

Preoperative optimization of physical functioning in patients with colorectal cancer

Citation for published version (APA):

Heldens, A. F. J. M. (2019). *Preoperative optimization of physical functioning in patients with colorectal cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20191108ah>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191108ah](https://doi.org/10.26481/dis.20191108ah)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

This thesis entitled "*Preoperative optimization of physical functioning in patients with colorectal cancer*" examines specific elements of performance-based physical functioning during the entire people's journey and treatment course of patients with colorectal cancer scheduled for elective colorectal resection.

Advances in public health and medicine, have led to improvements in overall life expectancy and consequently to an increase in the incidence of late life cancers, amongst others colorectal cancers. The primary treatment modality for colorectal cancer consists of abdominal resection, with or without (neo)adjuvant treatment. The disease and subsequent treatment can negatively affect physical fitness, skeletal muscle mass, daily functioning and quality of life. Physical fitness and skeletal muscle mass are important factors influencing completion of (neo)adjuvant treatment and the complete recovery of physical functioning after major abdominal surgery. Furthermore, there is a consistent positive relation between these parameters and postoperative morbidity and mortality. In the period before the definitive surgical procedure, there is the opportunity to optimize the patient's physical functioning with preoperative interventions, to provide patients with a higher psychophysiological buffer to better withstand the stress of hospitalization and surgery, which might minimize the decline of physical functioning following surgery. Before starting these preventive interventions (generally known under the umbrella term "prehabilitation"), there should be an adequate prediction procedure of hospitalization- and surgery-related risks. Preferably, this entails a personalized risk identification and recognition procedure to identify a patient's risks for all types of complications in the pre- and postoperative period. Hence, vulnerable high-risk patients can be distinguished from low-risk patients, and, more importantly, adequate preventive care strategies can be tailored together with the individual (high-risk) patient and his or her social support system. All of these ingredients integrated in one overall conceptual rationale are presented in **chapter 1**.

In **chapter 2**, the overall self-reported professional care content and between-hospital variation of perioperative physical therapy management in patients undergoing elective major abdominal surgery for gastrointestinal malignancies was investigated in Dutch hospitals (2016-2017) on the base of a national survey (response rate of 79%). Furthermore, daily clinical physical therapy management was compared with the nowadays-advised state-of-the-art pre- and postoperative physical therapy. The chapter shows that there is a wide degree of reported variability between Dutch hospitals regarding pre-and postoperative clinical physical therapy practice for patients opting for major abdominal surgery. Three classes of daily clinical physical therapy practices were identified, differing in adherence to the evidence provided in the literature. Of the 63 hospitals, one (1.6%) reported 80% compliance to evidence-based practice, whereas 15 hospitals (23.8%) reported 50-75%

compliance, and 47 hospitals (74.6%) reported 10-50% compliance to evidence-based practice. Further translation of key research findings into clinical physical therapy practice is advised, especially for the hospitals in which the physical therapist is not involved preoperatively.

Chapter 3 evaluated whether preoperative performance parameters of physical fitness were associated with postoperative outcomes in patients with colorectal cancer scheduled for elective resection. This study revealed associations between preoperative physical fitness and postoperative outcomes in patients with colorectal cancer scheduled for resection. Surgical procedure and identification via the national screening program were related to lower stages of TNM-scores and a faster postoperative time to recovery of physical functioning as measured with help of the modified Iowa levels of assistance (mILAS), namely 1 to 3 days faster. Furthermore, the preoperative level of functional exercise capacity (measured with the incremental shuttle walk test), functional mobility (measured with the timed up-and-go test), and the level of perceived fatigue (measured with the multidimensional fatigue index questionnaire) were independent predictors of a faster postoperative time to recovery of physical functioning. A complete preoperative evaluation was consequently considered valuable for patients, their social relatives, and caregivers, and can ensure a quick start for appropriate preoperative interventions when and where necessary.

Chapter 4 aimed to evaluate the change in performance-based physical fitness and computed tomography derived skeletal muscle measurements, before and after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer scheduled for elective resection. This chapter revealed a statistically significant reduction in aerobic capacity and skeletal muscle mass following neoadjuvant chemoradiotherapy, in which a clinically relevant decline was observed in approximately 50% of the patients. These findings were also reported in other studies. A large inter-individual variation concerning alterations in performance-based physical fitness, skeletal muscle mass, and the experience of negative side-effects was observed. Data showed that patients with a reduced physical fitness after completion of the neoadjuvant chemoradiotherapy had an increased risk for experiencing negative side effects during the treatment. The large variability between subjects requires all the more a highly personalized individual risk-based proactive and preferably preventive treatment approach throughout the entire perioperative trajectory. The latter ideally includes frequent monitoring of physical fitness performances of the patient (also named "titration") and probably also interventions whenever these parameters show scores beneath a certain crucial level.

The primary aim of **chapter 5** was to determine the feasibility of a supervised outpatient physical exercise training program during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. Secondly, the preliminary effectiveness of this physical

exercise training program on physical fitness (functional exercise capacity and muscle strength), fatigue, and quality of life of individual patients was studied. This study revealed that a supervised outpatient physical exercise training program for patients with locally advanced resectable rectal cancer during neoadjuvant chemoradiotherapy is feasible for the patients that decided to participate. Thirteen of the 20 eligible patients (65%) were willing to participate and able to complete the program with a progressive increase in training load, without any adverse events. Furthermore, participating in the moderate-intensity physical exercise training program during neoadjuvant chemoradiotherapy led in these patients to a statistically significant increase in leg and arm muscle strength, and a statistically non-significant increase in functional exercise capacity after 12 ± 3 weeks of training. Fatigue and quality of life remained relatively stable during the program, despite the progression of individual exercise intensity. Because of its potential effects and the low feasibility of the recruitment and exercise procedures, we should look for means to have more if not all patients to participate and profit from this potentially valuable approach.

Chapter 6 contains a protocol for assessing the feasibility (adherence/compliance, adverse events, and patient appreciation) of a four-week supervised and personalized home-based prehabilitation program for high-risk patients scheduled for major elective abdominal resection. Prehabilitation programs have shown to improve physical fitness before surgery of the participating patients. However, not all the patients do participate on the base of all sorts of reasons, and results about postoperative benefits are inconclusive. Furthermore, the content and execution of prehabilitation programs are heterogeneous and the selection of in- and exclusion criteria is diverse. In this one-group pre-test post-test pilot study, objectively identified high-risk patients participating in a supervised and personalized home-based prehabilitation program (approximately four weeks, on average 12 sessions in total) will be selected, in order to increase inclusion and adherence/compliance rates compared to hospital-based prehabilitation programs or home-based programs without supervised sessions. Results of this exploratory pilot study can subsequently be used to further optimize the program and will promote a sustainable, cost-effective implementation.

In **chapter 7** the main findings and limitations of the studies presented in this thesis are discussed in the context of current knowledge and literature. Furthermore, general conclusions and recommendations, as well as directions for further research are presented

Samenvatting

Dit proefschrift getiteld "*Preoperative optimization of physical functioning in patients with colorectal cancer*" evalueert specifieke elementen van fysiek functioneren gemeten met performance testen tijdens de people's journey en het behandeltraject van patiënten met colorectaal kanker die gepland staan voor een electieve abdominale resectie.

Verbeteringen in de zorg hebben de afgelopen jaren geleid tot een toename van de algehele levensverwachting. Samen met de invoering van het bevolkingsonderzoek voor colorectaal kanker is hierdoor de incidentie van colorectaal kanker de afgelopen jaren gestegen. De belangrijkste behandeloptie voor colorectaal kanker bestaat uit een chirurgische abdominale resectie van de tumor met of zonder (neo)adjuvante behandeling (chemo- en/of radiotherapie). De ziekte zelf en de behandeling ervan kunnen aërobe capaciteit, de spierkracht en de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden. Het behouden van aërobe capaciteit en spierkracht is echter zeer belangrijk voor een normaal en volledig herstel van het fysiek functioneren na een grote abdominale resectie, alsook voor het volhouden en het volgens het initiële protocol voltooien van additionele chemo- en/of radiotherapie. Tegenwoordig komt er steeds meer aandacht voor prevalidatie, wat meestal bestaat uit preoperatieve fysieke training, eventueel gecombineerd met voedingsinterventies. Prevalidatie kan bijdragen aan het opbouwen van (extra) adequate preoperatieve reserves van aërobe capaciteit en spierkracht om beter met de stress van de electieve abdominale resectie om te kunnen gaan. Vervolgens zouden deze reserves positief kunnen bijdragen aan het postoperatieve herstel van het fysiek functioneren. Voordat prevalidatie kan starten, zou een goede risicopredictie plaats moeten vinden om patiënten met een hoger risico op (postoperatieve) complicaties op voorhand te identificeren. Hiermee kunnen adequate preventieve strategieën toegepast worden bij patiënten die dit nodig hebben. Al deze aspecten zijn beschreven in **hoofdstuk 1**.

In **hoofdstuk 2** werd de werkwijze van Nederlandse ziekenhuis fysiotherapeuten (in 2016-2017) onderzocht. De inhoud en variatie tussen ziekenhuizen met betrekking tot pre- en postoperatieve fysiotherapie voor patiënten die een abdominale resectie ondergaan omwille van gastrointestinale maligniteiten werd geëvalueerd (response graad van 79%). Daarnaast werd de inhoud van deze dagelijkse pre- en postoperatieve fysiotherapeutische zorg vergeleken met de huidige evidence-based literatuur. De resultaten lieten zien dat er een grote hoeveelheid variatie bestaat tussen Nederlandse ziekenhuizen met betrekking tot de pre- en postoperatieve fysiotherapeutische zorg voor deze patiëntengroep. Er zijn drie categorieën van dagelijks fysiotherapie management geïdentificeerd, die verschillen in de uitvoering van evidence-based fysiotherapie zoals beschreven in de literatuur. Van de 63 ziekenhuizen, rapporteerde één ziekenhuis (1.6%) 80% compliance met de evidence-based literatuur. Een groep van 15 ziekenhuizen (23.8%) rapporteerde 50-75%

compliance, en 47 ziekenhuizen (74.6%) rapporteerden 10-50% compliance met de evidence-based literatuur. Verdere vertaling van belangrijke evidence-based bevindingen naar de dagelijkse klinische fysiotherapie wordt geadviseerd, vooral voor de ziekenhuizen waar de fysiotherapeut nog niet of nauwelijks betrokken is in de preoperatieve fase van het zorgpad.

Hoofdstuk 3 bestudeerde of preoperatieve fysieke fitheid en fysiek functioneren gerelateerd zijn aan postoperatieve uitkomsten bij patiënten met colorectaal kanker die een abdominale resectie ondergaan. Deze studie liet zien dat er een relatie is tussen preoperatieve fysieke fitheid en fysiek functioneren en postoperatieve uitkomsten. De chirurgische procedure (een laparoscopische of open resectie) en de (vroeg) identificatie bij het nationaal bevolkingsonderzoek waren gerelateerd aan lagere tumorstadia en aan een sneller postoperatief herstel van functioneren. Het postoperatief herstel van functioneren was 1 tot 3 dagen sneller, gemeten met de modified Iowa levels of assistance scale (mILAS). Daarbij is er een relatie gevonden tussen preoperatieve functionele inspanningscapaciteit (gemeten met de incremental shuttle walk test), preoperatieve functionele mobiliteit (gemeten met de timed-up-and-go test), en ervaren vermoeidheid (gemeten met een vermoeidheidsvragenlijst) en een sneller postoperatief herstel van fysiek functioneren. Een complete preoperatieve evaluatie is waardevol voor patiënten en zorgprofessionals en kan bijdragen aan een snelle(re) start van gepaste pre- en postoperatieve interventies.

Hoofdstuk 4 evalueerde de verandering in fysieke fitheid (aërobe capaciteit en spierkracht), gemeten met performance testen, en spiermassa, beoordeeld op computertomografie (CT) scans, voor en na neoadjuvante chemoradiotherapie in individuele patiënten met rectumkanker. Deze studie liet zien dat er een statistisch significante afname was in aërobe capaciteit en spiermassa na neoadjuvante chemoradiotherapie (n=25), waarbij een klinisch relevante afname werd geobserveerd in 50% van de patiënten. Deze bevindingen worden ook ondersteund door eerdere studies. Er was echter sprake van grote interindividuele variatie, aangezien de resultaten lieten zien dat sommige patiënten minder goed presteren op de testen van fysieke fitheid na de neoadjuvante therapie, terwijl andere patiënten nagenoeg gelijke prestaties lieten zien. Ook werd er variatie gevonden in het ervaren van negatieve bijwerkingen van de behandeling. Patiënten met een afname in fysieke fitheid na het afronden van de neoadjuvante chemoradiotherapie rapporteerden meer negatieve bijwerkingen van de behandeling. De grote variatie tussen individuele patiënten vraagt om een gepersonaliseerde, idealiter preventieve behandelingsmethode tijdens het gehele behandeltraject, waarbij fysiotherapie nuttig kan zijn om tijdens de behandeling fysieke fitheid te monitoren en indien nodig te trainen voor betere patiënt gerelateerde uitkomsten, zoals het ervaren van bijwerkingen en het continueren van de neoadjuvante behandeling.

Het hoofddoel van de studie in **hoofdstuk 5** was het bepalen van de haalbaarheid van een gesuperviseerd fysiek trainingsprogramma tijdens neoadjuvante chemoradiotherapie voor patiënten met rectumkanker. Ten tweede, werd ook geëvalueerd of functionele inspanningscapaciteit, ervaren vermoeidheid en kwaliteit van leven veranderden tijdens het trainingsprogramma. Dit programma vond poliklinisch plaats tijdens de periode van neoadjuvante chemoradiotherapie op de afdeling fysiotherapie van het Maastricht UMC+, op de dagen dat de patiënten ook in het ziekenhuis moesten zijn voor de radiotherapie. De resultaten lieten zien dat een gesuperviseerd trainingsprogramma voor deze patiënten tijdens behandeling veilig en haalbaar was, voor het deel van de patiënten dat besloot om deel te nemen. Het was echter moeilijk om alle patiënten die daadwerkelijk in aanmerking kwamen voor het programma, te includeren. 13 van de 20 beschikbare patiënten (65%) wilde deelnemen en hebben het programma voltooid met een progressie in trainingsintensiteit, zonder ongewenste voorvallen of negatieve bijwerkingen. Daarbij lieten de resultaten een statistisch significante toename zien in been- en armspierkracht, en een statistisch niet-significante toename in functionele inspanningscapaciteit na een periode van gemiddeld 12 ± 3 weken trainen, terwijl de ervaren vermoeidheid en kwaliteit van leven geen veranderingen liet zien in dezelfde periode. Omdat dit programma potentiële positieve effecten heeft, dient er in de toekomst gekeken te worden naar manieren om elke patiënt te laten deelnemen aan deze preoperatieve preventieve benadering.

Met het oog op betere participatie van patiënten die in aanmerking komen voor preoperatieve interventies, beschrijft **hoofdstuk 6** een studieprotocol voor de evaluatie van een gesuperviseerd thuisprevalidatieprogramma voor patiënten die gepland staan voor een electieve abdominale resectie omwille van gastrointestinale maligniteiten. Deze pilotstudie beoogt de haalbaarheid van een thuisprevalidatieprogramma voor objectief geïdentificeerde hoog-risico patiënten te evalueren, in een één-groep pre-post pilotstudie. Het prevalidatieprogramma duurt 4 weken. Eerdere prevalidatieprogramma's hebben laten zien dat deze effectief zijn in het verbeteren van de preoperatieve fysieke fitheid bij patiënten die gepland staan voor een grote abdominale resectie. Echter, doen vaak niet alle patiënten mee en zijn de resultaten over de postoperatieve voordelen (afname van het risico op complicaties, sneller herstel van het fysiek functioneren, kortere opnameduur) van deze programma's niet eenduidig. Ook zijn de inhoud, uitvoering en de te hanteren in- en exclusiecriteria van deze programma's heterogeen en divers. Het studieprotocol beschrijft een in de thuiscontext gesuperviseerd prevalidatieprogramma, om zo de inclusie te verhogen en uitval te beperken vergeleken met prevalidatieprogramma's die in het ziekenhuis plaatsvinden of die geen gesuperviseerde sessies bevatten. De resultaten van deze

exploratieve pilotstudie kunnen gebruikt worden om het programma verder te optimaliseren en een duurzame, kosteneffectieve implementatie te faciliteren.

In **hoofdstuk 7** worden de bevindingen en limitaties van de eerder beschreven studies bediscussieerd in de context van de huidige kennis en literatuur. Daarbij worden algemene conclusies en aanbevelingen gedaan alsook voorschriften voor toekomstig onderzoek.

