

Fysisk træning som præoperativ optimering hos patienter med cancer

Pernille Højman¹, Jesper F. Christensen^{1,2}, Ismail Gögenur^{3,4,5} & Julie Gehl^{4,5,6}

Siden 2012 har fysisk træning som led i kommunal genoptræning efter kræftbehandling været et standardtilbud til alle patienter med kræft, idet fysisk træning har potentiale til at genopbygge patienternes fysiske formåen, mindske cancerrelateret *fatigue* og forbedre livskvaliteten. I tillæg til at genoptræne patienterne efter kræftbehandling undersøges fordelene ved at flytte den fysiske træning frem i patienternes behandlingsforløb, så fysisk den indgår som en integreret komponent i forberedelsen af patienterne til cancerkirurgi og som led i understøttende behandling.

Fysisk træning for patienter med kræft har vundet kraftigt frem over de seneste 20 år. På verdensplan har der til dato været udført knap 700 træningsinterventionsstudier med mere end 50.000 patienter med kræft [1], og langt den overvejende del har været gennemført med kvinder med brystkræft (66%). Kollektivt viser disse studier, at fysisk træning kan øge patienternes kardiovaskulære fitness, muskelstyrke og funktionsniveau samt mindske cancerrelateret *fatigue*, reducere symptomer på depression og forbedre psykisk og fysisk livskvalitet [1]. Mange af disse gavnlige effekter kan tilskrives generelle sundhedsfremmende virkninger af fysisk træning, hvilket afspejles i gældende internationale retningslinjer for patienter med kræft, hvor man langt overvejende følger de almene retningslinjer for fysisk aktivitet.

Nyere undersøgelser tyder imidlertid på, at akutte og længerevarende adaptationer til fysisk træning kan have direkte biologiske indvirkninger på – og interaktion med – en patients kræftsygdom og -behandling [2]. Både i Danmark og internationalt søsættes der i disse år store forskningsprogrammer, hvor man forsøger at integrere den omfattende eksisterende viden om træningsfysiologi, klinisk onkologi og tumorbiologi med det formål at etablere målrettede træningsinterventioner, der kan understøtte behandlingseffekten under devisen: »*exercise as anti-cancer medicine*«. Med dette perspektiv for øje står forskningsfeltet over for et muligt paradigmeskifte, idet fysisk træning ikke længere alene skal ses som et middel til genoprettelse af nedsat fysisk og psykosocial funktionsevne, men flyttes ind som en integreret og aktiv komponent i de kliniske kræftbehandlinger.

Effekten af fysisk træning omfatter multiple signal-

veje i en række organsystemer, og i denne artikel fokuseres der på udvalgte elementer, der er af særlig betydning for den præoperative indsats.

DET PRÆOPERATIVE FORLØB – ET UDDNYTTET VINDUE I KRÆFTBEHANDLINGEN

For de fleste kræftformer er kirurgi førstelinjebehandling, og radikal tumorresektion er den vigtigste kurative behandlingsmodalitet. Inden for de seneste to årtier er der sket betydelige fremskridt i kirurgiske teknikker, herunder udvikling af minimalt invasive operationsteknikker, der har nedsat sygeligheden og dødeligheden i forbindelse med kræftkirurgi. Ydermere har man med indførelsen af *enhanced recovery after surgery*-forløb tilstræbt at optimere patienternes perioperative forløb med særligt fokus på at reducere den postoperative indlæggelsestid og risikoen for komplikationer [3]. Præhabilitering kan vise sig at være et vigtigt addendum til denne tilgang [4]. Et nyligt publiceret Cochranereview med fem randomiserede, kontrollerede studier med patienter med lungekræft viste, at præoperativ træning var forbundet med en 67% reduktion i pulmonale komplikationer og fire dages kortere medianindlæggelsestid [5]. Interventionerne inkluderede alle aerob træning, typisk i form af gangtræning af moderat eller høj intensitet, men varierede kraftigt i omfang (fra en uge til fire ugers længde og fra to til fem træningssessioner pr. uge), og de indeholdt desuden en række øvrige komponenter i form af åndedrætstræning (fem studier), funktionel styrketræning (to studier) og balancetræning (et studie) [5]. I andre studier har man rapporteret om, at præoperativ fysisk træning muligvis er forbundet med en forbedret behandlingsrespons ved

STATUSARTIKEL

- 1) Center for Inflammation og Metabolisme/ Center for Aktiv Sundhed, Rigshospitalet
- 2) Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Center for Surgical Science, Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge
- 4) Enhanced Perioperative Oncology Consortium, Sjællands Universitetshospital, Køge
- 5) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 6) Klinisk Onkologisk Afdeling og Palliative Enheder, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

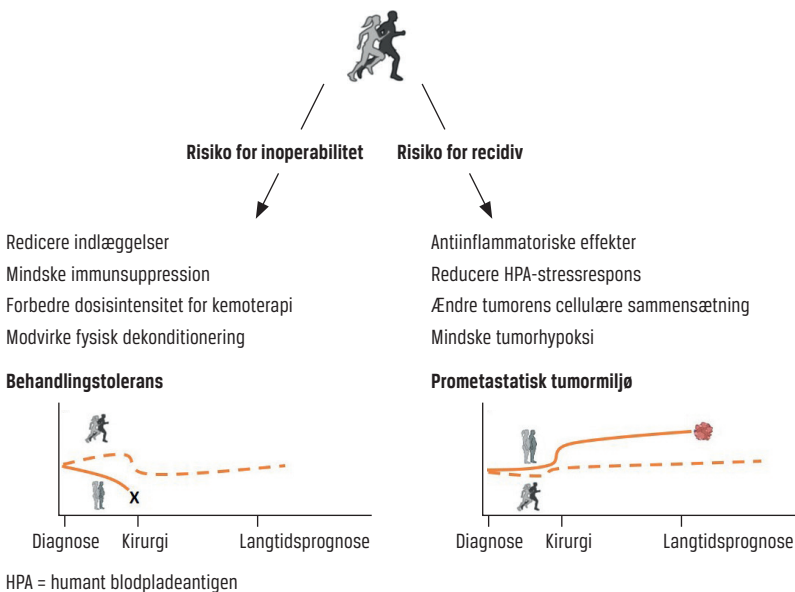
¹) Pernille Højman døde den 6. april 2019 efter at have udarbejdet en stor del af manuskriptet, men før endelig indsendelse.

Ugeskr Læger
2019;181:V05190329

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Epidemiologiske og translationelle studier peger tydeligt på, at fysisk træning hæmmer udviklingen af cancer – på tværs af histologier.
- ▶ Fysisk træning kan forbedre en række parametre, der har positiv betydning for udkomme efter cancerkirurgi.
- ▶ Fysisk træning efter cancerkirurgi er nu udbredt, men der kan ligge et stort potentiale i fysisk træning før cancerkirurgi – såkaldt præhabilitering.

FIGUR 1 / Konceptuel model for fysisk træning som præoperativ optimeringsstrategi igennem en række mulige biologiske effekter, der kan forbedre behandlingstoleransen for præoperativ medicinsk behandling og få flere patienter frem til kirurgi i bedst mulig almentilstand, og/eller under det kirurgiske indgreb beskytte imod et prometastatisk tumormiljø, som kan fremme risiko for metastasering/tilbagefald af sygdom.



neoadjuverende stråleterapi, op til 50% reduktion i risiko for postoperative komplikationer efter gastro-intestinal kirurgi hos højrisikopatienter og gunstige ændringer i cirkulerende angiogene faktorer og tumor-genekspression [6-8].

Denne tilgang er særlig relevant for patienter, der får neoadjuverende kemoterapi. Gennemsnitligt medfører neoadjuverende kemoterapi bedre overlevelsesprognose inden for en række kræftdiagnoser. Ved at udsætte operationstidspunktet er der dog hos enkelte patienter risiko for sygdomsprogression, hvis de ikke responderer på den neoadjuverende kemoterapi, mens fysisk forringelse og andre behandlingsrelaterede bivirkninger kan øge risikoen for alvorlige peri- eller postoperative komplikationer eller helt udelukke kirurgi pga. dårlig performancestatus. I sådanne situationer kan præoperativ fysisk træning spille en rolle ved at øge chancen for, at patienterne kan vedligeholde eller forbedre deres performancestatus frem mod tidspunktet for operation.

PRÆOPERATIV OPTIMERING Gennem REGULERING AF TRÆNINGSPÅVIRKELIGE BIOLOGISKE EFFEKTER

Der er i stigende grad rationale for, at præoperativ optimering med fysisk træning potentielt kan reducere inoperabilitetsrisikoen, særligt hos svagere patienter [9]. Ydermere kan fysisk træning påvirke en række biologiske mekanismer, der er påvist netop i det perioperative forløb at være kritiske for recidivrisikoen på længere

sigt [10]. Samlet taler nyere undersøgelser for, at præoperativ fysisk træning kan anvendes som intervention målrettet et forbedret behandlingsudfald (Figur 1) igennem en række velbeskrevne effekter, herunder regulering af immunsystemet, blodvolumen og vævsperfusion, tumorens cellulære sammensætning og det antiinflammatoriske respons.

TRÆNING UNDER NEOADJUVERENDE KEMOTERAPI

Blandt de mest almindelige bivirkninger af kemoterapi er marvsuppression, herunder neutropeni, leukopeni og trombopeni. Inden for de seneste år har et par større træningsinterventionsstudier med patienter med brystkræft vist, at superviseret fysisk træning kan øge toleransen for kemoterapi, muligvis ved at reducere forekomsten af kemoterapiinduceret neutropeni [11, 12]. Et bedre forløb under neoadjuverende kemoterapi vil også kunne stille patienten bedre ved det operative indgreb.

REGULERING AF BLODVOLUMEN OG ILTLILFØRSEL OG BETYDNING FOR UDKOMME EFTER OPERATION

Nedsat perfusion i operationsområdet kan være en medvirkende faktor til kirurgiske komplikationer såsom anastomoselækage og postoperative infektiøse komplikationer. En række studier har vist sammenhæng mellem kardiopulmonær fitness og risiko for postoperative komplikationer [13]. Den totale systemiske iltbærende kapacitet kan tænkes at spille en rolle i forbindelse med ilttilførslen under en kræftoperation samt til det helende væv i den postoperative periode. Blodvolumen udgøres af den samlede volumen af erythrocytter (eller *red blood cell volume* (RBCV)) og plasmavolumen og hænger tæt sammen med kardiopulmonær fitness [14], som falder 10-20% under neoadjuverende kemoterapi [15]. En simultan ændring i disse parametre vil ikke kunne registreres ved måling af hæmoglobinkoncentration eller hæmatokritværdi (Figur 2), men kan markant ændre patientens samlede iltbærende kapacitet. Det er velkendt, at stigning i blodvolumen ved både øget plasmavolumen og RBCV er en af de tidligste fysiologiske tilpasninger til fysisk træning allerede efter dage eller få uger [16]. Det er således muligt, at fysisk træning kan modvirke fald i blodvolumen og den totale iltbærende kapacitet forud for operation. Dette kan så potentielt medføre reduktion i både kirurgiske og medicinske komplikationer [8] og reducere risikoen for perioperative transfusioner. I et randomiseret studie på Rigshospitalet (NCT03490565) undersøges blandt andet spørgsmålet om RBCV og total blodvolumen hos patienter, der får neoadjuverende kemoterapi før kirurgi.

TUMORENS CELLULÆRE SAMMENSÆTNING

En tumor består ikke kun af tumorceller, men også af

bl.a. blodkar, fibrøst stroma og infiltrerende immunceller. Patologiske undersøgelser har vist, at jo flere cytotoxiske immunceller, der findes i en tumor, jo bedre er patientens prognose med nedsat risiko for sygdomstilbagefald [17]. Endvidere har vi i et musestudie påvist, at fysisk træning kan hæmme tumorvæksten gennem en træningsafhængig mobilisering og intratumoral infiltration af cytotoxiske immunceller, herunder især NK-celler [18]. Opfølgende undersøgelser viser, at fysisk træning derudover medfører en generel påvirkning af mikromiljøet i tumoren, idet fysisk træning kan reducere intratumoral hypoksi [19], normalisere blodgenstrømningen og øge immungeniciteten af tumoren. Disse molekylære tilpasninger kan være associerede med en mindre aggressiv tumorfenotype og nedsat risiko for sygdomstilbagefald.

DEN ANTIINFLAMMATORISKE EFFEKT AF FYSISK TRÆNING

Ud over de nævnte mekanismer kan det direkte biologiske stressrespons og den farmakologiske virkning af anæstesi under operationen fremme vækst og metastatisk spredning af kræft [10]. Disse virkninger omfatter aktivering af sympatisk stressrespons samt proinflammatoriske og angiogene signalveje. Disse mekanismer bliver endda forstærket, hvis patienterne får sårinfektion, anastomoselækage eller andre komplikationer som følge af operationen, hvilket kan føre til dårligere cancerspecifik overlevelse [20, 21]. Uafhængigt af tidligere præoperativ anticancerbehandling og påvirkning af knoglemarven, blodvolumenet og tumorens cellulære sammensætning er der et stort klinisk potentiale i at udforske den velkendte antiinflammatoriske og stressnedbringende virkning af fysisk træning set i forhold til en kræftoperation. Flere studier har vist, at fysisk træning stimulerer et akut immunrespons' overgang fra den proinflammatoriske fase til den antiinflammatoriske fase bl.a. gennem muskelderiveret frigivelse af interleukin 6 [22]. Yderligere kan fysisk træning mindske kronisk inflammation ved at regulere aktiviteten af makrofager i inflammerede væv [23].

HVORDAN FOREGÅR TRÆNING, OG HVORDAN SÆTTES FORSKNINGSPROJEKTER OP?

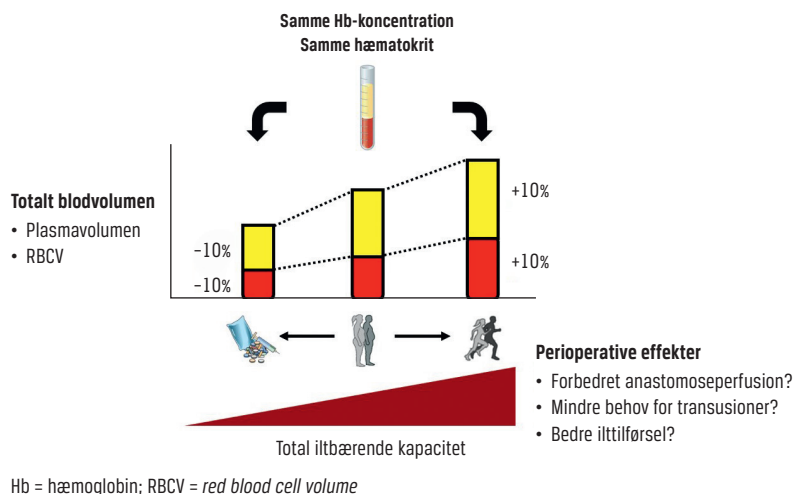
Det er i flere studier påvist, at det er muligt at gennemføre træning hos nyligt diagnosticerede patienter med kræft, selv under symptomatisk sygdom, komorbiditet og intensiv behandling. I dansk regi kan nævnes undersøgelse af træning hos patienter i primær kemostråleterapi for hoved-hals-cancer [24] og træning under neoadjuverende kemoterapi for patienter med gastroøsofageal cancer [25] (Figur 3).

Spørgsmålet om, hvor og hvordan fysisk træning bør finde sted, er særdeles relevant. I førnævnte eksempel med træning under konkomitant kemostrålebe-

handling, hvor daglige fremmøder på hospitalet kræves, vil det være essentielt, at træningstilbud, og i øvrigt også tilbud om ernæring i forbindelse med træningen, finder sted på hospitalet [24]. Omvendt vil træning tæt på hjemmet være afgørende for deltagelsen, hvis patienten ikke har jævnlige fremmøder på hospitalet, således som det praktiseres i andre studier [25].

Forskning i effekten af fysisk træning er krævende, idet træningen skal kvantificeres, for at man kan be-

FIGUR 2 / Illustration af den mulige påvirkning af det totale blodvolumen og den totale iltbærende kapacitet hos patienter med kræft ved cytotoxiske behandling med f.eks. kemoterapi, der kan føre til nedsat antal røde blodlegemer, mens fysisk træning kan stimulere til øget produktion af røde blodlegemer. Den tilsvarende ændring i plasmavolumen kan betyde, at hæmoglobinkoncentrationen ikke nødvendigvis ændrer sig, selv om den samlede iltbærende kapacitet kan være øget eller reduceret.



FIGUR 3 / Forsøgsdeltager i gang med sin træning under neoadjuverende behandling før operation for kræft i spiserøret, som del af forsøget PREoperative Study of Exercise Training (PRESET) på Rigshospitalet (clinicaltrials.gov identifier NCT03490565).



skrive »dosis« af den til interventionsgrupper, og fordi kontrolgrupper i sagens natur også vil træne i det omfang, forsøgsdeltagerne ønsker det. Undersøgelser af fysisk træning som led i behandling af kræftsygdomme er i hastig udvikling, men der er fortsat få velkontrollede studier med cancerrelevante endepunkter.

Der pågår en livlig debat om, hvilke træningsformer der er bedst, og hvor hyppigt der skal trænes for at opnå gunstig effekt i forhold til præoperativ optimering og anticancereffekt. Endvidere er patienternes træningsmuligheder af mange årsager forskellige og omfatter både fysiologisk evne, motivation og viden samt praktiske muligheder for træning.

PERSPEKTIVERING

Perioden omkring en kræftoperation er afgørende for patienternes langtidsprognose, og meget tyder på, at fysisk træning ud over at forbedre patienternes fysiske formåen og livskvalitet også kan påvirke mekanismer, der er afgørende for behandlingstolerans og -respons. I Danmark indførtes der i 2012 et lovgivningssikret tilbud om rehabilitering indeholdende fysisk genoptræning som del af Kræftplan 3, hvorved fysisk træning af patienter efter en kræftdiagnose de facto blev en kommunal opgave. Dette sikrede danske patienter diagnosticeret med kræft universel og – fra internationale

sider – misundelsesværdig adgang til fysisk genoptræning under og efter en kræftbehandling. Mange kommuner har investeret omfattende ressourcer i nye sundhedscentre med kompetent personale, der tilbyder holdtræning enten kun for patienter, som er diagnosticeret med kræft, eller sammen med andre patientgrupper. Samtidig har denne organisatoriske forankring flyttet nogle af ressourcerne til fysisk træning væk fra de behandelende afdelinger. Med den brede rehabiliteringsopgave for øje giver det god mening at tænke træning efter kræftbehandling ind i den borgernære genoptræning og sekundære/tertiære forebyggelsesindsats og integrere disse tilbud i eksisterende rammer for andre større sygdomsgrupper. Men hvis fysisk træning til lige skal anvendes som et led i behandlingsstrategien i kombination med eksisterende behandlingsregimer, er det nødvendigt, at der skabes en organisatorisk og faglig synergistisk forståelse for fysisk trænings potentielt gavnlige effekt på patienternes udkomme efter behandlingen.

KORRESPONDANCE: Julie Gehl. E-mail: kgeh@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 20. august 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. oktober 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Pernille Højman[†], Jesper F. Christensen, Ismail Gögenur & Julie Gehl:

Exercise training as preoperative optimisation in patients with cancer

Ugeskr Læger 2019;181:V05190329

This review summarises the current knowledge of exercise training, which is increasingly used to rehabilitate patients with cancer after anti-cancer treatment, aiming to manage acute and long-term side effects and physical limitations. However, exercise training may also play a critical role in the early preoperative management of patients with cancer. In this period, preoperative exercise training may ensure, that patients reach the curative tumour resection by preventing tumour progression, reducing complications to neoadjuvant treatment and lessening physical deterioration, all leading to improved surgical outcome and enhanced long-term survival.

[†] Pernille Højman døde den 6. april 2019, efter at have udarbejdet en stor del af manuskriptet men før endelig indsendelse.

LITTERATUR

- Christensen JF, Simonsen C, Højman P. Exercise training in cancer control and treatment. *Compr Physiol* 2018;9:165-205.
- Højman P, Gehl J, Christensen JF et al. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab* 2018;27:10-21.
- Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371:791-3.
- Ven Fong Z, Chang DC, Lillemoe KD et al. Contemporary opportunity for prehabilitation as part of an enhanced recovery after surgery pathway in colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2019;32:95-101.
- Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD012020.
- West MA, Loughney L, Lythgoe D et al. Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *Br J Anaesth* 2015;114:244-51.
- Jones LW, Fels DR, West M et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer PrevRes(Phila)* 2013;6:925-37.
- Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018;267:50-6.
- Jack S, West M, Grocott MP. Perioperative exercise training in elderly subjects. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25:461-72.
- Horowitz M, Neeman E, Sharon E et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:213-26.
- Bland KA, Zadravec K, Landry T et al. Impact of exercise on chemotherapy completion rate: a systematic review of the evidence and recommendations for future exercise oncology research. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;136:79-85.
- van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1918-27.
- Moran J, Wilson F, Guinan E et al. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2016;116:177-91.
- Montero D, Cathomen A, Jacobs RA et al. Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training. *J Physiol* 2015;593:4677-88.
- Navidi M, Phillips AW, Griffin SM et al. Cardiopulmonary fitness before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 2018;105:900-6.
- Montero D, Lundby C. Regulation of red blood cell volume with exercise training. *Compr Physiol* 2018;9:149-64.
- Idorn M, Højman P. Exercise-dependent regulation of nk cells in cancer protection. *Trends Mol Med* 2016;22:565-77.
- Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab* 2016;23:554-62.
- Betof AS, Lascola CD, Weitzel D et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv040.
- Kofoed SC, Calatayud D, Jensen LS et al. Intrathoracic anastomotic leakage after gastroesophageal cancer resection is associated with reduced long-term survival. *World J Surg* 2014;38:114-9.
- Duraes LC, Stocchi L, Steele SR et al. The relationship between clavian-dindo morbidity classification and oncologic outcomes after colorectal cancer resection. *Ann Surg Oncol* 2018;25:188-96.
- Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun* 2011;25:811-6.
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88:1379-406.
- Lonkvist CK, Vinther A, Zerahn B et al. Progressive resistance training in head and neck cancer patients undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017;2:295-306.
- Christensen JF, Simonsen C, Banck-Petersen A et al. Safety and feasibility of preoperative exercise training during neoadjuvant treatment before surgery for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *BJS Open* 2019;3:74-84.