

Perioperative nutrition in GI cancer patients : assessment of surgical risk, postoperative morbidity and long term survival

Citation for published version (APA):

Meijerink, W. J. H. J. (1992). *Perioperative nutrition in GI cancer patients : assessment of surgical risk, postoperative morbidity and long term survival*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19921016wm>

Document status and date:

Published: 01/01/1992

DOI:

[10.26481/dis.19921016wm](https://doi.org/10.26481/dis.19921016wm)

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.

Samenvatting

Depletie is sinds lang geassocieerd met een verhoogde incidentie van postoperatieve chirurgische complicaties en mortaliteit.

Het feit dat een gedepleerde patiënt meer postoperatieve complicaties ontwikkelt, maakt een goede preoperatieve evaluatie van depletie noodzakelijk. Er is echter in de literatuur geen consensus over hoe depletie moet worden gedetecteerd en welke parameters de grootste predictieve waarde hebben bij het voorspellen van postoperatieve complicaties. De verwarring wordt nog vergroot doordat de onderlinge relatie van al deze parameters nog nooit is bekeken. Als het zo is dat depletie een onafhankelijke, substantiële invloed heeft op het postoperatieve beloop, dan moet repletie het beloop verbeteren. De mate waarin dit zal gebeuren is afhankelijk van de invloed van depletie op het postoperatieve beloop. Als perioperatieve voeding een middel is om depletie te verminderen en daarmee leidt tot een verbetering van orgaanfuncties, dan zou perioperatieve voeding het chirurgische resultaat verbeteren kunnen. Dit concept is de basis geweest van perioperatieve voedingstherapie.

Het doel van deze studie was het analyseren van chirurgische risicofactoren, om hun onderlinge samenhang en ieders individuele invloed op postoperatieve complicaties en lange termijn effecten vast te stellen.

In metabool stabiele patiënten is de lichaamssamenstelling over langere tijd constant. Er is een balans tussen inname en verlies van energie, eiwitten en andere nutriënten. Deficiënties treden op als er een dysbalans ontstaat tussen enerzijds de inname en anderzijds de verliezen. Een langer durende disbalans leidt tot veranderingen in lichaamssamenstelling en verstoorde orgaanfunctie.

'Nutritional assessment' betekent het vaststellen van de voedingstoestand en abnormale lichaamssamenstelling van een patient als resultaat van een *verminderde inname* van voedingsstoffen, van zowel energie, eiwit als andere essentiële nutriënten. Echter langdurige honger kan door een gezonde persoon langdurig volgehouden worden, zonder dat dit leidt tot grote veranderingen in lichaamssamenstelling.

De inname bij gedepleerde patiënten is niet altijd afgenomen. Sommige studies toonden een normale voedselinname aan bij gedepleerde kankerpatiënten. Het vaststellen van een abnormale lichaamssamenstelling onder deze omstandigheden bij gedepleerde patiënten met een normale inname, is het vaststellen van metabole ontregelingen door *toegenomen verliezen* van energie, eiwit en

andere essentiële nutriënten.

Omdat de term 'ondervoeding' vaak alleen de innamezijde belicht is het beter te spreken over depletie, een term die beide oorzaken dekt. Het erkennen van de twee oorzaken van depletie, verklaart ook al waarom voedingstherapie niet altijd succesvol is in het omkeren van 'ondervoeding'. In ziekte is er bijna altijd een combinatie van beide condities, waardoor er een abnormale of verminderde respons op ziekte ontstaat. Deze veranderde respons vormt een additioneel risico voor het ontwikkelen van complicaties. Het is echter niet synoniem voor de ontwikkeling van complicaties of synoniem voor een gestoord postoperatief beloop. De metabole kant van depletie zal door de normale voedingsondersteuning niet gemakkelijk verholpen worden. Zo zal een gedepleerde patiënt met een morbus Crohn met chronische activiteit en septicemie niet herstellen van depletie zolang de actieve infectie met metabole en hormonale veranderingen niet verholpen is. Een vergelijkbaar gedepleerde patiënt met een stenose van de darm op basis van zijn morbus Crohn, zonder actieve ontsteking, zal daarentegen met voedingstherapie snel herstellen van zijn depletie.

In de literatuur zijn er de laatste twee decennia vele publicaties verschenen die aantonen dat afwijkingen in de parameters van de 'voedingsstatus' geassocieerd zijn met postoperatieve complicaties. In monofactoriële analyses hebben de meeste van deze parameters een redelijke tot goede correlatie met de incidentie van postoperatieve complicaties. Niet één van die afzonderlijke factoren had echter een bewezen betere predictieve waarde. Bovendien zijn er bijna geen patiënten zonder minstens één abnormale waarde voor alle in de literatuur genoemde parameters. Dat leidde tot de ontwikkeling van velerlei indices met een combinatie van antropometrische, biochemische en immunologische parameters. Deze indices, veelal gebaseerd op regressieanalyses, lieten echter geen toename van sensitiviteit, betrouwbaarheid of toepasbaarheid zien. Dit komt mede door de hoge correlaties tussen de gebruikte parameters. Het ontbreken van een gouden standaard en het feit dat de index in een specifieke patiëntengroep ontwikkeld is, verklaart al grotendeels de matige resultaten van de indices, wanneer deze toegepast worden op een andere patiëntengroep. Door die patiëntenselectie meten deze indices niet alleen het effect van depletie, maar tevens de invloed van de onderliggende ziekte op de uitkomst van chirurgische therapie. Meestal bevatten deze indices alleen parameters die geassocieerd zijn met depletie. Dit legt een te grote nadruk op depletie. Die nadruk leidt de aandacht af van de rol die ziekte en andere therapie-gerelateerde factoren hebben op het postoperatieve beloop. Depletie is echter maar één van de vele factoren voor het uiteindelijke resultaat, naast vele andere factoren, die minstens zo belangrijk zijn. De rol van die andere factoren werd vergeten of ontkend.

Om de predictieve waarde van indices te vergroten moesten er ook andere factoren meegenomen worden, die van invloed zijn op het postoperatieve beloop. Zulke factoren zijn de leeftijd van de patiënt, coëxistente ziekten, de duur en de uitgebreidheid van een ingreep, het peroperatieve bloedverlies, het soort anesthesie en de vaardigheid van de chirurg. Depletie is maar één van de risico-factoren voor de uitkomst, van zowel chirurgische, chemotherapeutische als radiotherapeutische therapie. Voedingsinterventie zal daarom ook slechts gedeeltelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden. Dit verklaart voor een deel de tegenvallende resultaten van voedingsinterventietrials. Depletie vergroot het risico op postoperatieve risico's, maar niet in die mate dat alle gedepleerde patiënten een complicatie ontwikkelen. Het is dan ook niet te verwachten dat door middel van voedingstherapie de postoperatieve complicaties grotendeels voorkomen kunnen worden.

Het aantrekkelijke van een sterke samenhang tussen de voedingstoestand en postoperatieve complicaties is het idee dat de voedingstoestand door middel van voedingstherapie beïnvloed kan worden, in tegenstelling tot vele andere factoren. Dit heeft geleid tot veel te hoog gespannen verwachtingen van het effect van voedingstherapie met betrekking tot het terugdringen van postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Dat deze verwachtingen gestoeld waren op verkeerde uitgangspunten, blijkt uit het feit dat de meeste parameters die gebruikt werden ter identificatie van voedingstoestand steeds meer gezien worden als indicatoren van metabole stress. De opeenvolgende interventietrials faalden nagenoeg allen in het geven van een éénduidig antwoord door conceptuele en methodologische fouten. De grootste kritiek op de meeste trials is dat de niet-gedepleerde patiënten niet uitgesloten werden van randomisatie. Gebeurde dit wel, dan waren de exclusiecriteria in het algemeen zeer mild. De controlegroepen ondergingen in veel gevallen niet de standaardbehandeling, maar werden preoperatief even lang in het ziekenhuis gehouden als de interventiepatiënten, zonder een adequate registratie van hun inname. Verder was de patiëntenpopulatie in het algemeen zeer divers met uiteenlopende opnameindicaties, variërend van electieve herniachirurgie tot uitgebreide thoraco-abdominale procedures. Het nagestreefde doel van een reductie van postoperatieve complicaties tot wel 50% in sommige studies demonstreert nog eens de veel te hoge verwachtingen van voedingstherapie.

In een studie van 172 maag- en darmkanker patiënten maakten wij een analyse van de depletie-parameters, tesamen met het effect van andere geaccepteerde chirurgische risico-factoren, zoals coëxistente ziekten, de leeftijd van de patiënt, de vaardigheid van de chirurg en het peroperatieve bloedverlies. Alle geanalyseerde depletieparameters hadden in monofactoriële analyses een goede

correlatie met postoperatieve complicaties. Echter in een stapsgewijze regressieanalyse met postoperatieve complicaties als afhankelijke variabele bleek bloedverlies een zeer significante onafhankelijke associatie te hebben met de postoperatieve complicaties. Daarnaast was ook de leeftijd van de patiënt een factor die significant geassocieerd was met de postoperatieve complicaties. Als er een complicatie opgetreden was, waren de duur van de operatie en het percentage ideaal gewicht geassocieerd met de ernst van de complicatie.

De resultaten van deze studie suggereren dat de uitgebreidheid van een procedure, weergegeven door het peroperatieve bloedverlies en de duur van de operatie, en de leeftijd van de patiënt, geassocieerd zijn met het optreden van een postoperatieve complicatie. Hiernaast zijn de depletieparameters, zoals weergegeven door het percentage gewichtsverlies en het percentage ideaal gewicht, geassocieerd met de ernst van een complicatie.

In de interventie-trial werden 151 patiënten met een bewezen maag of colorectale maligniteit gerandomiseerd, die op basis van een index ondervoed genoemd konden worden. Een-en-vijftig patiënten werden gerandomiseerd voor parenterale voeding, vijftig patiënten werden gerandomiseerd voor enterale voeding, welke beiden gedurende 10 dagen preoperatief gegeven werd. Vijftig patiënten werden gerandomiseerd als controlegroep en werden zonder uitstel geopereerd. Negen-en-veertig patiënten waren volgens de criteria niet ondervoed. Zij werden niet gerandomiseerd en fungeerden als goedgevoede referentiegroep. De postoperatieve complicaties werden aan de hand van de ernst van de complicatie gescoord als geen complicatie, een geringe complicatie of een ernstige complicatie. Septische abdominale complicaties zoals intra-abdominale abcessen en sepsis traden in de ondervoede patiënten duidelijk frequenter op dan in de goedgevoede referentiegroep. De beide voedingsondersteunde trialgroepen lieten een afname van deze complicaties zien. In de ondervoede controlegroep kwamen significant meer multipale complicaties voor. In de ernstig gedepleerde patiëntengroepen met een percentage ideaal gewicht van 95% of lager was het effect van voeding nog nadrukkelijker met een significant verhoogd aantal septische complicaties in de gedepleerde controle groep. In de groep patiënten met een peroperatief bloedverlies van meer dan 500 ml werden minder abcessen en sepsis gezien in de beide voedingsondersteunde groepen ten opzichte van de gedepleerde controlegroep. We concluderen uit deze studie dat het routinematig geven van perioperatieve voeding in ondervoede maag- en darmkankerpatiënten met tekenen van ernstige depletie, een voordelig effect heeft. Septische en abdominale, infectieuze complicaties hebben een verlaagde incidentie in de voedingsondersteunde groepen. Deze resultaten rechtvaardigen routinematige preoperatieve voeding

bij ernstig gedepleerde patiënten, met name in die groep die bij opname een gewichtsverlies heeft van meer dan 10 % van hun gebruikelijke gewicht.

Tevens werd het effect van depletieparameters op de overleving nagegaan om te analyseren welke invloed depletie op survival heeft, onafhankelijk van tumor stadium. Het stadium van de ziekte, het preoperatieve percentage gewichtsverlies, het percentage ideaal gewicht, totaal plasma-eiwit, plasma-albumine, plasma-prealbumine en peroperatief bloedverlies waren significant gecorreleerd met de overleving in Kaplan-Meier analyses (log rank $p < 0,05$) van zowel maagkanker als van colorectale tumoren. *Er werden geen nadelige effecten van voeding gezien op de overleving.* Een Cox regressieanalyse liet naast de invloed van het stadium van de ziekte, een onafhankelijk effect op de overleving zien van het percentage ideaalgewicht, het plasma-albumine gehalte en het peroperatieve bloedverlies. Hoewel lang gedacht is dat het gewichtsverlies en een laag plasma-albumine epifenomenen van een gevorderd tumor stadium waren, toonden we aan dat deze parameters een effect op overleving hebben, onafhankelijk van tumor stadium. Het gewichtsverlies, de cachexie en het albumine zijn mogelijk een uiting van de metabole relatie tussen gastheer en tumor.

We concluderen uit deze studie dat depletie een nadelig effect heeft op de overleving van gastro-intestinale kankerpatiënten, welke onafhankelijk is van het stadium van de ziekte.

De effecten van perioperatieve voeding op tumorgroei en overleving zijn niet beschreven. Een versnelde tumorgroei en gereduceerde overleving bij mensen is niet beschreven. Het routinematig geven van (parenterale) voeding als adjuvans bij chemotherapie of bestralingstherapie hebben niet geresulteerd in een verbeterde tolerantie van therapie, morbiditeit, mortaliteit en overleving. Bij 149 opeenvolgende patiënten (62 vrouwen, 87 mannen) opgenomen voor de chirurgische behandeling van een colorectale tumor, werd het lange termijn effect van perioperatieve voeding onderzocht. Gedepleerde, stadium IV colorectale kankerpatiënten hadden een significant kortere overleving als niet gedepleerde patiënten. Gedepleerde, stadium IV colorectale kankerpatiënten, die perioperatieve voeding ontvingen, leefden significant langer dan gedepleerde patiënten zonder perioperatieve voeding (log rank $p < 0,05$). Er werden geen verschillen gevonden ten aanzien van de tumorlocalisatie, de grootte van de tumor, de leeftijd van de patiënt, het geslacht, en de pre-operatieve depletieparameters. In stadium I, II en III werden deze verschillen niet gevonden. Een Cox-regressie analyse toonde aan dat dit voordelige effect in stadium IV onafhankelijk was van andere factoren.

We concluderen hieruit dat perioperatieve voeding een voordelig effect heeft op de overleving van gedepleerde, stadium IV colorectale kankerpatiënten.

De resultaten van dit proefschrift hebben geleid tot veranderingen in het preoperatieve klinische beleid in het AZM. Gedepleerde patiënten, die een grote geplande ingreep moeten ondergaan, en die een gewichtsverlies van meer dan 10% van hun normale lichaamsgewicht vertonen, worden 10 dagen preoperatief gevoed, vooropgezet dat uitstel van de operatie verantwoord is. De bevinding dat perioperatieve voedingsondersteuning in gedepleerde, stadium IV colorectale kankerpatiënten tot een verbeterde overleving leidt, zal in een grotere trial bevestigd moeten worden.