



WAT IS DE INVLOED VAN LONGCARCINOMA OP DE PERIFERE SPIERKRACHT?

Wat is de invloed van longcarcinoma en bijbehorende
behandeling op de perifere spierkracht?

- Graduele afname van spierkracht bij longkanker patiënten.
- Zowel aerob, weerstandstraining als een combinatie ervan heeft een positief effect op deze afname van spierkracht.
- Het effect van NMES om spierkracht bij deze populatie te verbeteren is nog niet aangetoond.
- Nog geen relatie aangetoond tussen de afgenomen spierkracht en andere parameters (fysieke activiteit en levenskwaliteit).

Bouts Michaël

Janssens Joachim

Promotor: Prof. Dr. Spruit Martijn

Copromotor: Dr. Burtin Chris

SITUERING - Context van het onderzoek

Het onderzoeksdomein van deze literatuurstudie kadert zich in de revalidatie van inwendige aandoeningen. Het is opgebouwd volgens het central format. Het doel van deze studie is om de invloed van longcarcinoma op de perifere spierkracht te onderzoeken. Mensen met longkanker ondervinden namelijk veel problemen met spierkracht. Vaak is de spierkracht in de onderste extremiteiten, met name de m. quadriceps femoris, sterk afgenomen. Dit kan een ernstige impact hebben op zowel de levenskwaliteit als de dagelijkse activiteiten van de patiënt. Meer kennis hier omtrent zou er voor kunnen zorgen dat er vroegtijdig kan worden ingegrepen om deze verwikkeling te beperken of zelfs te voorkomen. De basisstelling voor deze literatuurstudie werd aangebracht door de promotor Prof. Dr. Spruit M. en copromotor Dr. Burtin C. Prof. Dr. Spruit M. hield zich al bezig met onderzoeken in het domein van pulmonaire ziektes en revalidatie, orgaan- en hartfalen. De uiteindelijke onderzoeksvraag werd gespecificeerd door de 2 thesisstudenten Bouts M. en Janssens .J. Vervolgens hebben beide studenten samen een literatuur search uitgevoerd en de selectiecriteria opgesteld. Naderhand werden de geïncludeerde artikels onderling verdeeld en werd hier een data-extractie op uitgevoerd.

Deze literatuurstudie gaat vooraf aan een toekomstig onderzoeksproject. In deel 2 zullen een aantal longkankerpatiënten worden onderzocht op het gebied van spierkracht, fysieke activiteit, levenskwaliteit en dergelijke tijdens en na hun hospitalisatie voor curatieve behandelingen. Het onderzoek zal plaatsvinden begin juni 2015 in het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) te Genk, in samenwerking met de afdeling pneumologie en in het rehabilitation research center (REVAL) te Diepenbeek.

INHOUDSOPGAVE

DEEL 1: LITERATUURSTUDIE

1. Abstract	5
2. Inleiding	7
3. Methode	9
3.1. Vraagstelling	9
3.2. Literatuur Search	9
3.3. Selectiecriteria	9
3.4. Kwaliteitsbeoordeling	10
3.5. Data-extractie	10
4. Resultaten	11
4.1. Resultaten studietoetsselectie	11
4.2. Resultaten kwaliteitsbeoordeling	11
4.3. Resultaten data-extractie	11
5. Discussie	15
5.1. Reflectie over kwaliteit studies	15
5.2. Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen	16
5.3. Reflectie over sterktes en beperkingen van literatuurstudie	17
5.4. Aanbevelingen toekomstige studies	17
6. Conclusie	19
7. Referentielijst	21
8. Bijlage literatuurstudie	25
Bijlage 1: Overzicht zoektermen en zoekstrategie bij de databanken	25
Bijlage 2: Overzicht zoekstrategie en resultaten in Pubmed en Web of Knowledge	27
Bijlage 3: Tabel met reden van geëxcludeerde studies.....	29
Bijlage 4: Tabel kwaliteitsbeoordeling	31
Bijlage 5: Data-extractie van geïnccludeerde studies	33
Bijlage 6: PEDro checklist	41
Bijlage 7: Voortgangsformulier	43

DEEL 2: ONDERZOEKSPROTOCOL

1. Inleiding	45
2. Doel onderzoek	47
2.1. Onderzoeksvragen	47
2.2. Hypothesen	47
3. Methoden	49
3.1. Onderzoeksdesign	49
3.2. Participanten	49
3.2.1. Inclusiecriteria	49
3.2.2. Exclusiecriteria	49
3.2.3. Rekrutering	49
3.3. Medische ethiek	49
3.4. Interventie	49
3.5. Uitkomstmaten	49
3.5.1. Primaire uitkomstmaat	50
3.5.2. Secundaire uitkomstmaat	50
3.6. Data-analyse	50
4. Time planning	51
5. Referentielijst	53

DEEL 1: LITERATUURSTUDIE

1. Abstract

Achtergrond

Longkanker is de meest gediagnosticeerde kanker en heeft een zeer groot mortaliteitscijfer. De behandeling hiervan gaat vaak gepaard met complicaties. Hiernaast ondervinden patiënten met longkanker ook een verminderde spierkracht en hierdoor mogelijk ook een verminderde uithoudingscapaciteit en levenskwaliteit. Dikwijls is de spierkracht van het onderste lidmaat, met name de m. quadriceps femoris, sterk afgenomen.

Doel

Deze literatuurstudie heeft het doel om verbanden en inzichten te exploreren omtrent de relatie tussen longcarcinoma en de afgenomen perifere spierkracht. Er werd tevens onderzocht of een revalidatieprogramma hier een positieve invloed op kan hebben.

Methode

Door zoektermen te combineren in de databanken Pubmed en Web of Knowledge werden er een aantal artikels gevonden. Deze werden onafhankelijk door 2 thesisstudenten gescreend op zowel titel als abstract. Bij discrepantie in de beoordelingen kwamen de onderzoekers via overleg tot consensus. Bij onduidelijkheden of twijfel omtrent de relevantie werd er geopteerd om de volledige tekst door te lezen. De kwaliteitscontrole van de RCT's werden gedaan aan de hand van de PEDro scale.

Resultaten

De resultaten van deze studie bevestigden allereerst de significant verminderde spierkracht van het onderste lidmaat bij mensen met longkanker. Vooral de knie extensoren, met name de m. quadriceps femoris en heup abductoren vertoonden een sterke verzwakking. In de m. quadriceps femoris werd er hiernaast ook een significante vermindering gevonden in spiermassa en spierproteïne concentratie. Zowel een aëroob als weerstandstraining programma toonden significante verbeteringen op vlak van spierkracht. Neuro Muscular Electric Stimulation werd niet significant bevonden als interventie om spierkracht te verbeteren.

Discussie en Conclusie

Niet alle studies kregen een kwaliteitsbeoordeling, waardoor het moeilijk is te schatten hoe representatief de verkregen resultaten zijn. De verschillende artikels, op 2 studies na, bevestigen elkaars resultaten. Deze afwijkende resultaten zijn hoogstwaarschijnlijk te wijten aan het verschil in controlegroep. We mogen concluderen dat de spierkracht significant afneemt bij longkanker patiënten en dat deze constant gehouden of zelfs verbeterd kan worden door middel van een aëroob of anaëroob revalidatieprogramma zowel voor, tijdens als na de behandeling.

2. Inleiding

Kanker is een ongecontroleerde groei van weefsels als gevolg van een aanhoudende celdeling^[1]. In 2012 kregen 65.345 mensen in België te horen dat ze deze aandoening hadden, waarvan 7794 met longkanker. Deze ziekte is de meest gediagnosticeerde kanker wereldwijd en heeft het grootste mortaliteitscijfer van alle kankers^[2]. De vijfjaaroverleving van longkanker bij mannen is slechts 7% en bij vrouwen 9%^[3]. Dit komt mede doordat de diagnose vaak pas in een laat stadium wordt vastgesteld. Histologisch gezien kunnen longtumoren onderscheiden worden in kleincellige en niet-kleincellige tumoren. Deze laatste omvat 85% van alle longcarcinomen^[4].

Longkanker heeft een grote ziektelast en impact op het leven van de patiënt. Zo bedroeg de ziektelast van longkanker in 2011 maar liefst 169.120 disability adjusted life years (DALY). De DALY is een samengestelde maat voor gezondheidsverlies en is opgebouwd uit twee componenten: de jaren verloren door vroegtijdige sterfte en de jaren geleefd met ziekte, rekening houdend met de ernst van de ziekte^[5]. Hummler et al toonde tevens aan dat longkanker patiënten vaak een verminderde uithoudingscapaciteit, spierkracht en levenskwaliteit ondervinden^[6]. Recent gepubliceerde data toont aan dat deze spierzwakte en verlies van spiermassa geassocieerd kan worden met een verhoogde morbiditeit bij longkanker patiënten^[7]. Hiernaast zijn er slechts enkele kleine piloot studies uitgevoerd die de mogelijkheid, effectiviteit en veiligheid van een gestructureerd oefenprogramma bij deze patiënten populatie onderzoekt. Voorgaande studies hebben echter nog niet onderzocht welke factoren allemaal een invloed hebben op deze achteruitgaande spierkracht bij longkanker patiënten. Het kan interessant zijn te onderzoeken of er verschillen zijn tussen de 2 types longcarcinoma, het type behandeling of de operaties. Deze literatuurstudie heeft als doel om verbanden en inzichten hier omtrent te exploreren. We stelden een algemene onderzoeksvraag op, namelijk 'Wat is de invloed van longcarcinoma en bijbehorende behandeling op de perifere spierkracht en in welke mate kan een revalidatieprogramma hierin een rol spelen?' Deze vraag wordt beantwoord aan de hand van een uitgebreid overzicht, waarin de methodologie van het onderzoek en de resultaten hiervan besproken worden.

3. Methode

3.1. Vraagstelling

De vraagstelling van deze literatuurstudie luidt als volgt: 'Wat is de invloed van longcarcinoma en bijbehorende behandeling op de perifere spierkracht en wat kan een revalidatieprogramma hieraan doen?'.

3.2. Literatuursearch

De gebruikte databanken voor de studie waren Pubmed en Web of Knowledge. Bij de database Pubmed werd er allereerst gezocht naar MESH-termen, die relevant en toepasbaar waren op de vraagstelling. Volgende MESH-termen werden opgesteld en geïncludeerd in de search: Lung neoplasms [MeSH Terms], Muscles [MeSH Terms] en Muscle strength [MeSH Terms]. Hiernaast werden er tevens termen in de search geïncludeerd die niet in een MESH term beschikbaar waren. Deze termen werden vervolgens gezocht in titels of abstracts. Volgende title/abstract-termen waren: 'Muscle force [Title/Abstract], Muscle mass [Title/Abstract] en Fat free mass [Title/Abstract]'. Uiteindelijk werden al deze termen samen gezet en gecombineerd met boolean operator 'AND' of 'OR'. De uiteindelijke literatuursearch kan men dus uitschrijven in volgende termen: '(lung neoplasms[MeSH Terms]) AND (muscles[MeSH Terms] OR muscle strength[MeSH Terms] OR muscle force[Title/Abstract] OR muscle mass[Title/Abstract] OR fat free mass Title/Abstract)'. Er werden geen filters gebruikt om de search zo breed mogelijk te houden en zoveel mogelijk relevante informatie te verkrijgen.

De literatuursearch in de database Web of Knowledge (WOK) omvatte de volgende zoektermen die werden geselecteerd op topic: 'Lung cancer', 'Lung neoplasms' en 'Muscle strength'. We hebben geopteerd om de filter 'oncology' te gebruiken in deze database omdat dit ons onderzoeksdomein is. Het aantal verkregen hits werd eerst geselecteerd op titel en vervolgens op abstract. Beide onderzoekers screenen altijd alle artikels afzonderlijk. Nadien kwamen zij samen en werd er overlopen welke artikels niet in de studie werden opgenomen. Bij discrepantie in de beoordelingen kwamen de onderzoekers via overleg tot consensus. Bij onduidelijkheden of twijfel omtrent de relevantie werd er geopteerd om de volledige tekst door te lezen.

3.3. Selectiecriteria

De inclusiecriteria bij het screenen en includeren van de artikels waren: a) Patiënten met longkanker, b) Metingen van perifere spierkracht en c) Engels- of Nederlandstalige studies. Criteria voor exclusie waren: a) Het gebruik van voedingssupplementen als interventie.

3.4. Kwaliteitsbeoordeling

De kwaliteitsbeoordeling van de RCT's gebeurde aan de hand van de PEDro scale (bijlage 6). Voor de andere studies hebben we geen kwaliteitsbeoordeling gedaan aangezien er geen goede, valide en betrouwbare checklist was. Deze checklist beoordeelt de kwaliteit aan de hand van 11 ja/nee vragen. Het eerste criterium werd niet mee gecalculeerd in de score op 10 omdat deze vraag polst naar de externe validiteit (generaliseerbaarheid of toepasbaarheid van de studie) terwijl de andere 10 criteria de interne validiteit beoordelen. Het optellen van de overblijvende aantal 'ja's' geeft een score op 10. Om een uitspraak te doen over de kwaliteit van de studies hanteerde we volgende regels: score > 8 = sterke kwaliteit, score 5-7 = matige kwaliteit en een score < 5 = slechte kwaliteit.

3.5. Data-extractie

Volgende data werd geëxtraheerd uit de verschillende geïnccludeerde studies: a) Studiepopulatiegrootte, b) Populatiekenmerken (type longkanker, geslacht, leeftijd), c) Type studie, d) Patiënt setting, e) Inclusie-en exclusiecriteria, f) Controle - interventie (niet altijd van toepassing), g) Primaire en secundaire uitkomstmaten, h) Meetinstrumenten uitkomstmaten en i) Finale resultaten die betrekking hebben tot de perifere spierkracht.

4. Resultaten

4.1. Resultaten studieselectie

In bijlage 1 wordt er een overzicht weergegeven van de gebruikte zoektermen, combinaties en aantal hits in PubMed en Web of Knowledge (WOK). Bijlage 2 bevat een stroomdiagram dat de resultaten van bovenstaande zoekstrategie visualiseert. Literatuur die werd gepubliceerd tot 10 april 2015, werd geïnccludeerd in de literatuurstudie. Allereerst werden 1132 artikels gevonden, waarvan 1043 uit Pubmed en 89 uit Web of Knowledge. Na de screening op titels en abstracts bleven er nog 24 artikels over uit Pubmed en 21 uit Web of Knowledge. Uiteindelijk werden er 9 artikels geëxcludeerd uit Pubmed en 9 artikels uit Web of Knowledge aangezien zij niet voldeden aan de inclusie -of exclusiecriteria. Na uitsluiting van 10 dubbele artikels bleven er tot slot nog 18 artikels over. Een overzicht van de geëxcludeerde studies met de reden van exclusie vindt men terug in bijlage 3.

4.2. Resultaten kwaliteitsbeoordeling

De resultaten van de kwaliteitsbeoordeling gaven geen studie van goede kwaliteit weer (score > 8). Voor 5 studies werd een matige kwaliteit (score 5-7) bevonden. Arbane e.a., 2010^[8] had een score van 7. De andere 4 studies^{[9], [10], [11], [12]} hadden een score 6. We vonden 3 studies met een zwakke kwaliteit (score < 5). De studies van Maddocks e.a., (2013)^[13] en Salhi e.a., (2014)^[7] hadden een score 4 en de studie van Henke e.a., 2013^[14] had slechts een score van 3.

De tabel in bijlage 4 geeft schematisch de kwaliteitsbeoordeling weer. Een groen vak staat voor: ja/aanwezig, een rood voor: neen/niet aanwezig.

4.3. Resultaten data-extractie

4.3.1. *Vergelijking van spierkracht tussen de verschillende stadia van longkanker en die van gezonde personen*

Het artikel van Yilmaz e.a. (2013) toont aan dat er significante verschillen zijn in de verschillende stadia van longkanker op vlak van spierkracht in de m. quadriceps ($p=0.03$) en in de rug ($p=0.01$). De spierkracht van laatst genoemde spiergroepen waren significant lager in de vergevorderde stadia (stadia IIIA en IV) ten opzichte van de vroege stadia (stadia I en II)^[15].

Er zijn ook significante verschillen tussen longkanker patiënten en gezonde personen. Hummler e.a. (2014) observeerde dat minstens 88% van de patiënten een vermindering hadden van meer dan 20% in spierkracht bij knie extensoren en abductoren van de heup ten opzichte van referentiewaardes^[16] van gezonde individuen. De spierkracht van het onderste lidmaat toonde mindere waarden als de spierkracht van het bovenste lidmaat. Zo was er in geen enkele spiergroep een vermindering in

spierkracht, van meer dan 60% behalve bij de knie extensoren en abductoren van de heup^[6]. Granger e.a. (2013) demonstreert mede dat de spierkracht in patiënten met niet - kleincellige longkanker verminderd is ten opzichte van gezonde individuen. De spierkracht van de m. quadriceps was significant afgenomen na 6 maanden ($p=0.01$). In deze periode werd er geen interventie gegeven. De waarden van de hand grip en rotator cuff sterkte waren niet significant verminderd ($p= 0.18$). De spierkracht van de m. quadriceps was zelfs dubbel zo veel afgenomen als de spierkracht van de rotator cuff^[17]. Op den Kamp e.a. (2013) gaf aan dat er een significante vermindering van de spierproteïne concentratie, de spiermassa en spierkracht van de quadriceps was bij longkanker patiënten met cachexie, vergeleken met gezonde individuen^[18].

4.3.2. effect van spierkracht bij soorten interventie

4.3.2.1. Het effect van Neuro Muscular Electric Stimulation (NMES)

Maddocks et al (2009) vond een verbetering van quadriceps spierkracht na een 4 weken durend NMES programma bij 8 patiënten die in een vroeg stadium van NSCLC zaten. Dit resultaat was niet significant ($p=0.08$) verschillend met de controle groep die geen NMES kregen. Verder onderzoek met een grotere steekproef was nodig^[10]. Dit gebeurde ook door Maddocks et al (2013) waar men enkel patiënten ($n=49$) met vergevorderde (fase IV) longkanker includeerde. Geen significant verschil ($p=0.29$) in quadriceps spierkracht werd aangetoond tussen de NMES groep en de controlegroep^[13].

4.3.2.2. Het effect van enkel weerstandstraining

Salhi e.a. (2014) onderzocht het effect van weerstandstraining tijdens de radicale behandeling op de spiermassa en spierkracht van longkanker patiënten. Deze studie voerde een revalidatieprogramma uit bij 16 patiënten waarvan 14 NSCLC patiënten en 2 SCLC patiënten. De interventie bestond uit weerstandstraining van bovenste en onderste lidmaat gedurende 12 weken. De controlegroep ($n = 10$) moest enkel de dagelijkse activiteiten onderhouden. De resultaten gaven aan dat de spiermassa en spierkracht terug herstelt tot het startniveau na het programma. Salhi e.a. (2014) toonde tevens een significante positieve correlatie tussen de spiermassa en spierkracht^[7].

4.3.2.3. Het effect van enkel aerobe training

Hwang et al (2011) onderzocht het effect van een 8 weken durend interval trainingsprogramma bij longkanker patiënten (vooral fase IV). Een fietsergometer en loopband werden hiervoor gebruikt. Het programma bestond uit een hoge intensiteit sessie van 2 minuten aan 80% van de VO₂piek en een lage intensiteit sessie van 5 minuten aan 60% van de VO₂. Piek. De duur hiervan was 30-40 minuten en de frequentie 3 keer per week. Een significante verbetering van zowel kracht ($p<0.005$) als uithouding ($p<0.005$) van de quadriceps was zichtbaar bij de interventiegroep^[11].

4.3.2.4. Het effect van gecombineerde training (aerob + weerstandstraining)

Arbane et al (2010,2014) gaf aan dat er geen significant verschil was in spierkracht tussen de interventiegroep en controlegroep^{[8], [9]}. Henke et al (2013) en Quist et al (2011) toonden in tegenspraak wel een significante verbetering ($p < 0.05$) in de spierkracht in zowel de onderste als bovenste ledematen^{[14], [19]}. Andere studies toonde aan dat er in sommige spiergroepen een significante verbetering ($p < 0.05$) optrad terwijl er in andere spiergroepen verbeteringen werden bevonden die niet significant waren ondanks dat deze zowel de bovenste als onderste extremiteiten traiden^{[12], [20], [21], [22]}.

4.3.3. Vergelijking van spierkracht bij verschillende soorten operatietechnieken

Maruyama e.a. (2011) onderzocht de impact op de spierkracht van de quadriceps bij een lobectomie, door een mini-posterolaterale thoracotomie met videothoracoscopie, bij 50 niet kleincellige longkanker patiënten. De resultaten werden pre -en postoperatief gemeten.. De resultaten toonden, 7 dagen na de operatie, een significante daling van de spierkracht aan ($p = 0.0005$). Veertien dagen postoperatief was de spierkracht nog steeds minder als aan het begin van de operatie. Deze daling was echter niet meer significant ($p = 0.24$)^[23].

Ziyade e.a. (2009) onderzocht of er een verschil was in spierkracht na het uitvoeren van een standaard uitgevoerde thoracotomie of een spier besparende posterolaterale thoracotomie. Er werden geen significante verschillen gevonden in isokinetische spierkracht, in ab -en adductie van de schouder, tussen de 2 verschillende operatie technieken^[24].

5. Discussie

Wat ons opviel na het extraheren van de resultaten was dat men eensgezind was over het feit dat de spierkracht bij longkanker patiënten afneemt met de tijd. Er waren echter nog wat discussie punten, binnen de verschillende studies, over de oorzaak van deze afname. Een mogelijke vraag die men kan stellen is of de afname van de spierkracht effectief ziektegerelateerd is of dat deze ontstaat door de verminderde fysieke activiteit en sedentaire levensstijl. Bij de interventionele studies is er tevens nog geen optimaal trainingsprogramma gevonden wat de spierkracht terug kan herstellen of constant kan houden. Zo werden bij alle interventies, zowel aëroob, weerstandstraining of een combinatie van beiden, verbeteringen gevonden. Het enige wat we echter mogen concluderen is dat NMES weinig effectiviteit teweeg brengt bij deze populatiegroep.

5.1. Reflectie over kwaliteit studies

De kwaliteitsbeoordeling van de RCT's gebeurde aan de hand van de PEDro scale. Al de resultaten van de beoordeelde studies werden in een overzichtelijke tabel gezet, die men kan terugvinden in bijlage 4. Indien we gaan kijken naar de resultaten van de kwaliteitsbeoordeling zien we dat 5 van de 8 RCT's een minimale score van 6/10 hebben. Dit geeft aan dat deze artikels een matige kwaliteit hebben^{[8], [9], [10], [11], [12]}. Geen artikel had echter een score van sterke kwaliteit. De overige 3 artikels scoorden echter zwak op de checklist met een 3 en 4 op 10. Deze artikels werden echter niet geëxcludeerd en de resultaten ervan werden mee besproken in deze literatuurstudie. De resultaten hiervan moeten om deze reden met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden^{[7], [13],[14]}.

Opvallend is dat alle artikels slecht scoren op de vraag of de therapeut of het subject geblindeerd werd. In de meeste artikels werd aangegeven dat het moeilijk was om de subjecten te blinderen. Het ging hierbij meestal om experimenten waarbij de patiënten een bepaald trainingsprogramma moesten volgen waarbij het niet gemakkelijk was om een goed alternatief placebo te geven aan de controlegroep. Als er een controlegroep was dan kreeg deze meestal standaard postoperatieve zorgen en/of educatie. Een belangrijk onderdeel om goed op te scoren is dat de groepen voor de interventie wel vergelijkbaar waren. Voor alle artikels werden ook steeds puntschattingen gedaan en inclusie en -exclusie criteria opgesteld. Indien we kijken naar de tabel in bijlage 4 zien we dat alle artikels hier goed op scoren.

De overige 10 artikels werden niet beoordeeld, waardoor we niets weten over de kwaliteit ervan en of deze resultaten wel representeerbaar zijn. Er werd geopteerd om deze 10 studies niet te beoordelen aangezien er geen goede, betrouwbare en valide checklist was. Het werd ook niet zinvol geacht zelf een checklist samen te stellen aangezien deze ook niet voldoende valide zou zijn.

5.2. Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen

Zowel Hummler e.a. (2014), Granger e.a. (2013) en Op den Kamp e.a. (2013) bevestigen dat de spierkracht van het onderste lidmaat bij mensen met longkanker algemeen is gedaald^{[6], [17], [18]}. Een mogelijke verklaring hiervoor is de verminderde fysieke activiteit, de impact van operaties, chemotherapie of andere behandelingen. Op den Kamp e.a. (2013) toonde echter aan dat dit zou komen door een fout in de nucleaire transcriptie factor kB (NF-kB). Hierdoor zou er een vermindering zijn in spierproteïne concentratie, spiermassa en spierkracht in de quadriceps^[18]. Granger e.a. (2013) en Hummler e.a. (2014) toonden beiden aan dat de spiergroepen van de onderste extremiteiten vaak meer afgenomen zijn in spierkracht dan de spiergroepen van de bovenste extremiteiten^{[6], [17]}. Dit is logisch omdat de spieren van de onderste ledematen voornamelijk gewichtsdragende spieren zijn en deze zullen het meest worden aangedaan door de verminderde fysieke activiteit van de longkanker patiënten

In de eerste studie van Maddocks, e.a., 2009 over NMES zien we echter wel dat er aanwijzingen zijn naar een verbetering van de spierkracht in deze patiëntengroep. Een minpunt aan dit onderzoek is dat het een zeer kleine steekproef (n=16) had en de interventie getest werden bij mensen in een vroeg stadium van NSCLC^[10]. Dit was niet van toepassing in de 2^e studie van Maddocks, e.a., 2013. In deze studie werd er gewerkt met een grotere steekproef (n=49) en werd er gewerkt met mensen in een vergevorderd stadium (fase IV). Bij deze studie vond men echter geen aanwijzingen of significante verbetering voor het gebruik van NMES. De studie zelf is van mindere kwaliteit maar aangezien deze specifieke patiënten populatie hier het meeste baat bij zou kunnen hebben, is deze populatie presentatiever voor de werking van NMES. We kunnen concluderen dat deze therapievorm geen goede manier is om de spierkracht te verbeteren^[13].

Het viel op dat slechts 2 studies geen verbetering weergaven na een trainingsprogramma^{[8], [9]}. De andere studies gaven allen een significante verbetering weer op het gebied van spierkracht. Het feit dat de 2 studies van Arbane et al geen significante verbetering weergaf kan te wijten zijn aan het verschil in controlegroep in vergelijking met de andere studies. De interventiegroepen van deze 2 studies bestonden uit kinesitherapie. De patiënten in de controlegroepen kregen echter naast routinezorg ook enkele kinesitherapie sessies aangeboden. Er was dus weinig verschil tussen de interventie- en controlegroepen. Dit kan een mogelijke verklaring zijn waarom deze 2 studies geen significante verschillen vonden.

Indien we de resultaten van studies^{[7],[11],[12],[14],[17],[19],[20],[21],[22]} naast elkaar leggen, kwamen we tot de volgende bevindingen. Allereerst is er een significante correlatie zichtbaar tussen de omvang van de quadriceps en spierkracht ervan als ook de vet vrije massa en de quadriceps spierkracht^[7]. Een volgende bevinding was dat er geen relatie was tussen de fysieke activiteit, uithoudingscapaciteit en spierkracht indien er geen interventie werd gegeven^[17]. Indien er echter een interventie gegeven werd zag men dat niet alleen de spierkracht significant verbeterde maar ook de uithoudingscapaciteit^{[11], [12]}.

[14], [19], [21], [22]. Op het vlak van levenskwaliteit waren er echter enkele verschillen in bevindingen tussen de interventionele studies. Zo waren er 6 studies die geen significante verbetering vonden in levenskwaliteit, na het geven van een interventie^{[8], [9], [11], [19], [20], [22]}. Henke et al^[14] vond echter wel een significante verbetering op vlak van levenskwaliteit^[14] en 2 andere studies vonden ook significante verbeteringen op bepaalde onderdelen van de levenskwaliteit, zoals o.a. op vlak van depressie^{[12], [21]}.

5.3. Reflecties over sterkte en beperkingen van de literatuurstudie

Indien we deze literatuurstudie reflecteren kunnen we enkele sterktes en zwaktes terugvinden. Een eerste sterkte van deze literatuurstudie is dat het alle artikels includeert waarbij perifere spierkracht samen in kaart werd gebracht met longkanker, ongeacht of hierbij nu een interventie bij te pas kwam of niet. Dit werd gedaan door een goede en uitgebreide zoekstrategie te nemen en deze toe te passen op 2 grote databanken. De zoekstrategie werd breed gehouden en leverde 1132 artikels op. Zo werd er voor gezorgd dat men veel interessante informatie, in functie van de onderzoeksvraag opnam en de kans op waardevolle informatie te missen klein werd. Deze 1132 artikels werden tevens dubbel en manueel nagekeken. Op deze manier was er altijd een controle indien men een artikel al dan wel of niet opnam in de studie. Een andere sterkte van deze literatuurstudie is de data extractie. Deze werd in een overzichtelijke tabel gezet, die men kan terug vinden in bijlage 5. Alle waardevolle informatie met betrekking tot de spierkracht is hierin samen gezet.

Deze literatuurstudie heeft echter ook enkele zwaktes. De literatuursearch werd uitgevoerd bij slechts 2 databanken, namelijk Pubmed en Web of Science. Andere databanken werden niet geraadpleegd en zo bestaat er toch een kans dat niet alle artikels met betrekking tot longkanker en spierkracht werden geïnccludeerd. Deze kans is echter klein aangezien de gebruikte databanken hoog aangeschreven staan en veel artikels bevatten. Een ander nadeel van deze literatuurstudie is de kwaliteitsbeoordeling van de artikels. Er is namelijk geen kwaliteitsbeoordeling geweest van alle artikels maar slechts enkel de RCT's. Hierdoor kunnen we moeilijk inschatten hoe representeerbaar de gevonden resultaten zijn. Artikels die slecht scoorden, met name Henke e.a., 2013 en Maddocks e.a., 2009 werden tevens niet geëxcludeerd uit de studie.

5.4. Aanbevelingen voor toekomstige studies

Een eerste aanbeveling naar toekomstige studies is om een voldoende grote steekproef te nemen. Een minimum van 40 à 50 patiënten zou haalbaar moeten zijn. Veel studies hadden echter een steekproef van 30 patiënten of minder. Een volgende aanbeveling is om meer uniformiteit te krijgen bij de interventionele studies. Het zou interessant zijn om te zoeken naar een specifieke interventie. Deze kan zowel aerob als anaerob of een combinatie zijn, waarbij deze populatiegroep een optimaal profijt kan halen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren door verschillende trainingsprogramma's te vergelijken met elkaar bij uniforme populaties. Een laatste en belangrijke aanbeveling is om meer verbanden te zoeken tussen de gedaalde spierkracht, bij longkanker patiënten, en andere parameters zoals de levenskwaliteit, hospitalisatieduur, fysieke activiteit. Hier is echter nog weinig onderzoek naar gedaan.

6. Conclusie

We kunnen uit deze studie concluderen dat de spierkracht van mensen met longkanker significant afneemt met de tijd en dat deze constant gehouden of zelfs verbeterd kan worden door middel van een aerob of anaerob revalidatieprogramma zowel voor, tijdens als na de behandeling.

7. Referentielijst

(*) geïnccludeerde studies

- [1] Hanahan D¹, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74,
- [2] Cancer research UK geraadpleegd op: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/>
- [3] Office for national statistics. Cancer registration in England. Cancer statistics 2006 Series MBI (36) Available from: URL: <http://www.statistics.gov.uk>
- [4] Langer CJ1, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC (2010). The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 20;28(36):5311-20.
- [5] Nationaal Kompas Volksgezondheid geraadpleegd op: www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/welke-ziekten-veroorzaken-de-grootste-ziektelast-in-daly-s
- [6] (*) Hummler S, Thomas M, Hoffmann B, Gärtner P, Zoz M, Huber G, Ulrich CM, & Wiskemann J (2014), Physical performance and psychosocial status in lung cancer patients: results from a pilot study. *Oncology Research Treat*. 2014;37(1-2):36-41
- [7] (*) Salhi B, Huysse W, Van Maele G, Surmont VF, Derom E, van Meerbeeck JP. (2014), The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: a randomized trial in stages I-III lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014 Apr;84(1):56-61
- [8] (*) Arbane G, Tropman D, Jackson D, Garrod R (2010), Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial. *Lung Cancer*. 2011 Feb;71(2):229-34
- [9] (*) Arbane G, Douiri A, Hart N, Hopkinson NS, Singh S, Speed C, Valladares B, Garrod R (2014), Effect of postoperative physical training on activity after curative surgery for non-small cell lung cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2014 Jun;100(2):100-7
- [10] (*) Maddocks M, Lewis M, Chauhan A, Manderson, Hocknell J, Wilcock A (2009), Randomized controlled pilot study of neuromuscular electrical stimulation of the quadriceps in patients with non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Dec;38(6):950-6
- [11] (*) Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, Yang PC, Wu YT (2011), Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3169-77

- [12] (*) Edvardsen E, Skjonsberg OH, Holme L, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA (2014), High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015 Mar;70(3):244-50.
- [13] (*) Maddocks M, Halliday V, Chauhan A, Taylor V, Nelson A, Sampson C, Byrne A, Grithiths G, Wilcock A (2013). Neuromuscular electrical stimulation of the quadriceps in patients with non-small cell lung cancer receiving palliative chemotherapy: a randomized phase II study. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e86059
- [14] (*) Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC, de Wit M (2013). Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Support Care Cancer*. 2014 Jan;22(1):95-101.
- [15] (*) Yılmaz E, Özalevli S, Ersöz H, Yeğın A, Önen A, Akkoçlu A (2013). Comparison of health-related quality of life and exercise capacity according to stages in patients with non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks*. 2013;61(2):131-9.
- [16] Iyer S1, Taylor-Stokes G, Roughley A (2013). Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. 2013 Aug;81(2):288-93.
- [17] (*) Granger CL, McDonald CF, Irving L, Clark RA, Gough K, Murnane A, Mileskin L, Krishnasamy M, Denehy L (2013). Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Feb;83(2):292-9.
- [18] (*) Op den Kamp CMO, Langen RC, Snepvangers FJ, de Theije CC, Schellekens JM, Laugs F, Dingemans AMC Schols AM (2013). Nuclear transcription factor κ B activation and protein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia. *Am J Clin Nutr*. 2013 Sep;98(3):738-48.
- [19] (*) Quist M, Rørth M, Langer S, Jones LW, Laursen JH, Pappot H, Christensen KB, Ademsen L (2012). Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Lung Cancer*. 2012 Feb;75(2):203-8.
- [20] (*) Temel JS, Greer JA, Goldberg S, Vogel PD, Sullivan M, Pirl WF, Lynch TJ, Christiani DC, Smith MR (2009), A structured exercise program for patients with advanced lung cancer, *J Thorac Oncol*. 2009 May;4(5):595-601
- [21] (*) Coats V, Maltais F, Simard S, Fréchet E, Tremblay L, Ribeiro F, Saey D. Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery. *Can Respir J*. 2013 Mar-Apr;20(2):e10-6.
- [22] (*) Kuehr L, Wiskemann J, Abel U, Ulrich C, Hummler S, Thomas M (2013). Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 Apr;46(4):656-63

- [23] (*) Maruyama R, Tanaka J, Kitagawa D, Ohta R, Yamauchi K, Ayabe H, Shimazoe H, Higashi H, Maehara Y (2011). Physical assessment immediately after lobectomy via miniposterolateral thoracotomy assisted by videothoracoscopy for non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2011 Jul;41(7):908-13.
- [24] (*) Ziyade S, Baskent A, Tanju S, Toker A, Dilege S (2009). Isokinetic muscle strength after thoracotomy: standard vs. muscle-sparing postero-lateral thoracotomy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Aug;58(5):295-8

Referentielijst geexcludeerde studies:

Baracos VE¹, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. (2010). Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):1133S-1137S

Jandolo B¹, Della Giulia M, Pace A, Pietrangeli A, Bove L, Innocenti P, Lopez M (1995). Neurophysiological examination of end-plate function in patients with lung cancer. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1995 Jun-Jul;35(4):247-50.

Spaggiari L¹, Carbognani P, Solli P, Rusca M (1999). A standard muscle-sparing utility thoracotomy for VATS procedures. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999 Aug;40(4):597-601.

Adamsen L¹, Stage M, Laursen J, Rørth M, Quist M (2011). Exercise and relaxation intervention for patients with advanced lung cancer: a qualitative feasibility study. *Scand J Med Sci Sports*. 2012 Dec;22(6):804-15.

Cavalheri V, Tahirah F, Nonoyama M, Jenkins S, Hill K (2013). Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 31;7:CD009955.

Nomori H¹, Horio H, Naruke T, Suemasu K (2001). What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg*. 2001 Sep;72(3):879-84.

Nomori H¹, Horio H, Suemasu K (2001). Comparison of short-term versus long-term epidural analgesia after limited thoracotomy with special reference to pain score, pulmonary function, and respiratory muscle strength. *Surg Today*. 2001;31(3):191-5.

Brownell B, Hughes JT (1975). Degeneration of muscle in association with carcinoma of the bronchus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975 Apr;38(4):363-70.

Sancho A¹, Carrera S², Arietaleanizbeascoa M³, Arce V⁴, Gallastegui NM⁵, Giné March A⁶, Sanz-Guinea A⁷, Eskisabel A⁸, Rodriguez AL⁹, Martín RA¹⁰, Lopez-Vivanco G¹¹, Grandes G¹² (2015). Supervised physical exercise to improve the quality of life of cancer patients: the EFICANCER randomised controlled trial. *BMC Cancer*. 2015 Feb 6;15:40.

Kilgour RD¹, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA (2013). Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Dec;21(12):3261-70

Vigano A¹, Trutschnigg B, Kilgour RD, Hamel N, Hornby L, Lucar E, Foulkes W, Tremblay ML, Morais JA (2009). Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and body composition, functional performance, and blood biomarkers in advanced cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 1;15(7):2442-7.

Quist, M (2013). Effects of an exercise intervention in early palliative phase for advanced lung cancer patients. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* Volume: 49 Pages: S377-S378 Supplement: 2 Meeting Abstract: 1731 Published: SEP 2013.

Cerchietti LC¹, Navigante AH, Castro MA (2007). Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):14-20.

Dagnelie, PC; Agteresch, HJ (2003). Promising effects of adenosine triphosphate infusion on nutritional status and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized clinical trial. *DRUG DEVELOPMENT RESEARCH* Volume: 59 Issue: 1 Pages: 146-151 DOI: 10.1002/ddr.10172 Published: MAY 2003

Agteresch HJ¹, Dagnelie PC, van der Gaast A, Stijnen T, Wilson JH (2000). Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 16;92(4):321-8.

Quist M¹, Langer SW, Rørth M, Christensen KB, Adamsen L (2013). "EXHALE": exercise as a strategy for rehabilitation in advanced stage lung cancer patients: a randomized clinical trial comparing the effects of 12 weeks supervised exercise intervention versus usual care for advanced stage lung cancer patients. *BMC Cancer*. 2013 Oct 14;13:477.

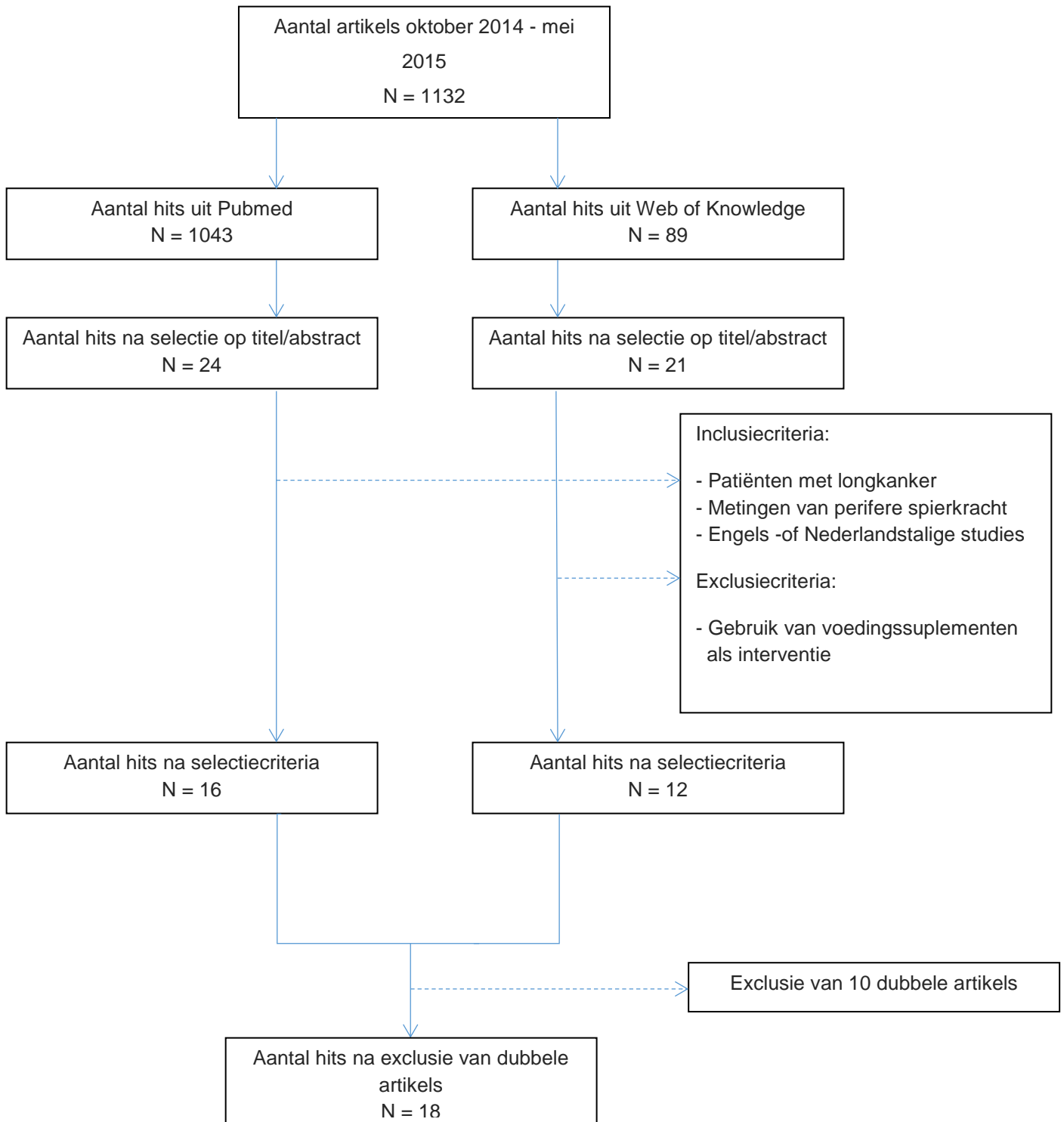
Crandall K¹, Maguire R², Campbell A³, Kearney N⁴ (2014). Exercise intervention for patients surgically treated for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): a systematic review. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):17-30.

8. Bijlagen literatuurstudie

Bijlage 1: Overzicht zoektermen en zoekstrategie bij de databanken Pubmed en Web of Knowledge (WOK)

	zoektermen PubMed	# hits
#1	lung neoplasms [MeSH Terms]	178075
#2	muscles [MeSH Terms]	582666
#3	muscle strength [MeSH Terms]	18924
#4	muscle force [Title/Abstract]	3288
#5	muscle mass [Title/Abstract]	10151
#6	fat free mass [Title/Abstract]	5368
#7	#1 AND #2	999
#8	#1 AND #3	33
#9	#1 AND #2 AND #3	11
#10	#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1043
Zoektermen Web of Knowledge		
#1	lung neoplasms (Topic)	303335
#2	lung cancer (Topic)	423616
#3	muscle strength (Topic)	80935
#4	#1 OR #2	513045
#5	#1 OR #2 AND #3 + filter oncologie	89

Bijlage 2: Stroomdiagram resultaten van zoekstrategie



Bijlage 3: Tabel met reden van geëxcludeerde studies

Reden voor exclusie	Aantal artikels	Auteur(s), jaartal
Niet meten van spierkracht	Pubmed: 5	Baracos VE, 2010; Jandolo B, 1995; Spaggiari L 1999; Adamsen L, 2011, Cavalheri V, 2013
Metten van exclusief respiratoire spierkracht	Pubmed: 2	Nomori H, 2001; Nomori H, 2001,
Onderzoek niet toegepast op levende populatie	Pubmed: 1	Brownell B, 1975
Niet uitsluitend longkanker	Web Of Knowledge: 3	Sancho A, 2015; Kilgour RD, 2013; Vigano A, 2009
Geen artikel beschikbaar	Web Of Knowledge: 1	Quist M, 2013
Voedingssupplementen als interventie	Web Of Knowledge: 3	Cerchietti LCA, 2007; Dagnelie PC, 2003; Agteresch HJ, 2000
Enkel studieprotocol	Web Of Knowledge: 1	Quist M, 2013
Systematic review	Web Of Knowledge: 1	Crandall K, 2014

Bijlage 4: Tabel kwaliteitsbeoordeling

	Arbane e.a., 2010	Arbane e.a., 2014	Edvardsen e.a., 2014	Henke e.a., 2013	Hwang e.a., 2011	Maddocks e.a., 2009	Maddocks e.a., 2013	Salhi e.a., 2014
<i>inclusie + exclusie?</i>								
<i>randomisatie?</i>								
<i>randomisatie geblindeerd?</i>								
<i>vergelijkbare groepen?</i>								
<i>geblindeerd subject?</i>								
<i>geblindeerde therapeut?</i>								
<i>geblindeerde beoordeelaars?</i>								
<i>adequate follow-up?</i>								
<i>intention-to- treat analyse?</i>								
<i>vergelijking groepen?</i>								
<i>puntschattingen en variabiliteit?</i>								
Totale score	7/10	6/10	6/10	3/10	6/10	6/10	4/10	4/10

Bijlage 5: Data-extractie

Auteur (jaartal)	Titel	Soort studie	N	Age (mean or range) Type longkanker	Gender	Patient setting	Inclusie -en exclusie criteria	Controle - Interventie	Uitkomsten - metingen	Methode uitkomsten - metingen	Resultaten
Arbane G, Douiri A, Hart N, Hopkinson NS, Singh S, Speed C, Valladares B, Garrod R. 2014	Effect of postoperative physical training on activity after curative surgery for non-small cell lung cancer: a multicentre randomised controlled trial.	RCT	131	68 jaar met SD 11 jaar (C) 67 jaar met SD 11 jaar (IT) NSCLC	Controle groep: - 24% vrouwen - 76% mannen Interventie groep: - 35% vrouwen - 65% mannen	2 klinisch academische centers in Londen	Inclusie: Long resectie via open thoracotomy of video thorascopie. Exclusie: - Ongeschikt voor resectie - Intensieve > 48h na operatie - Langer als 72 h toegevoegde O2	Controle: Standard medische zorg: routine fysiotherapie, ademhalings-oefeningen, mobilisaties en BL activiteiten Interventie: Idem controle maar + fietsen 1X/dag + Kracht training + Mobilisatie (home walking programma)	- Fysieke activiteit - Exercise tolerantie - Quadriceps kracht - Levenskwaliteit - Hospitalisatieduur + complicaties	→ Actiwatch → ISWT → Max contractie → HRQOL, SF-36 → Chirurgisch team	- Geen sign. verschil !! Wel maar van 16% gemeten !! - Geen sign. verschil tussen exercise tolerantie, quadriceps spierkracht en levenskwaliteit Beide groepen behaalde hun pre-operatieve exercise capaciteit terug 4 weken na operatie. Weinig verschil tussen C en IT
Hummler S, Thomas M, Hoffmann B, Gärtner P, Zoz M, Huber G, Ulrich CM, Wiskemann J. 2014	Physical performance and psychosocial status in lung cancer patients: results from a pilot study.	Cross sectionele studie	39	61.4 jaar (44-83) = lager als gemiddelde (69) Algemeen een jongere populatie maar toch 73% fase IV NSCLC + SCLC	- 43,6% vrouwen - 56,4% mannen	Thorax kliniek in Duitsland	Inclusie: - minimum 18 jaar - BMI > 18 - Begrijpen instructies in onderzoek	NVT	- Spierkracht * Bovenste lidmaat FI en ext elleboog * Onderste lidmaat FI en abd heup FI en ext knie - Uithouding - Vitale cap, FEV1 en residueel volume - Psychologische status	→ Hand-held dynamometer → 6MWT → Spirometry → FACT-L, PHQ-9 en MFI	Meeste van de patiënten hadden 20% minder spierkracht als gezonde populatie. Onderste lidmaat > bovenste lidmaat
Salhi B, Huyse W, Van Maele G, Surmont VF, Derom E, van Meerbeeck JP. 2014	The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: a randomized trial in stages I-III lung cancer patients.	Open prospectieve RCT M1 = inclusive M2 = rad. beh. M3 = na IT of CT	28 23 NSCLC 3 SCLC (waarvan 7 COPD)	66 jaar met een SD van 8 NSCLC + SCLC	- 85,7% mannen - 14,3% vrouwen	Ziekenhuis van Gent in België	Inclusie: - tussen 18 - 80j. - NSCLC of SCLC - Radicale behandeling - QF na behandeling verminderd >10% Exclusie: - anemie - cachexia - koorts - co-morbideit	Controle: Gewoon dagelijkse activiteit onderhouden en niets extra doen Interventie: 3x/week voor 12w. Warming up 20 min Weerstandstraining	- Muscle cross sectional area (MCSA) - Vet vrije massa (FFM) - Quadriceps kracht (QF)	→ CT scan → Bioelectrical impedantie toest. → Hand-held dynamometer	Na radicale behandeling sign. daling FEV1, MCSA en QF Geen sign. verbetering voor FFM of QF (Stijging QF maar niet sign.) QF/MCSA constant over studie Sign. correlatie tussen de MCSA - FFM en QF - FFM
Granger CL, McDonald CF, Irving L, Clark RA, Gough K, Murnane A, Mileskin L, Krishnasamy M, Denehy L. 2013	Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer.	Pro-spectieve longitudinale observatie studie Pre - During - post behandelin	50 patienten met LC * 35 gezonde patienten * Type I - IIIb	68,5 jaar van van longkanker patiënt (46-87) 62,6 jaar van gezonde mensen (44-80)	Longkanker: - 64% mannen - 36% vrouwen Gezonde groep: - 54,3% mannen - 45,7% vrouwen	3 Australische ziekenhuizen	Exclusie: - Geen NSCLC - Stage IV - Momenteel ziek - Geen Engels - Geografisch - Musculaire aandoening - Cognitieve aandoening	NVT	Fysieke activiteit Functionele capaciteit Kracht Quadriceps, Tibialis Anterior, Rot. Cuff Handgrip sterkte	→ Kinetamap apparaat of zelf rapporterende PASE schaal → 6MWT, CPET → Hand held dynamometer → Jamar hand grip dynamometer	Kracht duidelijk afgenomen (ook met de tijd slechter en slechter) Geen relatie tussen PASE en kracht quadriceps of 6MWT na 6 maanden

		g fases	pre-treatment	NSCLC					Kracht elke spiergroep	→ Maximale contractie over 5s → MNA schaal → EORTC, SF-36, HADS, MSAS	
Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC, de Wit M. 2013	Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV.	Prospectieve RCT	18 interventie groep 11 controle groep Type III en IV (chemotherapie en inoperabel)	Niet gegeven NSCLC en SCLC	Niet gegeven	Kliniek in Berlijn	<i>Inclusie:</i> - Ouder als 18j - NSCLC of SCLC - Stage III of IV - Chemotherapie - Diagnose histologisch bevestigd - Stabiele conditie <i>Exclusie:</i> - Participatie in gelijkaardige studies - epilepsie - Cardio-vasculaire Ziekte - Rheuma - Bed patiënten	<i>Interventie:</i> *Uithouding - 6 min wandelen in hal 5x/week - 2 min trappen * Krachttraining - Biceps teraband - Triceps teraband - Bridge - Abdominal * Ademhalings oefeningen <i>Controle:</i> Conventionele therapie bij dyspneu of ROM beperking (stretching, massage, tractie ...)	ADL activiteit Levenskwaliteit Uithouding Kracht biceps, triceps, abdominal en onderste lidmaat	→ Barthel Index → EORTC → 6MWT en MBS → Aantal reps.	Significante verbetering Barthel Index, QUALY, uithoudingscapaciteit en kracht bij IT
Op den Kamp CMO, Langen RC, Snepvangers FJ, de Theije CC, Schellekens JM, Laugs F, Dingemans AMC Schols AM 2013	Nuclear transcription factor κ B activation and protein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia.	Cross-sectionele studie	10 patiënten met longkanker precachexia 16 met longkanker cachexia 22 gezonde patiënten	62 jaar 60 jaar 61 jaar	80% mannen 20% vrouwen 56% mannen 44% vrouwen 59% mannen 41% vrouwen	Universiteit Maastricht	<i>Inclusie:</i> - Juist gediagnosticeerde NSCLC in gevorderde stadia - (Pre)cachexia <i>Exclusie:</i> - COPD stage IV - Hartfalen stage III en IV - Infectie ziekte - Inname hormonen of corticosteroïden	NVT	Isometrische spierkracht quadriceps	→ Dynamometer	Omtrek van de spiervezels, concentratie spierproteïne/DNA en quadriceps spierkracht waren significant verminderd bij de cachexia groep ten opzichte van de gezonde groep. Bij vergelijking tussen precachexia en gezonde personen idem, met uitzondering dat de spierkracht van de quadriceps hier niet significant was verminderd.
Yılmaz E, Özalevli S, Ersöz H, Yeğin A, Önen A, Akkoçlu A. 2013	Comparison of health-related quality of life and exercise capacity according to stages in patients with non-small cell lung cancer.	Observationele studie	52 patiënten 17 early stage 35 advanced	62 jaar NSCLC	Niet gegeven	Universitair ziekenhuis	<i>Inclusie:</i> - NSCLC - Mobiel onafhankelijk - Geen assistentie voor mobiliteit - Acceptatie participatie studie - Geen cognitieve beperking <i>Exclusie:</i> - COPD opstoot - Pneumonie e.d. - Hypertensie - Cardiale ziektes - Neurologische ziektes - Cognitieve ziektes	NVT	- Demografisch en klinisch kenmerken - Pijn - Pulmonaire functie (FVC en FEV1) - Oefencapaciteit - Dyspneu - Performance stat. - QOL - Angst en depressie - Kracht spieren rug en been - Quadriceps kracht	→ Observatie → VAS → Spirometry → 6MWT, MBS → MMRCs schaal → KPS schaal → EORTC QLQ-30 SF36 → HADS → Dynamometer → Manuele test	Pulmonaire functie en perifere spierkracht significant lager bij stage III en IV
Coats V, Maltais F, Simard S, Fréchette	Feasibility and effectiveness	Interventionele studie	13 patiënten	59 jaar, SD 9	- 62% vrouwen - 38% mannen	Universitair instituut	<i>Inclusie:</i> - 45 en 80 jaar	<i>Home based exercise training program:</i>	Pulmonaire meting Oefencapaciteit	→ spirometrie → Max. fietsproef	Kracht deltoïdeus, triceps en hamstrings

E, Tremblay L, Ribeiro F, Saey D. 2013	of a home-based exercise training program before lung resection surgery.	(geen randomisatie)		NSCLC		Québec	- NSCLC <i>Exclusie:</i> - SpO2 < 80% tijdens test - Contra-indicatie voor te testen - Cardiovasculaire ziektes - Hypertensie - Diabetes - Musculaire stoornis - Psychische stoornis	- 4 weken - 3 à 5 keer/week - Aerobe training * Ergocycle * 30 min * 60 - 80% - Krachttraining * Vrije gewichten * Fz - oefeningen * 10 reps → 2x 15 reps	QF Spierkracht biceps, triceps, deltoideus, hamstrings Levenskwaliteit	6MWT Constante W fietstest → Max contractie → Hand-held dynamometer → SF-36, EORTC, HADS	sign. Beter Handgrip, biceps en quadric. kracht niet sign. beter
Maddocks M, Lewis M, Chauhan A, Manderson, Hocknell J, Wilcock A 2009	Randomized controlled pilot study of neuromuscular electrical stimulation of the quadriceps in patients with non-small cell lung cancer.	randomized controlled prospectieve longitudinale studie	16 <i>controle groep:</i> 8 <i>NMES groep:</i> 8	<i>Controle groep:</i> 64 (5) <i>NMES groep:</i> 56 (9) NSCLC	<i>controlegroep:</i> 62.5% mannen 37.5% vrouwen <i>NMES groep:</i> 50% mannen 50% vrouwen	thoracale oncologie ziekenhuizen	<i>Inclusie:</i> - patiënten met NSCLC - Een prestatie status van 0 of 1 op de Eastern Cooperative Oncology performance status - Medicatie min. 1 week stabiel <i>Exclusie:</i> - Behandeld met stralingstherapie of chemotherapie in de laatste 4 weken - Verlies van > 10% van hun pre-morbide lichaamsgewicht - Ischemische hart aandoening - pacemaker - Een probleem dat een effect kan hebben op het vermogen om een wandeltest of te leggen.	<i>Controle:</i> geen interventie enkel normale verzorging. <i>Interventie:</i> 4 Weken dagelijkse stimulatie door NMES. De eerste week 15' per quadriceps, de weken erna 30' per quadriceps	<i>Primair:</i> - Aanvaardbaarheid NMES <i>Secundair:</i> - quadriceps spierkracht - uithoudings-vermogen - fysiek activiteitsniveau in ADL - spirometrie waarde (FEV1, FVC)	→ therapietrouw, ervaring met NMES → Cybex NORM dynamometer → Endurance Shuttle Walk Test → gemiddeld # dagelijkse stappen over 1 week → droge wigvormige spirometer	<i>Fysieke prestaties</i> Quadriceps spierkracht en het fysieke activiteitsniveau in ADL verbeterde in de NMES groep en niet in de controlegroep maar dit was niet significant.
Arbane G, Tropman D, Jackson D, Garrod R 2010	Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial.	RCT	53 van 51 patiënten data. C: 25 IT: 26	<i>controle:</i> 62.6 (32-47) <i>actieve:</i> 65.4 (47-82) NSCLC	- Mannen: 52.8% - Vrouwen: 47.2%	Niet gegeven	<i>Inclusie:</i> - patiënten met NSCLC verwezen voor een longresectie via een open thoracotomie of VATS <i>Exclusie:</i> - patiënten die een thoracotomie laten uitvoeren waar er geen long resectie wordt uitgevoerd - patiënten die een pneumectomie ondergaan - Een verblijf langer dan 48u op de IC postoperatief.	<i>Controle:</i> - gewone zorgen - na ontslag uit ziekenhuis maandelijks telefoontje waar men educatie geeft. <i>Interventie:</i> - gewone zorgen - 2x/dag extra kracht en mobiliteit training van dag 1 postoperatief tot dag 5 postoperatief (wandelen, marcheren, fietsoefeningen op de bedrand, leg raises (2lb → 4lb)) - 12 weken durend programma voor thuis te doen. - 1x/maand bezoek	- Oefen tolerantie - Quadriceps spierkracht - Kwaliteit van leven - Verblifslengte en postoperatieve complicaties	→ 6MWT → Magnetische stimulatie → EORTC QLQ-LC vragenlijst → data werd geregistreerd	<i>Quadriceps Spierkracht</i> - Er was geen effect over de tijd binnen de subjecten zelf; of tijd en groep binnen de subjecten - Er was een significant groep effect tussen subjecten in het algemeen gemiddelde - Het verschil tussen groepen voor verandering in spierkracht van preoperatief tot 5 dagen postoperatief was significant - Het verschil tussen groepen voor

									aan huis om de patiënten aan te moedigen			verandering in spierkracht van de eerste meting tot 12 weken postoperatief was niet significant.
Maddocks M, Halliday V, Chauhan A, Taylor V, Nelson A, Sampson C, Byrne A, Grittiths G, Wilcock A 2013	Neuromusculair elektrische stimulatie van de quadriceps bij patiënten met niet-kleincellig longkanker die palliatieve chemotherapie krijgen: een gerandomiseerde fase II studie.	Randomized fase II studie	49 Van 28 patiënten volledige data NMES groep: 30 Control: 19	NMES: 70 (64-74) Control: 68 (63-73) NSCLC	NMES: mannen 53.33% vrouwen 46.67% controle: mannen 63.16% vrouwen 37.84%	Universitair ziekenhuis van Nottingham en Sherwood Forest ziekenhuis	Inclusie: - volwassenen met gevorderde (fase IV) NSCLC bevestigd door histologisch of cytologisch onderzoek - prestatie status van 0-2 op de Eastern Cooperative Oncology Group performance status - gepland om eerstelijns palliatieve chemotherapie te krijgen Exclusie: - ruggenmerg compressie - epilepsie - pacemaker	Controle: geen NMES NMES: - dagelijks met een minimum van 3 dagen/week - 30'/quadriceps - begon 1 week na chemotherapie tot 8 of 11 weken afhankelijk van de patiënten 3 of 4 chemocyclussen kregen.	- Aanvaardbaarheid - Quadriceps spierkracht - lichaams-samenstelling - fysieke activiteitsniveau - veiligheid van NMES - reactie op chemotherapie - levenskwaliteit - vermoeidheid - voedingsinname	→ therapietrouw → manuele spier tester dynamometer → Dual-energy X-ray absorptiometrie → gemiddeld # stappen/dag + tijd in een opgerichte positie → RECIST → EORTC QLQ-C30 → MFI → gemiddeld dagelijkse eiwit en energy inname door NetWISP	Fysieke prestaties: - Er was geen significant verschil tussen de NMES groep en de controle groep in quadriceps piek spierkracht, vetvrij massa van het bovenbeen of aspecten van fysieke activiteit.	
Ziyade S, Baskent A, Tanju S, Toker A, Dilege S 2009	Isokinetische spiersterkte na thoracotomie: standaard vs. spiersparing posterolaterale thoracotomie	Retrospectieve analyse	50 groep I (CPT): 25 groep II (MSPT): 25	CPT: 60.07 (+/- 7.48) MSPT: 55.96 (+/- 8.42) NSCLC	Niet gegeven	universitair ziekenhuis van Istanbul	Inclusie - patiënten die een long resectie hebben ondergaan - NSCLC - in het universitair en geneeskundig school ziekenhuis van Istanbul Exclusie: - > 70j - metastase na de operatie - resectie van de borstwand - gebroken ribben tijdens de operatie - eerdere thoracotomie - chronisch pijn syndroom - chronisch medicatie gebruik	Controle: CPT procedure Interventie: MSPT procedure	- schouder Abductie/Adductie isokinetische spierkracht - Ademhalings-spielerkracht	→ Biodex system 3PRO multijoint systeem → klinische spirometer uitkomsten werden preoperatief en 3 maanden postoperatief gemeten	Vergelijking van pre- en postoperatieve data in iedere groep Er was geen significant verschil in pre- en postoperatieve agonist/antagonist ratios Vergelijking van de gemiddelde waarden van de vermindering in preoperatieve en postoperatieve metingen (groep I vs groep II) Geen significant verschil voor piek koppel en total work	
Kuehr L, Wiskemann J, Abel U, Ulrich C, Hummler S, Thomas M 2013	Oefening bij patiënten met niet-kleincellig longkanker.	Prospectieve longitudinale interventie studie	40	60 ((+/- 12) (22;75)) NSCLC	- mannen 60% - vrouwen 40%	thoracale oncologie-afdeling in de kliniek van thoracale aandoeningen van het universitair	Inclusie: - BMI > 18 kg/m ² - Duitstalig - Patiënten met histologisch bevestigde NSCLC (Niveau IIa-IV) die bestraling of	Controle: / Interventie: 8 weken gecombineerd ziekenhuis en thuis gebaseerd uithouding	Primaire uitkomstmaten: - De mogelijkheid van oefenen bij mensen met NSCLC - Therapietrouw Secundaire uitkomstmaten: - Uithouding	→ Therapietrouw (min 2 sessies/week in 6/8 weken) → 6MWT	Kracht - Voor de 31 patiënten die de interventie voltooiden was er een statisch significante verbetering in de	

						ziekenhuis van Heidelberg	<p>chemotherapie ondergaan.</p> <p><i>Exclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lijdend aan een infectieuze ziekte - Niet kunnen staan of wandelen - Langer dan 2 dagen niet mobiel zijn - Bot metastase in de wervelkolom - Ernstige neurologische aandoening - Cardio-vasculaire aandoening - Ernstige pulmonaire of renale insufficiëntie - Alcohol en medicatie verslaving of een andere substantie verslaving 	<p>en kracht programma</p> <p>*klinische setting:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5x/week (ze oefende 3x/week onder toezicht, ze werden aangemoedigd om 2x/week individueel te oefenen.) <p><i>Ambulante setting:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 3x/week - wekelijks telefoontje van het studie team om eventuele problemen en moeilijkheden aan te kaarten of om advies te geven. - Patiënten moesten hun oefenprogramma status opschrijven in een dagboek. <p>*De interventie zelf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wandelen indoor/outdoor - Fiets ergometer - Oefenhandleiding met kracht oefeningen met dumbbells of elastische banden <p>*Trainingsintensiteit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aangepast door de Borg schaal - Uithoudings-training: 12-14 - Weerstands-training: 14-16 	<ul style="list-style-type: none"> - kracht capaciteit - Levenskwaliteit - Vermoeidheid - depressie 	<p>→ draagbare Dynamometer</p> <p>→ FACT-L</p> <p>→ MFI</p> <p>→ PHQ-9</p>	<p>elleboog extensor kracht geobserveerd</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ook werd er in de onderste ledematen een significante spierkracht verbetering geobserveerd in de knie flexie en extensie - Heup abductie verbeterde ook significant - Bij de follow-up (8weken na de interventie) was er een statisch significante verbetering in knie flexie en extensie geobserveerd.
<p>Temel JS, Greer JA, Goldberg S, Vogel PD, Sullivan M, Pirl WF, Lynch TJ, Christiani DC, Smith MR</p> <p>2009</p>	<p>A structured exercise program for patients with advanced lung cancer</p>	<p>longitudinale prospectieve interventie studie (piloot studie)</p>	<p>25</p>	<p>68 (48-81) NSCLC</p>	<p>mannen 36% vrouwen 64%</p>	<p>Het Massachussetts algemeen ziekenhuis</p>	<p><i>Inclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - patiënten binnen 12 weken na diagnose van vergevorderde NSCLC (fase IIIB met pleurale of pericardiale effusie of fase IV) bevestigd door histologie of cytologie - 6 minuten kunnen wandelen - Eastern Cooperative Oncologie prestatie status van 0-1 - vragen kunnen lezen en beantwoorden in het Engels <p><i>Exclusie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - onstabiele hartziekten - anemie bij aanvang 	<p><i>Controle:</i></p> <p>/</p> <p><i>Interventie:</i></p> <p>een gestructureerd oefen-training programma + normale antikanker behandelingen</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16 sessies - 2x/week over 2 maanden - groep sessies - 90-120 min/sessie - aerob 70-85% HRmax - anaerob 60% 1RM → 80% 1RM <p>*sessie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10' warm up (ROM + rekoefeningen) 	<p><i>primair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - mogelijkheid van een gestructureerd oefen-training programma bij patiënten met vergevorderde NSCLC <p><i>Secundair:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - functionele capaciteit - spierkracht - levenskwaliteit - long kanker symptomen - vermoeidheid 	<p>→ therapietrouw aan de interventie</p> <p>→ 6MWT</p> <p>→ 1RM van de grote spiergroepen zowel OL als BL</p> <p>→ FACT, FACT-G, HADS</p> <p>→ FACT-L</p> <p>→ FACIT-Vermoeidheids-vragenlijst</p>	<p><i>oefen uitkomstmaten</i></p> <p>Het maximale gewicht dat kon worden getild verbeterde voor alle spiergroepen en er was een significante verbetering voor elleboog extensie</p>

							- onbehandelde bot of hersen metastase	- 30' aerobe training (15' loopband + 15' hometrainer) - 2'-5' cool down na de loopband of hometrainer - 30'-40' anaerobe training (3 sets, 10 herhalingen, 3 BL + 3 OL oefeningen)			
Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, Yang PC, Wu YT 2011	Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small lung cancer receiving targeted therapy	RCT	24 patiënten NSCLC Geen COPD Meeste stage IV	58,5 jaar met SD 8.2 jaar (C) 61 jaar met SD 6.3 jaar (IT) NSCLC	64% mannen 36% vrouwen (C) 39% mannen 61% vrouwen (IT)	Universiteit ziekenhuis in Taiwan	<i>Inclusie:</i> - Adenocarcinoma - Medisch stabiel - Epidermale groei factor receptor inhibitor > 4 weken <i>Exclusie:</i> - Diabets - Onstabiele toestand - Primaire longziekte buiten kanker - Cardiale complicaties - Musculaire complicaties - Niet begrijpen van instructies	<i>Controle:</i> - patiënt educatie - Sociale telefoon gesprekken - Eventueel oefen. met teraband <i>Interventie:</i> - Loopband of fiets - 30 - 40 minuten - Interval training 2 min 80% VO2piek 5 min 60% VO2piek - 3 keer per week - 8 weken	- VO2 piek - Spierkracht (rechter quadriceps) - Uithouding spieren - Oxygenatie - Insuline resistentie - Inflammatoire respons - Levenskwaliteit	→ CPET test → Isokinetische dynamometer " " → NIRS → Veneuze bloed sample " " → EORTC QLQ	Kracht en uithouding quadriceps sign. Hoger
Quist M, Rørth M, Langer S, Jones LW, Laursen JH, Pappot H, Christensen KB, Ademsen L 2012	Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy : a pilot study	Prospectieve interventie studie	23 patiënten	63 jaar (45-80) NSCLC en SCLC-ED	55% vrouwen 45% mannen	Universitair ziekenhuis Kopenhagen	<i>Inclusie:</i> - > 18 jaar - Stage III of IV NSCLC of SCLC-ED - WHO 0-2 - Chemotherapie <i>Exclusie:</i> - Schedel of bot metastase - Beenmerg supressie - Anti coagulante behandeling - Hartzieken - Geen toestemming	<i>Gecombineerde oefeninterventie:</i> - Hometraining + relaxatie - Fysieke training + relaxatie	Aërobe capaciteit (VO2piek) Spierkracht Functionele capac. Longcapaciteit (FEV1) Levenskwaliteit	→ Fietsproef → 1RM Technogym app. → 6MWT → Piko-meter → HRQOL en FACT - G	Significante verbetering bij aerobe capaciteit, functionele capaciteit, kracht en emotioneel welzijn.
Maruyama R, Tanaka J, Kitagawa D, Ohta R, Yamauchi K, Ayabe H, Shimazoe H, Higashi H, Maehara Y. 2011	Physical assessment immediately after lobectomy via miniposterolateral thoracotomy assisted by videothoracoscopy for non-small cell lung cancer	Prospectieve studie	50 patiënten met VAPT 50 Patiënten standaard operatie	68 jaar (52-79) 69 jaar (38-82) NSCLC	26 mannen, 24 vrouwen 37 mannen, 13 vrouwen	Ziekenhuis in Japan	<i>Inclusie:</i> - FEV1sec >600 ml - kamer partiële luchtdruk >64 torr	VAPT operatie vs. Standaard posterolaterale thoracotomy	- P1max en PEmax - Quadricepskracht - 6MWT - Postoperatieve pijn	→ Vitalopower → Dynamometer → VAS schaal	Significante daling Quadr. spierkracht na 7 dagen Niet significant als men bekijkt over 14 dagen
Edvardsen E, Skjonsberg OH, Holme L, Nordsletten L, Borchsenius F,	High-intensity training following lung cancer surgery: a	RCT	interventie: 30 patiënten controle: 31	interventie: 64.4 (+/- 9.3) controle: 65.9 (+/-	interventie: 13 mannen 17 vrouwen controle: 15 mannen	universitair ziekenhuis van Oslo, Noorwegen	<i>Inclusie:</i> - ≤ 80 jaar - recent gediagnostiseerde NSCLC	<i>controle:</i> standaard postoperatieve zorgen <i>interventie:</i>	- piek zuurstof opname - pulmonaire functie - spier kracht	→ bergop wandelen tot uitputting → → 1RM + knijpkracht	de 1RM van de leg press verbeterde in de interventie groep en verminderde in de controlegroep

Anderssen SA 2014	randomised controlled trial		patiënten	8.5) NSCLC	16 vrouwen		- aanvaard voor operatie <i>Exclusie:</i> - geen max. oefentest kunnen ondergaan - te ver wonend van het oefencentrum - Noors niet begripen	hoge intensiteit uithouding en kracht training startende 5-7weken post- operatief - 60m/sessie - 3/week - 20 weken - individueel programma met een opwarming, interval training progressieve weerstand training, dagelijkse inspiratie spiertraining	- spier massa - dagelijks fysiek functioneren - levenskwaliteit - dyspnoe	dynamometer → dual energy X-ray absorptiometrie → chair stand test, max. stair stand test, modified one-foot static balance test → SF-36 → EORTC QOL- C30	(p<0.001) totale spiermassa verhoogde 1.35kg meer in de training groep dan in de controlegroep (p=0.012)
----------------------	--------------------------------	--	-----------	---------------	------------	--	--	---	---	--	--

RCT: Randomized controlled trail

SD: Standaard Deviatie

C: controlegroep

IT: interventiegroep

NSCLC: non-small cell lung cancer

SCLC: small cell lung cancer

O2: zuurstof

BL: Bovenste lidmaat

ISWT: Incremental Shuttle Walk Distance

HRQOL: health-related quality of life

SF-36: short-form 36

BMI: Body mass Index

NVT: niet van toepassing

fl: flexie

ext: extensie

abd: abductie

FEV1: Functioneel expiratoir volume dat op 1 seconde kan worden uitgeblazen

6MWT: 6 Minutes Walk Test

FACT-L: Functional Assesment of Cancer Therapy for Lungcancer

PHQ-9: Physical Health Questionaire 9

MF: Mental Function Index

QF: Quadriceps kracht

sign.: significant

Fz: zwaartekracht

LC: longkanker

Rot. Cuf.: Rotator cuff

PASE schaal: Physical Activity Scale fort the Elderly

CPET: cardio pulmonary exercise test

MNA: Mini Nutritional Assesment

EORTC: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

MSAS: Memorial Symptom Assesment Scale

ROM: Range of Motion

ADL: All Day Living (dagelijkse activiteiten)

reps: Herhalingen

FVC: Functionele Vitale Capaciteit

QOL: Quality of life (levenskwaliteit)

MBS: Modified Borg Scale

VAS: Visuele Analoge Schaal

MMRCS: Modified Medical Research Council Scale

KPS: Karnofsky Performance Status scale

EORTC QLQ-30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life measure

SpO2: Zuurstof saturatie

W: workrate

NMES: Neuro Musculaire Electro Stimulatie

#: aantal

VATS: Video Assisted Thoracic Surgery

IC: Intensive Care

lb: pounds (1lb → 433gram)

EORTC QLQ-LC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life for LC

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

CPT: Conventional Postero-lateral Thoracotomy

MSPT: Muscle Sparing Postero-lateral Thoracotomy

HRmax: maximale hartslag

1RM: maximaal gewicht dat 1x correct kan worden getild.

OL: onderste lidmaat

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System

VO2-piek: maximal O₂ volume dat kan worden bekomen

NIRS: Near-infrared spectroscopy

WHO: World Health Organisation

FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General

torr: eenheid van druk (1torr = +/- 133.3 Pascal)

PImax: maximale inspiratoire druk

PEmax: maximale expiratoire druk

Bijlage 6: Pedro checklist

PEDro scale

1. eligibility criteria were specified	No yes where:
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	No yes where:
3. allocation was concealed	No yes where:
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	No yes where:
5. there was blinding of all subjects	No yes where:
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	No yes where:
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	No yes where:
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	No yes where:
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	No yes where:
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	No yes where:
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	No yes where:

The PEDro scale is based on the Delphi list developed by Verhagen and colleagues at the Department of Epidemiology, University of Maastricht (*Verhagen AP et al (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). The list is based on "expert consensus" not, for the most part, on empirical data. Two additional items not on the Delphi list (PEDro scale items 8 and 10) have been included in the PEDro scale. As more empirical data comes to hand it may become possible to "weight" scale items so that the PEDro score reflects the importance of individual scale items.

The purpose of the PEDro scale is to help the users of the PEDro database rapidly identify which of the known or suspected randomised clinical trials (ie RCTs or CCTs) archived on the PEDro database are likely to be internally valid (criteria 2-9), and could have sufficient statistical information to make their results interpretable (criteria 10-11). An additional criterion (criterion 1) that relates to the external validity (or "generalisability" or "applicability" of the trial) has been retained so that the Delphi list is complete, but this criterion will not be used to calculate the PEDro score reported on the PEDro web site.

The PEDro scale should not be used as a measure of the "validity" of a study's conclusions. In particular, we caution users of the PEDro scale that studies which show significant treatment effects and which score highly on the PEDro scale do not necessarily provide evidence that the treatment is clinically useful. Additional considerations include whether the treatment effect was big enough to be clinically worthwhile, whether the positive effects of the treatment outweigh its negative effects, and the cost-effectiveness of the treatment. The scale should not be used to compare the "quality" of trials performed in different areas of therapy, primarily because it is not possible to satisfy all scale items in some areas of physiotherapy practice.

Notes on administration of the PEDro scale:

All criteria **Points are only awarded when a criterion is clearly satisfied**. If on a literal reading of the trial report it is possible that a criterion was not satisfied, a point should not be awarded for that criterion.

- Criterion 1 This criterion is satisfied if the report describes the source of subjects and a list of criteria used to determine who was eligible to participate in the study.
- Criterion 2 A study is considered to have used random allocation if the report states that allocation was random. The precise method of randomisation need not be specified. Procedures such as coin-tossing and dice-rolling should be considered random. Quasi-randomisation allocation procedures such as allocation by hospital record number or birth date, or alternation, do not satisfy this criterion.
- Criterion 3 *Concealed allocation* means that the person who determined if a subject was eligible for inclusion in the trial was unaware, when this decision was made, of which group the subject would be allocated to. A point is awarded for this criteria, even if it is not stated that allocation was concealed, when the report states that allocation was by sealed opaque envelopes or that allocation involved contacting the holder of the allocation schedule who was “off-site”.
- Criterion 4 At a minimum, in studies of therapeutic interventions, the report must describe at least one measure of the severity of the condition being treated and at least one (different) key outcome measure at baseline. The rater must be satisfied that the groups’ outcomes would not be expected to differ, on the basis of baseline differences in prognostic variables alone, by a clinically significant amount. This criterion is satisfied even if only baseline data of study completers are presented.
- Criteria 4, 7-11 *Key outcomes* are those outcomes which provide the primary measure of the effectiveness (or lack of effectiveness) of the therapy. In most studies, more than one variable is used as an outcome measure.
- Criterion 5-7 *Blinding* means the person in question (subject, therapist or assessor) did not know which group the subject had been allocated to. In addition, subjects and therapists are only considered to be “blind” if it could be expected that they would have been unable to distinguish between the treatments applied to different groups. In trials in which key outcomes are self-reported (eg, visual analogue scale, pain diary), the assessor is considered to be blind if the subject was blind.
- Criterion 8 This criterion is only satisfied if the report explicitly states *both* the number of subjects initially allocated to groups *and* the number of subjects from whom key outcome measures were obtained. In trials in which outcomes are measured at several points in time, a key outcome must have been measured in more than 85% of subjects at one of those points in time.
- Criterion 9 An *intention to treat* analysis means that, where subjects did not receive treatment (or the control condition) as allocated, and where measures of outcomes were available, the analysis was performed as if subjects received the treatment (or control condition) they were allocated to. This criterion is satisfied, even if there is no mention of analysis by intention to treat, if the report explicitly states that all subjects received treatment or control conditions as allocated.
- Criterion 10 A *between-group* statistical comparison involves statistical comparison of one group with another. Depending on the design of the study, this may involve comparison of two or more treatments, or comparison of treatment with a control condition. The analysis may be a simple comparison of outcomes measured after the treatment was administered, or a comparison of the change in one group with the change in another (when a factorial analysis of variance has been used to analyse the data, the latter is often reported as a group · time interaction). The comparison may be in the form hypothesis testing (which provides a “p” value, describing the probability that the groups differed only by chance) or in the form of an estimate (for example, the mean or median difference, or a difference in proportions, or number needed to treat, or a relative risk or hazard ratio) and its confidence interval.
- Criterion 11 A *point measure* is a measure of the size of the treatment effect. The treatment effect may be described as a difference in group outcomes, or as the outcome in (each of) all groups. *Measures of variability* include standard deviations, standard errors, confidence intervals, interquartile ranges (or other quantile ranges), and ranges. Point measures and/or measures of variability may be provided graphically (for example, SDs may be given as error bars in a Figure) as long as it is clear what is being graphed (for example, as long as it is clear whether error bars represent SDs or SEs). Where outcomes are categorical, this criterion is considered to have been met if the number of subjects in each category is given for each group.

Bijlage 7: Voortgangsformulier

VOORTGANGSFÖRMULIER MASTERPROEF DEEL 1

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
21/10 2014	Kennismaking + overleg eerste aanzet thesist	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
08/01 2015	Zoekstrategie + screening artikels	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
01/04/ 2015	Geselecteerde artikels overlopen	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
22/04/ 2015	Planning van concreet uitwerken thesist + feedback inhouding - methode	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
26/05/ 2015	Finale feedback toepassen + uitleg onderzoeksprotocol en feedback inleveren	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
28/05/ 2015		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
		Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):

DEEI 2: ONDERZOEKSPROTOCOL

1. Inleiding

Voorgaande literatuurstudie heeft de relatie tussen longcarcinoma en de verminderde perifere spierkracht aangetoond. De spierkracht daalde in de loop van de behandeling bij longkanker patiënten maar indien men een aëroob of weerstandstraining programma volgde, kon deze positief beïnvloedt worden. We kwamen echter tot de conclusie dat er weinig studies bestaan die een oorzakelijke relatie of gevolgfactoren vinden tussen de gedaalde spierkracht en andere parameters. We willen met het 2^e deel van deze studie het verloop van de perifere spierkracht over de tijd onderzoeken. Er zal tevens onderzocht worden of er relaties zijn tussen de verminderde spierkracht en andere parameters zoals de fysieke activiteit en levenskwaliteit.

2. Doel onderzoek

2.1. Onderzoeksvragen

Hoe verloopt de spierkracht bij personen met longkanker en wat is zijn relatie met andere parameters zoals fysieke activiteit, levenskwaliteit en ziekenhuisopname?

2.2. Hypothese

- Wij voorspellen dat er een relatie is tussen de spierkracht en afgenomen fysieke activiteit.
- Wij voorspellen dat de spierkracht een invloed zal hebben op de levenskwaliteit van de patiënt.

3. Methode

3.1. Onderzoeksdesign

Observationele prospectieve longitudinale studie

3.2. Participanten

We willen in dit onderzoek 40 Longkanker patiënten includeren, die een curatieve behandeling ondergaan in het Ziekenhuis Oost Limburg (ZOL) te Genk.

3.2.1. Inclusiecriteria

De inclusie criteria van deze studie zijn longkankerpatiënten (SCLC en NSCLC) die een curatieve behandeling (chemo, bestraling of operatie) ondergaan.

3.2.2. Exclusiecriteria

De exclusie criteria van deze studie zijn de aanwezigheid van andere neoplasieën, progressieve neuromusculaire en neurologische ziektes, onstabiele hartziektes, pulmonaire hypertensie, interstitiële long ziektes, orthopedische condities die de functionele status significant belemmeren en mentale of psychiatrische stoornissen die het vermogen om akkoord te gaan met de studie procedures verhinderen. Verder zullen ook patiënten met een geschiedenis van een cerebrovasculair accident met blijvende functionele gevolgen en met onvoldoende kennis van de talen Nederlands, Frans of Engels geëxcludeerd worden. De aanwezigheid van stabiele cardiovasculaire ziektes, cardiovasculaire risico factoren en chronische obstructieve pulmonaire ziektes leiden niet tot exclusie.

3.2.3. Rekrutering

Onze potentiële patiënten zullen gerekruteerd en geselecteerd worden in het Ziekenhuis Oost Limburg (ZOL) te Genk.

3.3. Medische ethiek

De studie werd goedgekeurd door het comité medische ethiek. De code hiervan is B371201524534. De patiënten moeten voor aanvang van de studie een informed consent ondertekenen.

3.4. Interventie

Deze studie zal geen interventie geven aan de desbetreffende patiëntengroep. Het gaat hier om een observationele studie.

3.5. Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de spierkracht van de m. Quadriceps femoris. De secundaire uitkomstmaten zijn levenskwaliteit en fysieke activiteit.

3.5.1. Primaire uitkomstmaat

De spierkracht van de m. Quadriceps femoris zal gemeten worden door 2 meetinstrumenten. In het REVAL zal de gouden standaard gebruikt worden, namelijk de isokinetische dynamometer. In het ZOL zal dit echter gemeten worden door middel van de hand-held dynamometer. Dit is een goed alternatief voor de gouden standaard. De test-retest betrouwbaarheid van de hand-held dynamometer heeft een ICC waarde van 0.76 met een SEM waarde van 0.18 Nm. De interrater betrouwbaarheid heeft een ICC waarde tussen de 0.21 en 0.96 met een SEM waarde tussen 0.11-1.05 kg^{[2], [3], [4], [5], [6]}. De intratester heeft een ICC waarde tussen de 0.77 en 0.97 met een SEM waarde tussen 0.01-0.44 kg^{[2], [7]}. De hand-held dynamometer is een valide meetinstrument ($r > 0.86$)^{[7], [8]}.

3.5.2. Secundaire uitkomstmaat

Fysieke activiteit zal gemeten worden met een actigraph activiteiten monitor. Dit is een niet-invasieve methode om de rust en activiteit cyclus te meten.

De levenskwaliteit zal worden afgenomen door middel van de European Organization for the Research and Treatment of Cancer Questionnaire and lung cancer module (EORTC QLQ-C30-LC13) vragenlijst. Dit is een vragenlijst die de levenskwaliteit bij kankerpatienten multidimensionaal gaat meten door middel van 44 zelf gerapporteerde items.

3.6. Data-analyse

Data zal verwerkt worden met het statistisch programma JMP.

4. Time planning

Deze studie start op 9 juni 2015. De participanten zullen gemeten worden na de diagnose, bij ziekenhuisontslag en 3 weken en 12 weken na ontslag (= einde behandeling indien adjuvante chemotherapie). De rekrutering van de patiënten voor onze data-acquisitie zal lopen tot februari-maart 2016.

5. Referentielijst

- [1] Office for national statistics. Cancer registration in England. Cancer statistics 2006 Series MBI (36) Available from: URL: <http://www.statistics.gov.uk>
- [2] Lu YM1, Lin JH, Hsiao SF, Liu MF, Chen SM, Lue YJ (2011). The relative and absolute reliability of leg muscle strength testing by a handheld dynamometer. *J Strength Cond Res.* 2011 Apr;25(4):1065-71
- [3] Kelln BM1, McKeon PO, Gontkof LM, Hertel J (2008). Hand-held dynamometry: reliability of lower extremity muscle testing in healthy, physically active, young adults. *J Sport Rehabil.* 2008 May;17(2):160-70.
- [4] Wikholm JB, Bohannon RW (1991). Hand-held Dynamometer Measurements: Tester Strength Makes a Difference. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1991;13(4):191-8.
- [5] Agre JC, Magness JL, Hull SZ, Wright KC, Baxter TL, Patterson R, Stradel L (1987). Strength testing with a portable dynamometer: reliability for upper and lower extremities. *Arch Phys Med Rehabil.* 1987 Jul;68(7):454-8.
- [6] Gagnon D1, Nadeau S, Gravel D, Robert J, Bélanger D, Hilsenrath M (2005). Reliability and validity of static knee strength measurements obtained with a chair-fixed dynamometer in subjects with hip or knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Oct;86(10):1998-2008.
- [7] Hansen EM1, McCartney CN1, Sweeney RS1, Palimenio MR1, Grindstaff TL1 (2015). Hand-held Dynamometer Positioning Impacts Discomfort During Quadriceps Strength Testing: A Validity and Reliability Study. *Int J Sports Phys Ther.* 2015 Feb;10(1):62-8.
- [8] Stark T1, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R (2011). Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM R.* 2011 May;3(5):472-9.

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Wat is de invloed van longkanker op de perifere spierkracht?

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen**

Jaar: **2015**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

Janssens, Joachim

Bouts, Michaël

Datum: **1/06/2015**