

## Samenvatting

### *Inleiding*

Van alle kankerpatiënten behoren patiënten met hoofd-halskanker tot de grootste risicogroep voor ondervoeding. Eén van de belangrijkste symptomen van ondervoeding is gewichtsverlies. Ondervoeding wordt dan ook vaak geassocieerd als onbedoeld gewichtsverlies van  $\geq 5\%$  in een maand en/of  $\geq 10\%$  in zes maanden. Ondanks alle kennis die reeds aanwezig is op het gebied van ondervoeding bij hoofd-halskanker, zijn de precieze consequenties en risicofactoren voor gewichtsverlies tijdens (chemo) radiotherapie ((C)RT) niet duidelijk.

De doelstelling van dit proefschrift was het in kaart brengen van de oorzaken, de consequenties en de behandelmogelijkheden van een achteruitgang in voedingstoestand tijdens (C)RT bij patiënten met hoofd-halskanker, en het ontwikkelen van een praktisch hulpmiddel om patiënten met risico op ondervoeding vroegtijdig te herkennen, teneinde de voedingsbehandeling te kunnen optimaliseren.

### *Prevalentie en oorzaken van ondervoeding*

Ernstig gewichtsverlies trad op bij de helft van de patiënten met hoofd-halskanker tijdens (C)RT (hoofdstuk 2, 3, 6). Gewichtsverlies is het resultaat van een te lage energie-inname en/of een te hoog energieverbruik. Verschillende studies hebben aangetoond dat patiënten met hoofd-halskanker een lage energie-inname hebben tijdens de behandeling. In hoofdstuk 4 hebben wij de rol van een verhoogd energieverbruik (hypermetabolisme) onderzocht. Bij 71 patiënten met hoofd-halskanker is met behulp van indirecte calorimetrie het rustmetabolisme bepaald voor, tijdens en na RT. Veertig gezonde vrijwilligers zijn 1 op 1 gematched met 40 patiënten aan de hand van het geslacht, de leeftijd en vetvrije massa index, om het rustmetabolisme goed te kunnen vergelijken.

Het rustmetabolisme was niet significant verschillend tussen patiënten en gezonde vrijwilligers, noch in absolute waarden ( $1568 \pm 247$  vs.  $1619 \pm 244$  kcal/dag;  $p=0.29$ ), noch na correctie voor gewicht of vetvrije massa. Tevens was het rustmetabolisme onafhankelijk van tumorstadium, CRP en voorafgaande operatie van de tumor. Het rustmetabolisme daalde tijdens en na RT met 9% ten opzichte van het rustmetabolisme voor RT ( $p < 0.01$ ).

### *Consequenties van ondervoeding*

Bij de behandeling van patiënten met hoofd-halskanker zijn overleving en kwaliteit van leven de belangrijkste uitkomstmaten. In twee studies (hoofdstuk 2 en 3)

hebben we gekeken naar een associatie tussen gewichtsverlies tijdens (C)RT en deze twee uitkomstmaten. Hierbij werd uitgebreid gecorrigeerd voor belangrijke sociodemografische en tumor gerelateerde factoren.

Bij 533 hoofd-halskanker patiënten werd de associatie tussen gewichtsverlies en verandering in kwaliteit van leven geanalyseerd. Gewichtsverlies tijdens (C)RT was significant geassocieerd met achteruitgang in algemene kwaliteit van leven, fysiek en sociaal functioneren, en met de subdomeinen moeite met 'sociaal eten' en sociale contacten. Na aanvullende correctie voor ziektespecifieke symptomen en sondevoeding bleef meer dan 10% gewichtsverlies significant geassocieerd met verminderde algemene kwaliteit van leven en met moeite met sociaal eten en sociale contacten ( $P < 0.05$ ).

Voor de relatie met overleving werd gewichtsverandering tijdens (C)RT bepaald bij 1340 nieuw gediagnosticeerde patiënten met hoofd-halskanker. De patiënten werden met curatieve intentie behandeld. Vijf-jaars algehele en kankerspecifieke overlevingspercentages voor patiënten met ernstig gewichtsverlies tijdens (C)RT was respectievelijk 62% en 82%, vergeleken met 70% en 89% voor patiënten zonder ernstig gewichtsverlies ( $p = 0.01$ ;  $p = 0.001$ ). Na correctie, bleef ernstig gewichtsverlies tijdens (C)RT significant geassocieerd met een slechtere kankerspecifieke overleving (HR 1.7; 95% BI 1.2–2.4;  $p = 0.004$ ).

### *Behandeling van ondervoeding*

Om de behandel mogelijkheden van ondervoeding bij patiënten met hoofd-halskanker tijdens (C)RT te bestuderen, werd een systematische review uitgevoerd waarbij het effect van voedingsinterventie op voedingstoestand, kwaliteit van leven en overleving werd onderzocht. De studie werd uitgevoerd volgens de methoden van The Cochrane Collaboration.

Van 1,141 titels konden 12 artikelen geïnccludeerd worden in de systematische review. Vier studies onderzochten het effect van geïndividualiseerde dieetbehandeling door een diëtist, en lieten een significant voordeel zien op de voedingstoestand en de kwaliteit van leven vergeleken met geen dieetbehandeling of algemene voedingsadvies door een verpleegkundige ( $p < 0.05$ ).

### *Vroege identificatie van patiënten met risico op ondervoeding*

Van patiënten met een vroeg stadium van larynxkanker werd verondersteld dat ze een lage incidentie van ondervoeding hadden, maar ernstig gewichtsverlies tijdens RT werd gezien in een subgroep van deze patiënten. Om de larynxkanker patiënten met risico op

ondervoeding vroegtijdig te identificeren, werden de voorspellende factoren bepaald voor gewichtsverlies tijdens RT (hoofdstuk 5).

Van patiënten met T1 en T2 larynxkanker, die primaire RT kregen tussen 1999 en 2007 (n=238), werden baseline karakteristieken verzameld: geslacht, leeftijd, TNM stadium, tumorlocatie, RT doses en techniek, performance status, kwaliteit van leven, gewichtsverlies en voedingsgerelateerde symptomen. In de multivariate analyse bleken zowel RT op de hals (HR 4.16, 95% BI 2.62-6.60) als droge mond (HR 1.72, 95% BI 1.14-2.60) voorspellers voor gewichtsverlies tijdens RT. Desalniettemin resulteerde RT op de hals in betere voorspellende waarden dan de combinatie met droge mond.

Een gemixte groep patiënten met hoofd-halskanker heeft meer diagnostische en therapeutische variatie dan een specifieke groep zoals de patiënten met T1 en T2 larynxkanker. In een cohort onderzoek (n=910) werden daarom voorspellende factoren voor ernstig gewichtsverlies in kaart gebracht bij de totale patiëntengroep met hoofd-halskanker tijdens (C)RT (hoofdstuk 6). Voorspellers voor ernstig gewichtsverlies waren: RT op de hals, hogere RT dosis op de primaire tumor, 3 dimensionale RT in plaats van intensiteits gemoduleerde RT en leeftijd. Aan de hand van de voorspellende factoren is een beslisboom gemaakt.

### *Conclusie*

Ondervoeding tijdens (adjuvante) (C)RT is een groot probleem bij patiënten met hoofd-halskanker. De helft van de patiënten heeft ernstig gewichtsverlies tijdens (C)RT. Dit gewichtsverlies wordt vooral veroorzaakt door een lage voedingsinname en niet door hypermetabolisme. Gewichtsverlies tijdens (C)RT heeft een grote impact op de kwaliteit van leven, sociaal eten en sociale contacten en de 5-jaars kankerspecifieke overleving. De kans om te overlijden aan de kanker is door ernstig gewichtsverlies 70% hoger dan zonder gewichtsverlies. Geïndividualiseerde dieetbehandeling door de diëtist heeft een positief effect op de voedingstoestand en de kwaliteit van leven.

Om gewichtsverlies tijdens (C)RT te voorspellen en adequaat te behandelen is een praktische beslisboom ontwikkeld bestaande uit de risicofactoren RT op de hals, RT dosis op de primaire tumor, RT techniek en leeftijd. Bij patiënten met T1 en T2 larynxkanker is RT op de hals de beste voorspeller voor ondervoeding tijdens de behandeling. Ons beslismodel is te gebruiken om hoofd-halskanker patiënten te identificeren die vroege monitoring en geïntensieerde dieetbehandeling nodig hebben tijdens (C)RT. Een intensievere dieetbehandeling voor deze hoogrisico patiënten kan bijdragen aan het behoud van de voedingstoestand en de kwaliteit van leven.