-673.