

INPACT

Implementation of **Nutritional support** and **Physical Activity** during **Cancer Treatment**

Sinds 2011 ben ik werkzaam als lever -en pancreaschirurg. In mijn praktijk word ik dagelijks geconfronteerd met patiënten met tumoren van de pancreas, lever en patiënten met leveruitzaaiingen van darmkanker. Ik heb sinds dag 1 van mijn carrière steeds alle data van alle ingrepen bijgehouden wat resulteerde in meer dan 150 publicaties als auteur of co-auteur. In 2022 verdedigde ik met succes mijn doctoraatsthesis: "Improving outcomes in hepatobiliary surgery in the era of minimally invasive surgery". Het merendeel van mijn publicaties alsook mijn thesisboek handelen over het verbeteren van de chirurgische technieken en verminderen van complicaties, bloedverlies, ligdag. In expertcentra in Europa worden zo'n 30% van alle leveroperaties via kijkoperatie verricht (1). In mijn praktijk wordt zo'n 76% van alle leveroperaties via kijkoperatie geopereerd en sinds de introductie van robotische leveroperaties is dit momenteel 89%. Daardoor is de mediane ligdag verkort tot 3 dagen (2). De laatste jaren ben ik me gaan verdiepen in de literatuur hoe we de patiënt beter kunnen voorbereiden naar een ingreep. Door nieuwe chirurgische technieken zoals robotchirurgie te combineren met een stevig prehabilitatie traject kunnen we ervoor zorgen dat de patiënt beter "aan de start" komt maar ook het ganse herstel -en genezingsproces vlotter kan doorlopen met minder kans op verwikkelingen. De patiënt wordt vanuit een breder perspectief benaderd, niet louter as patiënt X met tumor Y in orgaan Z... Prehabilitatie maakt deel uit van een geïntegreerde patiëntgerichte benadering.

Wat is prehabilitatie

In 2020 werden bijna 70 000 nieuwe diagnoses van kanker gesteld in België, iets meer dan 35 000 nieuwe gevallen bij mannen en iets minder dan 32 000 nieuwe gevallen bij vrouwen. Het is aangetoond dat fysieke activiteit het risico op de ontwikkeling van verschillende kankertypes significant doet afnemen (3,4). Fysieke activiteit is eveneens geassocieerd met een lagere kans op kankerrecidief en kankerspecifieke mortaliteit (5-7).

De laatste jaren ziet men in de wetenschappelijke literatuur een toenemend aantal publicaties over "prehabilitatie" bij kankerpatiënten. Prehabilitatie is een complex multidisciplinair proces met als doel de fysieke conditie van patiënten te optimaliseren tussen het tijdstip van de diagnose van kanker en de dag van de behandeling (meestal heelkunde of chemotherapie).

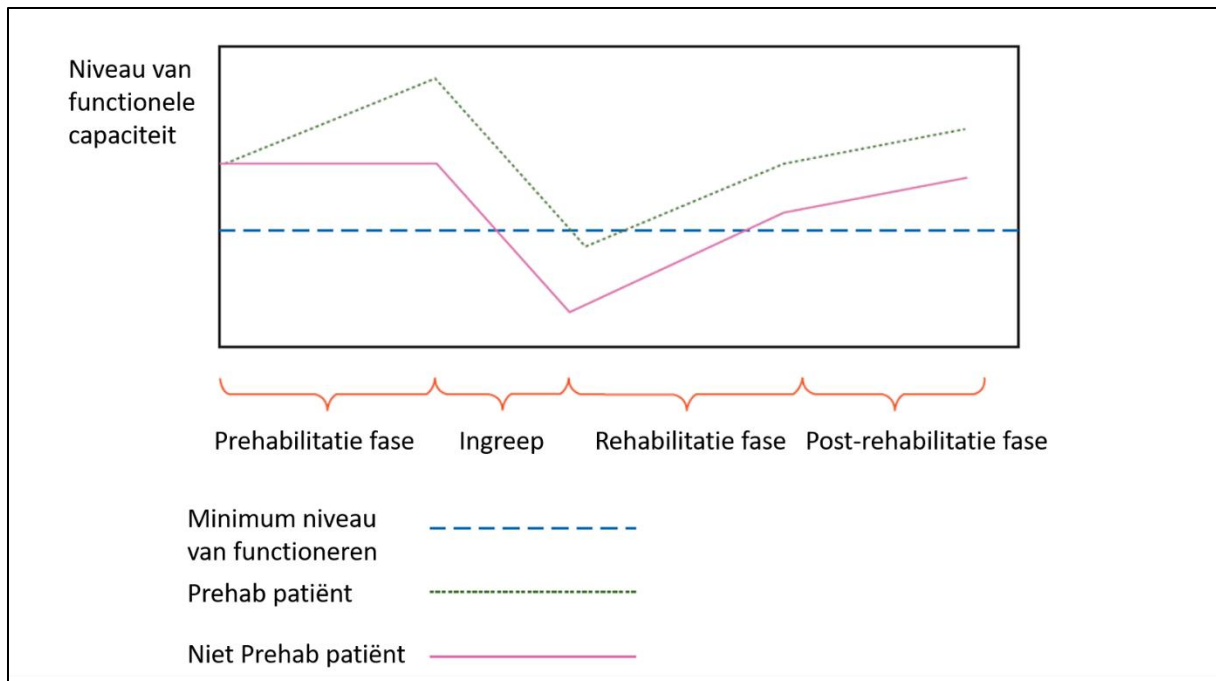
De 3 pijlers van prehabilitatie zijn:

- optimaliseren van de nutritionele toestand (nutritie)
- fysieke activiteit of fysiotherapie
- psychische ondersteuning en helpen met de coping mechanismen bij kankerdiagnose.

Daarnaast gaat men uiteraard de behandeling van vooraf bestaande comorbiditeit zo goed mogelijk op punt stellen en eveneens eventuele verslaving aan tabak en alcohol aanpakken (8).

De laatste twee decennia wordt meer en meer onderzoek gedaan naar manieren om postoperatieve complicaties te voorkomen en nefaste nevenwerkingen van kankerbehandelingen (systeemtherapie of chemotherapie) te beperken. Prehabilitatie is erop gericht de functionele capaciteit en nutritionele toestand van de patiënt te verbeteren om zo het postoperatief herstel te bevorderen (figuur 1). Twee recent gepubliceerde gerandomiseerde studies beschrijven een 50% reductie van complicaties na

prehabilitatie in hoog risico patiënten die majeure abdominale oncologische chirurgie ondergaan (9,10).



Figuur 1. Conceptueel model dat de theoretische voordelen van prehabilitatie voorstelt.
Prehab: prehabilitatie.

Verbeterde cardiorespiratoire fitheid op het moment dat de patiënt een heelkundige ingreep of chemobehandeling dient te ondergaan zorgt voor een toename van de fysiologische reserve van de patiënt en een betere weerstand om de fysieke stress gerelateerd aan chirurgie of systeemtherapie te doorstaan (11).

Naast de literatuur die aantoont dat prehabilitatie kan zorgen voor verminderde complicaties, een vlotter herstel en een kortere hospitalisatie, zijn er de laatste jaren een aantal publicaties verschenen die eveneens een betere kankervrije overleving aantonen alsook minder herval bij patiënten die prehabilitatie hebben ondergaan (12-14).

In 50 à 80% van de patiënten met een kankerdiagnose is er een graad van malnutritie, die werd aangetoond in verschillende studies (15). De graad van malnutritie is vaak proportioneel met het stadium van de kanker maar ook vaak geassocieerd met bepaalde types van kanker. Zo zijn bijvoorbeeld patiënten met pancreastumoren of slokdarmtumoren heel vaak in een toestand van cachexie. Ondanks deze cijfers heeft een vrij recente review aangetoond dat in minder dan 40% van alle gepubliceerde studies een nutritionele screening gebeurt en dat daarenboven in de meeste studies deze screening gebeurt op basis van niet-gevalideerde screeningmethodes (16). Bij patiënten met uitgebreide rectumtumoren werd recent aangetoond in een grote multicentrische observationele studie dat sarcopenie en hypoalbuminemie negatief geassocieerd zijn met de tumorrespons op de preoperatieve chemoradiotherapie (17). Daarentegen toont een andere paper aan dat prehabilitatie kan leiden tot een betere tumorregressie na neoadjuvante chemoradiotherapie in lokaal uitgebreide rectumtumoren (16). Het verlies aan spiermassa al of niet gepaard gaande met verlies aan vetmassa bij kankerpatiënten is bovendien een voorspellende factor voor postoperatieve complicaties en mortaliteit (19, 20). Een onderdeel van een vooruitstrevend prehabilitatieprogramma zal er dus in bestaan om een nutritionele screening en evaluatie van elke patiënt te verrichten zowel klinisch als op

basis van reeds gebeurde beeldvorming. Aanvullend kunnen we gebruik maken van DEXA-scan (dual-energy x-ray absorptiometry) om de vetmassa, vetvrijmassa en botdensiteit te bepalen bij patiënten. De meeste kankerpatiënten hebben ook reeds conventionele beeldvorming onder vorm van CT-scan of MRI waarbij onder andere evaluatie van de musculus psoas kan gebeuren.

Wat opvalt in de literatuur is dat er een enorme variatie is wat betreft de prehabilitatieprogramma's. Bepaalde centra focussen op cardio-oefeningen, anderen bouwen eveneens spierversterkende oefeningen in het programma in.

INPACT (Implementation of Nutritional support and Physical Activity during Cancer Treatment)

Met het INPACT prehabilitatieproject zouden we in West-Vlaanderen een center of excellence voor prehabilitatie oprichten. De bedoeling van INPACT is een multimodaal gepersonaliseerd programma te ontwikkelen voor kankerprehabilitatie waarbij de patiënt centraal staat. Patiënten die bij INPACT het programma wensen te volgen zullen een volledige screening krijgen waarbij de baseline fysieke conditie van de patiënt wordt gescreend aan de hand van gestandaardiseerde tests. De nutritionele status wordt eveneens bepaald zowel op basis van klinische tests, beeldvorming (DEXA-scan) als biochemische parameters (labowaarden). De functionele status van de patient wordt nauwkeurig bepaald waarna een prehabilitatie programma wordt opgesteld. De bedoeling is om bij elke patient alle basiswaarden te registreren in een database en te kijken hoe deze evolueren in de weken dat de patient het prehabilitatie programma ondergaat. Het gaat hierbij zowel over waarden die de patiënt zijn conditie weergeven op biochemisch niveau (labo), fysisch niveau (VO2 Max, 6 minuten wandeltest, maximale hartslag, ...) alsook bepaalde technische onderzoeken waarbij de lichaamssamenstelling van de patient exact kan worden bepaald (DEXA-scan, metingen op beeldvorming die reeds beschikbaar is bvb: diameter van de psoaspier).

De bedoeling is om al deze tests op bepaalde punten gedurende het traject te herhalen om op deze manier de volledige status van de patient te kunnen bepalen en het effect van het prehabilitatie programma hierop. Alle data die geregistreerd wordt zal worden gebruikt voor wetenschappelijke studies omtrent prehabilitatie. Indien voldoende patiëntenaanbod kunnen we immers op basis van vergelijkende studies eveneens bepalen welk prehabilitatietraject het beste resultaat heeft voor de patient zowel wat betreft zijn fysieke conditie, spieropbouw als ook nutritionele toestand. De bedoeling van INPACT is dus om een center of excellence te worden op gebied van prehabilitatie. Op wetenschappelijk onderbouwde manier streven we er naar om de fysieke conditie van de patient en nutritionele status in zo goed mogelijke toestand te brengen als voorbereiding naar een ingreep of andere kankerbehandeling (systeemtherapie). Het ontwikkelen van een software platform dat alle registratie toelaat zal hierbij ook een belangrijke component zijn.

Het INPACT project is een ecosysteem waar mensen die zich toeleggen op bewegingsleer, nutritie alsook bedrijven gespecialiseerd in innovatie en ontwikkeling van dataregistratie kunnen samenwerken. INPACT kent eigenlijk 3 niveaus (figuur 2):

1. het patientenniveau, hiermee bedoelen we het prehabilitatietraject dat aan elke patiënt wordt aangeboden. Doel van INPACT op korte -en middellange termijn is:
 - reductie van postoperatieve complicaties
 - verkorte duur van ziekenhuisverblijf
 - sneller functioneel herstel
 - betere tolerantie van chemotherapie

Op lange termijn beogen we in lijn met reeds gepubliceerde studies een positief effect te zien op de kankervrije overleving.

2. het wetenschappelijke niveau waarbij alle data die van de patiënten ter beschikking komt wordt geanalyseerd en geëvalueerd. De bedoeling is om wetenschappelijke studies te publiceren omtrent onze opgedane kennis. Dit kan zowel gaan over het optimale traject om patiënten fysiek voor te bereiden naar hun ingreep of andere kankerbehandeling toe maar kan eveneens gaan om de evolutie van nutritionele toestand bij onze patiënten.
3. het educationele niveau. INPACT zou een educational hub kunnen worden waarbij een intense samenwerking ontstaat met hogescholen en universiteiten. Studenten kunnen er onderzoek doen naar het effect van prehabilitatie bij kankerpatiënten en kunnen eveneens een deel van hun opleiding in het centrum krijgen. Hoogstwaarschijnlijk zal op middellange termijn een aparte tak van oncorevalidatie of oncoprehabilitatie ontstaan voor kinesisten en eventueel zelfs mensen van diëtler. Vandaar dat INPACT een belangrijke centrum kan worden voor studies hieromtrent en ook opleiding.

INPACT kan een centrum worden waarbij innovatie en technologie kan worden ingezet om het prehabilitatie proces te registreren alsook te verbeteren. Ik denk hier aan wearables, apps die voor de patiënt zijn evolutie weergeven, onmiddellijke registratie van alle parameters.



Figuur 2: de verschillende niveaus van INPACT: prehabilitatie traject, dataregistratie, wetenschappelijke analyses en studies. Met de wetenschappelijke studies zal het toekomstige prehabilitatietraject dan opnieuw worden verbeterd en aangepast.

Wanneer we met het INPACT prehabilitatieproject een reductie van complicaties beogen kan dit vanuit economisch standpunt ook een positief effect hebben op de totale kost van de gezondheidszorg door de kosten te verminderen voor patiënten die kankeringrepen dienen te ondergaan. Er wordt de laatste jaren aanzienlijke druk uitgeoefend op zorgverleners om tegelijkertijd de kwaliteit van hun behandelingen te verbeteren en tegelijk de kosten te reduceren. Verschillende studies toonden aan dat er een enorme kostenreductie kan bekomen worden bij complexe kankerchirurgie wanneer men erin slaagt de complicaties te verminderen. Een paper die dit analyseerde voor 6 types majeure kankerchirurgie (colonchirurgie, rectumchirurgie, lobectomie van de long, pneumectomie, slokdarmchirurgie en pancreaschirurgie) toonde aan dat het optreden van respiratoire complicaties bij deze types chirurgie zorgt voor een 50% toename van de totale kosten. Optreden van decubituswonden (bij ondervoede patiënten), het overlijden van een patiënt ten gevolge van ernstige behandelbare complicaties, en door postoperatieve trombo-embolie verhoogde ziekenhuisopnamekosten met $\geq 20\%$ (21). Eén van de grootste studies omtrent de kost van complicaties na majeure kankerchirurgie komt uit de USA. Deze studie van bijna 294.000 patiënten uit de die majeure chirurgie ondergingen voor tumoren van colon, rectum, maag, pancreas, slokdarm of lever toonde aan dat de kost van complicaties opliep tot 540 miljoen US dollar wat overeenkwam met 19.5% van het totale kostenpakket (gemiddeld zo'n 20.900 US dollar per patiënt (22).

- 1) Zwart MJW, Görges B, Arabiyat A, Nota CLM et al. Pan-European survey on the implementation of robotic and laparoscopic minimally invasive liver surgery. *HPB (Oxford)*. 2022 Mar;24(3):322-331
- 2) Winckelmans T, Wicherts DA, Parmentier I, De Meyere C, Verslype C, D'Hondt M. Robotic Versus Laparoscopic Hepatectomy: A Single Surgeon Experience of 629 Consecutive Minimally Invasive Liver Resections. *World J Surg*. 2023 May 19. doi: 10.1007/s00268-023-07060-y. Epub ahead of print. PMID: 37208537.
- 3) Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 1825-1834
- 4) Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS et al. Physical activity and cancer outcomes: a precision medicine approach. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 4766-4775
- 5) Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016; 388:13002–13010.
- 6) Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1244–1253.
- 7) Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18:e457–e471.
- 8) Banugo P, Amaoko D. Prehabilitation. *BJA Educ*. 2017; 17 (12): 401-405.
- 9) Barberan-Garcia A, Ubré M, Roa J et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: randomized blinded controlled trial. *Ann Surg*. 2018; 267 (1): 50-56.
- 10) Berkel AEM, Bongers BC, Kotte H et al. Effects of community-based exercise prehabilitation for patients scheduled for colorectal surgery with high risk for postoperative complications: results of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2022; 275 (2): e299-e306
- 11) Heldens AFJM, Bongers BC, Lenssen AF, Stassen LPS, Buhre WF, van Meeteren NLU. The association between performance parameters of physical fitness and postoperative outcomes in patients undergoing colorectal surgery: an evaluation of care data. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43 (11): 2084-2092
- 12) Choy KT, Lam K, Kong JC. Exercise and colorectal cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Aug;37(8):1751-1758.
- 13) Trépanier M, Minnella EM, Paradis T et al. Improved disease-free survival after prehabilitation for colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2019; 270 (3): 493-501
- 14) Effect of exercise on mortality and recurrence in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Morishita S, *Integr Cancer Ther*. 2020: 1-9
- 15) Von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers – update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014; 5(4): 261-263
- 16) Gillis C, Davies SJ, Carli F, Wischmeyer PR, Wottoon SA, Jackson AA et al. Current landscape of nutrition within prehabilitation oncology research: a scoping review. *Front Nutr*. 2021; 8: 644723
- 17) Bedrikovetski S, Traeger L, Price TJ, Carruthers S, Selva-Nayagam S, Moore JW, Sammour T. Can sarcopenia predict complete response after total neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer? A multicenter observational study. *J Surg Oncol*. 2023 Jul;128(1):75-84
- 18) West MA, Astin R, Moyses HE, Cave J, White D, Levett DZH, Bates A, Brown G, Grocott MPW, Jack S. Exercise prehabilitation may lead to augmented tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol*. 2019 May;58(5):588-595

- 19) White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: academy of nutrition an dietetics and American Society for Parenteral and Entral Nutrition. J Parenter Enter Nutr. 2012; 36(3): 275-283
- 20) Walsh D, Szafranski M, Aktas A, Kadakia KC. Malnutrition in cancer care: time to address the elephant in the room. J Oncol Pract. 2019; 15(7): 357-359
- 21) Short MN, Aloia TA, Ho V. The influence of complications on the costs for compex cancer surgery. Cancer. 2014 Apr 1;120(7):1035-41
- 22) Zogg CK, Otessen TD, Kebaish K et al. The cost of complications following major resection of malignant neoplasia. J Gastrointest Surg. 2018 November ; 22(11): 1976–1986