

CytoFys, behoud van kracht en uithoudingsvermogen tijdens chemotherapie

CytoFys, maintaining strength and endurance during chemotherapy

E. Geleijn, C. Smeets, M. Vrijman, D. Kroon, E. Boven en M. Stuiver

Samenvatting

Patiënten met een oncologische aandoening, die in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie, ervaren vaak een achteruitgang in kracht en conditie tijdens en na de behandeling. Om dit te voorkomen hebben fysiotherapeuten van het VU medisch centrum, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en Motion Fysiotherapie een zorgvernieuwingsproject uitgevoerd. Patiënten konden vanaf het begin van de chemotherapie tot 3 weken na afloop tweemaal per week 1 uur trainen onder begeleiding van een fysiotherapeut. De deelnemers bleken in staat om kracht en conditie te behouden of zelfs te verbeteren. Nadelige effecten werden niet gevonden. Conclusie is dat een trainingsprogramma voor kankerpatiënten tijdens chemotherapie uitvoerbaar en effectief lijkt te zijn voor het behoud van kracht en conditie. Gezien de experimentele opzet van het zorgvernieuwingsproject is het zinvol om deze interventie door middel van een gerandomiseerd klinisch onderzoek te onderbouwen.

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:80-6)

Summary

Cancer patients who receive chemotherapy, often experience a deterioration in strength and endurance. To prevent this deterioration physical therapists from VU Medical Center, The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital and Motion Physical Therapy have developed an exercise program especially tailored to the needs and possibilities of this specific population. The project was set up as a healthcare innovation project. From the start of the chemotherapy until 3 weeks after the last cycle, patients were enabled to participate in the exercise program twice per week for 1 hour under the supervision of a physical therapist.

The patients were able to maintain or even enhance their strength and endurance during chemotherapy. No adverse events occurred. It can be concluded that a supervised exercise program for cancer patients during chemotherapy is feasible and seems to be effective in maintaining physical strength and endurance. Considering the single group design of the project it is still necessary to perform a randomized clinical trial in order to create a firm scientific base for the intervention.

Auteurs: dhr. E. Geleijn, fysiotherapeut/innovatiecoördinator, afdeling Revalidatiegeneeskunde, sectie Fysiotherapie, VU medisch centrum, mw. C. Smeets, fysiotherapeut, mw. drs. M. Vrijman, fysiotherapeut/bewegingswetenschapper, Motion Fysiotherapie, mw. D. Kroon, fysiotherapeut, afdeling Revalidatiegeneeskunde, sectie Fysiotherapie, mw. prof. dr. E. Boven, hoogleraar Medische Oncologie, afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum, dhr. M. Stuiver MSc, klinisch epidemioloog/fysiotherapeut, afdeling Fysiotherapie, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. E. Geleijn, fysiotherapeut, afdeling Revalidatiegeneeskunde, sectie Fysiotherapie, VU medisch centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020 444 04 66, e-mailadres: e.geleijn@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het CytoFys-project wordt mede mogelijk gemaakt met financiële ondersteuning van Agis Zorgverzekeringen. De zorgverzekeraar heeft geen inhoudelijke invloed.

Trefwoorden: chemotherapie, trainingsprogramma, zorginnovatie

Key words: chemotherapy, exercise, innovation

Inleiding

Oncologische patiënten die adjuvante chemotherapie krijgen, verliezen kracht en conditie.¹ Daarbij neemt de vermoeidheid toe en vermindert de kwaliteit van leven.²⁻⁵ Het advies aan patiënten is lang geweest om vooral rust te houden tijdens de behandeldagen, waarmee inactiviteit ook bijdraagt aan het afnemen van het functioneren. De laatste jaren worden in toenemende mate positieve effecten beschreven van beweegprogramma's tijdens chemotherapie; deze gelden voor zowel fysiek functioneren, vermoeidheid, kwaliteit van leven als autonomie.^{6,7} Galvao et al. presenteren in een systematische review een overzicht van studies naar de effectiviteit van oefeninterventies tijdens de chemotherapieperiode.⁶ Van de geëvalueerde interventies bestonden er 14 uit conditie-training met een matige intensiteit (50-75% van de maximaal voorspelde hartfrequentie), 2 interventies waren gericht op kracht en 2 combineerden kracht- en conditietraining. De interventies werden 3-5 keer per week toegepast gedurende de periode van de behandeling. De review liet zien dat het mogelijk was om borstkankerpatiënten een begeleid oefenprogramma te laten uitvoeren. In een recentere Cochrane review stellen Markes et al. dat effecten van oefentherapie afhankelijk zijn van therapietrouw en het inspanningsniveau.⁷ Hierbij worden geen nadelige effecten gemeld. In een recent gerandomiseerd klinisch onderzoek uitgevoerd door Mutrie et al. is een trainingsprogramma geëvalueerd, waarbij borstkankerpatiënten tijdens de chemotherapie conditie- en krachttraining kregen. Zij hebben laten zien dat een begeleid oefenprogramma, waarin conditie- en krachttraining worden gecombineerd, positieve resultaten oplevert voor kracht, fitheid en kwaliteit van leven.⁸ Een ander vergelijkend onderzoek naar het effect van krachttraining op het risico op lymfoedeem na een okselklierdissectie toonde aan dat krachttraining na deze ingreep veilig kan worden toegepast.⁹

Daarom is in een samenwerkingsverband van fysiotherapeuten tussen het VU medisch centrum, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) en de eerstelijnspraktijk Motion Fysiotherapie in Uithoorn het initiatief genomen om vanuit de beschikbare literatuur een fysiotherapeutische interventie te ontwikkelen en te implementeren voor oncologische patiënten die adjuvante chemotherapie ondergaan. Het programma heet 'CytoFys' (Cytostatica en Fysiotherapie). Gezien de terughoudendheid die in de praktijk bestaat om

oncologische patiënten gedoseerde training aan te bieden, terwijl het advies altijd is geweest om gedoseerde rust te nemen tijdens de periode dat patiënten met chemotherapie worden behandeld, is besloten een pilotstudie uit te voeren naar de haalbaarheid van deze interventie. Doel van het project was het vaststellen van de haalbaarheid en het evalueren van de effecten van een begeleide oefentherapie-interventie bij patiënten met borst- of darmkanker tijdens de adjuvante chemotherapie op uithoudingsvermogen, kracht, kwaliteit van leven en vermoeidheid. Tussen juni 2007 en augustus 2008 werd, met financiële ondersteuning van een regionale zorgverzekeraar, te weten Agis Zorgverzekeringen, het project uitgevoerd en geëvalueerd in een pre-experimentele opzet.

Opzet van zorgvernieuwingsproject

Diagnose

Het programma was toegankelijk voor patiënten met borst- of darmkanker, aangezien relevant onderzoek naar oefentherapie tijdens chemotherapie voornamelijk deze diagnosegroepen betreft. De bij deze patiënten toegepaste chemotherapie is dermate intensief dat een fors verlies van kracht en conditie kan optreden, terwijl het tijdsinterval tussen de afzonderlijke chemotherapiekuren een fysiotherapeutische interventie goed mogelijk maakt. Op dit moment is het nog onduidelijk of de resultaten uit de literatuur generaliseerbaar zijn naar andere soorten en/of stadia van kanker.

Adjuvante/neoadjuvante therapie

In de literatuur wordt geen onderscheid gemaakt tussen oefenprogramma's die werden uitgevoerd tijdens adjuvante (na operatie) of neoadjuvante (voorafgaand aan operatie) chemotherapie. Een belangrijke voorwaarde van Agis bij het ondersteunen van zorgvernieuwingsprojecten is, dat deze na de projectperiode binnen de reguliere zorg- en vergoedingensystematiek kunnen worden opgenomen. Aangezien dit patiënten excludeert die neoadjuvante chemotherapie ontvangen, is om deze reden gekozen voor de postoperatieve groep, die in aanmerking komt voor chronische fysiotherapie op basis van 'status na opname in een ziekenhuis, een verpleeginrichting of een instelling voor revalidatie, dan wel na dagbehandeling in een instelling voor revalidatie en de hulp dient ter bespoediging van het herstel na ontslag naar huis of de beëindiging van de dagbehandeling' (bron: Nederlandse Zorgautoriteit; NZA). In het kader

Tabel 1. Gebruikte meetinstrumenten.

Fysieke metingen
<ul style="list-style-type: none"> • gewicht, lengte, 'body mass index' • 'Progressive Workload Capacity'-test: progressieve, 'symptom-limited' fietstest, waarbij na een start op 30 W iedere 2 minuten het wattage met 30 W wordt opgevoerd, totdat de patiënt aangeeft niet verder te willen/kunnen¹¹ • hand-knijpkracht (JAMAR)¹³ • quadriicepskracht (MicroFet, isometrische 'make'-test in 90° knieflexie en/of bepaling 1 herhalingsmaximum op de 'legpress')
Vragenlijsten
<ul style="list-style-type: none"> • angst en depressiviteit (HADS)¹⁴ • vermoeidheid, concentratie, motivatie, activiteit (Cis 20r)¹⁵ • kankerspecifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (EORTC QLQ-30)¹⁶
Therapietrouw
Aantal gevolgde sessies als percentage van het aantal mogelijk te volgen sessies.

van het verkrijgen van een chronische indicatie, dienen patiënten te worden verwezen door een medisch specialist.

Voedingstoestand

Gewichtsverlies tijdens chemotherapie is niet ongebruikelijk. Patiënten kunnen hierdoor in een katabole situatie terechtkomen, hetgeen een contra-indicatie voor training is. Om deze reden werden patiënten geëxcludeerd die een 'body mass index' (BMI) <18 of recent ongewild gewichtsverlies van >5% per maand hadden.

Het CytoFys-programma

Op basis van bovenstaande literatuurgegevens is het CytoFys-programma ontwikkeld. Dit omvat de volgende interventie. In 2 begeleide sessies van elk 1 uur per week wordt 30 minuten conditietraining en 20 minuten krachttraining toegepast. De conditietraining is op basis van 60-75% van de maximaal behaalde weerstand op de fietstest (Wmax), zoals gemeten in de ingangstest. De krachttraining is op basis van 60-90% van de maximale kracht die een patiënt kon leveren bij de ingangstest (het zogenoemde 1 herhalingsmaximum) of opbouwend op geleide van symptomen van lymfoedeem bij patiënten die een okselklierdissectie hebben ondergaan. Daarnaast worden patiënten begeleid in het dagelijks leveren van een matig intensieve inspanning conform de Nederlandse Norm Gezond Bewegen.¹⁰ Het pro-

gramma start gelijk met de chemotherapie en eindigt 3 weken na de laatste kuur. Er is ruimte voor ongestructureerde voorlichting naar aanleiding van vragen die patiënten hebben. Na afloop van de sessie kunnen patiënten gezamenlijk koffiedrinken en ervaringen uitwisselen.

Metingen

Voorwaarde voor de interventie en de daarbij behorende metingen, is dat deze uitvoerbaar zijn in een eerstelijnssetting met het oog op toekomstige implementatie van het bewegingsprogramma in het zorgpakket. Het uithoudingsvermogen wordt geëvalueerd met een progressieve, 'symptom-limited' inspanningstest.¹¹ De spierkracht wordt getoetst met krachttesten van de onderste en bovenste extremiteit. De ervaren vermoeidheid, stemming en kwaliteit van leven worden gemeten met vragenlijsten (zie *Tabel 1*). De metingen vinden plaats voorafgaand aan de chemotherapie en 3 weken na beëindiging. Voor de pilotstudie vonden de metingen plaats bij het VU medisch centrum, het NKI-AVL of Motion Fysiotherapie, steeds door dezelfde therapeut.

Resultaten

Patiënten en kenmerken

In de periode van september 2007 tot mei 2008 werden 55 patiënten geïncludeerd; 12 patiënten vielen vooraf of gedurende het traject uit. Redenen van uitval waren: depressie (1), programma te zwaar (1), te

Tabel 2. Kenmerken van patiënten die het CytoFys-programma hebben afgerond (n=43).

geslacht	
man	5
vrouw	38
gemiddelde leeftijd (SD)	49 (8,4)
gemiddelde BMI (SD)	24,8 (5,5)
primaire tumor	
borstkanker	35
dikke darmkanker	6
anders	2
radiotherapie gehad	13
SD=standaarddeviatie, BMI=body mass index.	

druk (2) of confrontatie met lotgenoten onprettig (1). Twee patiënten zijn na inclusie niet gestart, 2 patiënten zijn om onbekende redenen niet voor follow-up-metingen verschenen, 2 patiënten ondergingen voor de follow-up-meting een operatie, waardoor de meting niet kon worden gedaan en 1 patiënt is direct na het beëindigen van de chemotherapie voor langere tijd naar het buitenland vertrokken. Vanwege de grote groep patiënten met borstkanker, was een groot deel (88%) van de patiënten vrouw. De gemiddelde leeftijd was 49 jaar. Dertien patiënten hadden voortgaand aan de chemotherapie radiotherapie gehad (zie Tabel 2).

Metingen

De uitkomsten van de 43 patiënten die het hele programma hebben gevolgd en van wie follow-up-metingen beschikbaar waren, worden beschreven in Tabel 3. Voor de meeste variabelen (met uitzondering van 'self-report' fysiek functioneren) blijven patiënten gelijk op de schalen of gaan licht vooruit. De MicroFet-metingen van de quadriceps laten een lichte vooruitgang zien. Afhankelijk van de gebruikte schaal van vermoeidheid, raken patiënten meer vermoeid gedurende het programma. De 'Visual Analogue Scale' (VAS)-vermoeidheid neemt toe van 31 naar 53 mm, de checklist individuele spankracht (CIS 20r) neemt toe van 24 naar 33 punten, terwijl de afgeleide vermoeidheidsschaal van de kankerspecifieke 'European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire' (EORTC QLQ)-30 gelijk

blijft. De 'Hospital Anxiety Depression Scale' (HADS) laat geen klinisch relevante verschillen zien. Patiënten hebben geen nadelige effecten van training ervaren.

Discussie

Het blijkt voor patiënten mogelijk om met het trainingsprogramma gedurende de chemotherapieperiode kracht en conditie te behouden of zelfs iets te verbeteren. Hoewel op groepsniveau de resultaten positief zijn, was er wel sprake van grote interindividuele verschillen. Sommige patiënten verbeterden sterk gedurende de trainingsperiode, anderen gingen ondanks de training toch achteruit. Het uitvallen van 12 patiënten op een totale populatie van 55 is groot. Analyse van de uitvallers laat zien dat slechts 5 patiënten daadwerkelijk tijdens het programma uitvielen. Hiervan was bij 4 deelnemers de reden van uitval direct (2) of indirect (2) gerelateerd aan de opzet van het programma.

De gemiddelde leeftijd (49 jaar) is lager dan de gemiddelde leeftijd van borstkankerpatiënten. Gezien het feit dat zowel algemene ziekenhuizen als een academisch centrum patiënten voor het project verwezen, kan deze bevinding niet hieruit worden verklaard. Een mogelijke verklaring kan zijn dat oncologen terughoudend zijn geweest bij het aanbieden van de interventie aan oudere patiënten. Een andere mogelijkheid is dat jongere patiënten meer geïnteresseerd zijn. De studiepopulatie is te klein en divers om uitspraken te kunnen doen over verschillen in effect bij jongere en oudere patiënten. Tevens is het aantal geïncludeerde patiënten te klein om een uitspraak te kunnen doen over andere factoren die voorspellend kunnen zijn voor de mate van succes van de training. De resultaten van het CytoFys-project worden in de onderstaande tekst vergeleken met resultaten van een tweetal recente onderzoeken naar inspanningsinterventies bij patiënten met borst- en darmkanker en een observationele studie naar kwaliteit van leven gedurende chemotherapie.

Courneya et al. vergelijken in een gerandomiseerde klinische studie bij adjuvant behandelde patiënten het effect van krachttraining met een trainingsprogramma gericht op het verbeteren van de conditie.¹⁷ Patiënten in deze studie trinden driemaal per week. De therapietrouw was vergelijkbaar met de CytoFys-populatie. De resultaten van VO₂max en kracht bereikt met CytoFys, zijn vergelijkbaar met de resultaten in respectievelijk de groep die conditietraining ontving en de krachttrainingsgroep van de genoemde studie. De

Tabel 2. Resultaten van metingen voor en 3 weken na CytoFys.

n=43	T0	T1	Mediaan verschil (IQR)
PWC-test gemiddelde (SD)			
Wmax	127 W (41)	137 W (40)	0 (-30; 30)
krachtgemiddelde (SD)			
knijpkracht			
links	60 W (19)	58 W (24)	0 (-13; 10)
rechts	64 W (20)	64 W (28)	3 (-4; 11)
quadriceps			
links	274 N (82)	314 N (78)	26 (6; 39)
rechts	300 N (97)	327 N (104)	12 (-7; 40)
'legpress' 1 RM (n=11)	182 kg (45)	186 kg (48)	4 (-16; 58)
vermoeidheid		mediaan (IQR)	mediaan (IQR)
VAS-vermoeidheid	31 (18; 60)	53 (23; 68)	
CIS 20r	24 (14; 33)	33 (22; 40)	
EORTC QLQC30 (FA)	33 (0; 44)	33 (22; 44)	
angst en depressie (HADS) mediaan (IQR)			
angst (SD)	5,7 (4,1)	4,6 (3,1)	-1,1
depressie (SD)	3,5 (4,0)	3,5 (2,6)	0,2
kwaliteit van leven (EORTC QLQ C30) mediaan (IQR)			
algemeen	83 (67; 92)	72 (67; 83)	-3
fysiek functioneren	93 (80; 100)	87 (73; 93)	-15
emotioneel functioneren	83 (75; 92)	83 (67; 83)	-6
IQR='interquartile range', PWC='Physical Work Load', SD=standaarddeviatie, W=watt, 1 RM='one repetition maximum', VAS='Visual Analogue Scale', CIS 20r=checklist individuele spankracht, EORTC QLQC30 FA='European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire Fatigue', HADS='Hospital Anxiety Depression Scale'.			

voortgang op algemene conditie was in de studie van Mutrie et al. echter beduidend groter.⁸

Therapietrouw

De therapietrouw in de studie van Courneya et al. was vergelijkbaar met de CytoFys-bevindingen.¹⁷ Bij Mutrie et al. ligt de therapietrouw met 77% hoger dan bij CytoFys.⁸

Kankergerelateerde vermoeidheid

Kankergerelateerde vermoeidheid is een complex begrip, waarvoor een groot aantal meetschalen beschikbaar is, afhankelijk van de invalshoek van de

onderzoeker. Op de meeste schalen die zijn gebruikt in het CytoFys-project neemt de vermoeidheid gedurende het oefenprogramma toe. Dit lijkt verklaarbaar, gezien het ondergaan van chemotherapie. De vraag is of training gedurende de chemotherapieperiode de vermoeidheid verergert of beperkt. In de studie van Mutrie et al. laten de experimentele en de controlegroep een vergelijkbare toename in vermoeidheid zien, zoals gemeten met de 'Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue' (FACT-F). De FACT-F is onderdeel van een groep van meetinstrumenten die het effect van de therapie op kwaliteit van leven kwantificeert.^{8,18} Browall et al.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Indien adjuvante chemotherapie bij patiënten met borst- en darmkanker is geïndiceerd, kan het parallel aanbieden van een fysiotherapeutisch begeleid trainingsprogramma worden overwogen.
2. Om haalbaarheid van een dergelijk programma te waarborgen, zou aandacht moeten zijn voor het volgende:
 - Patiënten zouden het trainingsprogramma binnen 15 minuten reisafstand moeten kunnen bereiken.
 - Het trainingsprogramma dient minimaal 2 keer per week 1 uur plaats te vinden, waarbij een op de patiënt toegesneden programma wordt gemaakt.
 - Overwogen kan worden de afdeling Fysiotherapie van het behandelende ziekenhuis te betrekken bij het regisseren van de zorg (uitvoeren van intakes en evaluatie, en verzorgen van scholing voor fysiotherapeuten in de regio).

beschrijven in een prospectieve observationele studie, waarbij geen interventie werd toegepast, een gemiddelde toename van 23 punten op de vermoeidheidsschaal van de EORTC-QLQ-30 tijdens de chemotherapie.⁵ De gemiddelde toename op deze schaal is bij CytoFys 5 punten.

Stemming en kwaliteit van leven

In het CytoFys-project is stemming gemeten met de 'Hospital Anxiety and Depression Scale' (HADS). In de CytoFys-populatie werden geen pathologische scores en ook geen significante toe- of afnames in de groepsscores gevonden. Dit komt overeen met de bevindingen van Browall et al. Kwaliteit van leven, gemeten met de EORTC-QLQ-30, gaat in de groep van Browall et al. meer achteruit dan in de CytoFys-populatie, respectievelijk 18 punten (van 58 naar 40) versus 3 punten (van 72 naar 69).⁵ In de studie van Courneya et al. werd een kleine, maar niet-significante toename van kwaliteit van leven (gemeten met de FACT-An) gevonden.

Op de subschaal voor fysiek functioneren gaan zowel de patiënten van Browall et al. als de CytoFys-patiënten 15 punten achteruit.⁵ Dat is opmerkelijk gezien het gelijk blijven van de fysieke maten (kracht en conditie). In een cross-sectionele studie van Servaes et al. naar de relaties tussen vermoeidheid, neuropsychologisch functioneren en fysieke activiteit na behandeling voor borstkanker, werd eenzelfde bevinding gedaan. Hoewel ernstig vermoeide patiënten objectief gemeten hetzelfde activiteitenpatroon hadden als de minder vermoeide patiënten, werden meer beperkingen in het fysiek functioneren ervaren.¹⁹

Mogelijk is dit te verklaren vanuit de toename van ervaren vermoeidheid, waardoor vergelijkbare activiteiten meer moeite kosten.

Conclusie en aanbevelingen

Het CytoFys-project heeft laten zien dat het voor borst- en darmkankerpatiënten, die binnen het project adjuvant worden behandeld met cytotoxische middelen, mogelijk is om zonder nadelige bijwerkingen deel te nemen aan een intensief oefenprogramma, bestaande uit conditie- en krachttraining. Patiënten die hebben deelgenomen aan het trainingsprogramma bleken op groepsniveau in staat te zijn zowel het conditioneel vermogen als de kracht op niveau te houden (bovenste extremiteit) of te verbeteren (onderste extremiteit), waarbij wel grote interindividuele verschillen werden gezien. Algemene gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bleef nagenoeg gelijk, hoewel vermoeidheid gedurende het programma toenam. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van gerandomiseerde en gecontroleerde studies uit de internationale literatuur. Het is wenselijk om het trainingsprogramma in de woonomgeving van de patiënt te laten plaatsvinden om de extra barrière van het reizen weg te nemen.

Ondanks de positieve ervaringen blijven nog wel enige vragen over. Parallel aan het CytoFys-project is ook een pilotstudie uitgevoerd naar de effecten van onbegeleid trainen tijdens chemotherapie: Onco-Move (Integraal Kankercentrum Amsterdam). Hoewel van dit project geen kwantitatieve gegevens beschikbaar zijn, waren ook hier de ervaringen positief. Het

verdient aanbeveling de beide programma's in een gerandomiseerde opzet met elkaar en een controle-groep te vergelijken. Intussen is in het NKI-AVL de PACES-studie gestart, waarin een aangepaste versie van het CytoFys-programma onder de naam 'OnTrack' wordt geëvalueerd in vergelijking met OncoMove en gebruikelijke zorg. De achtergrond en opzet van deze studie worden besproken in het artikel over de PACES-studie op pagina 87 van deze uitgave.

Daarnaast verdient het aanbeveling deskundigheidsbevordering voor fysiotherapeuten te realiseren op het gebied van training van kankerpatiënten gedurende chemotherapie, zodat de interventie verder kan worden geïmplementeerd.

Referenties

- Al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001;2:186-97.
- Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1689-96.
- Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003;362:640-50.
- De Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002;25:283-97.
- Browall M, Ahlberg K, Karlsson P, Danielson E, Persson LO, Gaston-Johansson F. Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12:180-9.
- Galvao DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:899-909.
- Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005001. DOI: 10.1002/14651858.CD005001.pub2.
- Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:517-20.
- Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006;24:2765-72.
- Kemper HG, Ooijendijk WT, Stiggelbout M. Consensus over de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 2000;78:180-3.
- Withers RT, Davies G J, Crouch RG. A comparison of three W170 protocols. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1977;37:123-8.
- Hofmann P, Pokan R, Von Duvillard SP, Seibert FJ, Zweiker R, Schmid P. Heart rate performance curve during incremental cycle ergometer exercise in healthy young male subjects. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:762-8.
- BECHTOL CO. Grip test; the use of a dynamometer with adjustable handle spacings. *J Bone Joint Surg Am* 1954;36:820-4.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-70.
- Vercoulen JH, Alberets M, Bleijenberg G. De Checklist Individual Strength (CIS). *Gedragstherapie* 1999;32:131-6.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
- Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4396-404.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11:570-9.
- Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002;13:589-98.

Ontvangen 3 mei 2010, geaccepteerd 1 november 2010.