

Fatiga y actividad física en mujeres con y sin hormonoterapia tras cáncer de mama. Estudio transversal.

Maidier Labayen Fernández¹; Mario Piret Hervás¹, Beatriz Arranz Martín¹⁻³

1. Departamento de Fisioterapia, Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle. Universidad Autónoma de Madrid. 28023 Madrid (España).
2. Physiotherapy in Women's Health Research Group (FPSM), Departamento de Fisioterapia, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid (España).
3. CranioSPain Research Group. Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle. 28023 Madrid (España).

Correspondencia:

Beatriz Arranz Martín, PhD, PT
Departamento de Fisioterapia. Facultad de
Ciencias de la Salud, Centro Superior de Estudios
Universitarios La Salle Calle la Salle, nº 10,
28023 Madrid, España.
E-mail: b.arranz@lasallecampus.es

Conflicto de Intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de
intereses. Este proyecto no ha sido presentado en
ningún evento científico

Financiación:

Los autores declaran no haber recibido
financiación/compensación para el desarrollo de
esta investigación.

DOI: 10.37382/jomts.v5i1.917

Recepción del Manuscrito:

29-Junio-2023

Aceptación del Manuscrito:

24-Julio-2023

Licensed under:

CC BY-NC-SA 4.0



Access the summary of the license
Access to legal code

RESUMEN

Objetivos: El objetivo principal fue determinar y comparar la presencia de fatiga y el nivel de actividad física en mujeres supervivientes de cáncer de mama con y sin hormonoterapia. El objetivo secundario fue explorar las posibles correlaciones entre la fatiga, la actividad física, el dolor y la funcionalidad, la autoeficacia y la calidad de vida.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal desde el CSEU La Salle. Se incluyeron mujeres tratadas quirúrgicamente por cáncer de mama y que hubieran finalizado radioterapia y/o quimioterapia hace más de 3 meses y menos de 5 años. Se creó y divulgó un cartel informativo con el enlace a un formulario online. Las variables principales fueron severidad de fatiga (QuickPIPER) y nivel de actividad física (IPAQ). Como secundarias, calidad de vida (FBSI), discapacidad y dolor en miembros inferiores (WOMAC) y autoeficacia frente al dolor (PSE-Q).

Resultados: 60 mujeres conformaron la muestra. Aquellas con hormonoterapia presentan más METS semanales ($p=,047$), pero no diferente severidad de fatiga. Las mujeres con mayor nivel de actividad física muestran menos fatiga, dolor y discapacidad, y más autoeficacia y calidad de vida. El mayor IMC parece relacionarse con más severidad de fatiga ($p<,01$) y menos METS semanales ($p<,01$).

Conclusión: Según nuestros resultados, la hormonoterapia no parece asociarse a más fatiga relacionada con cáncer. En mujeres con o sin hormonoterapia tras cáncer de mama la actividad física parece proteger de la fatiga y otras secuelas físico-funcionales, por lo que el ejercicio se plantea como indispensable en su abordaje.

Palabras clave: cáncer de mama; tratamientos adyuvantes; fatiga; ejercicio; calidad de vida

Fatigue and physical activity in women with and without hormone therapy after breast cancer. Cross-sectional study.

Maidier Labayen Fernández¹; Mario Piret Hervás¹, Beatriz Arranz Martín¹⁻³

1. Departamento de Fisioterapia, Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle. Universidad Autónoma de Madrid. 28023 Madrid (España).
2. Physiotherapy in Women's Health Research Group (FPPSM), Departamento de Fisioterapia, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid (España).
3. CranioSPain Research Group. Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle. 28023 Madrid (España).

Correspondence:

Beatriz Arranz Martín, PhD, PT
Departamento de Fisioterapia. Facultad de
Ciencias de la Salud, Centro Superior de Estudios
Universitarios La Salle Calle la Salle, nº 10,
28023 Madrid, España.
E-mail: b.arranz@lasallecampus.es

Conflict of Interest disclosure:

The authors declare that they have no conflict of interest. This project has not been presented at any scientific event.

Financial disclosure:

The authors declare that they have received no funding/compensation for the development of this research.

DOI: 10.37382/jomts.v5i1.917

Date of reception:

29-June-2023

Date of acceptance:

24-July-2023

Licensed under:

CC BY-NC-SA 4.0



[Access the summary of the license](#)
[Access to legal code](#)

ABSTRACT

Objectives: The main objective was to determine and compare the presence of fatigue and level of physical activity in women breast cancer survivors with and without hormone therapy. Secondary objective was to explore possible correlations between fatigue, physical activity, pain, functioning, self-efficacy and quality of life.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted at the CSEU La Salle. Women treated surgically for breast cancer and who had completed radiotherapy and/or chemotherapy more than 3 months and less than 5 years ago were included. An informative poster with a link to an online form was created and disseminated. Primary variables were fatigue severity (QuickPIPER) and physical activity level (IPAQ). Secondary variables were quality of life (FBSI), lower limb pain and disability (WOMAC) and pain self-efficacy (PSE-Q).

Results: 60 women made the sample. Those with hormone therapy had more METS per week ($p=.047$), but no different fatigue severity. Women with higher levels of physical activity show less fatigue, pain, and disability, and more self-efficacy and quality of life. Higher BMI seems to be related to more fatigue severity ($p<.01$) and less weekly METS ($p<.01$).

Conclusion: According to our results, hormone therapy does not seem to be associated with more cancer-related fatigue. In women with or without hormone therapy after breast cancer, physical activity seems to protect against fatigue and other physical-functional sequelae, making exercise an indispensable part of their approach.

Keywords: breast neoplasm; adjuvant treatments; fatigue; exercise, quality of life

INTRODUCCIÓN

La fatiga relacionada con cáncer (FRC) se considera uno de los síntomas más prevalentes y limitantes en el paciente oncológico (Berger et al., 2015). Está presente en el 23-66% de supervivientes (Reinertsen et al., 2010; Álvarez-Bustos et al., 2021) y puede persistir a largo plazo, con un impacto significativo en la calidad de vida y la funcionalidad de las mujeres tratadas por cáncer de mama (Campos et al., 2011; Yang et al., 2019; Ruiz-Casado et al., 2021). El cáncer de mama es el más diagnosticado en todo el mundo, con más de 34000 nuevos casos en 2020 en España y una supervivencia neta en 5 años del 86% (Sung et al., 2021). Esta alta supervivencia se debe a los avances en la detección precoz y los tratamientos quirúrgicos y médicos adyuvantes que, a su vez, causan diferentes alteraciones físico-funcionales (Plevritis et al., 2018; Soldato et al., 2023).

Entre ellas, destaca la FRC que se define como una experiencia multidimensional, de la que aún no se conoce su patogénesis exacta (Yang et al., 2019) pero que cursa con síntomas tanto físicos (menor energía y mayor somnolencia), cognitivos (disminución de la concentración y la atención) y afectivos (disminución de la motivación) (Ruiz-Casado et al., 2021).

Se han descrito como factores de riesgo la disfunción física, el dolor, la depresión, y tratamientos adyuvantes como la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) (Ma et al., 2020; Kwekkeboom et al., 2018; Abrahams et al., 2016; Al Maqballi et al., 2021).

En mujeres supervivientes de cáncer de mama el dolor y la depresión son síntomas habitualmente relacionados con la FRC, presentando dolor persistente una de cada tres mujeres al terminar los tratamientos (Ruiz-Casado et al., 2021). Diversos autores han relacionado la FRC con la disfunción física, causada por alteraciones musculoesqueléticas y mitocondriales, inmunitarias y trastornos del sistema nervioso central y del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal (Yang et al., 2019; Kwekkeboom et al., 2018). La disminución de la funcionalidad se ha descrito como una de las mayores consecuencias a causa del desacondicionamiento producido por la fatiga y el dolor, que resultan en la disminución de la actividad

física (AF), observándose disminución de fuerza, capacidad aeróbica y movilidad, en comparación con mujeres de la misma edad (Campos et al., 2011; Lovelace et al., 2019). Previamente se ha reportado cómo la FRC puede ser modulada por las emociones, el apoyo social y la AF (Ma et al., 2020). La AF parece ser un factor clave a considerar, ya que mantener o aumentar los niveles de actividad previos al tratamiento oncológico parece mejorar los niveles de FRC (Matias et al., 2019). Por su parte, diferentes estrategias de afrontamiento, incluyendo la AF, podrían jugar un papel clave en su manejo (Ruiz-Casado et al., 2021).

Además de los conocidos efectos de la QT y la RT sobre el dolor, la fatiga y la funcionalidad, la hormonoterapia (HT) podría igualmente influir negativamente en la aparición y perpetuación de estas disfunciones (Fan et al., 2005; Yang et al., 2019; Franzoi et al., 2021). La HT es un tratamiento adyuvante ampliamente empleado en mujeres supervivientes de cáncer de mama, ya que el 60-75% de los cánceres de mama presentan receptores hormonales, es decir, requerirán de HT tras finalizar los demás tratamientos adyuvantes (Waks & Winer, 2019).

Esta terapia tiene una duración mínima de 5 años y, a pesar de su efectividad, se asocia a múltiples síntomas secundarios (Zhao et al., 2020; Franzoi et al., 2021). El dolor articular, los sofocos, la ganancia de peso, la falta de energía y falta de interés o deseo sexual podrían interferir en la percepción de fatiga, tolerancia al ejercicio y autoeficacia, dificultando la adherencia a programas de ejercicio terapéutico y AF, fuertemente recomendados para el control de las secuelas y la propia enfermedad (Franzoi et al., 2021; Condorelli & Vaz-Luis, 2018).

Sin embargo, faltan investigaciones sobre cómo tratamientos de larga duración, como es la HT, pueden influir en la percepción de fatiga y en las conductas de desacondicionamiento, sedentarismo y baja autoeficacia, en relación con otros síntomas como el dolor o la funcionalidad. Conocer posibles diferencias existentes entre las supervivientes con y sin HT puede optimizar la valoración y las pautas terapéuticas a esta población.

Por todo ello, el objetivo principal de este estudio fue determinar y comparar la presencia de fatiga y el nivel de AF en mujeres supervivientes de cáncer de mama con y sin hormonoterapia. El objetivo secundario fue explorar las posibles correlaciones entre la fatiga, la AF, el dolor, la funcionalidad, la autoeficacia y la calidad de vida.

MÉTODOS

Diseño

Se diseñó un estudio descriptivo transversal. Dicho estudio fue realizado de acuerdo con las recomendaciones de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) y siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. El proyecto de esta investigación fue remitido al Comité de Ética de Investigación del CSEU La Salle, que determinó por escrito que no precisaba de evaluación debido al tipo de estudio y la ausencia de recolección de datos personales de las participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes a través de la cumplimentación completa y envío de un formulario.

Participantes

La muestra se obtuvo a través de la difusión del estudio entre potenciales participantes de diferentes clínicas de fisioterapia de la Comunidad de Madrid y a través de las redes sociales del equipo investigador. Para la difusión se elaboró un cartel divulgativo que incluía información sobre el estudio y el enlace al formulario a cumplimentar. El muestreo se realizó por conveniencia, hasta alcanzar 30 participantes con y 30 participantes sin HT. El periodo de reclutamiento y recogida de datos se extendió de febrero a diciembre de 2022.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: a) Mujeres diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente por cáncer de mama hace más de 3 meses; b) Actualmente con o sin HT por cáncer de mama; c) De haberlo recibido, haber finalizado el tratamiento coadyuvante de RT y/o QT hace más de 3 meses y menos de 5 años (Butt et al., 2008).

Se excluyeron del estudio aquellas mujeres con los siguientes criterios: a) Menores de edad o mayores a

70 años; b) Con recidiva locorregional, metástasis o que hubieran recibido tratamiento oncológico previo por otro cáncer; c) Con diagnóstico de enfermedades crónicas previas al cáncer que pudieran afectar a los niveles de fatiga, como fibromialgia, enfermedades reumáticas o síndrome de fatiga crónica; d) Con dificultades cognitivas o idiomáticas para comprender el español.

Algunos de estos criterios se especificaron en el cartel divulgativo del estudio, además de incluirse directamente en el formulario para la correcta conformación de la muestra por parte del equipo investigador.

Procedimiento

Se desarrolló un único formulario online vía *Google Forms* de 62 preguntas, con una duración de cumplimentación de 25-30 minutos. Al inicio del formulario se proporcionó información básica sobre los objetivos e interés del estudio y su procedimiento, así como medios para poder contactar con el equipo investigador. Se especificaron el anonimato del formulario y la confirmación del consentimiento para la participación en el estudio, al enviar dicho formulario tras su cumplimentación.

Se incluyeron preguntas para la recogida de datos demográficos y clínicos, como la edad, índice de masa corporal (IMC), tipo de cirugía axilar y mamaria y tipo de tratamiento adyuvante (QT, RT y/o HT). También se incluyeron las siguientes preguntas, con respuesta dicotómica sí/no: ¿tengo dolor y/o dificultad para mover el hombro o brazo que me operaron?; ¿he tenido síntomas de ansiedad y/o depresión en el último mes?. Tras estas preguntas se incluyeron cinco cuestionarios asociados a las variables de estudio.

Las participantes cumplimentaron de forma autónoma el formulario facilitado a través de un enlace y/o código QR asociado al cartel divulgativo difundido.

Variables principales

Fatiga. Se empleó la versión española de la escala *QuickPIPER* por obtener ventajas clínicas gracias a su mayor brevedad y buenos resultados en cuanto a validez del contenido y constructo, fiabilidad, y sensibilidad (consistencia interna $\alpha=0,961$; Kaiser-Meyer-Olkin 0,89; índice de bondad de ajuste 0,91;

área bajo las curvas 0,743). Esta escala evalúa la severidad de la FRC reportada por las pacientes a través de 15 ítems, que pueden puntuarse entre 0 y 10. La puntuación total del cuestionario oscila entre 0 y 10, existiendo mayor severidad de fatiga a mayor puntuación obtenida. Además, la QuickPIPER considera las diferentes dimensiones de la fatiga (conductual, preguntas 1-2; afectiva, preguntas 3-7; sensorial, preguntas 8-11 y cognitiva, preguntas 12-15), aunque esta versión no permita calcular una puntuación concreta de la afectación de cada dimensión (Cuesta-Vargas et al., 2013).

Actividad física. Se incluyó la versión corta de la *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Esta versión se presenta como suficiente y de sencillo manejo para evaluar la AF en adultos de 18 hasta 65 años, no obteniendo diferencias significativas en cuanto a su validez y fiabilidad respecto a la versión larga (coeficientes de correlación 0,76; coeficientes de validez concurrente 0,67) (Craig et al., 2003) y siendo buena predictora del nivel de AF recomendado en supervivientes de cáncer de mama (sensibilidad 89% y especificidad 46%) (Ruiz-Casado et al., 2016). Este cuestionario consta de 7 preguntas en las que se recoge el tiempo dedicado a caminar, a actividades de intensidad vigorosa y de intensidad moderada. Para calcular el nivel de AF se suman los minutos semanales de la caminata, la AF moderada y vigorosa, tras multiplicar por 3,3; 4 y 8 METS (*metabolic equivalent of task* o tasa metabólica) respectivamente. Se consideró nivel alto de AF presentar más de 1500 METS/min/sem, nivel moderado entre 600 y 1500 METS/min/sem y nivel bajo menos de 600 METS/min/sem.

VARIABLES SECUNDARIAS

Dolor y disfunción física. Se empleó la versión española del *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC). Este cuestionario consta de 24 preguntas sobre dolor, rigidez y capacidad funcional de los miembros inferiores (Escobar et al., 2002), y se emplea de forma habitual en estudios sobre artrosis en HT, frecuentes en rodillas, caderas y manos (Roberts et al., 2020). Su

puntuación oscila entre 0 y 96 puntos, existiendo más discapacidad a mayor puntuación.

Calidad de vida. Se empleó la versión española del *Functional Assessment of Cancer Therapy Breast Symptom Index* (FBSI) sobre sintomatología y calidad de vida en cáncer de mama, basado en los ítems más relevantes del cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B) (Yost et al., 2005). El cuestionario consiste en una batería de 8 afirmaciones. Se debe indicar lo cierto o falso que haya sido cada afirmación en los últimos 7 días. La puntuación oscila entre 0 y 32, existiendo mejor calidad de vida a mayor puntuación.

Autoeficacia. Se incluyó el *Pain Self-Efficacy Questionnaire* (PSE-Q) con 19 ítems sobre autoeficacia ante el dolor (Martín-Aragón et al., 2017). Este cuestionario evalúa la capacidad subjetiva que tiene el paciente de realizar diferentes actividades y tareas, así como de controlar síntomas como la fatiga y el dolor. Cada ítem puntúa entre 0 y 10 y la puntuación total se calcula sumando sus puntuaciones, reflejando los resultados más altos creencias de autoeficacia más fuertes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas y dicotómicas se describieron empleando valores absolutos y frecuencias porcentuales. Las variables cuantitativas se describieron con la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según la asunción de normalidad de los datos según la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias entre las mujeres con y sin HT se analizaron con la prueba t de Student, U de Mann-Whitney, en variables cuantitativas según distribución, y prueba exacta de Fisher o χ^2 , en variables cualitativas. Al tratarse de distribuciones no paramétricas se empleó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar las puntuaciones de los cuestionarios entre mujeres con y sin hormonoterapia y Kruskal Wallis con corrección de Bonferroni para comparar las puntuaciones según el nivel de AF. El tamaño del efecto se expresó con la r de Rosenthal (>0,1 pequeño, >0,3 medio, > 0,5 grande). Para determinar las correlaciones se empleó el coeficiente

de correlación rho de Spearman. En todos los casos, se empleó como grado de significación estadística un valor $p < ,05$. Se utilizó el programa estadístico *IMB SPSS Statistics Versión 27 para Windows (SPSS Inc. 2011)*.

RESULTADOS

Características de la muestra

La muestra inicial se compuso de 66 mujeres que cumplieron el formulario. 6 mujeres fueron excluidas por completarlo pese a presentar algún criterio de exclusión. Finalmente 60 mujeres

conformaron la muestra. Sus características demográficas y clínicas se presentan en la [tabla 1](#). El tiempo transcurrido tras la cirugía es significativamente mayor en las mujeres con HT. No existen diferencias en la edad, IMC o resto de tratamientos adyuvantes a la cirugía entre las mujeres con y sin HT.

Cuestionarios en mujeres con y sin hormonoterapia

Las puntuaciones totales de los diferentes cuestionarios se muestran en la [tabla 2](#). Al comparar

Tabla 1. Características de la muestra.

	Total (n=60)	Con HT (n=30)	Sin HT (n=30)	Sig.
Datos demográficos				
Edad, años (x (DE))	52,1 (7)	51,2 (6,6)	52,9 (7,5)	,335
IMC, kg/m ² (x (DE))	24,7 (3,7)	25,5 (4)	23,8 (3,1)	,084
Tratamientos recibidos				
Cirugía mamaria (n (%))				
MT con reconstrucción	24 (40)	10 (33,3)	14 (46,7)	
MT sin reconstrucción	14 (23,3)	7 (23,3)	7 (23,3)	,498
Tumorectomía	22 (36,7)	13 (43,3)	9 (30)	
Cirugía axilar (n (%))				
Linfadenectomía	28 (46,7)	15 (50)	13 (43,3)	,796
Biopsia ganglio centinela	32 (53,3)	15 (50)	17 (56,7)	
Meses desde la cirugía (Me (RIQ))	24 (35)	36 (42,8)	19 (18,8)	,003*
Quimioterapia (n (%))	34 (56,7)	18 (60)	16 (53,3)	,795
Radioterapia (n (%))	45 (75)	23 (76,7)	22 (73,3)	1
Síntomas contribuyentes				
Dolor/dificultad en el MS (n (%))	17 (28,3)	9 (30)	8 (26,7)	1
Síntomas ansiedad/depresión (n (%))	22 (36,7)	14 (46,7)	8 (26,7)	,180

x=media; DE=desviación estándar; Me=mediana; RIQ=rango intercuartílico; IMC=índice de masa corporal; MT=mastectomía; MS=miembro superior; HT=hormonoterapia; *estadísticamente significativo.

Tabla 2. Puntuación de los cuestionarios en mujeres con y sin hormonoterapia.

	Total (n=60)	Con HT (n=30)	Sin HT (n=30)	Sig. (Tamaño efecto)
IPAQ, METS	1530,5 (1233,7)	2012 (2193,2)	1391,5 (936)	,047* (0,26)
QuickPIPER, puntos	3 (5,3)	2,83 (6,3)	3,00 (4,2)	,525
PSE-Q, puntos	153,5 (59)	147 (65)	157,5 (54)	,208
FBSI, puntos	23,5 (9)	23,5 (11)	23,5 (6)	,477
WOMAC, puntos	18 (27)	16,5 (25)	18 (25)	,415

HT= hormonoterapia. Se muestran valores medianos (rangos intercuartílicos). Prueba U de Mann-Whitney y r de Rosenthal; *estadísticamente significativo.

las puntuaciones entre las mujeres con y sin HT no se encuentran diferencias estadísticamente significativas excepto en el número de METS semanales (tamaño del efecto pequeño $r=0,26$) (tabla 2).

Cuestionarios según nivel de actividad física

Aquellas participantes con mayor nivel de actividad física (>1500 METS/min/semana) muestran menos fatiga, menos dolor y discapacidad, y más autoeficacia y calidad de vida (tamaño del efecto medio y grande) (tabla 3). Al analizar por separado a las mujeres con y sin HT estas diferencias se mantienen. En la figura 1 se muestra la puntuación de

severidad de fatiga por niveles de AF en ambos grupos.

Correlaciones entre cuestionarios

Las correlaciones entre las puntuaciones de los cuestionarios se muestran en la tabla 4. La puntuación del WOMAC muestra correlaciones significativas con todas las variables. El IMC se correlaciona positivamente con QuickPIPER (,337; $p<,01$) y WOMAC (,398; $p<,01$) y negativamente con los METS del IPAQ (-,446; $p<,01$) y el FBSI (-,328; $p<,05$). Los meses transcurridos desde la cirugía no

Figura 1. Puntuación de severidad de fatiga según niveles de actividad física con y sin hormonoterapia.



AF=actividad física; *diferencia estadísticamente significativa

Tabla 3. Puntuación de los cuestionarios según el nivel de actividad física.

	G1		G2		G3	Sig.	G1-G2		G1-G3		G2-G3	
	Nivel alto AF (n=31)	Nivel moderado AF (n=21)	Nivel bajo AF (n=8)	Nivel bajo AF (n=8)			Sig. (Tamaño efecto)	Sig. (Tamaño efecto)	Sig. (Tamaño efecto)	Sig. (Tamaño efecto)		
IPAQ, METS	2142 (1398)	1057,5 (416)	289 (197,6)	289 (197,6)	<,001*	,003*	,003*	,003*	,003*	,003*	,003*	,003*
QuickPIPER, puntos	2,47 (3,5)	3,00 (6,1)	6,7 (1,9)	6,7 (1,9)	,006*	(0,78)	,444	(0,56)	,003*	(0,53)	,225	,444
PSE-Q, puntos	163 (35)	147 (50,7)	117 (36)	117 (36)	,002*	,048*	,048*	,003*	,003*	,048*	,003*	,444
FBSI, puntos	25 (9)	23 (10)	17,5 (8)	17,5 (8)	,062	(0,31)	2,82	(0,41)	0,078	(0,42)	0,078	,093
WOMAC, puntos	14 (21)	18 (33)	29 (16)	29 (16)	,007*	,474	,474	,003*	,003*	,474	,003*	,222

G=grupo; AF=actividad física; nivel alto > 1500, nivel moderado 600-1500 y nivel bajo <600 METS/min/sem. Se muestran valores medianos (rangos intercuartílicos). Prueba de Kruskal-Wallis, corrección de Bonferroni y r de Rosenthal; *estadísticamente significativo.

muestran ninguna correlación con las puntuaciones de los cuestionarios.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como principal objetivo determinar y caracterizar la presencia de FRC y el nivel de AF en mujeres supervivientes de cáncer de mama con y sin HT. Los resultados obtenidos sugieren que las mujeres con niveles más altos de AF refieren menos fatiga, sin encontrarse diferencias en la fatiga y en el resto de variables de estudio entre las mujeres con y sin HT.

Investigaciones previas como la de [Heins et al., 2022](#) sobre las consecuencias en la salud en las supervivientes de cáncer de mama, estudiaron la presencia de fatiga con cada uno de los tratamientos adyuvantes habituales. [Yang et al., 2019](#) describen un mayor riesgo de desarrollar fatiga severa tras QT, la combinación entre cirugía, QT y RT, y el uso de HT en combinación con estos tratamientos, en comparación con pacientes que no recibieron este tipo de terapias ([Servaes et al., 2007](#)) aunque no parece claro si algún tratamiento u otro puede suponer un mayor riesgo. Autores previamente han descrito la fatiga como un síntoma frecuente en supervivientes bajo HT ([Franzoi et al., 2021](#); [Fleming et al., 2022](#); [Drillon et al., 2023](#)) pero no se han encontrado más estudios que comparen específicamente la fatiga en mujeres con y sin HT.

En nuestro estudio las mujeres con HT no presentan más FRC. Esto podría relacionarse con que muestran un mayor número de METS/semanales, que a su vez podría explicarse por el mayor tiempo transcurrido tras la cirugía, que fue diferente entre grupos. Las mujeres bajo HT podrían estar más incorporadas a sus actividades cotidianas, así como más concienciadas sobre el rol del ejercicio en el manejo del dolor, fatiga y otros efectos secundarios de su tratamiento. En cuanto a los niveles de AF, parece esperable que disminuyan tras el tratamiento oncológico, sobre todo después de la QT ([Browall et al., 2018](#)). Estudios previos han mostrado como hasta 2 años tras la cirugía, los niveles de AF siguen siendo bajos ([De Groef et al., 2018](#)).

Tabla 4. Coeficientes de correlación entre cuestionarios.

	METS	QuickPIPER	PSE-Q	FBSI	WOMAC
METS	.	-,394**	,339**	,153	-,422**
QuickPIPER	-,394**	.	-,458**	-,230	,644**
PSE-Q	,339**	-,458**	.	,227	-,425**
FBSI	,153	-,230	,227	.	-,268*
WOMAC	-,422**	,644**	-,425**	-,268*	.

Se muestran coeficientes de correlación Rho de Spearman. *significación; <,05; **significación <,01.

Otro de los objetivos secundarios fue explorar las posibles relaciones entre la FRC y la AF con el resto de las variables. Las participantes con más nivel de AF, tanto aquellas con HT como aquellas sin HT, parecen presentar menos secuelas físico-funcionales. Encontramos que la severidad de fatiga es menor cuanto mayor nivel de AF y que una mayor severidad de fatiga se correlaciona con mayor discapacidad. Estos resultados concuerdan con el metaanálisis de [Juvet et al., 2017](#), que indicaron que una práctica regular de ejercicio físico durante y tras el tratamiento adyuvante podría mejorar la funcionalidad y disminuir la FRC. Esto puede respaldar la idea de que el sedentarismo promueve y perpetúa la fatiga en esta población, por lo que el mantenimiento de una vida activa podría mejorar los niveles de la misma. Por otro lado, existen hipótesis acerca de la mejora del sistema inmune y los niveles inflamatorios alterados tras el tratamiento oncológico gracias a la AF. Además, la FRC parece presentarse con estas mismas alteraciones fisiológicas, que podrían ser una de las causas de la falta de energía junto con la disfunción mitocondrial ([Yang et al., 2019](#)). De hecho, [Khosravi et al., 2019](#) concluyen en su metaanálisis que la actividad aeróbica combinada con ejercicios de resistencia podría disminuir factores pro-inflamatorios en mujeres con cáncer de mama, pero admiten que hacen falta más estudios para asegurar la eficacia del ejercicio en la

activación del sistema inmune y otros factores antiinflamatorios.

[Doré et al., 2022](#) concluyeron que el sedentarismo aumentaba los niveles de dolor a lo largo del tiempo. En nuestro estudio, el dolor y la rigidez también fueron mayores en los menores niveles de AF. Igualmente, se encontró una relación positiva entre fatiga y dolor y rigidez, que concuerda con [Bower et al., 2000](#) y [Ruiz-Casado et al., 2021](#), que describen el dolor como uno de los mayores predictores de FRC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el cuestionario WOMAC sobre discapacidad se centra en las extremidades inferiores, por lo que excluye alteraciones funcionales de la extremidad superior.

En mujeres bajo tratamiento hormonal, el ejercicio se presenta como un elemento clave en el manejo, no sólo de la fatiga, sino de las artralgias tan frecuentes como efecto adverso, que incluso pueden condicionar el abandono de la medicación y la consiguiente pérdida en el control de la enfermedad ([Drillon et al., 2023](#)). Asimismo la discapacidad y dolor parecen contribuir claramente a disminuir los minutos semanales de AF, por lo que el abordaje precoz y eficaz del dolor tras los tratamientos médico-quirúrgicos del cáncer parece esencial para evitar la perpetuación de las secuelas y el abandono de la práctica de AF ([Emery et al., 2022](#)).

Teniendo en cuenta la multidimensionalidad de la fatiga FRC su relación con las variables psicosociales y habilidades de afrontamiento, se observó una

correlación entre un menor nivel de autoeficacia y una mayor severidad de fatiga, tanto en las mujeres con HT como sin HT, al igual que Ruiz-Casado et al., 2021. Asimismo, en nuestro estudio encontramos que una menor autoeficacia se relaciona con mayor dolor, rigidez, y discapacidad, así como más severidad de FRC. Sobre estas relaciones, se ha descrito como a través de terapias cognitivo-conductuales en las que se abordan creencias disfuncionales respecto a la fatiga y estrategias de afrontamiento deficientes, y la educación en temáticas como la fatiga tras cáncer, el control del dolor, la AF y gestión del sufrimiento, se puede lograr una disminución de la fatiga (Bower et al., 2014). Por otro lado, posiblemente el ejercicio, además de sus efectos fisiológicos, puede servir como herramienta de afrontamiento activa (Ruiz-Casado et al., 2021) y mejorar indirectamente la FRC, el dolor o la discapacidad.

Entretanto, se encontraron correlaciones negativas del IMC respecto a los METS semanales y la calidad de vida, y positivas con la severidad de fatiga y disfunción física. En otros estudios, Reinertsen et al., 2010; Ruiz-Casado et al., 2021; Williams et al., 2021, correlacionan igualmente el IMC con la fatiga. Generalmente, un mayor IMC se asocia con conductas sedentarias y con menores capacidades funcionales, y parece habitual que se relacione con mayor severidad de fatiga, ya sea por los diferentes factores hormonales, metabólicos o conductuales involucrados.

Dadas las limitaciones del estudio, debemos interpretar los resultados con cautela. La generalización de nuestros resultados está limitada por el número de participantes estudiados y la desigualdad entre los niveles de AF, así como el diferente tiempo transcurrido desde la cirugía o desde la finalización de los tratamientos adyuvantes. Además, la fiabilidad de estos datos se ve afectada por el reclutamiento en línea y por la veracidad consciente o inconsciente de las respuestas a los cuestionarios. Al optar por la practicidad, la versión corta de los cuestionarios puede no ser suficiente para valorar en su totalidad ciertas variables como las distintas dimensiones de la fatiga con la *QuickPIPER* (Cuesta-Vargas et al., 2013). Del mismo modo, debemos considerar que el uso del IPAQ, aunque empleado en supervivientes de cáncer

de mama (Kang et al., 2017), podría sobreestimar los niveles de AF, además de tener en cuenta solo los últimos 7 días (Ruiz-Casado et al., 2016).

Este estudio pretende ayudar a los profesionales sanitarios en la identificación y comprensión de los factores relacionados con la FRC. La importancia del nivel de AF sobre los síntomas de las mujeres supervivientes de cáncer de mama puede respaldar la necesidad de promover y accesibilizar el ejercicio adaptado al paciente oncológico y los estilos de vida activa en esta población. Consideramos que en futuros estudios podría estudiarse el nivel de autoeficacia en la AF y no de autoeficacia ante el dolor y así explorar las relaciones, dificultades y necesidades de esta población con respecto al ejercicio físico. Asimismo, para conocer más acerca de la influencia de la fatiga en la funcionalidad de las supervivientes de cáncer de mama sería interesante plantear diseños centrados en el diagnóstico y caracterización de la FRC tras cáncer. Además, diseños longitudinales podrían valorar mejor posibles influencias y variaciones de estas y otras variables físico-funcionales a lo largo del tiempo, con y sin intervenciones preventivas o terapéuticas específicas.

CONCLUSIÓN

Según los resultados obtenidos en la muestra de este estudio, la hormonoterapia no parece asociarse a más fatiga relacionada con cáncer, más discapacidad y dolor, autoeficacia o peor calidad de vida. Se sugiere que un mayor nivel de actividad física se asocia a menor severidad de fatiga en mujeres supervivientes de cáncer de mama, por lo que el ejercicio se plantea indispensable en esta población.

Además del sedentarismo, el sobrepeso, la baja autoeficacia y el dolor y la discapacidad en los miembros inferiores parecen asociarse con la fatiga en nuestra muestra.

Futuras investigaciones con un mayor tamaño muestral y grupos controlados podrán profundizar en las relaciones entre secuelas y tratamientos oncológicos en diferentes perfiles de supervivientes.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Irene de la Rosa Díaz y Ángela Río González por contribuir a la difusión del estudio y reclutamiento de la muestra.

FRASES DESTACADAS

- La hormonoterapia no parece asociarse a más fatiga tras el cáncer de mama
- La actividad física parece proteger de la fatiga a mujeres supervivientes con y sin hormonoterapia
- El ejercicio, junto con el control del dolor, podrán evitar la severidad y perpetuación de la fatiga

HIGHLIGHTS

- Hormone therapy does not appear to be associated with more fatigue after breast cancer
- Physical activity appears to protect women survivors with and without hormone therapy from fatigue
- Exercise, along with pain control, may prevent the severity and perpetuation of fatigue

REFERENCIAS

- Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., Schmits, I. C., Verhagen, C. A. H. H. V. M., Rovers, M. M., & Knoop, H. (2016). Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(6), 965–974. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw099>
- Al Maqbali, M., Al Sinani, M., Al Naamani, Z., Al Badi, K., & Tanash, M. I. (2021). Prevalence of Fatigue in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 61(1), 167–189.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.07.037>
- Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Romero-Elías, M., Ramos, J., Osorio, P., Cantos, B., Maximiano, C., Méndez, M., Fiuza-Luces, C., Méndez-Otero, M., Martín, S., Cebolla, H., & Ruiz-Casado, A. (2021). Prevalence and correlates of cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6523–6534. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06218-5>
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Ligibel, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, B. A., Palesh, O., Pirl, W. F., Plaxe, S. C., ... National comprehensive cancer network (2015). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 13(8), 1012–1039. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0122>
- Bower, J. E., Bak, K., Berger, A., Breitbart, W., Escalante, C. P., Ganz, P. A., Schnipper, H. H., Lacchetti, C., Ligibel, J. A., Lyman, G. H., Ogaily, M. S., Pirl, W. F., Jacobsen, P. B., & American Society of Clinical Oncology (2014). Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(17), 1840–1850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.4495>
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(4), 743–753. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.4.743>
- Browall, M., Mijwel, S., Rundqvist, H., & Wengström, Y. (2018). Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women's Experiences. *Integrative Cancer Therapies*, 17(1), 16–30. <https://doi.org/10.1177/1534735416683807>
- Butt, Z., Rosenbloom, S. K., Abernethy, A. P., Beaumont, J. L., Paul, D., Hampton, D., Jacobsen, P. B., Syrjala, K. L., Von Roenn, J. H., & Cella, D. (2008). Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 6(5), 448–455. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2008.0036>
- Campos, M. P. O., Hassan, B. J., Riechelmann, R., & Del Giglio, A. (2011). Cancer-related fatigue: a practical review. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(6), 1273–1279.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdq458>

- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Cuesta-Vargas, A. I., Fernández-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Castro-Sánchez, A. M., Fernández-de-Las Peñas, C., Polley, M. J., & Arroyo-Morales, M. (2013). Psychometric properties of the QuickPIPER: a shortened version of the PIPER Fatigue scale. *European Journal of Cancer Care*, 22(2), 245–252. <https://doi.org/10.1111/ecc.12022>
- Doré, I., Plante, A., Peck, S. S., Bedrossian, N., & Sabiston, C. M. (2022). Physical activity and sedentary time: associations with fatigue, pain, and depressive symptoms over 4 years post-treatment among breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 30(1), 785–792. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06469-2>
- Drillon, P., Desvergé, A., Prevost, V., & Blaizot, X. (2023). Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie adjuvante du cancer du sein : une revue de la littérature [Impact of adapted physical activity on joint pain induced under adjuvant hormone therapy for breast cancer: A review of the literature]. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 81(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2022.06.003>
- Emery, J., Butow, P., Lai-Kwon, J., Nekhlyudov, L., Rynderman, M., & Jefford, M. (2022). Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer. *Lancet (London, England)*, 399(10334), 1537–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00242-2)
- Escobar, A., Quintana, J. M., Bilbao, A., Azkárte, J., & Güenaga, J. I. (2002). Validation of the Spanish version of the WOMAC questionnaire for patients with hip or knee osteoarthritis. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. Clinical Rheumatology*, 21(6), 466–471. <https://doi.org/10.1007/s100670200117>
- Fan, H. G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q. L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., & Tannock, I. F. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(31), 8025–8032. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6550>
- Fleming, L., Agnew, S., Peddie, N., Crawford, M., Dixon, D., & MacPherson, I. (2022). The impact of medication side effects on adherence and persistence to hormone therapy in breast cancer survivors: A quantitative systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 64, 63–84. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.010>
- Franzoi, M. A., Agostinetti, E., Perachino, M., Del Mastro, L., de Azambuja, E., Vaz-Luis, I., Partridge, A. H., & Lambertini, M. (2021). Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 22(7), e303–e313. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30666-5)
- Heins, M. J., de Ligt, K. M., Verloop, J., Siesling, S., Korevaar, J. C., & PSCCR group (2022). Adverse health effects after breast cancer up to 14 years after diagnosis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 61, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.001>
- Juvet, L. K., Thune, I., Elvsaa, I. K. Ø., Fors, E. A., Lundgren, S., Bertheussen, G., Leivseth, G., & Oldervoll, L. M. (2017). The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 33, 166–177. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.04.003>
- Kang, K. D., Bae, S., Kim, H. J., Hwang, I. G., Kim, S. M., & Han, D. H. (2017). The Relationship between Physical Activity Intensity and Mental Health Status in Patients with Breast Cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 32(8), 1345–1350. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1345>
- Khosravi, N., Stoner, L., Farajivafa, V., & Hanson, E. D. (2019). Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 81, 92–104. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.08.187>
- Kwekkeboom, K. L., Tostrud, L., Costanzo, E., Coe, C. L., Serlin, R. C., Ward, S. E., & Zhang, Y. (2018). The Role of Inflammation in the Pain, Fatigue, and Sleep Disturbance Symptom Cluster in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 55(5), 1286–1295. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.008>
- Lovelace, D. L., McDaniel, L. R., & Golden, D. (2019). Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 64(6), 713–724. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13012>
- Ma, Y., He, B., Jiang, M., Yang, Y., Wang, C., Huang, C., & Han, L. (2020). Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 111, 103707. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103707>

- Martín-Aragón M., Pastor M.A., Rodríguez-Marín J., March M.J., Lledó A., López-Roig, I. (2017). Percepción de autoeficacia en dolor crónico. adaptación y validación de la Chronic Pain Self Efficacy Scale. *Revista de Psicología de la Salud*, 11(1), 51-76. <https://doi.org/10.21134/pssa.v11i1.799>
- Matias, M., Baciarello, G., Neji, M., Di Meglio, A., Michiels, S., Partridge, A. H., Bendiane, M. K., Fizazi, K., Ducreux, M., Andre, F., & Vaz-Luis, I. (2019). Fatigue and physical activity in cancer survivors: A cross-sectional population-based study. *Cancer Medicine*, 8(5), 2535–2544. <https://doi.org/10.1002/cam4.2060>
- Plevritis, S. K., Munoz, D., Kurian, A. W., Stout, N. K., Alagoz, O., Near, A. M., Lee, S. J., van den Broek, J. J., Huang, X., Schechter, C. B., Sprague, B. L., Song, J., de Koning, H. J., Trentham-Dietz, A., van Ravesteyn, N. T., Gangnon, R., Chandler, Y., Li, Y., Xu, C., Ergun, M. A., ... Mandelblatt, J. S. (2018). Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA*, 319(2), 154–164. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19130>
- Reeve, B. B., Stover, A. M., Alfano, C. M., Smith, A. W., Ballard-Barbash, R., Bernstein, L., McTiernan, A., Baumgartner, K. B., & Piper, B. F. (2012). The Piper Fatigue Scale-12 (PFS-12): psychometric findings and item reduction in a cohort of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 136(1), 9–20. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2212-4>
- Reinertsen, K. V., Cvancarova, M., Loge, J. H., Edvardsen, H., Wist, E., & Fosså, S. D. (2010). Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, 4(4), 405–414. <https://doi.org/10.1007/s11764-010-0145-7>
- Roberts, K. E., Rickett, K., Feng, S., Vagenas, D., & Woodward, N. E. (2020). Exercise therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD012988. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012988.pub2>
- Ruiz-Casado, A., Alejo, L. B., Santos-Lozano, A., Soria, A., Ortega, M. J., Pagola, I., Fiuza-Luces, C., Palomo, I., Garatachea, N., Cebolla, H., & Lucia, A. (2016). Validity of the Physical Activity Questionnaires IPAQ-SF and GPAQ for Cancer Survivors: Insights from a Spanish Cohort. *International Journal of Sports Medicine*, 37(12), 979–985. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103967>
- Ruiz-Casado, A., Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Méndez-Otero, M., & Romero-Elías, M. (2021). Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), 10–25. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>
- Servaes, P., Gielissen, M. F., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2007). The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psycho-oncology*, 16(9), 787–795. <https://doi.org/10.1002/pon.1120>
- Soldato, D., Arecco, L., Agostinetti, E., Franzoi, M. A., Mariamidze, E., Begijanashvili, S., Brunetti, N., Spinaci, S., Solinas, C., Vaz-Luis, I., Di Meglio, A., & Lambertini, M. (2023). The Future of Breast Cancer Research in the Survivorship Field. *Oncology and therapy*, 11(2), 199–229. <https://doi.org/10.1007/s40487-023-00225-8>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- Yang, S., Chu, S., Gao, Y., Ai, Q., Liu, Y., Li, X., & Chen, N. (2019). A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells*, 8(7), 738. <https://doi.org/10.3390/cells8070738>
- Yost, K. J., Yount, S. E., Eton, D. T., Silberman, C., Broughton-Heyes, A., & Cella, D. (2005). Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Symptom Index (FBSI). *Breast Cancer Research and Treatment*, 90(3), 295–298. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-5024-3>
- Zhao, F., Ren, D., Shen, G., Ahmad, R., Dong, L., Du, F., & Zhao, J. (2020). Toxicity of extended adjuvant endocrine with aromatase inhibitors in patients with postmenopausal breast cancer: A Systemic review and Meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 156, 103114. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103114>

