

# Een oefenprogramma na niet-reconstructieve borstkankerchirurgie bij patiëntes met risico van een postoperatieve complicatie?

## Referentie

Bruce J, Mazuquin B, Canaway A, et al. Exercise versus usual care after non-reconstructive breast cancer surgery (UK PROSPER): multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 2021;375:e066542. DOI: 10.1136/bmj-2021-066542

## Duiding

Louise Joly, médecin généraliste, ULiège  
Geen belangenconflict met het onderwerp

## Klinische vraag

Wat is de impact van een oefenprogramma versus gebruikelijke zorg bij patiëntes met een hoog risico van complicaties ter hoogte van het bovenste lidmaat na borstkankerchirurgie?

## Achtergrond

In een eerdere duiding uit 2011 analyseerde Minerva een RCT die aantoonde dat vroegtijdige kinesitherapie versus gebruikelijke zorg waarschijnlijk doeltreffend is op het vlak van optreden van lymfoedeem van het bovenste lidmaat bij patiëntes met unilaterale borstkanker die chirurgisch behandeld worden met okseluitruiming. De resultaten vroegen echter om bevestiging aangezien de vereiste power niet bereikt werd (2,3). Bovendien is er nog veel onbekend over de impact van postoperatieve oefeningen, vooral bij patiëntes met het grootste risico van complicaties ter hoogte van de bovenste ledematen. Deze vrouwen worden vaak uitgesloten in de studieprotocollen (1). Deze nieuwe gerandomiseerde, gecontroleerde en pragmatische multicenterstudie tracht hierover duidelijkheid te brengen (1).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- vrouwen van 18 jaar of ouder met via een biopsie gediagnosticeerde, al dan niet invasieve de novo borstkanker, die een chirurgische behandeling moeten ondergaan en een hoog risico lopen van complicaties ter hoogte van het bovenste lidmaat op basis van een van de volgende criteria:
  - BMI  $\geq 30$
  - okseluitruiming
  - axillaire of supraclaviculaire radiotherapie gepland binnen 6 weken postoperatief
  - vooraf bestaande pathologie ter hoogte van het bovenste lidmaat
- de exclusiecriteria waren:
  - onmiddellijke reconstructieve chirurgie
  - bilaterale chirurgie
  - aanwezigheid van metastasen op het moment van rekrutering
  - schildwachtklierbiopsie (wel inclusie wanneer andere hoogrisicofactoren aanwezig waren)
- patiëntes werden tussen 2016 en 2018 gerekruteerd in 17 NHS-ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk; in totaal werden 392 patiëntes geïncludeerd (leeftijd 28-88 jaar, gemiddelde leeftijd 58 jaar).

## Studieprotocol

Multicenter enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie

- interventie (n=196): gebaseerd op een gestructureerd oefenprogramma dat binnen 6 weken postoperatief wordt gestart met als doel het activiteitsniveau, de schouderbeweging en de spierkracht te verbeteren:

- een handleiding met flexie-, abductie- en adductieoefeningen dient als referentie voor het opstellen van geïndividualiseerde oefenprogramma's voor elke patiënte
- er worden 3 sessies gepland met een gespecialiseerde kinesitherapeut: de eerste 7-10 dagen na de ingreep (duur: 1 uur), de tweede 1 maand na de ingreep en de derde 3 maanden na de ingreep (duur: 30 minuten)
- patiëntes krijgen het advies om thuis 150 minuten fysieke activiteit per week te verrichten
- patiëntes krijgen een informatieve folder over de oefeningen mee
- controle (n=196): een informatieve folder over de oefeningen met, indien nodig, revalidatiezorg naar goeddunken van de oncoloog
- de randomisatie werd door een onafhankelijke operator via de computer gegenereerd
- aantal proefpersonen werd geschat op 242 om 80% power te bereiken.

### Uitkomstmeting

- de primaire uitkomstmaat is de vergelijking tussen beide groepen van de scores op de **DASH-vragenlijst** (Disabilities of Arm, Shoulder and Hand) na 12 maanden; deze vragenlijst bestaat uit 30 vragen over symptomen, functie en sociale impact van invaliditeit van het bovenste lidmaat; de scores gaan van 0 (geen probleem) tot 100 (maximale invaliditeit); de auteurs beschouwden een verschil van 7 punten tussen de twee groepen als klinisch relevant
- de secundaire uitkomstmaten zijn
  - pijn beoordeeld na 12 maanden op een numerieke schaal voor neuropathische pijn (**Neuropathic Pain Questionnaire**, schaal 0-10)
  - complicaties
  - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
  - ongewenste effecten van de behandeling
  - resultaten op de invaliditeitsvragenlijst **FACT-B+4**
  - gebruik van hulpbronnen, beoordeeld op basis van zelfgerapporteerd zorggebruik en ziekenhuisgegevens van de NHS
- de gegevens werden verzameld aan de hand van vragenlijsten die men naar de deelnemers stuurde en vervolgens naar de onderzoekers terugstuurde
- intention-to-treat analyse.

### Resultaten

- follow-up:
  - interventiegroep: 191 vrouwen namen deel aan ten minste 1 sessie, 75% nam deel aan de 3 sessies; 18 personen verlieten de studie, 32 waren lost to follow-up en er waren 2 sterfgevallen
  - controlegroep: 2 vrouwen trokken hun toestemming in; na de behandeling verlieten er 22 de studie, waren er 3 sterfgevallen en 31 lost to follow-up
- primaire uitkomstmaat:
  - DASH-interventiegroep (n=132): 16,3
  - DASH in de controlegroep (n=138): 23,7
  - gemiddeld verschil tussen de twee groepen op 12 maanden: 7,81 (met 95% BI 3,17 tot 12,44; p=0,001) lager in de interventiegroep
- secundaire uitkomstmaten:
  - pijn op 12 maanden: gemiddeld verschil tussen de twee groepen van -0,68 in het voordeel van de interventiegroep (met 95% BI van -1,23 tot -0,12; p=0,02).
  - complicaties en ongewenste effecten van de behandeling: geen verschil tussen de twee groepen
  - invaliditeit op 12 maanden gemeten op de FACTB+4-schaal: gemiddeld verschil tussen de twee groepen van -2,02 (met 95% BI van -3,11 tot -0,93; p=0,001) in het voordeel van de interventiegroep
  - gebruik van hulpbronnen en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit: de behandeling met oefenprogramma was kosteneffectief, met hogere directe kosten (gemiddeld +129

pond of 152 euro per patiënt), maar lagere totale kosten op basis van het zorggebruik (gemiddeld -387 pond of -457 euro per patiënt ten opzichte van de controlegroep, met een 95% BI van -2 491 pond tot +1 718 pond, volgens de valutawaarde in 2015); de behandeling met oefenprogramma verlengde de tijd in goede gezondheid significant (+0,029 QALY's versus gebruikelijke zorg; p=0,04).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs concluderen dat bij borstkankerpatiëntes met een hoog risico van postoperatieve complicaties van het bovenste lidmaat, gestructureerde oefentherapie doeltreffender is dan de gebruikelijke zorg en bovendien kosteneffectief is.

### **Financiering van de studie**

Publieke financiering door het National Institute for Health Research in het Verenigd Koninkrijk.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen enkel belangenconflict gemeld.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Dit is een RCT van goede methodologische kwaliteit:

- het protocol is goed beschreven en werd vooraf gepubliceerd; er zijn geen grote verschillen tussen het oorspronkelijke protocol en het protocol dat in dit artikel wordt gepresenteerd (4)
- de financiering is transparant en er is geen sprake van belangenconflicten
- men bereikte het aantal proefpersonen nodig om de vereiste power te halen
- het randomisatieproces verliep correct
- de studie is enkelblind, maar dat is gerechtvaardigd voor het type interventie
- het interventieprogramma werd ontwikkeld op basis van een literatuurstudie door de onderzoekers en na overleg met belanghebbenden, onder wie borstkankerpatiëntes die een actieve behandeling volgen, steungroepen voor kankerpatiëntes, kinesitherapeuten, revalidatieartsen en chirurgen
- er was een zekere mate van variabiliteit mogelijk in de behandeling van de patiëntes in de interventiegroep vermits het programma kon worden gepersonaliseerd; niettegenstaande dat waren de aangeboden oefeningen gestandaardiseerd in een handleiding
- de uitkomstmaten werden beoordeeld aan de hand van gevalideerde vragenlijsten
- de resultaten werden in perspectief geplaatst met de berekening van een kosten-batenverhouding; er is een kwalitatieve evaluatie met patiëntes en kinesitherapeuten gepland.

Toch moeten we op enkele aandachtspunten wijzen:

- volgens het oorspronkelijke protocol lijkt de controlegroep alleen een informatiefolder te ontvangen; het artikel vermeldt echter dat in deze groep revalidatie toch geval per geval werd toegestaan; dat is een pragmatische aanpak die waarschijnlijk niet veel invloed heeft gehad op de resultaten
- de randomisatie is correct uitgevoerd, maar er zijn toch twee variabelen waarvoor we verschillen hebben vastgesteld:
  - in de interventiegroep zijn twee keer zoveel patiëntes behandeld met radiotherapie (wat het gunstige effect van de interventie kan hebben verkleind)
  - er waren meer patiëntes met een voorafgaand schouderprobleem in de oefengroep versus de controlegroep (45 versus 29) (wat het voordeel van de oefeningen kan hebben vergroot)

- sommige patiënten werden uit de studie geweerd omdat ze “onterecht gerandomiseerd” waren (5 in de interventiegroep en 3 in de controlegroep), maar het is niet duidelijk wat dat betekent.

### Interpretatie van de resultaten

De risico-batenverhouding van deze interventie is gunstig. Maar de door de auteurs vastgelegde drempel voor klinische relevantie wordt nauwelijks bereikt, wat wijst op een eerder bescheiden effect van de interventie. Bovendien lijkt er geen effect te zijn van de interventie op de lichaamsbeweging in het algemeen, wat het belang ervan nog meer verkleint.

Er rijzen vragen bij de extrapolatie van de resultaten aangezien:

1. de betrokken kinesitherapeuten gespecialiseerde kinesitherapeuten waren waardoor de doeltreffendheid van hetzelfde programma toegepast door "gewone" kinesitherapeuten niet bekend is;
2. patiënten werden geïncludeerd als ze gemotiveerd waren tot deelname (zoals vermeld in het aanvankelijke protocol), wat mogelijk niet strookt met de realiteit.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De praktijkrichtlijn van NICE beveelt aan om op de eerste postoperatieve dag functionele oefeningen voor het bovenste lidmaat aan te bieden op basis van een met kinesitherapeuten opgestelde folder en om patiënten met aanhoudende vermindering van de mobiliteit van het bovenste lidmaat door te verwijzen naar gespecialiseerde kinesitherapeuten (5). DynaMed vermeldt een review van de Cochrane Collaboration die pleit voor het toepassen van oefeningen vroeg na de ingreep om de functie van het bovenste lidmaat te verbeteren, ten koste weliswaar van meer wondexsudaat (6).

## Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont dat bij patiënten met borstkanker die geopereerd moeten worden en een risico van postoperatieve complicaties hebben, een gestructureerd oefenprogramma de functie van het bovenste lidmaat na 1 jaar kan verbeteren, vergeleken met gebruikelijke zorg, zonder aanleiding te geven tot meer risico's. Dit programma werd alleen toegepast door gespecialiseerde kinesitherapeuten en bij gemotiveerde patiënten.

### Referenties

1. Bruce J, Mazuquin B, Canaway A, et al. Exercise versus usual care after non-reconstructive breast cancer surgery (UK PROSPER): multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 2021;375:e066542. DOI: 10.1136/bmj-2021-066542
2. Vanwelde C. Vroegtijdig starten met kinesitherapie als preventie van lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker? *Minerva* 2011;10(2):19-20.
3. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396. DOI: 10.1136/bmj.b5396
4. Bruce J, Williamson E, Lait C, et al; PROSPER Study Group. Randomised controlled trial of exercise to prevent shoulder problems in women undergoing breast cancer treatment: study protocol for the prevention of shoulder problems trial (UK PROSPER). *BMJ Open* 2018;8:e19078. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019078
5. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG101] [geraadpleegd op 11/05/2022]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/Recommendations#lymphoedema>
6. DynaMed. Breast Cancer in Women. [geraadpleegd op 11/05/2022]. Available at : [https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/breast-cancer-in-women#EXERCISE\\_FOR\\_SHOULDER\\_MOBILITY](https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/breast-cancer-in-women#EXERCISE_FOR_SHOULDER_MOBILITY)