



# Gestructureerde oefentherapie na adjuvante chemotherapie voor colonkanker

### Referentie

Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, et al; for the CHALLENGE Investigators. Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760

### Duiding

Sam Cordyn, verpleegkundig beleidsmedewerker Wit-Gele Kruis van Vlaanderen.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Verbetert een driejarig gestructureerd oefenprogramma gecombineerd met gezondheidseducatie in vergelijking met gezondheidseducatie alleen de ziektevrije overleving bij patiënten die na een chirurgische behandeling voor colonkanker gedurende 2 tot 6 maanden adjuvante chemotherapie kregen?

## Achtergrond

Colorectale kanker is wereldwijd een frequente kankerdiagnose en een belangrijke oorzaak van kankersterfte (1). De standaardbehandeling voor stadium III\* of hoog-risico stadium II\*\* colonkanker omvat heelkunde gevolgd door (meestal) 3–6 maanden adjuvante chemotherapie. Ondanks deze aanpak ontwikkelt 20 tot 40% een recidief na de initiële behandeling (2). Bovendien gaan heelkunde en adjuvante chemotherapie vaak gepaard met ongewenste effecten die de levenskwaliteit en het fysiek functioneren ondermijnen (3,4). Vandaar dat interventies die zowel de prognose als het functioneren verbeteren klinisch zeer relevant kunnen zijn. In een eerdere duiding over fysieke activiteit bij kanker (5) verwees Minerva naar verschillende JBI-richtlijnen (6-8) die het belang van bewegen bij kankerpatiënten benadrukken. Bijna alle gegevens die een verband tussen meer fysieke activiteit en minder recidief en sterfte na behandeling aantonen komen echter uit observationele studies waarmee geen causaliteit kan aangetoond worden (9). Een recente RCT onderzocht de impact van een gestructureerd oefenprogramma op de ziektevrije overleving en de totale overleving na een behandeling voor colonkanker (10).

\* met uitzaaiingen in de lymfeklieren in de buurt van de tumor (de regionale lymfeklieren), maar zonder uitzaaiingen in lymfeklieren verder weg in het lichaam of in andere organen.

\*\* de tumor is door de spierlaag van de darmwand heen gegroeid (T4) en zit soms in het weefsel eromheen, zonder dat er uitzaaiingen zijn; bijkomende kenmerken zoals slecht gedifferentieerde cellen, vasculaire of lymfatische invasie verhogen echter het risico op recidief.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 2009 en 2024 in 55 centra, vooral in Canada en Australië
- inclusiecriteria: personen met een volledig geresecteerd (chirurgisch verwijderd) stadium III of hoog-risico (T4-tumor, <12 verwijderde lymfeklieren en slechte histologische differentiatie) stadium II coloncarcinoom, die 2 tot 6 maanden geleden een schema met adjuvante

chemotherapie hadden afgewerkt, een goede prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0 tot 1) hadden, minder dan 150 min/week matige tot intensieve lichamelijke activiteit hadden en minstens 6 minuten konden wandelen aan een normaal tempo

- uiteindelijke inclusie van 889 personen met een mediane leeftijd van 61 jaar (range 19-84) en 51% vrouwen; 90% van de deelnemers had een colonkanker stadium III; 61% werd chemotherapeutisch behandeld met FOLFOX (combinatie van folinezuur, 5-fluorouracil en oxaliplatin).

### Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT), gestratificeerd per studiecenter, kankerstadium, BMI en prestatiestatus (ECOG), met twee parallelle studiearmen:

- controlegroep (n=444): kreeg alleen gezondheidseducatie-materiaal over beweging en gezonde voeding + een standaard opvolging
- interventiegroep (n=445): kreeg hetzelfde gezondheidseducatie-materiaal als de controlegroep + een 3-jarig gestructureerd oefenprogramma (o.b.v. de **Theory of Planned Behavior**) met 17 wetenschappelijk onderbouwde technieken voor gedragsverandering + oefengids + begeleiding door gecertificeerde consulent over fysieke activiteit
  - het oefenprogramma had als doel om de recreatieve aerobe activiteit te laten stijgen met 10 **MET** per week gedurende de eerste 6 maanden en deze hoeveelheid vervolgens aan te houden; het bestond uit 3 fases:
    - fase 1 (0-6 maanden): 12 face-to-face gedragsondersteunende sessies om de 2 weken + 12 verplichte en 12 aanbevolen begeleide trainingssessies
    - fase 2 (6-12 maanden): 12 sessies face-to-face of op afstand + optioneel begeleide training
    - fase 3 (1-3 jaar): maandelijkse opvolgsessies (in totaal 24) + optioneel begeleide training.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ziektevrije overleving = tijd vanaf de randomisatie tot wanneer er zich een recidief colonkanker (lokaal of op afstand), een nieuwe primaire colorectale kanker, een tweede primaire kanker of een overlijden door alle oorzaken voordeed
- secundaire uitkomstmaten: globale overleving, fysiek functioneren (gemeten met SF-36 fysieke functioneringsschaal); ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse.

### Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: tijdens een mediane follow-up van 7,9 jaar trad een recidief colonkanker, een nieuwe primaire kanker of overlijden op bij 93 deelnemers in de interventiegroep versus bij 131 deelnemers in de controlegroep, wat neerkwam op een HR van 0,72 (95% BI van 0,55 tot 0,94; p=0,02) of een statistisch significante toename van de ziektevrije overleving in de interventie- versus de controlegroep; de 5-jaars ziektevrije overleving bedroeg 80,3% in de interventie- versus 73,9% in de controlegroep (verschil van 6,4 procentpunten met 95% BI van 0,6 tot 12,2)
- van de secundaire uitkomstmaten:
  - de jaarlijkse incidentie voor sterfte bedroeg 1,4% (95% BI van 1,0 tot 1,8) in de interventiegroep versus 2,3% (95% BI van 1,7 tot 2,8) in de controlegroep, wat neerkwam op een HR van 0,63 (95% BI van 0,43 tot 0,94) of een statistisch significante toename van de globale overleving in de interventie- versus de controlegroep; de 8-jaars globale overleving bedroeg 90,3% in de interventiegroep versus 83,2% in de controlegroep (verschil van 7,1 procentpunten met 95% BI van 1,8 tot 12,3)
  - deelnemers in de interventiegroep rapporteerden meer verbetering van fysiek functioneren

- musculoskeletale ongewenste effecten kwamen meer voor in de interventiegroep (18,5%) versus de controlegroep (11,5%).

### **Besluit van de auteurs**

Een 3-jarig gestructureerd oefenprogramma, gestart kort na een adjuvante chemotherapie voor colonkanker, resulteerde in een significant langere ziektevrije overleving, wat consistent was met een langere globale overleving.

### **Financiering van de studie**

Ondersteuning door Canadian Cancer Society, Australian National Health and Medical Research Council en Cancer Research UK.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Disclosure forms zijn beschikbaar via NEJM.org.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Het gaat hier om een methodologisch correct opgezette multicenter fase-3 RCT met gestratificeerde randomisatie. De gekozen samengestelde primaire uitkomstmaat (ziektevrije overleving) wordt duidelijk gedefinieerd en is klinisch relevant. Wegens de aard van de interventie kon men de studie alleen open-label uitvoeren. Dat kan een risico van performance bias met zich hebben meegebracht doordat er zich tijdens de loop van de studie mogelijke verschillen in bijkomende leefstijlveranderingen en zorgcontacten tussen beide groepen voordeden. De rekrutering verliep traag over een periode van 15 jaar, omdat er minder personen dan verwacht gerekruteerd konden worden en het aantal gebeurtenissen lager was dan verwacht. De studie haalde uiteindelijk 92,4% van de vooropgestelde studiegrootte, maar de 224 vastgestelde gebeurtenissen waren lager dan de 380 voorspelde gebeurtenissen voor de primaire uitkomstmaat. Dat kan de precisie van de resultaten beïnvloed hebben. Ook de ziektevrije overleving was hoger dan verwacht en kan het gevolg zijn van de selectie van beter functionerende personen. Deelnemers moesten namelijk een ECOG 0–1 hebben en minstens 6 minuten kunnen stappen aan een normaal tempo. Bovendien werden patiënten met vroege recidieven (binnen het eerste jaar na de diagnose) niet geïncludeerd omdat de chemotherapie sinds 2–6 maanden moest afgewerkt zijn. Beide kunnen door de selectie van een fittere populatie met minder kans op recidief in de hand gewerkt hebben. Tot slot kunnen beperkte wijzigingen van de chemotherapie tijdens de lange inclusieperiode een invloed hebben gehad op de homogeniteit van de studiepopulatie.

### **Bespreking van de resultaten**

Tot voor kort waren aanbevelingen rond fysieke activiteit bij colonkanker voornamelijk gebaseerd op observationele studies. De huidige studie levert nu robuust gerandomiseerd bewijs dat een 3-jarig gestructureerd oefenprogramma de ziektevrije overleving kan verbeteren en suggereert daarmee dat fysieke activiteit een therapeutische rol kan opnemen naast ondersteunende zorg (11). Het absolute verschil in 5-jaars ziektevrije overleving bedroeg 6,4% in het voordeel van de interventie. Dat komt ruwweg overeen met een NNT van ongeveer 16 over 5 jaar (1/0,064), wat we als klinisch relevante cijfers mogen beschouwen voor een niet-farmacologische interventie. De generaliseerbaarheid naar het effect naar ‘alle’ colonkankerpatiënten na het doorlopen van chemotherapie is echter onzeker door selectiebias in de richting van functioneel betere patiënten (zie hoger). De interventie was haalbaar met focus op matig intensieve aerobe activiteit (bijvoorbeeld stevig wandelen) en vrij te kiezen type/frequentie/duur, wat de toepasbaarheid verhoogt. De controlegroep kreeg gezondheidseducatie en standaard opvolging, wat overeenkomt met gebruikelijke zorg en dus aansluit bij de klinische praktijk. In deze groep nam echter ook de fysieke activiteit en fitheid toe, waardoor het contrast met de interventiegroep kleiner werd met een onderschatting van het effect

van de interventie tot mogelijk gevolg. Qua veiligheid was er meer musculoskeletale morbiditeit in de oefentherapiegroep (18,5% versus 11,5%), maar slechts een minderheid werd volgens gestandaardiseerde criteria als interventie-gerelateerd beschouwd. We mogen er dus vanuit gaan dat het oefenprogramma over het algemeen veilig is, mits een geleidelijke opbouw en adequate begeleiding. Daarnaast rapporteerden patiënten in de oefentherapiegroep een grotere verbetering in fysiek functioneren (SF-36), of een patiëntrelevante winst naast overleving.

Tot slot blijkt dat patiënten niet altijd therapietrouw waren voor het intensieve programma. In de eerste 6 maanden volgde 83% van de deelnemers de verplichte sessies over gedragsondersteuning, 79% de verplichte oefensessies en 20% de optionele sessies. In fase 2 (maand 7–12) bedroeg de therapietrouw 68% voor de verplichte sessies en 54% voor de optionele sessies, en in fase 3 (maand 13–36) daalde dit verder tot ongeveer 59–71% voor de verplichte sessies en 38–52% voor de optionele sessies. Mogelijk had een hogere therapietrouw tot betere resultaten geleid. Op basis van deze studie kan overigens niet worden bepaald in hoeverre de optionele sessies een bijkomende meerwaarde hadden.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Een oudere richtlijn van het KCE vermeldt geen oefeningen als aanbeveling na curatieve behandeling (12). De geüpdatete richtlijn van de European Society for Medical Oncology (ESMO) beveelt aan dat patiënten met geresceerde stadium III of hoog-risico stadium II colonkanker geïnformeerd worden over het overlevingsvoordeel van een gestructureerd oefenprogramma (13). Hieraan deelnemen, na gedeelde besluitvorming en beoordeling van haalbaarheid, kan dan ook worden aanbevolen. Daarnaast wordt aangeraden om een gezonde leefstijl te bevorderen, inclusief regelmatige fysieke activiteit ( $\approx 10$  MET-uren/week), en om op systeemniveau te investeren in ondersteuning en infrastructuur voor dergelijke programma's.

## **Besluit van Minerva**

Deze fase-3 open-label RCT toont aan dat een driejarig gestructureerd oefenprogramma voor fysiek goed functionerende personen (ECOG 0-1) na een heelkundige behandeling van colonkanker en adjuvante chemotherapie, geassocieerd is met een statistisch significante langere ziektevrije overleving (NNT van ongeveer 16 voor een ziektevrije overleving over 5 jaar) en een toename van de globale overleving, weliswaar ten koste van een lichte toename van musculoskeletale ongewenste effecten. Methodologische beperkingen, het open-label design, een verlengde inclusieperiode zonder dat het voorspelde aantal gebeurtenissen wordt bereikt, en selectiebias van deelnemers in de richting van fittere patiënten, temperen echter de extrapolatie naar de klinische praktijk.

### **Referenties**

1. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023;72:338-44. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736
2. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709
3. Cabilan CJ, Hines S. The short-term impact of colorectal cancer treatment on physical activity, functional status and quality of life: a systematic review. *JBISRIR* 2017;15:517-66. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016003282
4. Scheepers ER, Vink GR, Schiphorst AH, et al. The impact of surgery and adjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with colon cancer: changes at group level versus individual level. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2022;31:e13691. DOI: 10.1111/ecc.13691
5. Stukken L. Het effect van peer mentoring op de fysieke activiteit van kankerpatiënten. *Minerva Duiding* 17/05/2023. Sezgin MG, Bektas, H. Effect of peer mentoring on physical activity in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs* 2022. DOI: 10.1111/jocn.16320

6. Kanker bij Kinderen: lichaamsbeweging. Ebpracticenet. JBI laatst bij gewerkt door producent: 18/07/2022.
7. Overlevenden van kanker: lichaamsbeweging. Ebpracticenet. JBI, bijgewerkt door producent: 29/04/2021.
8. Depressie (kanker): lichaamsbeweging. Ebpracticenet. JBI, bijgewerkt door producent: 1/07/2021.
9. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, et al; for the CHALLENGE Investigators. Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760
10. Markozannes G, Becerra-Tomás N, Cariolou M, et al. Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: a Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2024;155:426-44. DOI: 10.1002/ijc.34903
11. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. Exercise for colon cancer: from supportive care to therapy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025;10:701. DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00206-7
12. Peeters M, Leroy R, Robays J, et al. Colon Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 218. DOI: 10.57598/R218C.
13. Pentheroudakis G, Argilés G, Arnold D, et al. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the Adoption of Physical Exercise in Patients with Localised Colon Cancer. *ESMO Open* 2026;11:106019. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.106019