

De rol van lichaamsbeweging bij preventie van kanker

Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding

KWF
KANKER
BESTRIJDING



Het Koningin Wilhelmina Fonds voor de Nederlandse Kankerbestrijding, kortweg KWF Kankerbestrijding, is in 1949 opgericht op initiatief van koningin Wilhelmina. Haar kleindochter koningin Beatrix is onze beschermvrouwe. Al ruim 55 jaar strijden we voor minder kanker, meer kans op genezing en een betere kwaliteit van leven voor alle kankerpatiënten en hun dierbaren.



De rol van lichaamsbeweging bij preventie van kanker

Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding

Colofon

Dit rapport is een uitgave van de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding.

Oktober 2005,
© KWF Kankerbestrijding

Tekst

De werkgroep 'De rol van lichaamsbeweging bij preventie van kanker' van de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding.

Ontwerp en opmaak

TelDesign, Den Haag

Fotografie

Reinier Gerritsen

Illustraties

Gerrit Hietbrink, Sjoerd Elias

Druk

Drukkerij van den Boogaard
Oisterwijk b.v.

ISBN

90-71229-15-7

Inhoudsopgave

	Voorwoord	9
	Historie en samenstelling werkgroep	11
	Samenvatting voor de leek	13
	Samenvatting	19
1	Inleiding	29
1.1	Kanker	30
1.2	Lichaamsbeweging	31
1.3	Onderzoek naar de relatie tussen lichaamsbeweging en kanker	33
1.4	Leeswijzer	34
2	Lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker: de wetenschappelijke stand van zaken	37
2.1	Inleiding	37
2.2	Werkwijze	39
2.2.1	Bepalen van methodologische kwaliteit	40
2.2.2	Analyse: hoe overtuigend is het verband tussen lichamelijke activiteit en borstkanker?	40
2.3	Resultaten	43
2.3.1	Bevindingen van de cohortstudies	43
2.3.2	Bevindingen van de patiënt-controleonderzoeken	47
2.3.3	Dosis-effect analyse	48
2.3.4	Effect van de levensperiode waarin een vrouw lichamenlijk actief is	49
2.3.5	Andere factoren die mogelijk een rol spelen	51
2.3.6	Verklaren van de verschillen in studieresultaten	63
2.4	Vertekening door publicatie	64
2.5	Discussie	66
2.6	Conclusies	69
3	Lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker: de wetenschappelijke stand van zaken	73
3.1	Inleiding	73
3.2	Werkwijze	75
3.2.1	Bepalen van methodologische kwaliteit	76
3.2.2	Analyse: hoe overtuigend is het verband tussen lichamelijke activiteit en darmkanker?	77
3.3	Resultaten	77
3.3.1	Effect van lichamelijke activiteit bij mannen	78
3.3.2	Effect van lichamelijke activiteit bij vrouwen	82
3.3.3	Effect van de levensperiode waarin men lichamenlijk actief is	84
3.3.4	Andere factoren die mogelijk een rol spelen	86
3.3.5	Verklaren van de verschillen in studieresultaten	88

3.4	Vertekening door publicatie	90
3.5	Discussie	91
3.6	Conclusies	95
4	Lichamelijke activiteit en andere vormen van kanker	99
4.1	Prostaatkanker	99
4.2	Longkanker	101
4.3	Baarmoederkanker	103
4.4	Eierstok-, alvleesklier- en zaadbalkanker	106
4.5	Conclusies	106
5	Werkingsmechanismen van lichaamsbeweging in relatie tot het risico op kanker	109
5.1	Basiskennis over het ontstaan van kanker	110
5.2	Dierexperimenteel onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker	111
5.3	Geslachtshormonen	114
5.3.1	De werking van geslachtshormonen	115
5.3.2	Geslachtshormonen in relatie tot kanker	116
5.3.3	Het effect van lichaamsbeweging op geslachtshormonen	117
5.4	Insuline en groeifactoren	119
5.4.1	Insuline	119
5.4.2	Groeifactoren	120
5.5	Andere mogelijke werkingsmechanismen	121
5.5.1	Blootstelling van de darm aan kankerwekkende stoffen	121
5.5.2	Productie van vrije radicalen	121
5.5.3	Immunologische afweer	122
5.6	Conclusies	122
6	Lichaamsgewicht en het risico op kanker	127
6.1	Overgewicht en kanker	128
6.1.1	Overgewicht en borstkanker	128
6.1.2	Overgewicht en colon- en rectumkanker	130
6.1.3	Overgewicht en baarmoeder-, slokdarm- en nierkanker	131
6.2	Overgewicht in Nederland – nu en in de toekomst	132
6.3	Afvallen en het risico op kanker	132
6.4	Biologisch werkingsmechanisme van overgewicht	133
6.5	Conclusies	134
7	Lichamelijke activiteit voor kankerpatiënten: invloed op herstel en kwaliteit van leven	137
7.1	Effecten van lichaamsbeweging voor kankerpatiënten	137
7.1.1	Effecten van lichaamsbeweging op het lichamenlijk functioneren	137
7.1.2	Effecten van lichaamsbeweging op de vermoeidheid	138
7.1.3	Effecten van lichaamsbeweging op lymfoedeem	138
7.1.4	Effecten van lichaamsbeweging op de kwaliteit van leven	139
7.1.5	Effecten van lichaamsbeweging op het hormoon- en immuunsysteem	139
7.1.6	Effecten van lichaamsbeweging op prognose en tumorgroei	139

7.1.7	Lichaamsbeweging en de zorgduur	139
7.1.8	Wanneer kan men met kanker veilig lichamelijk actief zijn en sporten?	140
7.2	Lichaamsbeweging voor kankerpatiënten in Nederland: wat zijn de mogelijkheden?	140
7.2.1	Herstel & Balans en Verder in Balans	140
7.2.2	Sport en Spel Module	141
7.2.3	Buitenlandse programma's	141
8	Lichamelijke activiteit en chronische ziekten	143
8.1	Coronaire hartziekten	143
8.2	Beroerte	144
8.3	Diabetes mellitus	145
8.4	Lage rugpijn, artrose, osteoporose	145
8.5	Dementie	146
8.6	Depressie	146
8.7	Kwaliteit van leven	147
8.8	Risicofactoren	147
8.8.1	Obesitas	147
8.8.2	Hoge bloeddruk	147
8.8.3	HDL-cholesterol	148
8.8.4	Bloedstolling en oplossing van stollingen	148
8.9	Conclusies	149
9	Recente gegevens over lichamelijke activiteit in Nederland	151
9.1	Lichamelijke activiteit is moeilijk te meten	151
9.2	Lichamelijke activiteit en energiegebruik	152
9.3	Totstandkomen van de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen	153
9.3.1	Gezondheid en fitheid	153
9.3.2	Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen voor jeugdigen (jonger dan 18 jaar)	154
9.3.3	Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen voor volwassenen (18 tot 55 jaar)	154
9.3.4	Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen voor 55-plussers	154
9.3.5	Algemene adviezen voor alle leeftijden	155
9.4	Hoe lichamelijk actief zijn Nederlanders?	155
9.5	Kritiek op de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen	158
9.6	Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen in relatie tot kanker en overgewicht	158
9.6.1	Kanker	158
9.6.2	Overgewicht en obesitas	159
10	De toekomst van onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker	161
10.1	Observationeel onderzoek	161
10.2	Interventie onderzoek	162
10.3	Intermediaire eindpunten	163
10.4	De toekomst van onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker	164

11	Discussie en conclusies	169
11.1	Discussie	169
11.1.1	Observationeel onderzoek	169
11.1.2	Methodologische aspecten	170
11.1.3	Zwakke verbanden	171
11.2	Conclusies	172
12	Aanbevelingen	177
	Geraadpleegde literatuur	179
	Afkortingen	196
	Tekstboxen	197
	Bijlagen	
A	Informatie over de SCK en haar werkgroepen	199
B	Uitgebreide werkwijze systematische literatuurstudie	203
C	Borstkanker: karakteristieken en resultaten van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken	210
D	Darmkanker: karakteristieken en resultaten van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken	220
E	Formulier systematische literatuurstudie: cohortstudies borstkanker	233
F	Formulier systematische literatuurstudie: patiënt-controleonderzoeken borstkanker	239
G	Formulier systematische literatuurstudie: cohortstudies darmkanker	245
H	Formulier systematische literatuurstudie: patiënt-controleonderzoeken darmkanker	251
I	Scoreformulier ter beoordeling van methodologische kwaliteit	256
	Dankwoord	

Voorwoord

De afgelopen decennia is steeds duidelijker geworden dat leefgewoonten een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker. Factoren als roken, alcoholgebruik, overgewicht, bepaalde voedingsfactoren, beroep en zonnen zijn van invloed bij naar schatting 50 tot 80% van alle nieuwe gevallen van kanker. Sinds kort is duidelijk dat gebrek aan lichaamsbeweging ook in dit rijtje thuishoort. In eerdere rapporten heeft de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding al de wetenschappelijke stand van zaken op een rij gezet ten aanzien van de rol van voeding en van overmatige blootstelling aan ultraviolette straling bij het ontstaan van kanker. In het nu voorliggende rapport worden alle wetenschappelijke gegevens over het verband tussen (gebrek aan) lichaamsbeweging en het risico op kanker op een rij gezet.

De eerste onderzoeken naar lichamelijke activiteit in relatie tot verlaging van het risico op kanker dateren van de jaren tachtig van de vorige eeuw. Sindsdien is veel epidemiologisch onderzoek verricht, niet altijd met eenduidige resultaten. De grote kracht van epidemiologisch onderzoek is dat het bij de mens wordt uitgevoerd. Echter, de veelal niet-experimentele opzet brengt ook beperkingen met zich mee. Zo is de waarde van een onderzoek onder meer afhankelijk van hoe goed lichaamsbeweging wordt gemeten, het liefst levenslang! Daarnaast speelt mee in hoeverre mensen bereid zijn aan het onderzoek mee te werken en hoe goed rekening is gehouden met andere risicofactoren voor kanker. Daarom is het resultaat van één enkel onderzoek van weinig betekenis. De grote waarde van epidemiologisch onderzoek komt pas tot uiting als de resultaten van alle uitgevoerde onderzoeken tezamen worden beschouwd. In het voorliggende rapport is dat zorgvuldig gedaan, met als conclusie dat voldoende lichaamsbeweging bijdraagt aan verlaging van het risico op borstkanker, en mogelijk ook darm- en baarmoederkanker. Dat is een belangrijke boodschap voor de kankerpreventie.

Terwijl onze voorouders veelal “in het zweet des aanschijns” hun brood moesten verdienen, leven we thans in een wereld waarin veel werkzaamheden zijn gemechaniseerd en geautomatiseerd. Als gevolg daarvan moet een steeds groter deel van de bevolking moeite doen om aan voldoende lichaamsbeweging te komen. Slechts de helft van de bevolking levert dagelijks een half uur of meer matig intensieve inspanning en voldoet daarmee aan de zogeheten Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. Die norm is in 2000 opgesteld omdat lichaamsbeweging ook de kans verkleint op hart- en vaatziekten, diabetes type 2 en overgewicht. Er zijn dus meerdere redenen om in beweging te komen!

We hopen dat dit rapport daar en bijdrage aan zal leveren en dat het een naslagwerk wordt voor beleidsmakers, kankeronderzoekers, huisartsen, specialisten, patiëntenorganisaties en overige belangstellenden.



Prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen
Voorzitter van de SCK-werkgroep 'Bewegen & Kanker'

Historie en samenstelling werkgroep

De werkgroep 'Bewegen & Kanker' is in oktober 2001 ingesteld door de Signaleringscommissie Kanker (SCK) van KWF Kankerbestrijding. Nadere informatie over de SCK en de andere SCK-werkgroepen vindt u in bijlage A. De SCK-werkgroep 'Bewegen & Kanker' is opgericht naar aanleiding van een adviesvraag van de afdeling Voorlichting & Begeleiding van KWF Kankerbestrijding ter verdere wetenschappelijke onderbouwing van de voorlichting over lichamelijke activiteit en het risico op kanker. In eerste instantie heeft TNO Voeding in opdracht van KWF Kankerbestrijding de wetenschappelijke stand van zaken over lichamelijke activiteit en risico op kanker samengevat. Dr. ir. L.E. Voorrips en dr. ir. R.A. Bausch-Goldbohm zijn de auteurs van het TNO-rapport dat bestemd is voor intern gebruik van KWF Kankerbestrijding. De werkgroep heeft gefungeerd als leescommissie in de finale fase van het schrijven van het TNO-rapport. Het TNO-rapport was in februari 2003 gereed en verleende een goede wetenschappelijke basis voor de voorlichting over bewegen en kanker van KWF Kankerbestrijding. Op een groot aantal punten was echter behoefte aan uitbreiding en verdieping. Dit heeft geresulteerd in het nu voorliggende Signaleringsrapport dat is samengesteld uit bijdragen van de werkgroepleden. Twee onderzoekers, dr. S.G. Elias (aanstelling van 15 september 2003 tot 1 april 2004) en dr. E.M. Monnikhof (aanstelling van 1 oktober 2003 tot 16 juli 2004), hebben voor borstkanker en darmkanker een systematisch overzicht van de literatuur gemaakt. Dr. ir. D.W. Voskuil (aanstelling van 1 december 2004 tot 1 mei 2005) heeft de literatuur over baarmoederkanker en de overige tumoren op een rij gezet. De werkgroep heeft in zijn geheel gefungeerd als initiator en leescommissie.

De werkgroep was als volgt samengesteld

Prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen	Epidemioloog, voorzitter, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
Dr. J.C. Alers	Beleidsmedewerker, secretaris (tot oktober 2003), KWF Kankerbestrijding, Amsterdam
Dr. F.A. Vlems	Beleidsmedewerker, secretaris (vanaf oktober 2003), KWF Kankerbestrijding, Amsterdam
Dr. ir. R.A. Bausch-Goldbohm	Epidemioloog, TNO voeding, Zeist (tot april 2003)
Dr. M. Hopman-Rock	Epidemioloog, psycholoog en bioloog, TNO Kwaliteit van Leven, Leiden en Onderzoekscentrum Body@Work Bewegen, TNO-VUMc, Amsterdam (vanaf oktober 2003)
Dr. S.G. Elias	Epidemioloog, Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. H.C.G. Kemper	Inspanningsfysioloog, epidemioloog en bewegingswetenschapper, Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, VU Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. E.M. Monninkhof	Epidemioloog, Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Dr. A.J. Schuit	Epidemioloog, Centum Volksgezondheid Toekomstverkenning, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
Dr. Ir. D.W. Voskuil	Epidemioloog, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
Drs. M.K. van Dalen	Beleidsondersteunend medewerker (vanaf mei 2005), KWF Kankerbestrijding, Amsterdam

Externe inhoudsdeskundigen

Dr. I. van der Tweel	Biostatisticus, Centrum voor Biostatistiek, Universiteit Utrecht
----------------------	---

Samenvatting voor de leek

Al zo'n 25 eeuwen geleden onderkende Hippocrates, de vader van de moderne geneeskunde, het belang van lichaamsbeweging. "Voeding alleen is niet voldoende voor een goede gezondheid. Ook lichaamsbeweging en kennis over effecten daarvan is noodzakelijk. Indien er een gebrek is aan lichaamsbeweging, zal het lichaam ziek worden", zo valt er in een van zijn geschriften te lezen. Een tekort aan lichaamsbeweging was in de tijd van Hippocrates echter een uitzonderlijk iets. De meeste mensen moesten zich dagelijks stevig inspannen om in hun levensonderhoud te voorzien. Anno 2005 ligt dat anders: de gemiddelde (westerse) burger moet moeite doen om aan zijn of haar dagelijkse portie lichaamsbeweging te komen. Onderzoek wijst uit dat meer dan de helft van de Nederlanders voldoet niet aan de zogeheten Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen – dagelijks een half uur matig intensieve inspanning. Met alle gevolgen van dien, zoals Hippocrates al aangaf. Overgewicht, hart- en vaatziekten en diabetes type 2 nemen in de huidige samenleving epidemische vormen aan. Sinds een kleine kwart eeuw wordt vermoed dat ook het risico om kanker te krijgen toeneemt bij een gebrek aan voldoende lichaamsbeweging. De afgelopen vijftien jaar is er een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijk onderzoek verricht naar de mogelijke relatie tussen bewegen en kanker. In dit rapport zet de werkgroep Bewegen & Kanker van de Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding alle beschikbare wetenschappelijke gegevens over het verband tussen lichaamsbeweging en kanker op een rij.

De beschikbare wetenschappelijke gegevens over dit onderwerp, de basis voor dit rapport, komen bijna zonder uitzondering voort uit epidemiologische studies. Het vakgebied van de kankerepidemiologie houdt zich met name bezig met het zoeken naar risicofactoren voor de diverse vormen van kanker. In epidemiologisch onderzoek wordt het doen en laten (bijvoorbeeld de eetgewoonten of de hoeveelheid lichaamsbeweging) van een grote groep mensen in kaart gebracht en wordt vervolgens gekeken of bepaalde gedragingen gepaard gaan met het ontwikkelen van bepaalde aandoeningen in de loop van de tijd (cohortstudies). In een andere vorm van epidemiologisch onderzoek wordt met terugwerkende kracht de leefstijl van een groep mensen met een bepaalde aandoening vergeleken met de manier van leven van mensen die deze aandoening niet hebben (patiënt-controlestudies). Beide vormen van onderzoek kunnen aanwijzingen geven over mogelijke verbanden tussen een bepaalde leefstijl en het optreden van een aandoening.

Minder kans op kanker

Op grond van alle beschikbare informatie komt de werkgroep tot de conclusie dat er inmiddels voldoende wetenschappelijk bewijs bestaat om te kunnen zeggen dat voldoende lichaamsbeweging bijdraagt aan het verlagen van het risico op borstkanker. Mogelijk draagt voldoende lichaamsbeweging bovendien bij aan de verlaging van het risico op darmkanker en baarmoederkanker. Wat betreft borstkanker blijkt zowel uit cohortstudies als uit patiënt-controlestudies dat vrouwen die voldoende lichamelijke actief zijn 20 tot 40 procent minder kans hebben op borstkanker dan hun seksegenoten die niet of nauwelijks in beweging komen. Daarbij geldt dat elk uur per week extra bewegen het risico op borstkanker vermindert met 3 tot 8 procent, als

dit tenminste over een langere periode wordt volgehouden. Er is vooralsnog geen reden om aan te nemen dat lichaamsbeweging in een bepaalde periode van het leven hierbij meer of minder effect heeft. Ook op latere leeftijd lichamelijk actief worden kan dus helpen om het risico op borstkanker te verlagen.

Zowel bij mannen als bij vrouwen kan lichaamsbeweging het risico op darmkanker mogelijk verlagen. De aanwijzingen hiervoor komen met name uit patiënt-controle-onderzoeken, ze moeten nog bevestigd worden door goed opgezet cohortonderzoek. Ook resultaten van dierexperimenten leveren aanwijzingen voor een risicoverlagend effect van lichaamsbeweging op borst- en darmkanker.

Voor baarmoederkanker is het aantal onderzoeken naar de relatie met beweging nog beperkt. De studies die er zijn, wijzen er vooralsnog op dat ook bij deze vorm van kanker voldoende lichaamsbeweging samenhangt met een lager risico op de ziekte. De werkgroep vond voor prostaat- en longkanker geen verband met de hoeveelheid lichaamsbeweging. Over het effect van lichaamsbeweging op andere vormen van kanker kan nog geen uitspraak worden gedaan omdat hiernaar nog te weinig studies zijn gedaan.

Voldoende lichaamsbeweging lijkt ook positief uit te pakken voor (ex-)kankerpatiënten. (Ex-)kankerpatiënten die zorgen voor voldoende lichaamsbeweging, bijvoorbeeld door deel te nemen aan speciaal voor hen ontworpen bewegingsprogramma's, voelen zich minder moe. Ook de algehele kwaliteit van hun leven verbetert erdoor. Tenslotte zijn er enkele aanwijzingen dat voldoende lichaamsbeweging mogelijk bijdraagt aan een betere genezing of een geringere kans op terugkeer van de tumor. De kennis hierover is op dit moment echter nog te mager om harde uitspraken te doen.

Openstaande vragen

Ondanks de aanzienlijke hoeveelheid onderzoek die reeds is gedaan, zijn er nog tal van openstaande vragen ten aanzien van het onderwerp bewegen en kanker. Om te beginnen is onbekend wat 'voldoende bewegen' precies inhoudt. Hoe vaak per week, hoe lang per keer en hoe intensief? En in welke periode van het leven bij voorkeur? Hierover valt nog geen wetenschappelijk onderbouwde uitspraak te doen.

Vooralsnog verwijst KWF Kankerbestrijding daarom naar de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. Deze norm, opgesteld om de lichamelijke fitheid van mensen te verbeteren en het ontstaan van hart- en vaatziekten tegen te gaan, stelt dat een volwassen persoon zich dagelijks in totaal minimaal een half uur matig intensief lichamelijk dient in te spannen. Bijvoorbeeld door te fietsen, te wandelen, te sporten, maar ook tuinieren of trap lopen tellen mee.

Epidemiologisch onderzoek, het soort van onderzoek waarop de conclusies in dit rapport gebaseerd zijn, is wel geschikt is om een verband aan te tonen tussen voldoende lichaamsbeweging en een verminderd risico op kanker. Echter, aan de hand van dergelijk onderzoek kan geen uitspraak gedaan worden over oorzaak en gevolg. Met andere woorden, dit type onderzoek kan niet bewijzen dat voldoende lichamelijke inspanning daadwerkelijk leidt tot minder kanker. Dit kan alleen op grond van zogeheten experimenteel onderzoek; onderzoek waarbij bijvoorbeeld de helft van een groep mensen (door loting bepaald) wekelijks intensief sport en de

andere helft niet. Jaren later wordt vervolgens gekeken of het aantal mensen dat kanker krijgt verschilt tussen beide groepen. Gezien de langzame manier waarop kanker ontstaat is dergelijk onderzoek in de praktijk bij mensen bijna niet uit te voeren. Om dit probleem te overbruggen zou in toekomstige studies gebruik gemaakt kunnen worden van 'vroeg' eindpunten. Dat zijn bijvoorbeeld voorstadia van kanker in de darm of eiwitten die het ontstaan van kanker in een vroeg stadium verraden en die in lichaamsvloeistoffen of weefsels meetbaar zijn.

Openstaande vragen, tenslotte, zijn er ook nog ten aanzien van de manier waarop voldoende lichaamsbeweging het risico op kanker kan verlagen. Zowel studies bij mensen als onderzoek bij dieren hebben inmiddels al enkele aanwijzingen opgeleverd over de biologische mechanismen die hierbij van belang zijn. Zo blijkt onder invloed van lichamelijke inspanning de aanmaak van sommige hormonen, met name geslachtshormonen, te veranderen. Van enkele geslachtshormonen is bekend dat zij de groeisnelheid van tumorcellen kunnen beïnvloeden. Daarnaast is lichamelijke inspanning van invloed op de aanmaak van insuline, op de gevoeligheid van het lichaam voor dit hormoon en op het zogeheten insuline-achtige groeifactor systeem. Zowel insuline als dit insuline-achtige groeifactor systeem spelen een rol bij de groei van tumoren. Het effect van lichaamsbeweging op het risico op kanker is onafhankelijk van het effect van overgewicht op het risico op kanker. Wel kan een tekort aan lichaamsbeweging leiden tot overgewicht. Overgewicht op zich verhoogt dan weer het risico op een aantal vormen van kanker, zoals borst-, darm-, baarmoeder-, slokdarm- en nierkanker.

Meer bewegen

Voldoende bewegen lijkt dus een uitstekend "medicijn" om het risico op sommige vormen van kanker te verkleinen. En bij (ex-)kankerpatiënten kan voldoende bewegen bijdragen aan het verbeteren van het lichamenlijk en psychisch welzijn. Neem daarbij het feit dat dit "medicijn" goedkoop is en op ieder gewenst moment kan worden "toegediend", dan ligt de belangrijkste aanbeveling van de werkgroep voor de hand: 'Voldoende bewegen!'. Of eigenlijk, gezien het feit dat ongeveer de helft van de Nederlanders de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen niet haalt, 'Meer bewegen!': wandelen, sporten, tuinieren, klussen, fietsen naar het werk, vaker de trap nemen in plaats van de lift, een wandeling maken tijdens de lunchpauze, zodat wel wordt voldaan aan de norm. En dat liefst levenslang, aangezien er geen aanwijzingen zijn dat bewegen in een bepaalde periode van het leven meer of minder effect heeft op het risico om kanker te krijgen.

Meer bewegen helpt ook bij het voorkómen van overgewicht. Dat is van belang omdat overgewicht leidt tot een verhoogd risico op een aantal vormen van kanker. Afvallen is moeilijker dan een gezond gewicht handhaven, en bovendien is niet duidelijk wat het effect is van afvallen op het risico om kanker te krijgen. Daarom is het vooral belangrijk om het ontstaan van overgewicht te voorkómen. Het prettige van deze aanbevelingen is dat zij naadloos aansluiten bij de adviezen om het risico op het ontstaan van hart- en vaatziekten en diabetes type 2 te verkleinen.

Om de adviezen over beweging in de toekomst meer specifiek te kunnen maken, adviseert de werkgroep wetenschappelijk onderzoek te doen naar de optimale duur en intensiteit van bewegen en naar het effect van bewegen in de verschillende levensfasen op het ontstaan van kanker. Ook nieuwe kennis uit wetenschappelijk

onderzoek naar de biologische mechanismen waarmee lichaamsbeweging het risico op kanker kan verlagen kan in de toekomst bijdragen aan meer specifieke adviezen aan de bevolking.



Samenvatting

Bij veel mensen is bekend dat lichaamsbeweging in het algemeen goed is voor lijf en leden. Lichamelijke activiteit wordt door de bevolking met name in verband gebracht met hart- en vaatziekten. Deze aandacht is terecht, want vele onderzoeken hebben inmiddels overtuigend aangetoond dat lichamelijke activiteit het risico op deze ziekten verlaagt. Het grote publiek is er minder van op de hoogte dat lichaamsbeweging mogelijk ook het risico op kanker kan verlagen. Het risico op kanker wordt niet door een enkele factor bepaald, maar hangt samen met een combinatie van persoonskenmerken en gedragingen, zoals leeftijd, geslacht, erfelijke aanleg, rookgedrag, voedingsgewoonten en lichaamsgewicht.

Epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen lichamelijke activiteit en het risico op kanker heeft de laatste tien jaar een enorme vlucht genomen, nadat de eerste studies een verlaagd risico rapporteerden. Een nadeel van de epidemiologie is dat in dit vakgebied veelal niet-experimentele methoden gebruikt worden, die beperkingen met zich mee brengen. Hiermee moet rekening gehouden worden bij de interpretatie van de resultaten. Daarnaast is de vergelijkbaarheid van de studies vaak moeilijk doordat de studies in opzet verschillen.

Voor een goede onderbouwing van voorlichting aan de bevolking en voor sturing van eventueel verder onderzoek zijn goed gefundeerde conclusies over een eventueel verband tussen lichaamsbeweging en het risico op verschillende vormen van kanker van groot belang. Dit rapport presenteert de wetenschappelijke stand van zaken voor het verband tussen (een gebrek aan) lichaamsbeweging en het risico op kanker. Met name naar het verband met borst- en darmkanker is veel epidemiologisch onderzoek gedaan, de resultaten hiervan worden uitgebreid besproken. Daarnaast komen de resultaten van epidemiologisch onderzoek naar lichaamsbeweging en enkele andere vormen van kanker aan de orde.

Borstkanker

Om inzicht te krijgen in de rol die lichamelijke activiteit speelt bij het optreden van borstkanker is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Hierbij is zowel gekeken naar totale lichamelijke activiteit als naar lichamelijke activiteit in de vrije tijd. Het maakt voor de invloed op het risico op kanker niet uit of iemand lichamenlijk actief is in de vrije tijd óf tijdens het werk. Het belangrijkste is de totale lichamelijke activiteit. Echter, het onderzoek dat tot nu toe is uitgevoerd maakt vaak onderscheid tussen activiteit in het kader van beroep en vrije tijd om lichamelijke activiteit beter meetbaar te maken. Helaas zijn in de gepubliceerde studies vrijwel altijd verschillende vragenlijsten gebruikt om lichamelijke activiteit te meten.

Door het gebrek aan standaardisatie in methoden is het niet zinvol om één gemiddeld effect van lichaamsbeweging te berekenen voor alle studies tezamen.

In totaal zijn er 17 cohort- en 28 patiënt-controleonderzoeken geselecteerd voor het literatuuronderzoek. Het blijkt dat de bevindingen van epidemiologisch onderzoek naar lichamelijke activiteit in relatie tot het optreden van borstkanker nogal uiteen lopen. Variatie in methodologische kwaliteit zou mogelijk een deel van deze verschillen in uitkomsten kunnen verklaren. In dit literatuuroverzicht is daarom de methodologische kwaliteit van de studies betrokken bij de samenvatting en interpretatie van de resultaten van de verschillende studies. Er is een scoringsstelsel opgezet om de kwaliteit van de onderzoeken getalsmatig vast te stellen. Met behulp daarvan kunnen de betere studies zwaarder gewogen worden in de conclusies. De criteria gehanteerd in dit scoringsstelsel zijn ingedeeld op basis van drie belangrijke bronnen van vertekening in dit soort onderzoek, namelijk vertekening door selectie, misclassificatie en confounding. Vervolgens zijn er conclusies getrokken over de sterkte van de bewijslast voor de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker. Hierbij is rekening gehouden met het aantal studies dat een verband vindt, de methodologische kwaliteit van deze studies en de eenduidigheid van de resultaten.

Cohortstudies en patiënt-controleonderzoeken verschillen in het tijdstip waarop de blootstelling (in dit geval lichamelijke activiteit) wordt gemeten. Bij een cohortstudie gebeurt dit bij aanvang van de studie, bij mensen die de te bestuderen ziekte niet hebben. In de loop van de tijd wordt nagegaan welke mensen de ziekte wel krijgen en welke mensen niet. In een patiënt-controleonderzoek wordt eerst een selectie gemaakt van mensen die ziek zijn en mensen die dat niet zijn, en daarna wordt bij beide groepen gevraagd naar lichamelijke activiteit.

In het literatuuronderzoek zijn de onderzoeksresultaten apart samengevat voor cohortstudies en patiënt-controleonderzoeken. Er wordt ook onderscheid gemaakt tussen bevindingen voor alle vrouwen tezamen en opgesplitst naar menopauzale status. Hoewel duidelijk is dat de bevindingen van de diverse studies niet altijd overeenkomen, kan wel een patroon worden onderscheiden. Op grond van analyse van alle epidemiologische onderzoeken tezamen kan geconcludeerd worden dat lichamelijke activiteit door het leven heen het risico op borstkanker kan verlagen. De bewijslast voor een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit op het optreden van borstkanker ná de menopauze is sterker dan voor borstkanker vóór de menopauze. De risicoverlaging ligt in de orde van grootte van 20 tot 40% als vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn vergeleken worden met vrouwen die dat niet zijn. Op basis van de patiënt-controleonderzoeken zijn er aanwijzingen dat elk extra uur lichaamsbeweging per week het risico op het krijgen van borstkanker met 3 tot 8% zou kunnen verlagen als dit over een langere periode wordt volgehouden. De beschikbare gegevens van de cohortstudies stelden ons niet in staat om een gezamenlijke schatting te berekenen van de verandering van het risico afhankelijk van het aantal uren lichaamsbeweging per week. Echter, in de helft van de cohortstudies die een verlaagd risico op het optreden van borstkanker vonden, zijn ook aanwijzingen gevonden voor een dosis-effect relatie. Van lichamelijke activiteit op volwassen leeftijd zijn ook gunstige effecten te verwachten ongeacht de mate van lichamelijke

activiteit voor het twintigste levensjaar. De relatie tussen borstkanker en lichaamsbeweging lijkt niet te kunnen worden verklaard door andere factoren, zoals overgewicht. Het effect van lichamelijke activiteit op het risico op borstkanker is hetzelfde voor vrouwen met én zonder overgewicht.

Darmkanker

Om inzicht te krijgen in de rol die lichamelijke activiteit speelt bij het optreden van darmkanker hebben we eenzelfde systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd als hierboven beschreven is voor borstkanker. De onderzoeksresultaten zijn apart samengevat voor cohortstudies en patiënt-controleonderzoeken. Er wordt ook onderscheid gemaakt tussen bevindingen voor mannen en vrouwen.

In totaal zijn er 17 cohort- en 28 patiënt-controleonderzoeken geselecteerd voor het literatuuronderzoek. Het blijkt dat een duidelijk verschil bestaat tussen de resultaten van de cohort-studies en de patiënt-controleonderzoeken. Terwijl er voor patiënt-controleonderzoeken een vrij sterke bewijslast is voor een lager risico op darmkanker bij meer lichaamsbeweging, waren er geen duidelijke aanwijzingen voor zo'n verband in de cohortstudies. Cohortstudies hebben in het algemeen minder methodologische beperkingen dan patiënt-controleonderzoeken. Zo is het mogelijk dat het positieve verband in de patiënt-controleonderzoeken verklaard kan worden door selectie in de onderzoeksgroepen. De resultaten van cohortstudies kunnen echter vertekend zijn doordat de mate van lichamelijke activiteit minder nauwkeurig is vastgesteld, waardoor het effect wordt onderschat. Dit alles afwegende, concludeert de werkgroep op basis van alle epidemiologische onderzoeken tezamen dat er aanwijzingen zijn dat lichamelijke activiteit het risico op darmkanker bij zowel mannen als vrouwen kan verlagen, maar dat de bewijslast hiervoor nog onvoldoende is. Voordat lichaamsbeweging grootschalig wordt aanbevolen als middel om het darmkankerrisico te verlagen zal het risicoverlagende effect dat gevonden is in patiënt-controleonderzoek van goede kwaliteit, bevestigd moeten worden door goed opgezet cohortonderzoek. Dit onderzoek zal zich bij voorkeur moeten richten op de relatie tussen totale lichamelijke activiteit en het ontstaan van darmkanker bij mannen én vrouwen.

Andere vormen van kanker

Vooralsnog heeft epidemiologisch onderzoek onvoldoende bewijs geleverd voor een verband tussen lichaamsbeweging en een risicoverlaging voor prostaat- en longkanker. Voor eierstok-, alvleesklier-, niercel- en zaadbalkanker kan gezien het geringe aantal studies en de niet-eenduidige resultaten geen voorlopige conclusie getrokken worden. Daarentegen zijn er voor baarmoederkanker wel duidelijke aanwijzingen voor een beschermend effect. Hoewel het aantal onderzoeken nog beperkt is, wijzen de resultaten tot nu toe eenduidig in de richting van een verlaagd risico bij vrouwen die meer lichamelijke actief zijn.

Werkingsmechanisme van lichaamsbeweging

Uit het voorgaande overzicht blijkt dat mensen die meer lichamelijke actief zijn een lager risico hebben op borstkanker en mogelijk ook op darm- en baarmoederkanker. Een belangrijke vraag met betrekking tot de gevonden verbanden is of er ook daadwerkelijk sprake is van oorzakelijkheid. Een aannemelijk biologisch werkingsmechanisme zou de oorzakelijkheid van een verband ondersteunen.

Dierexperimenteel onderzoek lijkt geschikt om een oorzakelijk verband aan te tonen en zou tevens aanknopingspunten kunnen geven voor het werkingsmechanisme. De resultaten van de dierexperimenten geven wel aanwijzingen voor een risicoverlaging op borst- en darmkanker door lichamelijke activiteit, maar zijn niet geheel eenduidig mogelijk door verschillen in gebruikte tumormodellen en bewegingsprotocollen. Vooralsnog leveren deze studies geen overtuigend bewijs.

Uit onderzoek bij zowel proefdieren als mensen zijn echter wel duidelijke aanwijzingen gevonden voor een werkingsmechanisme. In de eerste plaats heeft lichaamsbeweging invloed op de stofwisseling van geslachtshormonen. De geslachtshormonen zijn essentieel voor de groei, ontwikkeling en werking van vele weefsels en kunnen ook de groei van tumorcellen stimuleren. Zo spelen oestrogeenspiegels een belangrijke rol bij het ontstaan van borstkanker. Ook bij andere vormen van kanker, waaronder baarmoederkanker, spelen de geslachtshormonen een rol. Onder andere is aangetoond dat meisjes die zeer intensief sporten vaker een late menarche en/of onregelmatige menstruele cycli hebben. Daarmee hebben zij een kortere blootstelling aan oestrogenen dan meisjes die niet zo frequent en intensief sporten. Tevens is in experimenteel onderzoek bij vrouwen na de menopauze gevonden dat lichaamsbeweging de concentratie van verschillende geslachtshormonen in het bloed kan verlagen. De invloed op geslachtshormoonspiegels zou het beschermende effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van borstkanker deels kunnen verklaren.

Daarnaast is één van de belangrijkste metabole effecten van lichamelijke activiteit de invloed op de insulinehuishouding in het lichaam. De belangrijkste taak van insuline in het lichaam is het reguleren van de opname, aanmaak en het gebruik van glucose voor de energiehuishouding. Zowel een gebrek aan lichaamsbeweging als overgewicht dragen in belangrijke mate bij aan het ontstaan van insulineresistentie waarbij glucose en insuline gehalten in het bloed verhoogd zijn. Dit is het geval bij diabetes mellitus type 2. Hoge insulinespiegels kunnen het ontstaan van kanker op een directe en indirecte manier bevorderen. Uit interventiestudies bij mensen is gebleken dat lichaamsbeweging bijdraagt aan verbetering van de insulinegevoeligheid, zowel op de korte als lange termijn, en daarmee aan verlaging van de insulinespiegels.

Insulineachtige groeifactoren (IGF) kunnen eveneens het ontstaan van kanker beïnvloeden. IGF zijn belangrijke stimulators van normale groei in het lichaam, maar bevorderen ook de groei van kankercellen. Personen met relatief hoge IGF-I-spiegels in het bloed hebben minimaal een twee keer zo hoog risico op het ontwikkelen van prostaatkanker, darmkanker en borstkanker vóór de menopauze. Lichaamsbeweging kan op allerlei manieren verschillende aspecten van het IGF-systeem beïnvloeden. Wat de netto invloed van de combinatie van mogelijke effecten op het ontstaan van kanker is, is echter nog onduidelijk.

Vooralsnog is de conclusie dat de effecten van lichaamsbeweging op geslachtshormonen, insuline en groeifactoren in ieder geval deels de risicoverlaging op sommige vormen van kanker verklaren. Gezien de grote mate van samenhang tussen de mogelijke mechanismen is het aannemelijk dat het biologische werkingsmechanisme complex is.

Overgewicht

Een gebrek aan lichaamsbeweging kan, indien dit niet samen gaat met een lage energie-inname met de voeding, leiden tot gewichtstoename en uiteindelijk overgewicht. In 2004 had 36% van de Nederlanders matig overgewicht (BMI \geq 25) en 12% ernstig overgewicht (BMI \geq 30). Gezien de sterke toename van overgewicht bij volwassenen en kinderen zal overgewicht een steeds belangrijker gezondheidsprobleem worden. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat mensen met overgewicht een aanzienlijk hoger risico hebben op het krijgen van borst-, darm-, baarmoeder-, slokdarm- en nierkanker. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar het effect van afvallen op het risico op kanker. Daarom is preventie van overgewicht van groot belang bij zowel mannen als vrouwen, én in alle leeftijdsgroepen. Een optimaal lichaamsgewicht is het beste te bereiken en/of te behouden door een combinatie van beperkte energie-inname (energie uit voeding) en voldoende energiegebruik (lichaamsbeweging).

Lichamelijke activiteit voor kankerpatiënten

Naast de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op het ontstaan van kanker is ook het effect van lichaamsbeweging voor (ex-)kankerpatiënten onderwerp van onderzoek. Daarbij kan men denken aan eventuele effecten op het welzijn van kankerpatiënten maar ook aan eventuele (directe) effecten op de tumorgroei. Aan de hand van de literatuur kan voorzichtig geconcludeerd worden dat lichaamsbeweging een positief effect heeft op het lichamelijk functioneren van kankerpatiënten tijdens en na de behandeling. Er is echter nog meer en beter onderzoek noodzakelijk. Tevens lijken bewegingsprogramma's een positief effect te hebben bij vermoeidheidsklachten van kankerpatiënten. Daarnaast is er bewijs dat lichaamsbeweging een klinisch relevant positief effect heeft op de kwaliteit van leven. Hierbij gaat het om zowel de lichamelijke, de psychische als de sociale gezondheid. Over de effecten van lichaamsbeweging op prognose en tumorgroei is nog weinig bekend. Een recent onderzoek laat zien dat er aanwijzingen zijn dat lichamelijke activiteit na de diagnose borstkanker het risico om te overlijden verlaagt. Meer onderzoek hiernaar is noodzakelijk alvorens hierover conclusies kunnen worden getrokken. Daarnaast is er een overzichtartikel verschenen waarin wordt geconcludeerd dat lichaamsbeweging wellicht het risico op nieuwe vormen van kanker bij (ex-)patiënten kan verlagen.

Het er op lijkt dat (ex-)kankerpatiënten veilig lichamelijk actief kunnen zijn en kunnen sporten. Slechts enkele contra-indicaties vormen hierop een uitzondering. Speciaal voor (ex-)kankerpatiënten zijn er de afgelopen jaren beweeg- en revalidatieprogramma's opgezet. Dit zijn onder andere Herstel & Balans, het aansluitende Verder in Balans en de Sport en Spel Module. 'Herstel & Balans' is speciaal bedoeld voor volwassen ex-kankerpatiënten die de medische behandeling hebben afgerond en klachten hebben die hen belemmeren in hun dagelijks functioneren. 'Verder in Balans' is bedoeld om deelnemers aan Herstel & Balans de gelegenheid te geven om sportief in groepsverband lichamelijk actief te blijven. De 'Sport en Spel Module' is gericht op individuele beweging, voorlichting, psycho-educatie en groepsgewijze psychomotore training.

Chronische ziekten

Een actieve leefstijl verlaagt ook het risico op het krijgen van of het overlijden aan een aantal andere ziekten. Zo is de kans om vroegtijdig te overlijden voor inactieve

mensen ongeveer 30 tot 40% groter dan voor actieve mensen. Het positieve effect van lichamelijke activiteit is het duidelijkst met betrekking tot coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2. Ook is er een gunstig effect op risicofactoren voor deze ziekten. Minder hard is de bewijslast voor klachten en aandoeningen van het bewegingsapparaat en voor de psychische aandoeningen zoals dementie en depressie. Tenslotte zijn er aanwijzingen voor een relatie met kwaliteit van leven, hoewel oorzaak en gevolg hier soms niet duidelijk zijn te onderscheiden.

Lichamelijke activiteit in Nederland

Een antwoord op de vraag hoeveel, hoe vaak, hoe lang en hoe intensief men aan lichaamsbeweging moet doen voor een gezonde ontwikkeling van jong tot oud is van groot belang. De Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen (NNGB) is gebaseerd op internationaal geaccepteerde wetenschappelijke inzichten en op resultaten van consensus bijeenkomsten onder experts in Nederland. De NNGB is voornamelijk gericht op verbetering en handhaving van de lichamelijke fitheid en op risico vermindering van hart- en vaatziekten.

Volgens de NNGB dienen volwassenen dagelijks een half uur matig intensief lichamenlijk actief te zijn. Ondanks de aandacht voor bewegen vanuit diverse instanties en de kennis over de gunstige gezondheidseffecten, is tussen de 30 en 55% van de Nederlandse bevolking te weinig lichamenlijk actief. Ook is er, sinds lichamenlijke activiteit voor het eerst werd gemeten in Nederland, nauwelijks sprake van een duidelijk stijgende trend in het percentage Nederlanders dat voldoende beweegt. De Nederlandse jeugd laat in de tienerperiode een duidelijke daling zien, bij zowel jongens als meisjes. Om lichaamsbeweging te stimuleren is een tweesporenbeleid nodig waarbij gezonde beweging zowel op het werk als in de vrije tijd wordt gestimuleerd.

Toekomstig onderzoek

Hoewel duidelijk is dat lichaamsbeweging samenhangt met een verlaagd risico op borstkanker, en mogelijk ook darm- en baarmoederkanker, zijn de adviezen volgens de NNGB nu nog vrij algemeen van aard. Verder onderzoek zal in de toekomst meer aanknopingspunten moeten opleveren voor het specifieker maken van deze adviezen. Met name de gewenste duur, frequentie en intensiteit van de lichamenlijke activiteit moeten worden vastgesteld, en ook de levensfasen waarin deze adviezen gelden, zouden nader omschreven moeten worden. Tevens is nog niet voldoende duidelijk welke mechanismen aan de beschermende werking van lichamenlijke activiteit ten grondslag liggen.

Ondanks de nadelen van observationeel epidemiologisch onderzoek, kan dit type onderzoek zeker nog een belangrijke bijdrage leveren aan het oplossen van een aantal vragen rondom lichamenlijke activiteit en kankerrisico. Echter, om de waargenomen samenhang tussen lichamenlijke activiteit en een verlaging van het risico op bepaalde vormen van kanker te bewijzen, om het onderliggende mechanisme op te helderen en om te komen tot meer concrete adviezen voor kankerpreventie door middel van lichaamsbeweging, is interventie onderzoek wenselijk c.q. noodzakelijk. In interventieonderzoek wordt de deelnemers voor bepaalde tijd een blootstelling opgelegd, bijvoorbeeld wekelijkse sportles, waarna het effect hiervan bestudeerd

kan worden. Tevens kunnen interventiestudies het effect van lichaamsbeweging ophelderen bij mensen die al kanker hebben of hebben gehad. Hierbij bestaat nog onduidelijkheid over het beste moment in de behandeling en over het type activiteit dat geschikt is. Ook spelen hierbij de vragen over de optimale intensiteit, duur en frequentie.

Interventieonderzoek met als eindpunt het al dan niet optreden van kanker is nauwelijks haalbaar: het ontstaan van kanker duurt vele jaren, waardoor zeer langdurige experimenten met vele duizenden deelnemers noodzakelijk zouden zijn. Daarom verdient onderzoek met geschikte intermediaire ('vroeg') eindpunten de voorkeur. Een intermediair eindpunt is meetbaar in lichaamsvloeistoffen of weefsels en treedt op voorafgaand aan het optreden van kanker. Hierbij kan gedacht worden aan: pre-maligne afwijkingen, biomerkers in bloed of urine en veranderingen op weefselniveau. Ook kan door het interventieonderzoek uit te voeren bij individuen met een verhoogd risico op het krijgen van kanker de grootte van het onderzoek worden beperkt.

Discussie

De conclusies in dit rapport zijn in belangrijke mate gebaseerd op de resultaten van observationeel epidemiologisch onderzoek. Dit type onderzoek brengt een aantal methodologische problemen met zich mee. Deze problemen hebben met name te maken met de manier waarop lichamelijke activiteit is gemeten en met eventuele selectie van de onderzoeksgroep. In de systematische literatuurstudies voor borst- en darmkanker is daarom rekening gehouden met de methodologische kwaliteit van de studies. Daarbij bleek overigens dat verschillen in resultaten met betrekking tot borst- en darmkanker tussen de verschillende onderzoeken niet te verklaren waren door de methodologische kwaliteit van deze onderzoeken. Het lijkt aannemelijk dat deze verschillen vooral te verklaren zijn door toeval (met name als het kleine studies zijn), doordat in sommige populaties te weinig variatie in lichamelijke activiteit bestaat (waardoor het effect ervan niet goed onderzocht kan worden), doordat lichamelijke activiteit in verschillende perioden in het leven onderzocht is of doordat de onderzoekspopulaties verschillen in achtergrondrisico.

Bij het bestuderen van de invloed van leefgewoonten op diverse vormen van kanker hebben we vrijwel altijd te maken met zwakke verbanden: een risicoverschil van minder dan een factor twee tussen de groepen met de hoogste en laagste blootstelling. Het is een misvatting dat zwakke verbanden niet relevant zouden zijn. Ook al is een verband zwak, toch kan dit tot veel extra ziektegevallen leiden als de betreffende blootstelling vaak optreedt of als de ziekte vaak voorkomt. In het geval van lichamelijke activiteit en het risico op kanker kan het dus aanzienlijke implicaties hebben voor de volksgezondheid, omdat zowel kanker als gebrek aan lichaamsbeweging in Nederland steeds vaker voorkomen. Het aantonen van zwakke verbanden stelt wel extra hoge eisen aan de opzet en de uitvoering van het epidemiologische onderzoek. Zo kan bijvoorbeeld door gebruik te maken van maar één beknopte vragenlijst, het verschil tussen mensen die lichamelijk actief zijn en mensen die heel weinig lichaamsbeweging hebben, onvoldoende naar voren komen. Aan een zwak verband moet meer waarde worden gehecht indien het verband in meerdere studies wordt gevonden, met name als verreweg de meeste van de beschikbare studies het

verband ondersteunen. Voor borstkanker is dat duidelijk het geval. Voor darmkanker beperkt dit zich vooralsnog tot de patiënt-controleonderzoeken, terwijl voor baarmoederkanker het totale aantal studies nog beperkt is. Verdere ondersteuning voor de oorzakelijkheid van een zwak verband wordt gegeven als er aanwijzingen zijn voor een dosis-effect relatie. Bij de studies naar borstkanker zijn daarvoor aanwijzingen gevonden; voor darm- en baarmoederkanker vooralsnog niet. Naast de aanwijzingen uit het epidemiologisch onderzoek zelf, dient aan een zwak verband ook meer waarde gehecht te worden indien het gevonden verband past in de bestaande inzichten over de biologische werkingsmechanismen. Voor geen van de vormen van kanker is tot nu toe overtuigend aangetoond wat het werkingsmechanisme is van lichaamsbeweging in relatie tot het risico op kanker. Er zijn wel duidelijke aanwijzingen.

Conclusies

Ondanks de grote verschillen in de epidemiologische studies met betrekking tot de onderzochte populaties, de gekozen studie opzet, de gebruikte methoden om lichaamsbeweging te meten en de mate waarin rekening is gehouden met versturende factoren, wijst het merendeel van de studies consistent op een beschermend effect van lichaamsbeweging op het risico op borstkanker. Met betrekking tot darm- en baarmoederkanker zijn er ook aanwijzingen voor een verlaagd risico bij mensen die lichamelijker actiever zijn, maar meer onderzoek is nodig. Net als bij sommige andere chronische ziekten is voor de verschillende vormen van kanker nog niet geheel duidelijk wat het mechanisme is waardoor lichaamsbeweging het risico op kanker zou kunnen verlagen.

Lichamelijke activiteit lijkt ook bij te dragen aan het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met kanker. Bovendien is lichaamsbeweging een belangrijk middel ter voorkoming van andere chronische ziekten, zoals coronaire hartziekten, beroerte en diabetes mellitus type 2. Toch beweegt Nederland te weinig. Ongeveer de helft van de volwassen Nederlandse bevolking voldoet niet aan de NNGB. Volgens deze norm dienen volwassenen op tenminste vijf, bij voorkeur alle dagen van de week, een half uur matig intensief lichamenlijk actief te zijn. Dit betreft echter een algemene norm, met name gebaseerd op het effect van lichaamsbeweging op het risico op hart- en vaatziekten. De resultaten van het onderzoek tot nu toe zijn nog niet zo specifiek dat een norm speciaal voor verlaging van het risico op kanker gerechtvaardigd is.

Aanbevelingen

- Hoewel het biologische werkingsmechanisme nog niet ontrafeld is, kan wel geconcludeerd worden dat lichamelijke activiteit samenhangt met een lager risico op borstkanker en mogelijk darm- en baarmoederkanker. Vooralsnog is er echter onvoldoende onderbouwing voor specifieke adviezen ter preventie van kanker met betrekking tot de optimale duur, frequentie, en intensiteit van lichamenlijke activiteit. Daarom adviseert de werkgroep om in de voorlichting aan de bevolking over lichaamsbeweging ter preventie van kanker aan te sluiten bij de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. Lichaamsbeweging kan in de vrije tijd worden ingevuld (bijvoorbeeld wandelen, sporten, tuinieren, klussen) maar kan ook aan werk gerelateerd zijn (beroepsmatige activiteiten, maar bijvoorbeeld ook fietsen naar het werk, vaker de trap nemen in plaats van de lift, een wandeling tijdens de lunchpauze).

- Er zijn geen aanwijzingen dat lichamelijke activiteit in een bepaalde periode van het leven meer of minder effect heeft. Het advies 'meer lichamelijke activiteit' geldt dus levenslang; ook lichamelijk actief zijn of worden op oudere leeftijd kan zinvol zijn.
- Ter preventie van kanker is het belangrijk om overgewicht te voorkómen. Dat kan onder andere door lichaamsbeweging. Behoud van een gezond lichaamsgewicht gedurende het hele leven is van groot belang. Blijvend afvallen is namelijk moeilijker dan het voorkómen van overgewicht. Daarnaast weten we niet zeker of afvallen wel een even gunstig effect op het kankerrisico heeft als het behoud van een gezond lichaamsgewicht. Het behoud van een gezond lichaamsgewicht is ook belangrijk voor de preventie van andere ziekten zoals hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2.
- Ook mensen die kanker hebben of hebben gehad wordt geadviseerd, indien mogelijk, aan lichaamsbeweging te (blijven) doen. De kwaliteit van leven kan door lichaamsbeweging verbeteren. Ook (behoud van) een gezond lichaamsgewicht verdient aandacht bij (ex)kankerpatiënten. Hoewel het risico op uitzaaiingen en overlijden in de eerste plaats bepaald wordt door ziektestadium en kenmerken van de tumor, is bij borstkanker gevonden dat overgewicht een bijkomende ongunstige factor is.
- Om de voorlichting over lichamelijke activiteit beter toe te spitsen op preventie van kanker is meer kennis nodig over:
 1. De optimale duur, intensiteit en frequentie van lichaamsbeweging.
 2. Het effect van lichaamsbeweging gedurende verschillende levensfasen.
 3. Het werkingsmechanisme van lichaamsbeweging.
 Hiervoor is goed opgezet epidemiologisch onderzoek nodig en interventieonderzoek met intermediaire c.q. 'vroegge' eindpunten bij mensen.
- Hoewel er nog veel vragen zijn over het verband tussen lichamelijke activiteit en kanker, rechtvaardigen de conclusies over lichamelijke activiteit en verlaging van het risico op borstkanker de ontwikkeling van effectieve strategieën om mensen meer te laten bewegen. De positieve effecten van lichamelijke activiteit op het voorkómen van andere chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten onderstrepen het belang van dergelijke interventies.



1 Inleiding

Hippocrates, de 'vader' van de moderne geneeskunde, beschreef al meer dan 2000 jaar geleden dat voldoende lichaamsbeweging essentieel is voor een goede gezondheid (zie kader). Ook realiseerde hij zich toen al dat verschillende determinanten van ziekte, zoals voeding en lichaamsbeweging, met elkaar in balans dienen te zijn. Het duidelijkste voorbeeld hiervan is de energiebalans. Deze wordt aan de ene kant bepaald door 'wat we eten' – de hoeveelheid en het soort voedsel – en aan de andere kant door 'de energie die we gebruiken', die in belangrijke mate afhangt van hoeveel we bewegen. Beide dienen met elkaar in balans te zijn. Te veel eten in combinatie met te weinig beweging leidt tot overgewicht, wat vervolgens de kans vergroot op allerlei chronische ziekten.

"Voor een goede gezondheid is kennis over het menselijk lichaam onontbeerlijk, evenals kennis over de effecten van de verschillende voedingsmiddelen, zowel natuurlijke als door de mens gemaakte. Voeding alleen is echter niet voldoende voor een goede gezondheid. Ook lichaamsbeweging en kennis over effecten daarvan is noodzakelijk. [...] Indien er een tekort is aan bepaalde stoffen in de voeding of een gebrek aan lichaamsbeweging, zal het lichaam ziek worden." (Hippocrates, ca. 400 AD)

In de 18^{de}, 19^{de}, en begin 20^{ste} eeuw werd door verschillende onderzoekers beschreven dat personen met relatief actieve beroepen minder vaak ziek waren en een lagere sterfte hadden dan personen met minder actieve beroepen. Deze eerste observaties waren niet gebaseerd op zeer nauwkeurig en systematisch onderzoek. Zo werd er bijvoorbeeld geen aandacht aan besteed dat een deel van de minder actieve personen misschien minder actief was vanwege bepaalde aandoeningen. Oorzaak en gevolg zijn hierdoor moeilijk van elkaar te onderscheiden. In de laatste decennia zijn de epidemiologische methoden om dit soort verbanden aan te tonen echter sterk verbeterd, en daarmee zijn tevens de resultaten van wetenschappelijk onderzoek betrouwbaarder geworden.

Bij de meeste mensen is nu wel bekend dat lichaamsbeweging gezond is voor lijf en leden. Kijkt men echter naar het bewegingspatroon van Nederlanders, dan zien we dat ongeveer de helft van de volwassenen te weinig beweegt om zijn gezondheid te behouden. Het is bovendien zorgelijk dat dit percentage lijkt toe te nemen. Nederlanders bewegen dus minder en worden, deels als gevolg daarvan, steeds dikker. Lichaamsbeweging wordt door de bevolking met name in verband gebracht met hart- en vaatziekten. Deze aandacht is terecht, want vele onderzoeken hebben inmiddels overtuigend aangetoond dat lichaamsbeweging het risico op deze ziekten verlaagt.

Het onderzoek naar de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op kanker is van meer recente datum en heeft pas de laatste tien jaar een vlucht genomen. Het grote publiek weet nog onvoldoende dat lichaamsbeweging mogelijk het risico op kanker zou kunnen verlagen.

Vele onderzoeken vooral naar borst- en darmkanker, zijn op dit vlak gedaan. Dit betreft met name epidemiologisch onderzoek. De epidemiologie is echter een niet-experimentele wetenschap en brengt daardoor enkele methodologische beperkingen met zich mee. Daarmee moet bij de interpretatie van de resultaten rekening worden gehouden. De resultaten worden namelijk in belangrijke mate bepaald door hoe onderzoeksdeelnemers zelf over hun leefgewoonten, zoals lichaamsbeweging en voeding, rapporteren. Bovendien worden alleen gegevens verstrekt door personen die bereid zijn om aan het onderzoek mee te werken. In recente jaren zijn enkele goede overzichtsartikelen verschenen over de resultaten uit epidemiologisch onderzoek naar de samenhang tussen lichaamsbeweging (of het gebrek daaraan) en het risico op kanker. Systematisch literatuuronderzoek naar de relatie waarbij op basis van alle onderzoeken samen een gemiddelde schatting van het risico wordt berekend (een "meta-analyse"), is alleen zinvol als de studies qua opzet niet te veel verschillen. De resultaten van de gepubliceerde onderzoeken tot nu toe waren soms tegenstrijdig. Dit zou deels verklaard kunnen worden door grote verschillen in methodologische kwaliteit van de verschillende onderzoeken. Een belangrijke factor hierbij is het grote verschil in de manier waarop lichamelijke activiteit is vastgesteld in de verschillende studies. De vergelijkbaarheid van de studies is daardoor slecht en een kwantitatieve 'optelsom' van de resultaten kan niet gemaakt worden.

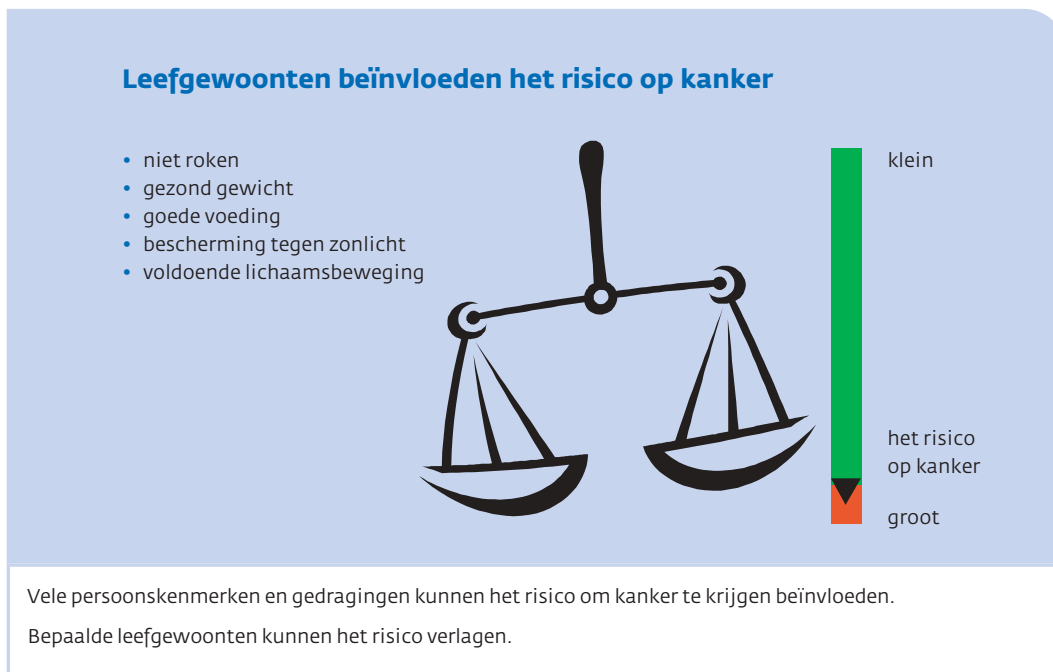
Voor een goede onderbouwing van voorlichting aan de bevolking en voor sturing van eventueel verder onderzoek zijn goed gefundeerde conclusies over een eventueel verband tussen lichaamsbeweging en verschillende vormen van kanker van groot belang. Immers, lichaamsbeweging is, naast roken en voeding, één van de weinige beïnvloedbare factoren bij preventie van kanker in de westerse wereld.

1.1 Kanker

Kanker is een ziekte waarbij lichaamscellen ongeremd vermenigvuldigen doordat de normale regel- en controlemechanismen verstoord zijn. De ziekte kan ontstaan wanneer in het DNA een aantal genen die essentiële processen zoals celdeling controleren, beschadigd raken. Het ontstaan van een kwaadaardige tumor is over het algemeen een langdurig proces, vaak duurt het jaren. Dat komt doordat meerdere veranderingen in het DNA nodig zijn alvorens ongeremde celgroei optreedt. Een eerste beschadiging in een gen kan erfelijk overdraagbaar zijn. Dit is het geval bij ongeveer 5% van alle mensen met kanker. Daarnaast worden beschadigingen veroorzaakt door onder andere kankerverwekkende invloeden zoals tabaksrook, UV-straling en ook specifieke voedingsmiddelen. Veel beschadigingen in genen worden gelukkig weer hersteld. De groei van (beschadigde) cellen en tumoren kan in sommige gevallen gestimuleerd worden door groeifactoren en ook door geslachts-hormonen en insuline. Dit betekent dat het risico om kanker te krijgen dus verlaagd

kan worden door de blootstelling aan kankerverwekkende invloeden te beperken (bijvoorbeeld door niet roken en een goede bescherming tegen overmatige blootstelling aan UV-straling). Wat precies ten grondslag ligt aan de mogelijke relatie tussen lichaamsbeweging en een lager risico op kanker, is nog niet goed bekend. Waarschijnlijk speelt een aantal factoren hierbij een rol. Het werkingsmechanisme waarbij een combinatie van effecten van lichaamsbeweging (op geslachtshormonen, insuline en groeifactoren) de groei van beschadigde cellen in toom houdt is het meest aannemelijk.

Het risico op kanker wordt niet door een enkele factor bepaald, maar hangt samen met een combinatie van persoonskenmerken en gedragingen, zoals leeftijd, geslacht, erfelijke aanleg, rookgedrag, voedingsgewoonten en lichaamsgewicht. Ook lichaamsbeweging speelt een rol. De effecten van lichaamsbeweging, en waarschijnlijk ook het werkingsmechanisme waarmee deze kanker zouden kunnen beïnvloeden, kunnen afhankelijk zijn van een aantal van deze persoonskenmerken en gedragingen.



Figuur 1

1.2 Lichaamsbeweging

De mate van lichamelijke activiteit van individuen is niet makkelijk te meten. Vele methoden zijn ontwikkeld. Door het ontbreken van een gouden standaard, zijn echter weinig methoden gevalideerd. Naast observatie-, dagboek- en vragenlijstmethoden zijn instrumenten ontwikkeld zoals lichamelijke activiteitenmeters (mechanische en elektronische bewegingssensoren, accellerometers en hartslagfrequentietellers). In het epidemiologisch onderzoek zoals beschreven in dit rapport wordt meestal gebruik gemaakt van vragenlijstmethoden.

Lichamelijke activiteit bestaat uit drie dimensies die tezamen bepalen hoeveel energie wordt gebruikt: de duur (totaal aantal minuten per dag), de frequentie (aantal

malen per week) en de intensiteit. De laatste dimensie, de intensiteit of zwaarte van de lichamelijke activiteit wordt meestal uitgedrukt in het energiegebruik per tijdseenheid: wandelen met een snelheid van 5 kilometer per uur kost minder energie dan snelwandelen (bijvoorbeeld 10 kilometer per uur) en minder dan hardlopen (bijvoorbeeld 15 kilometer per uur). Bij alle vormen van voortbewegen (lopen, fietsen, zwemmen, schaatsen) neemt het energiegebruik toe met de snelheid. De absolute hoeveelheid energie tijdens voortbewegen is niet alleen afhankelijk van het soort lichamelijke activiteit, maar ook van het lichaamsgewicht dat verplaatst moet worden. Bij dezelfde loopsnelheid gebruiken grote en zware personen meer energie dan kleine en lichte personen. Bij de bepaling van de intensiteit van lichaamsbeweging kijken we niet alleen naar absolute waarden van energiegebruik, maar ook naar energiegebruik (kilocalorie of kilojoule) ten opzichte van het energiegebruik in rust bij dezelfde persoon: de MET-waarde.

MET-waarde

MET is een afkorting van 'metabole equivalenten' (in het Engels: metabolic rate). Voor diverse activiteiten wordt een MET-waarde bepaald: het energiegebruik van de activiteit uitgedrukt als veelvoud van het energiegebruik in rust (rustig zitten). Voor recreatief fietsen (ongeveer 12 kilometer per uur) staat 5 MET. Dit betekent dat je met recreatief fietsen vijf keer zoveel energie gebruikt als in rust.

MET-waarde activiteit

1	Rustig zitten, eten, slapen
2	Koken, licht bureauwerk
3	Stofzuigen, bowlen, wandelen, dansen (ballroom)
4	Zwaar (huishoudelijk) werk, paardrijden, golf
5	Fietsen (12 kilometer per uur), tuinieren
6	Aerobics, trap oplopen, skiën, tennis (dubbelspel)
7	Joggen, skaten/schaatsen, voetbal
8	Zwemmen (baantjes), tennis (enkelspel), langlaufen
10	Fietsen (23 kilometer per uur)
12	Squash

Bron: Ainsworth et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities.

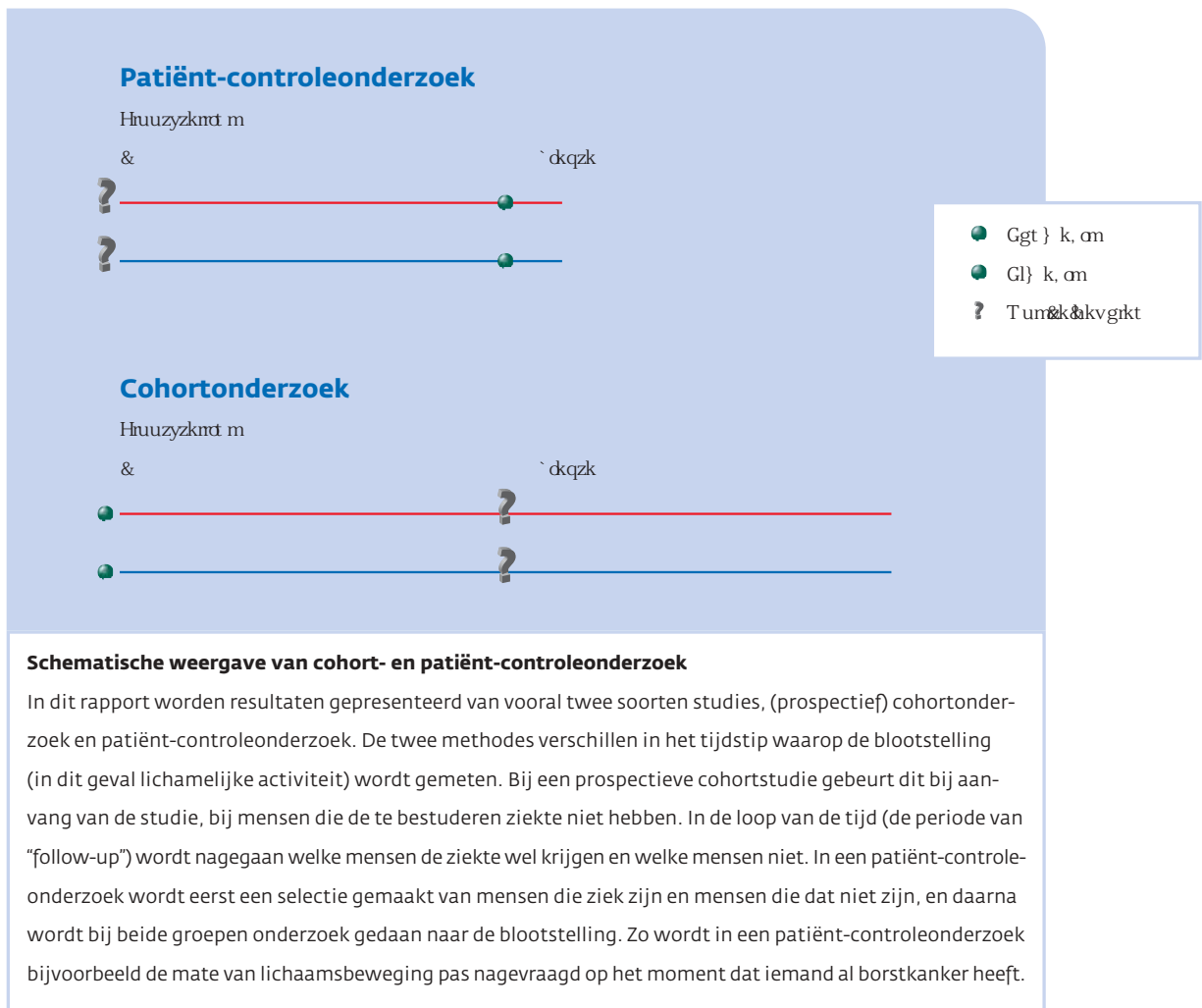
Med Sci Sports Exerc. 1993 Jan;25(1):71-80.

De MET-waarde van eenzelfde lichamelijke activiteit is niet voor iedere persoon gelijk, omdat de efficiëntie waarbij eenzelfde lichamelijke activiteit wordt gedaan niet gelijk is: geofefende hardlopers lopen zuiniger en gebruiken minder zuurstof dan ongeofefende lopers bij dezelfde hardloop snelheid. Niet alleen de trainingstoestand, maar ook aanleg, geslacht en leeftijd kunnen een rol spelen bij het energiegebruik voor een bepaalde activiteit. Aangezien het energiegebruik bij lichaamsbeweging voor eenieder verschilt, zijn *algemene richtlijnen* opgesteld over de minimale hoeveelheid lichaamsbeweging die nodig is om de gezondheid van de Nederlandse bevolking te verbeteren of te handhaven. Afhankelijk van drie leeftijdscategorieën (jeugd tot 18 jaar, volwassenen en ouderen boven de 55 jaar) wordt een "norm"

variërend van 30 tot 60 minuten matig intensieve lichaamsbeweging aanbevolen op alle dagen van de week.

1.3 Onderzoek naar de relatie tussen lichaamsbeweging en kanker

Of lichaamsbeweging het ontstaan van kanker werkelijk beïnvloedt kan op diverse manieren worden onderzocht. Onderzoek bij proefdieren, zoals muizen of ratten, kan onder gecontroleerde omstandigheden inzicht geven bij het beantwoorden van deze vraagstelling. In dit soort modellen kan onderzocht worden of lichaamsbeweging het ontstaan van kanker kan tegengaan, of het de groei van tumoren bij het proefdier kan remmen, en of dat verloopt via effecten op hormonen, insuline en groeifactoren. Experimenteel onderzoek (interventieonderzoek) bij mensen is moeilijk omdat kanker jaren nodig heeft om te ontstaan. Het meeste onderzoek bij de mens betreft dan ook epidemiologisch onderzoek, waarbij de relatie tussen de mate van lichaamsbeweging en het risico op kanker onder natuurlijke omstandigheden wordt bestudeerd. Dit kan zowel gebeuren via patiënt-controleonderzoek als via cohortonderzoek (figuur 2). Epidemiologische studies presenteren de resultaten meestal als relatieve risico's (RRs), dat wil zeggen het risico op kanker bij mensen die wel lichamelijke actief zijn ten opzichte van mensen die weinig of niet lichamelijke actief zijn.



Figuur 2

Bij de bespreking van de onderzoeksresultaten worden in dit rapport veelvuldig de door de auteurs gepresenteerde relatieve risico's (RRs) aangehaald. Deze grootheden vertegenwoordigen in dit verband een bepaalde vergelijking van het risico ofwel het risico op ziekte bij verschillende categorieën van lichamelijke activiteit (de blootstelling ofwel expositie). Zo wordt bijvoorbeeld het risico op borstkanker bij een hoge mate van lichamelijke activiteit (vaak de 25% meest lichamenlijk actieve personen van de onderzoekspopulatie, dat wil zeggen het hoogste kwartiel) vergeleken met het risico op borstkanker bij een referentiegroep, meestal de personen die behoren tot de 25% minst actieve personen in de onderzoeksgroep. Ter illustratie het volgende voorbeeld: ongeveer 1 van iedere 9 vrouwen krijgt in de loop van het leven borstkanker. Het risico op borstkanker is voor een gemiddelde vrouw dus 1/9 (11%). Stel: voor vrouwen die gewoonlijk minder dan 1 uur per week aan lichaamsbeweging doen is het risico 11%, en voor vrouwen die gewoonlijk 4 uur of meer per week lichamenlijk actief zijn is het risico 8,8%. Het relatieve risico voor 4 uur of meer lichaamsbeweging per week vergeleken met minder dan 1 uur lichaamsbeweging per week is dan $8,8/11,0 = 0,80$. Het risico op borstkanker bij 4 uur lichaamsbeweging per week (volgehouden over een langer periode in het leven) is dus 20% lager. De term 'odds ratio' (OR) wordt ook regelmatig gebruikt en kan op een vergelijkbare wijze als de RR geïnterpreteerd worden. Als overkoepelende termen worden effectschatter en risicoschatter gebruikt.

1.4 Leeswijzer

Dit rapport presenteert de wetenschappelijke stand van zaken over het verband tussen (een gebrek aan) lichaamsbeweging en het risico op kanker. Met name naar het verband met borst- en darmkanker is veel epidemiologisch onderzoek gedaan en de resultaten hiervan worden uiteengezet in respectievelijk *hoofdstuk 2 en 3*.

Alle onderzoeksresultaten worden in detail weergegeven in tabellen en figuren. Hierbij is voor zover mogelijk ook beschreven wat de invloed was van de duur, de intensiteit en het type lichaamsbeweging, en ook van de leeftijd waarop men lichamenlijk actief was. Zoals reeds eerder beschreven kan de methodologische kwaliteit van de onderzoeken mogelijk voor een deel de verschillen in uitkomsten tussen de onderzoeken verklaren. Speciaal voor dit systematische literatuuroverzicht zijn daarom criteria ontwikkeld voor de beoordeling van de kwaliteit van cohort-onderzoek en patiënt-controleonderzoek. De uitgebreide werkwijze van de systematisch literatuurstudie en het systeem voor de beoordeling van de kwaliteit van de epidemiologische onderzoeken zijn opgenomen in bijlagen. De resultaten van epidemiologisch onderzoek naar lichaamsbeweging en enkele andere vormen van kanker (prostaat-, long-, baarmoeder-, eierstok-, alvleesklier- en zaadbalkanker) worden in *hoofdstuk 4* besproken.

Een verdere ondersteuning van een oorzakelijk verband tussen lichaamsbeweging en het ontstaan van kanker zou gevonden kunnen worden in dierexperimenteel onderzoek. Een overzicht van de beperkte hoeveelheid onderzoek op dit gebied, met name in muizen en ratten, is opgenomen in *hoofdstuk 5*. In dit hoofdstuk worden tevens de werkingsmechanismen van lichaamsbeweging uiteen gezet die mogelijk ten grondslag liggen aan de relatie met verschillende vormen van kanker. Met name

wordt ingegaan op de rol die geslachtshormonen, insuline en groeihormonen hierbij mogelijk spelen.

Zoals reeds eerder genoemd speelt een gezonde leefstijl een belangrijke rol bij het beperken van het risico op kanker. Ook een gezond lichaamsgewicht is daarbij van belang. Dit wordt bepaald door de balans tussen aan de ene kant de hoeveelheid en het soort voedsel dat we eten en aan de andere kant door de energie die we gebruiken. Het energiegebruik is in belangrijke mate afhankelijk van de hoeveelheid beweging. De relatie tussen lichaamsgewicht en het risico op kanker wordt beschreven in *hoofdstuk 6*.

Naast de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op kanker, rijzen er ook vragen over het onderwerp lichaamsbeweging voor personen die reeds kanker hebben gehad. In *hoofdstuk 7* wordt ingegaan op de rol die lichaamsbeweging kan spelen voor (ex-)kankerpatiënten en dan met name de invloed op herstel en kwaliteit van leven. De kennis hierover is nog beperkt, omdat het onderwerp pas sinds kort in de belangstelling staat.

Hoofdstuk 8 geeft een overzicht van de invloed van lichaamsbeweging op chronische ziekten. Al heel lang is bekend dat lichaamsbeweging het risico op het krijgen van een aantal chronische ziekten, zoals hart- en vaatziekten en diabetes, kan verlagen. Ook een aantal risicofactoren voor deze ziekten, zoals overgewicht en het cholesterolgehalte, worden beïnvloed door lichaamsbeweging. In *hoofdstuk 9* wordt beschreven hoe het nu eigenlijk gesteld is met lichaamsbeweging in Nederland. Hierin worden de meest recente gegevens gepresenteerd en wordt ook de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen nader omschreven.

In *hoofdstuk 10* wordt ingegaan op de toekomst van onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker. Welke leemtes zijn er in de kennis en met welk type onderzoek kunnen deze opgevuld worden? Dit hoofdstuk richt zich met name op het onderzoek naar de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op verschillende vormen van kanker. Onderzoek naar de determinanten van 'bewegingsgedrag' en implementatieonderzoek (dat wil zeggen hoe kunnen beleid, omgevings- en organisatorische interventies het 'bewegingsgedrag' van de bevolking in gunstige zin veranderen) vallen buiten dit rapport. *Hoofdstuk 11* bevat een discussie over de onderzoeksresultaten opgenomen in dit rapport en een samenvatting van de conclusies. Het rapport besluit in *hoofdstuk 12* met aanbevelingen.



2 Lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker: de wetenschappelijke stand van zaken

De meeste bekende risicofactoren voor borstkanker zoals een familiegeschiedenis van borstkanker, een vroege menarcheleeftijd, een late menopauze en geen óf op late leeftijd kinderen krijgen, zijn niet geschikt voor preventieve maatregelen. Lichamelijke activiteit daarentegen is wel een te beïnvloeden factor waarop preventie gericht kan worden. Vandaar dat epidemiologisch onderzoek naar de invloed van lichamelijke activiteit de laatste tien jaar een enorme vlucht heeft genomen nadat de eerste studies een verlaagd risico op borstkanker rapporteerden.

2.1 Inleiding

De bevindingen van epidemiologisch onderzoek naar lichamelijke activiteit in relatie tot het optreden van borstkanker blijken uiteen te lopen. Uiteraard kan een deel van deze variatie verklaard worden door toevalsvariatie en de normale variatie die te verwachten is doordat verschillende populaties (bijvoorbeeld vrouwen van verschillende leeftijden; verschillende landen) zijn bestudeerd. Daarnaast kan een deel van de variatie mogelijk verklaard worden doordat onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en kanker specifieke problemen kent. Dit heeft grotendeels te maken met de manier waarop lichamelijke activiteit wordt gemeten (zie hoofdstuk 1). Ten eerste kunnen studies aanmerkelijk verschillen in de aspecten van lichamelijke activiteit die onderzocht zijn. De volgende aspecten van lichamelijke activiteit kunnen worden onderscheiden: type activiteit (beroepsmatig, huishoudelijk en activiteit in de vrije tijd), intensiteit, duur, frequentie en levensperiode (zoals specifieke leeftijden, aantal jaar voor de diagnose in patiënt-controleonderzoek, start van de studie in cohortonderzoek, vroege jeugd/pubertijd). Daarnaast bestaan er grote verschillen tussen de studies in de manier waarop gegevens over lichamelijke activiteit zijn verkregen. Lichamelijke activiteit kan worden vastgesteld aan de hand van een vragenlijst die mondeling of telefonisch wordt afgenomen door een interviewer of die zelf wordt ingevuld door de deelnemer. Ook kan gebruik gemaakt worden van een bestaand bestand met gegevens over bijvoorbeeld beroepsregistratie of participatie in sport op middelbare school of universiteit. Een ander probleem bij het vergelijken van de studies is dat de mate van activiteit in de referentiegroep (de 'niet-blootgestelde' groep) aanzienlijk kan verschillen. In sommige studies bevat de referentiegroep personen die behoorlijk lichamelijk actief zijn, waardoor er weinig contrast is met de actieve groep en geen samenhang met lichamelijke activiteit kan worden waargenomen.

Om inzicht te krijgen in de rol die lichamelijke activiteit speelt bij het optreden van borstkanker hebben we een systematische literatuurstudie uitgevoerd. In een systematische literatuurstudie worden de resultaten van zoveel mogelijk studies naar een bepaald verband systematisch beoordeeld en met elkaar vergeleken. Een goed literatuuroverzicht geeft een samenvatting van de stand van zaken op een bepaald moment. Naast een beschrijvende samenvatting is het soms ook mogelijk om het verband kwantitatief samen te vatten, een zogehete meta-analyse. De schattingen van het risico per studie worden dan herberekend tot één gezamenlijk risico. Dit is alleen zinvol als de studies niet te veel verschillen in type onderzoeksgroep en manier waarop de blootstelling (in dit geval de mate van lichamelijke activiteit) gemeten is, omdat anders appels en peren bij elkaar opgeteld worden. De studies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker bestuderen laten grote verschillen in studiepopulaties zien en er is een grote verscheidenheid in de gebruikte meetmethoden. De werkgroep is van mening dat, door dit gebrek aan standaardisatie, het niet mogelijk is om één gezamenlijk risico te berekenen.

Variatie in methodologische kwaliteit zou mogelijk een deel van de verschillen in uitkomsten kunnen verklaren, daarom zal in dit literatuuroverzicht de methodologische kwaliteit van de studies betrokken worden bij de samenvatting en de interpretatie van de resultaten van de verschillende studies. Dit aspect is uniek aan dit literatuuroverzicht. Over het onderwerp bewegen en borstkanker zijn wel eerdere literatuuroverzichten gepubliceerd, maar nog nooit eerder is de methodologische kwaliteit van de studies systematisch beoordeeld en gebruikt bij de interpretatie van de resultaten. Tevens zullen we speciale aandacht besteden aan het effect van de levensperiode waarin een persoon lichamelijk actief is en de hoeveelheid (dosis) lichaamsbeweging. In de voorlichting over bewegen is het namelijk belangrijk om te weten of het nodig is om gedurende het hele leven actief te zijn of dat het starten van activiteit op latere leeftijd ook nog een gunstig effect heeft.

In dit hoofdstuk zal allereerst de werkwijze nader worden toegelicht (paragraaf 2.2). Vervolgens worden de resultaten beschreven (paragraaf 2.3), waarbij de cohort- en de patiënt-controleonderzoeken apart beschreven worden. Ook wordt in deze paragraaf ingegaan op een eventuele dosis-effect relatie, de levensperiode waarin men lichamelijk actief is, het effect van de menopauze en de relatie met body mass index (BMI). Als laatste onderwerp van deze paragraaf wordt besproken in hoeverre de verschillen in resultaten tussen de verschillende studies verklaard kunnen worden door de score voor methodologische kwaliteit, de grootte van de studie, het contrast in lichamelijke activiteit tussen de referentiegroep en de meest actieve groep en ten slotte de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep. In paragraaf 2.4 wordt ingegaan op de aanwezigheid van vertekening door publicatie. Vervolgens komen in de discussie (paragraaf 2.5) de belangrijkste methodologische aspecten, problemen en beperkingen aan bod en worden de belangrijkste resultaten herhaald. Het hoofdstuk wordt afgesloten met de eindconclusie (paragraaf 2.6).

2.2 Werkwijze

In bijlage B is een uitgebreide beschrijving van de werkwijze opgenomen, deze paragraaf beperkt zich tot een samenvatting. Voor dit literatuuroverzicht zijn alle relevante epidemiologische studies die gepubliceerd zijn voor december 2004, systematisch opgespoord met behulp van een geautomatiseerd literatuurbestand op internet. Voorwaarde voor inclusie is dat de studies totale lichamelijke activiteit (beroepsmatig én in de vrije tijd) óf activiteit in de vrije tijd hebben bestudeerd. Om meer inzicht te krijgen in de rol van lichamelijke activiteit bij het ontstaan van borstkanker is het bestuderen van de totale hoeveelheid lichamelijke activiteit het meest interessant. Aan de andere kant biedt lichamelijke activiteit in de vrije tijd juist de meeste mogelijkheden voor preventieve maatregelen. Vanuit dat oogpunt zijn studies die alléén gekeken hebben naar beroepsmatige lichamelijke activiteit niet opgenomen in dit literatuuroverzicht. Bovendien is beroepsmatige lichamelijke activiteit in de meeste studies veelal zeer onnauwkeurig gemeten (op basis van beroepstitel; het langste of laatst uitgeoefende beroep) en is "huisvrouw" meestal niet beschouwd als beroep, waardoor lichamelijke activiteit tijdens het langst of laatst uitgeoefende beroep vaak betrekking heeft op werk dat zeer korte tijd werd uitgeoefend. Deze twee factoren leiden tot fouten in het vaststellen van het niveau van lichamelijke activiteit en vervolgens tot over- of onderschatting van het risico op borstkanker.

Indien verschillende publicaties zijn verschenen over dezelfde studie, hebben we de publicatie met de langste follow-up duur en/of de meest relevante maat voor lichamelijke activiteit opgenomen in deze literatuurstudie.

Twee beoordelaars hebben onafhankelijk van elkaar de karakteristieken en resultaten gedocumenteerd van alle beschikbare studies. Indien de mening van de twee beoordelaars niet overeen kwam, werd een derde beoordelaar geraadpleegd om tot een besluit te komen. De resultaten van *cohortstudies* en *patiënt-controleonderzoeken* zijn in deze literatuurstudie afzonderlijk gepresenteerd, omdat bij de interpretatie van de resultaten andere overwegingen een rol spelen. Dit komt met name doordat deze verschillende onderzoeksmethoden kunnen leiden tot andere vormen van vertekening en daarmee ook tot andere resultaten (zie tekstbox). Aangezien in dit literatuuroverzicht niet alle resultaten van de geselecteerde studies weergegeven kunnen worden, zijn er door de werkgroep "Bewegen & Kanker" van tevoren afspraken gemaakt over de op te nemen resultaten. Op deze manier is het verzamelen van de resultaten van de studies zoveel mogelijk gestandaardiseerd. Ten eerste is van iedere geïncludeerde studie de groep mensen met het laagste niveau van lichamelijke activiteit beschouwd als de referentiegroep. De groep mensen met het hoogste niveau van lichamelijke activiteit is vergeleken met deze referentiegroep. Het *relatieve risico* (RR) of de *odds ratio* (OR) is dus gebaseerd op een vergelijking van de mensen met het hoogste niveau van lichamelijke activiteit ten opzichte van de referentiegroep. Ten tweede zijn de resultaten voor *totale lichamelijke activiteit* en *lichamelijke activiteit in de vrije tijd* afzonderlijk gepresenteerd.

Indien in één studie meerdere maten voor lichamelijke activiteit zijn gebruikt, hebben we voor het literatuuroverzicht één maat geselecteerd. Duur van lichamelijke activiteit is gekozen als de maat van voorkeur, omdat deze maat het meest eenvoudig

kan worden vertaald naar preventieve maatregelen.

Om de vraag te beantwoorden of lichamelijke activiteit in een bepaalde *levensperiode* een sterker effect heeft, zijn de resultaten van studies die lichamelijke activiteit in meerdere levensperiodes beschrijven, apart weergegeven. Verandering van het lichamelijk activiteitenpatroon over de tijd en lichamelijke activiteit gedurende de vroege jeugd/pubertijd zijn daarbij ook meegenomen.

Aangezien de hormoonhuishouding van vrouwen *vóór* en *na de menopauze* sterk verschilt en het ontstaan van borstkanker veel te maken heeft met de blootstelling aan vrouwelijke geslachtshormonen, is ook bestudeerd of de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker anders is voor vrouwen *vóór* en *na de menopauze*. Daarnaast is geanalyseerd of overgewicht gebaseerd op de *BMI* van invloed is op deze relatie (zie ook hoofdstuk 6).

2.2.1 **Bepalen van methodologische kwaliteit**

Het beoordelen van de *methodologische kwaliteit* van epidemiologische studies (cohort- en patiënt-controleonderzoeken) in een literatuuroverzicht of meta-analyse is vrij nieuw. Er bestaat nog geen standaard scoringsstelsel voor de kwaliteit van observationele studies. De weinige bestaande scoringsstelsels waren naar de mening van de werkgroep te algemeen of te onvolledig om de specifieke problemen bij het meten van lichamelijke activiteit in kaart te kunnen brengen. Vandaar dat de werkgroep "Bewegen & Kanker" zelf twee scoringsstelsels heeft ontwikkeld om de methodologische kwaliteit van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken te bepalen. In deze scoringsstelsels komt de manier waarop lichamelijke activiteit is beoordeeld uitgebreid aan de orde. De criteria gehanteerd in het scoringsstelsel zijn ingedeeld op basis van drie belangrijke bronnen van vertekening in dit soort onderzoek, namelijk vertekening door *selectie*, *misclassificatie* en *confounding*. Er worden hogere scores gegeven naarmate beter voldaan wordt aan de criteria. De scores voor vertekening door selectie, misclassificatie en confounding tellen samen op tot een totaalscore. Niet alle criteria wegen even zwaar. De commissie heeft beoordeeld welke aspecten belangrijker zijn en dus zwaarder moeten meetellen in de totaalscore. Hoe hoger de score van een studie des te minder is de kans op vertekening. In dit rapport wordt de kwaliteit van een individuele studie weergegeven als percentage van de maximale score die behaald kan worden.

2.2.2 **Analyse: hoe overtuigend is het verband tussen lichamelijke activiteit en borstkanker?**

De volgende stap is dat conclusies zijn getrokken over de *sterkte van de bewijslast* voor de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker. Hierbij is rekening gehouden met het aantal studies dat een verband vindt, de methodologische kwaliteit van deze studies en de eenduidigheid van de resultaten. In tabel 1 worden de vier niveaus van bewijslast die kunnen worden onderscheiden weergegeven. Een verlaging van het risico op borstkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een RR of OR (zie tekstbox) kleiner dan 0,8. Een RR of OR tussen de of gelijk aan 0,8 en 1,25 wordt beschouwd als géén verband en een RR of OR hoger dan 1,25 als een verhoogd risico.

Selectie treedt op als de kansen om in de onderzoekspopulatie te worden opgenomen ongelijk zijn voor de leden van de doelpopulatie van het onderzoek, de potentiële onderzoekskandidaten. In tegenstelling tot een cohortonderzoek is een patiënt-controleonderzoek bijzonder gevoelig voor vertekening door selectie. De deelnemers worden immers gerekruteerd op een moment dat valt na de relevante blootstelling. Ter illustratie: een patiënt-controleonderzoek naar lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker waarbij de potentiële gezonde controle personen geworven worden via een steekproef uit de bevolkingsregisters van een aantal Nederlandse gemeenten. Als personen die niet lichamelijk actief zijn in mindere mate deelnemen (bijvoorbeeld omdat ze zich daar schuldig over voelen) ontstaat er vertekening door selectie.

Misclassificatie ontstaat doordat onderzoekspersonen ingedeeld worden bij de verkeerde expositie- en/of ziektecategorie. Misclassificatie kan 'random' oftewel willekeurig zijn ('ruis'), omdat bijvoorbeeld de vraagstelling niet uitvoerig is. Misclassificatie kan ook systematisch zijn (vertekening door misclassificatie). Bijvoorbeeld in een patiënt-controleonderzoek naar darmkanker kan het voorkomen dat patiënten in de jaren voorafgaand aan de diagnose minder zijn gaan bewegen door bepaalde klachten die veroorzaakt worden door de sluimerende ziekte. Als dan de lichamelijke activiteit een jaar voor diagnose wordt nagevraagd kunnen bepaalde patiënten onterecht worden geclassificeerd als niet of weinig lichamelijk actief.

Confounding: Het verband tussen een bepaalde blootstelling (of risicofactor) en een bepaalde ziekte kan "verstoord" zijn door een andere risicofactor voor die ziekte. Dit gebeurt als beide risicofactoren met elkaar samenhangen. Het gevolg kan zijn dat de ziekte aan de verkeerde risicofactor wordt toegeschreven. In de juiste statistische analyse van de onderzoeksgegevens kan de risicofactor waarin men is geïnteresseerd onderscheiden worden van versturende variabelen. Een voorbeeld van een confounder bij het onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker is hormoonvervangende therapie bij overgangsklachten (HVT). Gebruik van HVT tijdens de menopauze beïnvloedt het risico op borstkanker. Als vrouwen met HVT meer lichamelijk actief zijn dan vrouwen zonder HVT, dan is HVT een versturende variabele in het onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker. Vooral met sterke risicofactoren, zoals roken voor longkanker, moet altijd terdege rekening gehouden worden in een epidemiologisch onderzoek.

Cohortonderzoek is gevoelig voor willekeurige misclassificatie, omdat de opzet van een cohortonderzoek vaak grootschalig en breed is en de blootstelling, bijvoorbeeld lichamelijke activiteit, minder uitvoerig wordt nagevraagd.

Patiënt-controleonderzoek is gevoelig voor systematische vertekening door selectie, omdat de deelnemers worden geselecteerd op basis van aan- of afwezigheid van de ziekte. Daarnaast is patiënt-controleonderzoek gevoelig voor vertekening door misclassificatie, omdat de blootstelling wordt bepaald nadat de ziekte is vastgesteld.

Criteria voor het beoordelen van de sterkte van bewijsvoering

Bewijsvoering	Studieresultaten ¹
Sterke bewijslast	<p>≥ 75% van de studies van hoge kwaliteit² rapporteert een verlaagd³ risico of</p> <p>60-75% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verlaagd³ risico en < 10% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verhoogd³ risico</p>
Geen sterke maar wel <i>enige</i> bewijslast	<p>60-75% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verlaagd risico en < 25% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verhoogd risico of</p> <p>50-60% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verlaagd risico en < 10% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verhoogd risico</p>
(nog) Onduidelijke bewijslast	Inconsistente bevindingen gedefinieerd als alle andere bevindingen die niet voldoen aan de criteria voor “sterke bewijslast”, “enige bewijslast” en “geen verband” of er zijn < 4 studies van hoge kwaliteit beschikbaar
Geen verband	<p>≥ 60% van de studies van hoge kwaliteit vindt geen effect of een verhoogd risico of</p> <p>≥ 40% van de studies van hoge kwaliteit rapporteert een verhoogd risico</p>

¹ Er zijn tenminste vier studies van hoge kwaliteit nodig om de sterkte van de bewijsvoering te kunnen definiëren. Indien er minder studies beschikbaar zijn, wordt de bewijsvoering gedefinieerd als (nog) onduidelijk.

² Voor beschrijving van de kwaliteitsscore, zie hoofdstuk 2 en 3, paragraaf over werkwijze.

³ Een verlaagd risico in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) kleiner dan (<) 0,8. Een RR of OR tussen 0,8 en 1,25 ($0,8 \leq OR \leq 1,25$) wordt beschouwd als géén verband en een RR of OR groter dan (>) 1,25 als een verhoogd risico.

Tabel 1

Daarnaast is gekeken of de *verschillen in onderzoeksresultaten* tussen de studies kunnen worden verklaard door verschillen in methodologische kwaliteit, grootte van de studie, het contrast tussen de referentie groep en de meest actieve groep, en de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep.

Een *dosis-effect analyse* is uitgevoerd om inzicht te krijgen in de mate waarmee het risico op borstkanker verandert bij toenemende hoeveelheden lichamelijke activiteit.

Mogelijke *vertekening door publicatie* is onderzocht met behulp van “funnel plots”. Een dergelijke grafiek geeft de variatie van de studieresultaten naar studiegrootte weer en een asymmetrische grafiek kan duiden op vertekening door publicatie.

Niet alle uitgevoerde wetenschappelijke onderzoeken worden uiteindelijk gepubliceerd. Er kunnen verschillende redenen bestaan voor het niet publiceren van onderzoek. Eén van die redenen kan zijn dat negatieve onderzoeksresultaten (geen effect) minder vaak door de onderzoekers opgeschreven worden dan resultaten die een duidelijk verband aangeven. Een andere reden kan zijn dat tijdschriften minder geïnteresseerd zijn in negatieve onderzoeksresultaten. Waarschijnlijk zijn ongepubliceerde onderzoeken vaak kleiner van omvang. De uitkomsten van grote onderzoeken waarin veel tijd en geld zijn geïnvesteerd, zullen naar verwachting vrijwel altijd gepubliceerd worden. Er is sprake van vertekening door publicatie als de bevindingen in de gepubliceerde en de niet gepubliceerde onderzoeken van elkaar verschillen. In een meta-analyse kan dit leiden tot onder- of overschatting van het werkelijke effect. Als bijvoorbeeld in niet gepubliceerde onderzoeken veelal geen effect wordt aangetoond, dan zal het ware effect kleiner zijn dan op basis van de meta-analyse wordt geschat.

2.3 Resultaten

In totaal zijn er voor dit literatuuroverzicht 45 relevante studies naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker geselecteerd. De karakteristieken en resultaten van deze 17 cohort- en 28 patiënt-controleonderzoeken zijn weergegeven in bijlage C. De studies zijn gepubliceerd tussen 1994 en 2003. Het aantal borstkankergevallen varieert van 46 tot 3.137 in de cohortstudies en van 81 tot 6.888 in de patiënt-controleonderzoeken. Drie patiënt-controleonderzoeken betreffen borstkanker bij mannen. Totale lichamelijke activiteit is bestudeerd in twee cohortstudies en zes patiënt-controleonderzoeken. De geselecteerde studies verschillen aanzienlijk in follow-up duur, de leeftijd van de deelnemers, de manier waarop lichamelijke activiteit gemeten is en de periode waarin lichamelijke activiteit nagevraagd is. De kwaliteitsscore varieert van 29% tot 78% (mediaan 55%) van de maximaal te behalen score in de cohortstudies en van 34% tot 86% (mediaan 70%) in de patiënt-controleonderzoeken¹. De kwaliteitsscore is niet geassocieerd met de publicatiedatum in cohort- en patiënt-controleonderzoeken. De kleinere studies vertonen een grotere diversiteit in kwaliteit dan de grotere studies.

2.3.1 Bevindingen van de cohortstudies

De resultaten van de cohortstudies in relatie tot de methodologische kwaliteit zijn weergegeven in tabel 2 en figuur 3a. Het oordeel ten aanzien van hoge en lage methodologische kwaliteit is gebaseerd op de mediane kwaliteitsscore, dus studies die behoren tot de 50% met de beste score worden beschouwd als studies van hoge kwaliteit en de studies die behoren tot de 50% met de slechtste score als studies van lage kwaliteit. Studies met een kwaliteitsscore gelijk aan de mediaan zijn ingedeeld als studies met een hoge kwaliteit aangezien de scores van de studies met een lage kwaliteit verder verwijderd waren van de mediaan dan die van de studies met een hoge kwaliteit. De twee cohortstudies die het effect van totale lichamelijke activiteit op het optreden van borstkanker hebben bestudeerd, laten tegenstrijdige

¹ De scores van cohort- en patiënt-controleonderzoeken kunnen niet rechtstreeks met elkaar worden vergeleken, omdat de scoringsystemen voor beide typen onderzoek verschillen.

resultaten zien. De Adventist Health Study (lage kwaliteit) vindt een verlaagd risico op borstkanker en de Framingham Heart Study (hoge kwaliteit) vindt juist een hoger risico met aanwijzingen dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een hoger risico op borstkanker (dosis-effect).

Vijf van de negen cohortstudies met een hoge kwaliteit en drie van de zes cohortstudies met een lage kwaliteit vinden een verlaagd risico op borstkanker voor lichamelijke activiteit in de vrije tijd. In totaal vinden dus acht van de vijftien cohortstudies een verlaagd risico en in de andere zeven studies blijkt lichamelijke activiteit in de vrije tijd niet gerelateerd aan het krijgen van borstkanker.

Met uitzondering van de Iowa 65+ Health Study clusteren de RRs van de kwalitatief goede studies rond de 0,75 (range 0,63-0,87). Dit wil zeggen dat vrouwen die actief

Samenvatting van de bevindingen van de studies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker bestudeerd hebben en de bijbehorende sterkte van bewijsvoering

	Consistentie van de bevindingen	
	% studies dat een verlaagd ¹ risico rapporteert	Absolute aantallen
Cohortstudies		
Totale lichamelijke activiteit	0% van de hoge kwaliteit studies	0/1
	100% van de lage kwaliteit studies	1/1
	50% van alle studies	1/2
Lichamelijke activiteit in de vrije tijd	56% van de hoge kwaliteit studies	5/9
	50% van de lage kwaliteit studies	3/6
	53% van alle studies	8/15
Patiënt-controleonderzoeken		
Totale lichamelijke activiteit	80% van de hoge kwaliteit studies	4/5
	0% van de lage kwaliteit studies	0/1
	67% van alle studies	4/6
Lichamelijke activiteit in de vrije tijd	38% van de hoge kwaliteit studies	3/8
	58% van de lage kwaliteit studies	11/19
	52% van alle studies	14/27

¹ Een verlaagd risico op borstkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) kleiner dan 0,8.

² Een verhoogd risico op borstkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) groter dan 1,25.

³ De sterkte van de bewijsvoering is gebaseerd op de criteria die vermeld staan in tabel 1. Voor de analyse die gebaseerd is

Tabel 2

zijn in de vrije tijd gemiddeld een 25% (range 13%-37%) lager risico hebben op het krijgen van borstkanker vergeleken met vrouwen die niet actief zijn. In de Iowa 65+ Health Study wordt een risicoverlaging van 80% gevonden; hierbij moet echter wel de kanttekening worden geplaatst dat dit gebaseerd is op zeer kleine aantallen en dat de studiepopulatie aanzienlijk ouder is dan in de andere studies.

% studies dat een verhoogd ² risico rapporteert	Absolute aantallen	Sterkte van de bewijsvoering	
		Op basis van de studies van hoge kwaliteit ³	Op basis van alle studies ³
100% van de hoge kwaliteit studies	1/1	(nog) Onduidelijke bewijslast ⁴	
0% van de lage kwaliteit studies	0/1		(nog) Onduidelijke bewijslast ⁴
50% van alle studies	1/2		
0% van de hoge kwaliteit studies	0/9	Geen sterke maar wel enige bewijslast	
0% van de lage kwaliteit studies	0/6		Geen sterke maar wel enige bewijslast
0% van alle studies	0/15		
0% van de hoge kwaliteit studies	0/5	Sterke bewijslast	
0% van de lage kwaliteit studies	0/1		Sterke bewijslast
0% van alle studies	0/6		
0% van de hoge kwaliteit studies	0/8	Geen verband	
0% van de lage kwaliteit studies	0/19		Geen sterke maar wel enige bewijslast
0% van alle studies	0/27		

op alle studies gelden ook de criteria in tabel 1, echter nu zijn de woorden "studies van hoge kwaliteit" vervangen door "alle studies". Dezelfde criteria worden dan dus toegepast op **alle** studies in plaats van alleen op de studies van hoge kwaliteit.

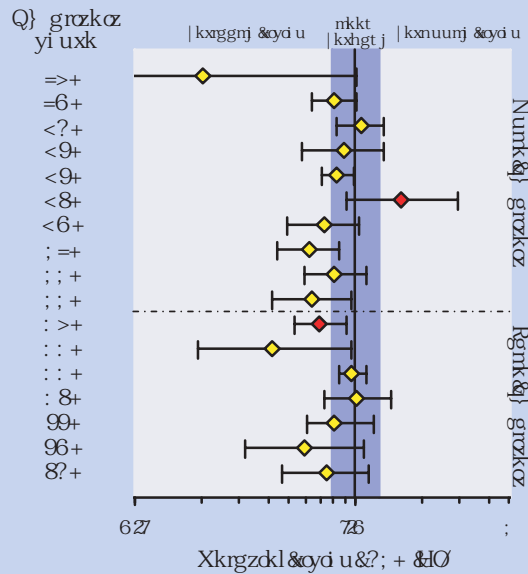
⁴ Er zijn tenminste vier studies (van hoge kwaliteit) nodig om de sterke van de bewijsvoering te kunnen definiëren. Indien er minder studies beschikbaar zijn, wordt de bewijsvoering gedefinieerd als (nog) onduidelijk.

Röngs krmk&gi zq özk&t &k> y&v &uxyzqgt qkx

G I unuxyz{j dky

G{ zk{ x&ggx/

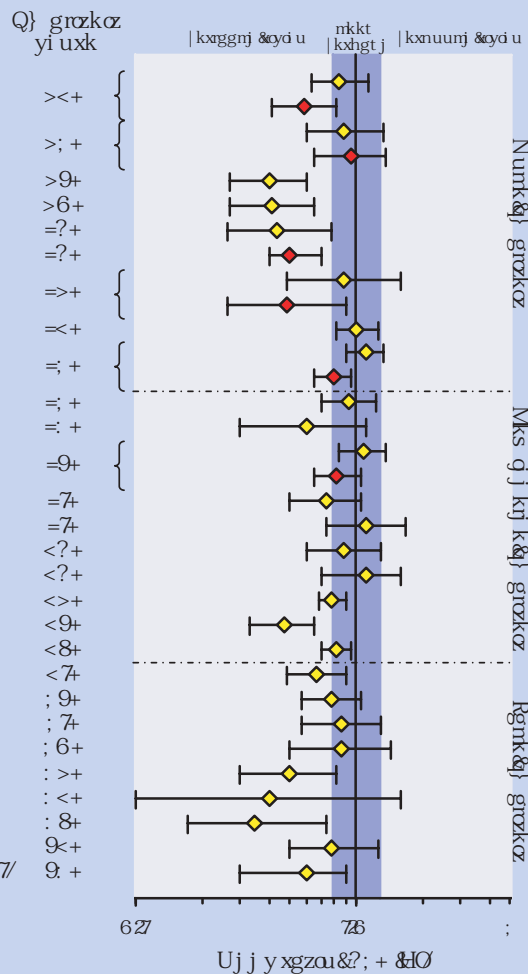
- I kxngt kz&r&??>/ =>+
- S i Zkxt gt kz&r&8669/ =6+
- I uj ö, kz&r&8669/ <?+
- J ö- kz&r&8667/ <9+
- Xui qnar kz&r&7??/ <9+
- J uxngt kz&r&7?:/ <8+
- Vgzrkz&r&8669/ <6+
-] €yngq kz&r&8666/ ;=+
- Rkk kz&r&8667/ ;;+
- Zn{ t k kz&r&7?=/ ;;+
- Lxykxkz&r&7?=/ :>+
-] €x} ä n kz&r&8666/ ::+
- S uuxk kz&r&8666/ ::+
- R{ uzu kz&r&8666/ :8+
- S uxgj okz&r&8668/ 99+
- Hxkyu} kz&r&8667/ 96+
- Ykyyu kz&r&7?>/ 8?+



H Vgz&ö z3 ut zzurkyz{j dky

G{ zk{ x&ggx/

- \ kxruuv &z&r&8666/ >>+
- Yzkd j uxl kz&r&8669/ > ;+
- S gzznk} ykz&r&8667/ >9+
- Hkxt yzkd kz&r&7?:/ >6+
- _gt mkz&r&8669/ =?+
- S özkt j uxl kz&r&7?;/ =?+
- Runt yut kz&r&8668/ =>+
- Mgs s ut kz&r&7?>/ =<+
- Runt kz&r&8669/ = ;+
- I nkt kz&r&7?=/ = ;+
- S gxi { ykz&r&7??/ = ;+
- Lxkj kt xkd n kz&r&8667/ =9+
- Lxkj kt xkd n kz&r&7?;/ =7+
- Rkk kz&r&8667/ =7+
- J uxt kz&r&8669/ <?+
- S i Zkxt gt kz&r&7?</ <?+
- S uxgj okz&r&8666/ <>+
- Mörgt j kz&r&8667/ <9+
- Nöuyk kz&r&8669/ <8+
- I gxvkt zkx kz&r&8669/ <7+
- J G|gt , u kz&r&7?</ :9+
- Zgärokz&r&7?;/ :7+
- N{ &z&r&7?=/ :6+
- Rk| okz&r&7??/ :>+
- K} kxz, kz&r&8667/ :<+
-] kpokz&r&7?>/ :8+
- Nyd mkz&r&7?>/ 9<+
- Gj gs y3 gs vhrkz&r&8667/ 9. +



Resultaten van studies naar lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker, uitgesplitst naar studieopzet (A cohortstudies; B patiënt-controleonderzoeken), bron van lichamelijke activiteit (♦ totaal; ♦ vrije tijd) en

methodologische kwaliteit. De kwaliteit van een individuele studie is weergegeven als percentage van de maximale score die, per onderzoeksvorm, behaald kan worden. Omdat de scoringsystemen voor beide typen onderzoek verschillen kunnen de scores van cohort- en patiënt-controleonderzoeken dus niet rechtstreeks met elkaar worden vergeleken. Cohortstudies zijn ingedeeld in lage of hoge kwaliteit (o.b.v. de mediaan), en patiënt-controlestudies in lage, gemiddelde of hoge kwaliteit (o.b.v. tertielen). Per studie is de effectschatter (RR of OR met 95% betrouwbaarheidsinterval, BI) weergegeven voor de actiefste ten opzichte van de minst actieve groep. Een effectschatter kleiner dan 0,80 is gedefinieerd als 'risicoverlaging', tussen de 0,80 en 1,25 als 'geen verband' en groter dan 1,25 als een risicoverhoging.

Figuur 3

In vier van de 8 studies waarin lichamelijke activiteit in de vrije tijd gerelateerd is met een verlaagd risico op borstkanker, wordt tevens gevonden dat hoe meer lichamelijk actief vrouwen zijn, hoe lager het risico op borstkanker is (dosis-effect)¹⁻⁴. Al deze vier studies zijn van hoge kwaliteit.

Conclusie

Op grond van de cohortstudies concludeert de werkgroep dat er enige bewijslast is dat lichamelijke activiteit geassocieerd is met een verlaagd risico op borstkanker. De risicoverlaging ligt in de orde van grootte van 20 tot 30 procent. De helft van de cohortstudies die een verlaagd risico rapporteert, vindt ook aanwijzingen voor een dosis-effect relatie. Deze conclusie is gebaseerd op studies die zich richtten op lichamelijke activiteit in de **vrije tijd**. De bewijslast op basis van de cohortstudies die **totale** lichamelijke activiteit bestudeerd hebben, is nog onduidelijk aangezien er te weinig studies zijn om een conclusie op te baseren.

2.3.2 Bevindingen van de patiënt-controleonderzoeken

In tabel 2 en figuur 3b zijn de resultaten van de patiënt-controleonderzoeken in relatie tot de methodologische kwaliteit weergegeven. De studies zijn ingedeeld in drie groepen al naar gelang de methodologische kwaliteit. De studies die behoren tot de 33% met de hoogste kwaliteitsscore hebben het oordeel hoge kwaliteit gekregen en de studies die behoren tot de 33% met de laagste score het oordeel lage kwaliteit. Daartussenin bevinden zich de studies van gemiddelde kwaliteit. Zes studies hebben resultaten gepubliceerd over het effect van totale lichamelijke activiteit op het optreden van borstkanker⁵⁻¹⁰. Met uitzondering van de studie van Friedenreich en collega's zijn deze studies van hoge kwaliteit. In vier van de vijf studies met een hoge kwaliteit is een verlaging van het risico gevonden, variërend van 21% tot 52%. De resultaten van de studies van Verloop en collega's en John en collega's wijzen op een dosis-effect relatie, dat wil zeggen dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een lager risico op borstkanker, alhoewel dit statistisch niet getoetst is^{7,9}. Van de 27 patiënt-controleonderzoeken die resultaten hebben gepubliceerd over de relatie tussen lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het optreden van borstkanker, vinden er 14 een verlaagd risico. In tegenstelling tot de cohortstudies clusteren de resultaten van de patiënt-controleonderzoeken niet rond een bepaalde waarde. Drie van de acht studies van hoge kwaliteit rapporteren een risicoverlaging, variërend van 56% tot 60%. In de andere studies van hoge kwaliteit blijkt lichamelijke activiteit niet gerelateerd aan het krijgen van borstkanker. Van de studies van gemiddelde en lage kwaliteit vinden respectievelijk vier van de tien en zeven van de negen een verlaagd risico. In drie patiënt-controleonderzoeken van hoge kwaliteit en in twee

van gemiddelde kwaliteit zijn aanwijzingen dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een lager risico op borstkanker (dosis-effect).

Conclusie

Op grond van de patiënt-controleonderzoeken concludeert de werkgroep dat er sterke bewijslast is dat lichamelijke activiteit geassocieerd is met een verlaagd risico op het ontstaan van borstkanker. De risicoreductie ligt in de orde van grootte van 20 tot 50% als vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn vergeleken worden met vrouwen die dat niet zijn. Deze conclusie is gebaseerd op studies die zich richtten op **totale** lichamelijke activiteit. Echter, de patiënt-controleonderzoeken die lichamelijke activiteit in de **vrije tijd** bestudeerd hebben, geven geen duidelijke bewijslast voor een risicoverlagend effect. De kwalitatief goede studies laten minder vaak een verlaagd risico op borstkanker zien dan de kwalitatief minder goede studies.

2.3.3

Dosis-effect analyse

In een dosis-effect analyse worden de gegevens gebruikt van alle niveaus van lichamelijke activiteit die in de afzonderlijke studies genoemd worden. Dus niet alleen de gegevens over de meest actieve en de niet-actieve groep (referentiegroep), zoals in de andere analyses van deze studie. De dosis-effect analyse (of trendanalyse) berekent een helling, die staat voor de verandering van het risico afhankelijk van het aantal uren lichamelijke activiteit per week. Voor alle studies is eerst afzonderlijk de helling berekend en vervolgens zijn deze gecombineerd tot één overall helling (meta-analyse). Op basis van de overall helling zijn ORs berekend die horen bij bepaalde hoeveelheden lichaamsbeweging (in uren per week).

Zestien patiënt-controleonderzoeken die gekeken hebben naar lichamelijke activiteit in de vrije tijd zijn gebruikt voor de dosis-effect analyse. De meegenomen studies hebben de lichamelijke activiteit in uren of aantal keren per week gemeten.

Aantal keren per week is voor deze analyse omgezet in uren per week, er van uitgaande dat één keer staat voor één uur. Aangezien slechts vier cohortstudies lichamelijke activiteit in uren of aantal keren per week hebben gemeten en de benodigde gegevens voor een dosis-effect analyse niet beschikbaar waren, hebben we de dosis-effect analyse beperkt tot de zestien patiënt-controleonderzoeken. Uit de analyse van de zestien onderzoeken volgt dat elk extra uur per week lichaamsbeweging leidt tot een risicoreductie van borstkanker van ongeveer 5% (95% betrouwbaarheidsinterval 3-8%). Dit komt overeen met een OR variërend van 0,95 voor vrouwen die 1 uur per week actief zijn ten opzichte van vrouwen die niet actief zijn en 0,77 voor vrouwen die 5 uur per week actief zijn ten opzichte van vrouwen die niet actief zijn.

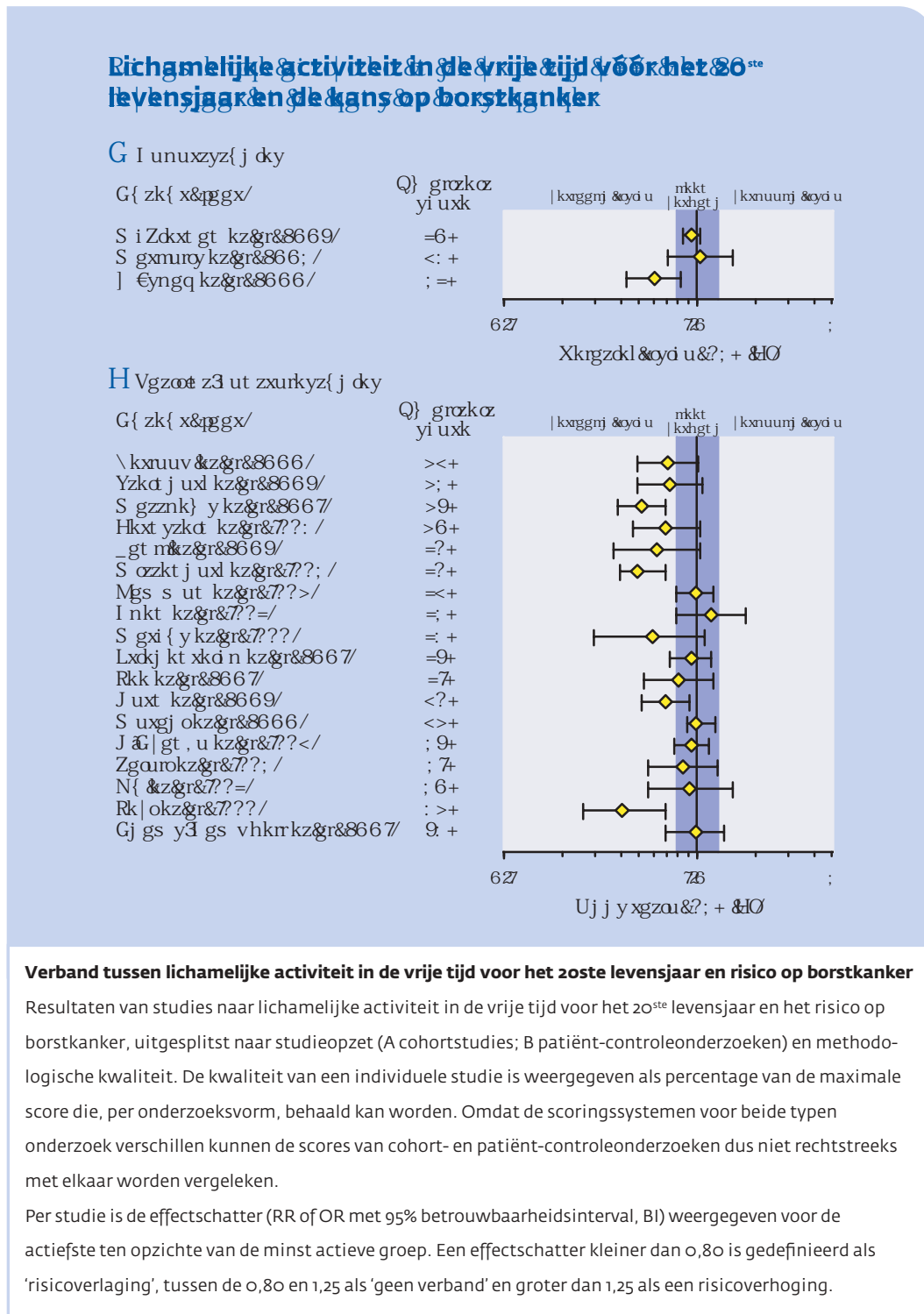
Conclusie

De resultaten uit de literatuur duiden op een dosis-effect relatie voor het verband tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker. Op basis van de dosis-effect analyse is berekend hoeveel uur extra lichaamsbeweging per week nodig is om het risico op het krijgen van borstkanker te verlagen. Bij deze analyse moet echter een aantal kanttekeningen worden geplaatst. Ten eerste is dit resultaat alleen gebaseerd op patiënt-controleonderzoeken. De resultaten van patiënt-controleonderzoeken en cohortstudies kunnen van elkaar verschillen doordat de verschillende onderzoeksmethoden kunnen leiden tot andere vormen van vertekening. Ten tweede wordt er bij een dosis-effect analyse van uitgegaan dat er sprake is van een lineair

verband en het is maar de vraag of er werkelijk een lineair verband is tussen lichamelijke activiteit en het risico op het krijgen van borstkanker. Op basis van de dosis-effect analyse zijn er aanwijzingen dat met elk uur extra lichaamsbeweging per week het risico op het krijgen van borstkanker met 3 tot 8% kan worden verlaagd.

2.3.4 Effect van de levensperiode waarin een vrouw lichamenlijk actief is

Lichamelijke activiteit vóór het twintigste levensjaar is onderzocht in twee cohort-studies en achttien patiënt-controleonderzoeken (figuur 4). De helft van deze studies (10/20) vindt een verlaging van het risico op borstkanker variërend van 27 tot 58%.



Figuur 4

De andere helft vindt geen relatie tussen lichamelijke activiteit voor het twintigste levensjaar en het ontstaan van borstkanker.

In twaalf patiënt-controleonderzoeken is gekeken naar het effect van lichamelijke activiteit in verschillende levensperioden. In slechts vier van deze twaalf studies is in de analyses rekening gehouden met lichamelijke activiteit in de andere periodes of hebben het effect van veranderingen in het niveau van lichamelijke activiteit over de tijd bestudeerd. Aangezien deze vier studies het meeste kunnen bijdragen aan onze wetenschappelijke kennis wat betreft het effect van lichamelijke activiteit in bepaalde levensperioden, worden deze eerst besproken. In een Duitse studie wordt geen verlaagd risico gevonden voor het optreden van borstkanker vóór de menopauze bij vrouwen die actief waren gedurende de pubertijd en/of als jong volwassene⁵. Een Nederlandse studie bestudeerde bij voornamelijk premenopauzale vrouwen het effect van lichamelijke activiteit gedurende het hele leven en in drie verschillende perioden: voor de leeftijd van twintig, tussen de leeftijd van twintig en vijf jaar voor de diagnose, en vijf jaar voor de diagnose tot aan de diagnose⁷. Deze studie vindt dat lichamelijke activiteit gemiddeld gedurende het hele leven het risico op borstkanker verlaagt en dat er geen sterkere risicoreductie is in één van de onderzochte perioden. Er wordt echter geen verband gevonden tussen recente lichamelijke activiteit (in de laatste vijf jaar) en het optreden van borstkanker. Daarentegen rapporteert een Zweeds onderzoek alleen een lager risico voor recente lichamelijke activiteit en niet voor lichamelijke activiteit vóór het achttiende levensjaar en lichamelijke activiteit tussen het achttiende en dertigste levensjaar¹¹. Een studie uit China vindt een verlaagd risico voor vrouwen die actief waren als puber én dit volhielden als volwassene¹². Voor vrouwen die pas startten met het uitoefenen van lichamelijke activiteit toen ze volwassen waren, wordt ook een verlaagd risico gevonden, terwijl voor vrouwen die alleen actief waren in de pubertijd geen verband wordt aangetoond.

De volgende studies hebben niet gecorrigeerd voor lichamelijke activiteit in andere perioden. De studie van Dorn en collega's rapporteert dat verlaging van het risico op borstkanker het sterkst is bij vrouwen die tenminste twintig jaar voor het interview actief waren en voor postmenopauzale vrouwen die gedurende het hele leven actief waren geweest¹³. In de studie van Adams-Campbell blijkt zware lichamelijke activiteit op 21-, 30- en 40-jarige leeftijd samen te hangen met een lagere kans op borstkanker in tegenstelling tot zware lichamelijke activiteit rondom de pubertijd¹⁴. De studie van D'Avanzo en collega's vindt een lager borstkankerrisico voor lichamelijke activiteit tussen 30 en 39 en tussen 50 en 59 jaar, terwijl de voor de periode tussen 15 en 19 jaar geen effect van lichamelijke activiteit waarneembaar is¹⁵. McTiernan en collega's vinden een lager risico op borstkanker na de menopauze voor recente zware lichamelijke activiteit, maar niet voor zware lichamelijke activiteit rondom de pubertijd¹⁶.

Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat lichamelijke activiteit verricht voor het twintigste levensjaar belangrijker is om het borstkankerrisico te verlagen dan lichamelijke activiteit in andere levensperioden of gedurende het gehele leven. Er zijn aanwijzingen dat bewegen op volwassen leeftijd gepaard gaat met een verlaging van het risico op

borstkanker ongeacht de mate van lichamelijke activiteit voor het twintigste levensjaar. Door de verschillen tussen de studies is het moeilijk om conclusies te trekken omtrent het effect van lichamelijke activiteit in verschillende levensperioden. Op basis van de op dit moment beschikbare literatuur lijkt het er op dat er geen specifieke periode aan te wijzen is die bij uitstek geschikt is om met het verrichten van lichamelijke activiteit het risico op borstkanker te verlagen. Er is dringend behoefte aan meer onderzoek dat zich specifiek richt op het effect van lichamelijke activiteit in verschillende levensperioden.

2.3-5

Andere factoren die mogelijk een rol spelen

Lichamelijke activiteit in relatie tot menopauzale status

In tabel 3 en figuur 5 staan de resultaten van de studies weergegeven die afzonderlijk gekeken hebben naar het risico op borstkanker vóór of na de menopauze in relatie tot lichamelijke activiteit. Twee van de drie cohortstudies van hoge kwaliteit die de relatie tussen lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het optreden van borstkanker vóór de menopauze bestudeerd hebben, vinden een verlaagd risico op borstkanker. Van de drie cohortstudies van lage kwaliteit vinden er twee geen relatie en één een hoger risico voor lichamelijke activiteit bij premenopauzale vrouwen. De enige cohortstudie die totale lichamelijke activiteit bij premenopauzale vrouwen heeft bestudeerd, vindt geen verband.

Van de vijftien patiënt-controleonderzoeken die resultaten hebben gepresenteerd over het verband tussen lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het krijgen van borstkanker vóór de menopauze, zijn er zes van hoge kwaliteit en negen van lage kwaliteit. Drie onderzoeken van hoge kwaliteit en vijf van lage kwaliteit vinden een verlaagd risico. Van de drie patiënt-controleonderzoeken die totale lichamelijke activiteit bij premenopauzale vrouwen nagevraagd hebben, vinden er één een verlaagd risico en twee geen verband.

Het merendeel van de studies die het verband tussen lichamelijke activiteit en het krijgen van borstkanker na de menopauze hebben bestudeerd, rapporteert een verlaagd risico. Vijf van de zes cohortstudies van hoge kwaliteit en vier van de zes van lage kwaliteit vinden een verlaagd risico voor lichamelijke activiteit in de vrije tijd. Eén cohortstudie die het effect van totale lichamelijke activiteit heeft bestudeerd, vindt juist een verhoogd risico op borstkanker na de menopauze voor vrouwen die meer lichamenlijk actief zijn¹⁷. Van de zestien patiënt-controleonderzoeken die de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker na de menopauze hebben bestudeerd, zijn er vier van goede kwaliteit en twaalf van lage kwaliteit. Twee studies van hoge kwaliteit en acht van lage kwaliteit rapporteren een verlaagd risico.

In twee patiënt-controleonderzoeken waarin ook naar totale lichamelijke activiteit is gekeken, worden tegenstrijdige resultaten gevonden. Eén studie vindt een lager risico en de andere vindt geen verband.

Samenvatting van de bevindingen van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken die de relatie tussen lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het optreden van borstkanker vóór en na de menopauze bestudeerd hebben en de bijbehorende sterkte van bewijsvoering

	Consistentie van de bevindingen % studies dat een verlaagd ¹ risico rapporteert	Absolute aantallen
Premenopauzale borstkanker⁴		
Cohortstudies	67% van de hoge kwaliteit studies	2/3
	0% van de lage kwaliteit studies	0/3
	33% van alle studies	2/6
Patiënt-controleonderzoeken	50% van de hoge kwaliteit studies	3/6
	56% van de lage kwaliteit studies	5/9
	53% van alle studies	8/15
Postmenopauzale borstkanker⁴		
Cohortstudies	83% van de hoge kwaliteit studies	5/6
	67% van de lage kwaliteit studies	4/6
	75% van alle studies	9/12
Patiënt-controleonderzoeken	50% van de hoge kwaliteit studies	2/4
	67% van de lage kwaliteit studies	8/12
	63% van alle studies	10/16

¹ Een verlaagd risico op borstkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) kleiner dan 0,8.

² Een verhoogd risico op borstkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) groter dan 1,25.

³ De sterkte van de bewijsvoering is gebaseerd op de criteria die vermeld staan in tabel 1. Voor de analyse die gebaseerd is op alle studies gelden ook de criteria in tabel 1, echter nu zijn de woorden "studies van hoge kwaliteit" vervangen door "alle

Tabel 3

% studies dat een verhoogd ² risico rapporteert	Absolute aantallen	Sterkte van de bewijsvoering	
		Op basis van de studies van hoge kwaliteit ³	Op basis van alle studies ³
0% van de hoge kwaliteit studies	0/3	(nog) onvoldoende bewijslast ⁵	
33% van de lage kwaliteit studies	1/3		Geen verband
17% van alle studies	1/6		
0% van de hoge kwaliteit studies	0/6	Geen sterke maar wel enige bewijslast	
11% van de lage kwaliteit studies	1/9		Geen sterke maar wel enige bewijslast
7% van alle studies	1/15		
0% van de hoge kwaliteit studies	0/6	Sterke bewijslast	
0% van de lage kwaliteit studies	0/6		Sterke bewijslast
0% van alle studies	0/12		
0% van de hoge kwaliteit studies	0/4	Geen sterke maar wel enige bewijslast	
0% van de lage kwaliteit studies	0/12		Sterke bewijslast
0% van alle studies	0/16		

studies". Dezelfde criteria worden dan dus toegepast op **alle** studies in plaats van alleen op de studies van hoge kwaliteit.

⁴ De samenvatting betreft lichamelijke activiteit in de vrije tijd aangezien er te weinig studies zijn die gekeken hebben naar *totale* lichamelijke activiteit in relatie met het optreden van borstkanker vóór of na de menopauze.

⁵ Er zijn tenminste vier studies (van hoge kwaliteit) nodig om de sterke van de bewijsvoering te kunnen definiëren. Indien er minder studies beschikbaar zijn, wordt de bewijsvoering gedefinieerd als (nog) onduidelijk.

Verband tussen lichamelijke activiteit en risico op borstkanker voor vrouwen vóór en na de menopauze

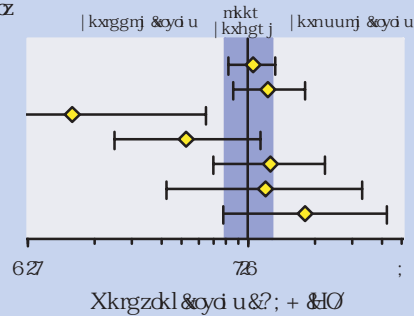
G Vxks kt uvg{ , k2i unuxyz{ j dky

G{ zk{ x&ggrx/

I uj œ, kz&ggr&8669/
S gxmury kz&ggr&8666;/
J €yngq kz&ggr&8666/
Zn{ t k kz&ggr&7?=?/
R{ uzu kz&ggr&8666/
Hxkyu} kz&ggr&8667/
Ykyyu kz&ggr&7?>/?

Q) g&ggr&8666
yi uxk

<?+
<: +
; =+
; ; +
: 8+
96+
8?+



H Vxks kt uvg{ , k2vz&ggr&8666 z&ggr&8666 ut zxurkyz{ j dky

G{ zk{ x&ggrx/

Yzkd j uxl kz&ggr&8669/
S gzznk} y kz&ggr&8667/
Hkxt yzkd kz&ggr&7?=?/
_gt m&ggr&8669/
Mgs s ut kz&ggr&7?>/?

Runt kz&ggr&8669/

Lxdkj kt xkd n kz&ggr&8667/

Lxdkj kt xkd n kz&ggr&7?=?/

J uxt kz&ggr&8669/

M&ggr&8667 j kz&ggr&8667/

Noxuyk kz&ggr&8669/

Z&ggr&8666&ggr&8667 /

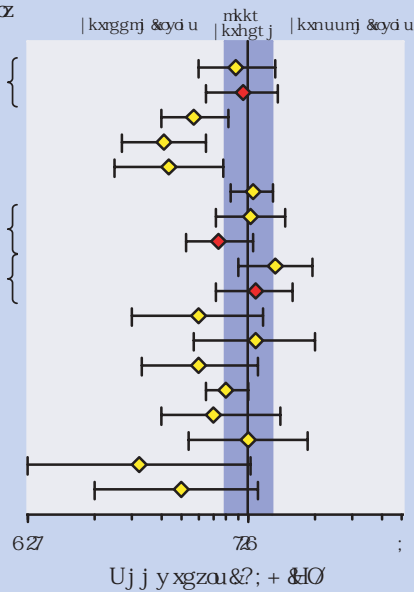
N{ &ggr&7?=?/

[k&ggr&7?>/?

Gj gs y&ggr&8666 gs v&ggr&8666&ggr&8667/

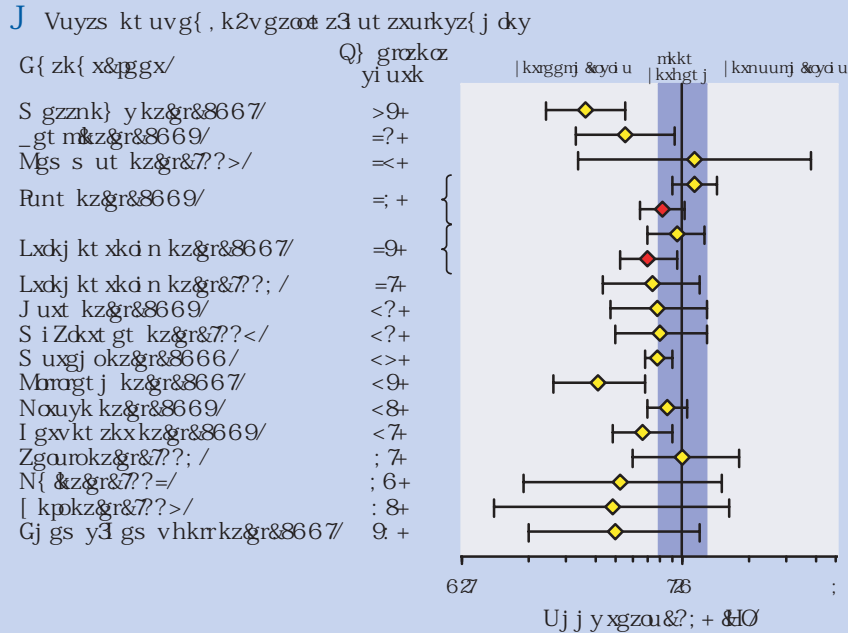
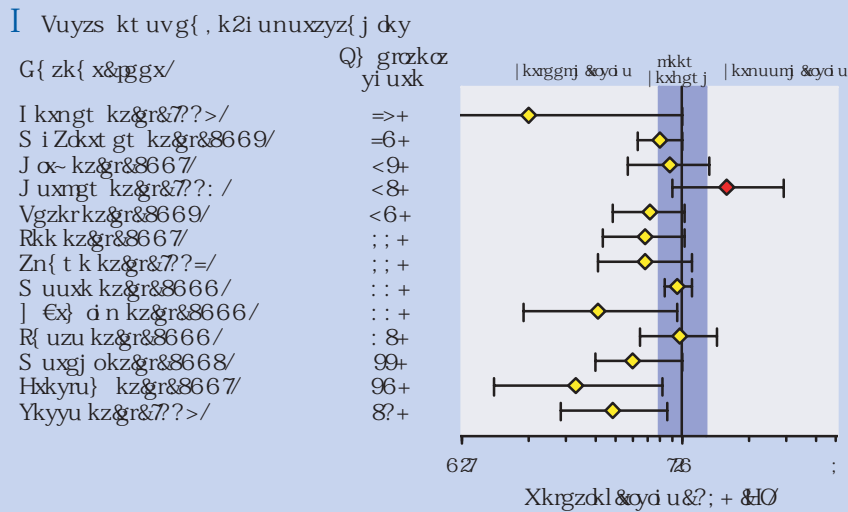
Q) g&ggr&8666
yi uxk

>: +
>9+
>6+
= ?+
= <+
= : +
= 9+
= 7+
< ?+
< 9+
< 8+
; 7+
; 6+
: 8+
9 +



Resultaten van studies naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker, uitgesplitst naar studieopzet en menopauzale status (A cohortstudies naar premenopauzale borstkanker; patiënt-controleonderzoeken naar premenopauzale borstkanker; C cohortstudies naar postmenopauzale borstkanker; D patiënt-controleonderzoeken naar postmenopauzale borstkanker), bron van lichamelijke activiteit (♦ totaal; ♦ vrije tijd) en methodologische kwaliteit. De kwaliteit van een individuele studie is weergegeven als percentage van de maximale score die, per onderzoeksvorm, behaald kan worden. Omdat de scoringsystemen voor beide typen

Figuur 5



onderzoek verschillen kunnen de scores van cohort- en patiënt-controleonderzoeken dus niet rechtstreeks met elkaar worden vergeleken.

Per studie is de effectschatter (RR of OR met 95% betrouwbaarheidsinterval, BI) weergegeven voor de actiefste ten opzichte van de minst actieve groep. Een effectschatter kleiner dan 0,80 is gedefinieerd als 'risicoverlaging', tussen de 0,80 en 1,25 als 'geen verband' en groter dan 1,25 als en risicoverhoging.

Figuur 5

Conclusie

Op grond van de resultaten van patiënt-controleonderzoeken concludeert de werkgroep dat er enige bewijslast is voor een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit op het optreden van borstkanker vóór de menopauze. De cohortstudies leveren (nog) onvoldoende bewijslast voor een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit op het optreden van borstkanker vóór de menopauze aangezien er te weinig studies van hoge kwaliteit zijn om een conclusie op te baseren.

De werkgroep concludeert dat er sterke bewijslast is op basis van de cohortstudies en enige bewijslast op basis van de patiënt-controleonderzoeken dat lichamelijke activiteit geassocieerd is met een verlaagd risico op het optreden van borstkanker **na** de menopauze. De relatie met lichaamsbeweging komt dus duidelijker naar voren als het optreden van borstkanker **na** de menopauze wordt beschouwd. De bovenstaande conclusies zijn allen gebaseerd op onderzoek dat zich richt op lichamelijke activiteit in de **vrije tijd**.

Lichamelijke activiteit in relatie tot menopauzale status en BMI

Lichamelijke activiteit kan ook invloed hebben op het lichaamsgewicht (zie hoofdstuk 6). Aangezien overgewicht een risicofactor is voor het optreden van borstkanker na de menopauze is het wenselijk om de effecten van lichaamsgewicht en lichamelijke activiteit onafhankelijk van elkaar vast te stellen. In veel studies is gecorrigeerd voor het eventuele versturende effect van lichaamsgewicht bij het bepalen van het onafhankelijke effect van lichamelijke activiteit. Het blijkt dat deze correctie in de meeste studies de mate van risicoverlaging nauwelijks beïnvloedt. Dit wijst er op dat lichamelijke activiteit op een onafhankelijke wijze het risico op borstkanker verlaagt en dus niet (alleen) via gewichtsreductie.

Mogelijk is het verband tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker anders bij vrouwen met een hoge en lage BMI. Omdat de relatie tussen lichaamsgewicht en borstkanker anders is vóór en na de menopauze (voor uitleg over mechanisme, zie hoofdstuk 5), zijn de studies die gekeken hebben of lichaamsgewicht de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker beïnvloedt, uitgesplitst naar onderzoek bij vrouwen vóór en na de menopauze (tabel 4). De verschillende studies laten uiteenlopende resultaten zien voor een hoge en lage BMI.

Conclusie

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker anders is voor vrouwen met een hoge of lage BMI. Dit geldt voor het optreden van borstkanker vóór én na de menopauze.

Resultaten van studies die het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van pre- of postmenopauzale borstkanker bestudeerd hebben in categorieën van de 'body mass index'

Auteur ^{ref. no.}	Cohortnaam	Follow-up (jaren)	Aantal patiënten
Resultaten cohortstudies			
Premenopauzale borstkanker			
Colditz ²²⁷	Nurses' Health Study II	10	849
Postmenopauzale borstkanker			
Breslow ²²⁸	NHANES I	mediaan 9,2	138
McTiernan ²²⁹	The Women's Health Initiative Cohort Study	gem 4,7	1780
Dirx ²³⁰	The Netherlands Cohort Study	7,3	1208
Patel ²	American Cancer Society Cancer Prevention Study II	5	1520
Moore ²³¹	Iowa Women's Health Study	10	1380
Moradi ²³²	A Prospective Cohort Study among Swedish Twins	27-30	506
Pre en postmenopauzale borstkanker			
Thune ⁴		mediaan 13,7	351
Sesso ²³³	College Alumni Health Study	31	109
Luoto ²³⁴	Finnish adult health behaviour survey	max 16	332

Auteur ^{ref. no.}	Aantal patiënten	Herkomst populatie (patiënt/controle)
----------------------------	------------------	---------------------------------------

Resultaten patiënt-controleonderzoeken

Premenopauzale borstkanker		
Verloop ⁷	Pre: 918 Post: - Beide: -	Bevolking/Bevolking
Gammon ²³⁵	Pre: - Post: 130 Beide: 1.668	Bevolking/Bevolking
Hirose ²³⁶	Pre: 1.334 Post: 1.024 Beide: 2.376	Ziekenhuis/Ziekenhuis
Friedenreich ⁶	Pre: 462 Post: 771 Beide: 1.237	Bevolking/Bevolking
Postmenopauzale borstkanker		
Hirose ²³⁶	Pre: 1.334 Post: 1.024 Beide: 2.376	Ziekenhuis/Ziekenhuis
Friedenreich ⁶	Pre: 462 Post: 771 Beide: 1.237	Bevolking/Bevolking

Contrast BMI (laag/hoog)**Lage BMI
relatieve risico (95% BI)****Hoge BMI
relatieve risico (95% BI)**

< 25/30+

1,04 (0,72-1,36)

1,53 (0,89-2,63)

< 25,1/25,1+

0,40 (0,13-1,28)

0,26 (0,06-1,13)

≤ 24,1/28,4+

0,63 (0,43-0,93)

0,94 (0,57-1,60)

< 25/30+

0,74 (0,52-1,08)

0,94 (0,27-3,32)

< 25/30+

0,75 (0,55-1,03)

1,06 (0,75-1,50)

1^e kwartiel/4^e kwartiel

1,01 (0,75-1,35)

1,02 (0,78-1,33)

< 22,5/27,0+

0,70 (0,20-2,00)

1,20 (0,50-3,30)

< 25,7/25,7+

0,59 (0,33-1,06)

0,83 (0,45-1,53)

< 22/22+

0,77 (0,41-1,45)

0,72 (0,38-1,37)

< 21/26+

0,88 (0,37-2,05)

0,94 (0,53-1,68)

Contrast BMI (laag/hoog)**Lage BMI
relatieve risico (95% BI)****Hoge BMI
relatieve risico (95% BI)**

< 21,8/24,5+

0,57 (0,40-0,82)

0,92 (0,65-1,29)

< 23/27+

1,00 (0,72-1,41)

1,02 (0,71-1,47)

< 22/25+

0,75 (0,55-1,02)

0,57 (0,28-1,15)

< 25/30+

1,09 (0,60-1,98)

1,04 (0,38-2,86)

< 22/25+

1,02 (0,74-1,41)

0,83 (0,55-1,24)

< 25 / 30+

0,65 (0,38-1,11)

0,64 (0,38-1,09)

Vervolg tabel 4 op pagina 60-61

Vervolg tabel 4

Auteur ^{ref. no.}	Aantal patiënten	Herkomst populatie (patiënt/controle)
Resultaten patiënt-controleonderzoeken		
Pre en postmenopauzale borstkanker		
Yang ²³⁷	Pre: 206 Post: 278 Beide: 501	Bevolking/Bevolking
Marcus ²³⁸	Pre: - Post: - Beide: 864	Bevolking/Bevolking
NB:		
<ul style="list-style-type: none"> - De cohortstudie van Rockhill <i>et al</i>³ heeft gekeken naar interactie met BMI, maar vond geen verschil. - Het patiënt-controleonderzoek van Steindorf <i>et al</i>⁵ heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van Lee <i>et al</i>²³⁹ heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van Gillilen <i>et al</i>²⁴⁰ heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van Levi <i>et al</i>²⁴¹ heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van Chen <i>et al</i>²⁴² heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van McTiernan <i>et al</i>¹⁶ heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van Bernstein <i>et al</i>²⁴³ heeft geen interactie met BMI gevonden (geen data aanwezig). - Het patiënt-controleonderzoek van John <i>et al</i>⁹ heeft geen interactie met BMI gevonden op basis van een statistische toets. 		

Tabel 4

Contrast BMI (laag/hoog)**Lage BMI
relatieve risico (95% BI)****Hoge BMI
relatieve risico (95% BI)**

 $\leq 21,5/24,6+$

0,58 (0,31-1,08)

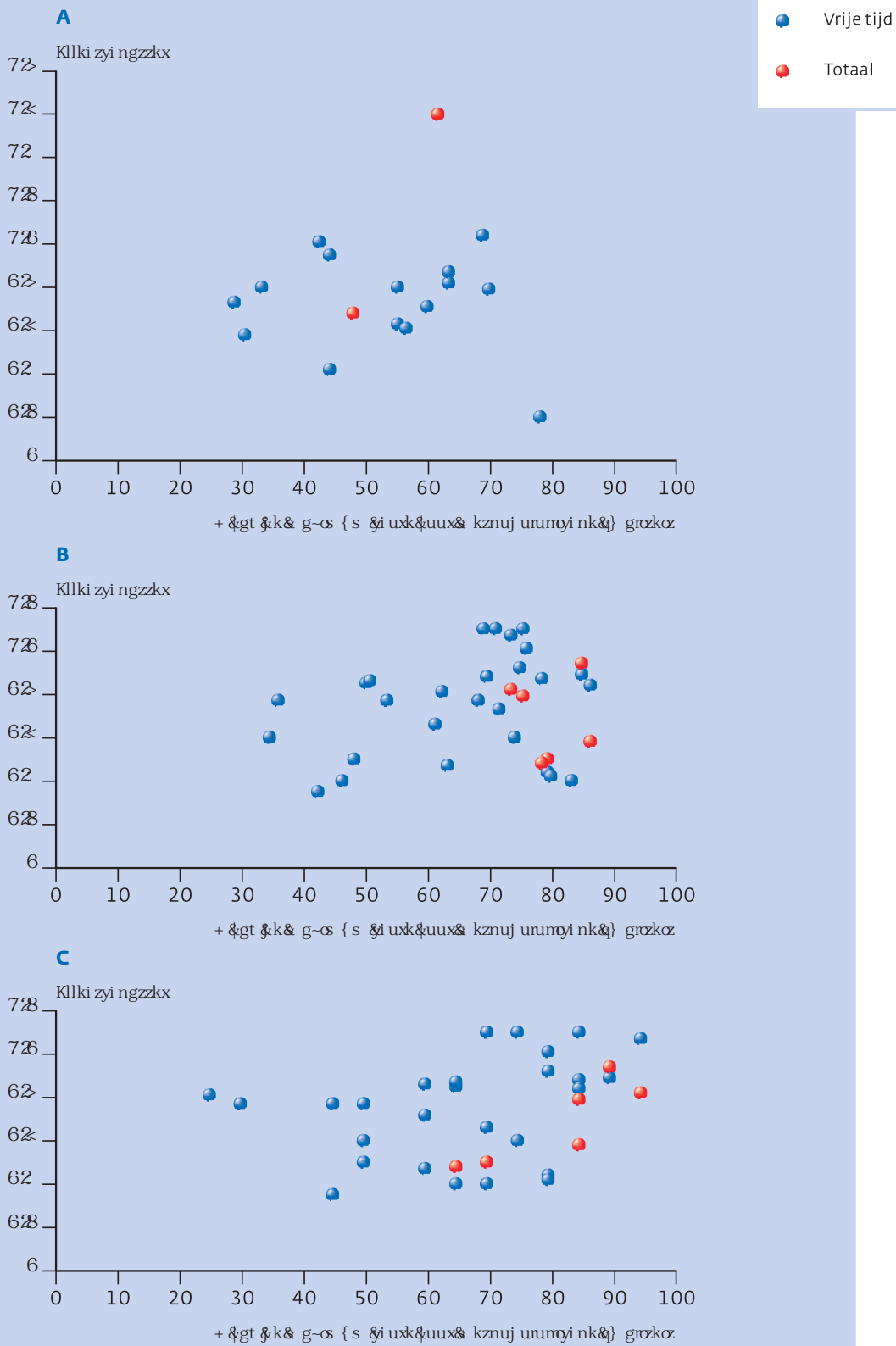
0,65 (0,30-1,39)

dunner/dikker
op 10 jarige lft

0,70 (0,40-1,30)

0,70 (0,30-1,60)

Verband tussen methodologische kwaliteit en relatief risico bij studies naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker



Verband tussen de score voor methodologische kwaliteit en de grootte van de effectschatter bij studies naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker (A cohortstudies, totaalscore; B patiënt-controleonderzoeken, totaalscore; C patiënt-controleonderzoeken, score voor vertekening door misclassificatie).

Figuur 6

2.3.6

Verklaren van de verschillen in studieresultaten

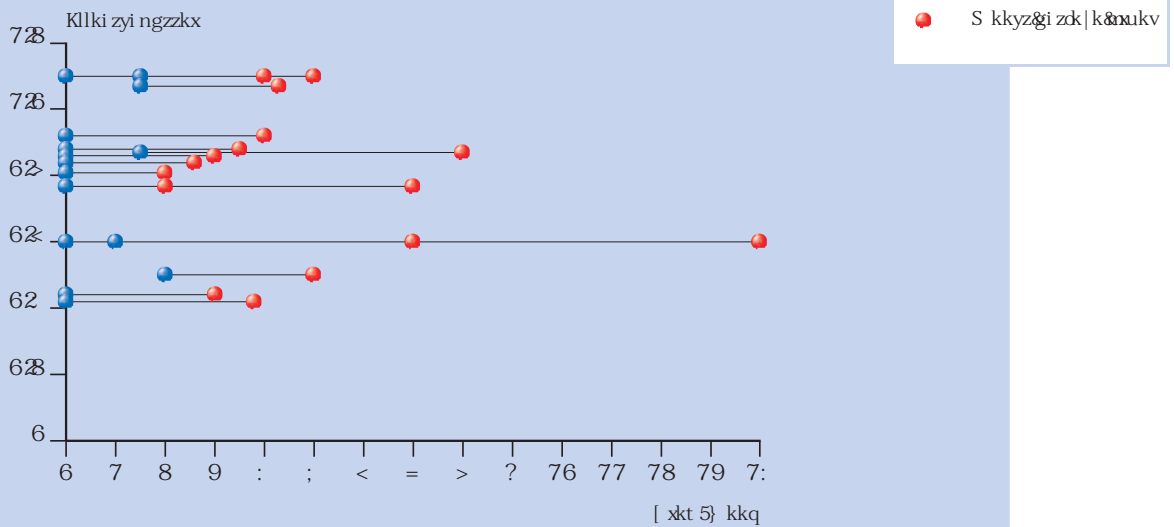
De resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker lopen uiteen. Zoals in de inleiding van dit hoofdstuk beschreven, kan deze variatie in de eerste plaats verklaard worden door de toevalsvariatie en de normale variatie die te verwachten is doordat verschillende populaties zijn bestudeerd. Daarnaast kan een deel van de variatie mogelijk verklaard worden doordat onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en kanker specifieke problemen kent. Daarom hebben we bekeken in hoeverre de verschillen in resultaten tussen de verschillende onderzoeken verklaard kunnen worden door de score voor methodologische kwaliteit, de grootte van de studie, het contrast in lichamelijke activiteit tussen de referentiegroep en de meest actieve groep en de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep.

In figuur 6 is de score voor methodologische kwaliteit uitgezet tegen de studieresultaten van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken. Deze figuur laten zien dat er geen duidelijk verband is tussen studiekwaliteit en de grootte van de effectschatter (RR of OR). Tevens wordt er voor cohortstudies geen relatie gevonden tussen de drie onderdelen van de totaalscore (selectie, misclassificatie en confounding) en de grootte van de effectschatter. Voor patiënt-controleonderzoeken is er een trend dat als de misclassificatiescore hoger is (minder kans op vertekening door misclassificatie), er minder duidelijke effecten worden gevonden (figuur 6c).

Zestien patiënt-controleonderzoeken die lichamelijke activiteit gemeten hebben in uren of frequentie per week komen in aanmerking voor de meta-regressie analyse. In een dergelijke analyse kan worden bestudeerd welke factoren de verschillen in resultaten tussen de onderzoeken kunnen verklaren. De meta-regressie analyse bevestigt het beeld van de grafieken: onderzoekskwaliteit kan niet de verschillen in studieresultaten verklaren. Ook de andere geselecteerde factoren (de grootte van de studie, het contrast tussen de referentie groep en de meest actieve groep en de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep) blijken de verschillen in studieresultaten niet te verklaren.

Het zou ook kunnen dat sommige onderzoeken geen verband tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker vinden, omdat er binnen de onderzoeksgroep zeer weinig variatie in lichamelijke activiteit is, oftewel een gebrek aan contrast. Gegevens van dezelfde zestien patiënt-controleonderzoeken zijn gebruikt om te onderzoeken of er een verband is tussen het contrast in lichamelijke activiteit (verschil tussen de referentie groep en de meest actieve groep) en het resultaat van de studie. Figuur 7 laat zien dat er geen verband is tussen het contrast in lichamelijke activiteit, de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep en de grootte van de ORs.

Verband tussen contrast in lichamelijke activiteit en grootte van het relatieve risico bij studies naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker



Verband tussen de grootte van het contrast in lichamelijke activiteit tussen de referentiegroep en de meest actieve groep en de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep enerzijds en de grootte van de effectschatter anderzijds bij patiënt-controlestudies naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker. De horizontale lijnen verbinden het activiteitsniveau (in uur/week) van de referentiegroep met het activiteitsniveau van de meest actieve groep van dezelfde studie. Het activiteitsniveau van de referentiegroep dat is weergegeven is de bovengrens van de laagste activiteitscategorie. Het activiteitsniveau van de meest actieve groep dat is weergegeven is de benedengrens van de hoogste activiteitscategorie, die nooit een bovengrens heeft.

Figuur 7

Conclusie

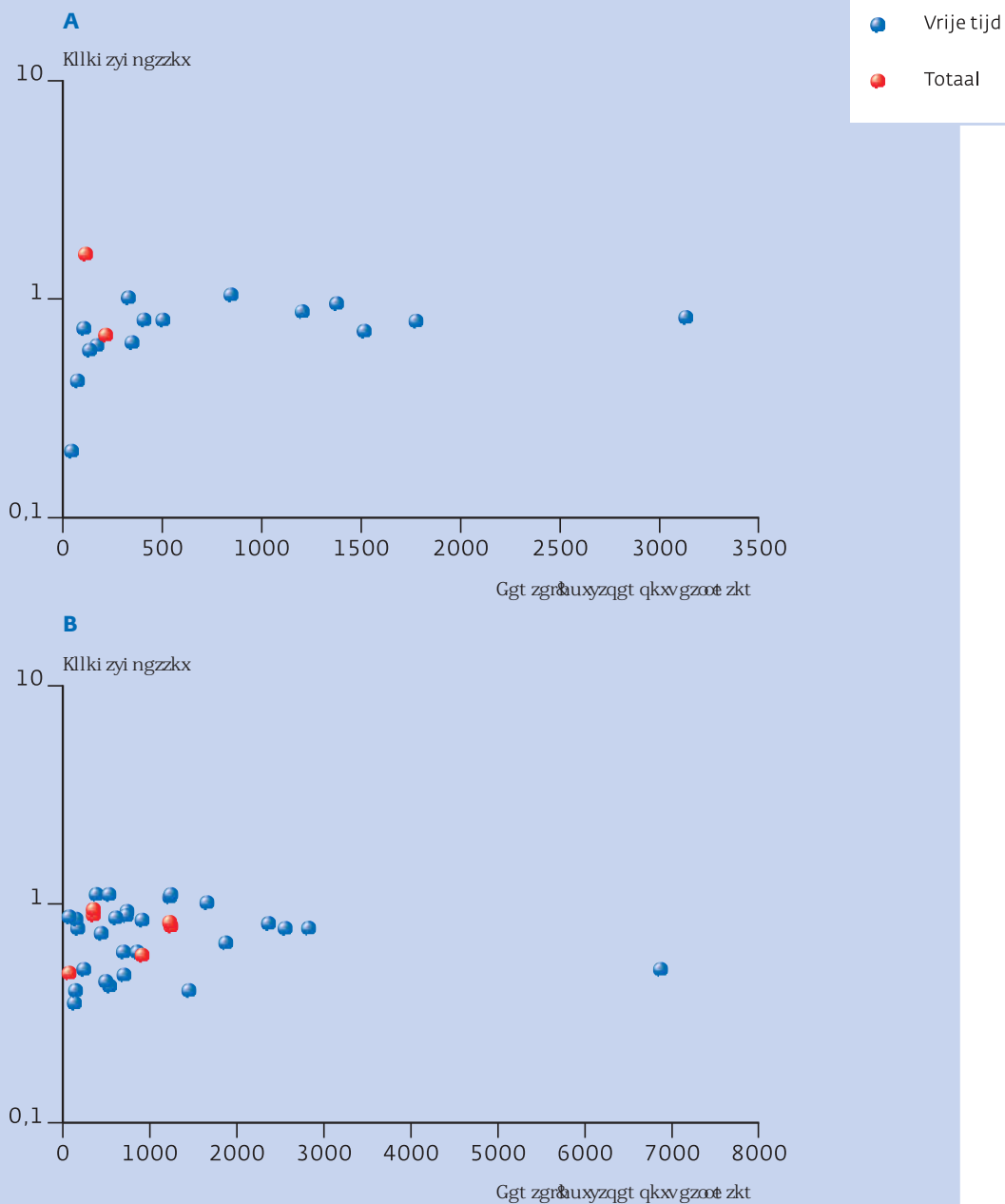
Verschillen in studieresultaten blijken niet verklaard te kunnen worden door verschillen in methodologische kwaliteit. Er zijn wel aanwijzingen dat de patiënt-controleonderzoeken minder grote risicoreducties vinden, als de kans op vertekening door misclassificatie klein is. Ook de grootte van de studie en de mate van contrast in lichamelijke activiteit (verschil tussen de referentie groep en de meest actieve groep) kunnen de verschillen in onderzoeksresultaten niet verklaren.

2.4 Vertekening door publicatie

Figuur 8 geeft de cohort- en patiënt-controleonderzoeken zodanig weer dat de mogelijke aan- of afwezigheid van vertekening door publicatie (zie tekstbox) beoordeeld kan worden. Deze figuur wordt ook wel 'funnel plot' genoemd. Een funnel plot geeft de variatie van de studieresultaten naar studie grootte weer. Een asymmetrische grafiek kan duiden op vertekening door publicatie.

De linkerbovenhoek van beide funnel plots bevat weinig studies ten opzichte van het aantal studies in de linkeronderhoek (asymmetrie). Naar verwachting zouden zich in de linkerbovenhoek de kleine studies moeten bevinden die geen verband of een

Funnel plot van studies naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker



Funnel plot van studies (A cohortstudies; B patiënt-controleonderzoeken) naar lichamelijke activiteit en risico op borstkanker. Op de verticale-as is de effectschatter uitgezet en op de horizontale-as het aantal borstkankerpatiënten als maat voor de grootte van de studie.

Figuur 8

verhoogd risico hebben gevonden. Dat er relatief weinig van zulke studies zijn, zou kunnen wijzen op het bestaan van vertekening door publicatie. Een aannemelijke verklaring hier voor is dat onderzoekers die wel lichamelijke activiteit gemeten hebben in een relatief klein onderzoek, met een andere primaire vraagstelling, het effect van lichamelijke activiteit eerder zullen rapporteren als er een verlaagd risico op borstkanker wordt gevonden.

Uit deze funnel plots is tevens af te lezen dat de effectschatters (RR of OR) van de grotere studies variëren rond de 0,8 in de cohort- en patiënt-controleonderzoeken. Uit de grotere studies komen dus aanwijzingen dat lichamelijke activiteit het risico op borstkanker met ongeveer 20% verlaagt als vrouwen die regelmatig lichamenlijk actief zijn vergeleken worden met vrouwen die dat niet zijn.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen voor vertekening door publicatie bij zowel de cohortstudies als de patiënt-controleonderzoeken.

2.5 Discussie

Dit literatuuroverzicht geeft de stand van zaken over de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker. De bevindingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op een zorgvuldige en gestructureerde analyse van de bestaande literatuur over lichamelijke activiteit en het ontstaan van borstkanker. Er is zowel gekeken naar totale lichamelijke activiteit als naar lichamelijke activiteit in de vrije tijd. De manier waarop de resultaten van de verschillende studies zijn samengevat is zoveel mogelijk gestandaardiseerd om uiteindelijk de objectiviteit van de conclusies te vergroten. Uniek in dit literatuuroverzicht is het betrekken van de methodologische kwaliteit van de studies bij de samenvatting en de interpretatie van de resultaten van de verschillende studies. Betere studies wegen zwaarder in de conclusies. De resultaten en conclusies kunnen worden gebruikt in de voorlichting over lichamelijke activiteit en het risico op kanker. Voordat de eindconclusies en aanbevelingen worden gepresenteerd, vindt de werkgroep het belangrijk om stil te staan bij een aantal methodologische aspecten en problemen/beperkingen van dit literatuuroverzicht.

Het eerste punt van aandacht is de keuze voor een vergelijking van de meest actieve groep met de minst actieve groep. De analyse van de resultaten van de verschillende studies is namelijk gebaseerd op het relatieve risico behorende bij de vergelijking van de categorie van mensen met het hoogste niveau van lichamelijke activiteit met de categorie die het minst lichamenlijk actief is. De werkgroep heeft hiervoor gekozen omdat, als er een effect van lichamenlijke activiteit is, dat (het best) zichtbaar zou moeten zijn als het grootste contrast vergeleken wordt. Bij deze veronderstelling gaat de werkgroep er van uit dat over het algemeen meer lichamenlijke activiteit leidt tot een lager risico op borstkanker. De werkgroep is zich er van bewust dat mogelijk het effect afvlakt bij zeer veel lichamenlijke activiteit. Zo is namelijk bekend dat een extreme mate van lichamenlijke activiteit de werking van het immuunsysteem zou kunnen verminderen, terwijl een 'normaal' niveau van lichamenlijke activiteit een verbetering teweeg kan brengen. De studies meegenomen in dit literatuuroverzicht bevatten echter nauwelijks personen die extreem lichamenlijk actief zijn.

Een tweede punt van aandacht is dat de conclusies gebaseerd zijn op keuzen die subjectief zijn:

1. Een verlaagd risico op borstkanker is in de analyse van de sterkte van de bewijslast gedefinieerd als een RR of OR < 0,8.

2. De sterkte van de bewijslast is gebaseerd op de mate van overeenstemming van de bevindingen in met name de studies van hoge kwaliteit (tabel 1).

Omdat we een totaalbeeld willen geven van de resultaten van alle studies en ook kwalitatief goede kleine studies willen laten meetellen, is per studie geen rekening gehouden met het gegeven of de RR of OR significant afwijkt van 1. De mate van statistische significantie zal immers sterk afhangen van de grootte van de studie en veel studies hebben een breed betrouwbaarheidsinterval. In kleine studies, met geringe precisie, komen vaak kleine maar wellicht relevante effecten niet statistisch significant naar voren. Om toevalsbevindingen toch enigszins te kunnen uitsluiten, is voor de definitie van een verlaagd risico gekozen voor een RR of OR kleiner dan 0,8. Immers, we vergelijken de twee meest uiteenlopende groepen: het hoogste versus laagste niveau van lichamelijke activiteit. De criteria voor het bepalen van de sterkte van bewijslast zijn enigszins arbitrair, maar zijn door de werkgroep vooraf opgesteld. De criteria zijn dus niet geformuleerd op geleide van de resultaten. Het wijzigen van de afkappunten van bovenstaande criteria zou kunnen leiden tot iets andere conclusies.

Ten derde, uit dit literatuuroverzicht blijkt dat er naar verhouding weinig studies zijn die totale lichamelijke activiteit (beroepsmatige lichamelijke activiteit én lichamelijke activiteit in de vrije tijd) hebben nagevraagd, terwijl dit wetenschappelijk gezien het meest interessant is om inzicht te krijgen in de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker. In het algemeen is de mate van lichamelijke activiteit op het werk in de Westerse landen de laatste decennia sterk afgenomen door het toenemen van de hoeveelheid zittende werkzaamheden en de afname van fysiek zwaar werk. Het belang van een actieve leefstijl in de vrije tijd is daarmee aanzienlijk toegenomen. Het meten van lichamelijke activiteit in de vrije tijd zou daardoor een redelijke afspiegeling kunnen geven van de totale hoeveelheid lichamelijke activiteit. Een aanname hierbij is dat de hoeveelheid beroepsmatige lichamelijke activiteit ongeveer gelijk is bij een verschillende mate van lichamelijke activiteit in de vrije tijd. Aangezien dit niet bij elke populatie op hoeft te gaan zouden toekomstige studies er toch naar moeten streven om totale lichamelijke activiteit te meten. Huishoudelijke werk zou ook een onderdeel van de totale lichamelijke activiteit moeten zijn, omdat dit een behoorlijke bijdrage kan leveren aan de totale hoeveelheid lichamelijke activiteit in bepaalde populaties. In de studies in dit literatuuroverzicht die totale lichamelijke activiteit rapporteren, is huishoudelijk werk niet altijd nagevraagd. In deze studies zou dus mogelijke essentiële informatie kunnen ontbreken. In Nederland is gemiddeld genomen het aandeel van beroepsgerelateerde lichamelijke activiteit 38% (inclusief ruim 6% woon-werkverkeer). Het aandeel van lichamelijke activiteit gerelateerd aan vrije tijd (optelsom van sporten, wandelen, fietsen, tuinieren en klussen) en huishoudelijk werk beslaat respectievelijk 38 en 19%¹⁸.

Het vierde punt dat van belang is, zijn de aanwijzingen voor vertekening door publicatie. Uit onze analyses blijkt dat er waarschijnlijk een aantal kleine studies die geen verband of een risicoverhogend effect van lichamelijke activiteit hebben gevonden, niet gepubliceerd zijn. Met name in een meta-analyse waarin de resultaten van alle studies worden herberekend tot één gezamenlijk risico kan dit leiden tot een vertekende conclusie. In dit literatuuroverzicht zal mogelijke vertekening door publicatie de conclusie waarschijnlijk niet vertekend hebben, aangezien de conclusies met

name gebaseerd zijn op de studies van hoge kwaliteit. De kwalitatief goede studies, waarin veel aandacht is besteed aan de opzet en de manier waarop lichamelijke activiteit gemeten wordt, zullen naar verwachting wel gepubliceerd zijn ongeacht de uitkomst.

Ten vijfde, de resultaten van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken zijn afzonderlijk gepresenteerd in dit literatuuroverzicht. De eindconclusie is echter gebaseerd op de bewijslast die volgt uit beide vormen van onderzoek. De vraag is aan welke vorm van onderzoek meer waarde gehecht dient te worden bij de bestudering van lichamelijke activiteit. Aan de ene kant is cohortonderzoek minder gevoelig voor fouten (vertekening door selectie en misclassificatie) dan patiënt-controleonderzoek, omdat lichamelijke activiteit wordt vastgesteld vóóordat bij de deelnemers borstkanker is geconstateerd. Deze fouten kunnen in patiënt-controleonderzoek leiden tot onder- of overschatting van het effect van lichamelijke activiteit. Aan de andere kant is lichamelijke activiteit in een cohortonderzoek vaak veel minder uitvoerig nagevraagd dan in een patiënt-controleonderzoek, omdat cohortonderzoek vaak veel grootschaliger is opgezet en lichamelijke activiteit vaak één van de vele factoren is die bestudeerd worden. Cohortonderzoek is dus gevoeliger voor misclassificatie (onnauwkeurig meten) en dit kan betekenen dat er door deze "ruis" vaker geen verband met het ontstaan van borstkanker gevonden wordt. Indien er duidelijke verschillen bestaan tussen de conclusies van de cohortstudies en de patiënt-controleonderzoeken, zal dit de eindconclusie beïnvloeden aangezien er dan sprake is van vertekening. De beide onderzoeksvormen zouden immers als ze perfect uitgevoerd zouden zijn tot dezelfde resultaten moeten leiden. Er is in dit literatuuroverzicht geen sprake van duidelijke verschillen in sterkte van bewijslast tussen cohortstudies en de patiënt-controleonderzoeken. Dit versterkt de bewijslast voor het daadwerkelijk bestaan van een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van borstkanker.

De mate van risicoreductie verschilt echter wel tussen de cohort- en patiënt-controleonderzoeken van hoge kwaliteit. De patiënt-controleonderzoeken laten een grote spreiding in risicoreducties zien variërend van 20 tot 60%. De reductie in risico in de cohortstudies is kleiner en laat minder spreiding zien. De risicoreductie ligt rond de 25% in de cohortstudies van hoge kwaliteit. Een mogelijke verklaring voor de grotere risicoreducties in de patiënt-controleonderzoeken is dat patiënt-controleonderzoek vaker specifiek is opgezet om de vraagstelling over lichamelijke activiteit te beantwoorden, waardoor lichamelijke activiteit ook meer in detail is nagevraagd (minder misclassificatie). In cohortstudies is lichamelijke activiteit meestal slechts één van de onderzochte factoren, waardoor het veelal minder gedetailleerd nagevraagd is. De grotere cohort- en patiënt-controleonderzoeken laten ongeacht de methodologische kwaliteit een risicoverlapping van ongeveer 20% zien. Op basis van al deze informatie concludeert de werkgroep dat de reductie in risico lijkt te liggen in de orde van grootte van 20 tot 40%, wanneer lichamelijk actieve vrouwen worden vergeleken met inactieve vrouwen.

Een belangrijke vraag is of het verlaagde risico op borstkanker bij vrouwen die meer lichamelijk actief zijn geheel of gedeeltelijk veroorzaakt wordt door andere factoren die zowel samenhangen met lichamelijke activiteit als met het risico op borstkanker.

Voorbeelden van zulke versturende factoren (ook wel confounders genoemd, zie tekstbox 'Vertekening van uitkomsten') zijn leeftijd, BMI, alcoholgebruik, hormoongebruik voor menopauzeklachten, menopauzeleeftijd en het aantal kinderen. De meeste studies presenteren resultaten die gecorrigeerd zijn voor een (groot) aantal factoren die mogelijk de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker kunnen verstoren. Er zijn echter ook studies die niet voldoende rekening hebben gehouden met deze factoren. Er is dan sprake van zogeheten resterend versturend effect. We verwachten echter niet dat een mogelijk resterend versturend effect onze conclusies ernstig vertekend kan hebben. We baseren dit op het feit dat de studies die wel goed corrigeren laten zien dat de resultaten slechts weinig veranderen na correctie voor (belangrijke) mogelijk versturende variabelen. De literatuur wijst er dus op dat lichamelijke activiteit, onafhankelijk van andere factoren, het borstkankerrisico kan verlagen.

Op basis van de patiënt-controleonderzoeken die lichamelijke activiteit in de vrije tijd bestudeerd hebben, zijn er aanwijzingen dat elk extra uur lichaamsbeweging per week het risico op het krijgen van borstkanker met 3 tot 8% verlaagt. Voordeel van deze analyse is dat er gebruik is gemaakt van alle beschikbare informatie uit de onderzoeken: elke categorie van lichamelijke activiteit is meegenomen in de berekening. Er moeten echter ook een aantal kanttekeningen bij deze analyse geplaatst worden. Ten eerste is dit resultaat alleen gebaseerd op patiënt-controleonderzoeken. Zoals al eerder in deze paragraaf is besproken kunnen resultaten van patiënt-controleonderzoeken en cohortstudies van elkaar verschillen doordat de verschillende onderzoeksmethoden kunnen leiden tot andere vormen van vertekening. Ten tweede wordt er bij deze dosis-effect analyse uitgegaan van een lineair verband, daarmee bedoelen we in dit geval een gelijkmatige afname van het risico op kanker bij toenemende lichaamsbeweging. Het is echter maar de vraag of er werkelijk een zo'n lineair verband is tussen lichaamsbeweging en het risico op het krijgen van borstkanker, of dat bij een verdere toename van activiteit boven een bepaald niveau het risico op borstkanker niet verder afneemt.

2.6 Conclusies

Op grond van analyse van alle epidemiologische onderzoeken kan geconcludeerd worden dat lichamelijke activiteit door het leven heen het risico op borstkanker kan verlagen. Lichamelijke activiteit verlaagt met name het risico op het optreden van borstkanker na de menopauze. De risicoverlaging ligt in de orde van grootte van 20 tot 40% als vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn vergeleken worden met vrouwen die dat niet zijn. Op basis van de patiënt-controleonderzoeken die lichamelijke activiteit in de vrije tijd bestudeerd hebben, zijn er aanwijzingen

dat elk extra uur lichaamsbeweging per week het risico op het krijgen van borstkanker met 3 tot 8% zou kunnen verlagen als dit over een langere periode wordt volgehouden. In de helft van de cohortstudies die een verlaagd risico op het optreden van borstkanker vonden, zijn aanwijzingen gevonden voor een dosis-effect relatie. De gegevens van de cohortstudies stelden ons niet in staat om een gezamenlijke schatting te berekenen van de verandering van het risico afhankelijk van het aantal uren lichaamsbeweging per week. Van lichamelijke activiteit op volwassen leeftijd zijn ook gunstige effecten te verwachten ongeacht de mate van lichamelijke activiteit voor het twintigste levensjaar. De relatie tussen borstkanker en lichaamsbeweging lijkt niet te kunnen worden verklaard door andere factoren, zoals overgewicht. Het effect van lichamelijke activiteit op het risico op borstkanker is hetzelfde voor vrouwen met én zonder overgewicht. Toekomstig onderzoek dient onder andere aandacht te besteden aan nu nog onderbelichte specifieke aspecten van lichaamsbeweging, zoals frequentie, intensiteit en duur. Ook meer onderzoek naar de invloed van de levensperiode waarin vrouwen lichamelijk actief zijn, is aangewezen.



3 Lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker: de wetenschappelijke stand van zaken

Naast genetische factoren zijn er verschillende leefstijlfactoren die samenhangen met het risico op darmkanker. Overgewicht is een bewezen risicofactor: een hoger lichaamsgewicht hangt samen met een hoger risico op darmkanker. Daarnaast worden in de literatuur een hoge energie-inname, alcohol, vlees en een lage vezelconsumptie genoemd als mogelijke risicofactoren voor darmkanker. Ook lichamelijke activiteit wordt in verband gebracht met een risicoverlaging op darmkanker. Naast voeding is lichamelijke activiteit een te beïnvloeden risicofactor die een rol kan spelen bij de preventie van darmkanker.

3.1 Inleiding

Darmkanker

Bij dikkedarmkanker kan een onderscheid worden gemaakt tussen colonkanker en rectumkanker (oftewel endeldarmkanker). Uit de literatuur blijkt dat lichamelijke activiteit mogelijk wel van invloed is op het risico op colonkanker, maar niet op rectumkanker⁹. Dit hoofdstuk gaat dan ook voornamelijk over colonkanker. In dit rapport wordt kortweg gesproken over darmkanker als in principe colonkanker wordt bedoeld. Wanneer rectumkanker wordt bedoeld of zowel colonkanker als rectumkanker, zal dit expliciet worden vermeld.

In de eerste studies die een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit rapporteerden, waren mensen op basis van hun beroep geïnclassificeerd als zijnde lichamelijke actief of lichamelijke inactief. De laatste jaren is er een verschuiving opgetreden naar studies die zich richtten op lichamelijke activiteit buiten het werk (lichamelijke activiteit in de vrije tijd) en het effect daarvan op het optreden van darmkanker. Dit is te verklaren uit het feit dat de mate van lichamelijke activiteit op het werk in de Westerse landen de laatste decennia sterk is afgenomen door de toename van de zittende werkzaamheden en de afname van lichamelijke zwaar werk. Het belang van een actieve leefstijl in de vrije tijd is daarmee aanzienlijk toegenomen. De bevindingen van epidemiologisch onderzoek naar lichamelijke activiteit in relatie tot het optreden van darmkanker blijken uiteen te lopen. Uiteraard kan een deel van deze variatie verklaard worden door de toevoelingsvariatie en de normale variatie die te verwachten is doordat verschillende populaties (bijvoorbeeld mannen versus vrouwen van verschillende leeftijden; verschillende landen) zijn bestudeerd. Daarnaast kan een

deel van de variatie mogelijk verklaard worden doordat onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en kanker specifieke problemen kent. Dit heeft groten-deels te maken met de manier waarop lichamelijke activiteit wordt gemeten. Ten eerste kunnen studies aanmerkelijk verschillen in de aspecten van lichamelijke activiteit die onderzocht zijn. De volgende aspecten van lichamelijke activiteit kunnen worden onderscheiden: type lichamelijke activiteit (beroepsmatig, huishoudelijk en lichamelijke activiteit in de vrije tijd), intensiteit, duur, frequentie en levensperiode (zoals specifieke leeftijden, aantal jaar voor de diagnose in patiënt-controleonderzoek, start van de studie in cohortonderzoek, vroege jeugd/pubertijd). Daarnaast bestaan er grote verschillen tussen de studies in de manier waarop gegevens over lichamelijke activiteit zijn verkregen (zie hoofdstuk 1). Lichamelijke activiteit kan worden vastgesteld aan de hand van een vragenlijst die mondeling of die telefonisch wordt afgenomen door een interviewer of zelf wordt ingevuld door de deelnemer. Ook kan gebruik gemaakt worden van een bestaand bestand met gegevens over bijvoorbeeld beroepsregistratie of participatie in sport op middelbare school of universiteit. Een ander probleem bij het vergelijken van de studies is dat de mate van lichamelijke activiteit in de referentiegroep (de 'niet-blootgestelde' groep) aanzienlijk kan verschillen. In sommige studies bevat de referentiegroep personen die behoorlijk lichamelijke actief zijn, waardoor er weinig contrast is met de actieve groep en geen samenhang met lichamelijke activiteit kan worden waargenomen.

Om inzicht te krijgen in de rol die lichamelijke activiteit speelt bij het optreden van darmkanker hebben we een systematische literatuurstudie uitgevoerd. In een systematische literatuurstudie worden de resultaten van zoveel mogelijk studies naar een bepaald verband systematisch beoordeeld en met elkaar vergeleken. Een goed literatuuroverzicht geeft een samenvatting van de stand van zaken op een bepaald moment. Naast een beschrijvende samenvatting is het soms ook mogelijk om het verband kwantitatief samen te vatten, een zogehete meta-analyse. De schattingen van het risico per studie worden dan herberekend tot één gezamenlijk risico. Dit is alleen zinvol als de studies niet te veel verschillen in type onderzoeksgroep en manier waarop de blootstelling (in dit geval de mate van lichamelijke activiteit) gemeten is, omdat anders appels en peren bij elkaar opgeteld worden. De studies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker bestuderen laten grote verschillen in studiepopulaties zien en er is een grote verscheidenheid in de gebruikte meetmethoden. De werkgroep is van mening dat, door dit gebrek aan standaardisatie, het niet mogelijk is om één gezamenlijk risico te berekenen. Variatie in methodologische kwaliteit zou een deel van de verschillen in uitkomsten kunnen verklaren.

In dit literatuuroverzicht zullen we de methodologische kwaliteit van de studies betrekken bij de samenvatting en de interpretatie van de resultaten van de verschillende studies. Dit aspect is uniek aan dit literatuuroverzicht. Over het onderwerp bewegen en darmkanker zijn wel eerdere literatuuroverzichten gepubliceerd, maar nog nooit eerder is de methodologische kwaliteit van de studies systematisch beoordeeld en gebruikt bij de interpretatie van de resultaten. Er zal ook speciale aandacht besteed worden aan het effect van de levensperiode waarin een persoon lichamelijke actief is. In de voorlichting over bewegen is het namelijk belangrijk om te weten of het nodig is om gedurende het hele leven actief te zijn of dat het starten van lichamelijke activiteit op latere leeftijd ook nog een gunstig effect heeft.

Tevens zal aandacht besteed worden aan het effect van overgewicht op de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker.

In dit hoofdstuk zal allereerst de werkwijze nader worden toegelicht (paragraaf 3.2). Vervolgens worden de resultaten beschreven (paragraaf 3.3), waarbij de cohort- en de patiënt-controleonderzoeken apart beschreven worden voor mannen en vrouwen afzonderlijk. Ook wordt in deze paragraaf ingegaan op de levensperiode waarin men lichamelijk actief is en op de relatie met overgewicht. Als laatste onderwerp van deze paragraaf wordt besproken in hoeverre de verschillen in resultaten tussen de verschillende studies verklaard kunnen worden door de score voor methodologische kwaliteit. In paragraaf 3.4 wordt ingegaan op de aanwezigheid van vertekening door publicatie. Vervolgens komen in de discussie (paragraaf 3.5) de belangrijkste methodologische aspecten, problemen en beperkingen aan bod en worden de belangrijkste resultaten herhaald. Het hoofdstuk wordt afgesloten met de eindconclusie (paragraaf 3.6).

3.2 Werkwijze

In bijlage B is een uitgebreide beschrijving van de werkwijze opgenomen, deze paragraaf beperkt zich tot een samenvatting. Voor dit literatuuroverzicht zijn alle relevante epidemiologische studies die gepubliceerd zijn voor april 2004, systematisch opgespoord met behulp van een geautomatiseerd literatuurbestand op internet. Aangezien er geen relatie wordt verondersteld tussen lichamelijke activiteit en rectumkanker⁹, zijn studies die zich beperken tot het optreden van endeldarmkanker niet opgenomen in dit literatuuroverzicht. Studies die resultaten voor mannen en vrouwen niet afzonderlijk presenteerden, zijn ook niet in dit literatuuroverzicht opgenomen, omdat op basis van de literatuur wordt verondersteld dat het effect van lichamelijke activiteit voor mannen en vrouwen anders zou kunnen zijn. Een andere voorwaarde voor inclusie is dat de studies totale lichamelijke activiteit (beroepsmatig én in de vrije tijd) óf lichamelijke activiteit in de vrije tijd hebben bestudeerd. Om meer inzicht te krijgen in de rol van lichamelijke activiteit bij het ontstaan van darmkanker is het bestuderen van de totale hoeveelheid lichamelijke activiteit het meest interessant. Aan de andere kant biedt lichamelijke activiteit in de vrije tijd juist de meeste mogelijkheden voor preventieve maatregelen. Vanuit dat oogpunt zijn studies die alléén naar beroepsmatige lichamelijke activiteit hebben gekeken niet opgenomen in dit literatuuroverzicht. Bovendien is beroepsmatige lichamelijke activiteit in deze studies veelal zeer onnauwkeurig gemeten (op basis van beroepstitel) en is er in de analyses door gebrek aan individuele data niet of nauwelijks rekening gehouden met mogelijk versturende variabelen. Dit kan vervolgens geleid hebben tot over- of onderschatting van het risico op darmkanker. Indien verschillende publicaties zijn verschenen over dezelfde studie, hebben we de publicatie met de langste follow-up duur en/of de meest relevante maat voor lichamelijke activiteit opgenomen in deze literatuurstudie.

Twee beoordelaars hebben onafhankelijk van elkaar de karakteristieken en resultaten gedocumenteerd van alle beschikbare studies. Indien de mening van de twee beoordelaars niet overeen kwam, werd een derde beoordelaar geraadpleegd om tot een besluit te komen. De resultaten van *cohortstudies* en *patiënt-controleonderzoeken* zijn in

deze literatuurstudie apart gepresenteerd, omdat bij de interpretatie van de resultaten andere overwegingen een rol spelen (zie tekstbox). Dit komt met name doordat deze verschillende onderzoeksmethoden kunnen leiden tot andere vormen van vertekening en daarmee ook tot andere resultaten. Aangezien in dit literatuuroverzicht niet alle resultaten van de geselecteerde studies weergegeven kunnen worden, zijn er door de werkgroep “Bewegen & Kanker” van tevoren afspraken gemaakt over de op te nemen resultaten. Op deze manier is het verzamelen van de resultaten van de studies zoveel mogelijk gestandaardiseerd. Ten eerste is van iedere opgenomen studie de groep mensen met het laagste niveau van lichamelijke activiteit beschouwd als de *referentiegroep*. De groep mensen met het hoogste niveau van lichamelijke activiteit is vergeleken met deze referentiegroep. Het *relatieve risico* (RR) of de *odds ratio* (OR) (zie tekstbox) is dus gebaseerd op een vergelijking van de mensen met het hoogste niveau van lichamelijke activiteit ten opzichte van de referentiegroep. Ten tweede worden de resultaten voor *totale lichamelijke activiteit* en *lichamelijke activiteit in de vrije tijd* afzonderlijk gepresenteerd evenals de resultaten voor *mannen* en *vrouwen*.

Indien in één studie meerdere maten voor lichamelijke activiteit zijn gebruikt, hebben we voor het literatuuroverzicht één maat geselecteerd. Duur van lichamelijke activiteit is gekozen als de maat van voorkeur, omdat deze maat het meest eenvoudig kan worden vertaald naar preventieve maatregelen. Om de vraag te beantwoorden of lichamelijke activiteit in een bepaalde *levensperiode* een sterker effect heeft, zijn de resultaten van studies die lichamelijke activiteit in meerdere levensperiodes beschrijven, apart weergegeven. Verandering van het lichamelijke activiteitenpatroon over de tijd is hierbij ook meegenomen.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat overgewicht het risico op darmkanker aanzienlijk verhoogt (zie hoofdstuk 6). Lichamelijke activiteit heeft ook invloed op het lichaamsgewicht en daarom is het voor het bestuderen van het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker wenselijk om het eventuele effect van lichaamsgewicht te scheiden van het onafhankelijk effect van lichamelijke activiteit. Er is daarom gekeken of de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker afhankelijk is van de mate van overgewicht op basis van de *BMI* (zie tekstbox).

3.2.1 **Bepalen van methodologische kwaliteit**

Het beoordelen van de *methodologische kwaliteit* van epidemiologische studies (cohort- en patiënt-controleonderzoeken) in een literatuuroverzicht of meta-analyse is vrij nieuw. Er bestaat nog geen standaard scoringssysteem voor de kwaliteit van observationele studies. De weinige bestaande scoringssystemen waren naar de mening van de werkgroep te algemeen of te onvolledig om de specifieke problemen bij het meten van lichamelijke activiteit in kaart te kunnen brengen. Vandaar dat de werkgroep “Bewegen & Kanker” zelf twee scoringssystemen heeft ontwikkeld om de methodologische kwaliteit van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken te bepalen. In deze scoringssystemen komt de manier waarop lichamelijke activiteit is beoordeeld, uitgebreid aan de orde. De criteria gehanteerd in het scoringssysteem zijn ingedeeld op basis van drie belangrijke bronnen van vertekening in dit soort onderzoek, namelijk vertekening door *selectie*, *misclassificatie* en *confounding* (zie tekstbox). Er worden hogere scores gegeven naar mate beter voldaan wordt aan de criteria. De scores voor vertekening door selectie, misclassificatie en confounding

tellen samen op tot een totaalscore. Niet alle criteria wegen even zwaar. De commissie heeft beoordeeld welke aspecten belangrijker zijn en dus zwaarder moeten meertellen in de totaalscore. Hoe hoger de score van een studie, hoe lager de kans op vertekening. In dit rapport wordt de kwaliteit van een individuele studie weergegeven als percentage van de maximale score die behaald kan worden.

3.2.2 **Analyse: hoe overtuigend is het verband tussen lichamelijke activiteit en darmkanker?**

De volgende stap is dat conclusies zijn getrokken over de *sterkte van de bewijslast* voor de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker. Hierbij is rekening gehouden met het aantal studies dat een verband vindt, de methodologische kwaliteit van deze studies en de eenduidigheid van de resultaten. In tabel 1 worden de vier niveaus van bewijslast die kunnen worden onderscheiden weergegeven. Een verlaging van het risico op darmkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een RR of OR kleiner dan 0,8. Een RR of OR tussen de 0,8 en 1,25 wordt beschouwd als géén verband en een RR of OR hoger dan 1,25 als een verhoogd risico.

Daarnaast is gekeken of de *verschillen in onderzoeksresultaten* kunnen worden verklaard door verschillen in methodologische kwaliteit. Het oordeel ten aanzien van hoge en lage methodologische kwaliteit is gebaseerd op de mediane kwaliteitsscore, dat wil zeggen studies die behoren tot de 50% met de beste score worden beschouwd als studies van hoge kwaliteit en de studies die behoren tot de 50% met de slechtste score als studies van lage kwaliteit.

Mogelijke *vertekening door publicatie* (zie tekstbox) is onderzocht met behulp van “funnel plots”. Een dergelijke grafiek geeft de variatie van de studieresultaten naar studiegrootte weer en een asymmetrische grafiek kan duiden op vertekening door publicatie.

3.3 **Resultaten**

In totaal zijn er voor dit literatuuroverzicht 31 relevante studies naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker geselecteerd. De karakteristieken en resultaten van deze zeventien cohort- en veertien patiënt-controleonderzoeken zijn weergegeven in bijlage D. De cohortstudies zijn gepubliceerd tussen 1976 en 2001 en de patiënt-controleonderzoeken tussen 1990 en 2001. Het aantal darmkankergevallen varieert van 84 tot 5.541 in de cohortstudies en van 69 tot 2.053 in de patiënt-controleonderzoeken. Totale lichamelijke activiteit is bestudeerd in vijf cohortstudies en twaalf patiënt-controleonderzoeken. Veertien cohort en zes patiënt-controleonderzoeken presenteren gegevens over lichamelijke activiteit in de vrije tijd. De geselecteerde studies verschillen aanzienlijk in follow-up duur, de leeftijd van de deelnemers, de manier waarop lichamelijke activiteit gemeten is en de periode waarin lichamelijke activiteit nagevraagd is. De kwaliteitsscore varieert van 25 tot 52% (mediaan 40%) van de maximaal te behalen score in de cohortstudies en van 38 tot 75% (mediaan 66%) in de patiënt-controleonderzoeken[€]. De kwaliteitsscore is niet

€ De scores van cohort- en patiënt-controleonderzoeken kunnen niet rechtstreeks met elkaar worden vergeleken, omdat de scoringsystemen voor beide typen onderzoek verschillen.

geassocieerd met de publicatiedatum en studiegrootte in de cohortstudies en patiënt-controleonderzoeken.

3-3-1 Effect van lichamelijke activiteit bij mannen

Bevindingen van cohortstudies

De resultaten van de cohortstudies die bij mannen gekeken hebben naar het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker, zijn weergegeven in tabel 5 en figuur 9a. De studies zijn gerangschikt van hoge naar lage methodologische kwaliteit.

Van de vijf cohortstudies die het effect van totale lichamelijke activiteit hebben bestudeerd, vinden er drie een verlaging van het risico variërend van 26 tot 54%.

Twee van deze drie studies zijn van hoge kwaliteit (dat wil zeggen een kwaliteits-score boven de mediaan). In één studie van hoge kwaliteit en in één van lage kwaliteit wordt gevonden dat hoe meer lichamelijke activiteit mannen ontplooiën,

Samenvatting van de bevindingen van de studies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van darmkanker bij mannen bestudeerd hebben en de bijbehorende sterkte van bewijsvoering

	Consistentie van de bevindingen	
	% studies dat een verlaagd ¹ risico rapporteert	Absolute aantallen
Cohortstudies		
Totale lichamelijke activiteit	67% van de hoge kwaliteit studies	2/3
	50% van de lage kwaliteit studies	1/2
	60% van alle studies	3/5
Lichamelijke activiteit in vrije tijd	33% van de hoge kwaliteit studies	2/6
	67% van de lage kwaliteit studies	4/6
	50% van alle studies	6/12
Patiënt-controleonderzoeken		
Totale lichamelijke activiteit	71% van de hoge kwaliteit studies	5/7
	50% van de lage kwaliteit studies	2/4
	64% van alle studies	7/11
Lichamelijke activiteit in vrije tijd	100% van de hoge kwaliteit studies	4/4
	100% van de lage kwaliteit studies	2/2
	100% van alle studies ⁵	6/6

¹ Een verlaagd risico op darmkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) kleiner dan 0,8.

² Een verhoogd risico op darmkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) groter dan 1,25.

Tabel 5

hoe lager het risico op darmkanker is (dosis-effect)^{20;21}. In de studie van lage kwaliteit is de dosis-effect relatie niet statistisch getoetst.

Twee van de zes cohortstudies van hoge kwaliteit die lichamelijke activiteit in de vrije tijd bij mannen bestudeerd hebben, vinden een verlaagd risico op darmkanker. Een verlaagd risico wordt ook gevonden in vier van de zes studies van lage kwaliteit. In totaal wordt in de helft (6/12) van de cohortstudies een verlaging van het risico gevonden (gemiddeld 40%, range 21-56%), in vijf studies geen verband en in één studie juist een hoger risico. In twee cohortstudies worden aanwijzingen gevonden voor een dosis-effect relatie met lichamelijke activiteit in de vrije tijd, dat wil zeggen hoe meer lichamelijke activiteit in de vrije tijd, hoe lager het risico op darmkanker^{22;23}.

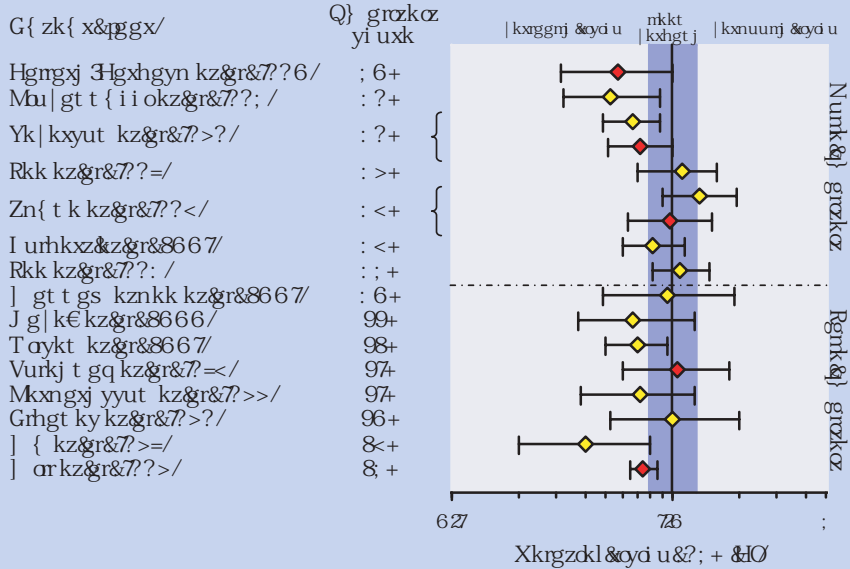
% studies dat een verhoogd ² risico rapporteert	Absolute aantallen	Sterkte van de bewijsvoering	
		Op basis van de studies van hoge kwaliteit ³	Op basis van alle studies ³
0% van de hoge kwaliteit studies	0/3	(nog) Onduidelijke bewijslast ⁴	
0% van de lage kwaliteit studies	0/2		
0% van alle studies	0/5	Geen verband	Sterke bewijslast
17% van de hoge kwaliteit studies	1/6		
0% van de lage kwaliteit studies	0/6		
8% van alle studies	1/12		Geen sterke maar wel enige bewijslast
0% van de hoge kwaliteit studies	0/7	Sterke bewijslast	
25% van de lage kwaliteit studies	1/4		
9% van alle studies	1/11	Sterke bewijslast	Sterke bewijslast
0% van de hoge kwaliteit studies	0/4		
0% van de lage kwaliteit studies	0/2		
0% van alle studies	0/6		

³ De sterkte van de bewijsvoering is gebaseerd op de criteria die vermeld staan in tabel 1. Voor de analyse die gebaseerd is op alle studies gelden ook de criteria in tabel 1, echter nu zijn de woorden "studies van hoge kwaliteit" vervangen door "alle studies". Dezelfde criteria worden dan dus toegepast op **alle** studies in plaats van alleen op de studies van hoge kwaliteit.

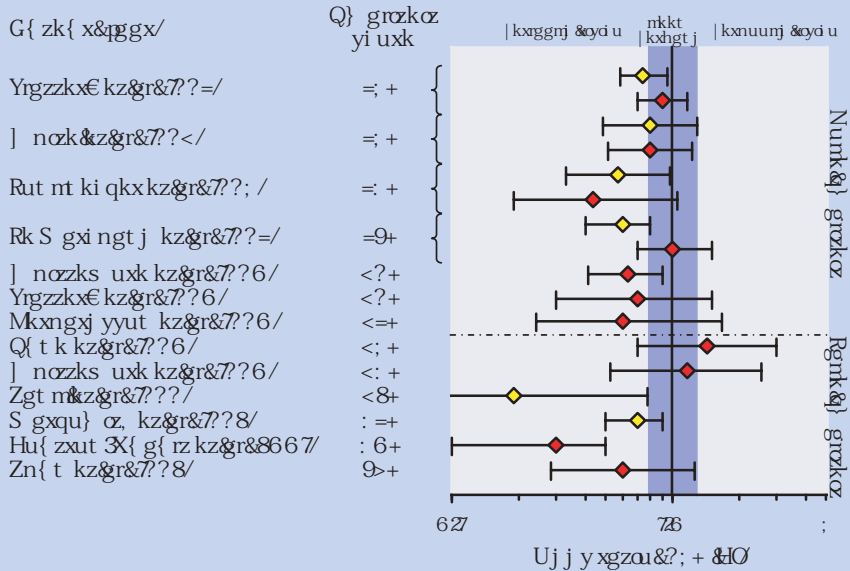
⁴ Er zijn tenminste vier studies (van hoge kwaliteit) nodig om de sterkte van de bewijsvoering te kunnen definiëren. Indien er minder studies beschikbaar zijn, wordt de bewijsvoering gedefinieerd als (nog) onduidelijk.

Uitkomst van de meta-analyse

Uitkomst van de meta-analyse



Uitkomst van de meta-analyse

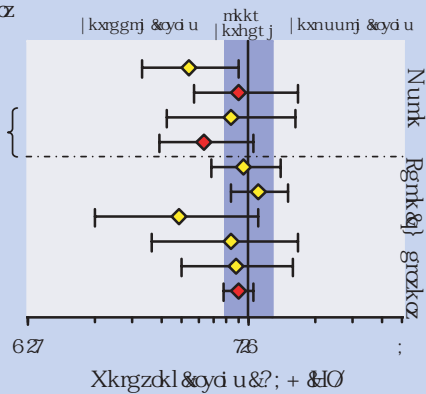


Resultaten van studies naar lichamelijke activiteit en risico op darmkanker, uitgesplitst naar studieopzet en geslacht (A mannen, cohortstudies; B mannen, patiënt-controleonderzoeken, C vrouwen, cohortstudies; D vrouwen, patiënt-controleonderzoeken), bron van lichamelijke activiteit (♦ totaal; ♦ vrije tijd) en methodologische kwaliteit. De kwaliteit van een individuele studie is weergegeven als percentage van de maximale score die, per onderzoeksvorm, behaald kan worden. Omdat de scoringsystemen voor beide typen onderzoek

Figuur 9

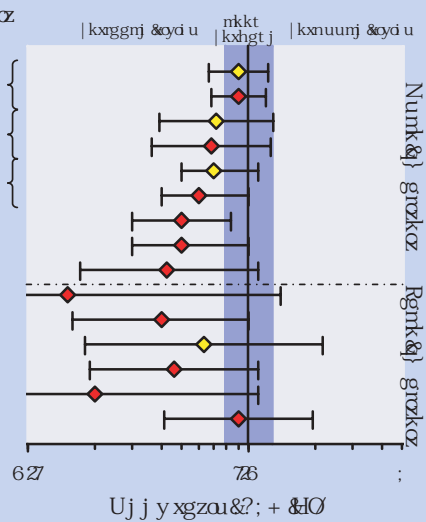
I \ xu{ } kt Zi unuzyz{ j dky

G{ zk{ x&ggx/	Q) gr&zk&oz yi uxk
S gx&zd k, kz&gr&7?=?/	; 8+
Hgngxj 3Hg&hgyn kz&gr&7?6/	; 6+
Zn{ t k kz&gr&7?</	: <+
Huy&zd q kz&gr&7??: /	9, +
T aykt kz&gr&8667/	98+
Mxngxj yyut kz&gr&7?>>/	97-
Ghgt ky kz&gr&7?>?/	96+
] { kz&gr&7?>=/	8<+
] ar kz&gr&7?>=/	8 +



J \ xu{ } kt 2vgz&oz z3 ut z&urkyz{ j dky

G{ zk{ x&ggx/	Q) gr&zk&oz yi uxk
Ygzzkx€ kz&gr&7?=?/	=, +
] no&zk&gr&7?</	=, +
Rk S gxi ngt j kz&gr&7?=?/	=9+
] no&zks uxk kz&gr&7?6/	<?+
Ygzzkx€ kz&gr&7?6/	<?+
Mxngxj yyut kz&gr&7?6/	<=+
Q{ t k kz&gr&7?6/	<,+
] no&zks uxk kz&gr&7?6/	<,+
Zgt m&zk&gr&7??/	<8+
S gxi { ykz&gr&7??: /	<6+
Hu{ z&ut 3X{ g{ rz kz&gr&8667/	: 6+
Zn{ t kz&gr&7?8/	9>+



verschillen kunnen de scores van cohort- en patiënt-controleonderzoeken dus niet rechtstreeks met elkaar worden vergeleken. Studies zijn ingedeeld in lage of hoge kwaliteit (o.b.v. de mediaan binnen elke studie-opzet). Per studie is de effectschatter (RR of OR met 95% betrouwbaarheidsinterval, BI) weergegeven voor de actiefste ten opzichte van de minst actieve groep. Een effectschatter kleiner dan 0,80 is gedefinieerd als 'risicoverlaging', tussen de 0,80 en 1,25 als 'geen verband' en groter dan 1,25 als een risicoverhoging.

Figuur 9

Conclusies

Op grond van de cohortstudies concludeert de werkgroep dat er onvoldoende bewijslast is dat lichamelijke activiteit het risico op darmkanker bij mannen verlaagt. Deze conclusie is gebaseerd op studies die **totale** lichamelijke activiteit en/of lichamelijke activiteit in de **vrije tijd** bestudeerd hebben. De bewijslast op basis van de cohortstudies die **totale** lichamelijke activiteit bestudeerd hebben, is nog onduidelijk aangezien er te weinig studies van hoge kwaliteit zijn om een conclusie te trekken. Daarnaast wijzen de resultaten van cohortstudies die lichamelijke activiteit in de **vrije tijd** bestudeerden niet op een verband met darmkanker. De kwalitatief goede studies laten minder vaak een verlaagd risico op darmkanker zien dan de kwalitatief minder goede studies.

Bevindingen van patiënt-controleonderzoeken

In tabel 5 en figuur 9b staan de resultaten van de patiënt-controleonderzoeken weergegeven die lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker bij mannen hebben bestudeerd. De studies zijn gerangschikt van hoge naar lage methodologische kwaliteit.

Zeven van de elf patiënt-controleonderzoeken die gekeken hebben naar het effect van totale lichamelijke activiteit zijn van hoge kwaliteit. Het merendeel (5/7) van deze studies van hoge kwaliteit vindt een risicoreductie variërend van 21 tot 56% (gemiddeld 40%). De resultaten van de vier studies van lage kwaliteit zijn minder eenduidig: twee vonden een lager risico, één vond geen associatie en één vond juist een hoger risico. Geen van de patiënt-controleonderzoeken die het effect van totale lichamelijke activiteit op het optreden van darmkanker bij mannen bestudeerd hebben, vindt aanwijzingen dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een lager het risico op darmkanker (dosis-effect).

Alle zes patiënt-controleonderzoeken die lichamelijke activiteit in de vrije tijd hebben nagevraagd, vinden een verlaagd risico. Vier van de zes studies zijn van hoge kwaliteit. De risicoreducties variëren van 21 tot 43% in de studies van hoge kwaliteit en van 30 tot 81% in de studies van lage kwaliteit.

Conclusie

Op basis van de resultaten van de patiënt-controleonderzoeken concludeert de werkgroep dat er sterke bewijslast is dat lichamelijke activiteit geassocieerd is met een verlaagd risico op darmkanker bij mannen. De risicoreductie ligt in de orde van grootte van 20 tot 50% als mannen die regelmatig lichamenlijk actief zijn vergeleken worden met mannen die dat niet zijn. Er zijn geen aanwijzingen dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een lagere kans op darmkanker (dosis-effect relatie). Studies naar **totale** lichamelijke activiteit en studies naar lichamelijke activiteit in de **vrije tijd** laten hetzelfde beeld zien.

3.3-2

Effect van lichamelijke activiteit bij vrouwen

Bevindingen van cohortstudies

De resultaten van de cohortstudies, die bij vrouwen gekeken hebben naar het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker, zijn weergegeven in tabel 6 en figuur 9c. De studies zijn gerangschikt van hoge naar lage methodologische kwaliteit. Drie cohortstudies hebben gegevens verzameld over totale lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker bij vrouwen. De studie van Thune en collega's

(hoge kwaliteit) vindt een verlaagd risico en de andere twee cohortstudies (één van hoge en één van lage kwaliteit) hebben geen verband aangetoond tussen totale lichamelijke activiteit en het optreden van darmkanker bij vrouwen.

In de meeste cohortstudies (5/7) wordt geen verband gevonden tussen lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het risico op darmkanker bij vrouwen. Een risicoverlaging wordt gevonden in één van de twee studies van hoge kwaliteit en in één van de vijf studies van lage kwaliteit. Van deze twee studies vindt de Nurses Health Study (hoge kwaliteit) dat hoe actiever vrouwen in de vrije tijd zijn, hoe lager het risico op darmkanker is (dosis-effect).

Conclusie

Op basis van de cohortstudies concludeert de werkgroep dat de bewijslast voor een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit op het optreden van darmkanker bij vrouwen nog onduidelijk is. Het aantal studies van hoge kwaliteit die dit verband bestudeerd heeft is te klein om conclusies op te baseren.

Bevindingen van patiënt-controleonderzoeken

In tabel 6 en figuur 9d staan weergegeven de resultaten van de patiënt-controleonderzoeken die bij vrouwen gekeken hebben naar het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker. De studies zijn gerangschikt van hoge naar lage methodologische kwaliteit.

Vijf van de zes studies van hoge kwaliteit en vier van de vijf van lage kwaliteit rapporteren een lager risico op darmkanker voor lichamelijk actieve vrouwen (totale lichamelijke activiteit). De risicoreducties variëren van 33 tot 57% in studies van hoge kwaliteit en van 54 tot 95% in de studies van lage kwaliteit. Bij de grote risicoreducties in de studies van lage kwaliteit moet rekening gehouden worden met het feit dat deze schattingen niet zo precies zijn (brede betrouwbaarheidsintervallen). Een dosis-effect relatie, in de zin van meer lichamelijke activiteit leidt tot een lager risico op darmkanker, wordt gerapporteerd in twee studies van hoge kwaliteit, waarbij wel de kanttekening moet worden geplaatst dat dit in beide studies niet statistisch getoetst is^{24;25}.

Lichamelijke activiteit in de vrije tijd is bestudeerd in drie patiënt-controleonderzoeken van hoge kwaliteit en één van lage kwaliteit. Drie van deze vier studies vindt een verlaging van het risico op darmkanker bij vrouwen variërend van 29 tot 37% (gemiddeld 30%). Data van deze patiënt-controleonderzoeken wijzen er niet op dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een grotere risicoreductie (dosis-effect).

Conclusie

Op grond van de patiënt-controleonderzoeken concludeert de werkgroep dat er sterke bewijslast is dat lichamelijke activiteit geassocieerd is met een verlaagd risico op darmkanker bij vrouwen. De risicoreductie ligt in de orde van grootte van 30 tot 50% als vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn vergeleken worden met vrouwen die dat niet zijn. Er zijn geen aanwijzingen dat meer lichamelijke activiteit leidt tot een lagere kans op darmkanker (dosis-effect).

Deze conclusie is gebaseerd op studies die zich richtten op **totale** lichamelijke activiteit. De bewijslast op grond van de patiënt-controleonderzoeken die lichamelijke activiteit in de **vrije tijd** bestudeerd hebben, is nog onduidelijk.

Samenvatting van de bevindingen van de studies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van darmkanker bij vrouwen bestudeerd hebben en de bijbehorende sterkte van bewijsvoering

	Consistentie van de bevindingen % studies dat een verlaagd ¹ risico rapporteert	Absolute aantallen
Cohortstudies		
Totale lichamelijke activiteit	50% van de hoge kwaliteit studies	1/2
	0% van de lage kwaliteit studies	0/1
	33% van alle studies	1/3
Lichamelijke activiteit in vrije tijd	50% van de hoge kwaliteit studies	1/2
	20% van de lage kwaliteit studies	1/5
	29% van alle studies	2/7
Patiënt-controleonderzoeken		
Totale lichamelijke activiteit	83% van de hoge kwaliteit studies	5/6
	80% van de lage kwaliteit studies	4/5
	82% van alle studies	9/11
Lichamelijke activiteit in vrije tijd	67% van de hoge kwaliteit studies	2/3
	100% van de lage kwaliteit studies	1/1
	75% van alle studies	3/4

¹ Een verlaagd risico op darmkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) kleiner dan 0,8.

² Een verhoogd risico op darmkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een relatief risico (RR) of odds ratio (OR) groter dan 1,25.

Tabel 6

3-3-3 Effect van de levensperiode waarin men lichamelijk actief is

Het verband tussen lichamelijke activiteit voor het twintigste levensjaar en het optreden van darmkanker is onderzocht in één cohortstudie en twee patiënt-controleonderzoeken. De cohortstudie van Polednak rapporteert geen verband tussen lichamelijke activiteit op school rond 1900 en latere sterfte aan darmkanker bij mannen²⁶. Het patiënt-controleonderzoek van Markowitz en collega's wijst evenmin op een relatie tussen lichamelijke activiteit gedurende de pubertijd en het latere optreden van darmkanker bij mannen²⁷. De studie van Marcus en collega's vindt daarentegen voor vrouwen een verlaagd risico op darmkanker van 50% voor zware lichamelijke activiteit tussen het 14^{de} en 22^{ste} levensjaar²⁸. Deze grote risico-

Sterkte van de bewijsvoering

% studies dat een **verhoogd**² risico rapporteert

Absolute aantallen hoge kwaliteit³

Op basis van de studies van

Op basis van alle studies³

o% van de hoge kwaliteit studies

o/2

(nog) Onduidelijke bewijslast⁴

o% van de lage kwaliteit studies

o/1

o% van alle studies

o/3

(nog) Onduidelijke bewijslast⁴

o% van de hoge kwaliteit studies

o/2

(nog) Onduidelijke bewijslast⁴

o% van de lage kwaliteit studies

o/5

o% van alle studies

o/7

Geen verband

o% van de hoge kwaliteit studies

o/6

Sterke bewijslast

o% van de lage kwaliteit studies

o/5

o% van alle studies

o/11

Sterke bewijslast

o% van de hoge kwaliteit studies

o/3

(nog) Onduidelijke bewijslast⁴

o% van de lage kwaliteit studies

o/1

o% van alle studies

o/4

Sterke bewijslast

³ De sterkte van de bewijsvoering is gebaseerd op de criteria die vermeld staan in Tabel 1. Voor de analyse die gebaseerd is op alle studies gelden ook de criteria in tabel 1, echter nu zijn de woorden "studies van hoge kwaliteit" vervangen door "alle studies". Dezelfde criteria worden dan dus toegepast op **alle** studies in plaats van alleen op de studies van hoge kwaliteit.

⁴ Er zijn tenminste vier studies (van hoge kwaliteit) nodig om de sterkte van de bewijsvoering te kunnen definiëren. Indien er minder studies beschikbaar zijn, wordt de bewijsvoering gedefinieerd als (nog) onduidelijk.

reductie moet echter met enige voorzichtigheid worden beschouwd aangezien deze gebaseerd is op zeer kleine aantallen.

Twee patiënt-controleonderzoeken hebben gekeken naar het effect van lichamelijke activiteit in verschillende levensperiodes^{24,27}. Marchand en collega's vinden dat lange termijn lichamelijke activiteit (vanaf 18 jaar) geassocieerd was met een verlaagd risico op darmkanker bij zowel mannen als vrouwen, maar kunnen geen specifieke periode vinden waarin het verband sterker is²⁴. In de studie van Markowitz en collega's wordt een verlaagd risico gevonden voor mannen die rapporteerden actief te zijn geweest tussen het 22^{ste} en 44^{ste} levensjaar, terwijl geen verband wordt gevonden voor de periodes daarvoor en daarna²⁷.

Conclusie

Er is nog te weinig onderzoek beschikbaar om conclusies te trekken over het specifieke effect van lichaamsbeweging vóór het twintigste levensjaar ten opzichte van andere perioden. Er is eveneens te weinig literatuur beschikbaar om te kunnen concluderen dat lichamelijke activiteit in een bepaalde levensperiode een sterker effect heeft. Er is dus dringend behoefte aan onderzoek dat zich richt op het effect van lichamelijke activiteit in verschillende levensperiodes in relatie tot het risico op darmkanker.

3-3-4

Andere factoren die mogelijk een rol spelen

Lichamelijke activiteit in relatie tot overgewicht

In vier studies is onderzocht of de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker anders is voor mensen met een lage en hoge BMI (tabel 7)^{20,29-31}. Elke studie heeft een ander afkappunt gebruikt voor een hoge en lage BMI. De Framingham Study vindt een sterk verlaagd risico voor lichamelijke activiteit bij mannen met een relatief lage BMI ($\leq 26,3$) en geen verband bij mannen met een relatief hoge BMI ($> 26,3$). Bij vrouwen met een relatief lage BMI ($\leq 24,9$) wordt een verhoogd risico gevonden en bij vrouwen met een relatief hoge BMI ($> 24,9$) blijkt lichamelijke activiteit niet gerelateerd aan het krijgen van darmkanker²⁰. In een Noorse cohort studie blijkt lichamelijke activiteit bij mannen met een relatief lage BMI ($< 24,4$) het risico op darmkanker te verhogen en bij mannen met een relatief hoge BMI ($\geq 24,4$) wordt geen verband gevonden³⁰. In dezelfde studie wordt een verlaagd risico gevonden bij vrouwen met een relatief lage BMI ($< 23,6$) en geen verband bij vrouwen met een

Resultaten van studies die het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker hebben bestudeerd in categorieën van de 'body mass index'

Auteur ^{ref. no.}	Vorm van onderzoek	Type lichamelijke activiteiten
Mannen		
Ballard-Barbash ²⁰	Cohort	Totaal
Thune ³⁰	Cohort	Vrije tijd
Lee ²⁹	Cohort	Vrije tijd
Slattery ³¹	Patiënt -controle	Vrije tijd
Vrouwen		
Ballard-Barbash ²⁰	Cohort	Totaal
Thune ³⁰	Cohort	Vrije tijd
Slattery ³¹	Patiënt -controle	Vrije tijd

Tabel 7

relatief hoge BMI ($\geq 23,6$). In de Physician Health Study wordt gevonden dat lichamelijke activiteit het risico op darmkanker verhoogt bij mannen met een relatief hoge BMI ($\geq 27,8$), terwijl bij mannen met een relatief lage BMI ($< 27,8$) geen verband wordt gevonden²⁹. In een patiënt-controleonderzoek van Slattery wordt een sterkere risicoreductie gevonden voor lichamelijke activiteit bij mannen met een relatief hoge BMI vergeleken met mannen een relatief lage BMI (de personen die behoren tot de 33% met de hoogste BMI zijn vergeleken met de personen die behoren tot de 33% met de laagste BMI). Bij vrouwen wordt een verlaagd risico gerapporteerd bij een relatief hoge BMI en geen verband bij een relatief lage BMI³¹.

Conclusie

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker anders is voor mensen met een hoge of lage BMI. Zowel bij mannen als bij vrouwen geven de verschillende studies zeer uiteenlopende resultaten. Een kanttekening die geplaatst moet worden is dat het verschil tussen de studies wat betreft de gekozen grenswaarden voor een hoge en lage BMI de vergelijkbaarheid moeilijk maakt.

Grenswaarden voor een lage en hoge BMI	Lage BMI Effectschatter (95% BI)	Hoge BMI Effectschatter (95% BI)
$\leq 26,3 / > 26,3$	0,33 (0,14 - 0,82)	0,91 (0,42 - 2,00)
$< 24,4 / 24,4+$	1,36 (0,74 - 2,51)	1,05 (0,69 - 1,58)
$< 27,8 / 27,8+$	1,00 (0,74 - 2,51)	1,70 (0,80 - 3,70)
tertielen 'laag'/'hoog'	0,66 (0,42 - 1,04)	0,38 (0,25 - 0,57)
$\leq 24,9 / > 24,9$	1,43 (0,48 - 5,00)	0,83 (0,45 - 1,67)
$< 23,6 / 23,6+$	0,45 (0,25 - 0,82)	0,93 (0,49 - 1,74)
tertielen 'laag'/'hoog'	0,85 (0,54 - 1,35)	0,57 (0,37 - 0,88)

3.3-5

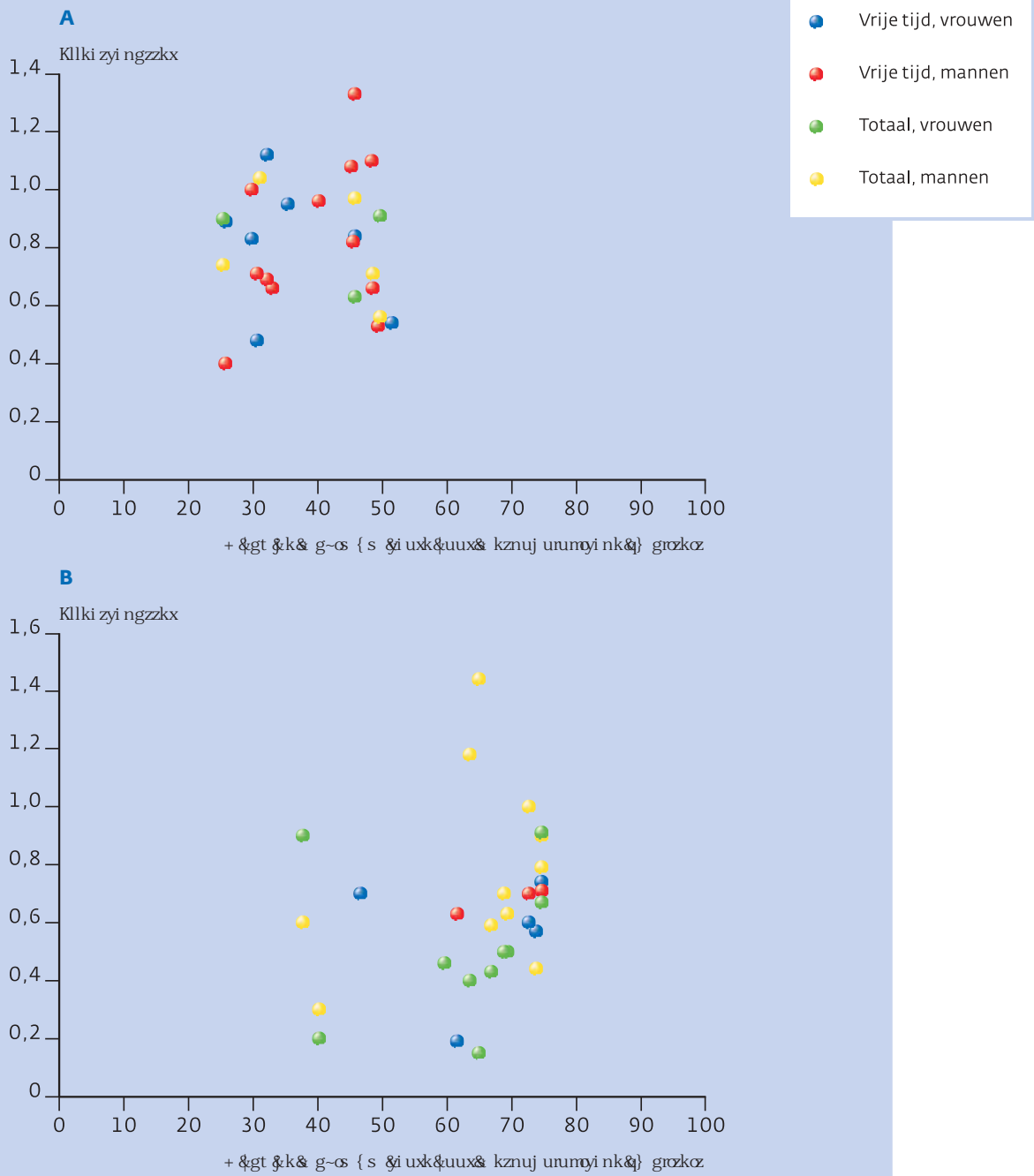
Verklaren van de verschillen in studieresultaten

De resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van darmkanker lopen uiteen. Zoals in de inleiding van dit hoofdstuk beschreven, kan deze variatie in de eerste plaats verklaard worden door de toevalsvariatie en de normale variatie die te verwachten is doordat verschillende populaties zijn bestudeerd. Daarnaast kan een deel van de variatie mogelijk verklaard worden doordat onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en kanker specifieke problemen kent. Daarom hebben we bekeken in hoeverre de verschillen in resultaten tussen de verschillende onderzoeken verklaard kunnen worden door de score voor methodologische kwaliteit. In figuur 10 is de score voor methodologische kwaliteit uitgezet tegen de studieresultaten van respectievelijk de cohort- en patiënt-controleonderzoeken. Deze figuren laten zien dat er geen duidelijk verband is tussen studiekwaliteit en de grootte van de effectschatter (RR of OR). Evenmin wordt er een relatie gevonden tussen de drie onderdelen van de totaalscore (selectie, misclassificatie en confounding) en de grootte van de effectschatter.

Conclusie

Versillen in studieresultaten blijken niet verklaard te kunnen worden door verschillen in methodologische kwaliteit.

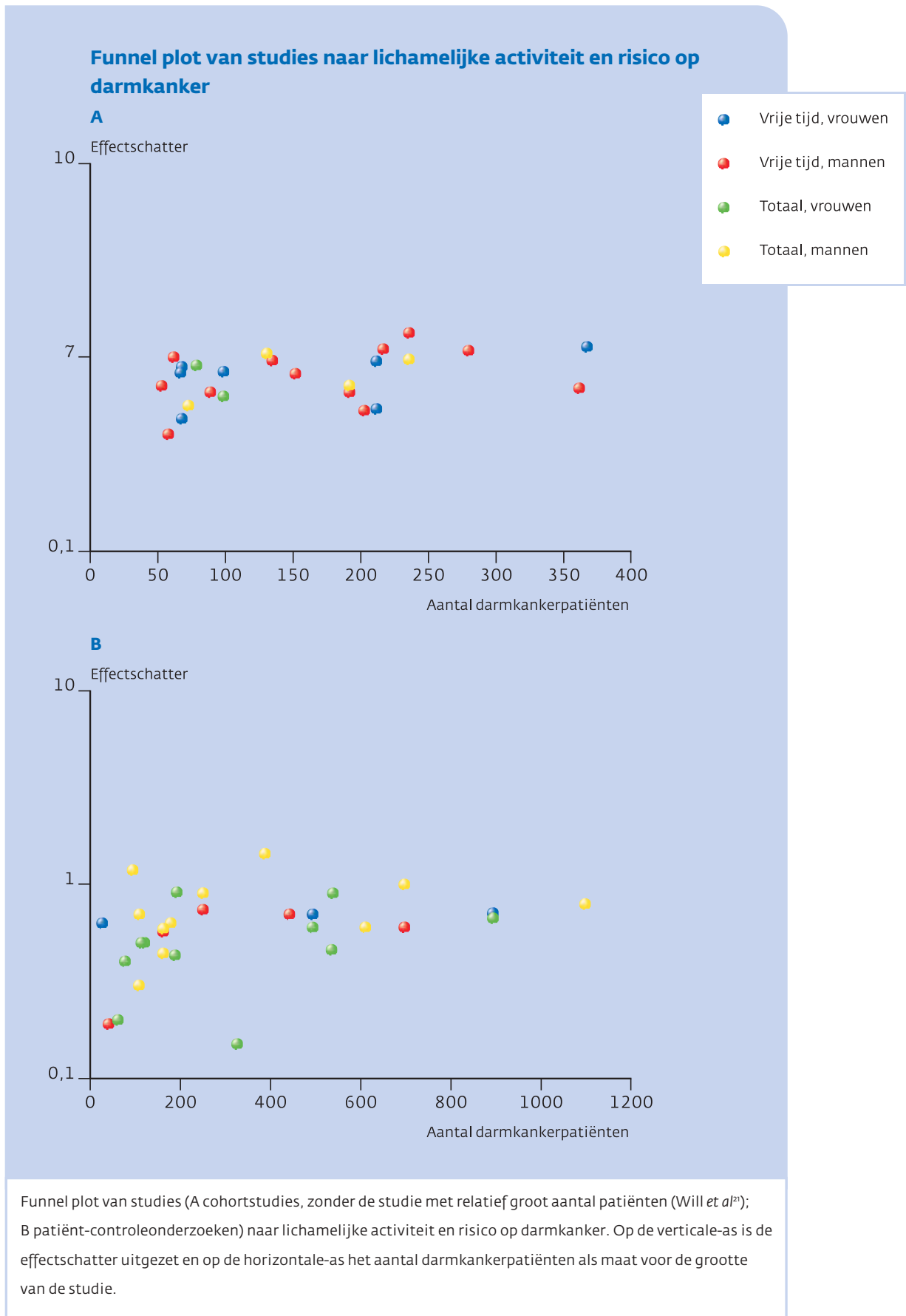
Verband tussen methodologische kwaliteit en relatief risico bij studies naar lichamelijke activiteit en risico op darmkanker



Verband tussen score voor methodologische kwaliteit en effectschatter bij studies naar lichamelijke activiteit en risico op darmkanker (A cohortstudies, totaalscore; B patiënt-controleonderzoeken, totaalscore).

Figuur 10

3.4 Vertekening door publicatie



Figuur 11

Figuur 11 geeft de cohort- en patiënt-controleonderzoeken zodanig weer dat de mogelijke aan- of afwezigheid van vertekening door publicatie (zie tekstbox) beoordeeld kan worden. Deze figuur wordt ook wel 'funnel plot' genoemd. Een funnel plot geeft de variatie van de studieresultaten naar studiegrootte weer. Een asymmetrische grafiek kan duiden op vertekening door publicatie.

Bij de patiënt-controleonderzoeken zien we dat de linkerbovenhoek van het funnel plot weinig studies bevat ten opzichte van het aantal studies in de linkeronderhoek (asymmetrie). Naar verwachting zouden zich in de linkerbovenhoek de kleine studies moeten bevinden die geen verband of een verhoogd risico hebben gevonden.

Dat er relatief weinig van zulke studies zijn zou kunnen wijzen op het bestaan van vertekening door publicatie. Een aannemelijke verklaring hier voor is dat onderzoekers die wel lichamelijke activiteit gemeten hebben in een relatief klein onderzoek, met een andere primaire vraagstelling, het effect van lichamelijke activiteit eerder zullen rapporteren als er wel een verlaagd risico op darmkanker wordt gevonden.

Het funnel plot van de cohortstudies laat geen asymmetrie zien; hierbij is vertekening door publicatie dus niet waarschijnlijk. Er zijn echter wel aanwijzingen voor vertekening door publicatie bij de patiënt-controleonderzoeken. Uit deze funnel plots is tevens af te lezen dat ORs van de grotere patiënt-controleonderzoeken clusteren rond de 0,8. Voor de cohortstudies is geen clustering van de RRs rond een bepaalde waarde te zien naarmate de studies groter worden.

Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen voor vertekening door publicatie bij de cohortstudies. Er zijn echter wel aanwijzingen voor vertekening door publicatie bij de patiënt-controleonderzoeken.

3.5 Discussie

Dit literatuuroverzicht geeft de stand van zaken over de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker. De bevindingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op een zorgvuldige en gestructureerde analyse van de bestaande literatuur over lichamelijke activiteit en het ontstaan van darmkanker. Er is zowel gekeken naar totale lichamelijke activiteit als lichamelijke activiteit in de vrije tijd. De manier waarop de resultaten van de verschillende studies zijn samengevat is zoveel mogelijk gestandaardiseerd om de objectiviteit van de conclusies te vergroten. Uniek in dit literatuuroverzicht is het betrekken van de methodologische kwaliteit van de studies bij de samenvatting en de interpretatie van de resultaten van de verschillende studies. Betere studies wegen zwaarder in de conclusies. De resultaten en conclusies kunnen worden gebruikt in de voorlichting over lichamelijke activiteit en het risico op kanker. Voordat de eindconclusies en aanbevelingen worden gepresenteerd, vindt de werkgroep het belangrijk om stil te staan bij een aantal methodologische aspecten en problemen/beperkingen van dit literatuuroverzicht.

Het eerste punt van aandacht is de keuze voor een vergelijking van de meest actieve groep met de minst actieve groep. De analyse van de resultaten van de verschillende studies is namelijk gebaseerd op het relatieve risico behorende bij de vergelijking van de categorie van mensen met het hoogste niveau van lichamelijke activiteit met

de categorie die het minst lichamelijk actief is. De werkgroep heeft hiervoor gekozen omdat, als er een effect van lichamelijke activiteit is, dat (het best) zichtbaar zou moeten zijn als het grootste contrast vergeleken wordt. Bij deze veronderstelling gaat de werkgroep er van uit dat er een lineair verband is tussen de dosis lichamelijke activiteit en het risico op darmkanker. De werkgroep is zich er van bewust dat bij zeer veel lichamelijke activiteit dit verband anders kan zijn. Zo is namelijk bekend dat een extreme mate van lichamelijke activiteit de werking van het immuunsysteem zou kunnen verminderen, terwijl een 'normaal' niveau van lichamelijke activiteit een verbetering teweeg kan brengen. De studies meegenomen in dit literatuuroverzicht bevatten echter nauwelijks personen die extreem lichamelijk actief zijn.

Een tweede punt van aandacht is dat de conclusies gebaseerd zijn op keuzen die subjectief zijn:

1. Een verlaagd risico op borstkanker is in de analyse van de sterkte van de bewijslast gedefinieerd als een RR of OR $< 0,8$.
2. De sterkte van de bewijslast is gebaseerd op de mate van overeenstemming van de bevindingen in met name de studies van hoge kwaliteit (tabel 1).

Omdat we een totaalbeeld willen geven van de resultaten van alle studies en ook kwalitatief goede kleine studies willen laten meetellen, is per studie geen rekening gehouden met het gegeven of de RR of OR significant afwijkt van 1. De mate van statistische significantie zal immers sterk afhangen van de grootte van de studie en veel studies hebben een breed betrouwbaarheidsinterval. In kleine studies, met geringe precisie, komen vaak kleine maar wellicht relevante effecten niet statistisch significant naar voren. Om toevalsbevindingen toch enigszins te kunnen uitsluiten, is voor de definitie van een verlaagd risico gekozen voor een RR of OR kleiner dan 0,8. Immers, we vergelijken de twee meest uiteenlopende groepen: het hoogste versus laagste niveau van lichamelijke activiteit. De criteria voor het bepalen van de sterkte van bewijslast zijn enigszins arbitrair, maar zijn door de werkgroep vooraf opgesteld. De criteria zijn dus niet geformuleerd op geleide van de resultaten. Het wijzigen van de afkappunten van bovenstaande criteria zou kunnen leiden tot iets andere conclusies.

Ten derde, in dit literatuuroverzicht hebben we resultaten met betrekking tot totale lichamelijke activiteit (beroepsmatige lichamelijke activiteit én lichamelijke activiteit in de vrije tijd) en lichamelijke activiteit in de vrije tijd afzonderlijk gepresenteerd. Wetenschappelijk gezien is totale lichamelijke activiteit het meest interessant om inzicht te krijgen in de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker. In het algemeen de mate van lichamelijke activiteit op het werk in de Westerse landen de laatste decennia sterk afgenomen door het toenemen van de hoeveelheid zittende werkzaamheden en de afname van fysiek zwaar werk. Het belang van een actieve leefstijl in de vrije tijd is daarmee aanzienlijk toegenomen. Het meten van lichamelijke activiteit in de vrije tijd zou daardoor een redelijke afspiegeling kunnen geven van de totale hoeveelheid lichamelijke activiteit. Een aanname hierbij is dat de hoeveelheid beroepsmatige lichamelijke activiteit ongeveer gelijk is bij een verschillende mate van lichamelijke activiteit in de vrije tijd. Aangezien dit niet bij elke populatie op hoeft te gaan zouden toekomstige studies er toch naar moeten streven om totale lichamelijke activiteit te meten. In Nederland is gemiddeld genomen het aandeel van beroepsgerelateerde lichamelijke activiteit 31%.

Het aandeel van lichamelijke activiteit gerelateerd aan vrije tijd (optelsom van sporten, wandelen, fietsen, tuinieren en klussen) en huishoudelijk werk beslaat respectievelijk 38 en 19%¹⁸.

Het vierde punt dat van belang is, zijn de aanwijzingen voor vertekening door publicatie. Uit onze analyses blijkt dat er waarschijnlijk een aantal kleine patiënt-controleonderzoeken die geen verband of een risicoverhogend effect van lichamelijke activiteit gevonden hebben, niet gepubliceerd zijn. Met name in een meta-analyse waarin de resultaten van alle studies worden herberekend tot één gezamenlijk risico, kan dit leiden tot een vertekende conclusie. In dit literatuuroverzicht zal mogelijke vertekening door publicatie de conclusie van de patiënt-controleonderzoeken waarschijnlijk niet vertekend hebben, aangezien de conclusies met name gebaseerd zijn op de studies van hoge kwaliteit. De kwalitatief goede studies, waarin veel aandacht is besteed aan de opzet en de manier waarop lichamelijke activiteit gemeten wordt, zullen naar verwachting wel gepubliceerd zijn ongeacht de uitkomst.

Ten vijfde, de resultaten van de cohortstudies en patiënt-controleonderzoeken zijn afzonderlijk gepresenteerd in dit literatuuroverzicht. De eindconclusies zijn echter gebaseerd op de bewijslast die volgt uit beide vormen van onderzoek. De vraag is aan welke vorm van onderzoek meer waarde gehecht dient te worden bij de bestudering van lichamelijke activiteit. Aan de ene kant is cohortonderzoek minder gevoelig voor fouten dan patiënt-controleonderzoek (zie tekstbox), omdat lichamelijke activiteit wordt vastgesteld vóórdat bij de deelnemers darmkanker is geconstateerd. Het is mogelijk dat darmkanker voordat het gediagnosticeerd is, al heeft geleid tot klachten (bijvoorbeeld vermoeidheid of veranderd ontlastingspatroon) waardoor mensen minder lichamelijk actief zijn geworden. In een patiënt-controleonderzoek zou dit fenomeen kunnen leiden tot een overschatting van het effect van lichamelijke activiteit indien de lichamelijke activiteit over een korte periode vlak voor de diagnose is nagevraagd. De patiënten zullen dan namelijk door de (preklinische) ziekte een lager lichamelijk activiteitenpatroon rapporteren, dat niet representatief is voor de periode waarin nog geen ziekte aanwezig was. Het is dus van belang dat in patiënt-controleonderzoek lichamelijke activiteit over een langere periode is nagevraagd of dat het tijdstip van terugvragen één à twee jaar voorafgaand aan diagnose ligt. Een andere vorm van vertekening waar patiënt-controleonderzoek gevoeliger voor is, is selectie. Vertekening door selectie treedt bijvoorbeeld op als de controlepersonen die meedoen aan het onderzoek met name de personen zijn die zich meer bewust zijn van hun gezondheid en dus ook meer aan lichaamsbeweging doen dan de personen die weigeren om deel te nemen aan het onderzoek.

Aan de andere kant is lichamelijke activiteit in cohortstudies vaak veel minder uitvoerig nagevraagd dan in een patiënt-controleonderzoeken, omdat cohortstudies vaak veel grootschaliger zijn opgezet en lichamelijke activiteit vaak één van de vele factoren is die bestudeerd worden. Cohortonderzoek is dus gevoeliger voor misclassificatie (onnauwkeurig meten) en dit kan betekenen dat er door deze "ruis" vaker geen verband met het ontstaan van darmkanker gevonden wordt. Indien er duidelijke verschillen bestaan tussen de conclusies van de cohortstudies en de patiënt-controleonderzoeken, zal dit de eindconclusie beïnvloeden aangezien er dan sprake is van vertekening. De beide onderzoeksvormen zouden immers als ze perfect uitgevoerd zouden zijn tot dezelfde resultaten moeten leiden.

Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat een duidelijk verschil bestaat tussen de resultaten van beide onderzoeksvormen voor de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van darmkanker bij mannen. Bij vrouwen zijn er te weinig cohortstudies van goede kwaliteit om een conclusie te trekken. De cohortstudies die naar de relatie tussen lichaamsbeweging en darmkanker bij mannen hebben gekeken, leveren onvoldoende bewijslast voor een risicoverlagend effect en de patiënt-controle-onderzoeken leveren sterke bewijslast voor een risicoverlagend effect. De kans dat in patiënt-controleonderzoek klachten voorafgaand aan de diagnose het gerapporteerde activiteitenpatroon bij de patiënten beïnvloed hebben, lijkt in deze studies klein aangezien retrospectief navraag is gedaan naar het lichamelijke activiteitenpatroon van twee jaar voor de diagnose of naar het lichamelijke activiteitenpatroon over een langere periode. Vertekening door selectie in patiënt-controleonderzoek zou echter wel het verschil in uitkomst beïnvloed kunnen hebben. Een andere mogelijkheid is dat (random) misclassificatie van de lichamelijke activiteit in de cohortstudies het verschil in uitkomst tussen de beide onderzoeksvormen (deels) heeft veroorzaakt. Random misclassificatie leidt in epidemiologisch onderzoek namelijk tot onderschatting van het effect. Het kan ook zijn dat de relatie tussen lichaamsbeweging en darmkanker niet zo sterk is waardoor de cohortstudies misschien niet genoeg statistische power hebben om het verband te kunnen aantonen, zeker als ook nog sprake is van enige mate van misclassificatie van de lichamelijke activiteit. Daarbij gaan we er vanuit dat het effect in de patiënt-controleonderzoeken enigszins overschat zou kunnen zijn ook al in het licht van onze bevinding dat er mogelijk vertekening door publicatie aanwezig is. Een ander belangrijk aspect is het feit dat de indeling van de studies naar hoge of lage kwaliteit niet absoluut is. Dat wil zeggen dat de studies van hoge kwaliteit niet per definitie perfecte studies zijn. De studies die behoren tot de 50% met de beste score zijn beschouwd als studies van hoge kwaliteit en de studies die behoren tot de 50% met de slechtste score als studies van lage kwaliteit. Bij de cohortstudies heeft de beste studie slechts een score van 52% van de maximaal te behalen score en alle andere studies hebben minder dan de helft van de te behalen punten gehaald. Indien de werkgroep had besloten om hoge kwaliteit studies te definiëren als studies met meer dan 50% van de maximaal te behalen score, dan hadden we moeten concluderen dat er onvoldoende cohortstudies van hoge kwaliteit zijn om een conclusie op te baseren. Bij de patiënt-controleonderzoeken is dit niet het geval aangezien alle studies van hoge kwaliteit een score boven de 50% hebben.

In dit literatuuroverzicht zijn studies die uitsluitend hebben gekeken naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en rectumkanker niet meegenomen. Uit eerder onderzoek blijkt dat er, in tegenstelling tot de relatie met colonkanker, geen duidelijk verband is tussen lichamelijke activiteit en het optreden van rectumkanker⁹. Mogelijk ligt hier een verschillende ontstaans- en groeiwijze aan ten grondslag waardoor de relatie met lichamelijke activiteit anders kan zijn. In dit literatuuroverzicht zijn wel studies meegenomen die het effect van lichamelijke activiteit op het optreden van colon- en rectumkanker tezamen hebben bekeken. Deze studies zouden het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van colonkanker dus kunnen onderschatten. Echter, de kans dat de conclusies van dit literatuuroverzicht hier door vertekend zijn, is klein aangezien slechts enkele kwalitatief goede studies het effect van lichamelijke activiteit op het optreden van colon- en rectumkanker samen hebben bekeken.

In het literatuuroverzicht van het 'International Agency for Research on Cancer' (IARC, 'Weight control and Physical Activity') uit 2002 wordt ook aandacht besteed aan de intensiteit van de lichaamsbeweging en het risico op darmkanker¹⁹. Uit dit overzicht blijkt dat intensieve activiteiten een grotere risicoverlaging laten zien dan matig intensieve activiteiten. Het zou mogelijk kunnen zijn dat intensieve activiteiten nodig zijn om biologische mechanismen te beïnvloeden. Aan de andere kant kan het ook zo zijn dat intensieve activiteiten beter herinnerd worden dan matige intensieve activiteiten. Misclassificatie van matig intensieve activiteiten kan een mogelijk effect hebben gemaskeerd.

De mate van risicoreductie die gevonden wordt in patiënt-controleonderzoeken van hoge kwaliteit ligt in ons literatuuroverzicht in de orde van grootte van 20 tot 50%. In de studies van hoge kwaliteit is er geen verschil tussen mannen en vrouwen in mate van risicoreductie. Onze analyse van de literatuur levert dus een ander resultaat op dan de gangbare opvatting dat het effect voor mannen sterker is¹⁹. In de patiënt-controleonderzoeken van lage kwaliteit worden bij mannen en vrouwen aanzienlijk grotere risicoreducties gevonden dan in de patiënt-controleonderzoeken van hoge kwaliteit, hetgeen kan wijzen op vertekening. De grotere patiënt-controleonderzoeken laten ongeacht de methodologische kwaliteit een risicoverlaging van ongeveer 20% zien.

3.6 Conclusies

In dit systematische literatuuroverzicht laten de resultaten van cohort- en de patiënt-controleonderzoeken een verschillend beeld zien wat betreft de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van darmkanker bij mannen. De patiënt-controleonderzoeken leveren sterke bewijslast en de cohortstudies leveren onduidelijke bewijslast voor een risicoverlagend effect van lichaamsbeweging bij mannen.

Het verschil in uitkomst bij mannen kan in dit literatuuroverzicht veroorzaakt zijn door verschillende factoren:

- 1. Er zijn onvoldoende cohortstudies van "echt" goede kwaliteit en daarmee samenhangend, lichamelijke activiteit is onnauwkeurig gemeten in de cohortstudies.**
- 2. De resultaten van de patiënt-controleonderzoeken zijn vertekend.**
- 3. Het ware effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van darmkanker is kleiner voor darmkanker dan voor borstkanker,**

waardoor het aantal gevallen van darmkanker te klein is om een effect te kunnen aantonen in de cohortstudies, zeker als ook nog sprake is van enige mate van misclassificatie.

Bij vrouwen zijn de uitkomsten van beide onderzoeksvormen eigenlijk niet te vergelijken aangezien er te weinig cohortstudies van hoge kwaliteit zijn. De patiënt-controleonderzoeken wijzen (evenals bij mannen) op een risicoverlagend effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker.

Op basis van bovenstaande concludeert de werkgroep dat er aanwijzingen zijn dat lichamelijke activiteit het risico op darmkanker bij zowel mannen en vrouwen kan verlagen, maar dat de bewijslast hiervoor nog onvoldoende is. Voordat lichaamsbeweging grootschalig wordt aanbevolen als middel om het darmkankerrisico te verlagen zal het risicoverlagende effect, dat gevonden is in patiënt-controleonderzoek van goede kwaliteit, bevestigd moeten worden door goed opgezet cohortonderzoek. Dit onderzoek zal zich bij voorkeur moeten richten op de relatie tussen totale lichamelijke activiteit en het ontstaan van darmkanker bij mannen én vrouwen.

Daarnaast is er ook behoefte aan onderzoek dat zich richt op het effect van lichamelijke activiteit in verschillende levensperioden in relatie tot het risico op darmkanker. Tevens dient toekomstig onderzoek aandacht te besteden aan nu nog onderbelichte specifieke aspecten van lichaamsbeweging, zoals frequentie, intensiteit en duur.



4 Lichamelijke activiteit en andere vormen van kanker

Naar het verband tussen lichaamsbeweging en het risico op andere vormen van kanker dan borst- en darmkanker is nog maar in beperkte mate onderzoek gedaan. Tevens zijn er, net als bij het onderzoek naar het verband tussen lichaamsbeweging en borst- en darmkanker, methodologische problemen die het interpreteren en samenvatten van de literatuur bemoeilijken (zie hoofdstuk 2 en 3). Met name zijn er grote verschillen in de wijze waarop lichamelijke activiteit in de verschillende studies is vastgesteld. Een kwantitatieve samenvatting van de studies in de vorm van een meta-analyse is daarom niet mogelijk

Voor dit rapport is getracht een kwalitatieve samenvatting te maken van alle publicaties over lichaamsbeweging en het risico op kanker, waarbij gebruik is gemaakt van een rapport van het IARC uit 2002⁹, voor zo ver relevant aangevuld met meer recent verschenen publicaties. De relevante publicaties worden vermeld in de tabel 8, 9 en 10. Dit hoofdstuk is vooral gericht op die vormen van kanker waarnaar voldoende onderzoek is gedaan om een voorlopige conclusie te kunnen trekken, te weten prostaat-, long- en baarmoederkanker. In de laatste paragraaf worden echter ook nog enkele andere vormen van kanker kort besproken. Voor de meeste van de in dit hoofdstuk beschreven vormen van kanker geldt dat waarschijnlijk een combinatie van mechanismen een eventueel beschermend effect van lichaamsbeweging verklaart. Net als bij borst- en darmkanker zal verlaging van bloedspiegels van insuline, groeifactoren en geslachtshormonen door lichaamsbeweging waarschijnlijk een prominente plaats innemen (zie hoofdstuk 5).

Indien meerdere studies over één onderzoekpopulatie zijn verschenen, wordt alleen het meest recente artikel bij de conclusies betrokken. Bij het beoordelen van de sterkte van de bewijslast zijn in grote lijn dezelfde criteria gebruikt als in de hoofdstukken 2 en 3, zonder daarbij echter de kwaliteit van iedere studie afzonderlijk in ogenschouw te nemen. Ook hier is gekozen om alleen totale lichamelijke activiteit en lichamelijke activiteit in de vrije tijd mee te nemen bij het formuleren van de conclusies. Beroepsmatige lichamelijke activiteit is vanwege eerder genoemde redenen (zie hoofdstuk 2 en 3) buiten beschouwing gelaten.

4.1 Prostaatkanker

Tot nu toe zijn de resultaten van veertien cohortonderzoeken³²⁻⁴⁵ en zes patiënt-controleonderzoeken⁴⁶⁻⁵¹ gepubliceerd waarin totale lichamelijke activiteit of lichamelijke activiteit in de vrije tijd werd geëvalueerd (drie cohortonderzoeken

onderzochten beide) (tabel 8). Van de vier cohortstudies die totale lichamelijke activiteit rapporteerden, vonden drie een statistisch significante risicoverlaging. Van de dertien cohortonderzoeken die lichaamsbeweging in de vrije tijd rapporteerden vonden slechts zes studies een risicoverlaging van meer dan 20% (RR < 0,80; waarvan vier statistisch significant). In twee van deze vier studies had de risicoverlaging alleen betrekking op het ontstaan van prostaattumoren met (de neiging tot het vormen van) uitzaaiingen. De zes patiënt-controleonderzoeken rapporteerden allen slechts lichaamsbeweging in de vrije tijd. Drie studies vonden een risicoverlaging van meer dan 20% (RR < 0,80; waarvan één statistisch significant). Eén kleine studie in Taiwan vond juist een risicoverhoging (RR 2,2). De overige studies vonden geen verband.

Literatuuroverzicht van epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen lichaamsbeweging en het risico op prostaatkanker

Type lichamelijke activiteit	Aantal studies Auteur ^{ref.no.}	Aantal studies relatieve risico < 0,8	Aantal studies significante risico verlaging	Opmerkingen
Cohortonderzoek				
Totaal	4 Severson ³² , Thune ³³ , Hartman ³⁴ , Clarke ³⁵	3 Thune, Hartman, Clarke	3 Thune, Hartman, Clarke	Thune: subgroep <60 jaar
Vrije tijd	13 Lee ³⁶ , Thune ³³ , Oliveria ³⁷ , Cerhan ³⁸ , Giovannucci ³⁹ , Hartman ³⁴ , Clarke ³⁵ , Liu ⁴⁰ , Lund Nilsen ⁴¹ , Wannamethee ⁴² , Lee ⁴³ , Batty ⁴⁴ , Patel ⁴⁵	6 Lee, Oliveria, Giovannucci, Lund Nilsen, Wannamethee, Patel	4 Oliveria, Giovannucci, Wannathee, Patel	Cerhan: verhoogd risico Giovannucci & Patel: alleen verband tussen gebrek aan lichaamsbeweging en agressieve tumoren (b.v. met uitzaaiingen)
Patiënt-controleonderzoek				
Totaal	–	–	–	–
Vrije tijd	6 Yu ⁴⁶ , West ⁴⁷ , Andersson ⁴⁸ , Whittemore ⁴⁹ , Sung ⁵⁰ , Villeneuve ⁵¹	3 Yu, Andersson, Villeneuve	1 Yu	Sung: verhoogd risico

Tabel 8

Intensiteit, duur en frequentie van lichaamsbeweging werd in de meeste studies in onvoldoende detail onderzocht. Tevens is er nog te weinig onderzoek gedaan naar mogelijk relevante periodes in het leven waarin een beschermende invloed van lichaamsbeweging op prostaatkanker mogelijk het sterkst zou kunnen zijn.

Een mogelijke verstorende factor in het onderzoek naar prostaatkanker is dat deze vorm van kanker vaak door screening in een vroeg stadium wordt ontdekt, met name in de Verenigde Staten, waar veel van deze onderzoeken zijn uitgevoerd.

Mogelijk zijn mannen die meer lichamelijk actief zijn eerder geneigd zich te laten screenen dan mannen die weinig lichaamsbeweging hebben. Tevens leidt screening regelmatig tot het opsporen van klinisch niet relevante tumoren. Onderzoek naar prostaatkanker in een verder gevorderd stadium wordt mogelijk minder verstoord door bovengenoemde fenomenen.

Het is aannemelijk dat een eventueel beschermend effect van lichaamsbeweging op het prostaatkankerrisico veroorzaakt wordt door een zelfde combinatie van mechanismen als die bij borst- en darmkanker een rol spelen: insuline, groeifactoren en geslachtshormonen (zie hoofdstuk 5).

Concluderend, er is nog onvoldoende bewijs voor een beschermend effect van lichaamsbeweging op het risico op prostaatkanker. De cohortonderzoeken die totale lichamelijke activiteit onderzochten wijzen consistent op een beschermend effect van totale lichamelijke activiteit maar niet op een effect van lichaamsbeweging in de vrije tijd. Het betreft hier echter slechts een klein aantal studies. Van de studies naar lichaamsbeweging in de vrije tijd (cohort- en patiënt-controleonderzoeken) liet minder dan de helft van de studies liet een beschermend effect zien, een enkele studie wees juist op een risicoverhoging. Specifieke aspecten zoals intensiteit en levensperiode zijn onvoldoende onderzocht.

4.2 Longkanker

De relatie tussen totale lichamelijke activiteit en/of lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het risico op longkanker is onderzocht in zes cohortonderzoeken^{32,42,44,52-54} en twee patiënt-controleonderzoeken^{55,56} (tabel 9). Van de zes cohortonderzoeken vonden vier een risicoverlaging van meer dan 20% ($RR < 0,80$; waarvan drie statistisch significant). Alle cohortstudies betroffen alleen mannen (één studie betrof ook vrouwen, maar te weinig om conclusies uit te trekken). De twee patiënt-controleonderzoeken rapporteerden beiden een risicoverlaging van meer dan 20% ($RR < 0,80$; beiden statistisch significant) voor lichaamsbeweging in de vrije tijd. Eén studie onderzocht alleen vrouwen, de andere studie vond een vergelijkbare risicoverlaging in mannen en vrouwen. De intensiteit/frequentie/duur van lichaamsbeweging en de periode in het leven zijn grotendeels onbelicht gebleven in de studies tot nu toe.

Literatuuroverzicht van epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen lichaamsbeweging en het risico op longkanker

Type lichamelijke activiteit	Aantal studies Auteur ^{ref.no.}	Aantal studies relatieve risico < 0,8	Aantal studies significante risico verlagings	Opmerkingen
Cohortonderzoek				
Totaal	3 Severson ³² , Thune ⁵² , Colbert ⁵³ ,	2 Severson, Thune,	2 Severson, Thune	Thune: alleen effect in mannen
Vrije tijd	6 Severson ³² , Thune ⁵² , Lee ⁵⁴ , Wannamethee ⁴² , Batty ⁴⁴ , Colbert ⁵³	4 Severson Thune, Lee, Wannamethee	2 Thune, Lee	Thune: alleen effect in mannen Mogelijk resterend verstoring effect Wannamethee, Batty.
Patiënt-controleonderzoek				
Totaal	–	–	–	–
Vrije tijd	2 Mao ⁵⁵ , Kubik ⁵⁶	2 Mao, Kubik	2 Mao, Kubik	Kubik: alleen vrouwen; alleen effect in rokers, resterend verstoring effect door roken Mao: zelfde effect in mannen en vrouwen

Tabel 9

Een aantal studies laat dus een verlagings van het risico door lichamelijke activiteit zien. Het betreft echter slechts een zeer beperkt aantal studies, zeker bij vrouwen. Een belangrijk aandachtspunt in studies naar lichaamsbeweging en longkanker is roken. Roken is namelijk de belangrijkste risicofactor voor longkanker. Indien mensen met weinig lichaamsbeweging vaker/meer/langer roken, en hier onvoldoende rekening mee wordt gehouden in de statistische analyses (sprake van een resterend verstoring effect), dan zou het gevonden verband geheel of gedeeltelijk toe geschreven kunnen worden aan roken. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren indien alleen gecorrigeerd is voor "roken ja/nee" maar niet voor hoeveelheid en/of duur. In de bovengenoemde studies is hiermee niet in alle gevallen voldoende rekening gehouden.

Over het mechanisme achter een eventueel beschermend effect van lichaamsbeweging op het risico op longkanker is weinig bekend. Hierover kan dus slechts worden gespeculeerd. Mogelijk heeft lichaamsbeweging, door verbetering van de longfunctie, een effect op de blootstelling aan kankerverwekkende stoffen. Dit zou kunnen verklaren waarom in enkele studies met name een verlagings van het risico werd gevonden bij rokers. Dit laatste kan echter ook veroorzaakt zijn doordat er onvoldoende is gecorrigeerd voor roken.

Concluderend, er is onvoldoende bewijs voor een beschermend effect van lichaamsbeweging op het risico op longkanker. Het aantal studies op dit gebied is klein, en hoewel een groot gedeelte van de studies een beschermend effect laten zien, zijn de resultaten niet altijd eenduidig, in een aantal gevallen niet statistisch significant, en mogelijk onvoldoende gecorrigeerd voor roken. Specifieke aspecten, zoals de mate van lichaamsbeweging en levensperiode waarin de lichaamsbeweging plaatsvindt, zijn onvoldoende onderzocht.

4.3 Baarmoederkanker

De relatie tussen totale lichamelijke activiteit of lichamelijke activiteit in de vrije tijd en het risico op baarmoederkanker (endometriumkanker) is onderzocht in vier cohortonderzoeken⁵⁷⁻⁶⁰ en tien patiënt-controleonderzoeken (tabel 10, figuur 12)⁶¹⁻⁷⁰. Van de cohortonderzoeken onderzochten drie de relatie met lichaamsbeweging in de vrije tijd. Alle drie vonden een risicoverlaging van meer dan 20% ($RR < 0,80$; waarvan twee statistisch significant). Eén cohortonderzoek onderzocht totale lichamelijke activiteit, en vond ook een risicoverlaging van meer dan 20% (niet statistisch significant). Eén patiënt-controleonderzoek heeft zowel totale lichamelijke activiteit als lichaamsbeweging in de vrije tijd bestudeerd, en vond een risicoverlaging van meer dan 20% voor beide (alleen significant voor totale lichamelijke activiteit). Drie patiënt-controleonderzoeken hebben zowel totale lichamelijke activiteit als lichaamsbeweging in de vrije tijd bestudeerd, en één hiervan vond risicoverlaging van meer dan 20% voor beide (alleen significant voor totale lichamelijke activiteit). Beide andere studies vonden een risicoverlaging van meer dan 20% alleen voor totale lichamelijke activiteit (waarvan één statistisch significant). De overige zes patiënt-controleonderzoeken hebben alleen lichaamsbeweging in de vrije tijd bestudeerd. Daarvan vonden drie studies een risicoverlaging van meer dan 20% ($RR < 0,80$; waarvan één statistisch significant).

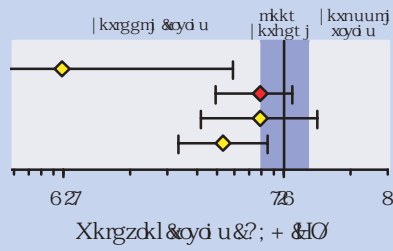
De resultaten van deze studies zijn eenduidig en laten een risicoverlaging zien in de meest actieve groep. Niet alle studies hebben voldoende rekening gehouden met lichaamsgewicht, een belangrijke risicofactor voor baarmoederkanker die het verband met lichaamsbeweging zou kunnen verstoren. Op het verband tussen lichaamsgewicht en het risico op verschillende vormen van kanker zal in hoofdstuk 6 nader worden ingegaan. In de studies die wel corrigeerden voor lichaamsgewicht of BMI, bleef het verband tussen lichaamsbeweging en baarmoederkanker bestaan. Enkele studies hebben onderzocht of het verband met lichaamsbeweging vergelijkbaar was voor vrouwen met en zonder overgewicht. De resultaten van deze studies zijn niet eenduidig. Er zijn onvoldoende studies die specifieke aspecten van lichamelijke activiteit belichten, zoals duur, intensiteit, frequentie en periode in het leven. Op basis van de tot nu toe uitgevoerde studies zijn geen uitspraken te doen omtrent een dosis-effect relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op baarmoederkanker. Met betrekking tot het mechanisme kan ook voor baarmoederkanker nog niet met zekerheid gesteld worden welke factoren een rol spelen. Aannemelijk is echter dat het onderliggende mechanisme vergelijkbaar is met dat bij borstkanker, en dus met name gerelateerd zal zijn aan het metabolisme van geslachtshormonen, en eventueel ook aan insuline en groeifactoren.

\ kxhgt j &{ yykt &{ ngs krpqk&{i zq ozk&{t &{yá u
 uv &{ggxs ukj kxqgt qkx

G I unuxyz{ j dky

G{ zk{ x&{ggx/

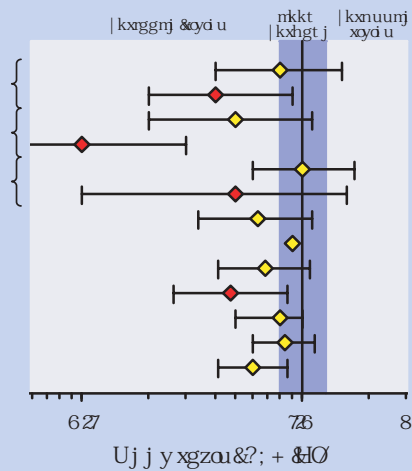
Zkxx€ kz&{r&{??/?/
 I uihkxz&{z&{r&{8669/
 L{ xhkxmkz&{r&{8669/
 Yi nu{ zkt &{z&{r&{866: /



H Vgzoot z3 ut zxurkyz{ j dky

G{ zk{ x&{ggx/

Yz{ xnkut kz&{r&{??/?9/
 Rk| okz&{r&{??/?9/
 Yn{ kz&{r&{??/?9/
 Nouyk kz&{r&{??/?</
 Muuj s gt kz&{r&{??/?=/
 Uryut kz&{r&{??/?=/
 Ygrg, gx\$ gxzd k, kz&{r&{8666/
 S uxgj okz&{r&{8666/
 Rozzs gt kz&{r&{8667/
 S gzznk} ykz&{r&{866: /



Resultaten van studies naar lichamelijke activiteit en het risico op baarmoederkanker, uitgesplitst naar studieopzet (A cohortstudies; B patiënt-controleonderzoeken), bron van lichamelijke activiteit

(♦ totaal; ◆ vrije tijd).

Per studie is de effectschatter (RR of OR met 95% betrouwbaarheidsinterval, BI) weergegeven voor de actiefste ten opzichte van de minst actieve groep. Een effectschatter kleiner dan 0,80 is gedefinieerd als 'risicoverlapping', tussen de 0,80 en 1,25 als 'geen verband' en groter dan 1,25 als een risicoverhoging.

Figuur 12

Literatuuroverzicht van epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen lichaamsbeweging en het risico op baarmoederkanker

Type lichamelijke activiteit	Aantal studies Auteur ^{ref.no.}	Aantal studies relatieve risico < 0,8	Aantal studies significante risico verlaging	Opmerkingen
Cohortonderzoek				
Totaal	1 Colbert ⁵⁸	1 Colbert	0	
Vrije tijd	3 Terry ⁵⁷ , Furberg ⁵⁹ , Schouten ⁶⁰	3 Terry, Furberg, Schouten	2 Terry, Schouten	Terry: gebaseerd op 2 patiënten in de hoogste categorie van lichamelijke activiteit
Patiënt-controleonderzoek				
Totaal	4 Sturgeon ⁶¹ , Shu ⁶² , Levi ⁶³ , Salazar-Martinez ⁶⁴	4 Sturgeon, Shu, Levi, Salazar-Martinez	3 Sturgeon, Levi, Salazar-Martinez	Salazar-M: methode voor meten lichamelijke activiteit niet duidelijk
Vrije tijd	9 Sturgeon ⁶¹ , Levi ⁶³ , Shu ⁶² , Hirose ⁶⁵ , Goodman ⁶⁷ , Olson ⁶⁶ , Moradi ⁶⁸ , Littman ⁶⁹ , Matthews ⁷⁰	5 Sturgeon, Levi, Hirose, Olson, Matthews	3 Levi, Moradi, Matthews	

Tabel 10

Concluderend, de resultaten van zowel cohort- als patiënt-controleonderzoek wijzen in de richting van een beschermend effect van lichamelijke activiteit op het risico op baarmoederkanker. Gezien het relatief kleine aantal studies, is meer onderzoek noodzakelijk waarbij het effect van totale lichamelijke activiteit bestudeerd moet worden, en met name aandacht besteed moet worden aan specifieke aspecten van lichaamsbeweging, zoals frequentie, intensiteit, duur en periode in het leven.

4.4 Eierstok-, alveesklier- en zaadbalkanker

Naar het verband tussen lichamelijke activiteit en eierstokkanker zijn vier cohort-onderzoeken⁷¹⁻⁷⁴ en zes patiënt-controleonderzoeken⁷⁵⁻⁸⁰ uitgevoerd. Van de zes patiënt-controleonderzoeken vonden vijf een risicoverlaging van meer dan 20% (RR < 0,80; vier waren statistisch significant). De cohortonderzoeken vonden zeer uiteenlopende resultaten, waarbij in twee gevallen een statistisch significante risicoverhoging werd gerapporteerd. Op basis van dit beperkte aantal studies kunnen geen conclusies worden getrokken.

De relatie tussen lichaamsbeweging en alveesklierkanker is onderzocht in zeven cohortonderzoeken^{44;81-86} en twee patiënt-controleonderzoeken^{87;88}. Slechts enkele van de meer recente patiënt-controleonderzoeken en cohortonderzoeken duiden op een risicoverlaging voor alveesklierkanker in relatie tot lichamelijke activiteit. Het is te vroeg om op basis van deze gegevens een duidelijke conclusie te trekken. Tot slot hebben twee kleine cohortonderzoeken^{33;89} en drie patiënt-controleonderzoeken⁹⁰⁻⁹² het verband tussen lichamelijke activiteit en zaadbalkanker bestudeerd. De resultaten van deze studies zijn niet eenduidig.

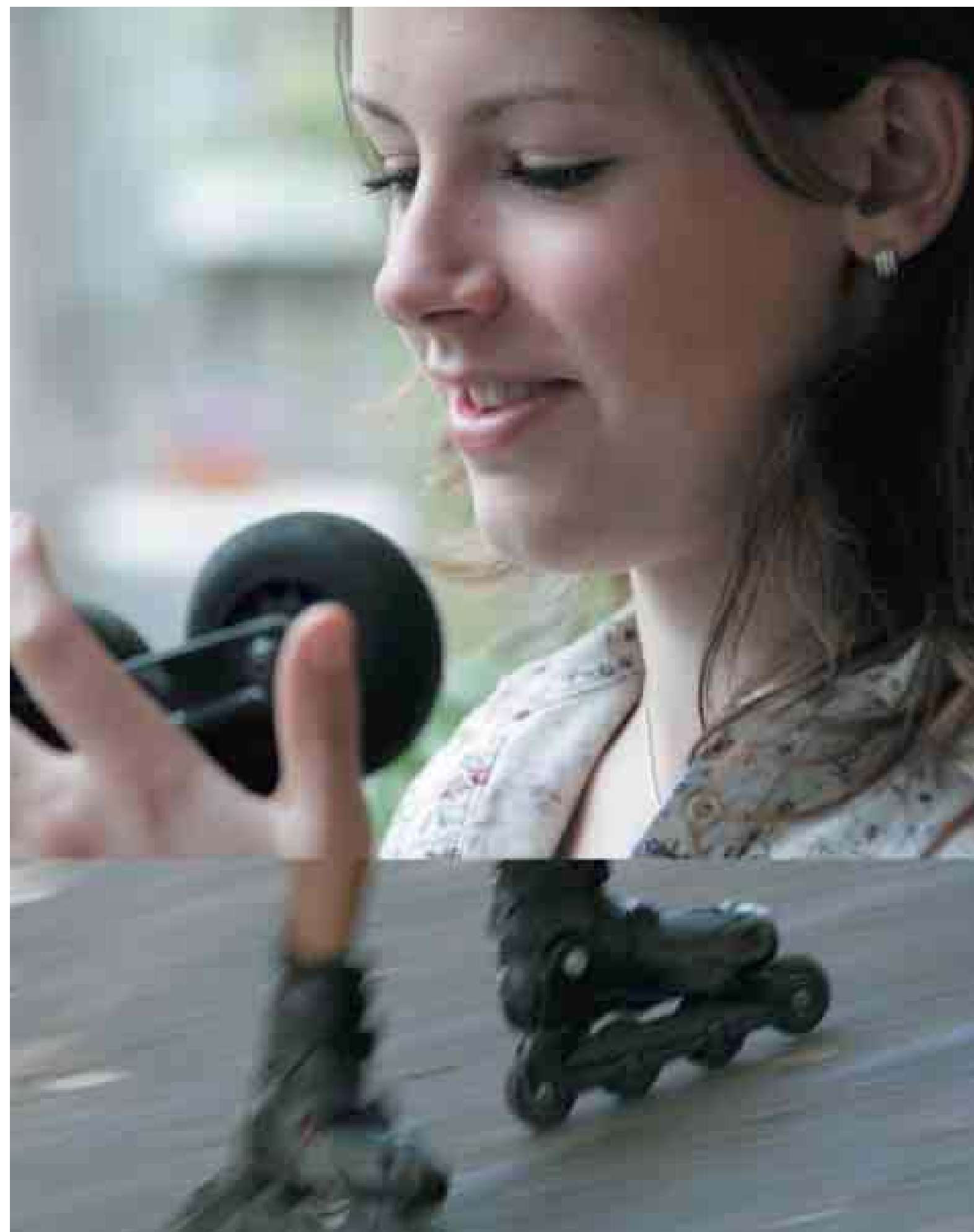
Concluderend, hoewel er enkele aanwijzingen zijn dat lichaamsbeweging ook samenhangt met een lager risico op enkele andere vormen van kanker, zijn de resultaten voorsnog niet eenduidig. Meer onderzoek naar deze vormen van kanker is noodzakelijk, waarbij specifieke aspecten van lichaamsbeweging, zoals intensiteit en de periode in het leven meer aandacht verdienen.

4.5 Conclusies

Voorsnog heeft epidemiologisch onderzoek onvoldoende bewijs geleverd voor een verband tussen lichaamsbeweging en een risicoverlaging voor prostaat- en longkanker. Voor eierstok-, alveesklier- en zaadbalkanker kan gezien de geringe hoeveelheid studies en de niet-eenduidige resultaten geen voorlopige conclusie getrokken worden. Daarentegen zijn er voor baarmoederkanker wel duidelijke aanwijzingen voor een beschermend effect. Hoewel het aantal onderzoeken nog beperkt is, wijzen de resultaten tot nu toe eenduidig in de richting van een verlaagd risico bij vrouwen die meer lichamelijk actief zijn.

Meer onderzoek is noodzakelijk:

- 1. om de bewijslast voor het verband te versterken,**
- 2. om op te helderen wat de optimale duur/frequentie van lichaamsbeweging is om het risico op baarmoederkanker te verlagen,**
- 3. om duidelijkheid te krijgen over de invloed van lichamelijke activiteit gedurende verschillende perioden in het leven.**



5 Werkingmechanismen van lichaamsbeweging in relatie tot het risico op kanker

In de hoofdstukken 2, 3 en 4 is een systematisch overzicht gegeven van het epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op verschillende vormen van kanker. Daaruit blijkt dat mensen die meer lichamelijk actief zijn een lager risico hebben op borstkanker en mogelijk ook op darm- en baarmoederkanker. Een belangrijke vraag met betrekking tot de gevonden verbanden is of er ook daadwerkelijk sprake is van oorzakelijkheid.

Daarvoor zijn in de wetenschap een aantal criteria opgesteld, te weten:

1. De epidemiologische onderzoeken laten eenduidig eenzelfde verband zien.
2. De resultaten van deze studies wijzen op een dosis-effect relatie (dat wil zeggen hoe vaker, langduriger of intensiever de lichaamsbeweging, hoe lager het risico).
3. Het verband is aannemelijk op basis van biologische werkingmechanismen (biologische plausibiliteit).

In antwoord op deze criteria kan uit het overzicht van de resultaten uit het epidemiologische onderzoek inderdaad worden geconcludeerd dat de resultaten eenduidig zijn en er voldoende bewijs is voor een verband tussen lichaamsbeweging en een lager risico op borstkanker. Ook zijn er aanwijzingen dat lichamelijke activiteit leidt tot een lager risico op darm- en baarmoederkanker. Met name voor borstkanker wijst ongeveer de helft van de studies met een hoge kwaliteit op een dosis-effect relatie. Voor darm- en baarmoederkanker is dit minder duidelijk. Op het derde criterium betreffende de biologische plausibiliteit van de relatie tussen lichaamsbeweging en kanker zal in dit hoofdstuk nader worden ingegaan.

Allereerst zal enige basiskennis over het ontstaan van kanker nader worden toegelicht (paragraaf 5.1). Vervolgens wordt kort ingegaan op dierexperimenteel onderzoek op het gebied van lichaamsbeweging en kanker (paragraaf 5.2). Achtereenvolgens zullen dan de mogelijke mechanismen met betrekking tot geslachtshormonen (paragraaf 5.3) en insuline en groeifactoren (paragraaf 5.4) worden besproken. Als laatste zullen nog enkele andere mogelijke mechanismen aan bod komen, zoals het afweersysteem (paragraaf 5.5).

Voor een meer gedetailleerde beschrijving (inclusief referenties naar oorspronkelijke literatuur) van de werkingmechanismen van lichaamsbeweging in relatie tot kanker kunnen de volgende overzichtsartikelen worden geraadpleegd:

McTiernan et al.⁹³; Hoffman-Goetz et al.⁹⁴; Friedenreich⁹⁵; Friedenreich & Orenstein⁹⁶; Quadraltero & Hoffman-Goetz⁹⁷; Westerlind⁹⁸.

5.1 Basiskennis over het ontstaan van kanker

Om de onderliggende werkingsmechanismen te begrijpen is enige kennis over het ontstaan van kanker van belang. Het voornaamste kenmerk van kanker is de ongecontroleerde celgroei doordat de normale regel- en controlemechanismen verstoord zijn. Hierdoor wordt het omliggende weefsel weggedrukt en kunnen tumorcellen uitzaaien naar andere weefsels. Bij het ontstaan van kanker spelen een aantal processen een rol: het gebruikelijke proces van differentiatie wordt verstoord, proliferatie wordt gestimuleerd en apoptose wordt geremd. Kanker ontstaat dan ook niet als gevolg van een enkele gebeurtenis, hiervoor zijn meerdere stappen noodzakelijk. Daarom wordt kanker gezien als een 'meer-staps' ziekte. Omgevingsfactoren zoals lichamelijke activiteit zouden verschillende stappen in dit proces kunnen beïnvloeden.

Kanker

Kanker ontstaat wanneer in één lichaamscel het DNA van een aantal genen, die essentiële processen zoals celdeling controleren, beschadigd raakt. Deze DNA-beschadigingen (mutaties) kunnen toevallig ontstaan, maar ook door bepaalde kankerverwekkende stoffen, door ioniserende straling, of door infectie met een bepaald virus. Het ontstaan ervan kan worden beïnvloed door omgevings- c.q. leefstijlfactoren. En dan is er ook nog de mogelijkheid dat een dergelijke mutatie erfelijk is; deze is dan al bij de geboorte aanwezig.

Hoewel de cellen voortdurend bloot staan aan DNA-beschadigende invloeden ontwikkelen ze zich zelden tot een kankercel. Doorgaans zullen beschadigde genen worden hersteld of, als dit niet mogelijk is, zal de cel zichzelf uitschakelen. Gebeurt dit niet dan kunnen de mutaties leiden tot ongeremde celgroei en uiteindelijk tot de vorming van een gezwel, een tumor. Tumoren die kunnen ingroeien in bestaand weefsel en/of kunnen uitzaaien ("metastaseren") naar andere organen, worden kwaadaardige tumoren ("maligne", kanker) genoemd. Het ontstaan van een kwaadaardige tumor is een langzaam proces en duurt vaak tientallen jaren.

Definities

Differentiatie: de specialisatie van cellen gedurende de ontwikkeling van een weefsel of orgaan.

Proliferatie: de vermeerdering van cellen die leidt tot een snelle uitbreiding van een groep cellen.

Apoptosis: de gebruikelijke methode van het lichaam om beschadigde, ongewenste of onnodige cellen uit te schakelen en te verwijderen (ook wel 'geprogrammeerde celdood' genoemd).

5.2 Dierexperimenteel onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker

De rol van lichaamsbeweging bij het ontstaan van kanker kan behalve door epidemiologisch onderzoek bij mensen (zoals beschreven in de vorige hoofdstukken) ook bestudeerd worden door middel van experimenten met proefdieren. Dit soort studies is vaak beter in staat een oorzakelijk verband aan te tonen, echter de generaliseerbaarheid naar de situatie in mensen is beperkt.

In dierexperimenteel kankeronderzoek wordt gebruik gemaakt van verschillende tumormodellen, zoals spontaan ontstane tumoren, tumoren geïnduceerd door chemische carcinogene stoffen, geïnjecteerde tumoren, en genetisch gemanipuleerde dieren met een aanleg voor kanker. In het onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker bestuderen de meeste dierexperimentele studies de preventie van carcinogeen-geïnduceerde borst- en darmkanker in ratten. Voor een recent overzichtsartikel over de gebruikte diermodellen in onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker verwijzen we naar Hoffman-Goetz⁹⁹. Hoewel de hoeveelheid epidemiologisch onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker aanzienlijk is (zie hoofdstuk 2 t/m 4), zijn er veel minder experimentele studies die dit verband onderzoeken met behulp van diermodellen. De resultaten van deze dierstudies zijn lang niet altijd eenduidig met betrekking tot de richting of sterkte van het effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van tumoren. Mogelijk wordt deze variatie veroorzaakt door verschillen in de tumormodellen (bijvoorbeeld type carcinogeen, dosis, moment van inductie), bewegingsprotocollen (bijvoorbeeld een kooi met rad (vrijwillige beweging) of een tredmolenkooi (gedwongen beweging)), voeding en lichaamsgewicht.

Van de acht studies naar het ontstaan van carcinogeen-geïnduceerde borstkanker in ratten (tabel 11), vonden twee studies geen effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van borsttumoren. Eén studie vond zelfs een groter aantal tumoren in de groep met lichaamsbeweging. De overige vijf studies vonden allen enig beschermend effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van kanker (bijvoorbeeld minder tumoren per dier, langere duur tot het ontwikkelen van tumoren, minder snelle groei van tumoren). Twee van deze studies vonden dat het aantal dieren dat borstkanker ontwikkelde ook werkelijk lager was in de actieve groep. Eén studie in muizen vond ook dat in de actieve groep minder muizen borstkanker kregen¹⁰⁰. In de meeste studies was er geen verschil in lichaamsgewicht tussen actieve en niet-actieve dieren.

De twee onderzoeken die carcinogeen-geïnduceerde darmkanker in ratten hebben bestudeerd vonden beiden dat in de actieve groep minder dieren darmkanker kregen dan in de niet-actieve groep^{109;110}. Een kleine studie naar het effect van lichaamsbeweging op spontane ontwikkeling van darmpoliepen (voorlopers van darmkanker) in muizen met erfelijke aanleg voor darmpoliepen ('Min' muizen), vond minder muizen met darmpoliepen bij de actieve mannetjes, maar niet bij de actieve vrouwtjes¹¹¹.

Literatuuroverzicht van dierexperimentele studies naar het effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van borst- en darmkanker

Auteur ^{ref.no.}	Model (diersoort, carcinogeen, type lichamelijke activiteit, voeding)	Resultaten	Opmerkingen
Borstkanker			
Lane ¹⁰⁰	Muis, DMBA, 1x/wk, vanaf dag 50. Tredmolen (gedwongen). Standaard vs Restrictie* vs Vetrijk.	Lagere tumor incidentie (40-50%, alleen in restrictie* en vetrijk groepen).	Geen verschil in gewicht.
Thompson ¹⁰⁸	Rat, DMBA, dag 50. Tredmolen (gedwongen). Vetrijk.	Meer tumoren, kortere latentietijd.	Actief: hoger gewicht.
Cohen ¹⁰¹	Rat, NMU, dag 50. Kooi met rad (vrijwillig). Vetrijk.	Lager aantal tumoren (20%), langere latentietijd.	Actief: mee voedsel, hoger gewicht.
Cohen ¹⁰²	Rat, DMBA, dag 50. Kooi met rad (vrijwillig). Vetrijk.	Lager (25-40%) aantal tumoren per groep. Geen effect op totale tumor incidentie.	Multipliciteit** en latentie afhankelijk van DMBA-dosis.
Thompson ¹⁰³	Rat, NMU, dag 50 en 57. Tredmolen (gedwongen).	Lagere tumor incidentie (37%) en angere latentie (60%).	Effect afhankelijk van intensiteit, niet van duur.
Whittal ¹⁰⁴	Rat, NMU, dag 50. Tredmolen (gedwongen), d 21-50.	Lagere multipliciteit**. Geen significant effect op latentie en incidentie.	Geen verschil in gewicht. Geen effect op borst-ontwikkeling.

Tabel 11

Concluderend kan gesteld worden dat de resultaten van dierexperimenten (grote) verschillen laten zien. Methodologische variatie in het diermodel kan hieraan ten grondslag liggen. De gebruikte bewegingsinterventies zijn tot nu toe weinig gestandaardiseerd, en andere experimentele condities (bijvoorbeeld voeding, stress) kunnen de resultaten verstoren. Bovendien zijn er vanzelfsprekend verschillen tussen de modelsystemen in dierexperimenten en de humane situatie. De gewichtstoename is een belangrijk verschil: proefdieren ondervinden gewoonlijk een constante toename in lichaamsgewicht gedurende hun volwassen leven terwijl dat bij de mens niet

Auteur^{ref.no.}	Model (diersoort, carcinogeen, type lichamelijke activiteit, voeding)	Resultaten	Opmerkingen
Gillette ¹⁰⁵	Rat, NMU, dag 50 en 57. Tredmolen (gedwongen). Ad libitum vs 20% restrictie.	Geen effect.	Minder tumoren (80%) bij energie-restrictie.
Whittal-Strange ¹⁰⁶	Rat, NMU, dag 50. Tredmolen (gedwongen), d 21-50.	Geen effect.	Geen verschil in gewicht. Hogere voedselinname.
Westerlind ¹⁰⁷	Rat, MNU, dag 21. Tredmolen (gedwongen).	Langere latentie en verminderde tumor groei.	
Darmkanker			
Andriana-Poulos ¹⁰⁹	Rat, DMH, 1x/wk, 6 weken. Kooi met rad (vrijwillig), t.t.v. DMH. Ad libitum.	Lagere tumor incidentie.	Controles hadden hoger gewicht.
Reddy ¹¹⁰	Rat, AOM, dag 50 en 57. Kooi met rad (vrijwillig). Ad libitum.	Lagere tumor incidentie (60%).	Geen verschil in gewicht. Geen significant effect op adenomen.
Colbert ¹¹¹	Muis (Min) ^{***} , carcinogeen n.v.t. Tredmolen (gedwongen), d 21-70.	Geen effect op incidentie van poliepen (m/v tezamen).	Wel minder poliepen in mannetjes.

* Muizen krijgen slechts een beperkt deel van het gebruikelijk voedsel.
** Het aantal tumoren dat in één muis ontstaat.
*** Muizen met een erfelijke aanleg voor darmoliepen.

Tabel 11

gebruikelijk is. Ook is het een bekend verschijnsel dat actieve dieren meer eten en soms een hoger lichaamsgewicht hebben. Deze methodologische problemen zijn mogelijk niet oplosbaar.

De resultaten van de genoemde dierexperimenten ondersteunen de conclusie dat er aanwijzingen zijn voor een risicoverlaging op borst- en darmkanker door lichamelijke activiteit, maar leveren vooralsnog geen overtuigend bewijs. De dierexperimenten hebben verder nog niet opgehelderd wat het biologische werkingsmechanisme is.

5.3 Geslachtshormonen

De geslachtshormonen, androgenen, oestrogenen en progesteron, zijn essentieel voor de groei, ontwikkeling en werking van vele weefsels in het lichaam. Doordat ze ook de groei van tumorcellen kunnen stimuleren, zijn ze betrokken bij het ontstaan van diverse tumoren. Hoe lichamelijke activiteit via effecten op de geslachtshormonen het risico op onder andere borstkanker zou kunnen verlagen, wordt in deze paragraaf uiteengezet.

Geslachtshormonen

Oestrogenen De belangrijkste productie van oestrogenen, een verzamelnaam voor verschillende vrouwelijke geslachtshormonen, vindt plaats in de eierstokken van een vrouw. Oestradiol is het meest belangrijke en verreweg het sterkst werkende oestrogeen. De oestrogeenspiegel in het bloed hangt af van de levensfase van een vrouw en varieert dus sterk gedurende het leven. Oestrogenen zijn voor de ontwikkeling van de vrouwelijke geslachtskenmerken van belang en hebben een belangrijke werking tijdens de menstruatiecyclus en bij het bevruchtingsproces. Na de overgang daalt de productie van oestrogenen in de eierstokken tot een zeer laag niveau, en vormen androgenen, die in het lichaamsvet omgezet worden in oestrogenen, de belangrijkste bron. Het gaat dan om slechts kleine hoeveelheden oestrogenen ten opzichte van voor de menopauze.

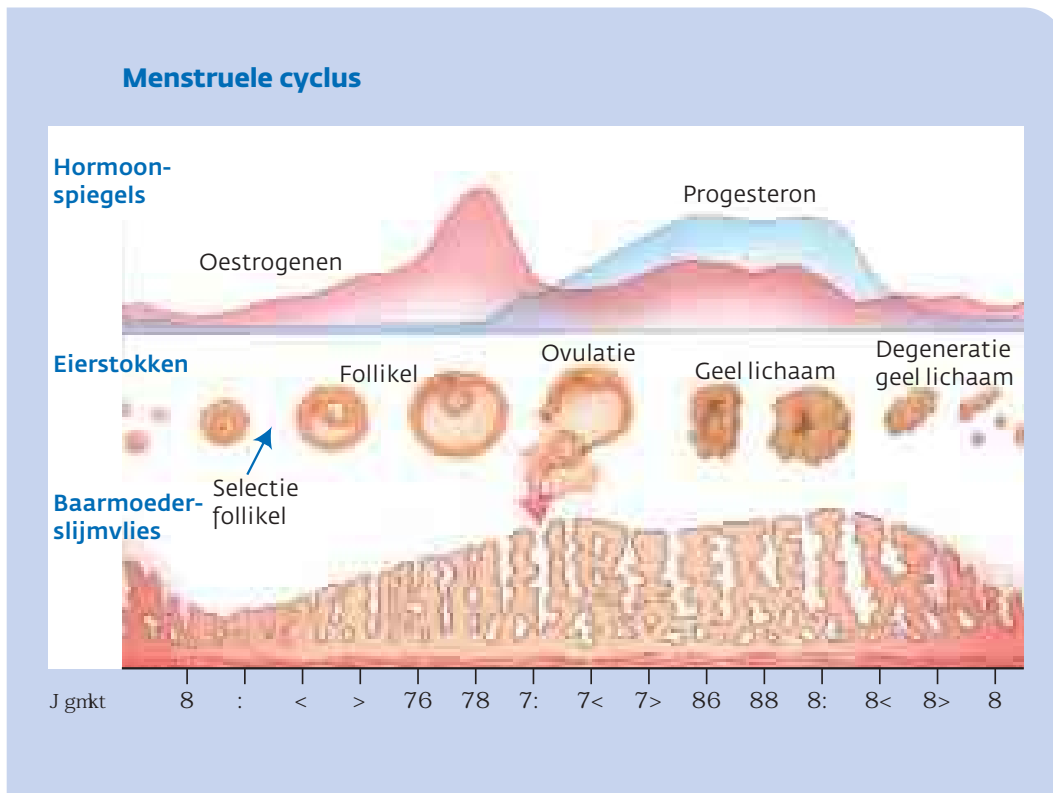
Progesteron Een ander vrouwelijk geslachtshormoon is progesteron. De hoofdtaak van progesteron is de voorbereiding van de vrouwelijke geslachtsorganen voor de opname en de rijping van het bevruchte eitje en het in stand houden van de zwangerschap.

Androgenen zijn mannelijke geslachtshormonen. Het meest bekende hormoon uit deze groep is testosteron. Testosteron wordt bij de man voornamelijk in de zaadbal geproduceerd. De hoeveelheid testosteron wordt na de pubertijd min of meer stabiel gehouden door de controlerende werking van hormonen uit de hypofyse. Na ongeveer het 60ste levensjaar is er een min of meer sterke vermindering van de productie van testosteron bij mannen. Ook vrouwen produceren testosteron. De testosteronspiegels bij vrouwen zijn echter ongeveer vijftien maal lager dan bij de man. Testosteron zorgt onder andere voor de groei en functie van de mannelijke geslachtsorganen en voor de aanmaak van de zaadcellen. Daarnaast heeft testosteron, zowel bij mannen als vrouwen, invloed op aanmaak/onderhoud van bot- en spiermassa en het seksuele functioneren.

5.3.1

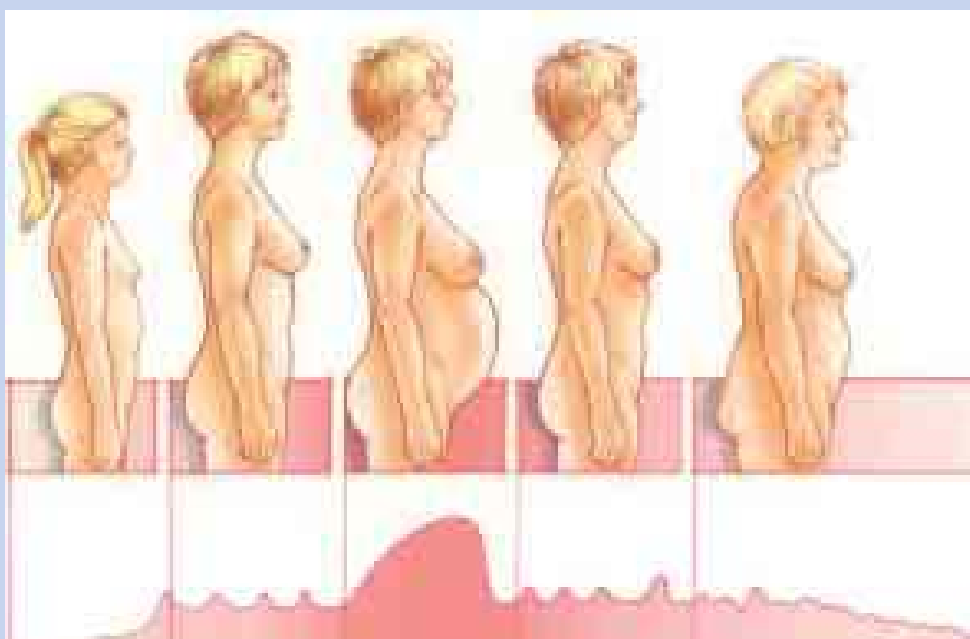
De werking van geslachtshormonen

Bij vrouwen wordt de blootstelling aan de geslachtshormonen oestrogeen en progesteron in belangrijke mate bepaald door de menstruele cyclus (figuur 13 en 14). Bij elke menstruele cyclus opnieuw stimuleren oestrogenen en progesteron de proliferatie van onder andere borstweefsel. De meeste proliferatieactiviteit van het borstweefsel vindt plaats tijdens de luteale fase van de menstruatiecyclus, als het progesteronniveau het hoogst is¹². Het is de laatste jaren bekend geworden dat de combinatie van oestrogenen en progesteron een sterke stimulerende werking op de celdeling van het borstweefsel heeft (veel sterker dan oestrogenen alléén). Testosteron, het mannelijk geslachtshormoon dat ook door de vrouw wordt aangemaakt, heeft mogelijk een vergelijkbare werking, en kan omgezet worden in oestrogenen. Naast de geslachtshormoonspiegels zélf, speelt ook de hoeveelheid geslachtshormoon-bindend-eiwit (sex hormone binding globulin, SHBG) een rol. SHBG bindt aan de geslachtshormonen, waardoor de concentraties van vrije oestrogenen, androgenen en progesteron dalen en hun (tumorstimulerende) werking in vrije vorm wordt verminderd.



Figuur 13

Hormonale levensfasen van de vrouw



De oestrogenspiegel varieert sterk gedurende het leven en hangt af van de levensfase van een vrouw. Er zijn vier verschillende perioden te onderscheiden.

Van de geboorte tot de eerste menstruatie: Een 'meisje' wordt nog niet blootgesteld aan geslachtshormonen. De eerste menstruatie (menarche) markeert de geslachtsrijpheid van de vrouw. Een late menarche zorgt dus voor een lagere totale blootstelling gedurende het gehele leven.

Van de eerste menstruatie tot de eerste voldragen zwangerschap: Tijdens deze periode is de productie van oestrogenen en progesteron onderworpen aan de menstruatiecycclus. In deze periode ontwikkelt het borstweefsel zich, maar is nog niet volledig gedifferentieerd. Een eerste zwangerschap op jonge leeftijd verkort de periode waarin de borst het meest gevoelig is voor kankerverwekkende invloeden.

Van de eerste voldragen zwangerschap tot de overgang (menopauze): Tijdens de eerste voldragen zwangerschap differentieert de borst zich volledig. Hierdoor neemt de gevoeligheid voor de schadelijke invloed van hormonen af. Tussen zwangerschappen is de productie van oestrogenen en progesteron onderworpen aan de menstruatiecycclus.

Na de overgang: De productie van oestrogenen in de eierstokken daalt tot een zeer laag niveau en de productie van progesteron stopt. Een vroege menopauze zorgt dus voor een lagere totale blootstelling gedurende het gehele leven. In deze periode is de blootstelling aan oestrogenen voornamelijk afhankelijk van de hoeveelheid lichaamsvet, waarin androgenen omgezet worden in oestrogenen.

Figuur 14

5.3.2 Geslachtshormonen in relatie tot kanker

Er zijn verschillende manieren te onderscheiden waarop de geslachtshormonen het ontstaan van kanker kunnen beïnvloeden. In de eerste plaats geldt altijd: hoe meer celdelingen hoe groter de kans op DNA-schade, en daarmee het risico op kanker. Geslachtshormonen stimuleren de celdeling en vergroten daarmee dus het risico op het ontstaan van kanker. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat oestrogenen direct schade aan het DNA in onder andere borstweefsel zouden kunnen veroorzaken.

Tevens werken oestrogenen en progesteron, tezamen met onder andere insuline en groeifactoren, als een groeistimulans voor kankercellen, waardoor al bestaande (kleine) afwijkingen in omvang kunnen toenemen.

Er zijn zeer veel aanwijzingen voor de belangrijke rol die oestrogeenspiegels spelen bij het ontstaan van borstkanker (voor een overzicht van de literatuur zie ref Pike et al.¹¹² en Bernstein & Ross¹¹³). Zo wordt het risico op borstkanker verlaagd door een vroege menopauze, spontaan dan wel operatief (dubbelzijdige verwijdering van de eierstokken). Ook variatie in de veel lagere oestrogeenspiegels na de menopauze hangen samen met het risico op borstkanker. Een verband tussen relatief hoge oestrogeenspiegels na de menopauze en een verhoogd risico op borstkanker is eenduidig aangetoond¹¹⁴. Daarnaast is uit recent epidemiologisch onderzoek naar voren gekomen dat ook androgenen, zoals testosteron, het risico op borstkanker kunnen verhogen¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Het feit dat behalve de endogene hormonen (dat wil zeggen de in het lichaam aangemaakte hormonen) ook exogene hormonen het risico op borstkanker verhogen is een verdere ondersteuning voor een oorzakelijk verband. Pilgebruik verhoogt het risico op borstkanker met ongeveer 25% in de periode dat vrouwen de pil gebruiken¹¹⁷. Het langdurig gebruik (minimaal vier tot vijf jaar) van hormonale suppletietherapie rond de menopauze verhoogt het risico op borstkanker met ongeveer 35%, en neemt toe naarmate de duur van het gebruik langer is¹¹⁸. Het risico is sterker verhoogd bij een gecombineerde oestrogeen-progesteron toediening ten opzichte van uitsluitend oestrogeen^{119,120}.

Ook bij andere vormen van kanker dan borstkanker spelen de geslachtshormonen een rol. Het risico op baarmoederkanker wordt verhoogd door hoge geslachtshormoonspiegels en door hormonale suppletietherapie met oestrogeen zonder gelijktijdige progesteron¹²¹. Bij darmkanker lijkt het effect van vrouwelijke geslachtshormonen anders dan op basis van de stimulerende werking op de celdeling verwacht zou kunnen worden. Vrouwen die hormonale suppletietherapie (oestrogeen plus progesteron) gebruiken hebben juist een lager risico om darmkanker te krijgen^{122,123}. Mogelijk verschilt het werkingsmechanisme bij verschillende kankersoorten en speelt bij darmkanker met name de verlaging in glucose- en insulinespiegels ten gevolge van de hormonale suppletietherapie een rol^{123,124}, terwijl bij borst- en baarmoederkanker de stimulering van de celdeling door een combinatie van oestrogenen, progesteron én androgenen overheerst.

5-3-3 **Het effect van lichaamsbeweging op geslachtshormonen**

Effecten van lichamelijke activiteit op geslachtshormoonspiegels zijn bestudeerd in diverse onderzoeksopzetten. Dierexperimenteel onderzoek toonde een verlaging van de geslachtshormonen en een verstoring van de vaginale cyclus in ratten na lichamelijke activiteit¹²⁵. Maar ook bij de mens zijn er verschillende aanwijzingen gevonden. Meisjes die zeer intensief sporten (bijvoorbeeld zeer frequent balletdansen, turnen of hardlopen) hebben vaker een late menarche en/of onregelmatige menstruele cycli, en daarmee een kortere blootstelling aan oestrogenen, dan meisjes die niet zo frequent/intensief sporten^{126,127}. Daarnaast werd in een prospectief cohortonderzoek gevonden dat vrouwen met regelmatige lichaamsbeweging langere menstruele

cycli hebben, en dus een lagere totale blootstelling aan oestrogenen gedurende het leven, dan vrouwen die minder actief zijn¹²⁸. Tijdens de normale menstruele cyclus verlaagt lichamelijke activiteit de hormoonspiegels in de luteale fase, de fase die gekarakteriseerd wordt door de aanwezigheid van zowel oestrogenen als progesteron (figuur 13). Vrouwen die zeer regelmatig sporten (atletiek, recreatief) hebben vaker een verstoring van de luteale fase menstruele cyclus, cycli zonder ovulatie, en lagere progesteronspiegels¹²⁹. Maar ook bij vrouwen die in de landbouw werken is aangetoond dat gedurende periodes van zware werklust de ovariële functie wordt onderdrukt (bijvoorbeeld lagere progesteronspiegels) in vergelijking met periodes van minder zware arbeid¹³⁰.

Ook bij vrouwen na de overgang hangt een hoge mate van lichamelijke activiteit samen met relatief lage oestrogenenspiegels¹³¹. Een recente interventiestudie bij 173 postmenopauzale vrouwen werd na drie maanden deelname aan een bewegingsprogramma (45 min/dag, 5 dagen/week) een significante verlaging van de oestrogeenspiegels gevonden¹³². Ook vond men in deze studie een daling van de androgeenspiegels door lichaamsbeweging¹³³. Naast effecten op de aanmaak van geslachtshormonen, verhoogt lichaamsbeweging ook de aanmaak van SHBG, waardoor er minder vrije (“actieve”) geslachtshormonen zijn.

De niveaus van de geslachtshormonen variëren sterk gedurende het leven, en zo ook de effecten daarvan op bijvoorbeeld borst-, baarmoeder- en darmweefsel (zie figuur 14). Het is heel goed mogelijk dat de wijze waarop lichamelijke activiteit deze hormoonspiegels beïnvloedt, en mogelijk dus ook het risico op kanker, eveneens afhankelijk is van de levensfase. Zo zouden vrouwen bijvoorbeeld gevoeliger kunnen zijn voor de gunstige effecten van lichamelijke activiteit in de periode voorafgaand aan de eerste voldragen zwangerschap, wanneer het borstweefsel steeds verder differentieert. Bij vrouwen na de overgang is de blootstelling aan oestrogenen afhankelijk van de omzetting van androgenen door het vetweefsel. Tijdens deze fase gaat een hoge BMI (zie tekstbox) gepaard met een verhoogd risico op borstkanker. In het bovengenoemde interventieonderzoek bij postmenopauzale vrouwen bleek lichaamsbeweging de oestrogeenspiegels met name te verlagen onder vrouwen bij wie de hoeveelheid lichaamsvet verminderde¹³². Dit effect is waarschijnlijk toe te schrijven aan een verminderde productie van oestrogenen uit androgenen door het vetweefsel.

Voor mannen geldt dat lichamelijke activiteit een direct verlagend effect op de androgeenspiegels heeft¹³⁴. Ondanks dat de aanwezigheid van een verband tussen lichaamsbeweging en prostaatkanker nog niet vaststaat, en de sterkte van dit eventuele verband nog onduidelijk is (zie hoofdstuk 4), zouden androgenen hierbij een rol kunnen spelen. Mogelijk kunnen lagere androgeenniveaus een risicoverlagend effect van lichaamsbeweging op prostaatkanker deels verklaren. Over de ontstaanswijze van prostaatkanker en de risicofactoren voor deze ziekte is echter nog relatief weinig bekend.

Ook bij mannen verhoogt lichamelijke activiteit de productie van SHBG, waardoor er minder vrije (“actieve”) geslachtshormonen zijn. De hoeveelheid SHBG in het lichaam wordt, zowel bij mannen als vrouwen, verder nog beïnvloed door de insulinespiegels. Lagere insulinespiegels leiden namelijk tot een verhoging van SHBG. In de volgende paragraaf wordt nader ingegaan op de relatie tussen lichaamsbeweging en insuline spiegels.

5-4 Insuline en groeifactoren

5-4.1 Insuline

Eén van de belangrijkste metabole effecten van lichamelijke activiteit is het effect op de insulinehuishouding in het lichaam. De belangrijkste taak van insuline in het lichaam is het reguleren van de opname, aanmaak en het gebruik van glucose. Lichaamsbeweging beïnvloedt de efficiëntie van de energiehuishouding, in het bijzonder de hoeveelheid insuline die beschikbaar is om de glucose/energiehuishouding in het lichaam te reguleren. Zowel een gebrek aan lichaamsbeweging als overgewicht dragen in belangrijke mate bij aan het ontstaan van insulineresistentie. Men spreekt van insulineresistentie als de cellen ongevoelig zijn geworden voor insuline. Hierdoor stijgt de glucosespiegel in het bloed. Tevens is het insulinegehalte in het bloed verhoogd in een poging om de gestegen glucosespiegel te beperken. In het uiterste geval kan insulineresistentie leiden tot glucose-intolerantie, wat het ontstaan van diabetes mellitus type 2 tot gevolg kan hebben.

Hoge insuline spiegels kunnen het ontstaan van kanker op een directe en indirecte manier bevorderen¹³⁵. Uit experimenteel onderzoek is bijvoorbeeld gebleken dat insuline een direct stimulerende werking op de celdeling en groei van tumorcellen heeft. Verder zorgt insuline voor een verhoging van de hoeveelheid insuline-achtige groeifactoren (IGF) en geslachtshormonen, en stimuleert daarmee indirect ook weer tumorgroei. De effecten van groeifactoren worden verderop in deze paragraaf besproken.

Insuline en glucose

Insuline wordt uitgescheiden door de alveesklier en is verantwoordelijk voor het energie-metabolisme. Het reguleert de opname, aanmaak en het gebruik van glucose, de belangrijkste energiebron voor het menselijk lichaam. Glucose wordt in de cel omgezet tot energie of opgeslagen als energiereserve. Insuline zorgt ervoor dat cellen glucose uit het bloed opnemen en remt de glucogenese (de aanmaak van glucose) in de lever. Bij mensen met type 2 diabetes mellitus ('ouderdomssuikerziekte') is de insuline-glucose balans verstoord. De cellen zijn ongevoelig geworden voor insuline en er is sprake van insulineresistentie. Hierdoor stijgt de glucosespiegel in het bloed.

Ook bij de mens zijn er duidelijke aanwijzingen dat hoge insulinespiegels het risico op kanker verhogen. Zo hebben mensen met diabetes mellitus type 2 (ouderdomssuikerziekte), die een verhoogde insulinespiegel hebben, een grotere kans om verschillende vormen van kanker te ontwikkelen¹³⁶. De meeste studies zijn uitgevoerd naar het verband tussen diabetes en alveesklierkanker. De resultaten van dit onderzoek zijn samengevat door Wang en collega's¹³⁷, en een meta-analyse van de resultaten heeft aangetoond dat diabetespatiënten een twee keer zo hoog risico hebben om alveesklierkanker te ontwikkelen dan personen zonder diabetes¹³⁸. Ook de relatie tussen diabetes en/of verhoogde insulinespiegels en het risico op darmkanker is frequent onderzocht, waarbij ongeveer een twee keer zo hoog risico bij personen met diabetes type 2 of verhoogde insulinespiegels is gevonden (overzichtsartikelen door Giovannucci¹³⁹ en Sandhu et al.¹⁴⁰). In een recent overzichtsartikel over het

verband tussen diabetes en borstkanker wordt geconcludeerd dat patiënten met diabetes type 2 een 10 tot 20% hogere kans op borstkanker hebben¹⁴¹. Naast alvleesklier-, darm- en borstkanker, is diabetes type 2 ook in verband gebracht met een verhoogd risico op baarmoeder- en leverkanker¹⁴². Bij de bovengenoemde onderzoeken dient opgemerkt te worden dat niet alle studies voldoende rekening hebben gehouden met het versturende effect van overgewicht, waardoor het werkelijke effect mogelijk kleiner zal zijn. Immers, overgewicht is een sterke risicofactor voor diabetes type 2. Aan de andere kant zijn in sommige studies patiënten met diabetes type 1 en 2 tezamen bestudeerd, waardoor het risicoverhogende effect van diabetes type 2 mogelijk gedeeltelijk gemaskeerd zou kunnen zijn. Immers, het is nog niet duidelijk of patiënten met diabetes type 1 (insuline-afhankelijke diabetes) ook een hoger risico hebben op kanker, de onderzoeksresultaten zijn niet eenduidig^{143;144}. In diabetes type 1 zijn de insulinespiegels juist laag ten gevolge van een onvoldoende functionerende alvleesklier. Mensen met diabetes type 1 brengen hun insulinespiegel op een normaal niveau door middel van insuline injecties. Uit interventiestudies bij mensen is gebleken dat lichaamsbeweging bijdraagt aan verbetering van de insulinegevoeligheid, zowel op de korte als lange termijn, en daarmee aan verlaging van de insulinespiegels. Zo laten gerandomiseerde gecontroleerde studies bijvoorbeeld zien dat een beweegprogramma van zes tot tien maanden (drie maal per week), zonder een gelijktijdige afname in lichaamsgewicht, de werking van insuline verbetert¹⁹.

5.4.2 Groeifactoren

Insuline-achtige groeifactoren (IGF) kunnen eveneens het ontstaan van kanker beïnvloeden¹⁴⁵. IGF-I bevordert de celdeling in het lichaam. Het is een belangrijke stimulator van normale groei in het lichaam, maar bevordert ook de groei van kankercellen. Bovendien maakt deze stimulatie van de celdeling normale cellen gevoeliger voor DNA-beschadigende invloeden. In epidemiologisch onderzoek is het verband tussen het IGF-systeem en kanker aangetoond. Dergelijk onderzoek laat zien dat personen met relatief hoge IGF-I-spiegels in het bloed minimaal een twee keer zo hoog risico hebben op het ontwikkelen van prostaatkanker, darmkanker en borstkanker bij premenopauzale vrouwen. De resultaten van al deze studies zijn recent samengevat in een meta-analyse¹⁴⁶. Het effect van lichamelijke activiteit op het IGF-systeem is het onderwerp geweest van veel studies, met name kleinschalige experimenten bij mensen. De resultaten hiervan zijn samengevat door Kaaks & Lukanova¹⁴⁷. Kortdurende lichamelijke inspanning lijkt te resulteren in een acute verhoging van de IGF-I-spiegel, en ook training verhoogt mogelijk de IGF-I-spiegels. Een hoge mate van lichamelijke activiteit die enige tijd voortduurt (bijvoorbeeld marathon hardlopen) lijkt de IGF-I-spiegel juist te verlagen. De samenhang tussen lichaamsbeweging en IGF-I-spiegels wordt nog verder gecompliceerd door de IGF-bindende eiwitten (IGFBP), die niet alleen de hoeveelheid vrij-circulerend IGF-I beïnvloeden, maar zelf ook onder invloed van lichaamsbeweging variëren. Het is dus nog onduidelijk hoe lichaamsbeweging, in de algemene populatie, het IGF-systeem precies beïnvloedt. Vooralsnog is het onwaarschijnlijk dat directe effecten op het IGF-systeem het belangrijkste werkingsmechanisme vormen van lichaamsbeweging in relatie tot kanker. Naast directe effecten op het IGF-systeem, kan lichaamsbeweging echter ook indirect effect op het IGF-systeem hebben via insuline en geslachtshormonen.

Insuline reguleert verschillende onderdelen van het IGF-systeem. Hoge insuline concentraties verlagen de IGFBP concentraties, en verhogen daarmee de hoeveelheid vrij beschikbaar IGF-I. Insuline en IGF-I versterken mogelijk elkaars effect op tumor-groei. Hoge geslachtshormoonspiegels (oestrogenen en progesteron) verhogen eveneens de IGF-I-spiegels. Bovendien kunnen ook oestrogenen en IGF-I elkaars effect op proliferatie en tumorgroei versterken.

5.5 Andere mogelijke werkingsmechanismen

Naast de hiervoor beschreven invloeden van lichaamsbeweging op geslachts hormonen, insuline en groeifactoren, zijn er nog andere mechanismen denkbaar die het beschermende effect van lichaamsbeweging op kankerrisico mede kunnen verklaren. De bewijslast voor deze mechanismen is echter veel minder sterk dan voor de effecten van geslachtshormonen, insuline en groeifactoren.

5.5.1 Blootstelling van de darm aan kankerverwekkende stoffen

Lichaamsbeweging zou op een aantal manieren invloed kunnen uitoefenen op de mate waarin de darm wordt blootgesteld aan carcinogenen (dat wil zeggen kankerverwekkende stoffen). Voor een systematisch overzicht van werkingsmechanismen van lichaamsbeweging bij darmkanker verwijzen wij naar *Quadrilatero & Hoffman-Goetz*⁹⁷. Zo wordt door lichamelijke activiteit mogelijk de beweeglijkheid van de darm gestimuleerd, resulterend in een kortere passagetijd. Theoretisch zou hierdoor de tijdsduur waarin de darmwandcellen worden blootgesteld aan carcinogenen in de ontlasting, en dus de mogelijkheden van carcinogenen om DNA-schade in de darmwandcellen te veroorzaken, verminderd kunnen worden. Dit was enkele decennia geleden een frequent aangehaalde hypothese. Aangezien de directe bewijzen voor dit mechanisme in het geheel niet eenduidig zijn, lijkt het nu onwaarschijnlijk dat dit een belangrijk werkingsmechanisme is ter verklaring van de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op darmkanker.

Lichaamsbeweging heeft mogelijk ook via indirecte routes invloed op de blootstelling aan stoffen die de het ontstaan van kanker bevorderen. Een voorbeeld hiervan zijn de prostaglandines. Deze stoffen zijn afgeleid van vetzuren en zijn onder andere betrokken bij de regulatie van proliferatie van darmcellen, en daarmee bij het ontstaan en de groei van poliepen en kanker in de darm. Lichamelijke activiteit kan de prostaglandinespiegels in bijvoorbeeld het bloed veranderen, maar het is nog onduidelijk of ook de prostaglandines in de darm worden verlaagd en of hierdoor de proliferatie van darmcellen wordt geremd⁹⁷.

5.5.2 Productie van vrije radicalen

Vrije zuurstofradicalen zijn verbindingen die ontstaan bij normale biologische processen in het menselijk lichaam. Ze zijn schadelijk doordat ze DNA-schade kunnen veroorzaken. Het lichaam beschermt zich hiertegen door onder andere speciale enzymen en antioxidanten die de vrije radicalen wegvangen. Onder normale fysiologische omstandigheden is het ontstaan en het wegvangen van vrije radicalen in balans. Leefstijl, voedingsgewoonten, omgevingsfactoren en dus ook lichaamsbeweging kunnen deze balans verstoren.

De precieze onderlinge samenhang tussen lichamelijke activiteit, DNA-schade door

vrije zuurstofradicalen en het risico op kanker is onduidelijk⁹⁸. Zeer inspannende lichaamsbeweging kan de productie van vrije radicalen verhogen, wat een verhoogde kans op DNA-schade tot gevolg kan hebben. Gematigde lichamelijke activiteit heeft mogelijk juist een tegengesteld, beschermend, effect. Verondersteld wordt dat een regelmatig lichamelijke activiteitenpatroon van matige intensiteit de verdediging tegen vrije radicalen verbetert door verhoging van zowel de werking van de enzymen als van de niveaus van antioxidanten. Het wetenschappelijk bewijs hiervoor is echter nog niet geleverd.

5-5-3 Immunologische afweer

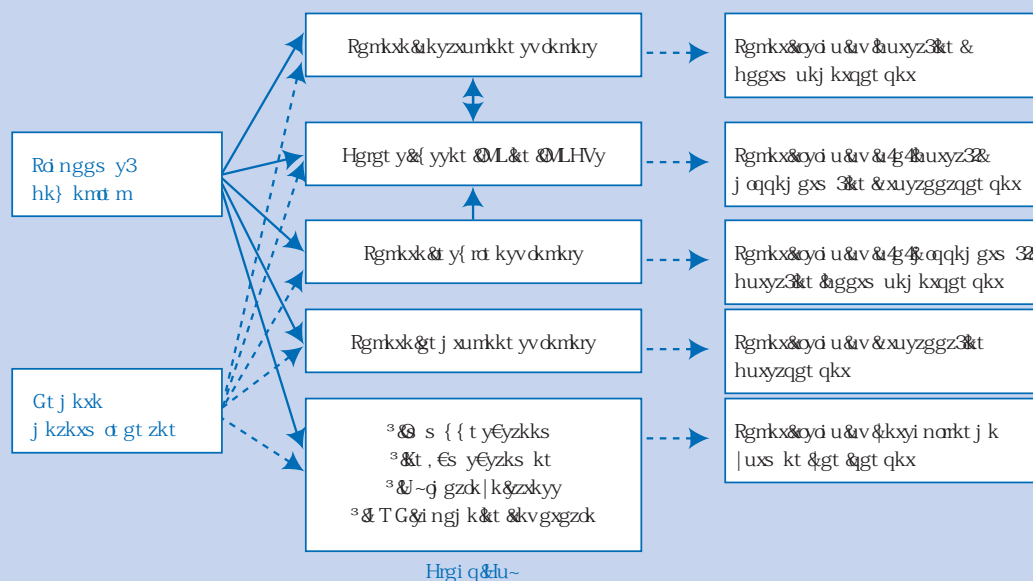
Het afweersysteem, oftewel het immuunsysteem, is in staat onderscheid te maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde elementen. Wanneer lichaamsvreemde stoffen, organismen of cellen worden aangetroffen, komt het immuunsysteem in actie en maakt deze lichaamsvreemde elementen onschadelijk.

Het belang van het immuunsysteem bij het ontstaan van kanker is controversieel. Tot op zekere hoogte lijkt het immuunsysteem in staat om een verdedigingslinie op te werpen tegen bepaalde soorten kankercellen. Er is geen overtuigend bewijs voor de directe relatie tussen lichamelijke activiteit, verbetering van het immuunsysteem en uiteindelijk een verminderd risico op kanker; de relatie is dan ook aan te merken als speculatief. De relatie tussen lichamelijke activiteit en immuunfunctie is wel uitgebreid onderzocht en beschreven in overzichtsartikelen¹⁴⁸. Het effect van lichamelijke activiteit op het immuunsysteem is waarschijnlijk afhankelijk van duur, frequentie en intensiteit. Uit onderzoek naar het voorkomen van bovenste luchtwegklachten bij atleten is naar voren gekomen dat de relatie tussen lichamelijke activiteit en immuunfunctie tweeledig is en de vorm van een 'J-curve' heeft (reviewed in Nieman¹⁴⁹). Zeer intensief sporten remt mogelijk het immuunsysteem, terwijl een matig niveau van lichamelijke activiteit de immunologische afweer zou kunnen verbeteren.

5.6 Conclusies

Het wetenschappelijk onderzoek tot nu toe heeft nog niet geleid tot voldoende bewijs voor opheldering van het biologische werkingsmechanisme dat verantwoordelijk is voor het verband tussen lichaamsbeweging en een lager risico op het ontstaan van kanker. Gezien de grote mate van samenhang tussen de mogelijke mechanismen is het echter aannemelijk dat een combinatie van factoren het biologische werkingsmechanisme vormt. In figuur 15 worden de verschillende werkingsmechanismen voor de verschillende tumortypen samengevat. Vooralsnog lijken de onderzoeksresultaten er op te wijzen dat de

Werkingsmechanismen voor de relatie lichaamsbeweging en risico op kanker



Bron: Afgeleid van Rundle A: *Molecular epidemiology of physical activity and cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:227-236 (figuur 3)

Samenhang tussen mogelijke werkingsmechanismen van lichaamsbeweging in relatie tot het risico op verschillende vormen van kanker. De spiegels van geslachtshormonen, insuline en groeifactoren lijken een centrale rol te spelen in het verband tussen lichaamsbeweging en een lager risico op kanker. Deze drie factoren staan onder invloed van elkaar, en kunnen naast lichaamsbeweging ook door allerlei andere determinanten worden beïnvloed. Daarnaast zijn er mogelijk nog een aantal andere mechanismen (immuunsysteem, enzymsystemen, oxidatieve stress en DNA-schade en reparatie) die, mede onder invloed van lichaamsbeweging, een rol kunnen spelen bij het risico op kanker.

Figuur 15

effecten van lichaamsbeweging op geslachtshormonen, insuline en groeifactoren in ieder geval deels het beschermende effect verklaren.

Er zijn verder duidelijke aanwijzingen dat de effecten van lichamelijke activiteit, en waarschijnlijk ook het werkingsmechanisme in relatie tot het ontstaan van kanker, sterk afhankelijk is van andere persoonskenmerken. Hierbij valt te denken aan bijvoorbeeld geslacht, leeftijd, hormonale status, energie-inname, lichaamsgewicht.

De uiteindelijke ontrafeling van de werkingsmechanismen waardoor lichaamsbeweging het risico op sommige vormen van kanker kan verlagen is van groot belang. Immers, als het werkingsmechanisme bekend is kunnen veel gemakkelijker adviezen op maat gegeven worden. Experimenteel onderzoek bij dieren zou mogelijk meer inzicht kunnen bieden in deze biologische mechanismen, hoewel dit type onderzoek gehinderd wordt door grote verschillen tussen mens en dier wat betreft de effecten van lichaamsbeweging en het ontstaan van kanker. Observationeel en interventieonderzoek bij mensen zou meer duidelijkheid moeten geven over de periodes in het leven wanneer lichaamsbeweging het grootste effect heeft op kanker-risico. Ook dient meer inzicht te worden verkregen in de meest effectieve frequentie, duur en intensiteit van lichaamsbeweging. Interventieonderzoek bij mensen dat gebruik maakt van intermediaire en lange termijn biomerkers voor het ontstaan van kanker, specifiek gericht op de verschillende mechanismen, zal een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de ontrafeling van de werkingsmechanismen. In hoofdstuk 10 wordt uitvoeriger ingegaan op aanbevelingen voor de richting die het toekomstig onderzoek op zou moeten gaan.



6 Lichaamsgewicht en het risico op kanker

In de voorgaande hoofdstukken is naar voren gekomen dat lichaamsbeweging gepaard gaat met een verlaging van het risico op sommige vormen van kanker. Een gebrek aan lichaamsbeweging leidt, indien dit niet samengaat met een lagere energie-innemering, tot gewichtstoename en uiteindelijk overgewicht. Overgewicht op zich hangt weer samen met een verhoging van het risico op verschillende vormen van kanker.

Vanuit preventie oogpunt kan worden gesteld dat een optimaal lichaamsgewicht het beste te bereiken en/of te behouden is door een combinatie van beperkte energie-innemering (energie uit voeding) en voldoende energiegebruik (lichaamsbeweging). In dit rapport over lichaamsbeweging en kanker is daarom ook een hoofdstuk opgenomen over de relatie tussen lichaamsgewicht en kanker. Figuur 16 geeft het vóórkomen van overgewicht in Nederland weer.

Overgewicht en body mass index

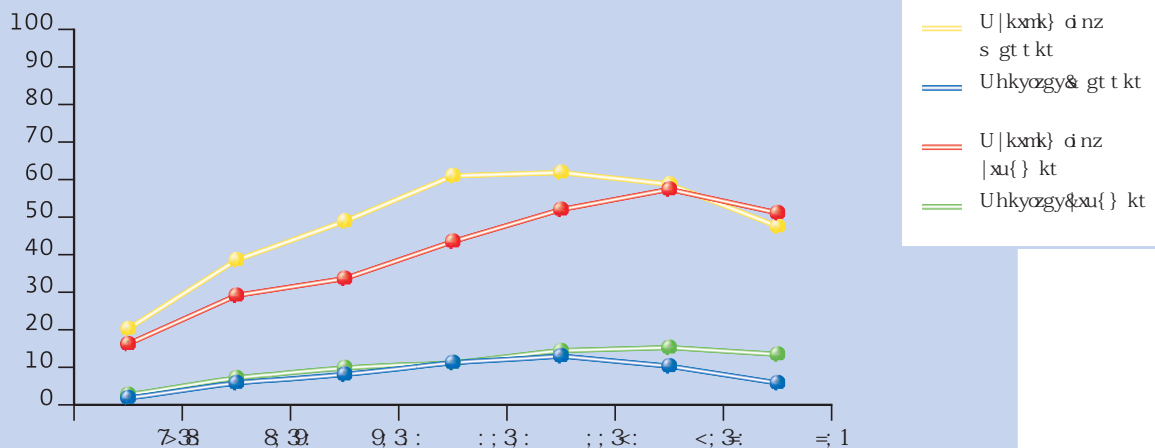
Indeling van overgewicht en obesitas bij volwassenen volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), gebaseerd op de body mass index (BMI^{*}).

Classificatie	BMI	Risico op ziekte
Ondergewicht	< 18,5	Laag
Normaal gewicht	18,5-24,9	Gemiddeld
Matig overgewicht	25,0-29,9	Licht verhoogd
Ernstig overgewicht: Obesitas niveau I	30,0-34,9	Matig verhoogd
Obesitas niveau II	35,0-40,0	Ernstig verhoogd
Obesitas niveau III	> 40	Zeer ernstig verhoogd

* De BMI wordt als volgt berekend: gewicht uitgedrukt in kilogram gedeeld door de lengte in meters in het kwadraat.

Bij iemand met een gewicht van 72 kilogram en een lengte van 1,80 meter, is de BMI = $72 / (1,80 \times 1,80) = 72 / 3,24 = 22,2 \text{ kg/m}^2$.

Prevalentie van overgewicht (%) naar leeftijd bij mannen en vrouwen (2000-2002)



Bron: Figuur 76 uit Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding: Kanker in Nederland; Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. Amsterdam, KWF Kankerbestrijding, 2004

Prevalentie van overgewicht (BMI ≥ 25) en obesitas (BMI ≥ 30) per leeftijdsgroep, bij mannen en vrouwen in de periode 2000-2002 in Nederland.

Figuur 16

6.1 Overgewicht en kanker

In de afgelopen jaren zijn enkele rapporten verschenen die ingaan op de relatie tussen overgewicht en het risico op verschillende vormen van kanker^{19;150;151}. Tevens verscheen in 2003 een uitvoerige epidemiologische analyse over het verband tussen overgewicht en sterfte aan kanker in het algemeen en voor een groot aantal vormen van kanker specifiek¹⁵². In een recent overzichtsartikel door Calle & Kaaks zijn de resultaten samengevat en geactualiseerd¹⁵³. De bevindingen voor de belangrijkste vormen van kanker worden in de volgende paragrafen beschreven. Voor de in de tekst genoemde risicoverhogingen wordt steeds gebruik gemaakt van het risico bij matig overgewicht (BMI ≥ 25) als ondergrens en het risico bij ernstig overgewicht (BMI ≥ 30) als bovengrens. Voor alle hier beschreven vormen van kanker lijkt sprake te zijn van een dosis-effect relatie: een hogere BMI gaat gepaard met een hoger risico op kanker. In tabel 12 is weergegeven welk percentage van de verschillende vormen van kanker (PAF, populatie attributieve fractie), uitgaande van het huidige vóórkomen van overgewicht in de Europese Unie, toegeschreven kan worden aan overgewicht. Tevens is een schatting gemaakt van de PAF indien de trends zich voorzetten en uitkomen op een vergelijkbare prevalentie van overgewicht als in de Verenigde Staten.

6.1.1 Overgewicht en borstkanker

Het effect van overgewicht op het risico op borstkanker bij vrouwen hangt af van de menopauzale status. Uit epidemiologische studies is eenduidig naar voren gekomen dat vrouwen na de menopauze een hoger risico op borstkanker hebben als zij zwaarder zijn. Overgewicht (BMI ≥ 25) verhoogt dan het risico op borstkanker met 30 tot 50% ten opzichte van vrouwen met een normaal gewicht. In principe geldt

Overgewicht en het relatieve risico op verschillende vormen van kanker, en het percentage gevallen van kanker toe te schrijven aan overgewicht

Vormen van kanker	RR matig overgewicht	RR ernstig overgewicht	PAF (%) VS populatie	PAF (%) EU populatie
Colon- en rectumkanker (mannen)	1,5	2,0	35,4	27,5
Colon- en rectumkanker (vrouwen)	1,2	1,5	20,8	14,2
Borstkanker (post-menopauzale vrouwen)	1,3	1,5	22,6	16,7
Baarmoederkanker (endometrium)	2,0	3,5	56,8	45,2
Niercelkanker	1,5	2,5	42,5	31,1
Slokdarmkanker (adenocarcinoma)	2,0	3,0	52,4	42,7

Relatieve risico's (RR) samenhangend met matig (BMI ≥ 25 -30) en ernstig (BMI ≥ 30) overgewicht, en populatie attributieve fracties (PAF, ofwel populatie attributief risico): het percentage gevallen van kanker toe te schrijven aan overgewicht (BMI ≥ 25) uitgaande van een prevalentie van overgewicht zoals dit voorkomt in de Verenigde Staten en de Europese Unie.

Bron: Calle EE, Kaaks R: *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004,4:579-591*

Tabel 12

hoe groter de mate van overgewicht, des te groter de verhoging in risico, maar boven een hoge BMI (ongeveer BMI > 30) neemt de risicoverhoging niet verder toe. Vóór de menopauze hebben vrouwen die wat zwaarder zijn echter geen verhoogd risico om borstkanker te krijgen. Volgens sommige studies is het risico in die groep zelfs in geringe mate verlaagd. In absolute aantallen resulteert dit slechts in een zeer kleine vermindering van het totaal aantal gevallen van borstkanker. Immers, borstkanker komt vóór de menopauze relatief weinig voor. Na de menopauze komt borstkanker wél veel voor. De risicoverhoging ten gevolge van overgewicht leidt in die levensfase dan ook tot veel extra gevallen van borstkanker.

Het optreden van de menopauze verandert dus het verband tussen lichaamsgewicht en het risico op borstkanker (zie hoofdstuk 5). Dat komt doordat het ontstaan van borstkanker beïnvloed wordt door de geslachtshormonen oestrogenen, progesteron en androgenen. Vóór de menopauze worden oestrogenen vooral door de eierstokken gemaakt, terwijl na de menopauze alleen het vetweefsel nog oestrogeen kan maken. Er zijn aanwijzingen dat de eierstokken van vrouwen met een hoog lichaamsgewicht minder oestrogenen produceren, bijvoorbeeld door een onregelmatige menstruatie cyclus. Dit zou kunnen verklaren waarom sommige studies een lichte risicoverlaging zien. Na de menopauze hebben zwaardere vrouwen, met meer vetweefsel, een hogere kans op borstkanker: zij produceren immers meer oestrogenen. De hypothese dat het effect van overgewicht op het risico op borstkanker in belangrijke mate terug te brengen is tot effecten op hormoonspiegels, wordt ondersteund door de bevinding

dat het effect van overgewicht sterker is bij vrouwen die nooit hormonen voor overgangsklachten hebben gebruikt, dan bij vrouwen die deze wel hebben gebruikt. Immers, bij vrouwen die hormonen voor overgangsklachten gebruiken worden de hormoonspiegels in belangrijke mate door deze 'exogene' hormonen bepaald. De hoeveelheid hormonen die door het vetweefsel wordt geproduceerd is dan relatief gezien onbelangrijk.

Naast onderzoek naar de relatie tussen overgewicht en borstkanker zijn ook enkele studies uitgevoerd naar de relatie met gewichtstoename. Dit verband lijkt zelfs nog iets sterker te zijn, mogelijk doordat het ontwikkelen van overgewicht weer met andere effecten op de hormoonhuishouding gepaard kan gaan. Tevens is gewichtstoename mogelijk een betere indicator voor overgewicht in volwassenen dan gewicht of BMI, omdat gewichttoename op volwassen leeftijd veelal juist toe te schrijven is aan een toegenomen hoeveelheid vetweefsel. Gewicht en BMI daarentegen hangen ook samen met de hoeveelheid bot- of spierweefsel.

In deze paragraaf is beschreven hoe de relatie is tussen overgewicht en het risico op het krijgen van borstkanker. Daarnaast zijn ook veel studies uitgevoerd naar de relatie tussen overgewicht en de kans om te overlijden aan borstkanker. In deze studies is gevonden dat de kans op uitzaaiingen hoger is voor vrouwen met overgewicht. Zo was in een onderzoek de kans om te overlijden drie maal hoger voor vrouwen met ernstig overgewicht (BMI ≥ 40) in vergelijking met zeer slanke vrouwen (BMI $< 20,5$), zowel vóór als na de menopauze¹⁵⁴. Het is nog niet geheel duidelijk wat hiervan de oorzaak is. Waarschijnlijk spelen bij deze relatie tussen overgewicht en overlijden aan borstkanker twee factoren een rol: een ongunstig effect van overgewicht op de borsttumor, en een latere diagnose (en dus slechtere prognose) bij vrouwen met overgewicht. Natuurlijk is het risico op uitzaaiingen en overlijden afhankelijk van vele factoren, waarvan overgewicht er slechts één is.

Conclusie

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat een hoger lichaamsgewicht gepaard gaat met een hoger risico op borstkanker na de menopauze. Vóór de menopauze lijkt dit niet het geval te zijn. Borstkanker komt na de menopauze veel vaker voor, en overgewicht is dan ook verantwoordelijk voor een aanzienlijk aantal gevallen van borstkanker. Het is daarom van groot belang om overgewicht te voorkómen ter preventie van borstkanker na de overgang.

6.1.2 Overgewicht en colon- en rectumkanker

In observationele epidemiologische studies, zowel patiënt-controleonderzoek als cohortonderzoek, wordt consistent gevonden dat overgewicht samenhangt met het risico op het ontstaan van colon- en rectumkanker. Mannen met overgewicht (BMI ≥ 25) hebben een 50 tot 100% hoger risico op colon- en rectumkanker dan mannen met een normaal gewicht. Voor vrouwen met overgewicht is het risico ongeveer 20 tot 50% hoger. Het effect lijkt dus iets sterker voor mannen dan voor vrouwen. Mogelijk speelt het onverwachte beschermende effect van geslachtshormonen op het ontstaan van colon- en rectumkanker bij vrouwen na de menopauze hierbij een rol.

De meeste studies naar het verband tussen overgewicht en colon- en rectumkanker vonden een dosis-effect relatie: het risico op colon- en rectumkanker nam verder toe bij toenemend gewicht, zonder een duidelijke drempelwaarde. Voor zover dat bestudeerd is, lijkt overgewicht op jong volwassen leeftijd in dezelfde mate samen te hangen met colon- en rectumkanker als overgewicht op volwassen leeftijd kort voor de diagnose. Hoewel slechts een relatief klein aantal studies de relatie met overgewicht heeft kunnen bestuderen voor rectumkanker en colonkanker afzonderlijk, lijkt het verband sterker voor colonkanker. Het verband tussen overgewicht en darmpoliepen (adenomen, een voorstadium van kanker) lijkt even sterk als het verband met colon- en rectumkanker. Voor grote adenomen lijkt het effect sterker dan voor kleine adenomen. Dit zou kunnen wijzen op een rol van overgewicht op de groei en progressie van adenomen, en in mindere mate op het ontstaan van adenomen.

Conclusie

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat overgewicht het risico op colon- en rectumkanker aanzienlijk verhoogt, bij mannen sterker dan bij vrouwen.

6.1.3 Overgewicht en baarmoeder-, slokdarm- en nierkanker

Van alle vormen van kanker, hangt overgewicht het sterkst samen met het risico op baarmoederkanker (endometriumkanker). Met kanker van de baarmoederhals bestaat geen relatie. De resultaten van zowel patiënt-controleonderzoek als cohortonderzoek laten zien dat overgewicht (BMI ≥ 25) samenhangt met een 100% verhoogd risico, en voor ernstig overgewicht (BMI ≥ 30) zelfs met een 250% verhoogd risico op baarmoederkanker. De meeste studies laten een lineaire toename van het risico zien bij hoger lichaamsgewicht. Daarnaast lijkt ook gewichtstoename op volwassen leeftijd een dosis-effect relatie met het risico op baarmoederkanker te vertonen. Het verband lijkt niet te verschillen voor vrouwen vóór of na de overgang. Vóór de overgang komt baarmoederkanker overigens nauwelijks voor.

In de laatste decennia komt slokdarmkanker (van het adenotype) steeds vaker voor in Westerse landen. Hoewel het aantal studies over dit onderwerp beperkt is, wordt consistent een sterk verband gevonden tussen overgewicht en slokdarmkanker (100 tot 200% risicoverhoging bij BMI ≥ 25). Het mechanisme achter de verhoging van het risico op slokdarmkanker van het adenotype is niet volledig duidelijk. Mogelijk zorgt overgewicht ervoor dat via druk op het middenrif vanuit de buik het zure maagsap oprispt naar de slokdarm, wat tot ontstekingen kan leiden en via die route uiteindelijk tot slokdarmkanker⁵⁵. Er is geen verband gevonden tussen overgewicht en de andere vorm van slokdarmkanker, te weten het plaveiselceltype.

Epidemiologische studies wijzen ook consistent op een verband tussen overgewicht en een verhoogd risico op het ontstaan van nierkanker. Dit verband beperkt zich tot niercelkanker, overgewicht lijkt niet samen te hangen met nierbekkenkanker. De meeste studies laten een dosis-effect relatie zien en een 50 tot 150% verhoogd risico (BMI ≥ 25), in zowel mannen als vrouwen. Hoewel een hoge bloeddruk zowel samenhangt met overgewicht als met het risico op niercelkanker, hebben verschillende studies laten zien dat het effect van overgewicht onafhankelijk is van de bloeddruk.

Naast de bovengenoemde vormen van kanker is ook een verband gesuggereerd tussen overgewicht en eierstok-, prostaat- en longkanker. Naar eierstokkanker is slechts een klein aantal studies uitgevoerd met uiteenlopende resultaten. Naar overgewicht als risicofactor voor prostaatkanker is veel onderzoek gedaan. De resultaten zijn echter uiteenlopend en er is dus geen overtuigend bewijs voor een belangrijke relatie met overgewicht. De meeste studies naar overgewicht en longkanker laten wel een lager risico op longkanker zien bij personen met overgewicht. Echter, roken is de belangrijkste oorzaak van longkanker én hangt samen met een lager lichaamsgewicht. Enig verband tussen lichaamsgewicht en longkanker is dus waarschijnlijk toe te schrijven aan onvoldoende correctie voor roken.

Conclusie

Overgewicht (BMI \geq 25), met name ernstig overgewicht (BMI \geq 30), is de belangrijkste risicofactor voor baarmoederkanker. Verder zijn er duidelijke aanwijzingen dat overgewicht samenhangt met een hoger risico op slokdarmkanker van het adenotype en op niercelkanker. Voor eierstokkanker, prostaatkanker en longkanker is onvoldoende bewijs voor een verband tussen overgewicht en het risico op kanker.

6.2 Overgewicht in Nederland – nu en in de toekomst

In 2004 had 36% van de Nederlanders matig overgewicht (BMI \geq 25) en 12% ernstig overgewicht (BMI \geq 30)¹⁵⁶. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu heeft een aantal toekomstscenario's uitgewerkt: indien de huidige trend in de stijging van het aantal mensen met overgewicht zich in hetzelfde tempo voortzet (het "Trend scenario"), zal over twintig jaar 41% van de Nederlanders matig overgewicht hebben en 18% ernstig overgewicht. Indien over twintig jaar de situatie in Nederland hetzelfde is als de huidige situatie in Amerika (het "Amerikaanse scenario"), dan zal 35% van de Nederlanders matig overgewicht en 30% ernstig overgewicht hebben. Deze stijging zal belangrijke consequenties hebben voor de volksgezondheid in Nederland. Het is zonder meer aannemelijk dat ook het vóórkomen van verschillende soorten kanker verder zal toenemen ten gevolge van deze trends in overgewicht in Nederland¹⁵¹.

6.3 Afvallen en het risico op kanker

De conclusies zoals beschreven in paragraaf 6.1 zijn gebaseerd op studies waarin individuen met overgewicht worden vergeleken met individuen met een normaal gewicht. Het feit dat deze studies laten zien dat personen met overgewicht een hoger risico op kanker hebben dan personen met een normaal gewicht, is een duidelijk signaal dat het voor de preventie van kanker (maar ook andere ziekten) belangrijk is om een normaal lichaamsgewicht te behouden. Overgewicht dient dus voorkómen te worden. Uit de vergelijking tussen personen met een normaal gewicht en personen met overgewicht volgt namelijk niet automatisch dat afvallen voor mensen die mogelijk al een aanzienlijk deel van hun leven overgewicht hebben gehad, het risico op deze vormen van kanker alsnog verlaagt¹⁵³. Helaas lukt het slechts weinig mensen

om een relevante gewichtsvermindering vol te houden. Hierdoor is het extreem moeilijk om het risico op kanker te onderzoeken in grote populaties van personen die zijn afgevallen. Ook kennis uit dierexperimenteel onderzoek kan hier onvoldoende aan bijdragen, omdat er geen bruikbare modellen bestaan voor de ontwikkeling van tumoren in dieren die eerst overgewicht hebben en daarna afvallen.

In de afgelopen jaren hebben enkele epidemiologische studies getracht het verband tussen afvallen en het risico op met name borstkanker te onderzoeken¹⁵⁷⁻¹⁶². De meeste, maar niet alle, studies vonden een verlaging van het risico op borstkanker bij vrouwen die waren afgevallen in vergelijking met vrouwen die een gelijk lichaamsgewicht behielden of weinig in gewicht aankwamen. Echter, de resultaten waren niet in alle gevallen statistisch significant. Deze verschillen in resultaten tussen studies zijn voor een deel toe te schrijven aan de mate van afvallen en de periode in het leven waarin dit gebeurde. Een bijkomend probleem in deze epidemiologische studies is dat vaak geen onderscheid gemaakt kan worden tussen gewenst afvallen en ongewenst gewichtsverlies (bijvoorbeeld ten gevolge van een onderliggende ziekte). Er zijn enkele indirecte aanwijzingen die duiden op een risicoverlagend effect van afvallen op borstkanker. Een zeer belangrijke factor bij het ontstaan van borstkanker vormen immers de door overgewicht verhoogde geslachtshormoonspiegels na de menopauze (zie hoofdstuk 5). Sommige studies laten zien dat bij personen die afvallen en/of vetweefsel verliezen de oestrogeenspiegels in het bloed afnemen en de geslachtshormoon-bindend-eiwit-spiegels toenemen^{132;163-165}. Beiden dragen bij aan een lagere hoeveelheid beschikbaar oestrogeen.

Concluderend, op basis van de huidige onderzoeksresultaten bestaat nog onvoldoende bewijs dat gewichtsverlies het risico op kanker verlaagt, maar dat is op biologische gronden wel te verwachten.

6.4 Biologisch werkingsmechanisme van overgewicht

Er zijn duidelijke aanwijzingen, zowel uit epidemiologisch onderzoek als uit experimenteel onderzoek bij mensen en dieren, dat het lichaamsgewicht belangrijke effecten heeft op verschillende metabole factoren, zoals geslachtshormonen, insuline en groeifactoren. In hoofdstuk 5 is reeds uitgebreid beschreven waarom deze factoren, die zowel beïnvloed worden door lichaamsgewicht als door lichaamsbeweging, een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker. Beperking van de energie-inneming uit de voeding (naast lichaamsbeweging de belangrijkste manier om overgewicht te voorkómen) blijkt vergelijkbare effecten te hebben. Daarnaast is uit dierexperimenteel onderzoek duidelijk naar voren gekomen dat een verlaging van de energie-inneming uit de voeding beschermt tegen de vorming van DNA-schade, en een optimale balans bevordert tussen celproliferatie (de vermeerdering van cellen) en apoptose (het opruimen van beschadigde cellen), en daarmee op het ontstaan van kanker.

Voor een overzicht van de literatuur verwijzen wij naar het eerder genoemde rapport over lichaamsbeweging en overgewicht in relatie tot kanker⁹. Experimenteel onderzoek, bij mensen en dieren, naar de effecten van overgewicht en afvallen in relatie tot kanker bestaat nauwelijks.

6.5 Conclusies

Overgewicht hangt samen met veel van de gezondheidsproblemen in onze Westerse samenleving, zoals kanker, diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat mensen met overgewicht (BMI \geq 25) een aanzienlijk hoger risico hebben op het krijgen van borst-, colorectaal-, baarmoeder-, slokdarm- en nierkanker. Naar het effect van afvallen op het risico op kanker is nog onvoldoende onderzoek gedaan.

Gezien de sterke toename van overgewicht bij volwassenen en kinderen zal overgewicht een steeds belangrijker gezondheidsprobleem worden dat een effectieve aanpak nodig heeft. Deze moet met name gericht zijn op de preventie van overgewicht, bij mannen én vrouwen, én in alle leeftijdsgroepen. Het advies om minimaal 30 minuten per dag te bewegen ter preventie van hart- en vaatziekten, moet daarom samengaan met het advies om te streven naar een gezond lichaamsgewicht.



7 Lichamelijke activiteit voor kankerpatiënten: invloed op herstel en kwaliteit van leven

In hoofdstukken 2, 3 en 4 van dit rapport is de literatuur beschouwd die het verband tussen lichaamsbeweging en het risico op kanker onderzoekt. Veel minder is bekend over de invloed die lichaamsbeweging kan hebben als iemand al kankerpatiënt is. Daarbij kan men denken aan eventuele effecten op het welzijn van kankerpatiënten en eventuele (directe) effecten op de tumorgroei.

Door TNO Kwaliteit van leven (voorheen TNO Preventie en Gezondheid) is in opdracht van de regiegroep 'Sport en Bewegen voor mensen met Chronische Aandoeningen' bekeken wat er over dit onderwerp bekend is. Daarbij is met behulp van verschillende zoekmachines gezocht in de relevante wetenschappelijke literatuur. De tekst voor het voorliggende hoofdstuk is grotendeels gebaseerd op de betreffende rapportage¹⁶⁶. Een recent overzicht van de literatuur vindt men ook in het artikel van Courneya¹⁶⁷.

7.1 Effecten van lichaamsbeweging voor kankerpatiënten

Kanker en de behandeling daarvan kunnen bij patiënten leiden tot verminderd lichamelijk functioneren, vermoeidheid, lymfoedeem, verminderde kwaliteit van leven, en problemen met het hormoon- of immuunsysteem. Achtereenvolgens zal worden besproken wat er uit de literatuur bekend is over lichaamsbeweging in relatie tot het (minder) optreden van deze gevolgen of de verzachting daarvan. Ook wordt ingegaan op de effecten van lichamelijke activiteit op prognose en tumorgroei en op de duur van een ziekenhuisopname.

7.1.1 Effecten van lichaamsbeweging op het lichamelijk functioneren

Uit drie wetenschappelijke studies onder kankerpatiënten die nog (curatief) werden behandeld, is naar voren gekomen dat een matig intensief bewegingsprogramma (variërend van 6 tot 26 weken) bestaande uit fietsen en/of wandelen, het lichamelijk functioneren verbeterde of dat men daarna minder achteruit ging dan het geval was bij mensen die het programma niet volgden. De programma's werkten meestal met een graduele opbouw, zodat het schema langzaam zwaarder werd. De achteruitgang in lichamelijk functioneren bij de groep die geen bewegingsprogramma volgde (na chemotherapie) was in één studie 27% groter dan bij de groep patiënten die wel een bewegingsprogramma volgden¹⁶⁸. Een recent overzicht van de literatuur laat zien dat voorzichtig geconcludeerd mag worden dat kankerpatiënten kunnen profiteren van lichaamsbeweging tijdens en na de behandeling, maar ook dat nog meer en beter

onderzoek noodzakelijk is¹⁶⁹. Het specifieke effect van lichaamsbeweging varieert naar gelang het stadium van de ziekte, het soort behandeling en de leefstijl van de patiënt.

7.1.2 Effecten van lichaamsbeweging op de vermoeidheid

Er zijn zeven studies gevonden die de effecten van lichaamsbeweging bij vermoeidheid van kankerpatiënten hebben onderzocht. Het ging dan meestal om borstkankerpatiënten die nog onder behandeling waren. Meestal bestond het bewegingsprogramma uit wandelen of fietsen. In het algemeen hadden de programma's een positief effect of bleef verergering van vermoeidheid uit, in tegenstelling tot de situatie bij de groep die niet aan zo'n programma meedeed. Volgens Winningham is lichaamsbeweging als behandeling van vermoeidheid momenteel de beste benadering als men dat vergelijkt met andere mogelijke aanpakken zoals diëten, biofeedback (een techniek waarbij mensen leren om naar hun lichaam te luisteren), medicatie en ontspanningstherapie¹⁷⁰. Er moet een juiste balans worden gevonden tussen lichamelijke activiteit en lichamelijke inactiviteit. Knols en collega's laten in hun overzichtsartikel zien dat lichaamsbeweging ook een gunstig effect kan hebben op psychologisch welbevinden, maar dat meer en beter onderzoek noodzakelijk is¹⁶⁹.

7.1.3 Effecten van lichaamsbeweging op lymfoedeem

Lymfoedeem

Lymfoedeem is een abnormale ophoping van eiwitten en vocht in het lichaamssweefsel als gevolg van een verstoord evenwicht tussen aan- en afvoer van vocht. De klachten die kunnen ontstaan bij lymfoedeem zijn: zwelling, vermoeid, zwaar gevoel, pijn, beperkingen in de bewegingen en/of beperkingen in het dagelijks functioneren, huidafwijkingen en infecties. Lymfoedeem kan optreden na bijvoorbeeld het verwijderen van lymfeklieren in verband met preventie en/of behandeling van uitzaaiingen. Dit komt geregeld voor na behandeling voor borstkanker en wordt door veel patiënten als een groot probleem ervaren.

Slechts één studie heeft zich tot nu toe bezig gehouden met de relatie tussen lichaamsbeweging en lymfoedeem. Hierbij is een grote groep patiënten met lymfoedeem behandeld door een fysiotherapeut. Na gemiddeld zestien dagen behandeling onder meer met lichaamsoefeningen, kregen zij het advies om thuis door te gaan. Na zes maanden tot een jaar was het oedeem gemiddeld met 80% afgenomen. Helaas was er geen vergelijking mogelijk met patiënten die de behandeling niet ondergingen, zodat niet duidelijk is of het effect ook zonder behandeling zou zijn opgetreden. Overigens bestaat er in Nederland wel een richtlijn voor lichamelijke activiteit voor patiënten met lymfoedeem. In deze richtlijn wordt aanbevolen om de lichamelijke activiteit een rustig en functioneel verloop te geven in een niet te hoog tempo¹⁷¹. Plotselinge drukveranderingen moeten vermeden worden, evenals hoge weerstanden. Bij een operatiewond is het verstandig om het oefenen te beperken tot na de genezing van de wond.

7.1.4

Effecten van lichaamsbeweging op de kwaliteit van leven

Naast effecten op de bovengenoemde gebieden, is er ook onderzoek gedaan naar de relatie tussen lichaamsbeweging en de kwaliteit van leven van mensen met kanker. Hierover is vrij veel bekend, er zijn 28 studies op dat gebied verschenen. Een overzichtsartikel gebaseerd op 24 studies, concludeert dat het volgen van een bewegingsprogramma na de diagnose 'kanker' een klinisch relevant positief effect heeft op de kwaliteit van leven. De aspecten van kwaliteit van leven waarop lichaamsbeweging een positief effect heeft, zijn de lichamelijke, de psychische en de sociale gezondheid. Er is echter nog weinig bekend over het werkingsmechanisme. Een kanttekening is dat niet alle studies met adequate controlegroepen zijn uitgevoerd.

Specifiek op het gebied van de psychische gezondheid is tot nu toe onderzocht dat fietsen en wandelen leiden tot minder angst, depressie en slaapstoornissen bij kankerpatiënten. Ook het overzichtsartikel van Knols en collega's laat positieve resultaten van lichaamsbeweging op de kwaliteit van leven zien¹⁶⁹.

7.1.5

Effecten van lichaamsbeweging op het hormoon- en immuunsysteem

Over de relatie tussen lichaamsbeweging en het hormoon- en het immuunsysteem van kankerpatiënten is nog niet veel bekend. Uit een overzichtsartikel blijkt dat vrouwelijke kankerpatiënten (meestal met borstkanker) die lichamelijk actief zijn, 15 tot 20% lagere concentraties van geslachtshormonen in hun bloed hebben dan hun inactieve seksegenoten¹⁷². Of dit voordelig of nadelig is, is niet duidelijk.

Studies over het immuunsysteem laten tot nu toe tegenstrijdige resultaten zien. Volgens Shephard en collega's heeft alleen duurtraining met een matige intensiteit positieve effecten op het immuunsysteem vergeleken met training van lage en van hoge intensiteit¹⁷³.

7.1.6

Effecten van lichaamsbeweging op prognose en tumorgroei

Over de effecten van lichaamsbeweging op prognose en tumorgroei is nog weinig bekend. Een recente publicatie laat zien dat er aanwijzingen zijn dat lichamelijke activiteit na de diagnose borstkanker het risico om te overlijden verlaagt¹⁷⁴.

Voor vrouwen die drie tot vijf uur per week lichamelijk actief zijn (bijvoorbeeld in een gematigd tempo wandelden) is de kans om te overlijden aan borstkanker 50% lager dan voor borstkankerpatiënten die slechts één uur per week of minder lichamelijk actief zijn. In absolute zin komt dit neer op 6% minder kans om binnen tien jaar na de diagnose borstkanker te overlijden. Het effect werd voornamelijk gezien bij vrouwen met een hormoonreceptor positieve tumor. Omdat dit het eerste grote onderzoek is waarin deze relatie is bekeken, is nader onderzoek ter bevestiging aangewezen.

McTiernan schreef een overzichtsartikel waarin wordt geconcludeerd dat lichaamsbeweging wellicht nieuwe vormen van kanker bij (ex-)patiënten kan voorkómen¹⁷⁵. Dat lijkt in elk geval zeer waarschijnlijk voor het ontstaan van kanker in de andere borst bij patiënten met borstkanker. Tevens stelt zij dat meer lichaamsbeweging waarschijnlijk gunstig en veilig is voor de meerderheid van de (ex-)patiënten met kanker.

7.1.7

Lichaamsbeweging en de zorgduur

Eén enkele studie (met gerandomiseerd design) onderzocht ook de relatie tussen het volgen van een trainingsprogramma (binnen het ziekenhuis) en de duur van de

ziekenhuisopname voor de behandeling van kanker. Kankerpatiënten die een trainingsprogramma volgden, lagen na een chemotherapie gemiddeld twee dagen korter in het ziekenhuis dan hun inactieve lotgenoten¹⁷⁶.

7.1.8 Wanneer kan men met kanker veilig lichamelijk actief zijn en sporten?

Hoewel het er op lijkt dat (ex-)kankerpatiënten veilig lichamelijk actief kunnen zijn en sporten, zijn er toch een aantal contra-indicaties. De belangrijkste zijn pijn op de borst, onregelmatige hartslag, pijn of kramp in de benen en een lichaamstemperatuur van meer dan 38 graden. De volledige lijst is te vinden in de publicatie van De Vries en collega's¹⁶⁶.

7.2 Lichaamsbeweging voor kankerpatiënten in Nederland: wat zijn de mogelijkheden?

De afgelopen jaren zijn er steeds meer initiatieven ontwikkeld voor het opzetten van speciale beweeg- en revalidatieprogramma's voor (ex-)kankerpatiënten. Hieronder bespreken we kort *Herstel & Balans*, en het aansluitende *Verder in Balans*, en de *Sport en Spel Module*.

7.2.1 Herstel & Balans en Verder in Balans

Herstel & Balans is een Nederlands revalidatieprogramma dat sinds 1996 op meerdere plaatsen kan worden gevolgd¹⁷⁷. Het programma is geïnitieerd op verzoek van (ex-)kankerpatiënten, revalidatiecentra en Integrale Kankercentra is en is ontwikkeld op basis van een behoefteonderzoek onder (ex-)kankerpatiënten met medewerking van vele uiteenlopende deskundigen^{177,178}. Het programma is speciaal bedoeld voor volwassen ex-kankerpatiënten die de medische behandeling hebben afgerond en klachten hebben die hen belemmeren in hun dagelijks functioneren. Men kan deelnemen na een verwijzing door de huisarts of specialist. Ook de oncologische verpleegkundige kan doorverwijzen en voorlichting geven over het programma. Voorwaarde is dat de patiënt een levensverwachting heeft van minstens één jaar en dat de laatste behandeling (medicijnen of bestraling) minimaal twee maanden geleden is afgerond. In 2000 is er door het Integraal Kankercentrum Limburg een effectevaluatie uitgevoerd onder 262 deelnemers met allerlei vormen van kanker. Het programma bleek positieve effecten te hebben op het emotioneel en sociaal functioneren en op de algehele kwaliteit van leven van de deelnemers (voor zover wij konden nagaan is in dit onderzoek echter geen controlegroep betrokken). De beoordeling door de deelnemers was zeer goed. De kosten bedragen per persoon ongeveer € 1.000, meestal vergoed door de ziektekostenverzekeraar. Eigen bijdragen zijn op de meeste plaatsen beperkt tot € 35 en reiskosten (zie www.herstel-en-balans.nl). *Herstel & Balans* is opgezet vanuit het uitgangspunt dat er een evenwicht hoort te zijn tussen biomedische, psychische en sociale factoren. Een verstoring van het evenwicht tussen deze factoren wordt aangepakt door voorlichting over leefstijl, revalidatie door lichaamsbeweging, lotgenotencontacten en een gedragsgeoriënteerde benadering voor het omgaan met vermoeidheid. Het programma duurt drie maanden en bestaat uit een trainingsmodule met lichamelijke oefeningen en een psychosociale module. De lichamelijke module bevat ondermeer ontspanningstherapie gericht op stressreductie en lichaamsbewustzijn.

De training wordt stapsgewijs opgebouwd. De psychosociale component bestaat uit lotgenotencontacten en voorlichting.

Het programma 'Verder in Balans' is bedoeld om deelnemers aan Herstel & Balans de gelegenheid te geven om sportief in groepsverband lichamelijk actief te blijven. Op meerdere plaatsen in Nederland wordt inmiddels deze gelegenheid geboden. De Vereniging Verder in Balans is opgericht om de belangen van de deelnemers te behartigen. Het ligt in de bedoeling dat (ex-)kankerpatiënten eerst instromen bij Herstel & Balans en daarna soepel kunnen doorstromen in Verder in Balans.

Er is een speciaal Herstel & Balans programma ontwikkeld voor hematologiepatiënten door het Academisch Ziekenhuis in Rotterdam. Onder 55 deelnemers aan het programma is onderzoek verricht waaruit bleek dat er na tien deelname weken verbeteringen optraden in de algemene kwaliteit van leven en de vermoeidheid. Een probleem is dat het voor patiënten moeilijk blijkt om de oefeningen na afloop goed thuis door te blijven zetten. Het merendeel oefent na drie maanden niet of nauwelijks meer¹⁷⁹.

7.2.2 Sport en Spel Module

Een ander programma voor (ex-)kankerpatiënten is in 2002 ontwikkeld door de Nederlandse Vereniging voor Psychomotorische Therapie. Dit wordt 'Sport en Spel Module' genoemd. Het is voor het eerst uitgevoerd in het Revalidatiecentrum Beatrixoord. Het programma bestaat uit meerdere modules die respectievelijk gericht op individuele beweging, voorlichting, psycho-educatie en groepsgewijze psychomotore training. De hoofddoelstellingen van de psychomotore training zijn

1. het herstellen van het (verstoorde) beeld van het lichaam;
2. het begeleiden van het rouwverwerkingsproces vanwege het verlies van functies;
3. de sociale herstructurering.

Het programma duurt vijftien weken en wordt afgestemd op de behoeften van de groep. Uit een onderzoek (zonder controlegroep) blijkt dat het programma de doelstelling goed heeft behaald: deelnemers kunnen beter omgaan met de ziekte en hebben hun leven weer op de rails kunnen krijgen¹⁸⁰.

7.2.3 Buitenlandse programma's

Naast de programma's die in Nederland zijn ontwikkeld, zijn er ook een aantal buitenlandse bewegingsprogramma's ontwikkeld, onder meer in Zweden (Starting Again), de Verenigde Staten (Winningham Aerobic Interval training; Staying Abreast Rehabilitation Exercises for Breast Cancer Surgery; Well Fit) en Canada (Abreast in a Boat). De effecten zijn doorgaans positief, met de kanttekening dat lang niet altijd gedegen (gerandomiseerd en gecontroleerd) onderzoek is verricht.



8 Lichamelijke activiteit en chronische ziekten

Verskillende epidemiologische studies hebben aangetoond dat mensen die lichamelijk actief zijn een kleinere kans hebben om vroegtijdig te overlijden dan mensen die inactief zijn. Met inactieve mensen worden in dit kader personen bedoeld die nagenoeg geen lichamelijke activiteit in hun werk en vrije tijd uitoefenen. De kans om vroegtijdig te overlijden is voor inactieve mensen ongeveer 30 tot 40% groter dan actieve mensen¹⁸¹. Regelmatige lichamelijke activiteit verlaagt met name het risico om aan hart- en vaatziekten te overlijden. Maar een actieve leefstijl verlaagt tevens de kans op het krijgen van of het overlijden aan een aantal andere chronische ziekten.

In dit hoofdstuk wordt de relatie tussen lichamelijke inactiviteit en een aantal chronische ziekten beschreven. Daarnaast wordt ook ingegaan op de relatie tussen lichamelijke activiteit en kwaliteit van leven en lichamelijke activiteit en risicofactoren voor chronische ziekten. Indien het bekend is, wordt ook aangegeven of er een dosis-effect relatie bestaat tussen lichamelijke activiteit en het meer of minder optreden van een chronische ziekte.

8.1 Coronaire hartziekten

De vele observationele studies (meer dan twintig) die naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en coronaire hartziekten hebben gekeken, kunnen worden onderscheiden naar de periode vóór 1980, waarbij de mate van lichamelijke activiteit vooral werd bepaald aan de hand van het beroep, en na 1980, waarbij de lichamelijke activiteit vooral werd geschat op basis van lichamelijke activiteiten in de vrije tijd of in combinatie met het beroep. De recentere studies (na 1980) zijn doorgaans beter uitgevoerd, omdat lichamelijke activiteit nauwkeuriger is vastgesteld en er beter rekening is gehouden met mogelijk versturende factoren in de analyses.

Echter, voor beide periodes geldt dat het onderzoek voornamelijk bij mannen in de leeftijd van 30 tot 75 jaar is uitgevoerd. De periode dat mensen in de tijd gevolgd zijn, varieert van 4 tot 25 jaar.

Op basis van deze studies kan algemeen worden geconcludeerd dat er een negatieve dosis-effect relatie bestaat tussen lichamelijke activiteit en het risico om coronaire hartziekten te krijgen of eraan te overlijden.

Dat wil zeggen dat méér bewegen (in de zin van vaker of langer) gepaard gaat met een steeds lager risico op coronaire hartziekten. Wel wordt het beschermend effect van nóg meer bewegen relatief kleiner naarmate men actiever is.

De gezondheidswinst van meer bewegen wordt dus steeds geringer naarmate het lichamelijke activiteitsniveau hoger is.

Uit een meta-analyse⁹ gebaseerd op 31 studies bleek dat inactieve mensen (zowel in vrije tijd als op het werk) een ongeveer 40% hogere kans hebben om coronaire hartziekten te ontwikkelen en ongeveer 80% hogere kans hebben om hieraan te overlijden¹⁸². In deze analyse is zoveel als mogelijk rekening gehouden met versturende factoren, zoals BMI. Hoewel de relatie tussen lichamelijke activiteit en coronaire hartziekten vele malen is onderzocht, blijft het nog wel onduidelijk of het beschermend effect van lichamelijke activiteit vergelijkbaar is tussen mannen en vrouwen. Echter, er zijn ook geen duidelijke aanwijzingen dat het zou verschillen. Verder is ook nog onduidelijk wat nu de precieze bijdrage is van intensiteit, duur en frequentie van de lichamelijke activiteit bij het optreden van coronaire hartziekten. Algemeen wordt aangenomen dat met name de frequentie van belang is en dat het niveau minimaal matig intensief (ongeveer 4 tot 6 MET) moet zijn om gezondheid te bevorderen. De relatie tussen lichamelijke activiteit en coronaire hartziekten wordt grotendeels verklaard door het gunstige effect van lichamelijke activiteit op risicofactoren voor coronaire hartziekten zoals onder andere de bloeddruk en het cholesterolgehalte in het bloed. Dit wordt in de laatste paragraaf van dit hoofdstuk verder besproken.

Kortom, regelmatige lichamelijke activiteit verlaagt het risico op het krijgen van coronaire hartziekten. Daarnaast is echter ook bekend dat (zeer) hoge inspanning bij personen met hart- en vaatziekten of vergevorderde atherosclerose kan leiden tot een acuut infarct, vooral bij mensen die niet gewend zijn aan lichamelijke inspanning.

8.2 Beroerte

De meeste cohortstudies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en beroerte hebben onderzocht, vonden een beschermend effect van lichamelijke activiteit¹⁸³. Recent is een meta-analyse⁹ naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en beroerte uitgevoerd¹⁸⁴. Deze meta-analyse was gebaseerd op 31 observationele studies. Er is bij deze analyse onderscheid gemaakt tussen studies die de lichamelijke activiteit op het werk en lichamelijke activiteit in de vrije tijd hebben onderzocht. Er was in deze studies meestal niet gecorrigeerd voor verschillen in gewicht. Op basis van deze meta-analyse kan worden geconcludeerd dat zowel matig intensieve als hoog intensieve lichamelijke activiteit (ongeveer meer dan 6 MET) het risico op het krijgen van een beroerte verlaagt, maar dat het beschermend effect van hoog intensieve lichamelijke activiteit groter is. Mensen die lichamelijke actief waren op het werk of in de vrije tijd hadden 20 tot 40% minder kans op een beroerte dan mensen die inactief waren.

Op basis van epidemiologische studies kunnen we concluderen dat regelmatige lichamelijke activiteit, zowel matig als intensief, het risico op het krijgen van een beroerte verlaagt. De relatie tussen lichamelijke activiteit en beroerte wordt waarschijnlijk deels verklaard door het gunstige effect van bewegen op de belangrijkste risicofactor voor beroerte namelijk bloeddruk, maar mogelijk speelt ook aderverkalking een intermediaire rol.

⁹ Een meta-analyse is een onderzoek waarbij alle studies, die tot op dat moment zijn uitgevoerd, bij elkaar worden gevoegd. De schattingen van het risico per studie worden dan herberekend tot één gezamenlijk risico.

8.3 Diabetes mellitus

Er is in verschillende studies aangetoond dat er een relatie bestaat tussen lichamelijke activiteit en het optreden van diabetes mellitus type 2. Deze relatie is ook onafhankelijk van het lichaamsgewicht aangetoond. Het is echter niet duidelijk of dit een dosis-effect relatie is¹⁸⁵. Op basis van een overzichtsartikel van Kelley & Goodpaster en een eerder uitgevoerde overzichtstudie van de Surgeons General in de Verenigde Staten kan worden berekend dat inactieve mensen een ongeveer 50% hoger risico hebben op diabetes mellitus type 2 dan mensen die het zeer actief zijn¹⁸⁶. De definitie van zeer actief is verschillend per onderzoek, maar is doorgaans de meest actieve 25% van de onderzoekspopulatie. In Nederland komt dit neer op meer dan vijf tot zes uur per week matig intensieve lichamelijke activiteit. Twee grote interventieprogramma's bij hoog-risicogroepen (mensen met overgewicht en verstoorde glucosetolerantie) laten zien dat een intensief leefstijladvies, gericht op meer bewegen en gezondere voeding, resulteerde in een kleinere kans op het krijgen van diabetes mellitus type 2 (40 tot 55%) over een periode van twee tot vier jaar¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Eén van deze studies laat zien dat het niet uitmaakte of de voorlichting gericht was op gezondere voeding of meer bewegen. Uit resultaten van observationele en interventiestudies kan men tevens afleiden dat vooral matig en hoog intensieve lichamelijke activiteit van belang is bij de preventie van diabetes mellitus type 2¹⁸⁵. Tevens zijn er aanwijzingen in de literatuur waaruit blijkt dat mensen die al een vergevorderd stadium van diabetes hebben minder baat hebben bij meer lichamelijke activiteit. Kortom, regelmatige lichamelijke activiteit, mits matig of intensief uitgevoerd, kan het risico op het krijgen van diabetes type 2 verkleinen.

8.4 Lage rugpijn, artrose, osteoporose

Aandoeningen zoals lage rugpijn, artrose en osteoporose komen steeds vaker voor. Dit wordt onder andere veroorzaakt door de veranderde omstandigheden in leefstijl en omgeving (met name arbeid). Er komt steeds meer bewijslast dat lichamelijke inactiviteit betrokken is bij het ontstaan en de chroniciteit van deze aandoeningen. Echter, het is niet bekend hoe sterk deze relatie is en of er sprake is van een dosis-effect relatie¹⁹⁰.

Het lijkt erop dat regelmatige lichamelijke activiteit in staat is lage rugpijn te voorkómen en de chroniciteit te verminderen. Echter, langdurige belastende inspanning kan juist weer lage rugpijn veroorzaken.

Verder kan lichamelijke activiteit artrose waarschijnlijk niet voorkómen, maar wél een rol spelen bij de behandeling hiervan. Er komen namelijk steeds meer aanwijzingen dat meer bewegen leidt tot sterkere spieren rondom de gewrichten, waardoor die ontlast worden. Op basis van een aantal overzichtsartikelen concludeerde de Gezondheidsraad dat oefentherapie op korte termijn (minder dan drie maanden) effectief is bij patiënten met artrose van de knie. Lange termijn effecten zijn nog onduidelijk. Er is nog zeer weinig onderzoek gedaan naar het effect van lichamelijke activiteit op artrose van de heup.

Tot slot, gewichtsdragende lichamelijke activiteiten kunnen mogelijk het ontstaan van osteoporose tegengaan. Lichamelijke activiteit speelt een rol bij de ontwikkeling van de botmassa (botminerale dichtheid) tijdens de adolescentie en het behoud van

botmassa bij jonge mensen. Ook lijkt het erop dat krachttraining bij postmenopauzale vrouwen de snelle daling in botmassa voorkomt. Uit Nederlands onderzoek blijkt dat mannen en vrouwen die tussen de 27 en 32 jaar dagelijks relatief veel gewichtsdragende lichamelijke activiteiten ondernamen (wandelen, traplopen en hardlopen) een hogere botminerale dichtheid hadden op 36 jarige leeftijd dan mannen en vrouwen van 36 met weinig gewichtsdragende lichamelijke activiteiten in die periode¹⁹¹. Dit effect was meer uitgesproken bij de mannen dan bij de vrouwen. Kortom, lichamelijke activiteit lijkt een rol te kunnen spelen bij de preventie van lage rugpijn, artrose en osteoporose, maar het is nog niet zo duidelijk hoe sterk deze relatie is en wat voor type activiteit en of intensiteit benodigd is.

8.5 Dementie

Lichamelijke activiteit zou mogelijk een rol kunnen spelen bij de preventie van dementie, of een voorstadium hiervan, de zogeheten 'milde cognitieve achteruitgang', omdat het de bloeddruk verlaagt, de bloedcirculatie in de hersenen bevordert en tevens de neurogenese stimuleert. De relatie tussen lichamelijke activiteit en het cognitieve functioneren is in een aantal observationele studies onderzocht. Een deel van deze studies laat zien dat veel lichamelijke activiteit samengaat met een beter cognitief functioneren^{192,193}. Uit drie cohortstudies, waarbij mannen en vrouwen zonder cognitieve beperkingen gedurende een periode zijn gevolgd, blijkt dat mensen die bij aanvang van de studie actief waren een kleinere kans hadden om later cognitieve dysfunctie te ontwikkelen dan mensen die bij aanvang inactief waren¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Uit een Nederlandse studie blijkt dat ouderen die minimaal een uur per dag bewogen een twee keer zo kleine kans hadden om drie jaar later cognitieve dysfunctie te ontwikkelen dan mensen die dat niet deden¹⁹⁶. Ook blijkt uit een interventiestudie, uitgevoerd onder mensen van 60 jaar en ouder dat een twee maanden durend bewegingsprogramma (2 x 1 uur per week) in staat was om de geheugenfunctie te verbeteren¹⁹³. Kortom, er zijn aanwijzingen dat lichamelijke activiteit het proces van cognitieve achteruitgang gunstig kan beïnvloeden.

8.6 Depressie

Observationele studies laten zien dat meer lichamelijke activiteit op het werk en in de vrije tijd gepaard gaat met minder depressieve symptomen¹⁹⁷. Er zijn echter weinig goede gecontroleerde interventiestudies uitgevoerd. Uit ongecontroleerde interventiestudies blijkt dat zowel licht, matig als hoog intensieve bewegingsprogramma's depressieve symptomen kunnen verminderen. Ook lijkt het erop dat zowel krachttraining als conditietraining in staat zijn om depressieve symptomen te verminderen. Echter, meer onderzoek is nodig om een relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van depressie vast te kunnen stellen.

8.7 Kwaliteit van leven

Het meeste onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en kwaliteit van leven is uitgevoerd in de vorm van interventiestudies bij specifieke deelpopulaties (met name ouderen en chronisch zieken). Uit deze studies blijkt doorgaans dat bewegingsprogramma's resulteren in verbeterde geestelijk en lichamelijk welbevinden^{198;199}. Ook dwarsdoorsnede onderzoek laat zien dat mensen die actief zijn over het algemeen een betere kwaliteit van leven hebben dan mensen die inactief zijn. Dit geldt voor zowel jongeren als volwassenen²⁷⁰. In een recent uitgevoerde Nederlandse studie is het effect van een (niet opgelegde) verandering in lichamelijke activiteit onderzocht op de verandering in de kwaliteit van leven over een periode van vijf jaar²⁰⁰. In een cohort van ruim 1.800 mannen en vrouwen (26 tot 65 jaar) is gevonden dat bij degenen die in deze vijf-jaarsperiode meer gingen bewegen in de vrije tijd het sociaal functioneren verbeterde. Bij mannen, maar niet bij vrouwen, ging meer bewegen tevens gepaard met een verbetering in vitaliteit en de algemene mentale gezondheid.

Kortom, er zijn steeds meer studies in gezonde populaties die aangeven dat er een relatie bestaat tussen lichamelijke activiteit en kwaliteit van leven. Echter het is niet duidelijk in hoeverre de lichamelijke activiteit de reden is van een betere kwaliteit van leven of het gevolg.

8.8 Risicofactoren

In deze paragraaf wordt ingegaan op de relatie tussen lichamelijke activiteit en enkele risicofactoren voor chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2. Niet alleen direct, maar ook indirect kan een inactieve leefstijl een ongunstige invloed hebben op het ontstaan van deze ziekten.

8.8.1 Obesitas

Het is algemeen geaccepteerd dat de daling in lichamelijke activiteit in de afgelopen decennia bijdraagt aan de obesitas epidemie wereldwijd en ook in Nederland. Overgewicht (BMI ≥ 25) en obesitas (BMI ≥ 30) ontstaan door een disbalans in energiegebruik en energie-innemings. Een kleine positieve energiebalans over een langere periode leidt tot aanzienlijke veranderingen in het lichaamsgewicht. Lichamelijke activiteit is niet alleen van belang in relatie tot de energiebalans, maar het vergroot tevens de spiermassa en verhoogt als gevolg hiervan de ruststofwisseling (het energiegebruik in rust ten behoeve van onderhoud van de lichaamsfuncties). Verder lijkt het erop dat onafhankelijk van gewicht, regelmatige lichamelijke activiteit ook een gunstig effect heeft op de vetverdeling in het lichaam²⁰¹. Dit betekent dat actievere mensen minder kans hebben op vetophoping in de buikholte. Vetophoping in de buik wordt gezien als een risicofactor voor hart- en vaatziekten.

8.8.2 Hoge bloeddruk

Op basis van verschillende observationele studies kan worden geconcludeerd dat er een dosis-effect relatie is tussen regelmatige lichamelijke activiteit en de bloeddruk. Inactieve mensen hebben een ongeveer 30% hoger risico op een verhoogde bloeddruk in vergelijking met mensen die het meest actief zijn. Ook interventiestudies

laten zowel een daling in de systolische (bovendruk) als diastolische bloeddruk (onderdruk) zien na afloop van een bewegingsprogramma van een aantal weken of maanden. Het aantal beweegmomenten in deze programma's varieerde van twee tot vijf keer per week. De daling is gemiddeld ongeveer 6 tot 7 mm Hg. De resultaten van de verschillende studies geven aanwijzingen dat matig intensieve bewegingsprogramma's even goed werken als hoog intensieve bewegingsprogramma's.

8.8.3 HDL-cholesterol

Het zogeheten HDL-cholesterol (High density lipoprotein) helpt aderverkalking tegen te gaan doordat het cholesterol transporteert naar de lever waar het wordt afgebroken. Een hoge HDL-cholesterol concentratie is dus gunstig. Meer dan de helft van de interventiestudies laat een stijging in de HDL-cholesterol concentratie zien na een bewegingsinterventie van enkele maanden tot een jaar. Het lijkt er echter op dat matig intensieve lichamelijke activiteit niet voldoende is om het HDL-cholesterol te verhogen. Er moet dus minimaal op een hoog intensief niveau worden bewogen. Epidemiologische studies laten zien dat getrainde mensen een ongeveer 20 tot 30% hogere HDL-concentratie dan ongetrainde mensen hebben. Dit is na correctie voor gewicht en andere mogelijk versturende factoren.

8.8.4 Bloedstolling en oplossing van stollingen

Om de vaten te beschermen is zowel bloedstolling als het oplossen van bloedstolsels nodig. Bloedstolling treedt op als een vaatwand beschadigd raakt. Net als een wond op de huid, vormt er een korst die het weefsel eronder beschermt. Om er voor te zorgen dat deze korst niet te dik wordt zijn er ook factoren in het bloed die er voor zorgen dat de korst weer langzaam maar zeker wordt afgebroken. Ook zorgen deze factoren ervoor dat stukjes korst die losgekomen zijn, en in de bloedbaan circuleren weer worden opgelost. Het proces wat de bloedstolsels oplost wordt fibrinolyse genoemd. Het samenspel van stolling en fibrinolyse wordt hemostase genoemd. Het effect van regelmatig bewegen op de verschillende stollingsfactoren en fibrinolysefactoren is nog maar beperkt onderzocht. Er zijn een aantal interventiestudies gedaan waarbij sommige studies de acute effecten en andere studies de langdurige effecten van bewegen op de bloedstolling en verdunning hebben bestudeerd. Op basis van de beschikbare kennis kan men concluderen dat lichamelijke activiteit een acuut stimulerend effect heeft op de activering van bloedplaatjes en de fibrinolyse. Mogelijk zou acute inspanning in sommige gevallen kunnen leiden tot een ongebalanceerde activering van het hemostase systeem en dit zou kunnen leiden tot een plotse hartstilstand. Interventiestudies die naar de lange termijn effecten hebben gekeken laten zien dat regelmatig bewegen de fibrinolyse verhoogt (met name bij ouderen)^{202;203}. Het blijkt echter ook dat regelmatig hoog intensief bewegen mogelijk het fibrinogeengehalte in het bloed verhoogt²⁰². Fibrinogeen is een factor die bij de stolling een rol speelt en verhoging van het fibrinogeengehalte zou mogelijk ongunstig kunnen zijn voor het risico op hart- en vaatziekten. Er wordt gesuggereerd dat bewegen invloed heeft op zowel de stollingsneiging van het bloed alswel de fibrinolyse en dat er een nieuwe vorm van evenwicht (hemostase) ontstaat als gevolg van regelmatige lichamelijke activiteit.

8.9 Conclusies

Regelmatige lichamelijke activiteit beschermt tegen het krijgen van een aantal chronische ziekten. De relatie is het duidelijkst aangetoond voor coronaire hartziekten, beroerte, diabetes mellitus type 2 en voor risicofactoren voor deze ziekten.

Minder hard is de bewijslast voor klachten en aandoeningen van het bewegingsapparaat en voor de psychische aandoeningen zoals dementie en depressie. De relatie met kwaliteit van leven lijkt echter ook steeds duidelijker, hoewel de oorzaak en het gevolg hier soms niet goed zijn te onderscheiden.



9 Recente gegevens over lichamelijke activiteit in Nederland

Een antwoord op de vraag hoeveel, hoe vaak en hoe lang men aan lichaamsbeweging moet doen voor een gezonde ontwikkeling van jong tot oud is van groot belang. Niet alleen voor ouders, opvoeders en werkers in de gezondheidszorg maar ook voor iedere volwassene die zelf de verantwoordelijkheid voor zijn gezondheid kan en wil nemen.

Het Ministerie van VWS heeft zich in 2004 duidelijk uitgesproken over de intentie om gezond gedrag tot sociale norm te verheffen in de nota: **Langer Gezond Leven**²⁰⁴.

In dit hoofdstuk wordt beschreven hoeveel mensen in Nederland lichamelijk actief zijn en sporten en hoeveel van hen voldoen aan richtlijnen voor gezond bewegen: de zogeheten Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen (NNGB). De richtlijnen zijn gebaseerd op internationaal geaccepteerde wetenschappelijke inzichten en op resultaten van consensus bijeenkomsten onder experts in Nederland. Afhankelijk van drie leeftijdscategorieën (jeugd tot 18 jaar, volwassenen en ouderen boven de 55 jaar) wordt een "norm" variërend van 30 tot 60 minuten matig intensieve lichaamsbeweging aanbevolen op alle dagen van de week.

Deze richtlijnen zijn voornamelijk gebaseerd op verbetering en handhaving van de lichamelijke fitheid en op risicovermindering van hart- en vaatziekten (zie hoofdstuk 8). In dit hoofdstuk wordt tenslotte ook aandacht besteed aan richtlijnen voor gezond bewegen ter preventie en/of behandeling van kanker en overgewicht en obesitas.

9.1 Lichamelijke activiteit is moeilijk te meten

Voorop gesteld dient te worden dat het vaststellen van het niveau van lichamelijke activiteiten van individuen of populaties niet eenvoudig is. Vele methoden zijn ontwikkeld, weinigen daarvan zijn gevalideerd door het ontbreken van een gouden standaard. Montoye en collega's hebben een overzicht gegeven van alle toegepaste methoden om lichamelijke activiteit en het daarbij behorende energiegebruik te schatten²⁰⁵. Naast observatie-, dagboek- en vragenlijstmethoden zijn instrumenten ontwikkeld, zoals lichamelijke activiteitenmeters (mechanische en elektronische bewegingssensoren, accelerometer's en hartslagfrequentietellers). Observatiemethoden zijn arbeidsintensief, dagboek- en vragenlijstmethoden leveren dikwijls vertekende resultaten op door onder- of overrapportage. De meer objectieve instrumenten, zoals bewegingsmeters en hartfrequentietellers kunnen slechts gedurende een beperkte periode worden gebruikt (enkele dagen of weken) zodat de relatief korte registratie periode niet altijd representatief is voor het doorsnee lichamelijke

activiteitenpatroon. De methode met behulp van dubbel gemerkt water, waarmee van proefpersonen over een aaneengesloten periode van tien tot veertien dagen het totaal energiegebruik kan worden geschat, geldt tegenwoordig als de gouden standaard, maar is helaas erg kostbaar.

9.2 Lichamelijke activiteit en energiegebruik

Lichamelijke activiteit bestaat uit drie dimensies die tezamen bepalen hoeveel energie wordt gebruikt: de duur (totaal aantal minuten per dag), de frequentie (aantal malen per week) en de intensiteit. De laatste dimensie, de intensiteit of zwaarte van de lichamelijke activiteit wordt meestal uitgedrukt in het energiegebruik per tijds-eenheid: wandelen met 5 kilometer per uur kost minder energie dan snelwandelen met 10 kilometer per uur en minder dan 15 kilometer per uur hardlopen. Bij alle vormen van voortbewegen (lopen, fietsen of zwemmen en schaatsen) neemt het energiegebruik toe met de snelheid. De absolute hoeveelheid energie tijdens voortbewegen is niet alleen afhankelijk van het soort lichamelijke activiteit, maar ook van het lichaamsgewicht dat verplaatst moet worden. Bij dezelfde loopsnelheid gebruiken grote en zware personen meer energie dan kleine en lichte personen. Bij de bepaling van de intensiteit van lichaamsbeweging zijn we niet primair geïnteresseerd in absolute waarden van energiegebruik, maar in energiegebruik ten opzichte van het energiegebruik in rust of het energiegebruik tijdens maximale inspanning binnen dezelfde persoon. Het energiegebruik (kilocalorie of kilojoule) wordt daarom meestal uitgedrukt relatief ten opzichte van het energiegebruik tijdens rust. Dit rustmetabolisme (rustig zitten, eten, slapen) is gesteld op 1 MET. Licht bureauwerk vergt ongeveer twee maal het rustmetabolisme, dus 2 MET en fietsen met 12 kilometer per uur ongeveer vijfmaal het rustmetabolisme, dus 5 MET.

Er zijn tabellen beschikbaar voor het inschatten van de intensiteit (in MET) van allerlei vormen van lichaamsbeweging (dagelijkse lichamelijke activiteiten in en om het huis, op het werk, in de vrije tijd en allerlei vormen van sportbeoefening op verschillende niveaus, van recreatie tot topsport)²⁰⁶.

De MET-waarde van eenzelfde lichamelijke activiteit is niet voor iedere persoon gelijk, omdat de efficiëntie waarbij eenzelfde lichamelijke activiteit wordt gedaan niet gelijk is: geoefende hardlopers lopen zuiniger en gebruiken minder zuurstof dan ongeefende lopers bij dezelfde hardloop snelheid. Ook zijn er verschillen tussen mannen en vrouwen en neemt de efficiëntie van lopen en rennen tijdens de jeugd toe. Bovendien betekent een lichamelijke activiteit met een zelfde MET-waarde niet dezelfde fysiologische zwaarte van inspanning voor iedereen. Getrainde wielrenners kunnen een hogere fietssnelheid volhouden dan ongeefende fietsers van dezelfde leeftijd en geslacht, omdat eerst genoemden een hogere maximale MET-waarden kunnen bereiken. Fietsen met een intensiteit van 5 MET bij iemand met een maximale MET-waarde van 10 MET is veel zwaarder (dat wil zeggen op 50% van het maximum), dan 5 MET bij een wielrenner met een maximale MET-waarden van 20 (dat wil zeggen 25% van het maximum).

Niet alleen de trainingstoestand, maar ook aanleg en leeftijd spelen bij het tot stand komen van de maximale MET-waarde een rol. In de richtlijnen wordt gesproken over matig intensieve lichamelijke activiteit bij drie leeftijdsgroepen: jeugd (jonger dan

18 jaar), volwassenen (leeftijd tussen 18 en 55 jaar) en ouderen (55-plussers). Rekening houdend met bovenstaande inspanningsfysiologische verschillen komt een matig intensieve lichamelijke activiteit bij jeugdigen overeen met 5 tot 8 MET, bij volwassenen met 4 tot 6,5 MET en bij ouderen met 3 tot 5 MET.

Op basis van de voorgaande kennis zijn richtlijnen opgesteld over de minimale hoeveelheid lichaamsbeweging die nodig is om de gezondheid van de Nederlandse bevolking te verbeteren of anders te handhaven.

9.3 Totstandkomen van de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen

De consensus over een Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen (NNGB) is als volgt tot stand gekomen. Allereerst zijn deskundigen geraadpleegd afkomstig van de Vrije Universiteit (Amsterdam), Universiteit van Maastricht, Universiteit van Utrecht, Rijks Universiteit Groningen, TNO Preventie en Gezondheid (Leiden) en TNO Arbeid (Hoofddorp), RIVM (Bilthoven), Ministerie van VWS (Den Haag) en NOC*NSF (Arnhem). Zij vormden een werkgroep die op zoek ging naar de belangrijkste wetenschappelijk gefundeerde referenties over de relatie tussen bewegen en gezondheid met betrekking tot jeugd, volwassenen en ouderen. Daarna is een aantal vragen geformuleerd over

1. de geldigheid van internationale aanbevelingen en normen voor intensiteit, frequentie, tijdsduur en type lichamelijke activiteit voor de Nederlandse situatie;
2. de geldigheid van voorbeelden van matig intensieve lichamelijke activiteiten gedifferentieerd naar leeftijdsgroepen.

Op het nationale congres van "Nederland in Beweging" in 1999 vertaalde de werkgroep de antwoorden op deze vragen in een consensus de NNGB voor de drie eerder genoemde leeftijdsgroepen. Deze norm is gepubliceerd in 2000²⁰⁷.

9.3.1 Gezondheid en fitheid

Bij de NNGB wordt de relatie met bewegen niet alleen gelegd ten aanzien van gezondheid maar ook ten aanzien van fitheid. Gezondheid en fitheid zijn twee niet-identieke begrippen, hoewel er ook sprake van overlap is: wie fit is hoeft niet gezond te zijn en omgekeerd: wie gezond is hoeft niet fit te zijn. Goed getrainde sporters hebben een uitstekende aërobe of neuromusculaire fitheid, afhankelijk van de soort training. Bij aërobe fitheid beschikt de sporter over een groot uithoudingsvermogen; bij neuromusculaire fitheid over grote spierkracht, een hoge snelheid, een goede coördinatie en een hoge mate van lenigheid. Diezelfde sporters hoeven echter niet per se ook over een goede gezondheid te beschikken. Gezondheid kan worden afgelezen aan levensduur, aantal en soort doorgemaakte aandoeningen en aan de aanwezigheid van risico indicatoren voor (chronische) ziekten. Sporters blijken ook over het algemeen geen langere levensduur te hebben dan niet-sporters; sporters hebben vaker klachten aan het bewegingsapparaat en vallen vaker ten prooi aan allerlei bacteriële en virale infecties²⁰⁸. Dat laatste heeft te maken met een verminderde werking van het immuunsysteem bij 'extreme mate' van lichamelijke activiteit (zie hoofdstuk 5). Daarnaast zijn niet alleen leefstijl en leefomgeving, maar ook aanlegfactoren van invloed op gezondheid en fitheid²⁰⁸.

9.3.2 **Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen voor jeugdigen (jonger dan 18 jaar)**

De norm voor jeugdigen is gebaseerd op twee wetenschappelijke publicaties van Sallis en collega's en Biddle en collega's^{209;210}. Deze norm is voornamelijk gebaseerd op verbetering en handhaving van de lichamelijke fitheid en op risicovermindering van hart- en vaatziekten.

Jongeren dienen (1) dagelijks een uur matig intensief lichamelijke actief te zijn ter handhaving van hun gezondheid en (2) minimaal twee maal per week lichamelijke activiteiten te verrichten die gericht zijn op het verbeteren van hun lichamelijke fitheid (kracht, lenigheid en coördinatie).

Voorbeelden van matig intensieve lichamelijke activiteiten voor jeugdigen zijn: trap aflopen (5 MET), zwemmen, hardlopen (6 tot 7 MET), trap oplopen, rennen en allerlei spelsporten zoals basketbal, voetbal, hockey (8 MET). Voorbeelden van lichamelijke activiteiten ter verbetering van de lichamelijke fitheid zijn: roeien, wielrennen, lange afstand sporten (uithoudingsvermogen); turnen, vechtsporten en de technische nummers bij atletiek (spierkracht); yoga, turnen, taekwondo (lenigheid) en alle teamsporten en spelen (coördinatie).

9.3.3 **Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen voor volwassenen (18 tot 55 jaar)**

De norm voor volwassenen is gebaseerd op wetenschappelijke publicaties van de American College of Sports Medicine en van Pate en collega's^{211;212}.

Volwassenen dienen op tenminste vijf, bij voorkeur alle dagen van de week een half uur matig intensief lichamenlijk actief te zijn.

Voorbeelden van matig intensieve lichamelijke activiteiten bij volwassenen zijn: stevig wandelen (5 tot 6 kilometer per uur) overeenkomend met 5 MET en fietsen (15 kilometer per uur) overeenkomend met 6,5 MET.

9.3.4 **Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen voor 55-plussers**

De norm voor 55-plussers is gebaseerd op de wetenschappelijke publicatie van de American College of Sports Medicine Position Stand²¹³.

Ouderen dienen op tenminste vijf, bij voorkeur alle dagen van de week matig intensief lichamenlijk actief te zijn. Voor niet-actieven, zonder of met lichamelijke beperkingen, is elke lichamelijke activiteit meegenomen, onafhankelijk van intensiteit, duur, frequentie of type.

Voorbeelden van matig intensieve lichamelijke activiteiten bij ouderen zijn: wandelen met 4 tot 5 kilometer per uur (3,5 MET) en fietsen met 10 kilometer per uur (5 MET).

9.3.5 Algemene adviezen voor alle leeftijden

Voor alle leeftijdsgroepen gelden de volgende aanvullingen:

1. De duur en intensiteit van lichamelijke activiteit zijn inwisselbaar; bijvoorbeeld 30 minuten wandelen, kan ook vervangen worden door 15 minuten hardlopen.
2. Ook kan de duur van de lichamelijke activiteit worden verdeeld over de dag. bijvoorbeeld in plaats van een keer per dag een uur fietsen kan men ook vier maal 15 minuten fietsen.
3. Het is niet aan te bevelen om de duur van de lichamelijke activiteiten te concentreren op minder dagen van de week zoals op twee dagen per week een uur en driekwartier in plaats van zeven dagen een halfuur.
4. De beste manier om aan de richtlijnen voor gezond bewegen te kunnen voldoen is niet uitsluitend te gaan sporten (in clubverband) maar ook de lichamelijke activiteit te integreren in het dagelijkse leven (op de fiets naar school of werk, dagelijks lopend boodschappen doen, de trap nemen in plaats van lift of roltrap).
5. De NNGB heeft betrekking op minimale richtlijnen voor bewegen. De winst in zowel lichamelijke fitheid als gezondheid zal groter zijn naarmate men langer, intensiever en vaker beweegt.

9.4 Hoe lichamelijk actief zijn Nederlanders?

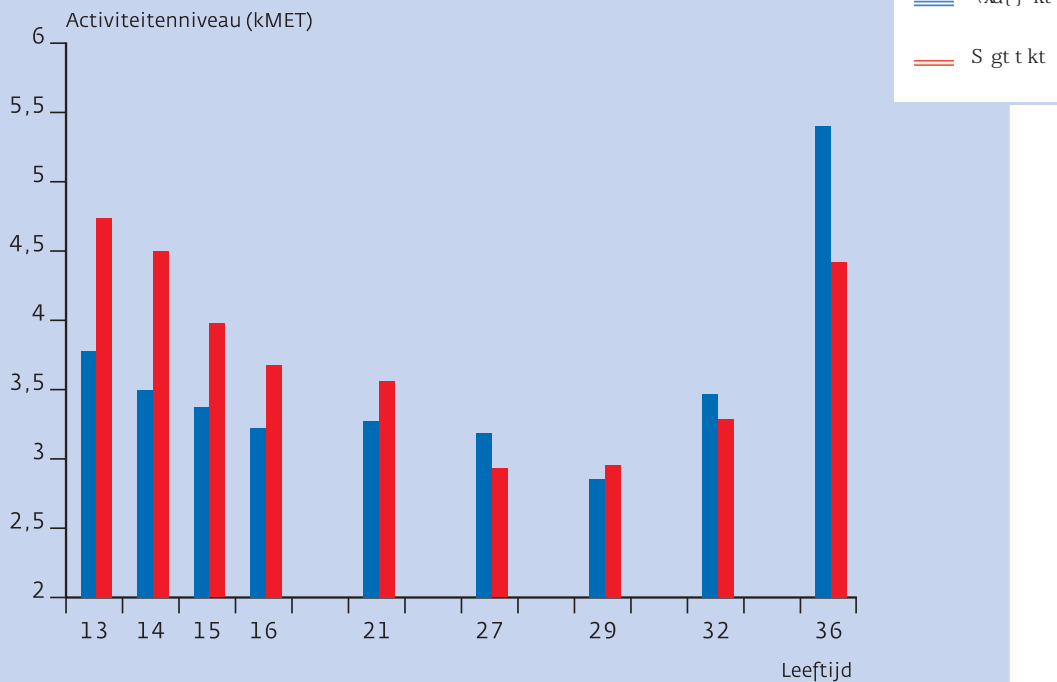
Nederlandse gegevens over de mate van lichamelijke activiteit zijn vooral afkomstig van vragenlijsten. In 1990 en 1991 werden aan de jaarlijkse Gezondheidsenquête van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) vragen toegevoegd over de mate van lichamelijke activiteit in de vrije tijd. Bijna de helft (45%) van de Nederlandse bevolking boven de zestien jaar is te weinig lichamelijk actief, een derde bleek op geen enkele wijze lichamelijk actief te zijn in de vrije tijd en slechts een kwart bleek tenminste drie maal per week gedurende twintig minuten lichamelijk actief²¹⁴.

Bijna de helft (45%) van een steekproef van inwoners in Amsterdam, Doetinchem en Maastricht (leeftijd van 20 tot 64 jaar) is gemiddeld minder dan 30 minuten per dag actief in matig inspannende lichamelijke activiteiten²¹⁵.

Trendrapporten over de situatie ten aanzien van bewegen in Nederland over 1998/1999 en over 2000/2001 laten zien dat 45 tot 50% van de volwassen bevolking te weinig beweegt om zijn gezondheid te behouden^{216,217}. Deze gegevens zijn verkregen via telefonische interviews met ongeveer 10.000 respondenten. Daarvan weten we dat daarbij de hoeveelheid lichaamsbeweging die men zegt te doen wordt overdreven (zogenoemde overrapportage van eigen activiteit).

Longitudinaal onderzoek waarbij de lichamelijke activiteit van jongens en meisjes van hun 13^e tot aan hun 36^{ste} levensjaar werd gemeten (ongeveer 600 personen), laat zien dat de grootste daling (ongeveer 40 tot 70%) plaatsvindt in de tienerperiode tussen dertien en zeventien jaar. In diezelfde leeftijdsperiode zijn jongens ook aanzienlijk actiever dan meisjes (figuur 17). Over de gehele periode van 23 jaar (van 13 tot 36 jaar) en is de daling ongeveer 30% bij mannen en ongeveer 15% bij vrouwen. Vanaf 21 jaar is er geen verschil meer tussen mannen en vrouwen²¹⁸.

Trend van het gemiddelde lichamelijke activiteitsniveau bij jongens en meisjes



Bron: Kemper HCG: Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study, a 23-years follow-up from teenager to adult about lifestyle and health. *Medicine and Sport Science* 2004, vol 47.

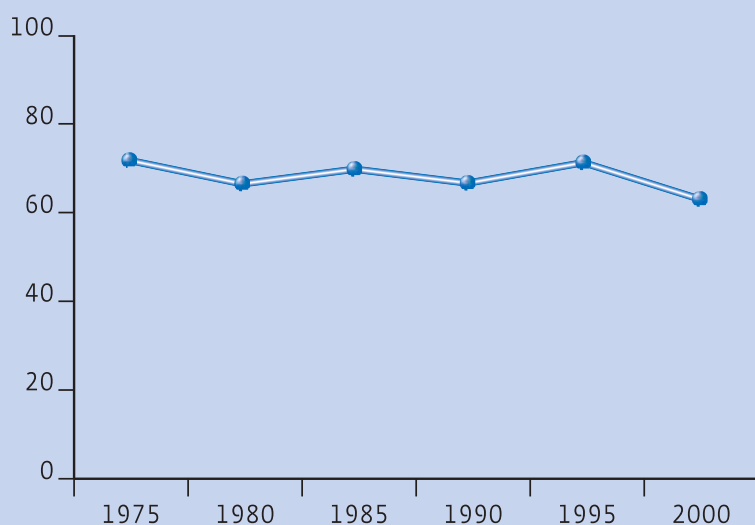
Tussen hun 13^{de} en 36^{ste} levensjaar werd, gedurende 23 jaar, het lichamelijke activiteitsniveau longitudinaal gemeten. De activiteitsgegevens zijn het totaal van lichamelijke activiteit in de vrije tijd, op school en beroepsmatig.

Figuur 17

Het CBS heeft op basis van een recente schriftelijke vragenlijst aan personen van 12 jaar en ouder vastgesteld dat gemiddeld ongeveer 500 minuten per week aan matig intensieve lichamelijke activiteiten wordt gedaan²¹⁹. Daarmee voldoet ongeveer de helft van alle respondenten aan de NNGB.

Wendel-Vos heeft in 2004 een samenvatting gepubliceerd over de CBS-gegevens van 1975 tot 2000²²⁰. Het percentage Nederlanders van twaalf jaar en ouder dat aan de NNGB voldoet is tussen 1975 en 1995 betrekkelijk stabiel (ongeveer 70%). Vanaf 1995 tot 2000 is er echter sprake van een licht dalende trend van 70% naar ongeveer 60% van alle respondenten die aangeven aan de NNGB te voldoen (figuur 18).

Het percentage Nederlanders van 12 jaar en ouder dat voldoet aan de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen



Bron: Wendel-Vos WCW: Public health aspects of physical activity. Wageningen Universiteit, 2004.

Figuur 18

De meest recente gegevens over hoe lichamelijk actief Nederlanders zijn, zijn afkomstig van het Trendrapport Bewegen en Gezondheid 2002/2003¹⁸. Sinds 2000 heeft TNO jaarlijks enquêtes uitgevoerd bij telkens een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking (ongeveer 8.000 personen). In de jaren 2000-2002 voldeed ongeveer 45% aan de NNGB. In 2003 is sprake van een stijging naar 47,6%. Zowel jongvolwassenen (18 tot 34 jaar) als ouderen (65+) en allochtonen voldoen in aanzienlijk mindere mate aan deze norm.

Bij jeugdigen is vrije tijd (buiten spelen en sport) en transport van en naar school de belangrijkste bron voor dagelijkse activiteit. Vanaf de volwassen leeftijd is werk ook een belangrijke bron van dagelijkse lichaamsbeweging, dit ondanks de toenemende automatisering en de daarmee gepaard gaande daling in activiteit. Werknemers in de agrarische en ambacht-, industrie-, transportberoepen halen meer dan de helft van hun lichamelijke activiteit uit hun werk. Werknemers in administratieve functies daarentegen halen slechts 6% van hun lichamelijke activiteit uit hun werk. Beroepen/branches die de meeste of minste lichamelijke activiteit vergen, zijn tevens de beroepen/branches die het meest respectievelijk minst aan de NNGB voldoen¹⁸. Voor bewegingsstimulering is een tweesporenbeleid nodig waarbij gezonde beweging zowel op het werk als in de vrije tijd wordt gestimuleerd¹⁸.

Kort samengevat blijkt tussen de 30 en 55% van de Nederlandse bevolking te weinig lichamelijk actief te zijn. Het percentage is wat lager of hoger afhankelijk van de gebruikte enquêtemethode en van het toegepaste criterium voor actief/inactief. Sinds het jaar 1975, dat er in Nederland lichamelijke activiteit is gemeten, is anno 2005 nauwelijks sprake van een duidelijk stijgende trend in het percentage Nederlanders dat voldoende beweegt. De Nederlandse jeugd laat in de tienerperiode een duidelijke daling zien bij zowel jongens als meisjes.

9.5 **Kritiek op de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen**

Hoewel er in Nederland dus sinds 1999 brede overeenstemming bestaat over de NNGB, betekent dat niet dat er ook een ijzersterk bewijs is dat de drempel of norm voor gezond bewegen bij 30 minuten per dag ligt voor volwassenen en bij 60 minuten voor jeugdigen. Volgens Twisk is daar zelfs geen enkel wetenschappelijk bewijs voor²²¹. Het is inderdaad meer een kwestie van gezond verstand en de norm is, gebaseerd op overeenstemming tussen “experts” op het terrein van bewegingswetenschappen en gezondheidkunde, tot stand gekomen op consensus bijeenkomsten²⁰⁹⁻²¹². Twisk suggereert daarom om niet zo zeer te streven naar een norm of drempel, waarboven een gezondheids- of fitheidseffect zou optreden, maar naar een advies dat de nadruk legt op het toenemen van de dagelijkse hoeveelheid lichaamsbeweging voor ieder individu: voor mensen die nauwelijks matig intensief actief zijn (onder de norm) maar ook voor mensen die reeds boven de norm zitten (in de zin van: hoe meer hoe beter!). Het is echter de vraag in hoeverre dat laatste op gaat.

9.6 **Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen in relatie tot kanker en overgewicht**

Sinds het verschijnen van de NNGB zijn er veel vragen gekomen over in hoeverre deze norm ook zou kunnen gelden voor het verminderen van risico voor andere aandoeningen dan hartvaatziekten, zoals kanker, overgewicht en obesitas en osteoporose^{150,222}.

9.6.1 **Kanker**

In de afgelopen jaren is door KWF Kankerbestrijding de NNGB ook gebruikt in de voorlichting over het belang van lichamelijke activiteit ter preventie van kanker. Hoewel er uit de systematische literatuurstudie (hoofdstuk 2 t/m 4) blijkt dat meer bewegen leidt tot lagere risico's voor borstkanker en mogelijk ook darmkanker en baarmoederkanker, staat niet vast dat een half uur per dag matig intensief bewegen de norm moet zijn. Het epidemiologisch onderzoek kan daarover geen uitsluitel geven omdat de mate van lichamelijke activiteit te globaal is nagevraagd in de diverse onderzoeken: soms alleen de beroepsmatige lichamelijke activiteit, of alleen de vrije tijd, en soms alleen sportbeoefening. Een ander probleem is dat de onderzoeken verschillende designs hebben toegepast en dat de periode waarover lichaamsbeweging werd nagevraagd sterk verschilde. Dus, lichamelijk actieve personen

hebben een lager risico op sommige vormen van kanker, maar de relatie met duur, frequentie en intensiteit is nog onduidelijk.

9.6.2 **Overgewicht en obesitas**

Omdat obesitas ook verband houdt met het risico op kanker, wordt het effect van bewegen op obesitas ook kort besproken. Bij overgewicht en obesitas speelt het handhaven van de energiebalans een centrale rol (dat wil zeggen de verhouding tussen de energie-inname en het energiegebruik: wanneer de energie-inname over langere tijd het energiegebruik overtreft, ontstaat een positieve energiebalans waardoor energie wordt opgeslagen in de vorm van vet.

Daarbij moet gerealiseerd worden dat mensen met overgewicht niet alleen gestimuleerd moeten worden om meer te bewegen, maar hun positieve energiebalans ook dienen te beïnvloeden door een lagere energie-inname²²³. Het aantal kilojoules is via de voeding veel sneller ingenomen dan middels lichamelijke activiteit gebruikt (bijvoorbeeld één candybar is equivalent aan een half uur fietsen). Om het lichaamsgewicht te handhaven of gewicht te verliezen dienen mensen met een positieve energiebalans een hoger energiegebruik te bewerkstelligen; vooral door middel van zwemmen en fietsen en niet door middel van gewichtsdragende lichamelijke activiteiten (zoals wandelen, lopen en traplopen). Verder is niet zo zeer de intensiteit van belang, maar meer het totale energiegebruik²⁰⁸. Immers, of men nu 25 kilometer fietst met een lage snelheid of met een hoge snelheid, het totale energiegebruik is gelijk (alleen de tijd die deze afstand in beslag neemt is verschillend!)¹⁵⁰.

Voor overgewicht en obesitas is een dagelijkse portie lichaamsbeweging van een half uur matig intensieve lichamelijke activiteit te weinig om mensen met overgewicht (BMI ≥ 25) en met ernstig overgewicht (BMI ≥ 30) te behandelen. Suggesties gaan meer in de richting van 60 tot 90 minuten per dag²²⁴.



10 De toekomst van onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker

Zoals beschreven in de hoofdstukken 2, 3 en 4 is er op basis van de observationele epidemiologische studies tot nu toe, duidelijke bewijslast voor een verband tussen lichamelijke activiteit en verlaging van het risico op borstkanker, en zijn er aanwijzingen voor zo'n verband met darmkanker en baarmoederkanker. Een aantal specifieke vragen blijft echter vooralsnog onbeantwoord.

Zo is het bijvoorbeeld nog onduidelijk in welke levensfasen lichamelijke activiteit het belangrijkste is, en welke duur, frequentie en intensiteit van lichamelijke activiteit het grootste beschermende effect heeft. Tevens is nog niet duidelijk welke mechanismen aan de beschermende werking van lichamelijke activiteit ten grondslag liggen. Verschillende omgevingsfactoren en mechanismen kunnen samenhangen, elkaars werking versterken of juist verstoren (zie figuur 15, hoofdstuk 5).

10.1 Observationeel onderzoek

De resultaten van observationele epidemiologische studies hebben de samenhang tussen lichaamsbeweging, overige risicofactoren en mogelijke mechanismen in relatie tot het risico op kanker nog onvoldoende opgehelderd. Aan dit type studies, waarin de gebruikelijke leefstijl van de onderzoeksdeelnemers wordt onderzocht met bijvoorbeeld vragenlijsten, kleven namelijk een aantal belangrijke methodologische nadelen met betrekking tot de kwaliteit van de verzamelde gegevens. Tevens kan de samenhang tussen verschillende risicofactoren de resultaten van het onderzoek verstoren. Een voorbeeld van samenhang tussen risicofactoren betreft het verband tussen lichaamsgewicht en lichamelijke activiteit. Overgewicht hangt samen met een gebrek aan lichamelijke activiteit en ook met het risico op verschillende vormen van kanker. Zo zou een deel van de samenhang tussen lichamelijke activiteit en kanker kunnen worden verklaard door de samenhang met overgewicht, omdat mensen die te zwaar zijn ook vaak lichamelijk inactief zijn. In de meeste epidemiologische studies is hier echter voldoende rekening mee gehouden. Waarschijnlijk komt een aanzienlijk deel van het effect van lichamelijke activiteit tot stand door metabole veranderingen, met name in de bloedspiegels van geslachtshormonen, insuline en groeifactoren, onafhankelijk van lichaamsgewicht (zie hoofdstuk 5).

Ondanks de nadelen van observationeel epidemiologisch onderzoek, kan dit type onderzoek zeker nog een belangrijke bijdrage leveren aan het oplossen van de vragen rondom lichamelijke activiteit en kankerrisico. De relatie tussen lichamelijke activiteit en andere vormen dan borstkanker, zoals darm-, baarmoeder-, eierstok- en prostaatkanker, kan verder opgehelderd worden door middel van observationele

epidemiologische studies. Vereiste is echter wel dat deze observationele studies (1) methoden gebruiken die geschikt zijn om alle aspecten van lichamelijke activiteit goed te meten (dat wil zeggen duur, frequentie, intensiteit, periode van leven, zowel tijdens arbeid, huishouden, en vrije tijd), (2) alle mogelijkheden benutten om te controleren voor overige factoren die de samenhang tussen lichamelijke activiteit en kankerrisico kunnen verstoren doordat ze met beide samenhangen, en (3) in hun opzet rekening houden met de huidige kennis over de mogelijke onderliggende mechanismen.

10.2 Interventie onderzoek

Om de samenhang tussen lichamelijke activiteit en een verlaging van het risico op borst- en darmkanker te bewijzen, het onderliggende mechanisme op te helderen en te kunnen komen tot meer concrete adviezen voor kankerpreventie door middel van lichaamsbeweging, is onderzoek van een meer experimentele aard wenselijk c.q. noodzakelijk. Dit zelfde geldt voor het effect van lichaamsbeweging bij mensen met kanker. In interventieonderzoek wordt de deelnemers voor bepaalde tijd een blootstelling opgelegd (bijvoorbeeld wekelijkse sportles), waarna het effect hiervan bestudeerd kan worden. In de ideale opzet heeft dit onderzoek verder de volgende kenmerken:

1. Een 'niet-blootgestelde' controlegroep.
2. Indeling van deelnemers in de wel/niet 'blootgestelde' groepen op basis van toeval (randomisatie).
3. Deelnemers en onderzoekers zijn onwetend over de individuele indeling in de groepen (blinding). Interventieonderzoek heeft over het algemeen sterke bewijskracht met betrekking tot het oorzakelijk verband tussen een blootstelling en een ziekte/verschijnsel, echter het betreft hier zeer kostbaar onderzoek dat alleen uitgevoerd dient te worden indien er voldoende aanwijzingen uit observationeel onderzoek zijn die wijzen op een oorzakelijk verband.

Interventiestudies zijn nu dus de aangewezen onderzoeksvorm voor onderzoek naar de invloed van lichaamsbeweging op borstkanker en darmkanker. Om de efficiëntie en haalbaarheid van dit type onderzoek te vergroten, kan gebruik gemaakt worden van intermediaire c.q. 'vroeg' eindpunten (hierop zal in de volgende paragraaf in meer detail worden ingegaan). Door interventieonderzoek uit te voeren bij individuen met een verhoogd risico op het krijgen van borst- of darmkanker kan ook de grootte van de onderzoeksgroep en de duur van het onderzoek beperkt worden. Individuen met een verhoogd risico zijn bijvoorbeeld mensen behorend tot een familie waarin de ziekte veel voorkomt. In deze "hoog risico individuen" zullen de onderzochte eindpunten immers sneller optreden.

Observationele studies hebben nog geen uitsluitsel gegeven over de vorm van lichamelijke activiteit die het meest effectief is voor kankerpreventie. Daarom dienen verschillende bewegingsinterventies onderzocht te worden, die variëren in intensiteit, duur en frequentie, en leeftijd waarop ze worden aangeboden.

Gerandomiseerde en gecontroleerde studies die de effecten van deze specifieke bewegingsinterventies onderzoeken, zullen meer duidelijkheid verschaffen over de mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen lichamelijke activiteit

en het ontstaan van kanker. Zo kunnen ze bijvoorbeeld aantonen welk aspect van bewegen (intensiteit, duur, frequentie) de cruciale factor is om darm- en/of borstkanker risico te verminderen, en welke manieren geschikt zijn om bewegingsinterventies te bewerkstelligen. Dergelijke studies zullen herhaald moeten worden in verschillende populaties, bijvoorbeeld met een verhoogd risico op kanker, apart voor mannen en vrouwen en in verschillende leeftijdsgroepen, premenopauzale en postmenopauzale vrouwen, verschillende etniciteiten enzovoorts.

Net zoals voor het ontstaan van kanker, is er ook een groeiend aantal publicaties dat wijst op gunstige effecten van lichaamsbeweging voor mensen die reeds kankerpatiënt zijn (zie hoofdstuk 7)⁶⁷. De meest eenduidige bevinding van deze studies, die zowel observationeel als experimenteel van aard waren, is de relatie tussen lichaamsbeweging en kwaliteit van leven, waaronder moeheid en lichamelijk functioneren. Meer klinische interventiestudies van hoge kwaliteit zijn echter nodig voordat definitieve uitspraken gedaan kunnen worden over de rol van lichamelijke activiteit in het verbeteren van de kwaliteit van leven tijdens en na de behandeling van kanker. Onduidelijkheid bestaat ook nog over het meest geschikte moment in de behandeling, type beweging, en intensiteit, duur, en frequentie, en over het effect van lichaamsbeweging op het optreden van kanker recidieven en op overleving.

10.3 Intermediaire eindpunten

Het moge duidelijk zijn dat interventieonderzoek met als eindpunt het al dan niet optreden van kanker nauwelijks haalbaar is: het ontstaan van kanker duurt vele jaren, waardoor zeer langdurige experimenten met vele duizenden deelnemers noodzakelijk zouden zijn. Het onderzoek naar intermediaire eindpunten (ook wel surrogaat eindpunten genoemd) is daarom in volle gang. Een intermediair eindpunt is meetbaar in lichaamsvloeistoffen of weefsels en treedt op voorafgaand aan het optreden van kanker. Interventieonderzoek met intermediaire eindpunten heeft een aantal grote voordelen. Het vergroot de haalbaarheid omdat de tijdsperiode tussen de interventie en het optreden van het eindpunt naar verwachting korter is. Daarnaast biedt het de mogelijkheid om meer helderheid te verkrijgen over de onderliggende mechanismen van de relatie tussen lichamelijke activiteit en kankerpreventie. Tevens kan de relatie tussen verschillende intermediaire eindpunten onderling bestudeerd worden, waardoor een completer beeld verkregen kan worden van de complexe samenhang tussen de verschillende mechanismen. Een belangrijke beperking van intermediaire eindpunten is dat de relatie met kanker vaak niet zo eenduidig is als wenselijk zou zijn. Het onderzoek naar geschikte intermediaire eindpunten verdient dus nog veel aandacht.

De twee belangrijkste vormen van kanker die nu de inzet van interventieonderzoek verdienen zijn borstkanker en darmkanker. Beide vormen van kanker worden over het algemeen vooraf gegaan door niet-maligne afwijkingen: atypische borstafwijkingen bij borstkanker en adenomateuze poliepen bij darmkanker. Voor andere vormen van kanker zijn er ook vergelijkbare afwijkingen, bijvoorbeeld in de prostaat en baarmoederhals. De adenomateuze poliepen zijn het meest uitgebreid onderzocht, en blijken een zeer bruikbaar intermediair eindpunt. Naast deze vroege

ziektestadia, zijn er tal van biomerkers die gerelateerd blijken te zijn aan het risico op kanker. Veranderingen op weefselniveau, zoals verhoogde dichtheid van het borstweefsel en toename in proliferatie van bijvoorbeeld darmweefsel, spelen mogelijk een rol in het oorzakelijke verband tussen een gebrek aan lichaamsbeweging en het ontstaan van tumoren. Nog iets verder weg van de tumor, maar belangrijk voor inzicht in mechanismen, staan de biomerkers die gemeten kunnen worden in bloed. Voorbeelden hiervan zijn geslachtshormonen (borst- en prostaatkanker), Prostaat Specifiek Antigen (prostaatkanker) en IGF (borst-, darm- en prostaatkanker). Ook de rol van het afweersysteem en het ontstaan van kankerverwekkende stoffen in het lichaam kan in meer detail onderzocht worden door het gebruik van biomerkers in interventiestudies.

10.4 De toekomst van onderzoek naar lichaamsbeweging en kanker

Het belang van interventieonderzoek op het gebied van lichamelijke activiteit en kankerpreventie wordt al enkele jaren erkend door een beperkte groep van internationale wetenschappers. In de Verenigde Staten is eind jaren negentig een start gemaakt met het opzetten van gerandomiseerde, gecontroleerde bewegingsinterventiestudies in twee onderzoeksgroepen, te weten: a) postmenopauzale vrouwen met overgewicht, en b) vrouwen met adenomateuze poliepen in de dikke darm²²⁵. Beide studies omvatten een één jaar durende bewegingsinterventie van matige intensiteit, die bestaat uit vijf à zes sessies per week gericht op uithoudingsvermogen (30 tot 45 minuten per keer) en twee à drie krachttrainingssessies per week (20 tot 30 minuten per keer). De eerste drie maanden worden de sessies intensief begeleid, de negen maanden daarna dienen zelfstandig vanuit de thuissituatie ingevuld te worden. De controlegroep in deze studies doet mee aan wekelijkse lenigheidsoefeningen. De belangrijkste intermediaire eindpunten in deze studies zijn respectievelijk de geslachtshormoonspiegels in het bloed en de proliferatie van het darmweefsel. Daarnaast bieden de studies de mogelijkheid om andere eindpunten te bestuderen, zoals groeifactoren, dichtheid van het borstweefsel en immuunfunctie. Ook in Nederland zijn reeds initiatieven genomen voor soortgelijk bewegingsinterventieonderzoek in relatie tot borstkanker in postmenopauzale vrouwen (Universiteit Utrecht, Schuit & Peeters, projectnummer KWF Kankerbestrijding UU2003-2793). De vrouwen in dit onderzoek worden gerandomiseerd, waarbij de interventiegroep een jaar lang een bewegingsprogramma volgt. Het belangrijkste eindpunt in deze studie is de concentratie oestrogenen in het bloed.

Een belangrijk probleem van onderzoek naar het effect van lichaamsbewegingsinterventies is dat het vrijwel onmogelijk is om de onderzoeksgroep in onwetendheid te houden ('blinding') over de individuele indeling in de interventiegroepen. Deelnemers weten of ze in de interventiegroep (dat wil zeggen het bewegingsprogramma) zitten of in de controlegroep, een placebo is praktisch niet mogelijk. Er is dan risico op het optreden van zogeheten contaminatie (letterlijk: besmetting). Men spreekt van contaminatie indien de controlegroep uit eigen beweging in meer of mindere mate de interventieblootstelling overneemt, waardoor het beoogde contrast in blootstelling sterk verminderd wordt en dus geen effect waargenomen

kan worden. Dit fenomeen kan moeilijk voorkomen worden in niet-geblindeerde studies. Door in alle onderzoeksgroepen de blootstelling goed te monitoren gedurende de gehele onderzoeksperiode kan wel informatie verkregen worden over het uiteindelijk behaalde contrast in blootstelling.

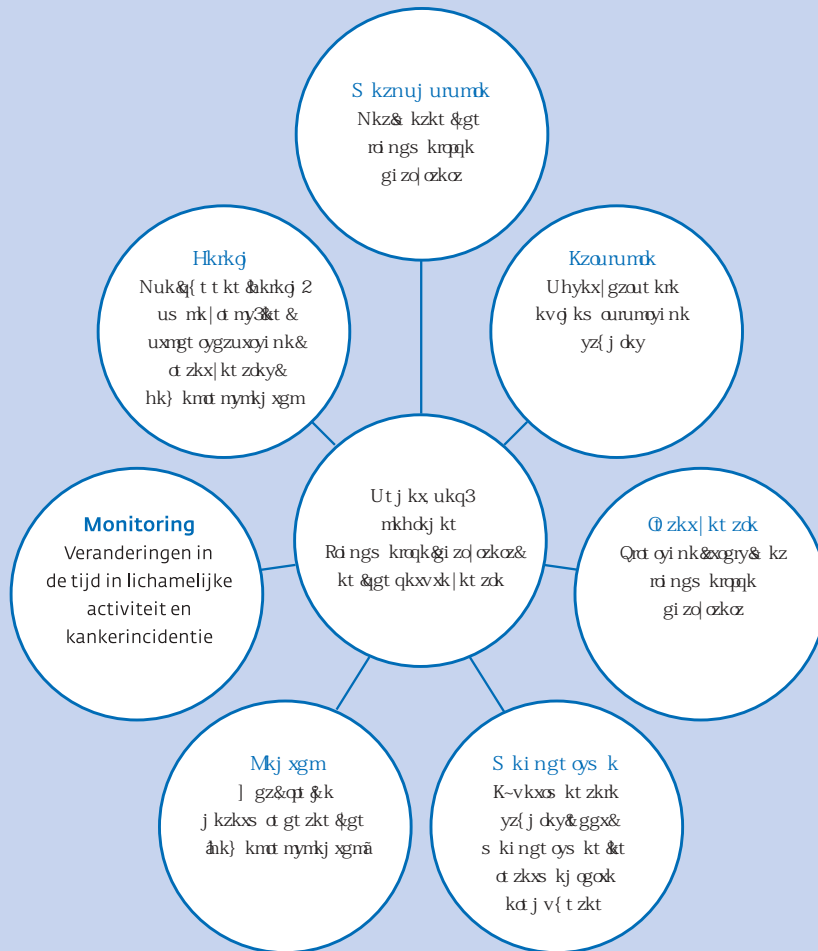
Naast de studies die gericht zijn op kankerpreventie en die uitgevoerd worden in hoog-risicogroepen, kunnen ook interventiestudies naar het effect van lichamelijke activiteit op andere aandoeningen bijdragen aan het verhelderen van werkingsmechanismen die bij kanker een rol spelen. Te denken valt aan studies naar reproductieve functie, botdichtheid en glucose intolerantie/insuline resistentie.

Toekomstig onderzoek zou zich op een aantal specifieke velden, waaronder interventiestudies, moeten toelagen. Deze zijn samengevat in figuur 19 en omvatten:

1. Interventiestudies bij groepen met een meer dan gemiddeld risico, met verschillende intermediaire eindpunten gericht op darm- en borstkanker, en interventiestudies bij mensen die al kanker hebben gehad, met kanker recidieven en overleving als eindpunten.
2. Experimenteel onderzoek gericht op het verhelderen van biologische mechanismen, inclusief het identificeren van (nieuwe) intermediaire eindpunten.
3. Het verbeteren van gestandaardiseerde methoden voor het meten van lichamelijke activiteit in verschillende populaties en in verschillende levensfasen.
4. Observationale epidemiologische studies, die met gebruik van betere methoden meer duidelijkheid kunnen verschaffen over de samenhang tussen lichamelijke activiteit en het risico op kanker (met name darm-, baarmoeder- en prostaatcancer).
5. Studies naar de determinanten van 'bewegingsgedrag'.
6. Onderzoek naar hoe beleid, omgevingsinterventies en organisatorische interventies het lichamelijke activiteitenpatroon van mensen kunnen beïnvloeden.

Ondanks de noodzaak van aanvullend onderzoek kunnen ook op basis van de huidige kennis over de effecten van lichamelijke activiteit al adviezen gegeven worden over het verhogen van lichamelijke activiteit in de algemene populatie, en dus ook aan hoog-risicogroepen en kankerpatiënten. Immers, het verhogen van de lichamelijke activiteit heeft vele 'bewezen' gunstige gezondheidseffecten. Hoewel al duidelijk is dat lichaamsbeweging gepaard gaat met een verlaagd risico op borstkanker, en mogelijk ook darmkanker en baarmoederkanker, zijn de adviezen nu nog vrij algemeen van aard. Verder onderzoek zal in de toekomst meer aanknopingspunten kunnen bieden voor het specifiek maken van deze adviezen. Met name de gewenste duur en intensiteit van de lichamelijke activiteit moeten vastgesteld worden, maar zeker ook de groepen voor wie en de levensfasen waarin deze adviezen gelden zouden nader omschreven moeten worden. Naast interventies gericht op rookgedrag, voedingsgewoonten, alcoholconsumptie, overgewicht en overmatige blootstelling aan UV-straling biedt lichamelijke activiteit belangrijke mogelijkheden voor de primaire preventie van kanker in de Westerse wereld.

Aanbevelingen voor onderzoek naar lichamelijke activiteit en kankerpreventie



Bron: Afgeleid van Friedenreich CM: Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:287-301 (Table 3)

Toekomstig onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op kanker zou zich moeten richten op een aantal specifieke velden zoals weergegeven in de figuur.

Figuur 19



11 Discussie en conclusies

Bij de meeste mensen is wel bekend dat lichaamsbeweging gezond is voor lijf en leden. De laatste jaren is door diverse voorlichtingsinstanties ook steeds meer gewezen op het belang van lichaamsbeweging ter preventie van hart- en vaatziekten. Dat regelmatige lichamelijke activiteit ook verband houdt met een lager risico op verschillende vormen van kanker is voor velen nieuw.

11.1 Discussie

In dit rapport is een overzicht gegeven van de wetenschappelijke kennis over de relatie tussen lichaamsbeweging en het risico op kanker. Epidemiologisch onderzoek laat voldoende overtuigend bewijs zien voor een verlaagd risico op borstkanker bij vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn. Daarnaast wijst het onderzoek ook in de richting van een lager risico op darm- en baarmoederkanker bij mensen met regelmatige lichaamsbeweging. Dit verband tussen lichaamsbeweging en een lager risico op een aantal vormen van kanker lijkt onafhankelijk van lichaamsgewicht en/of veranderingen daarin. Epidemiologisch onderzoek kan echter alleen een verband aantonen, maar niet de oorzakelijkheid van zo'n verband bewijzen. Daarvoor is experimenteel onderzoek nodig.

Hoewel het experimenteel onderzoek bij dieren in zijn algemeenheid ook wijst in de richting van een beschermend effect van lichaamsbeweging op het risico op kanker, wordt de opheldering van het werkingsmechanisme bemoeilijkt doordat de gebruikte diermodellen slechts in beperkte mate vergelijkbaar zijn met de situatie bij de mens. Experimenteel onderzoek bij de mens is dus noodzakelijk om het biologische werkingsmechanisme op te helderen én de oorzakelijkheid van het verband te bevestigen. Dit kan bijvoorbeeld door gebruik te maken van intermediaire eindpunten, specifiek gekozen bij de verschillende mogelijke werkingsmechanismen.

De voorlichtingsboodschap aan het algemene publiek, 'Meer lichaamsbeweging ter bevordering van de gezondheid', wordt tot nu toe met name gedreven door de beschermende effecten op hart- en vaatziekten. Deze boodschap wordt dus ondersteund door een belangrijke risicoverlaging van ongeveer 20 tot 40% voor borstkanker als vrouwen die regelmatig lichamelijk actief zijn vergeleken worden met vrouwen die weinig actief zijn. Er zijn ook aanwijzingen dat lichamelijke activiteit het risico op darm- en baarmoederkanker verlaagt, de bewijslast hiervoor is echter minder sterk.

11.1.1 Observatieel onderzoek

De conclusies in dit rapport zijn in belangrijke mate gebaseerd op de resultaten van epidemiologisch onderzoek. De epidemiologie is echter een niet-experimentele wetenschap: de resultaten worden in belangrijke mate bepaald door hoe onderzoeksdeelnemers zelf over hun leefgewoonten rapporteren. Bovendien worden

alleen gegevens verstrekt door personen die bereid zijn om aan het onderzoek mee te werken. Dit type observationeel onderzoek brengt dan ook vaak een aantal methodologische problemen met zich mee. Dit geldt in het bijzonder voor onderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit, maar bijvoorbeeld ook voeding, en het risico op kanker. Bij het bestuderen van de invloed van deze leefgewoonten op diverse vormen van kanker hebben we namelijk vrijwel altijd te maken met zwakke verbanden. Het aantonen van zwakke verbanden (dat wil zeggen een verschil in risico van minder dan een factor twee tussen de groepen met de hoogste en de laagste blootstelling) stelt extra hoge eisen aan de opzet en uitvoering van het epidemiologisch onderzoek. Op het belang van zwakke verbanden wordt later in deze paragraaf teruggekomen. De methodologische problemen van observationeel epidemiologisch onderzoek zijn als volgt samen te vatten:

1. De klassieke epidemiologische methode, waarin alleen vragenlijsten worden gebruikt, kan bij het aantonen van zwakke verbanden tekort schieten wegens te grote onnauwkeurigheid. Zo kan het gebeuren dat, door gebruik te maken van maar één beknopte vragenlijst, het verschil tussen bijvoorbeeld mensen die lichamenlijk actief zijn en mensen die heel weinig lichaamsbeweging hebben onvoldoende naar voren komt, waardoor werkelijke verbanden niet worden gevonden.
2. Bij (retrospectief) patiënt-controleonderzoek kunnen verschillende vormen van vertekening optreden, met name doordat de patiënten in de onderzoekspopulatie anders geselecteerd kunnen zijn dan de gezonde controlepopulatie, en dus andere kenmerken kunnen hebben. Zo komt het vaak voor dat de patiënten vrijwel allemaal aan het onderzoek mee willen doen, terwijl bij de gezonde controles de deelname veel geringer is en vooral controles met 'gezond gedrag' bereid blijken aan het onderzoek deel te nemen. Gevolg van deze vertekening door selectie in de onderzoeksgroep kan zijn dat de onderzoeksresultaten aangeven dat gezond gedrag beschermt tegen kanker, terwijl dat in werkelijkheid niet zo is.
3. Een andere vorm van vertekening treedt op als patiënten zich hun leefgewoonten, bijvoorbeeld met betrekking tot lichaamsbeweging, beter herinneren dan de controles. Ook die vorm van vertekening kan leiden tot een schijnbaar sterker verband.
4. Daarnaast kan in zowel patiënt-controleonderzoek als in prospectieve cohortstudies het verband tussen een bepaalde risicofactor en een bepaalde ziekte verstoord zijn door een andere risicofactor voor de ziekte. Dit kan alleen gebeuren als beide risicofactoren met elkaar samenhangen. Het gevolg kan zijn dat de ziekte aan de verkeerde risicofactor wordt toegeschreven. Een voorbeeld hiervan is de combinatie van gebrek aan lichamelijke activiteit en het hebben van overgewicht. In de juiste statistische analyse van de onderzoeksgegevens kan het effect van lichamelijke activiteit onderscheiden worden van het versturende effect van lichaamsgewicht.

11.1.2 Methodologische aspecten

In de systematische literatuurstudies zoals deze beschreven zijn in hoofdstuk 2 en 3 van dit rapport is rekening gehouden met de methodologische kwaliteit van de studies, waarbij onder andere de studieopzet, mogelijke vertekening door selectie en versturende factoren betrokken zijn. Hieruit bleek bij de studies over darmkanker dat de resultaten van patiënt-controleonderzoek en cohortonderzoek een verschillend beeld gaven. Verschillende vormen van vertekening, zoals hierboven beschreven, kunnen bij beide onderzoeksvormen een rol hebben gespeeld. Het verband tussen

lichaamsbeweging en een lager risico op darmkanker dat gevonden is in patiënt-controleonderzoek van goede kwaliteit, is tot nu toe niet in cohortonderzoek aangetoond. Daarom moet dit ter opheldering nader onderzocht worden in goed opgezet cohortonderzoek. Overigens bleek dat verschillen in resultaten met betrekking tot borstkanker tussen de verschillende onderzoeken niet te verklaren waren door de kwaliteit van deze onderzoeken. Het lijkt aannemelijk dat deze verschillen vooral te verklaren zijn doordat in sommige populaties te weinig variatie in lichamelijke activiteit bestaat, doordat lichamelijke activiteit in verschillende perioden in het leven onderzocht is, of doordat de onderzoekspopulaties verschillen in achtergrond-risico.

In samenhang hiermee, is het vooralsnog niet bekend of de risicoverlaging bij lichaamsbeweging hetzelfde is voor mensen met een hoog risico op kanker (bijvoorbeeld door het vóórkomen van kanker in de familie) als voor mensen met een laag of gemiddeld achtergrondrisico. Tevens zou het effect van lichaamsbeweging anders kunnen zijn in verschillende levensfasen. Uit het onderzoek naar borstkanker kwam naar voren dat van lichaamsbeweging op volwassen leeftijd ook gunstige effecten zijn te verwachten, ongeacht de mate van lichamelijke activiteit voor het twintigste levensjaar. Voor verschillende vormen van kanker moet dit beter onderzocht worden. Op basis van de huidige kennis is het nog niet mogelijk om vast te stellen welk type lichamelijke activiteit, voor wat betreft de frequentie, duur en intensiteit, het meeste effect heeft. Het maakt voor het beschermende effect op kanker niet uit of iemand lichamelijk actief is in de vrije tijd óf tijdens het werk. Het belangrijkste is de totale lichamelijke activiteit. Echter, het onderzoek dat tot nu toe is uitgevoerd maakt vaak onderscheid tussen activiteit in het kader van beroep en vrije tijd om lichamelijke activiteit meetbaar te maken.

Bovengenoemde aspecten zijn allen van groot belang om de adviezen over lichaamsbeweging in relatie tot kanker verder te onderbouwen en specifiekere te maken.

11.1.3 **Zwakke verbanden**

Zoals hiervoor genoemd hebben we bij het bestuderen van de invloed van deze leefgewoonten op diverse vormen van kanker vrijwel altijd te maken met zwakke verbanden.

Het is een misvatting dat zwakke verbanden niet relevant zouden zijn. Ook al is een verband zwak, toch kan dit in absolute termen tot veel extra ziektegevallen leiden als de betreffende blootstelling vaak optreedt of als de ziekte vaak voorkomt²²⁶.

Een zwak verband kan in het geval van lichamelijke activiteit en het risico op kanker dus aanzienlijke implicaties hebben voor de volksgezondheid, omdat zowel kanker als gebrek aan lichaamsbeweging in Nederland steeds vaker voorkomen. Aan een zwak verband moet meer waarde worden gehecht indien het verband in meerdere studies wordt gevonden, met name als verreweg de meeste van de beschikbare studies het verband ondersteunen. Voor borstkanker is dat duidelijk het geval. Voor darmkanker beperkt dit zich vooralsnog tot de patiënt-controleonderzoeken, terwijl voor baarmoederkanker het totale aantal studies nog beperkt is. Verdere ondersteuning voor de oorzakelijkheid van een zwak verband wordt gegeven als er aanwijzingen zijn voor een dosis-effect relatie (dat wil zeggen als meer lichamelijke activiteit over een langere periode leidt tot lagere kans op de ziekte). Uit de patiënt-controleonderzoeken naar borstkanker komt naar voren dat elk extra uur lichaamsbeweging per week, als dat over een langere periode wordt volgehouden, het risico op het krijgen

van borstkanker met 3 tot 8% zou kunnen verlagen. In de helft van de cohortstudies die een verlaagd risico op borstkanker vonden, zijn ook aanwijzingen gevonden voor een dosis-effect relatie. Voor darm- en baarmoederkanker bestaan nog onvoldoende aanwijzingen voor een dosis-effect relatie.

Naast deze aanwijzingen uit het epidemiologisch onderzoek zelf, dient aan een zwak verband ook meer waarde gehecht te worden indien het gevonden verband past in de bestaande inzichten over de biologische werkingsmechanismen. Voor geen van de vormen van kanker is tot nu toe door middel van dierexperimenteel onderzoek overtuigend aangetoond wat het werkingsmechanisme is van lichaamsbeweging in relatie tot het risico op kanker. Het kan betwijfeld worden of dit in de toekomst wel zal gebeuren. Immers, de opheldering van het werkingsmechanisme wordt bemoeilijkt doordat de diermodellen die in experimenteel onderzoek worden gebruikt, maar in beperkte mate vergelijkbaar zijn met de situatie bij de mens. Bovendien verschillen de modellen onderling vaak sterk waardoor de resultaten niet eenduidig zijn. Wat uit het beperkte aantal dierexperimentele studies wel naar voren lijkt te komen is dat lichamelijke activiteit het ontstaan van tumoren zou kunnen remmen door het tegengaan van proliferatie en het stimuleren van apoptose. Een aantal bekende metabole effecten van lichamelijke activiteit bij de mens zijn verlaging van geslachtshormoon- en insulinespiegels. In experimenteel onderzoek is aangetoond dat geslachtshormonen en insuline de celproliferatie juist stimuleren en apoptose remmen. De effecten van lichaamsbeweging op deze metabole functies zouden dus de verlaging van het kankerrisico kunnen verklaren. De bewijzen voor deze werkingsmechanismen zijn echter slechts indirect van aard. Grote, langdurige experimenten bij mensen met een verhoogd risico op kanker kunnen uiteindelijk het definitieve antwoord geven over het effect van lichaamsbeweging op het risico op verschillende vormen van kanker én het biologische werkingsmechanisme dat hieraan ten grondslag ligt. Ondertussen zijn belangrijke resultaten te verwachten van experimenteel onderzoek naar lichaamsbeweging bij mensen, dat gebruik maakt van intermediaire eindpunten.

11.2 Conclusies

De werkgroep en twee speciaal daarvoor aangestelde onderzoekers hebben uitgebreid literatuuronderzoek uitgevoerd. **Het epidemiologisch onderzoek laat duidelijk zien dat vrouwen die regelmatig lichamelijke actief zijn, een lager risico op borstkanker hebben. De mate van risicoreductie wordt geschat op 20 tot 40% voor mensen die regelmatig lichamelijke actief zijn ten opzichte van mensen die weinig actief zijn.** Hierbij zijn er aanwijzingen dat het risico verder daalt naarmate vrouwen meer lichamelijke actief zijn. Lichamelijke activiteit lijkt gedurende het hele leven gunstige effecten te hebben, ook als men pas start met lichaamsbeweging op volwassen leeftijd. Het effect van lichamelijke activiteit komt duidelijker naar voren bij borstkanker na de menopauze. Mogelijk komt dit doordat naar borstkanker vóór de menopauze nog minder onderzoek is gedaan, echter in beide levensfasen kunnen ook verschillende mechanismen een rol spelen. Een lager lichaamsgewicht bij lichamelijke actieve vrouwen lijkt het effect van lichaamsbeweging niet te kunnen verklaren. Het effect van lichaamsbeweging is tevens ongeveer hetzelfde voor vrouwen met en zonder overgewicht.

Ook lijkt lichamelijke activiteit het risico op darmkanker te verlagen bij zowel mannen als vrouwen, maar de bewijslast hiervoor is nog onvoldoende. Het risico-verlagende effect dat werd gevonden in de patiënt-controleonderzoek van goede kwaliteit, moet bevestigd worden door goed opgezet cohortonderzoek.

Vooralsnog dienen deze resultaten voorzichtig te worden geïnterpreteerd. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een dosis-effect relatie. Overgewicht lijkt het effect van lichaamsbeweging op darmkanker niet te kunnen verklaren. Ook lijkt het effect van lichaamsbeweging ongeveer hetzelfde voor mensen met en zonder overgewicht. Er is nog geen conclusie mogelijk over het effect van lichaamsbeweging in de verschillende levensperioden.

Vooralsnog wijst het beperkte aantal studies over baarmoederkanker consistent in de richting van een beschermend effect van lichaamsbeweging. Op basis van het epidemiologisch onderzoek is er (vooralsnog) onvoldoende bewijs voor een verband tussen lichaamsbeweging en het risico op prostaat-, long-, eierstok-, alvleesklier- en zaadbalkanker.

Voor al het bovengenoemde epidemiologisch onderzoek geldt dat nog slechts zeer beperkt onderzocht is of specifieke aspecten van lichaamsbeweging een rol spelen, zoals frequentie, intensiteit, duur en periode in het leven.

Het is alom bekend dat lichamelijke activiteit en overgewicht met elkaar samenhangen. Energiegebruik door middel van lichaamsbeweging is immers, naast energie-inname door de voeding, een belangrijke factor in de energiebalans. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat overgewicht (BMI \geq 25) het risico verhoogt op het krijgen van verschillende vormen van kanker, waaronder borstkanker na de overgang (30 tot 50% risicoverhoging), darmkanker bij zowel mannen (50 tot 100% risicoverhoging) als vrouwen (20 tot 50% risicoverhoging), en baarmoederkanker (minimaal 100% risicoverhoging). De gevonden verbanden tussen lichaamsbeweging en borst-, darm- en baarmoederkanker lijken onafhankelijk te zijn van dit effect van lichaamsgewicht. Aangezien er vooralsnog onvoldoende bewijs is voor een beschermend effect van afvallen, dienen adviezen vooral gericht te zijn op het behouden van een gezond lichaamsgewicht, dus op de preventie van overgewicht.

Samenvattend, ondanks de grote verschillen in de epidemiologische studies met betrekking tot de onderzochte populaties, de gekozen studieopzet, de gebruikte methoden om lichaamsbeweging te meten, en de mate waarin rekening is gehouden met versturende factoren, wijst het merendeel van de studies consistent op een beschermend effect op het risico op borstkanker. Met betrekking tot darm- en baarmoederkanker zijn er ook aanwijzingen voor een verlaagd risico bij mensen die meer lichamenlijk actief zijn, maar meer onderzoek is nodig. Net als bij sommige andere chronische ziekten is voor de verschillende vormen van kanker nog niet geheel duidelijk wat het mechanisme is waarmee lichaamsbeweging het risico op kanker zou kunnen verlagen.

Om tot een definitieve conclusie te komen met betrekking tot een oorzakelijk verband tussen lichaamsbeweging en het risico op diverse vormen van kanker, ontbreken nog verschillende puzzelstukken. Er is nog onvoldoende gedegen experimenteel onderzoek om te kunnen vaststellen wat het werkingsmechanisme is waardoor lichaamsbeweging het risico op kanker zou kunnen verlagen. Uit experimenteel onderzoek zijn er wel duidelijke aanwijzingen voor mogelijke metabole effecten van

lichaamsbeweging die het verlagende effect van lichaamsbeweging op het kanker-risico zouden kunnen verklaren. Hoewel het biologische werkingsmechanisme nog niet ontrafeld is kan wel geconcludeerd worden dat lichamelijke activiteit samenhangt met een lager risico op borstkanker en mogelijk darm- en baarmoederkanker. Het maakt voor het beschermende effect op kanker niet uit of iemand lichamenlijk actief is in de vrije tijd óf tijdens het werk. Het belangrijkste is de totale lichamenlijke activiteit.

Lichamenlijke activiteit lijkt ook bij te dragen aan het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met kanker. Bovendien is lichaamsbeweging een belangrijk middel ter voorkoming van andere chronische ziekten, zoals coronaire hartziekten, beroerte en diabetes mellitus type 2. Toch beweegt Nederland te weinig. Uit onderzoek op basis van verschillende bronnen is duidelijk geworden dat ongeveer de helft van de volwassen Nederlandse bevolking niet voldoet aan de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. Volgens deze norm dienen volwassenen op tenminste vijf, bij voorkeur alle dagen van de week, een half uur matig intensief lichamenlijk actief te zijn. Dit betreft echter een algemene norm, met name gebaseerd op het effect van lichaamsbeweging op het risico op hart- en vaatziekten. De resultaten van het onderzoek tot nu toe zijn nog niet zo specifiek dat een norm speciaal voor verlaging van het risico op kanker gerechtvaardigd is.



12 Aanbevelingen

- Hoewel het biologische werkingsmechanisme nog niet ontrafeld is, kan wel geconcludeerd worden dat lichamelijke activiteit samenhangt met een lager risico op borstkanker en mogelijk darm- en baarmoederkanker. Vooralsnog is er echter onvoldoende onderbouwing voor specifieke adviezen ter preventie van kanker met betrekking tot de optimale duur, frequentie, en intensiteit van lichamelijke activiteit. Daarom adviseert de werkgroep om in de voorlichting aan de bevolking over lichaamsbeweging ter preventie van kanker aan te sluiten bij de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. Lichaamsbeweging kan in de vrije tijd worden ingevuld (bijvoorbeeld wandelen, sporten, tuinieren, klussen) maar kan ook aan werk gerelateerd zijn (beroepsmatige activiteiten, maar bijvoorbeeld ook fietsen naar het werk, vaker de trap nemen in plaats van de lift, een wandeling tijdens de lunchpauze).
- Er zijn geen aanwijzingen dat lichamelijke activiteit in een bepaalde periode van het leven meer of minder effect heeft. Het advies 'meer lichamelijke activiteit' geldt dus levenslang; ook lichamelijk actief zijn of worden op oudere leeftijd kan zinvol zijn.
- Ter preventie van kanker is het belangrijk om overgewicht te voorkómen. Dat kan onder andere door lichaamsbeweging. Behoud van een gezond lichaamsgewicht gedurende het hele leven is van groot belang. Blijvend afvallen is namelijk moeilijker dan het voorkómen van overgewicht. Daarnaast weten we niet zeker of afvallen wel een even gunstig effect op het kankerrisico heeft als het behoud van een gezond lichaamsgewicht. Het behoud van een gezond lichaamsgewicht is ook belangrijk voor de preventie van andere ziekten zoals hart- en vaatziekten en diabetes mellitus type 2.
- Ook mensen die kanker hebben of hebben gehad wordt geadviseerd, indien mogelijk, aan lichaamsbeweging te (blijven) doen. De kwaliteit van leven kan door lichaamsbeweging verbeteren. Ook (behoud van) een gezond lichaamsgewicht verdient aandacht bij (ex)kankerpatiënten. Hoewel het risico op uitzaaiingen en overlijden in de eerste plaats bepaald wordt door ziektestadium en kenmerken van de tumor, is bij borstkanker gevonden dat overgewicht een bijkomende ongunstige factor is.
- Om de voorlichting over lichamelijke activiteit beter toe te spitsen op preventie van kanker is meer kennis nodig over:
 1. De optimale duur, intensiteit en frequentie van lichaamsbeweging.
 2. Het effect van lichaamsbeweging gedurende verschillende levensfasen.
 3. Het werkingsmechanisme van lichaamsbeweging.Hiervoor is goed opgezet epidemiologisch onderzoek nodig en interventie-onderzoek met intermediaire c.q. 'vroeg' eindpunten bij mensen.
- Hoewel er nog veel vragen zijn over het verband tussen lichamelijke activiteit en kanker, rechtvaardigen de conclusies over lichamelijke activiteit en verlaging van het risico op borstkanker de ontwikkeling van effectieve strategieën om mensen meer te laten bewegen. De positieve effecten van lichamelijke activiteit op het voorkómen van andere chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten onderstrepen het belang van dergelijke interventies.

Geraadpleegde literatuur

- 1 Cerhan JR: Physical activity, physical function, and the risk of breast cancer in a prospective study among elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998, 53:M251-M256
- 2 Patel AV, Calle EE, Bernstein L, Wu AH, Thun MJ: Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2003, 14:519-529
- 3 Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA: A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 1999, 159:2290-2296
- 4 Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M: Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997, 336:1269-1275
- 5 Steindorf K, Schmidt M, Kropp S, Chang-Claude J: Case-control study of physical activity and breast cancer risk among premenopausal women in Germany. *Am J Epidemiol* 2003, 157:121-130
- 6 Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001, 12[6]:604-612
- 7 Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, van Leeuwen FE: Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:128-135
- 8 Mittendorf R, Longnecker MP, Newcomb PA, Dietz AT, Greenberg ER, Bogdan GF, Clapp RW, Willett WC: Strenuous physical activity in young adulthood and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1995, 6:347-353
- 9 John EM, Horn-Ross PL, Koo J: Lifetime physical activity and breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay area breast cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12:1143-1152
- 10 Johnson KC, Pan S, Mao Y: Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11:253-263
- 11 Moradi T, Nyren O, Zack M, Magnusson C, Persson I, Adami HO: Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000, 11:523-531
- 12 Matthews CE, Shu XO, Jin F, Dai Q, Hebert JR, Ruan ZX, Gao YT, Zheng W: Lifetime physical activity and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Br J Cancer* 2001, 84:994-1001
- 13 Dorn J, Vena J, Brasure J, Freudenheim J, Graham S: Lifetime physical activity and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35:278-285
- 14 Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR: Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc* 2001, 93:267-275
- 15 D'Avanzo B, Nanni O, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Giacosa A, Conti E, Montella M, Talamini R, Decarli A: Physical activity and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5:155-160

- 16** McTiernan A, Stanford JL, Weiss NS, Daling JR, Voigt LF: Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology* 1996, 7:598-604
- 17** Dorgan JF, Brown C, Barrett M, Splansky GL, Kreger BE, D'Agostino RB, Albanes D, Schatzkin A: Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1994, 139:662-669
- 18** Hildebrandt VH, Ooijendijk WTM, Stiggelbout M, Hopman-Rock M: Trendrapport Bewegen en Gezondheid 2002/2003. Hoofddorp, TNO Arbeid, 2004
- 19** IARC Working Group on the evaluation of Cancer-Preventive Strategies: Weight control and physical activity. Lyon, France IARC Press, 2002
- 20** Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Albanes D, Schiffman MH, Kreger BE, Kannel WB, Anderson KM, Helsel WE: Physical activity and risk of large bowel cancer in the Framingham Study. *Cancer Res* 1990, 50:3610-3613
- 21** Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE: Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998, 147:816-825
- 22** Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995, 122:327-334
- 23** Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE: Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer* 1987, 55:687-694
- 24** Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC: Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997, 57:4787-4794
- 25** Gerhardsson de Verdier M, Steineck G, Hagman U, Rieger A, Norell SE: Physical activity and colon cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1990, 46:985-989
- 26** Polednak AP: College athletics, body size, and cancer mortality. *Cancer* 1976, 38:382-387
- 27** Markowitz S, Morabia A, Garibaldi K, Wynder E: Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992, 21:1057-1062
- 28** Marcus PM, Newcomb PA, Storer BE: Early adulthood physical activity and colon cancer risk among Wisconsin women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3:641-644
- 29** Lee IM, Manson JE, Ajani U, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH, Buring JE: Physical activity and risk of colon cancer: the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1997, 8:568-574
- 30** Thune I, Lund E: Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. *Br J Cancer* 1996, 73:1134-1140
- 31** Slattery ML, Edwards SL, Ma KN, Friedman GD, Potter JD: Physical activity and colon cancer: a public health perspective. *Ann Epidemiol* 1997, 7:137-145
- 32** Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN: A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol* 1989, 130:522-529

- 33** Thune I, Lund E: Physical activity and the risk of prostate and testicular cancer: a cohort study of 53,000 Norwegian men. *Cancer Causes Control* 1994, 5:549-556
- 34** Hartman TJ, Albanes D, Rautalahti M, Tangrea JA, Virtamo J, Stolzenberg R, Taylor PR: Physical activity and prostate cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study (Finland). *Cancer Causes Control* 1998, 9:11-18
- 35** Clarke G, Whittemore AS: Prostate cancer risk in relation to anthropometry and physical activity: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiological Follow-Up Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9:875-881
- 36** Lee IM, Paffenbarger RS, Jr.: Physical activity and its relation to cancer risk: a prospective study of college alumni. *Med Sci Sports Exerc* 1994, 26:831-837
- 37** Oliveria SA, Kohl HW, III, Trichopoulos D, Blair SN: The association between cardiorespiratory fitness and prostate cancer. *Med Sci Sports Exerc* 1996, 28:97-104
- 38** Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen MB, Lubaroff DM, Wallace RB: Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1997, 8:229-238
- 39** Giovannucci E, Leitzmann M, Spiegelman D, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: A prospective study of physical activity and prostate cancer in male health professionals. *Cancer Res* 1998, 58:5117-5122
- 40** Liu S, Lee IM, Linson P, Ajani U, Buring JE, Hennekens CH: A prospective study of physical activity and risk of prostate cancer in US physicians. *Int J Epidemiol* 2000, 29:29-35
- 41** Lund Nilsen TI, Johnsen R, Vatten LJ: Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2000, 82:1358-1363
- 42** Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M: Physical activity and risk of cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 2001, 85:1311-1316
- 43** Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr.: A prospective cohort study of physical activity and body size in relation to prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001, 12:187-193
- 44** Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD: Physical activity and cause-specific mortality in men: further evidence from the Whitehall study. *Eur J Epidemiol* 2001, 17:863-869
- 45** Patel AV, Rodriguez C, Jacobs EJ, Solomon L, Thun MJ, Calle EE: Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:275-279
- 46** Yu H, Harris RE, Wynder EL: Case-control study of prostate cancer and socioeconomic factors. *Prostate* 1988, 13:317-325
- 47** West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW: Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991, 2:85-94
- 48** Andersson SO, Baron J, Wolk A, Lindgren C, Bergstrom R, Adami HO: Early life risk factors for prostate cancer: a population-based case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4:187-192

- 49** Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:652-661
- 50** Sung JF, Lin RS, Pu YS, Chen YC, Chang HC, Lai MK: Risk factors for prostate carcinoma in Taiwan: a case-control study in a Chinese population. *Cancer* 1999, 86:484-491
- 51** Villeneuve PJ, Johnson KC, Kreiger N, Mao Y: Risk factors for prostate cancer: results from the Canadian National Enhanced Cancer Surveillance System. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 1999, 10:355-367
- 52** Thune I, Lund E: The influence of physical activity on lung-cancer risk: A prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer* 1997, 70:57-62
- 53** Colbert LH, Hartman TJ, Tangrea JA, Pietinen P, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D: Physical activity and lung cancer risk in male smokers. *Int J Cancer* 2002, 98:770-773
- 54** Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr.: Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1999, 28:620-625
- 55** Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC: Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol* 2003, 158:564-575
- 56** Kubik A, Zatloukal P, Boyle P, Robertson C, Gandini S, Tomasek L, Gray N, Havel L: A case-control study of lung cancer among Czech women. *Lung Cancer* 2001, 31:111-122
- 57** Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O: Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 1999, 82:38-42
- 58** Colbert LH, Lacey JV, Jr., Schairer C, Albert P, Schatzkin A, Albanes D: Physical activity and risk of endometrial cancer in a prospective cohort study (United States). *Cancer Causes Control* 2003, 14:559-567
- 59** Furberg AS, Thune I: Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003, 104:669-676
- 60** Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1635-1638
- 61** Sturgeon SR, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD: Past and present physical activity and endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1993, 68:584-589
- 62** Shu XO, Hatch MC, Zheng W, Gao YT, Brinton LA: Physical activity and risk of endometrial cancer. *Epidemiology* 1993, 4:342-349
- 63** Levi F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S: Selected physical activities and the risk of endometrial cancer. *Br J Cancer* 1993, 67:846-851
- 64** Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Larrea F, Hernandez-Avila M: Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000, 11:707-711

- 65** Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Takezaki T, Inoue M, Kuroishi T, Kuzuya K, Nakamura S, Tokudome S: Subsite (cervix/endometrium)-specific risk and protective factors in uterus cancer. *Jpn J Cancer Res* 1996, 87:1001-1009
- 66** Olson SH, Vena JE, Dorn JP, Marshall JR, Zielezny M, Laughlin R, Graham S: Exercise, occupational activity, and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 1997, 7:46-53
- 67** Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, Kolonel LN: Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997, 57:5077-5085
- 68** Moradi T, Weiderpass E, Signorello LB, Persson I, Nyren O, Adami HO: Physical activity and postmenopausal endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000, 11:829-837
- 69** Littman AJ, Voigt LF, Beresford SA, Weiss NS: Recreational physical activity and endometrial cancer risk. *Am J Epidemiol* 2001, 154:924-933
- 70** Matthews CE, Xu WH, Zheng W, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Xiang YB, Shu XO: Physical activity and risk of endometrial cancer: a report from the Shanghai endometrial cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:779-785
- 71** Mink PJ, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH: Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: a follow-up study of older women. *Epidemiology* 1996, 7:38-45
- 72** Bertone ER, Willett WC, Rosner BA, Hunter DJ, Fuchs CS, Speizer FE, Colditz GA, Hankinson SE: Prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:942-948
- 73** Anderson JP, Ross JA, Folsom AR: Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2004, 100:1515-1521
- 74** Hannan LM, Leitzmann MF, Lacey JV, Jr., Colbert LH, Albanes D, Schatzkin A, Schairer C: Physical activity and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13:765-770
- 75** Cottreau CM, Ness RB, Kriska AM: Physical activity and reduced risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2000, 96:609-614
- 76** Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Dal Maso L, Negri E, Pelucchi C, Montella M, Conti E, Carbone A, Franceschi S: Physical activity and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 2001, 91:407-411
- 77** Bertone ER, Newcomb PA, Willett WC, Stampfer MJ, Egan KM: Recreational physical activity and ovarian cancer in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2002, 99:431-436
- 78** Zhang M, Lee AH, Binns CW: Physical activity and epithelial ovarian cancer risk: a case-control study in China. *Int J Cancer* 2003, 105:838-843
- 79** Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR: Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur J Epidemiol* 2004, 19:1011-1019
- 80** Pan SY, Ugnat AM, Mao Y: Physical activity and the risk of ovarian cancer: A case-control study in Canada. *Int J Cancer* 2005
- 81** Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL: Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report. *Am J Clin Nutr* 1987, 45:312-317
- 82** Garfinkel L, Stellman SD: Mortality by relative weight and exercise. *Cancer* 1988, 62:1844-1850

- 83** Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS: Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:429-437
- 84** Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D: A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2002, 13:417-426
- 85** Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE: Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:459-466
- 86** Sinner PJ, Schmitz KH, Anderson KE, Folsom AR: Lack of association of physical activity and obesity with incident pancreatic cancer in elderly women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:1571-1573
- 87** Hanley AJ, Johnson KC, Villeneuve PJ, Mao Y: Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer: results from the Canadian enhanced cancer surveillance system. *Int J Cancer* 2001, 94:140-147
- 88** Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, Tominaga S: Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *Int J Epidemiol* 2003, 32:257-262
- 89** Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Wing AL: The influence of physical activity on the incidence of site-specific cancers in college alumni. *Adv Exp Med Biol* 1992, 322:7-15
- 90** Srivastava A, Kreiger N: Relation of physical activity to risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2000, 151:78-87
- 91** Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C, Lee T: Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control* 1995, 6:398-406
- 92** UK Testicular Cancer Study Group: Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *BMJ* 1994, 308:1393-1399
- 93** McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J: Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998, 9:487-509
- 94** Hoffman-Goetz L, Apter D, Demark-Wahnefried W, Goran MI, McTiernan A, Reichman ME: Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998, 83:621-628
- 95** Friedenreich CM: Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:287-301
- 96** Friedenreich CM, Orenstein MR: Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002, 132:3456S-3464S
- 97** Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L: Physical activity and colon cancer. A systematic review of potential mechanisms. *J Sports Med Phys Fitness* 2003, 43:121-138
- 98** Westerlind KC: Physical activity and cancer prevention – mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35:1834-1840
- 99** Hoffman-Goetz L: Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35:1828-1833

- 100** Lane HW, Teer P, Keith RE, White MT, Strahan S: Reduced energy intake and moderate exercise reduce mammary tumor incidence in virgin female BALB/c mice treated with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *J Nutr* 1991, 121:1883-1888
- 101** Cohen LA, Choi KW, Wang CX: Influence of dietary fat, caloric restriction, and voluntary exercise on N-nitrosomethylurea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Res* 1988, 48:4276-4283
- 102** Cohen LA, Kendall ME, Meschter C, Epstein MA, Reinhardt J, Zang E: Inhibition of rat mammary tumorigenesis by voluntary exercise. *In Vivo* 1993, 7:151-158
- 103** Thompson HJ, Westerlind KC, Snedden J, Briggs S, Singh M: Exercise intensity dependent inhibition of 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in female F-344 rats. *Carcinogenesis* 1995, 16:1783-1786
- 104** Whittal KS, Parkhouse WS: Exercise during adolescence and its effects on mammary gland development, proliferation, and nitrosomethylurea (NMU) induced tumorigenesis in rats. *Breast Cancer Res Treat* 1996, 37:21-27
- 105** Gillette CA, Zhu Z, Westerlind KC, Melby CL, Wolfe P, Thompson HJ: Energy availability and mammary carcinogenesis: effects of calorie restriction and exercise. *Carcinogenesis* 1997, 18:1183-1188
- 106** Whittal-Strange KS, Chadan S, Parkhouse WS: Exercise during puberty and NMU induced mammary tumorigenesis in rats. *Breast Cancer Res Treat* 1998, 47:1-8
- 107** Westerlind KC, McCarty HL, Schultheiss PC, Story R, Reed AH, Baier ML, Strange R: Moderate exercise training slows mammary tumour growth in adolescent rats. *Eur J Cancer Prev* 2003, 12:281-287
- 108** Thompson HJ, Ronan AM, Ritacco KA, Tagliaferro AR, Meeker LD: Effect of exercise on the induction of mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 1988, 48:2720-2723
- 109** Adrianopoulos G, Nelson RL, Bombeck CT, Souza G: The influence of physical activity in 1,2 dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in the rat. *Anticancer Res* 1987, 7:849-852
- 110** Reddy BS, Sugie S, Lowenfels A: Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 1988, 48:7079-7081
- 111** Colbert LH, Davis JM, Essig DA, Ghaffar A, Mayer EP: Exercise and tumor development in a mouse predisposed to multiple intestinal adenomas. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32:1704-1708
- 112** Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF: Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993, 15:17-35
- 113** Bernstein L, Ross RK: Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993, 15:48-65
- 114** Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G: Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:606-616
- 115** Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE: Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1856-1865
- 116** Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Secreto G, Amiano P, Bingham S, Boeing H, Bueno de Mesquita HB, Chang-Claude J, Clavel-Chapelon F, Fournier A, van Gils CH, Gonzalez CA, Gurrea AB, Critselis E, Khaw KT, Krogh V, Lahmann PH, Nagel G, Olsen A, Onland-Moret NC,

Overvad K, Palli D, Panico S, Peeters P, Quiros JR, Roddam A, Thiebaut A, Tjonneland A, Chirlaque MD, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P, Norat T, Ferrari P, Slimani N, Riboli E: Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).

J Natl Cancer Inst 2005, 97:755-765

- 117** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996, 347:1713-1727
- 118** Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997, 350:1047-1059
- 119** Vandembroucke JP, van Leeuwen FE, Helmerhorst FM: Breast cancer and the use of the hormones around the menopause. Ned Tijdschr Geneesk 2003, 147:1829-1834
- 120** Beral V: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003, 362:419-427
- 121** Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS: Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002, 11:1531-1543
- 122** Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999, 106:574-582
- 123** Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E: Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004, 350:991-1004
- 124** Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003, 138:1-9
- 125** Axelson JF: Forced swimming alters vaginal estrous cycles, body composition, and steroid levels without disrupting lordosis behavior or fertility in rats. Physiol Behav 1987, 41:471-479
- 126** Cannavo S, Curto L, Trimarchi F: Exercise-related female reproductive dysfunction. J Endocrinol Invest 2001, 24:823-832
- 127** Warren MP, Perloth NE: The effects of intense exercise on the female reproductive system. J Endocrinol 2001, 170:3-11
- 128** Sternfeld B, Jacobs MK, Quesenberry CP, Jr., Gold EB, Sowers M: Physical activity and menstrual cycle characteristics in two prospective cohorts. Am J Epidemiol 2002, 156:402-409
- 129** De Souza MJ: Menstrual disturbances in athletes: a focus on luteal phase defects. Med Sci Sports Exerc 2003, 35:1553-1563

- 130** Jasienska G, Ellison PT: Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol* 2004, 16:563-580
- 131** Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG: The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989, 129:1120-1131
- 132** McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, Sorensen B, Rudolph RE, Bowen D, Stanczyk FZ, Potter JD, Schwartz RS: Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004, 64:2923-2928
- 133** McTiernan A, Tworoger SS, Rajan KB, Yasui Y, Sorensen B, Ulrich CM, Chubak J, Stanczyk FZ, Bowen D, Irwin ML, Rudolph RE, Potter JD, Schwartz RS: Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13:1099-1105
- 134** Hackney AC: The male reproductive system and endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996, 28:180-189
- 135** Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, Peiris AN: Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002, 323:140-145
- 136** Czyzyk A, Szczepanik Z: Diabetes mellitus and cancer. *Eur J Intern Med* 2000, 11:245-252
- 137** Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J: The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003, 2:4
- 138** Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995, 273:1605-1609
- 139** Giovannucci E: Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001, 131:3109S-3120S
- 140** Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL: Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:972-980
- 141** Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B: Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005, 6:103-111
- 142** Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, Yu H: The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001, 3:263-274
- 143** Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W: Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1797-1800
- 144** Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Waugh NR, Morris AD, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Keen H: Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. *Br J Cancer* 2005, 92:2070-2075
- 145** Yu H, Rohan T: Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:1472-1489
- 146** Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M: Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004, 363:1346-1353
- 147** Kaaks R, Lukanova A: Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001, 60:91-106

- 148** Newsholme EA, Parry-Billings M: Effect of exercise on the immune system. *Physical Activity Fitness and Health: international proceedings consensus statement*. Edited by Bouchard C, Shephard RJ, and Stephens T. Champaign (IL): Human Kinetics, 1994, pp. 451
- 149** Nieman DC: Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994, 26:128-139
- 150** Gezondheidsraad: Overgewicht en obesitas. Den Haag, Gezondheidsraad, 2003
- 151** Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding: Kanker in Nederland. Trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. Amsterdam, KWF Kankerbestrijding, 2004
- 152** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003, 348:1625-1638
- 153** Calle EE, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:579-591
- 154** Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ: Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002, 13:325-332
- 155** Cheng KK, Sharp L, McKinney PA, Logan RF, Chilvers CE, Cook-Mozaffari P, Ahmed A, Day NE: A case-control of oesophageal adenocarcinoma in women: a preventable disease. *Br J Cancer* 2000, 83:127-132
- 156** Bemelmans WJE, Hoogenveen RT, Visscher TLS, Verschuren WMM, Schuit AJ: Toekomstige ontwikkelingen in overgewicht. *Inschatting effecten op de volksgezondheid*. Bilthoven, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004
- 157** Ziegler RG, Hoover RN, Nomura AM, West DW, Wu AH, Pike MC, Lake AJ, Horn-Ross PL, Kolonel LN, Siiteri PK, Fraumeni JF, Jr.: Relative weight, weight change, height, and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:650-660
- 158** Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Taylor PR, Kahle LL: Association of change in body mass with breast cancer. *Cancer Res* 1990, 50:2152-2155
- 159** Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, Stampfer M, Willett WC: Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000, 11:533-542
- 160** Shoff SM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Remington PL, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC: Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size and weight change. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9:591-595
- 161** Parker ED, Folsom AR: Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27:1447-1452
- 162** Radimer KL, Ballard-Barbash R, Miller JS, Fay MP, Schatzkin A, Troiano R, Kreger BE, Splansky GL: Weight change and the risk of late-onset breast cancer in the original Framingham cohort. *Nutr Cancer* 2004, 49:7-13
- 163** Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, Viosca SP, Korenman SG: The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 53:828-832

- 164** de Waard F, Poortman J, Pedro-Alvarez Ferrero M, Baanders-van Halewijn EA: Weight reduction and oestrogen excretion in obese post-menopausal women. *Maturitas* 1982, 4:155-162
- 165** Zumoff B: Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scand Suppl* 1988, 723:153-160
- 166** De Vries SI, Chorus AMJ, en Hopman-Rock M: Inventarisatieonderzoek kanker en bewegen: fase I. In: Chorus AMJ, en Hopman-Rock M, en Leutscher H. (Redactie) Sportief bewegen en kanker. Leiden, TNO Preventie en Gezondheid/NebasNSG, 2004
- 167** Courneya KS: Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35:1846-1852
- 168** Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J: Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997, 90:3390-3394
- 169** Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufdemkampe G: Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005, 23:3830-3842
- 170** Winningham ML: Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome: a rehabilitation approach. *Cancer* 2001, 92:988-997
- 171** Verdonk HPM: Oedeemprotocol. Oedeem en oedeemtherapie. Houten/Diegem, Bohn Stafleu Van Loghum, 2000, pp. 69-74
- 172** Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A: Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002, 20:1128-1143
- 173** Shephard RJ, Rhind S, Shek PN: Exercise and the immune system. Natural killer cells, interleukins and related responses. *Sports Med* 1994, 18:340-369
- 174** Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005, 293:2479-2486
- 175** McTiernan A: Physical activity after cancer: physiologic outcomes. *Cancer Invest* 2004, 22:68-81
- 176** Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R, Keul J: Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997, 79:1717-1722
- 177** Veenstra MY, Gijzen BCM: Herstel & Balans. Gezondheidsbevordering en revalidatie voor kankerpatiënten. Effectevaluatie. Maastricht, Integraal Kankercentrum Limburg, 2000
- 178** van Harten WH, Streppel KRM, Gijzen BCM: Revalidatie van kankerpatiënten. *Medisch Contact* 1999, 54:1325-1327
- 179** Kersten I, Kieboom J, van Klaveren D: Eindrapportage project nazorgprogramma hematologie, AZR september 1998 – februari 2001. Rotterdam, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, 2001
- 180** Boonstra I, Mengerink B, Woudstra G: Psychomotorische groepstherapie bij mensen herstellend van kanker. *Tijdschrift voor Psychomotorische Therapie* 2001, 7:14-20
- 181** Oja P: Dose response between total volume of physical activity and health and fitness. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:S428-S437
- 182** Berlin JA, Colditz GA: A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990, 132:612-628

- 183** Wannamethee SG, Shaper AG: Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999, 6:213-216
- 184** Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D: Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004, 33:787-798
- 185** Kelley DE, Goodpaster BH: Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:S495-S501
- 186** U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta, GA: U.S. 1996
- 187** Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997, 20:537-544
- 188** Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001, 344:1343-1350
- 189** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002, 346:393-403
- 190** Vuori IM: Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:S551-S586
- 191** Bakker I: Affectors of the adult lumbar bone: genetics, body composition, and lifestyle. results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Amsterdam, Thesis VU medisch centrum, 2003
- 192** Colcombe S, Kramer AF: Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003, 14:125-130
- 193** Fabre C, Chamari K, Mucci P, Masse-Biron J, Prefaut C: Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med* 2002, 23:415-421
- 194** Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K: A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001, 161:1703-1708
- 195** Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001, 58:498-504
- 196** Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D: Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:772-777
- 197** Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA: Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:S587-S597
- 198** Damush TM, Damush JG, Jr.: The effects of strength training on strength and health-related quality of life in older adult women. *Gerontologist* 1999, 39:705-710

- 199** Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J: Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 35:482-492
- 200** Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Tijhuis MA, Kromhout D: Leisure time physical activity and health-related quality of life: cross-sectional and longitudinal associations. *Qual Life Res* 2004, 13:667-677
- 201** Seidell JC, Cigolini M, Deslypere JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A: Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year-old European men. The European Fat Distribution Study. *Am J Epidemiol* 1991, 133:257-265
- 202** Schuit AJ, Schouten EG, Kluit C, de MM, Menheere PP, Kok FJ: Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thromb Haemost* 1997, 78:845-851
- 203** Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991, 83:1692-1697
- 204** Ministerie van VWS: Langer gezond leven, ook een kwestie van gedrag. Den Haag, 2004
- 205** Montoye HJ, Kemper HCG, Sarís WHM, Washburn RH: Measuring physical activity and energy expenditure. Champaign (IL): Human Kinetics, 1996
- 206** Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr.: Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 25:71-80
- 207** Kemper HCG, Ooijendijk WTM, Stiggelbout M: Consensus over de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2000, 78:180-183
- 208** Kemper HCG: Mijn beweegrede(n). Maarsen, Elsevier Gezondheidszorg, 2004
- 209** Sallis JF: Physical activity guidelines for adolescents, Special issue. *Pediatric Exercise Science* 1994, 6:299-463
- 210** Biddle SJ, Sallis N, Cavill N: Young and active? Policy framework for young people and health-enhancing physical activity. London, Health Education Authority, 1998
- 211** American College of Sports Medicine Position Stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30:975-991
- 212** Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995, 273:402-407
- 213** American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30:992-1008
- 214** Backx FJG, Swinkels H, Bol E: Hoe lichamelijk inactief zijn Nederlandse volwassenen in hun vrije tijd? *Maandbericht Gezondheidsstatistiek CBS* 1994, 3:4-16
- 215** Schuijt AJE, Feskens JM, Seidell JC: Lichamelijke activiteit in samenhang met sociaaldemografische determinanten en gezondheidskenmerken bij

- volwassen mannen en vrouwen in Amsterdam, Doetichem en Maastricht. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1999, 143:1561-1564
- 216** Hildebrandt VH, Ooijendijk WTM, Stiggelbout M: Trendrapport Bewegen en Gezondheid 1998/1999. Lelystad, Koninklijke Vermande, 1999
- 217** Ooijendijk WTM, Hildebrandt VH, Stiggelbout M: Trendrapport Bewegen en Gezondheid 2000/2001. Hoofddorp/Leiden, TNO Arbeid/TNO PG 2002
- 218** Kemper HCG.: Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study, a 23-years follow-up from teenager to adult about lifestyle and health. Karger Basel, *Medicine and Sport Science* Vol. 47, 2004
- 219** Centraal Bureau voor de Statistiek: Gerapporteerde gezondheid en leefstijl. Voorburg/Heerlen, 2004, www.cbs.nl
- 220** Wendel-Vos WCW: Public health aspects of physical activity. Wageningen, Wageningen Universiteit, 2004
- 221** Twisk JW: Physical activity guidelines for children and adolescents: a critical review. *Sports Med* 2001, 31:617-627
- 222** Kemper HCG: Meer bewegen voor sterkere botten. *Geneeskunde en Sport* 2002, 35:8-15
- 223** Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di PL, Fogelholm M, Rissanen A, Schoeller D, Swinburn B, Tremblay A, Westerterp KR, Wyatt H: How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003, 4:101-114
- 224** World Health Organisation: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003, 916:i-149, backcover
- 225** McTiernan A: Intervention studies in exercise and cancer prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35:1841-1845
- 226** Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding: De rol van voeding bij het ontstaan van kanker. Amsterdam, KWF Kankerbestrijding, 2004
- 227** Colditz GA, Feskanich D, Chen WY, Hunter DJ, Willett WC: Physical activity and risk of breast cancer in premenopausal women. *Br J Cancer* 2003, 89:847-851
- 228** Breslow, RA, Ballard-Barbash R, Munoz K, Graubard BI: Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10[7]:805-808
- 229** McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J: Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003, 290:1331-1336
- 230** Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2001, 92:1638-1649
- 231** Moore DB, Folsom AR, Mink PJ, Hong CP, Anderson KE, Kushi LH: Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology* 2000, 11:292-296
- 232** Moradi T, Adami HO, Ekblom A, Wedren S, Terry P, Floderus B, Lichtenstein P: Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. *Int J Cancer* 2002, 100:76-81

- 233** Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM: Physical activity and breast cancer risk in the College Alumni Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998, 9:433-439
- 234** Luoto R, Latikka P, Pukkala E, Hakulinen T, Vihko V: The effect of physical activity on breast cancer risk: a cohort study of 30,548 women. *Eur J Epidemiol* 2000, 16:973-980
- 235** Gammon MD, Schoenberg JB, Britton JA, Kelsey JL, Coates RJ, Brogan D, Potischman N, Swanson CA, Daling JR, Stanford JL, Brinton LA: Recreational physical activity and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol* 1998, 147:273-280
- 236** Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Miura S, Tajima K: Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 2003, 94:193-199
- 237** Yang D, Bernstein L, Wu AH: Physical activity and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles: a case-control study. *Cancer* 2003, 97:2565-2575
- 238** Marcus PM, Newman B, Moorman PG, Millikan RC, Baird DD, Qaqish B, Sternfeld B: Physical activity at age 12 and adult breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 1999, 10:293-302
- 239** Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE: Lifetime physical activity and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2001, 85:962-965
- 240** Gilliland FD, Li YF, Baumgartner K, Crumley D, Samet JM: Physical activity and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women. *Am J Epidemiol* 2001, 154:442-450
- 241** Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C: Occupational and leisure time physical activity and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 1999, 35:775-778
- 242** Chen CL, White E, Malone KE, Daling JR: Leisure-time physical activity in relation to breast cancer among young women (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 1997, 8:77-84
- 243** Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK: Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1403-1408
- 244** Thompson HJ, Ronan AM, Ritacco KA, Tagliaferro AR, Meeker LD: Effect of exercise on the induction of mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 1988, 48:2720-2723
- 245** Fraser GE, Shavlik D: Risk factors, lifetime risk, and age at onset of breast cancer. *Ann Epidemiol* 1997, 7:375-382
- 246** Wyrwich KW, Wolinsky FD: Physical activity, disability, and the risk of hospitalization for breast cancer among older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000, 55:M418-M421
- 247** Wyshak G, Frisch RE: Breast cancer among former college athletes compared to non-athletes: a 15-year follow-up. *Br J Cancer* 2000, 82:726-730
- 248** Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Hennekens CH, Burin JE: Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2001, 12:137-145
- 249** Friedenreich CM, Rohan TE: Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995, 4:145-151

- 250** Taioli E, Barone J, Wynder EL: A case-control study on breast cancer and body mass. The American Health Foundation – Division of Epidemiology. *Eur J Cancer* 1995, 31A:723-728
- 251** Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y: Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997, 43:65-72
- 252** Ueji M, Ueno E, Osei-Hyiaman D, Takahashi H, Kano K: Physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study of Japanese women. *J Epidemiol* 1998, 8:116-122
- 253** Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L: Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women. *Int J Cancer* 2003, 106:96-102
- 254** Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A: Risk factors for male breast cancer—a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001, 40:467-471
- 255** Gerhardsson M, Floderus B, Norell SE: Physical activity and colon cancer risk. *Int J Epidemiol* 1988, 17:743-746
- 256** Albanes D, Blair A, Taylor PR: Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. *Am J Public Health* 1989, 79:744-750
- 257** Davey SG, Shipley MJ, Batty GD, Morris JN, Marmot M: Physical activity and cause-specific mortality in the Whitehall study. *Public Health* 2000, 114:308-315
- 258** Colbert LH, Hartman TJ, Malila N, Limburg PJ, Pietinen P, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D: Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:265-268
- 259** Nilsen TI, Vatten LJ: Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001, 84:417-422
- 260** Kune GA, Kune S, Watson LF: Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. *Nutr Cancer* 1990, 13:9-17
- 261** Slattery ML, Abd-Elghany N, Kerber R, Schumacher MC: Physical activity and colon cancer: a comparison of various indicators of physical activity to evaluate the association. *Epidemiology* 1990, 1:481-485
- 262** Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, Zheng S, Gallagher RP, Jiao DA, Zhou L, Wang XH, Chen K, Jung D: Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:915-926
- 263** Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Byers T, Boffetta P, Garfinkel L, Heath CW, Jr.: Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992, 84:1491-1500
- 264** Longnecker MP, Gerhardsson I, V, Frumkin H, Carpenter C: A case-control study of physical activity in relation to risk of cancer of the right colon and rectum in men. *Int J Epidemiol* 1995, 24:42-50
- 265** White E, Jacobs EJ, Daling JR: Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996, 144:42-50
- 266** Boutron-Ruault MC, Senesse P, Meance S, Belghiti C, Faivre J: Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer* 2001, 39:50-57

- 267** Tang R, Wang JY, Lo SK, Hsieh LL: Physical activity, water intake and risk of colorectal cancer in Taiwan: a hospital-based case-control study. *Int J Cancer* 1999, 82:484-489
- 268** Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR: Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994, 5:38-52
- 269** Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA: Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:948-955
- 270** Spirduso WW, Cronin DL: Exercise dose-respons effects on quality of life and independent living older adults. *Med Science Sport* 2001, 33: S598-S608
- 271** Greenland S, Longnecker MP: Methods for trends estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992, 135:1301-1309

Afkortingen

BMI	Body mass index
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
HDL	High density lipoprotein
HVT	Hormoonvervangende therapie
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGF	Insuline-achtige groeifactoren
IGFBP	IGF-bindende eiwitten
MET	metabole equivalenten
NNGB	Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen
OR	Odds ratio
RR	Relatieve risico
SCK	Signaleringscommissie Kanker
SHBG	Geslachtshormoon-bindend-eiwit (sex hormone binding globulin)

Tekstboxen

MET-waarde	32
Relatieve risico	34
Vertekening van uitkomsten	41
Vertekening door publicatie	43
Darmkanker	73
Kanker	110
Geslachtshormonen	114
Insuline en glucose	119
Overgewicht en body mass index	127
Lymfoedeem	138



A Bijlage

Informatie over de SCK en haar werkgroepen

De Signaleringscommissie Kanker (SCK) is in 1997 geïnstalleerd door het Bestuur van KWF Kankerbestrijding met als taak het Bestuur van advies te dienen over de te verwachten ontwikkelingen binnen de kankerbestrijding. De SCK heeft in 1999 haar eerste rapport uitgebracht, getiteld 'Signaleringsrapport Kanker 1999' en het bijbehorende 'Deelrapport Zorg'.

Sinds 2000 heeft de SCK een nieuwe werkwijze, waarbij verschillende werkgroepen ('SCK-werkgroepen') studie verrichten naar uiteenlopende deelgebieden binnen de kankerbestrijding. De SCK fungeert hierbij als overkoepelend orgaan. Deze werkgroepen hebben net als de SCK zelf een brede samenstelling. De SCK-leden en de SCK-werkgroepleden verlenen hun medewerking op strikt vrijwillige basis. De taak van de werkgroepen is een goed leesbaar, wetenschappelijk onderbouwd, Nederlandstalig deelrapport ('Signaleringsrapport') met een beperkte omvang te vervaardigen. Deze rapporten zijn bestemd voor het Bestuur van KWF Kankerbestrijding, maar ook voor beleidsmakers van het Ministerie van VWS, GGD's, Integrale Kankercentra, zorgaanbieders, zorgverzekeraars, patiëntenverenigingen etc. Het beoogde doel van deze Signaleringsrapporten is beleid op het gebied van de kankerbestrijding te initiëren, te sturen en zonodig bij te stellen. Daarnaast kunnen de Signaleringsrapporten door een up-to-date overzicht van de wetenschappelijke stand van zaken over een specifiek onderwerp gebruikt worden als naslagwerk, voor bijvoorbeeld scholingsdoeleinden. In juni 2002 is het eerste Signaleringsrapport 'nieuwe stijl' verschenen, getiteld 'Ultraviolette Straling en Huidkanker' van de hand van de SCK-werkgroep 'Zonnen & Huidkanker'. In 2004 zijn drie Signaleringsrapporten verschenen, te weten 'De rol van voeding bij het ontstaan van kanker' van de werkgroep 'Voeding & Kanker', 'Vroege opsporing van dikkedarmkanker' van de werkgroep 'Screening op Dikkedarmkanker' en 'Kanker in Nederland' van de werkgroep 'Prevalentie van Kanker'. Het Signaleringsrapport 'Beeldvormende technieken binnen de kankerbestrijding' van de werkgroep 'Beeldvormende Technieken binnen de Oncologie' is in april 2005 verschenen. De verschenen Signaleringsrapporten zijn als pdf te downloaden vanaf de website van KWF Kankerbestrijding: www.kwfkankerbestrijding.nl.

De volgende vier SCK-werkgroepen zijn momenteel actief:

Werkgroep	Voorzitter
Wachlijstproblematiek, specifiek gericht op de patiënt met kanker	Ch.J. Maats, arts
Genmutaties & Genpolymorfismen bij Kanker	Dr. L.J. van 't Veer
Allochtonen & Kanker	Prof. dr. H.G.J. Nijhuis
Bewegen & Kanker	Prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen

De SCK-werkgroep 'Bewegen & Kanker' alsmede de voormalige werkgroepen 'Zonnen & Huidkanker' en 'Voeding & Kanker' zijn onder meer ingesteld ten behoeve van de wetenschappelijke onderbouwing van de voorlichtingscampagnes van KWF Kankerbestrijding.

De samenstelling van de SCK per 1 juli 2005:

Voorzitter

Prof. dr. C.C.E. Koning, hoogleraar en afdelingshoofd Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Leden

Prof. dr. F.S.A.M. van Dam, psycholoog afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie, NKI-AVL, Amsterdam

Prof. dr. B.A. van Hout, hoogleraar Medical Technology Assessment, Julius Centrum, UMC Utrecht

Prof. dr. L.A.L.M. Kiemeneij, hoogleraar Kankerepidemiologie, afdeling Epidemiologie en Biostatistiek & afdeling Urologie, UMC St Radboud

Prof. dr. Ph.M. Kluin, hoogleraar Oncologische Pathologie, Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof. dr. J.G.M. Klijn, bijzonder hoogleraar Medische Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. J.A. Knottnerus, hoogleraar Huisartsgeneeskunde, afdeling Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht, voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag

Prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen, bijzonder hoogleraar Epidemiologie van kanker, hoofd afdeling Epidemiologie, NKI-AVL, Amsterdam

Ch.J. Maats, arts, adviseur Macwel BV, ziekenhuisbestuurder, Delfzijl

Prof. dr. W.P.Th.M. Mali, hoogleraar radiologie, afdeling Radiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. H.G.J. Nijhuis, bijzonder hoogleraar Grote stad en gezondheidszorg, afdeling Sociologie en Antropologie, Universiteit van Amsterdam, hoofd Bureau Public Health, Gemeente Den Haag

Dr. P.H.M. Peeters, arts-epidemioloog, universitair hoofddocent Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. S. Rodenhuis, hoofd cluster Medische Oncologie, directeur zorg & ontwikkeling, Medische Oncologie, NKI-AVL, Amsterdam

Dr. L.J. van 't Veer, hoofd DNA-diagnostiek, afdelingen Pathologie en Polikliniek Familiaire Tumoren, NKI-AVL, Amsterdam

Prof. dr. C.J.H. van de Velde, subhoofd afdeling Gastrointestinale, Endocrine en Oncologische Chirurgie van de afdeling Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. dr. P.C. van der Vliet, hoogleraar fysiologische chemie, afdeling Fysiologische Chemie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. T.J.M. de Witte, internist hematoloog, hoofd afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Senior beleidsmedewerker/Secretaris SCK vanuit KWF Kankerbestrijding

Dr. J.C. Alers

Beleidsmedewerker vanuit KWF Kankerbestrijding

Dr. F.A. Vlems

B Bijlage

Uitgebreide werkwijze systematische literatuurstudie

1 Borstkanker

Voor dit literatuuroverzicht zijn alle relevante epidemiologische studies gepubliceerd tot en met november 2004, systematisch opgespoord met behulp van een geautomatiseerd literatuurbestand op internet (Pubmed). Voor de selectie van de studies zijn de navolgende criteria gehanteerd:

- cohort- of patiënt-controleonderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker (zowel bij vrouwen als bij mannen);
- meer dan 10 gevallen van borstkanker geïnccludeerd;
- Engelstalige publicatie;
- voldoende informatie om een betrouwbaarheidsinterval te berekenen bij de relatieve risico's.

Een andere voorwaarde is dat de studies totale lichamelijke activiteit (beroepsmatig én in de vrije tijd) óf activiteit in de vrije tijd moesten hebben bestudeerd. Om meer inzicht te krijgen in de rol van lichamelijke activiteit bij het ontstaan van borstkanker is het bestuderen van de totale hoeveelheid activiteit het meest interessant. Aan de andere kant geeft bestudering van activiteit in de vrije tijd inzicht in de mogelijkheden voor preventieve maatregelen. Vanuit dat oogpunt zijn studies die alleen gekeken hebben naar beroepsmatige activiteit niet opgenomen in dit literatuuroverzicht.

Een andere reden daarvoor is dat beroepsmatige activiteit in de meeste studies veelal ruw gemeten is (op basis van beroepstitel; het langste of laatst uitgeoefende beroep) en is 'huisvrouw' meestal niet beschouwd als beroep, waardoor lichamelijke activiteit tijdens het langst of laatst uitgeoefende beroep vaak betrekking heeft op werk dat zeer korte tijd werd uitgeoefend. Deze twee factoren leiden tot fouten in het vaststellen van het niveau van lichamelijke activiteit en vervolgens tot over- of onderschatting van het risico op borstkanker. Indien verschillende publicaties zijn verschenen over dezelfde studie, hebben we de publicatie met de langste follow-up duur en/of de meest relevante maat voor lichamelijke activiteit opgenomen in deze literatuurstudie.

Twee beoordelaars hebben onafhankelijk van elkaar de karakteristieken en resultaten gedocumenteerd van alle beschikbare studies (voor de gebruikte formulieren zie bijlagen E en F). Indien de mening van de twee beoordelaars niet overeen kwam, werd een derde beoordelaar geraadpleegd om tot een besluit te komen. De resultaten van cohort- en patiënt-controleonderzoeken zijn in deze literatuurstudie afzonderlijk gepresenteerd, omdat deze verschillende onderzoeksmethoden kunnen leiden tot andere vormen van vertekening en daarmee ook tot andere resultaten. In veel studies zijn meerdere aspecten van lichamelijke activiteit bestudeerd en/of worden de resultaten van analyses weergegeven in categorieën van bijvoorbeeld 'body mass index' (BMI), periode waarin de tumor optreedt (voor of na de menopauze, leeftijd), etc. Aangezien in dit literatuuroverzicht niet alle resultaten van alle studies weergegeven

kunnen worden, zijn er door de werkgroep 'Bewegen & Kanker' van de Signaleringscommissie Kanker van KWF kankerbestrijding van tevoren afspraken gemaakt over de op te nemen resultaten. Op deze manier zijn de resultaten van de studies zoveel mogelijk gestandaardiseerd, en onafhankelijk van de uitkomst, verzameld. Ten eerste is van iedere geïnccludeerde studie de categorie van mensen met het laagste niveau van lichamelijke activiteit beschouwd als de referentiegroep. De categorie van mensen met het hoogste niveau van activiteit is vergeleken met deze referentiegroep. Het relatieve risico (RR) of odds ratio (OR) is dus gebaseerd op een vergelijking van de mensen met het hoogste niveau van activiteit ten opzichte van de referentiegroep. Indien in de originele publicatie de meest actieve groep als referentiegroep gebruikt is, dan zijn de resultaten voor deze studies omgerekend. Ten tweede zijn de resultaten voor totale activiteit en activiteit in de vrije tijd afzonderlijk gepresenteerd. De bevindingen van studies die de relatie tussen lichamelijke activiteit en het optreden van borstkanker bij mannen hebben bestudeerd, zijn ook meegenomen.

Indien in één studie meerdere maten voor lichamelijke activiteit zijn gebruikt, hebben we voor het literatuuroverzicht één maat geselecteerd op basis van onderstaande volgorde van voorkeur:

- duur van lichamelijke activiteit in uren per week; frequentie gemeten in het aantal keer per week (één keer werd gelijkgesteld aan 1 uur);
- duur gecorrigeerd voor de intensiteit van de activiteit (MET-uren per week);
- energieverbruik van lichamelijke activiteit gemeten in bijvoorbeeld Kilojoules;
- een andere indeling van lichamelijke activiteit (meestal "arbitrair").

Duur van lichamelijke activiteit is gekozen als de maat van voorkeur, omdat deze maat het meest eenvoudig kan worden vertaald naar preventieve maatregelen.

Als in één studie lichamelijke activiteit in verschillende levensperioden is bestudeerd, dan zijn voor de hoofdanalyse de resultaten van één periode geselecteerd op basis van onderstaande volgorde van voorkeur:

- activiteit gedurende het (hele) leven;
- recente activiteit;
- activiteit in een bepaalde periode als volwassene (bijvoorbeeld tussen 30^{ste} en 40^{ste} levensjaar);
- activiteit gedurende de vroege jeugd/pubertijd.

Tevens worden de resultaten van studies die de activiteit in meerdere levensperioden, verandering van het activiteitspatroon over de tijd, of activiteit gedurende de vroege jeugd/pubertijd beschrijven, afzonderlijk weergegeven om de specifieke vraag te beantwoorden of lichamelijke activiteit in een bepaalde periode een sterker effect heeft. Activiteit gedurende de vroege jeugd/puberteit zou een sterker effect kunnen hebben, omdat in deze periode de borstontwikkeling plaatsvindt waardoor gevoeligheid voor carcinogene stimuli vergroot kan zijn (zie ook hoofdstuk 5).

In de meeste studies wordt in de analyses rekening gehouden met factoren die de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker kunnen verstoren, zoals de leeftijd, BMI, het totale aantal zwangerschappen, leeftijd van de menopauze en hormoontherapie na de menopauze. Wanneer in een publicatie meerdere RRs of ORs worden genoemd, is telkens gekozen voor het model waarin met zoveel mogelijk variabelen rekening is gehouden.

Aangezien de hormoonhuishouding van vrouwen sterk verschilt vóór en na de

menopauze en het ontstaan van borstkanker samenhangt met de blootstelling aan vrouwelijke geslachtshormonen, is ook bestudeerd of de relatie tussen lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker anders is voor vrouwen vóór en na de menopauze. Daarnaast is geanalyseerd of overgewicht gebaseerd op de BMI van invloed is op deze relatie.

1.1 **Methodologische kwaliteit**

Het beoordelen van de methodologische kwaliteit van observationele studies (cohort- en patiënt-controleonderzoeken) in een literatuuroverzicht of meta-analyse is vrij nieuw. Er bestaat nog geen standaard scoringssysteem voor de kwaliteit van observationele studies. De weinige bestaande scoringssystemen waren naar de mening van de werkgroep te algemeen of te onvolledig om de specifieke problemen bij het meten van lichamelijke activiteit in kaart te kunnen brengen. Vandaar dat de werkgroep 'Bewegen & Kanker' zelf twee scoringssystemen heeft ontwikkeld om de methodologische kwaliteit van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken te bepalen (voor het gebruikte scoreformulier voor kwaliteit zie bijlage I). Naast de algemene problemen die kunnen optreden bij cohort- en patiënt-controleonderzoek komt in dit scoringssysteem de manier waarop lichamelijke activiteit is beoordeeld uitgebreid aan de orde. De criteria gehanteerd in het scoringssysteem zijn ingedeeld op basis van drie belangrijke bronnen van vertekening in dit soort onderzoek, namelijk vertekening door selectie, misclassificatie en confounding. De criteria voor vertekening door selectie, misclassificatie en confounding tellen samen op tot een totaalscore. Niet alle criteria wegen even zwaar. De werkgroep heeft beoordeeld welke aspecten belangrijker zijn en dus zwaarder moeten meetellen in de totaalscore (zie bijlage I). Hoe hoger de score van een studie des te minder is de kans op vertekening. In dit rapport wordt de kwaliteit van een individuele studie weergegeven als percentage van de maximale score die behaald kan worden.

1.2 **Analyse**

Ten aanzien van de relatie tussen lichamelijke activiteit en borstkanker zijn conclusies getrokken over sterkte van de bewijsvoering. Hierbij is rekening gehouden met het aantal studies dat een verband vindt, de methodologische kwaliteit van deze studies en de consistentie van de resultaten. In tabel 1 worden de vier niveaus van bewijsvoering die kunnen worden onderscheiden weergegeven. Een verlaging van de kans op borstkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als RR of OR kleiner dan 0,8. Een RR of OR tussen de 0,8 en 1,25 wordt beschouwd als géén verband en een RR of OR groter dan 1,25 als een verhoogd risico. Statistische significantie is niet meegenomen in deze analyse, omdat het aantal borstkankergevallen in de lichamelijk meest actieve groep vaak klein is.

Een dosis-effect analyse²⁷⁾ is uitgevoerd om inzicht te krijgen in de mate waarmee het risico op borstkanker verandert bij toenemende hoeveelheden lichamelijke activiteit. Een dergelijke analyse veronderstelt een lineair verband tussen de hoeveelheid lichamelijke activiteit en het risico op borstkanker. Voor deze analyse zijn studies geselecteerd die lichamelijke activiteit bestudeerd hebben in uren of aantal keer per week. Aantal keer per week is omgezet in uren per week, er van uitgaande dat één keer staat voor één uur. Voor elke individuele studie is vervolgens de helling berekend aan de hand van de verschillende niveaus van activiteit, die

staat voor de verandering van het risico afhankelijk van het aantal uren lichamelijke activiteit per week. De hellingen van alle individuele studies zijn uiteindelijk gecombineerd tot één 'overall' helling (meta-analyse). Op basis van deze 'overall' helling zijn ORs berekend die horen bij een bepaald aantal uur lichamelijke activiteit per week.

Met behulp van grafieken is onderzocht of de resultaten van studies met een lage methodologische kwaliteit systematisch verschillen van die van studies met een hoge kwaliteit. Het oordeel ten aanzien van hoge en lage methodologische kwaliteit is voor de cohortstudies gebaseerd op de mediane kwaliteitsscore dat wil zeggen studies die behoren tot de 50% met de beste score worden beschouwd als studies van hoge kwaliteit en de studies die behoren tot de 50% met de slechtste score als studies van lage kwaliteit. De patiënt-controlestudies zijn ingedeeld in drie groepen, gebaseerd op tertielen. De studies die behoren tot de 33% met de hoogste kwaliteitsscore hebben het oordeel hoge kwaliteit gekregen en de studies die behoren tot de 33% met de laagste score het oordeel lage kwaliteit. Daartussenin bevinden zich de studies van gemiddelde kwaliteit. Om de relatie tussen methodologische kwaliteit en uitkomst van de studie verder te bestuderen is een meta-regressie analyse uitgevoerd. In een dergelijke analyse kan worden bestudeerd welke factoren de verschillen in resultaten tussen de studies kunnen verklaren. Voor deze analyse zijn alleen studies gebruikt met uren of frequentie per week als maat voor lichamelijke activiteit. De volgende factoren zijn bestudeerd: de totale kwaliteitsscore, de drie onderdelen van de kwaliteitsscore (selectie, misclassificatie, confounding), de grootte van de studie, het contrast tussen de referentiegroep en de meest actieve groep en de mate van activiteit in de referentiegroep.

Het niveau van lichamelijke activiteit in de referentiegroep en de meest actieve groep varieert per studie. Onvoldoende contrast tussen de actieve en niet-actieve groep kan een reden zijn waarom bepaalde studies geen effect vinden. Om de relatie tussen het contrast in het niveau van lichamelijke activiteit en het resultaat van de studie te onderzoeken, is er een grafiek gemaakt waarin het contrast op de x-as is weergegeven en het resultaat van elke studie op de y-as. Voor deze grafiek zijn alleen de patiënt-controleonderzoeken gebruikt die lichamelijke activiteit in uren per week hebben gemeten.

Mogelijke vertekening door publicatie is onderzocht met behulp van 'funnel plots'. In een 'funnel plot' wordt een maat voor de grootte van de studie (bijv het aantal bestudeerde kankergevallen) op de x-as uitgezet en het resultaat van de studie (RR of OR) op de y-as. Een dergelijke grafiek geeft de variatie van de studieresultaten naar studiegrootte weer en een asymmetrische grafiek kan duiden op vertekening door publicatie. Een asymmetrisch grafiek in dit literatuuroverzicht wil zeggen dat de kleine studies die geen effect of een verhoging van het risico vinden, ontbreken.

Voor dit literatuuroverzicht zijn alle relevante epidemiologische studies gepubliceerd tot en met november 2004, systematisch opgespoord met behulp van een geautomatiseerd literatuurbestand op internet (Pubmed). Voor de studies zijn de navolgende criteria gehanteerd:

- cohort- of patiënt-controleonderzoek naar de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker (zowel bij vrouwen als bij mannen);
- meer dan 10 gevallen van darmkanker geïncludeerd;
- Engelstalige publicatie;
- voldoende informatie om een betrouwbaarheidsinterval te berekenen bij de relatieve risico's.

Aangezien er geen relatie wordt verondersteld tussen lichamelijke activiteit en endeldarmkanker¹⁹, zijn studies die zich beperken tot het optreden van endeldarmkanker niet opgenomen in dit literatuuroverzicht. Studies die resultaten voor mannen en vrouwen niet apart presenteren, zijn niet in dit literatuuroverzicht opgenomen, omdat verondersteld is dat het effect van lichamelijke activiteit voor mannen en vrouwen anders zou kunnen zijn. Een andere voorwaarde voor inclusie is dat de studies totale lichamelijke activiteit (beroepsmatig én in de vrije tijd) óf activiteit in de vrije tijd moesten hebben bestudeerd. Om meer inzicht te krijgen in de rol van lichamelijke activiteit bij het ontstaan van darmkanker is het bestuderen van de totale hoeveelheid activiteit het meest interessant. Aan de andere kant geeft bestudering van activiteit in de vrije tijd inzicht in de mogelijkheden voor preventieve maatregelen. Vanuit dat oogpunt zijn studies die alleen naar beroepsmatige activiteit hebben gekeken niet opgenomen in dit literatuuroverzicht. Een andere reden daarvoor is dat beroepsmatige activiteit in deze studies veelal ruw is gemeten (op basis van beroepstitel) en is er in de analyses door gebrek aan individuele data niet of nauwelijks rekening gehouden met mogelijk versturende variabelen. Dit kan vervolgens geleid hebben tot over- of onderschatting van het risico op darmkanker. Indien verschillende publicaties zijn verschenen over dezelfde studie, hebben we de publicatie met de langste follow-up duur en/of de meest relevante maat voor lichamelijke activiteit opgenomen in deze literatuurstudie.

Twee beoordelaars hebben onafhankelijk van elkaar de karakteristieken en resultaten gedocumenteerd van alle beschikbare studies (voor de gebruikte formulieren zie bijlagen G en H). Indien de mening van de twee beoordelaars niet overeen kwam, werd een derde beoordelaar geraadpleegd om tot een besluit te komen. De resultaten van cohort- en patiënt-controleonderzoeken zijn in deze literatuurstudie apart gepresenteerd, omdat deze verschillende onderzoeksmethoden kunnen leiden tot andere vormen van vertekening en daarmee ook tot andere resultaten. In veel studies worden meerdere aspecten van lichamelijke activiteit bestudeerd en/of worden de resultaten van analyses weergegeven in categorieën van bijvoorbeeld BMI, periode waarin de tumor optreedt (leeftijd), etc. Aangezien in dit literatuuroverzicht niet alle resultaten van alle studies weergegeven kunnen worden, zijn er door de werkgroep 'Bewegen & Kanker' van de Signaleringscommissie Kanker van KWF kankerbestrijding van tevoren afspraken gemaakt over de op te nemen resultaten. Op deze manier zijn de resultaten van de studies zoveel mogelijk gestandaardiseerd, en onafhankelijk van de uitkomst, verzameld. Ten eerste is van iedere geïncludeerde

studie de categorie van mensen met het laagste niveau van lichamelijke activiteit beschouwd als de referentiegroep. De categorie van mensen met het hoogste niveau van activiteit is vergeleken met deze referentiegroep. De RR of OR is dus gebaseerd op een vergelijking van de mensen met het hoogste niveau van activiteit ten opzichte van de referentiegroep. Indien in de originele publicatie de meest actieve groep als referentiegroep gebruikt was, dan zijn de resultaten voor deze studies omgerekend. Ten tweede worden de resultaten voor totale activiteit en activiteit in de vrije tijd apart gepresenteerd evenals de resultaten voor mannen en vrouwen.

Indien in één studie meerdere maten voor lichamelijke activiteit zijn gebruikt, hebben we voor het literatuuroverzicht één maat geselecteerd op basis van onderstaande volgorde van voorkeur:

- duur van lichamelijke activiteit in uren per week; frequentie gemeten in het aantal keer per week (één keer werd gelijkgesteld aan 1 uur);
- duur gecorrigeerd voor de intensiteit van de activiteit (MET-uren per week);
- energieverbruik van lichamelijke activiteit gemeten in bijvoorbeeld Kilojoules;
- een andere indeling van lichamelijke activiteit (meestal "arbitrair").

Duur van lichamelijke activiteit is gekozen als de maat van voorkeur, omdat deze maat het meest eenvoudig kan worden vertaald naar preventieve maatregelen.

Als in één studie lichamelijke activiteit in verschillende levensperioden is bestudeerd, dan zijn voor de hoofdanalyse de resultaten van één periode geselecteerd op basis van onderstaande volgorde van voorkeur:

- activiteit gedurende het (hele) leven;
- recente activiteit;
- activiteit in een bepaalde periode als volwassene (bijvoorbeeld tussen 30^{ste} en 40^{ste} levensjaar);
- activiteit gedurende de vroege jeugd/pubertijd.

Tevens worden de resultaten van studies, die de activiteit in meerdere levensperioden of verandering van het activiteitenpatroon over de tijd beschrijven, apart weergegeven om de specifieke vraag te beantwoorden of lichamelijke activiteit in een bepaalde periode het meeste effect heeft.

In de meeste studies wordt in de analyses rekening gehouden met factoren die de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker zouden kunnen verstoren, zoals de leeftijd, BMI en voedingsfactoren. Wanneer in een publicatie meerdere RRs of ORs worden genoemd, is telkens gekozen voor het model waarin met zoveel mogelijk variabelen rekening is gehouden.

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat overgewicht het risico op darmkanker aanzienlijk verhoogt. Lichamelijke activiteit heeft ook invloed op het lichaamsgewicht en daarom is het voor het bestuderen van het effect van lichamelijke activiteit op het ontstaan van darmkanker wenselijk om het eventuele effect van lichaamsgewicht te scheiden van het onafhankelijk effect van activiteit. Er is daarom gekeken of de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker afhankelijk is van het niveau van de BMI.

2.1 Methodologische kwaliteit

Het beoordelen van de methodologische kwaliteit van observationele studies (cohort- en patiënt-controleonderzoeken) in een literatuuroverzicht of meta-analyse

is vrij nieuw. Er bestaat nog geen standaard scoringssysteem voor de kwaliteit observationele studies. De weinige bestaande scoringssystemen waren naar de mening van de werkgroep te algemeen of te onvolledig om de specifieke problemen bij het meten van lichamelijke activiteit in kaart te kunnen brengen. Vandaar dat de werkgroep 'Bewegen & Kanker' zelf twee scoringssystemen heeft ontwikkeld om de methodologische kwaliteit van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken te bepalen (voor het gebruikte scoreformulier voor kwaliteit zie bijlage I). Naast de algemene problemen die kunnen optreden bij cohort- en patiënt-controleonderzoek komt in dit scoringssysteem de manier waarop lichamelijke activiteit is beoordeeld, uitgebreid aan de orde. De criteria gehanteerd in het scoringssysteem zijn ingedeeld op basis van drie belangrijke bronnen van vertekening in dit soort onderzoek, namelijk vertekening door selectie, misclassificatie en confounding. De criteria voor vertekening door selectie, misclassificatie en confounding tellen samen op tot een totaalscore. Niet alle criteria wegen even zwaar. De commissie heeft beoordeeld welke aspecten belangrijker zijn en dus zwaarder moeten meetellen in de totaalscore (zie bijlage I). Hoe hoger de score van een studie des te minder is de kans op vertekening. In dit rapport wordt de kwaliteit van een individuele studie weergegeven als percentage van de maximale score die behaald kan worden.

2.2 Analyse

Ten aanzien van de relatie tussen lichamelijke activiteit en darmkanker zijn conclusies getrokken over de sterkte van de bewijsvoering. Hierbij is rekening gehouden met het aantal studies dat een verband vindt, de methodologische kwaliteit van deze studies en de consistentie van de resultaten. In tabel 1 worden de vier niveaus van bewijsvoering die kunnen worden onderscheiden weergegeven. Een verlaging van de kans op darmkanker door lichamelijke activiteit in een individuele studie is gedefinieerd als een RR of OR kleiner dan 0,8. Een RR of OR tussen de of gelijk aan 0,8 en 1,25 wordt beschouwd als géén verband en een RR of OR hoger dan 1,25 als een verhoogd risico. Statistische significantie is niet meegenomen in deze analyse, omdat het aantal darmkankergevallen in de lichamelijk meest actieve groep vaak klein is.

Met behulp van grafieken is onderzocht of de resultaten van studies met een lage methodologische kwaliteit systematisch verschillen van die van studies met een hoge kwaliteit. Het oordeel ten aanzien van hoge en lage methodologische kwaliteit is gebaseerd op de mediane kwaliteitsscore dat wil zeggen studies die behoren tot de 50% met de beste score worden beschouwd als studies van hoge kwaliteit en de studies die behoren tot de 50% met de slechtste score als studies van lage kwaliteit.

Mogelijke vertekening door publicatie is onderzocht met behulp van 'funnel plots'. In een 'funnel plot' wordt een maat voor de grootte van de studie (bijvoorbeeld het aantal kankergevallen) op de x-as uitgezet en het resultaat van de studie (RR of OR) op de y-as. Een dergelijke grafiek geeft de variatie van de studieresultaten naar studie grootte weer en een asymmetrische grafiek kan duiden op publicatiebias. Een asymmetrisch grafiek in dit literatuuroverzicht wil zeggen dat de kleine studies die geen effect of een verhoging van het risico vinden, ontbreken.

C Bijlage

Borstkanker: karakteristieken en resultaten van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken

Cohortstudies gesplitst naar bron van activiteit

Tabel 1

Auteur ^{ref. no.}	Cohortnaam en land	Baseline meting	Leeftijd	Jaren follow-up	Studie grootte
Totale activiteit					
Dorgan <i>et al.</i> ¹⁷	Framingham Heart Study, VS	1954-1956	35-68	28	2321
Fraser en Shavlik ²⁴⁵	Adventist Health Study, VS	1976	24+	6	20341
Activiteit in de vrije tijd					
Thune <i>et al.</i> ⁴	nvt, Noorwegen	1974-1983	20-54	mediaan 13,7; gem 14	25624
Cerhan ¹	Iowa 65+ Rural Health Study, VS	1982	62-102 (gem 75)	11	1806
Sesso <i>et al.</i> ²³³	College Alumni Health Study, VS	1962	37-69	31	1566
Rockhill <i>et al.</i> ³	Nurses Health Study, VS	1980-1994 (elke 2 jr)	30-55	16	85364
Luoto <i>et al.</i> ²³⁴	Finnish adult health behaviour survey, Finland	1978-1993	15-64	max 16	30548
Moore <i>et al.</i> ²³¹	Iowa Women's Health Study, VS	1986	55-69	10	37105
Wyrwich en Wolinsky ²⁴⁶	Longitudinal study on aging (LSOA), VS	1984	70-98	gem 7	3131
Wyshak en Frisch ²⁴⁷	"College Alumnae", VS	during college (1925-1981)	21-80	15	5398

Aantal patiënten	Activiteitmaat-levensperiode	Contrast	Risicoschatter (95% BI) test voor trend	Kwaliteitsscore (% van maximum)
117 Postmenopauzaal	somscore – recent	33-54 somscore vs 25-28 somscore	RR*: 1,60 (0,90-2,90) trend: 0,06 residuele confounding: deels	62%
218 Pre- en postmenopauzaal	subjectief – recent	? vs weinig activiteit in vrijetijd en beroep	RR*: 0,68 (0,52-0,90) trend: nvt residuele confounding: ja	48%
351 Pre- en postmenopauzaal	subjectief – recent	regelmatig actief vs inactief	RR*: 0,63 (0,42-0,95) trend: 0,04 residuele confounding: deels	55%
46 Postmenopauzaal	somscore – recent	actief vs inactief	RR: 0,20 (0,05-1,00) trend: 0,006 residuele confounding: nee	78%
109 Pre- en postmenopauzaal	energieverbruik in kcal/week – recent	1000+ kcal/week vs < 500 kcal/week	RR*: 0,73 (0,46-1,14) trend: 0,17 residuele confounding: ja	29%
3137 Pre- en postmenopauzaal	uren/week – meer levensperiodes	7+ uren/ week vs <1 uren/week	RR: 0,82 (0,70-0,97) trend: 0,004 residuele confounding: nee	63%
332 Pre- en postmenopauzaal	frequentie – recent	dagelijks vs < 1 keer per week	RR: 1,01 (0,72-1,42) trend: N,S, residuele confounding: ja	42%
1380 Postmenopauzaal	somscore van frequentie – recent	hoge score vs lage score	RR*: 0,95 (0,83-1,10) trend: onbekend residuele confounding: deels	44%
77 Postmenopauzaal	subjectief – recent	actief vs inactief	RR*: 0,42 (0,19-0,95) trend: onbekend residuele confounding: ja	44%
175 Pre- en postmenopauzaal	atleten/niet- atleten – rond 20 jarige leeftijd	atleten vs niet-atleten	OR: 0,61 (0,44-0,84) trend: onbekend residuele confounding: ja	57%

Vervolg tabel 1

Breslow <i>et al.</i> ²²⁸	NHANES I, VS	1971-1975 & 1982-1984	24-75	mediaan 9,2	6160
Dirx <i>et al.</i> ²³⁰	The Netherlands Cohort Study, Nederland	1986	55-69	7,3	62537
Lee <i>et al.</i> ²⁴⁸	Women's Health Study, VS + Porto Rico	1992-1995	45+ (gem 54)	gem 4	39322
Moradi <i>et al.</i> ²³²	A Prospective Cohort Study among Swedish Twins, Zweden	1967-1970	42-70	27-30	9593
Colditz <i>et al.</i> ²²⁷	Nurses' Health Study II, VS	1989, 1991, 1997	25-42	10	110468
McTiernan <i>et al.</i> ²²⁹	The Women's Health Initiative Cohort Study, VS	1993-1998	50-79	gem 4,7	74171
Patel <i>et al.</i> ²	American Cancer Society Cancer Prevention Study II, VS	1992	~50-74	5	72608

* Oorspronkelijke risicoschatter is de hazard ratio. Een hazard ratio geeft over het algemeen, net als de odds ratio, een goede benadering van het relatieve risico en kan dus ook als zodanig geïnterpreteerd worden.

Patiënt-controleonderzoeken gesplitst naar bron van activiteit

Tabel 2

Auteur ^{ref. no.}	Land	Jaar meting activiteit	Leeftijd	Aantal patiënten	Aantal controles
Totale activiteit					
Borstkanker bij vrouwen					
Mittendorf <i>et al.</i> ⁸	VS	1988-1991	17-74	Beide: 6888	Beide: 9539
Verloop <i>et al.</i> ⁷	Nederland	1986-1989	20-54	Pre: 918	Pre: 918

138 Pre- en postmenopauzaal	subjectief- recent (patroon- verandering)	constant actief vs constant inactief	RR*: 0,58 (0,31-1,07) trend: 0,107 residuele confounding: ja	30%
1208 Postmenopauzaal	uren/week - levenslang	5+ uren/week vs < 1 uren/week	RR: 0,87 (0,57-1,32) trend: 0,14 residuele confounding: deels	63%
411 Pre- en postmenopauzaal	energieverbruik - recent	6300+ KJ/week vs < 840 KJ/week	RR*: 0,80 (0,58-1,12) trend: 0,11 residuele confounding: deels	55%
506 Pre- en postmenopauzaal	subjectief- leeftijd 25-50	regelmatig actief vs inactief	RR*: 0,80 (0,60-1,20) trend: 0,30 residuele confounding: ja	33%
849 Premenopauzaal	MET uren/week - recent	27+ MET uren/ week vs <3 MET uren/week	RR*: 1,04 (0,82-1,33) trend: 0,86 residuele confounding: nee	69%
1780 Postmenopauzaal	uren/week - recent	7,0 + uren/week vs 0 uren/week	RR*: 0,79 (0,63-0,99) trend: 0,12 residuele confounding: nee	70%
1520 Postmenopauzaal	MET uren/week - recent	42,0+ MET uren/ week vs > 0-7,0 MET uren/week	RR*: 0,71 (0,49-1,02) trend: 0,03 residuele confounding: nee	60%

Herkomst populatie (patiënt/controle)	Activiteitmaat- levensperiode	Contrast	Risicoschatter (95% BI) test voor trend	Kwaliteitsscore (% van maximum)
Bevolking/Bevolking	frequentie zware activiteit - leeftijd 14-22	7,0 + keer/week vs geen activiteit	OR: 0,50 (0,40-0,70) trend: 0,02 residuele confounding: deels	79%
Bevolking/Bevolking	subjectief- levenslang	actief in vrije tijd + middelzwaar werk vs niet actief in vrije tijd + licht werk	OR: 0,58 (0,42-0,82) trend: onbekend residuele confounding: nee	86%

Vervolg tabel 2

Friedenreich <i>et al.</i> ⁶	Canada	1995-1997	< 80 (gem 56)	Pre: 462 Post: 771 Beide: 1237	Pre: 475 Post: 762 Beide: 1241
John <i>et al.</i> ⁹	VS	1995-1998	35-79	Pre: 403 Post: 847 Beide: 1250	Pre: 483 Post: 1065 Beide: 1548
Steindorf <i>et al.</i> ⁵	Duitsland	1999-2000	< 51	Pre: 360	Pre: 886
Borstkanker bij mannen					
Johnson <i>et al.</i> ¹⁰	Canada	1994-1998	42-74	Man: 81	Man: 1905
Activiteit in de vrije tijd					
Borstkanker bij vrouwen					
Bernstein <i>et al.</i> ²⁴³	VS	1983-1989	< 40	Pre: 545	Pre: 545
Friedenreich and Rohan ²⁴⁹	Australië	1982-1984	20-74	Pre: 110 Post: 258 Beide: 451	Pre: 110 Post: 258 Beide: 451
Taioli <i>et al.</i> ²⁵⁰	VS	1987-1990	25+	Pre: 196 Post: 421 Beide: 617	Pre: 191 Post: 340 Beide: 531
D'Avanzo <i>et al.</i> ¹⁵	Italië	1991-1994	20-74	Beide: 2569	Beide: 2588
McTiernan <i>et al.</i> ¹⁶	VS	1988-1990	50-64	Post: 493 Beide: 537	Post: 445 Beide: 492
Chen <i>et al.</i> ²⁴²	VS	1983-1990	21-45	Pre: 643 Beide: 747	Pre: 842 Beide: 961
Hu <i>et al.</i> ²⁵¹	Japan	1989-1993	26-75	Pre: 87 Post: 67 Beide: 157	Pre: 202 Post: 159 Beide: 369
Gammon <i>et al.</i> ²³⁵	VS	1990-1992	< 45	Post: 130 Beide: 1668	Post: 136 Beide: 1505

Bevolking/Bevolking	MET uren/week/ jaar – levenslang	151+ u/w/jaar vs 0-96,4 MET u/w/ jaar	OR: 0,82 (0,64-1,04) trend: onbekend residuele confounding: deels	73%
Bevolking/Bevolking	uren/week – levenslang	20,8+ uren/week vs < 9,1 uren/week	OR: 0,79 (0,65-0,96) trend: Onbekend residuele confounding: deels	75%
Bevolking/Bevolking	METuren/week – leeftijd 12-30	145,6-564,4 MET uren/week vs 17,2-70,4 MET uren/week	OR: 0,94 (0,65-1,35) trend: 0,29 residuele confounding: nee	85%
Bevolking/Bevolking	frequentie in sessies/maand – recent	37+ sessies/ maand vs 0-7 sessies/maand	OR: 0,48 (0,26-0,91) trend: 0,025 residuele confounding: nee	78%
Bevolking/Bevolking	uren/week – levenslang	3,8 + uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,42 (0,27-0,64) trend: 0,0001 residuele confounding: nee	80%
Bevolking/Bevolking	energieverbruik kcal/week – recent	4001+ kcal/week vs 0 kcal/week	OR: 0,73 (0,50-1,05) trend: 0,09 residuele confounding: deels	71%
Ziekenhuis/ Ziekenhuis	uren/week zware activiteit – leeftijd 15-22	3+ uren/week vs geen activiteit	OR: 0,86 (0,57-1,29) trend: Onbekend residuele confounding: ja	51%
Bevolking/ Ziekenhuis	uren/week – leeftijd 30-39	7+ uren/week vs <2 uren/week	OR: 0,77 (0,56-1,06) trend: 0,03 residuele confounding: deels	53%
Bevolking/Bevolking	uren/week – recent	5,0 + uren/week vs 0 uren/week	OR: 1,10 (0,70-1,60) trend: 0,29 residuele confounding: deels	69%
Bevolking/Bevolking	uren/week – recent	4+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,92 (0,69-1,23) trend: 0,97 residuele confounding: deels	75%
Ziekenhuis/ Bevolking	energieverbruik – 20-30 jr	650 + kcal/week vs geen activiteit	OR: 0,85 (0,50-1,45) trend: NS residuele confounding: deels	50%
Bevolking/Bevolking	MET gewogen frequentie – levenslang	42,96 - 98,00 MET gewogen freq vs 1,62 -18,07 MET gewogen freq	OR: 1,01 (0,81-1,25) trend: 0,42 residuele confounding: nee	76%

Vervolg tabel 2

Ueji <i>et al.</i> ²⁵²	Japan	1990-1997	26-69	Pre: 80 Post: 59 Beide: 139	Pre: 109 Post: 127 Beide: 236
Levi <i>et al.</i> ²⁴¹	Zwitserland	1993-1998	27-74	Beide: 246	Beide: 374
Marcus <i>et al.</i> ²³⁸	VS	1993-1996	20-74	Beide: 864	Beide: 790
Moradi <i>et al.</i> ¹¹	Zweden	1993-1995	50-74	Post: 2838	Post: 3108
Verloop <i>et al.</i> ⁷	Nederland	1986-1989	20-54	Pre: 918	Pre: 918
Adams-Campbell <i>et al.</i> ¹⁴	VS	1995	21-69	Pre: 336 Post: 182 Beide: 704	Pre: 672 Post: 364 Beide: 1408
Friedenreich <i>et al.</i> ⁶	Canada	1995-1997	< 80 (gem 56)	Pre: 462 Post: 771 Beide: 1237	Pre: 475 Post: 762 Beide: 1241
Gilliland <i>et al.</i> ²⁴⁰	VS	1992-1994	35-74	Pre: 243 Post: 399 Beide: 712	Pre: 335 Post: 434 Beide: 844
Lee <i>et al.</i> ²³⁹	VS	1999-2000	gem 56	Beide: 394	Beide: 788
Matthews <i>et al.</i> ¹²	China	1996-1998	25-64	Pre: 952 Post: 501 Beide: 1459	Pre: 990 Post: 559 Beide: 1556
Carpenter <i>et al.</i> ²⁵³	VS	1987-1996	55-72	Post: 1883	Post: 1628
Dorn <i>et al.</i> ¹³	VS	1986-1991	40-85	Pre: 301 Post: 439 Beide: 740	Pre: 316 Post: 494 Beide: 810
Hirose <i>et al.</i> ²³⁶	Japan	1989-2000	30+	Pre: 1334 Post: 1024	Pre: 11988 Post: 6989
John <i>et al.</i> ⁹	VS	1995-1998	35-79	Pre: 403 Post: 847 Beide: 1250	Pre: 483 Post: 1065 Beide: 1548

Ziekenhuis/ Bevolking	METs/week – als volwassene	15,3 + METs/ week vs 0 METs/ week	OR: 0,35 (0,17-0,73) trend: 0,005 residuele confounding: ja	42%
Ziekenhuis/ Ziekenhuis	uren/week – leeftijd 30-39	5+ uren/week vs < 2 uren/week	OR: 0,50 (0,30-0,81) trend: 0,01 residuele confounding: ja	48%
Bevolking/Bevolking	frequentie – leeftijd 12	14+ keer/week vs geen activiteit	OR: 0,60 (0,30-1,10) trend: 0,07 residuele confounding: ja	74%
Bevolking/Bevolking	uren/week – recent	2+ hour/week vs nooit	OR: 0,77 (0,67-0,91) trend: 0,005 residuele confounding: nee	68%
Bevolking/Bevolking	frequentie in keer/week – levenslang	2,6+ keer/week vs levenslang geen zware activiteit	OR: 0,84 (0,62-1,13) trend: Onbekend residuele confounding: nee	86%
Cohort based/ Cohort based	uren/week – leeftijd 30	7+ uren/week vs <1 uren/week	OR: 0,60 (0,30-0,90) trend: 0,01 residuele confounding: ja	34%
Bevolking/Bevolking	uren/week/jaar – levenslang	4,3+ u/w/jaar vs 0-1,5 u/w/jaar	OR: 1,07 (0,84-1,35) trend: onbekend residuele confounding: deels	73%
Bevolking/Bevolking	MET uren/week – recent	80+ MET uren/ week vs 0-25 MET uren/week	OR: 0,47 (0,33-0,65) trend: 0,05 residuele confounding: deels	63%
Cohort based/ Cohort based	MET uren/week – levenslang	kwartiel 4 (mediaan 52,9) vs kwartiel 1 (mediaan 3,0)	OR: 1,10 (0,73-1,67) trend: 0,47 residuele confounding: deels	71%
Bevolking/Bevolking	MET uren/dag/ jaar – 10 jr voor referentiedatum	1,92 + MET uren/ dag/jaar vs geen activiteit	OR: 0,40 (0,27-0,59) trend: 0,01 residuele confounding: deels	83%
Bevolking/Bevolking	MET-uren/week – levenslang	17,6+ MET-uren/ week vs 0 MET- uren/week	OR: 0,66 (0,48-0,90) trend: 0,07 residuele confounding: deels	61%
Bevolking/Bevolking	uren/week – 2 tot 20 jr geleden	3,5 + uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,88 (0,59-1,31) trend: onbekend residuele confounding: ja	69%
Ziekenhuis/ Ziekenhuis	frequentie – recent	2+ keer/week vs geen activiteit	OR: 0,81 (0,69-0,94) trend: 0,015	62%
Bevolking/Bevolking	uren/week – levenslang	4,0 + uren/week vs <1,5 uren/week	OR: 1,10 (0,91-1,34) trend: Onbekend residuele confounding: deels	75%

Vervolg tabel 2

Steindorf <i>et al.</i> ⁵	Duitsland	1999-2000	< 51	Pre: 360	Pre: 886
Yang <i>et al.</i> ²³⁷	VS	1995-1997	25-74	Pre: 206 Post: 278 Beide: 501	Pre: 288 Post: 302 Beide: 594
Borstkanker bij mannen					
Hsing <i>et al.</i> ²³⁷	VS	1986	25-74 [#]	Man: 178	Man: 512
Ewertz <i>et al.</i> ²⁵⁴	Scaninavië	1987-1993	30-90	Man: 156	Man: 468
Johnson <i>et al.</i> ¹⁰	Canada	1994-1998	42-74	Man: 81	Man: 1905

[#] Leeftijd bij overlijden.

Bevolking/Bevolking	METuren/week – sport leeftijd 12-30	18,9 - 143,7 MET uren/week vs 0-3,4 MET uren/week	OR: 0,89 (0,60-1,33) trend: 0,92 residuele confounding: nee	85%
Bevolking/Bevolking	uren/week – levenslang	3,01+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,44 (0,26-0,77) trend: 0,001 residuele confounding: deels	79%
Bevolking/ Ziekenhuis	frequentie – recent	regelmatig vs bijna nooit	OR: 0,77 (0,50-1,25) trend: NS residuele confounding: deels	36%
Bevolking/Bevolking	subjectief – 10 jr voor referentie-datum	zware activiteit vs inactief	OR: 0,40 (0,10-1,60) trend: 0,5 residuele confounding: ja	46%
Bevolking/Bevolking	frequentie in sessies/maand – recent	35+ sessies/maand vs 0-7 sessies/maand	OR: 0,87 (0,48-1,58) trend: 0,51 residuele confounding: nee	78%

D Bijlage

Darmkanker: karakteristieken en resultaten van de cohort- en patiënt-controleonderzoeken

Cohortstudies bij mannen gesplitst naar bron van activiteit

Tabel 1

Auteur ^{ref. no.}	Cohortnaam en land	Baseline meting	Leeftijd	Jaren follow-up	Studie grootte
Totale activiteit					
Polednak ²⁶	nvt, VS	1880-1920	onbekend	± 67	8743
Severson <i>et al.</i> ³²	nvt, VS	1965-1968	46-68	± 20	8006
Ballard-Barbash <i>et al.</i> ²⁰	Framingham study, VS	1954	30-62	28	4214
Thune en Lund ³⁰	nvt, Noorwegen	1972-1978	20-49	± 16	81516
Will <i>et al.</i> ²¹	Cancer Prevention Study I, VS	1959-1960	30+ (gem 55)	13	678421
Activiteit in de vrije tijd					
Wu <i>et al.</i> ²³	nvt, VS	1981-1982	60+	4,5	11888
Gerhardsson <i>et al.</i> ²⁵⁵	"Sweden Twin Study", Zweden	1967-1968	42-82	14	16477
Albanes <i>et al.</i> ²⁵⁶	NHANES I, VS	1971-1975	25-74	7-13 (mediaan 10)	12554
Severson <i>et al.</i> ³²	nvt, VS	1965-1968	46-68	± 20	8006
Lee en Paffenbarger, Jr. ³⁶	The Harvard Alumni Study, VS	1962 of 1966 (en 1977)	30-79	22-26	17607

Aantal patiënten	Activiteitmaat-levensperiode	Contrast	Risicoschatter (95% BI) test voor trend	Kwaliteitscore (% van maximum)
Colon: 131	subjectief – recent	atleten vs niet-atleten	RR: 1,04 (0,59-1,82) trend: onbekend residuele confounding: ja	31%
Colon: 192	energieverbruik als in Framingham study – recent	34,3+ indexscore vs 0-30,1 indexscore	RR*: 0,71 (0,51-0,99) trend: 0,201 residuele confounding: deels	49%
Colorectaal: 73	energieverbruik – recent	34-83 van de indexscore vs 25-29 van de indexscore	RR*: 0,56 (0,31-1) trend: 0,06 residuele confounding: deels	50%
Colon: 236	somscore – recent	actief vs inactief	RR*: 0,97 (0,63-1,5) trend: 0,49 residuele confounding: deels	46%
Colon: 2722	subjectief – recent	zware activiteit vs geen/weinig activiteit	RR*: 0,74 (0,64-0,86) trend: onbekend residuele confounding: deels	25%
Colorectaal: 58	uren/week – recent	14+ uren/week vs <7 uren/week	RR: 0,40 (0,20-0,80) trend: 0,008 residuele confounding: ja	26%
Colon: 53	subjectief – 25-50 jr	regelmatig + zware activiteit vs weinig + lichte activiteit	RR: 0,71 (0,38-1,25) trend: nvt residuele confounding: ja	31%
Colorectaal: 62	subjectief – recent	veel activiteit vs weinig of geen activiteit	RR*: 1,00 (0,53-2,00) trend: 0,93 residuele confounding: nee	30%
Colon: 192	?? – recent	middelmatig tot zware activiteit vs veel zittende activiteiten	RR*: 0,66 (0,49-0,88) trend: nvt residuele confounding: deels	49%
Colon: 280	energieverbruik kcal/week – recent	2500+ kcal/week vs <1000 kcal/week	RR*: 1,08 (0,81-1,46) trend: 0,58 residuele confounding: deels	48%

Vervolg tabel 1

Giovannucci <i>et al.</i> ²²	Health Professionals Follow-up Study, VS	1986	40-75	6	47723
Thune en Lund ³⁰	nvt, Noorwegen	1972-1978	20-49	± 16	81516
Lee <i>et al.</i> ²⁹	Physicians' Health Study, VS	1982 en 1985	40-84	10,9	21807
Davey <i>et al.</i> ²⁵⁷	Whitehall study, Groot Brittanië	1969-1970	40-64	25	6702
Colbert <i>et al.</i> ²⁵⁸	Alpha-tocopherol, Beta-carotene cancer prevention study, Finland	1985-1988	50-69	12	29133
Nilsen en Vatten ²⁵⁹	Nord-Trondelag Health Survey, Noorwegen	1984-1986	20-101	12	75219
Wannamethee <i>et al.</i> ⁴²	British Regional Heart Study, Groot Brittanie	1978-1980	40-59	gem 18,8	7588

* Oorspronkelijke risicoschatter is de hazard ratio. Een hazard ratio geeft over het algemeen, net als de odds ratio, een goede benadering van het relatieve risico en kan dus ook als zodanig geïnterpreteerd worden.

Patiënt-controleonderzoeken bij mannen gesplitst naar bron van activiteit

Tabel 2

Auteur ^{ref. no.}	Land	Jaar meting activiteit	Leeftijd	Aantal patiënten	Aantal controles
Totale activiteit					
Gerhardsson <i>et al.</i> ²⁵	Zweden	1986-1988	40-81	Colon: 163	512 [#]
Kune <i>et al.</i> ²⁶⁰	Australië	1980-1981	gem 65	Colon: 388	398

Colon: 203	MET uren/ week – recent	± 46,8 vs ± 0,9 MET uren/week	RR: 0,53 (0,32-0,88) trend: 0,03 residuele confounding: nee	49%
Colon: 236	somscore – recent	regelmatige activiteit vs inactief	RR*: 1,33 (0,90-1,98) trend: 0,13 residuele confounding: deels	46%
Colon: 217	frequentie vigorous – recent	5 + keer/week vs <1 keer/week	RR*: 1,10 (0,70-1,60) trend: 0,6 residuele confounding: deels	48%
Colorectaal: 89	subjectief – recent	actief vs inactief	RR*: 0,66 (0,37-1,25) trend: 0,15 residuele confounding: deels	33%
Colon: 152	subjectief – recent	actief vs inactief	RR*: 0,82 (0,59-1,13) trend: nvt residuele confounding: nee	46%
Colorectaal: 362	frequentie – recent	3+ keer/week vs <1 keer/week	RR*: 0,69 (0,50-0,95) trend: 0,04 residuele confounding: deels	32%
Colorectaal: 135	somscore – recent	zware activiteit vs geen/middelzware activiteit	RR*: 0,96 (0,48-1,89) trend: 0,77 residuele confounding: deels	40%

Herkomst populatie (patiënt/controle)	Activiteitmaat- levensperiode	Contrast	Risicoschatter (95% BI) test voor trend	Kwaliteitsscore (% van maximum)
Bevolking/Bevolking	somscore – recent	erg actief vs inactief	OR: 0,59 (0,24-1,67) trend: onbekend residuele confounding: nee	67%
Bevolking/Bevolking	somscore – afgelopen jaren	graad 2 en 3 vs graad 1B	OR: 1,44 (0,70-3,00) trend: onbekend residuele confounding: nee	65%

Vervolg tabel 2

Slattery <i>et al.</i> ²⁶¹	VS	1979-1981	40-79	Colon: 110	180
Whittemore <i>et al.</i> ²⁶²	China	1981-1986	20-79	Colon: 95	678
Whittemore <i>et al.</i> ²⁶²	VS & Canada	1981-1986	20+	Colon: 179	698
Thun <i>et al.</i> ²⁶³	VS, Columbia & Porto Rico	1982	30+ (gem 65)	Colon: 611	3051
Longnecker <i>et al.</i> ²⁶⁴	VS	1986-1988	31+	Colon: 163	703
White <i>et al.</i> ²⁶⁵	VS	1985-1989	30-62	Colon: 251	233
Le Marchand <i>et al.</i> ²⁴	VS	1987-1991	mediaan 65	Colorec-taal: 698	698
Slattery <i>et al.</i> ³¹	VS	1991-1994	30-79	Colon: 1099	1290
Boutron-Ruault <i>et al.</i> ²⁶⁶	Frankrijk	Onbekend	30-79	Colorec-taal: 109	159
Activiteit in de vrije tijd					
Markowitz <i>et al.</i> ²⁷	VS	1985-1990	onbekend	Colorec-taal: 443	1164
Longnecker <i>et al.</i> ²⁶⁴	VS	1986-1988	31+	Colon: 163	703
White <i>et al.</i> ²⁶⁵	VS	1985-1989	30-62	Colon: 251	233

Bevolking/Bevolking	energieverbruik – recent	4 ^e kwartiel van energieverbruik vs 1 ^{ste} kwartiel van energieverbruik	OR: 0,70 (0,30-1,50) trend: onbekend residuele confounding: nee	69%
Bevolking/Bevolking	somscore – recent	actief vs inactief	OR: 1,18 (0,53-2,56) trend: nvt residuele confounding: ja	64%
Bevolking/Bevolking	somscore – recent	actief vs inactief	OR: 0,63 (0,42-0,91) trend: nvt residuele confounding: ja	69%
Cohort/Cohort	subjectief – recent	zware activiteit vs geen activiteit	OR: 0,60 (0,28-1,27) trend: NS residuele confounding: nee	38%
Bevolking/Bevolking	combinatie van activiteit op het werk en in de vrije tijd	>licht werk en 1+ uur/week zware activiteit in vrije tijd vs zittend werk en <1 uur/week zware activiteit in vrije tijd	OR: 0,44 (0,19-1,06) trend: nvt residuele confounding: nee	74%
Bevolking/Bevolking	uren/week – 10 jr tot referentiedatum	5+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,79 (0,51-1,23) trend: 0,38 residuele confounding: nee	75%
Bevolking/Bevolking	MET – levenslang	> 62 MET uren/ week (kwartiel 4) vs < 47 MET uren/ week (kwartiel 1)	RR: 1,00 (0,70-1,50) trend: 0,94 residuele confounding: nee	73%
Bevolking/Bevolking	energieverbruik per week – recent	erg actief vs weinig actief (referentie jaar)	OR: 0,90 (0,70-1,17) trend: onbekend residuele confounding: nee	75%
Onbekend/Bevolking	somscore – recent	erg actief vs weinig actief	OR: 0,30 (0,10-0,50) trend: nvt residuele confounding: deels	40%
Ziekenhuis/ Ziekenhuis	ja/nee met een drempel – 22-44 jr	ja vs nee	OR: 0,70 (0,50-0,90) trend: nvt residuele confounding: ja	47%
Bevolking/Bevolking	uren/week – 5 jr voor interview	2+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,57 (0,33-0,97) trend: 0,06 residuele confounding: nee	74%
Bevolking/Bevolking	uren/week – 10 jr tot referentiedatum	4+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,79 (0,48-1,29) trend: 0,08 residuele confounding: nee	75%

Vervolg tabel 2

Le Marchand <i>et al.</i> ²⁴	VS	1987-1991	mediaan 65	Colorec- taal: 698	698
Slattery <i>et al.</i> ³¹	VS	1991-1994	30-79	Colon: 1099	1290
Tang <i>et al.</i> ²⁶⁷	Taiwan	1992-1993	33-80 (gem 60)	Colon: 42	43

Aantal controlepersonen is niet apart voor mannen en vrouwen aangegeven.

Cohortstudies bij vrouwen gesplitst naar bron van activiteit

Tabel 3

Auteur ^{ref. no.}	Cohortnaam en land	Baseline meting	Leeftijd	Jaren follow-up	Studie grootte
Totale activiteit					
Ballard-Barbash <i>et al.</i> ²⁰	Framingham study, VS	1954	30-62	28	4214
Thune en Lund ³⁰	NVT, Noorwegen	1972-1978	20-49	± 16	81516
Will <i>et al.</i> ²¹	Cancer Prevention Study I, VS	1959-1960	30+ (gem 55)	13	678421
Activiteit in de vrije tijd					
Wu <i>et al.</i> ²³	nvt, VS	1981-1982	60+	4,5	11888
Gerhardsson <i>et al.</i> ²⁵⁵	"Sweden Twin Study", Zweden	1967-1968	42-82	14	16477
Albanes <i>et al.</i> ²⁵⁶	NHANES I, VS	1971-1975	25-74	7-13 (mediaan 10)	12554

Bevolking/Bevolking	uren – levenslang	>10080 uren levenslang vs < 408 uren levenslang	OR: 0,60 (0,40-0,80) trend: 0,007 residuele confounding: nee	73%
Bevolking/Bevolking	energieverbruik per week – meer	erg actief vs weinig actief levensperiodes	OR: 0,74 (0,58-0,95) trend: onbekend residuele confounding: nee	75%
Ziekenhuis/ Ziekenhuis	MET uren/week – 10 jr tot referentiedatum	20+ MET uren/week vs inactief	OR: 0,19 (0,05-0,77) trend: 0,03 residuele confounding: deels	62%

Aantal patiënten	Activiteitmaat-levensperiode	Contrast	Risicoschatter (95% BI) test voor trend	Kwaliteitscore (% van maximum)
Colorectaal: 79	energieverbruik – recent	32-55 van de indexscore vs 25-29 van de indexscore	RR*: 0,91 (0,56-1,67) trend: 0,89 residuele confounding: deels	50%
Colon: 99	somscore – recent	actief vs inactief	RR*: 0,63 (0,39-1,04) trend: 0,04 residuele confounding: deels	46%
Colon: 2819	subjectief – recent	zware activiteit vs geen/weinig activiteit	RR*: 0,90 (0,77-1,06) trend: onbekend residuele confounding: ja	25%
Colorectaal: 68	uren/week – recent	14+ uren/week vs <7 uren/week	RR: 0,89 (0,5-1,6) trend: N,S, residuele confounding: ja	26%
Colon: 68	subjectief – 25-50 jr	regelmatig zware activiteit vs weinig + lichte activiteit	RR: 0,48 (0,2-1,11) trend: nvt residuele confounding: ja	31%
Colorectaal: 67	subjectief – recent	veel activiteit vs weinig of geen activiteit	RR*: 0,83 (0,36-1,67) trend: 0,63 residuele confounding: deels	30%

Vervolg tabel 3

Bostick <i>et al.</i> ²⁶⁸	Iowa's Women's Health Study, VS	1986	55-69	5	35215
Thune en Lund ³⁰	nvt, Noorwegen	1972-1978	20-49	± 16	81516
Martinez <i>et al.</i> ²⁶⁹	Nurses' Health study, VS	1986	30-55	6	67802
Nilsen en Vatten ²⁵⁹	Nord-Trondelag Health Survey, Noorwegen	1984-1986	20-101	12	75219

* Oorspronkelijke risicoschatter is de hazard ratio. Een hazard ratio geeft over het algemeen, net als de odds ratio, een goede benadering van het relatieve risico en kan dus ook als zodanig geïnterpreteerd worden.

Patiënt-controleonderzoeken bij vrouwen gesplitst naar bron van activiteit

Tabel 4

Auteur ^{ref. no.}	Land	Jaar meting activiteit	Leeftijd	Aantal patiënten	Aantal controles
Totale activiteit					
Gerhardsson <i>et al.</i> ²⁵	Zweden	1986-1988	40-81	Colon: 189	512 [#]
Kune <i>et al.</i> ²⁶⁰	Australië	1980-1981	gem 65	Colon: 327	329
Slattery <i>et al.</i> ²⁶¹	VS	1979-1981	40-79	Colon: 119	204
Whittemore <i>et al.</i> ²⁶²	China	1981-1986	20-79	Colon: 78	618
Whittemore <i>et al.</i> ²⁶²	VS & Canada	1981-1986	20+	Colon: 114	494

Colon: 212	somscore – recent	zware activiteit vs lichte activiteit	RR*: 0,95 (0,68-1,39) trend: 0,75 residuele confounding: ja	35%
Colon: 99	somscore – recent	regelmatig actief vs inactief	RR*: 0,84 (0,43-1,65) trend: 0,25 residuele confounding: deels	46%
Colon: 212	MET uren/week – recent	21+ MET uren/week vs <2 MET uren/week	OR: 0,54 (0,33-0,9) trend: 0,03 residuele confounding: nee	52%
Colorectaal: 368	frequentie – recent	3+ keer/week vs <1 keer/week	RR*: 1,12 (0,83-1,52) trend: 0,85 residuele confounding: ja	32%

Herkomst populatie (patiënt/controle)	Activiteitmaat-levensperiode	Contrast	Risicoschatter (95% BI) test voor trend	Kwaliteitscore (% van maximum)
Bevolking/Bevolking	somscore – recent	Erg actief vs inactief	OR: 0,43 (0,17-1,11) trend: onbekend residuele confounding: deels	67%
Bevolking/Bevolking	somscore – afgelopen jaren	graad 2 en 3 vs graad 1B	OR: 0,15 (0,00-1,40) trend: onbekend residuele confounding: deels	65%
Bevolking/Bevolking	energieverbruik – recent	kwartiel 4 van energieverbruik vs kwartiel 1 van energieverbruik	OR: 0,50 (0,30-1,00) trend: onbekend residuele confounding: deels	69%
Bevolking/Bevolking	somscore – recent	actief vs inactief	OR: 0,40 (0,16-1,00) trend: nvt residuele confounding: ja	64%
Bevolking/Bevolking	somscore – recent	actief vs inactief	OR: 0,50 (0,30-0,83) trend: nvt residuele confounding: ja	69%

Vervolg tabel 3

Thun <i>et al.</i> ²⁶³	VS, Colombia & Porto Rico	1982	30+ (gem 65)	Colon: 539	2695
Marcus <i>et al.</i> ²⁸	VS	1990-1991	< 75 (gem patiënten: 65; gem controles 58)	Colon: 536	2315
White <i>et al.</i> ²⁶⁵	VS	1985-1989	30-62	Colon: 193	194
Le Marchand <i>et al.</i> ²⁴	VS	1987-1991	mediaan 65	Colorec-taal: 494	494
Slattery <i>et al.</i> ³¹	VS	1991-1994	30-79	Colon: 894	1120
Boutron-Ruault <i>et al.</i> ²⁶⁶	Frankrijk	Onbekend	30-79	Colorec-taal: 62	150
Activiteit in de vrije tijd					
White <i>et al.</i> ²⁶⁵	VS	1985-1989	30-62	Colon: 193	194
Le Marchand <i>et al.</i> ²⁴	VS	1987-1991	mediaan 65	Colorec-taal: 494	494
Slattery <i>et al.</i> ³¹	VS	1991-1994	30-79	Colon: 894	1120
Tang <i>et al.</i> ²⁶⁷	Taiwan	1992-1993	33-80 (gem 60)	Colon: 27	27

* Aantal controlepersonen is niet apart voor mannen en vrouwen aangegeven.

Cohort/Cohort	subjectief – recent	zware activiteit vs geen activiteit	OR: 0,90 (0,41-1,96) trend: NS, residuele confounding: deels	38%
Bevolking/Bevolking	frequentie (keer/week) zware activiteit 14-22 jr	7+ keer/week zware activiteit vs geen zware activiteit	OR: 0,46 (0,19-1,10) trend: 0,84 residuele confounding: ja	60%
Bevolking/Bevolking	uren/week – 10 jr tot referentie-datum	5+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,67 (0,36-1,25) trend: 0,26 residuele confounding: deels	75%
Bevolking/Bevolking	MET – levenslang	>61 MET uren/week (kwartiel 4) vs < 49 MET uren/week (kwartiel 1)	OR: 0,60 (0,40-1,00) trend: 0,05 residuele confounding: deels	73%
Bevolking/Bevolking	energieverbruik per week – recent	erg actief vs weinig actief	OR: 0,91 (0,67-1,21) trend: onbekend residuele confounding: deels	75%
Onbekend/ Bevolking	somscore – recent	erg actief vs weinig actief	OR: 0,20 (0,05-1,10) trend: nvt residuele confounding: ja	40%
Bevolking/Bevolking	uren/week – 10 jr voor referentie-datum	4+ uren/week vs 0 uren/week	OR: 0,71 (0,39-1,28) trend: 0,49 residuele confounding: deels	75%
Bevolking/Bevolking	uren – levenslang	>3300 uren levenslang vs <864 uren levenslang	OR: 0,70 (0,50-1,10) trend: 0,32 residuele confounding: deels	73%
Bevolking/Bevolking	energieverbruik per week – meer levensperioden	erg actief vs weinig actief	OR: 0,91 (0,66-1,24) trend: onbekend residuele confounding: deels	75%
Ziekenhuis/ Ziekenhuis	MET uren/week – 10 jr tot referentiedatum	20+ MET uren/week vs inactief	OR: 0,63 (0,18-2,18) rend: 0,48 residuele confounding: ja	62%

E Bijlage

Formulier systematische literatuurstudie: cohortstudies borstkanker

Algemeen

- Auteur _____
- Publicatie datum _____
- Referentienummer _____
- Grootte cohort _____
- Aantal borstkankerpatiënten _____
- Naam cohort _____
- Jaar dataverzameling wat betreft activiteit _____
- Land _____
- Leeftijd bij inclusie _____
- Follow-up tijd _____
- Geslacht Man Vrouw

Methoden

Selectie

- Aantal personen 'loss to follow-up'? _____ (N; %)
- Aantal 'loss to follow-up' klein (< 20%)? nee onduidelijk ja

Uitkomstmaat

Betreft het artikel pre- of postmenopauzale borstkanker?

- Premenopauzaal
- Postmenopauzaal
- Beide (geen onderscheid gemaakt)

Welke uitkomstmaat is meegenomen?

- Incidentie _____ %
- Prevalentie _____ %
- Mortaliteit _____ %

Hoe is de registratie van borstkanker uitgevoerd? _____

• % DCIS[Ⓢ]tumoren _____

Is de diagnose borstkanker valide vastgesteld?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zijn DCIS-tumoren geëxcludeerd in de analyses?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja nvt

Zo nee, kan DCIS de resultaten beïnvloed hebben?

nee ja

Lichamelijke activiteit

Welke lichamelijke activiteit is gemeten?

- 'Leisure time'
 - 'Job activity'
 - Beide (geen onderscheid gemaakt)
 - Anders _____
-

Welke levensperiode is activiteit gemeten?

- < 20^{ste} levensjaar
 - ≥ 20^{ste} levensjaar
 - Recente activiteit
 - 'Lifetime activity'
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is de dosis activiteit bepaald?

- Is de intensiteit nagevraagd? ja nee
 - Is de frequentie nagevraagd? ja nee
 - Is de duur per tijdseenheid nagevraagd? ja nee
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is lichamelijke activiteit nagevraagd?

- Persoonlijk interview
 - Telefonisch interview
 - Vragenlijst
 - Anders _____
-

[Ⓢ] DCIS = ductaal carcinoom *in situ*

Is de score voor lichamelijke activiteit begrijpelijk geoperationaliseerd?

- nee ja

Is de maat voor lichamelijke activiteit compleet genoeg?

- nee ja

Is lichamelijke activiteit individueel nagevraagd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is gekeken of het activiteiten niveau door de tijd heen is veranderd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is er rekening gehouden in de analyses met een door de tijd heen veranderd activiteitsniveau?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is lichamelijke activiteit in het verleden nagevraagd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is lichamelijke activiteit voorafgaand aan de diagnose borstkanker nagevraagd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is de informatie over lichamelijke activiteit verzameld met een gevalideerde methode of is de betrouwbaarheid getest?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Confounders

Met welke potentiële confounders is er rekening gehouden?

- Leeftijd
 BMI[©]
 Menarche leeftijd
 Menopauze leeftijd
 Pariteit
 Leeftijd bij geboorte eerste kind
 Borstvoeding gegeven
 HRT[▼] gebruik
 Etniciteit
 Familiegesciedenis
 Anders _____
-

© BMI = body mass index

▼ HRT = hormone replacement therapy

Is er gestratificeerd voor BMI? ja nee

Is er op een juiste manier gecorrigeerd voor potentiële confounders?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is er sprake van residuele confounding?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zo ja, toelichting _____

Resultaten

Zijn de resultaten voor "leisure time activities" ook gecorrigeerd voor "job/household activity"?

nee onduidelijk ja

Wat is er gerapporteerd (welke maat voor activiteit, hoeveel categorieën; welke subgroepen, etc.) ?

Bestaat er een duidelijk verband tussen lichaamsbeweging en borstkanker?

- Ja, dosis-effect
- Ja, geen dosis-effect
- Nee
- Toelichting _____

Algemene opmerkingen

F Bijlage

Formulier systematische literatuurstudie: patiënt-controleonderzoeken borstkanker

Algemeen

- Auteur _____
- Publicatie datum _____
- Referentienummer _____
- Aantal patiënten?
 - Premenopauzaal _____
 - Postmenopauzaal _____
 - Beide (geen onderscheid) _____
- Aantal controles?
 - Premenopauzaal _____
 - Postmenopauzaal _____
 - Beide (geen onderscheid) _____
- Jaar dataverzameling wat betreft activiteit _____
- Land _____
- Leeftijd bij inclusie _____
- Geslacht Man Vrouw

Methoden

Selectie patiënten en controles

Welke uitkomstmaat is meegenomen?

- Incidentie _____ %
 - Prevalentie _____ %
 - Mortaliteit _____ %
 - Patiënten
 - 'Hospital based'
 - 'Population based'
 - Controles
 - 'Hospital based'
- Zo ja, welke ziekten hadden de controles _____

'Population based'

Zo ja, hoe geselecteerd _____

• Wat is de respons rate van de patiënten? _____ %

• Wat is de respons rate van de controles? _____ %

Zijn patiënten en controles afkomstig uit dezelfde bronpopulatie?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zijn de exclusie criteria hetzelfde voor patiënten en controles?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zijn personen met borstkanker in het verleden uitgesloten?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Waren zowel de deelnemers als dataverzamelaars niet op de hoogte van de te toetsen hypothese? (vertekening door interviewer en/of recall)

Uitkomstmaat

Is de diagnose borstkanker valide vastgesteld?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Betreft het artikel pre- of postmenopauzale borstkanker?

- Premenopauzaal
 Postmenopauzaal
 Beide (geen onderscheid gemaakt)

Hoe is de registratie van borstkanker uitgevoerd? _____

• % DCIS[§]tumoren _____

Zijn DCIS-tumoren geëxcludeerd in de analyses?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja nvt

Zo nee, kan DCIS de resultaten beïnvloed hebben?

nee ja

[§] DCIS = ductaal carcinoom *in situ*

Lichamelijke activiteit:

Welke lichamelijke activiteit is gemeten?

- 'Leisure time'
 - 'Job activity'
 - Beide (geen onderscheid gemaakt)
 - Anders _____
-

Welke levensperiode is activiteit gemeten?

- < 20^{ste} levensjaar
 - ≥ 20^{ste} levensjaar
 - Recente activiteit
 - 'Lifetime activity'
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is de dosis activiteit bepaald?

- Is de intensiteit nagevraagd? ja nee
 - Is de frequentie nagevraagd? ja nee
 - Is de duur per tijdseenheid nagevraagd? ja nee
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is lichamelijke activiteit nagevraagd?

- Persoonlijk interview
 - Telefonisch interview
 - Vragenlijst
 - Anders _____
-

Is de score voor lichamelijke activiteit begrijpelijk geoperationaliseerd?

- nee ja

Is de maat voor lichamelijke activiteit compleet genoeg?

- nee ja

Is lichamelijke activiteit in het verleden nagevraagd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is gekeken of het activiteitsniveau door de tijd heen is veranderd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Resultaten

Zijn de resultaten voor "leisure time activities" ook gecorrigeerd voor "job/household activity" ?

- nee onduidelijk ja

Wat is er gerapporteerd (welke maat voor activiteit, hoeveel categorieën; welke subgroepen, etc)?

Bestaat er een duidelijk verband tussen lichaamsbeweging en borstkanker?

- Ja, dosis-effect
 Ja, geen dosis-effect
 Nee
 Toelichting _____

Algemene opmerkingen

G Bijlage

Formulier systematische literatuurstudie: cohortstudies darmkanker

Algemeen

- Auteur _____
- Publicatie datum _____
- Referentienummer _____
- Grootte cohort _____
- Aantal patiënten?
 - Colon _____
 - Rectum _____
 - Beide (geen onderscheid) _____
- Naam cohort _____
- Jaar dataverzameling wat betreft activiteit _____
- Land _____
- Leeftijd bij inclusie _____
- Follow-up tijd _____
- Geslacht Man Vrouw

Methoden

Selectie

- Aantal personen 'loss to follow-up'? _____ (N; %)
- Aantal 'loss to follow-up' klein (< 20%)? nee onduidelijk ja

Uitkomstmaat

Betreft het artikel colon- of rectumkanker?

- Colon
- Rectum
- Beide (geen onderscheid gemaakt)

Welke uitkomstmaat is meegenomen?

- Incidentie _____ %
- Prevalentie _____ %
- Mortaliteit _____ %

Hoe is de registratie van colorectalkanker uitgevoerd? _____

Is de diagnose colorectalkanker valide vastgesteld?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Zijn adenomen geëxcludeerd in de analyses?

- nee
 - onduidelijk of gedeeltelijk
 - ja
 - nvt
- Zo, nee kunnen de adenomen de resultaten beïnvloed hebben?
- nee
 - ja

Lichamelijke activiteit

Welke lichamelijke activiteit is gemeten?

- 'Leisure time'
 - 'Job activity'
 - Beide (geen onderscheid gemaakt)
 - Anders _____
-

Welke levensperiode is activiteit gemeten?

- < 20^{ste} levensjaar
 - ≥ 20^{ste} levensjaar
 - Recente activiteit
 - 'Lifetime activity'
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is de dosis activiteit bepaald?

- Is de intensiteit nagevraagd? ja nee
 - Is de frequentie nagevraagd? ja nee
 - Is de duur per tijdseenheid nagevraagd? ja nee
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is lichamelijke activiteit nagevraagd?

- Persoonlijk interview
 - Vragenlijst
 - Telefonisch interview
 - Anders _____
-

Is de score voor lichamelijke activiteit begrijpelijk geoperationaliseerd?

- nee
- ja

Is de maat voor lichamelijke activiteit compleet genoeg?

- nee
- ja

Is lichamelijke activiteit individueel nagevraagd?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Is gekeken of het activiteitsniveau door de tijd heen is veranderd?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Is er rekening gehouden in de analyses met een door de tijd heen veranderd activiteitsniveau?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Is lichamelijke activiteit in het verleden nagevraagd?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Is lichamelijke activiteit voorafgaand aan de diagnose colorectalkanker nagevraagd?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Kunnen preklinische colonkankers op enige wijze de resultaten beïnvloeden?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Is de informatie over lichamelijke activiteit verzameld met een gevalideerde methode of is de betrouwbaarheid getest?

- nee
- onduidelijk of gedeeltelijk
- ja

Confounders

Met welke potentiële confounders is er rekening gehouden?

- Leeftijd
 - BMI[©]
 - Geslacht
 - Voeding
 - Energie inname
 - Etniciteit
 - Familiegeschiedenis
 - HRT[▼]gebruik
 - Anders: _____
-

Is er gestratificeerd voor BMI? ja nee

Is er gestratificeerd voor geslacht?

- nee ja nvt

Is er op een juiste manier gecorrigeerd voor potentiële confounders?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is er sprake van residuele confounding?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zo ja, toelichting: _____

Resultaten

Zijn de resultaten voor “leisure time activities” ook gecorrigeerd voor “job/household activity”?

- nee onduidelijk ja

Wat is er gerapporteerd (welke maat voor activiteit, hoeveel categorieën; welke subgroepen, etc)?

© BMI = body mass index

▼ HRT = hormone replacement therapy

Bestaat er een duidelijk verband tussen lichaamsbeweging en colorectalkanker?

- Ja, dosis-effect
- Ja, geen dosis-effect
- Nee
- Toelichting _____

Algemene opmerkingen

H Bijlage

Formulier systematische literatuurstudie: patiënt-controleonderzoeken darmkanker

Algemeen

- Auteur _____
- Publicatie datum _____
- Referentienummer _____
- Aantal patiënten?
 - Colon _____
 - Rectum _____
 - Beide (geen onderscheid) _____
- Aantal controles?
 - Colon _____
 - Rectum _____
 - Beide (geen onderscheid) _____
- Jaar dataverzameling wat betreft activiteit _____
- Land _____
- Leeftijd bij inclusie _____
- Geslacht Man Vrouw

Methoden

Selectie patiënten en controles

Welke uitkomstmaat is meegenomen?

- Incidentie _____ %
- Prevalentie _____ %
- Mortaliteit _____ %
- Patiënten
 - 'Hospital based'
 - 'Population based'
- Controles
 - 'Hospital based' _____
 - Zo ja, welke ziekten hadden de controles _____

'Population based'

Zo ja, hoe geselecteerd _____

• Wat is de respons rate van de patiënten? _____ %

• Wat is de respons rate van de controles? _____ %

Zijn patiënten en controles afkomstig uit dezelfde bronpopulatie?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zijn de exclusie criteria hetzelfde voor patiënten en controles?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zijn personen met colorectalkanker in het verleden uitgesloten?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Waren zowel de deelnemers als dataverzamelaars niet op de hoogte van de te toetsen hypothese? (vertekening door interviewer en/of recall)

Uitkomstmaat

Is de diagnose colorectalkanker valide vastgesteld?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Betreft het artikel colon- of rectumkanker?

- Colon
 Rectum
 Beide (geen onderscheid gemaakt)

Hoe is de registratie van colorectalkanker uitgevoerd? _____

Zijn adenomen geëxcludeerd in de analyses?

nee onduidelijk of gedeeltelijk ja nvt

Zo, nee kunnen de adenomen de resultaten beïnvloed hebben?

nee ja

Lichamelijke activiteit

Welke lichamelijke activiteit is gemeten?

- 'Leisure time'
 - 'Job activity'
 - Beide (geen onderscheid gemaakt)
 - Anders _____
-

Welke levensperiode is activiteit gemeten?

- < 20^{ste} levensjaar
 - ≥ 20^{ste} levensjaar
 - Recente activiteit
 - 'Lifetime activity'
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is de dosis activiteit bepaald?

- Is de intensiteit nagevraagd? ja nee
 - Is de frequentie nagevraagd? ja nee
 - Is de duur per tijdseenheid nagevraagd? ja nee
 - Beschrijving methode _____
-
-

Hoe is lichamelijke activiteit nagevraagd?

- Persoonlijk interview
 - Telefonisch interview
 - Vragenlijst
 - Anders _____
-

Is de score voor lichamelijke activiteit begrijpelijk geoperationaliseerd?

- nee ja

Is de maat voor lichamelijke activiteit compleet genoeg?

- nee ja

Is lichamelijke activiteit in het verleden nagevraagd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is gekeken of het activiteitsniveau door de tijd heen is veranderd?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is er rekening gehouden in de analyses met een door de tijd heen veranderd activiteitsniveau?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is lichamelijke activiteit voorafgaand aan de diagnose colorectalkanker nagevraagd (bijvoorbeeld in patiënt-cohortstudie)?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is de informatie over lichamelijke activiteit verzameld met een gevalideerde methode of is de betrouwbaarheid getest?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is de data op dezelfde manier verzameld bij de patiënten en controles?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zo nee, wat zijn de verschillen _____

Confounding

Met welke potentiële confounders is er rekening gehouden?

- Leeftijd
 Geslacht
 BMI[©]
 Voeding
 Energie inname
 Etniciteit
 Familiegesciedenis
 HRT[∇]gebruik
 Anders _____

Is er gestratificeerd voor BMI?

- ja nee

Is er gestratificeerd voor geslacht?

- nee ja nvt

Is er op een juiste manier gecorrigeerd voor potentiële confounders?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Is er sprake van residuele confounding?

- nee onduidelijk of gedeeltelijk ja

Zo ja, toelichting _____

© BMI = body mass index

∇ HRT = hormone replacement therapy

Resultaten

Zijn de resultaten voor “leisure time activities” ook gecorrigeerd voor “job/household activity”?

- nee onduidelijk ja

Wat is er gerapporteerd (welke maat voor activiteit, hoeveel categorieën; welke subgroepen, etc)?

Bestaat er een duidelijk verband tussen lichaamsbeweging en colorectalkanker?

- Ja, dosis-effect
 Ja, geen dosis-effect
 Nee
 Toelichting _____

Algemene opmerkingen

I Bijlage

Scoreformulier ter beoordeling van de methodologische kwaliteit

Score voor methodologische kwaliteit – cohortstudies

Tabel 1

	Criteria	Score	
		borstkanker	darmkanker
Vertekening door selectie	relatief gewicht binnen de cohortstudies:	1	1
1	Percentage 'loss to follow-up'?		
	> 20% of onbekend of niet-classificeerbaar	0	0
	5-20%	16	17
	< 5%	27	29
2	Percentage nieuw gediagnosticeerde patiënten?		
	< 75%	0	0
	75-99% of onbekend	11	11,5
	100%	21	23
		48	52
Vertekening door misclassificatie	relatief gewicht binnen de cohortstudies:	3	3
<i>Metten van lichamelijke activiteit</i>			
3	Is de maat voor lichamelijke activiteit in de vrije tijd compleet genoeg?		
	Nee	0	0
	Ja	16	15
4	Is totale lichamelijke activiteit bepaald?		
	Nee	0	0
	Ja	16	15
5	Is in de maat van lichamelijke activiteit intensiteit, frequentie en duur meegenomen?		
	Eén component of onbekend	0	0
	Intensiteit + frequentie/duur	24	22
6	Op welke manier is de mate van lichamelijke activiteit bepaald?		
	Bij benadering	0	0
	Schriftelijke vragenlijst	12	11
	Persoonlijk of telefonisch interview	20	19
7	Is de operationalisatie van de score van lichamelijke activiteit begrijpelijk?		
	Nee of gedeeltelijk	0	0
	Ja	8	7,5

Opmerkingen

Het percentage is niet-classificeerbaar als het startcohort ('eligible cohort') onduidelijk is.

Sommige studies hebben reeds bestaande patiënten en/of overleden patiënten meegenomen zonder informatie over de datum van diagnose. Dit kan leiden tot vertekening van de resultaten, omdat lichamelijke activiteit ook samen kan hangen met overleving.

Activiteiten kunnen mogelijk uitgebreid nagevraagd zijn, terwijl slechts een klein aantal componenten in de analyse is opgenomen. Beoordeling van dit criterium is gebaseerd op consensus bij de reviewers.

Totale lichamelijke activiteit omvat lichamelijke activiteit in de vrije tijd, en beroepsmatige activiteit. Deze verschillende facetten dienen gecombineerd te zijn in één maat.

'Bij benadering' betekent dat lichamelijke activiteit niet individueel bepaald is, maar dat bijv. een familielid gevraagd is of dat geclassificeerd is op basis van schoolregistratie van sportbeoefening.

Vervolg tabel 1

8	Is lichamelijkeactiviteit in het verleden meegenomen in de maat van lichamelijke activiteit?		
	Nee, alleen recente activiteit	0	0
	Ja, meerdere levensperioden	16	15
9	Hebben de auteurs veranderingen in lichamelijke activiteit over de tijd meegenomen in de analyses?		
	Nee	0	0
	Ja	16	15
10	Is de vragenlijst naar lichamelijke activiteit gevalideerd of is de betrouwbaarheid getest?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	8	7,5
<i>Uitkomstmaat</i>			
11	Is de diagnose van de ziekte betrouwbaar?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	16	15
12	Is het mogelijk dat DCIS of adenomen op enige manier de resultaten beïnvloed hebben?		
	Ja of onbekend	0	0
	Nee	8	7,5
13	Is het mogelijk dat pre-klinische darmtumoren (aanwezig maar nog niet gediagnosticeerd) op enige manier de resultaten beïnvloed hebben?		
	Ja of onbekend		0
	Nee		15
		148	153,5
Vertekening door confounding		relatief gewicht binnen de cohortstudies:	
		2	2
14	Is er op een (statistisch) correcte manier gecorrigeerd voor confounders?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	16	17
15	Kan resterende confounding nog een probleem zijn?		
	Ja	0	0
	Gedeeltelijk	16	17
	No	40	43
16	Zijn de effecten van lichamelijke activiteit in de vrije tijd gecorrigeerd voor lichamelijke activiteit tijdens werk/huishouden?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	40	43
		96	103

De veronderstelling is dat een maat van lichamelijke activiteit die meerdere levensperioden beslaat nauwkeuriger is.

Ja: bijv. wanneer lichamelijke activiteit twee keer is gemeten met een tussenperiode van enkele jaren dan zijn de deelnemers geclassificeerd als consequent actief of inactief.

Zelf gerapporteerde borstkanker diagnose kan betrouwbaar zijn, terwijl zelf gerapporteerde darmkanker diagnose niet altijd betrouwbaar is.

Beïnvloeding lijkt onwaarschijnlijk als < 5% van de patiënten bestaan uit ductaal carcinoom insitu (DCIS)/adenoom en/of als gescheiden analyses/uitsluiting niet leidde tot veranderingen in de effectschatter.

Niet waarschijnlijk in een jong cohort met lange follow-up en/of wanneer uitsluiting van de patiënten die binnen vijf jaar follow-up zijn gediagnosticeerd niet leidde tot veranderingen in de effectschatter.

Confounders: (i) borstkanker: leeftijd, body mass index (BMI), aantal kinderen, menopauzeleeftijd, hormoon vervangende therapie bij overgangsklachten (HVT); (ii) darmkanker: leeftijd, BMI, voeding, HVT. Ook als continue variabelen slechts grof gecategoriseerd zijn.

Totaalscore borstkanker: 292 ; darmkanker: 308,5

Score voor methodologische kwaliteit – patiënt-controleonderzoeken

Tabel 2

	Criteria	Score	
		borstkanker	darmkanker
Vertekening door selectie		relatief gewicht binnen de patiëntcontrolestudies:	
		2	2
1	Zijn het nieuw gediagnosticeerde patiënten?		
	Nee of gedeeltelijk	0	0
	Ja	28	28
2	Responspercentage van de patiënten en controles?		
	< 75% of onbekend of niet classificeerbaar	0	0
	75-90%	14	14
	> 90%	28	28
3	Is het absolute verschil in responspercentage tussen patiënten en controles < 20%?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	21	21
4	Zijn de patiënten en controles uit dezelfde bronpopulatie afkomstig?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	42	42
5	Zijn voor patiënten en controles dezelfde exclusie/inclusie criteria gehanteerd?		
	Nee	0	0
	Ja of onbekend	28	28
		147	147
Vertekening door misclassificatie		relatief gewicht binnen de patiëntcontrolestudies:	
		2	2
<i>Metten van lichamelijke activiteit</i>			
6	Is de maat voor lichamelijke activiteit in de vrije tijd compleet genoeg?		
	Nee	0	0
	Ja	14	14
7	Is totale lichamelijke activiteit bepaald?		
	Nee	0	0
	Ja	14	14
8	Is in de maat van lichamelijke activiteit intensiteit, frequentie en duur meegenomen?		
	Eén component of onbekend	0	0
	Intensiteit + frequentie/duur	21	21

** NB: Patiënten en controles zijn niet uit dezelfde bronpopulatie afkomstig als:

- er ziekenhuiscontroles gebruikt worden waarbij het onwaarschijnlijk is dat de controles naar hetzelfde ziekenhuis doorgestuurd zouden zijn als zij met borst- of darmkanker gediagnosticeerd zouden worden.
- patiënten afkomstig zijn uit een gespecialiseerd kankercentrum (bijv. subgroep van patiënten met verder gevorderde ziekte) en controles zijn afkomstig uit de algemene populatie waarbij het onwaarschijnlijk is dat de controles naar hetzelfde gespecialiseerde centrum verwezen zouden worden als zij gediagnosticeerd zouden worden.

Opmerkingen

Sommige patiënt-controleonderzoeken zijn gebaseerd op reeds bestaande patiënten en/of overleden patiënten zonder informatie over de datum van diagnose. Dit kan leiden tot vertekening van de resultaten, omdat lichamelijke activiteit ook samen kan hangen met prognose/overleving.

Responspercentage = $((n - (\text{weigering van potentiële deelnemer/arts, problemen bij het benaderen, overlijden voordat lichamelijke activiteit nagevraagd kan worden}))/n) * 100$. Bij de beoordeling van de patiënten en controles telt het laagste percentage. Niet classificeerbaar als de grootte van de totale startgroep ('eligible group') onbekend is. NB: n = totaal aantal potentiële deelnemers.

Zie NB**

Activiteiten kunnen mogelijk uitgebreid nagevraagd zijn, terwijl slechts een klein aantal componenten in de analyse is opgenomen. Beoordeling van dit criterium is gebaseerd op consensus bij de reviewers.

Totale lichamelijke activiteit omvat lichamelijke activiteit in de vrije tijd en beroepsmatige activiteit. Deze verschillende facetten dienen gecombineerd te zijn in één maat.

- controles geen random (willekeurige) steekproef zijn uit de bronpopulatie.
- patiënten en controles geselecteerd zijn uit verschillende gebieden/landen.

Vervolg tabel 2

9	Op welke manier is de mate van lichamelijke activiteit bepaald?		
	Bij benadering	0	0
	Schriftelijke vragenlijst	7	7
	Persoonlijk of telefonisch interview	14	14
10	Is de operationalisatie van de score van lichamelijke activiteit begrijpelijk?		
	Nee of gedeeltelijk	0	0
	Ja	7	7
11	Is lichamelijke activiteit in het verleden meegenomen in de maat van lichamelijke activiteit?		
	Nee, alleen recente activiteit	0	0
	Ja, meerdere levensperiodes	14	14
12	Hebben de auteurs veranderingen in lichamelijke activiteit over de tijd meegenomen in de analyses?		
	Nee	0	0
	Ja	14	14
13	Is de vragenlijst naar lichamelijke activiteit gevalideerd of is de betrouwbaarheid getest?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	7	7
14	Is het niveau van lichamelijke activiteit voor patiënten en controles op dezelfde manier vastgesteld?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	14	14
<i>Uitkomstmaat</i>			
15	Is de diagnose van de ziekte betrouwbaar?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	14	14
16	Is het mogelijk dat DCIS of adenomen op enige manier de resultaten beïnvloed hebben?		
	Ja of onbekend	0	0
	Nee	7	7
		141	141
Vertekening door confounding		relatief gewicht binnen de patiëntcontrolestudies:	
		1	1
17	Is er op een (statistisch) correcte manier gecorrigeerd voor confounders?		
	Nee of onbekend	0	0
	Ja	12	12
18	Kan resterende confounding nog een probleem zijn?		
	Ja	0	0
	Gedeeltelijk	12	12
	Nee	30	30

Bij benadering betekent dat lichamelijke activiteit niet individueel bepaald is, maar dat bijv. een familielid gevraagd is of dat geclassificeerd is op basis van schoolregistratie van sportbeoefening.

De veronderstelling is dat een maat van lichamelijke activiteit die meerdere levensperiodes beslaat nauwkeuriger is.

Ja: bijv. wanneer lichamelijke activiteit twee keer is gemeten met een tussenperiode van enkele jaren dan zijn de deelnemers geclassificeerd als consequent actief of inactief.

Zelf gerapporteerde borstkanker diagnose kan betrouwbaar zijn, terwijl zelf gerapporteerde darmkanker diagnose niet altijd betrouwbaar is.

Beïnvloeding lijkt onwaarschijnlijk als < 5% van de patiënten bestaat uit ductaal carcinoom insitu (DCIS)/adenoom en/of als gescheiden analyses/uitsluiting niet leidde tot veranderingen in de effectschatter.

Confounders: (i) borstkanker: leeftijd, BMI, aantal kinderen, menopauzeleeftijd, HVT; (ii) darmkanker: leeftijd, BMI, voeding, HVT. Ook als continue variabelen slechts grof gecategoriseerd zijn.

Vervolg tabel 2

19 Zijn de effecten van lichamelijke activiteit in de vrije tijd gecorrigeerd voor lichamelijke activiteit tijdens werk/huishouden?		
Nee of onbekend	0	0
Ja	30	30
	72	72

Totale score borst- en darmkanker: 360
