



Bør beregning av cellegiftdose ved tarmkreft baseres på kroppssammensetning?

OVERSIKTSARTIKKEL

ANE SØRLIE KVÆRNER

Tarmscreeningseksjonen
Kreftregisteret

Hun har bidratt med idé, litteratursøk og utforming, revisjon og godkjenning av manus.
Ane Sørлие Kværner er klinisk ernæringsfysiolog og postdok.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HELENE HARNÆS

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med idé, litteratursøk og utforming, revisjon og godkjenning av manus.
Helene Harnæs har en bachelorgrad i ernæring og har tatt masteremner i klinisk helsevitenskap. Hun er medisinstudent.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DENA HELENE ALAVI

Avdeling for ernæringsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Dena Helene Alavi er klinisk ernæringsfysiolog og ph.d.-stipendiat.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LINNEA BÄREBRING

Avdelingen för invärtesmedicin och klinisk nutrition
Sahlgrenska akademien
Göteborgs universitet

Hun har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Linnea Bärebring er klinisk ernæringsfysiolog og postdok.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEGE BERG HENRIKSEN

Avdeling for ernæringsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

Hun har bidratt med utforming, revisjon og godkjenning av manus.
Hege Berg Henriksen er forsker.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARIANNE GRØNLIE GUREN

Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Hun har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Marianne Grønlie Guren er overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PETER MÆHRE LAURITZEN

Klinikk for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Han har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Peter Mæhre Lauritzen er overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HEIDI BEATE EGGESBØ

Klinikk for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Hun har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Heidi Beate Eggesbø er overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GRO WIEDSWANG

Avdeling for gastro- og barnekirurgi
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Hun har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Gro Wiedswang er overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SIGBJØRN SMELAND

Kreftklinikken
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Han har bidratt med revisjon og godkjenning av manus.
Sigbjørn Smeland er klinikkleder og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RUNE BLOMHOFF

E-post: rune.blomhoff@medisin.uio.no
Avdeling for ernæringsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo
og
Kreftklinikken
Oslo universitetssykehus
Han har bidratt med idé og utforming, revisjon og godkjenning av manus.
Rune Blomhoff er professor og forskningsleder.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ane Sørli Kværner og Helene Harnæs har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

BAKGRUNN

I dag doseres kjemoterapibehandling ved tykktarmskreft ut fra pasientens overflateareal. Flere studier har påvist sammenheng mellom lav fettfri masse og kjemoterapitoksisitet blant pasienter med metastatisk tykk- og endetarmskreft. Dette har i mindre grad vært studert ved lokalisert sykdom. Formålet med denne oversikten er å oppsummere studier som har undersøkt sammenhengen mellom kliniske tegn til sykdomsrelatert underernæring (lav kroppsmasseindeks, vekttap og lav muskelmasse) og toleranse for kjemoterapi hos pasienter med lokalisert tykktarmskreft.

Vi gjennomførte et systematisk søk i PubMed med ulike synonymer av termene «tykk- og endetarmskreft», «adjuvant kjemoterapi», «ernæringsstatus» og «toksisitet». Søket ble avsluttet i mai 2019. Av 553 artikler ble 39 ansett som relevante og gjennomlest i fulltekst. Ti av disse oppfylte inklusjonskriteriene for denne oversikten.

RESULTATER

Ni av ti studier indikerer at det er en sammenheng mellom kliniske tegn til sykdomsrelatert underernæring og dosebegrensende toksisitet. Sammenhengen ser ut til å være spesielt uttalt hos pasienter med lav fettfri masse.

FORTOLKNING

Resultatene støtter hypotesen om at det er en sammenheng mellom sykdomsrelatert underernæring og forekomst av toksisitet og kurmodifikasjon ved adjuvant kjemoterapi hos pasienter med lokalisert tykktarmskreft. Potensialet i å dosere kjemoterapeutika ut fra kroppssammensetning, i tillegg til overflateareal, bør undersøkes i kliniske studier.

Tykk- og endetarmskreft utgjør den nest hyppigste kreftformen blant norske menn og kvinner med 4 428 nye tilfeller i 2018 (1). Siden 1940-årene har det vært en dobling i incidens, men også i femårs relativ overlevelse, som nå er på omtrent 70 % (1). Bedret overlevelse tilskrives blant annet nye behandlingsmetoder med forbedret kirurgisk teknikk, spesielt for endetarmskreft, samt adjuvant terapi (2).

Adjuvant kjemoterapi gis etter kirurgisk behandling for å forebygge metastaser og lokalt residiv. De norske retningslinjene anbefaler tre til seks måneders behandling med ulike kombinasjoner av 5-fluorouracil (5-FU), folinat, kapecitabin og oksaliplatin til pasienter med stadium III- og høyrisiko-stadium II-tykktarmskreft. Studier viser at kombinasjonen 5-fluorouracil, folinat og oksaliplatin (såkalt FOLFOX-kur) eller kapecitabin og oksaliplatin (CAPOX-kur) påbegynt innen fire til seks uker etter operasjon øker både femårs sykdomsfri og total overlevelse med 2–4 % og 10–15 % for kreft i hhv. stadium II og III (3). Ved endetarmskreft brukes kjemoterapi individuelt basert på pasientens risikofaktorer (3).

Cytostatika har lav terapeutisk indeks, og flere pasienter med tykk- og endetarmskreft opplever bivirkninger ved adjuvant kjemoterapi som fører til dosereduksjon, behandlingforsinkelse eller avbrutt behandling. De ulike medikamentene har forskjellig bivirkningsprofil som videre avhenger av doserings- og administrasjonsregime samt individuelle forskjeller i toleranse (4). CTCAE-kriteriene (*Common terminology criteria for adverse events*) kategoriserer ulike bivirkninger etter alvorlighetsgrad fra 1 til 5: mild (grad 1), moderat (grad 2), alvorlig (grad 3), livstruende (grad 4) og død (grad 5). Grad 3 og 4 fører oftest til dosereduksjon eller utsetting eller avbrytelse av kur (5).

De vanligste dosebegrensende bivirkningene ved 5-fluorouracil er gastrointestinale bivirkninger og beinmargsdepresjon (4). 5-fluorouracil og kapecitabin øker også risikoen for hånd- og fotsyndrom, en tilstand med smerter og hudforandringer i håndflater og fotsåler. Kombinasjon med oksaliplatin gir ofte mer uttalt beinmargsdepresjon, i tillegg til dosebegrenset nevrotoksisitet (4).

I dag doseres adjuvant kjemoterapi ut fra pasientens overflateareal (se tabell 1) (6). Doseringsmetoden er basert på en formel utledet av Du Bois og Du Bois på bakgrunn av en studie med ni inkluderte pasienter i 1916 (7). Flere nyere formler er utledet fra denne, og den mest brukte i dag er Mostellers formel fra 1987 (8). Til tross for at doseringsmetoden har vært i bruk i mange år, har den begrensninger, da den verken tar hensyn til individuelle forskjeller i kroppssammensetning eller farmakokinetikk (9). Det er vist at pasienter med samme overflateareal, kroppsvekt og kroppsmasseindeks (BMI, *body mass index*) kan ha store forskjeller i kroppssammensetning (se tabell 2 for termforklaringer) (9).

Medikamentene som inngår i kjemoterapiregimet, er hovedsakelig vannløselige og distribueres og metaboliseres først og fremst i fettfrie vev (10). Mengden fettfri masse hos den enkelte kan derfor ha betydning for behandlingseffekt og kjemoterapitoksisitet.

Tabell 1

Formler for estimering av kroppens overflateareal for dosering av kjemoterapeutika. BSA = *body surface area*, dvs. kroppens estimerte overflateareal.

Navn	Formel
Du Bois og Du Bois (7)	$BSA (m^2) = \text{vekt (kg)}^{0,425} \cdot \text{høyde (cm)}^{0,725} \cdot 0,007184$
Mosteller (8)	$BSA (m^2) = \text{vekt (kg)}^{0,5} \cdot \text{høyde}^{0,5} \cdot 0,016667$

Tabell 2

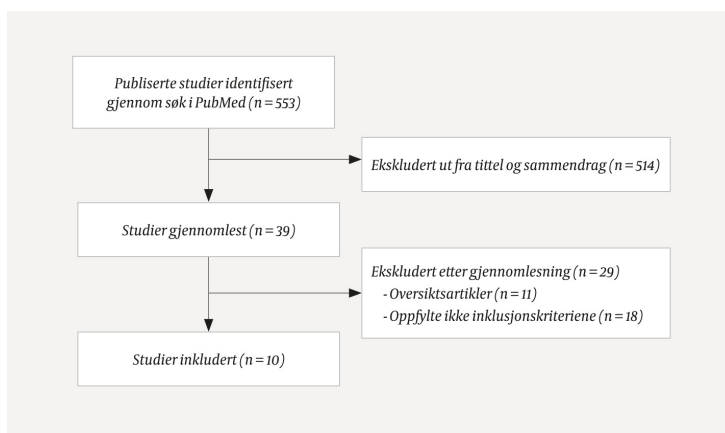
Termforklaringer.

Term	Forklaring
Kroppsmasseindeks (BMI)	Vekt (kg) / høyde (m) ²
Fettmasse	Alt kroppens fettvev
Fettfri masse	Utgjøres av kroppens skjelettmuskulatur samt metabolsk vev som lever, nyrer, intra- og ekstracellulærvæske og beinvev
Skjelettmuskelmasseindeks	Skjelettmuskelmasseareal (cm ²) / høyde (m) ²
Psoasindeks	Psoasmuskelareal (mm ²) / høyde (m) ²

Flere studier har funnet en sammenheng mellom kroppssammensetning og kjemoterapitoksisitet hos pasienter med metastatisk tykk- og endetarmskreft (9). Resultatene fra disse studiene kan imidlertid ikke direkte overføres til pasienter med lokalisert sykdom. I denne artikkelen ønsker vi å oppsummere studier som har undersøkt sammenhengen mellom sykdomsrelatert underernæring og toleranse av adjuvant kjemoterapi hos pasienter med tykktarmskreft i stadium II-III. Vi har også inkludert studier som analyserer tykk- og endetarmskreft samlet, da funnene i stor grad også vil være gyldige for en ren tykktarmskreftpopulasjon.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i PubMed med MeSH-termer som omfattet de norske betegnelsene *tykk- og endetarmskreft*, *adjuvant kjemoterapi*, *ernæringsstatus* og *toksisitet*. For hver av disse ble det lagt til synonymer og utfyllende søketermer (appendiks 1). Søket ble avsluttet 28.5.2019 og utført uten avgrensninger. Av 553 treff ble 514 artikler ekskludert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Flertallet av disse omfattet ikke relevant pasientpopulasjon eller benyttet ikke relevante utfallsvariabler. 39 artikler ble gjennomlest i fulltekst, og av disse ble 10 inkludert i oversikten (figur 1). Litteratursøk og utvelgelse av forskningsartikler ble utført av førsteforfatterne Kværner og Harnæs i samråd med sisteforfatter Blomhoff. Inklusjonskriteriene ble satt opp etter PI/ECOTSS-rammeverket for konkretisering av forskningsspørsmål (tabell 3). Studier som hadde undersøkt minimum ett symptom på sykdomsrelatert underernæring, ble inkludert.



Figur 1 Flytskjema for litteratursøk og grunnlag for utvelgelse av relevante studier.

Tabell 3

Inklusjonskriterier i henhold til PI/ECOTSS-rammeverket.

Variabel	Kriterium
<i>Population</i>	Pasienter med tykk- og endetarmskreft i stadium II–III som mottok adjuvant kjemoterapi
<i>Intervention/Exposure</i>	Minimum ett symptom på sykdomsrelatert underernæring i henhold til GLIM-kriteriene ¹ (<i>Global leadership initiative on malnutrition</i>)
<i>Comparator</i>	Ingen kliniske tegn på sykdomsrelatert underernæring
<i>Outcome</i>	Opplevelse av dosebegrensende toksisitet, dosereduksjon, utsatt dose eller avbrutt kur
<i>Timing</i>	Ingen begrensninger
<i>Setting</i>	Relevant adjuvant kjemoterapi (5-fluorouracil, folinat, oksaliplatin, kapecitabin)
<i>Study design</i>	Intervensjonsstudier og observasjonelle humane studier skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk

¹Lav BMI (< 20 kg/m², < 22 kg/m² over 70 år), vekttap (> 10 % uavhengig av tid eller > 5 % siste seks måneder) eller lav muskelmasse (grenseverdier avhengig av målemetode).

Studier hvor deler av pasientpopulasjonen oppfylte samtlige inklusjonskriterier ble inkludert. Resultatene fra disse studiene ble isolert til pasientene som tilfredsstilte inklusjonskriteriene, så langt det lot seg gjøre. Oversiktsartikler ble ikke inkludert, men referanselistene fra disse ble gjennomgått uten ytterligere funn.

Resultater

Resultatene fra litteraturgjennomgangen er presentert etter symptom på sykdomsrelatert underernæring. For en komplett oversikt og beskrivelse av de inkluderte studiene, inklusive pasientpopulasjon, kjemoterapiregimer, målemetoder, eksponeringsvariabler og utfall henvises leseren til appendiks 2.

SAMMENHENG MELLOM LAV MUSKELMASSE OG TOKSISITET

Seks studier fant en direkte eller indirekte sammenheng mellom lav skjelettmuskelmasse og/eller fettfri masse og toksisitet (10–15). Cespedes Feliciano og medarbeidere fant at lav muskelmasse i L3-området var assosiert med avbrutt kur (oddsratio (OR) 2,34; 95 % konfidensintervall (KI) 1,04–5,24), utsatt kur (OR 2,24; 95 % KI 1,37–3,66) og dosereduksjon (OR 2,28; 95 % KI 1,19–4,36) blant pasienter som fikk en kombinasjon av 5-fluorouracil, folinat og oksaliplatin (10). Nøytropeni og trombocytopeni forekom signifikant hyppigere hos pasienter med lav skjelettmuskelmasse sammenliknet med pasienter med middels og høy skjelettmuskelmasse. Denne sammenhengen ble ikke funnet for nevropati. Jung og

medarbeidere fant at pasientene i laveste psoasindekskvartil hadde signifikant større grad av nøytropeni av grad 3-4 og dosebegrensende toksisitet sammenliknet med pasientene i øverste kvartil. Et standardavviks reduksjon i psoasindeks var forbundet med økt sannsynlighet for både nøytropeni av grad 3-4 (OR 1,36; 95 % KI 0,93-1,98) og samlet dosebegrensende toksisitet (OR 1,67; 95 % KI 1,13-2,46) (11). Prado og medarbeidere undersøkte forekomsten av toksisitet ved behandling med 5-fluorouracil og observerte at dosebegrensende toksisitet, utsatt kur eller dosereduksjon var forbundet med høyere verdi av 5-fluorouracil per kg fettfri masse (18 mg/kg vs. 16 mg/kg) (14). Dette var derimot ikke assosiert med økte verdier av 5-fluorouracil per overflateareal eller 5-fluorouracil per kg kroppsvekt. Forfatterne identifiserte en terskelverdi på 20 mg 5-fluorouracil per kg fettfri masse som et kritisk nivå for hvor risikoen for å utvikle toksisitet økte betraktelig (OR 16,75). Høy dose 5-fluorouracil per kg fettfri masse var hyppigere blant kvinner enn menn i denne studien. Høyere insidens av dosebegrensende toksisitet blant kvinner enn menn ble også observert av Ilich og medarbeidere (68 % vs. 52 %) (13). Forfatterne hevder at dette kan skyldes at kvinner generelt har lavere andel fettfri masse enn menn.

Williams og medarbeidere observerte at pasienter med sarkopeni (lav fettfri masse) hadde større grad av dosebegrensende toksisitet enn pasienter uten sarkopeni, dog ikke signifikant forskjellig (50 % vs. 30 %) (15). Pasienter med bivirkninger tenderte mot høyere kumulativ dose 5-fluorouracil per kg fettfri masse enn pasienter uten bivirkninger (105 mg/kg vs. 93 mg/kg). I samsvar med dette observerte Ali og medarbeidere en terskelverdi på 3,55 mg oksaliplatin per kg fettfri masse som kritisk grense for å utvikle dosebegrensende toksisitet (12). Dosebegrensende toksisitet ble påvist hos 38 % og 14 % av pasientene med henholdsvis høy og lav kjemoterapidose per kg fettfri masse.

SAMMENHENG MELLOM LAV BMI OG TOKSISITET

To av studiene antyder sammenheng mellom lav BMI og dosebegrensende kjemoterapitoksicitet (16, 17). Suga og medarbeidere fant høyere insidens av oksaliplatinindusert vaskulær smerte blant pasienter med BMI < 22 kg/m² sammenliknet med pasienter med normal eller høy BMI (72 % vs. 58 %; OR 0,48; 95 % KI 0,26-0,91) (17), mens Park og medarbeidere fant at pasienter med dosereduksjon (opptil 60 %) hadde signifikant lavere BMI sammenliknet med pasienter uten dosereduksjon (23,1 kg/m² vs. 24,0 kg/m²) (16). Shahriari-Ahmadi og medarbeidere fant imidlertid en sammenheng mellom høyere BMI (≥ 25 kg/m²) og økt forekomst av toksisitet i form av nevropati (42 % og 87 % for de med hhv. lav og normal eller høy BMI) (18).

SAMMENHENG MELLOM VEKTTAP OG TOKSISITET

Aprile og medarbeidere undersøkte ernæringsstatus i form av vekttap og fant at vekttap var knyttet til flere typer bivirkninger (CTCAE-grad ≥ 1) (19). Vekttap var særlig sterkt forbundet med fatigue og anoreksi, men også med feber og dehydrering og i mindre grad frysninger, nevropati og angst. Vekttap var ikke forbundet med bivirkninger som nøytropeni og smerter.

Diskusjon

Resultatene fra denne litteraturgjennomgangen tyder på at tykk- og endetarmskreftpasienter med lav muskelmasse er mer utsatt for toksisitet som følge av behandlingen enn pasienter med normal muskelmasse. Flere årsaksmekanismer har blitt foreslått (9, 20).

Tap av skjelettmuskelmasse hos kreftpasienter, også pasienter med lokalisert sykdom, kan medføre hormonelle og metabolske forandringer samt økt inflammasjon og oksidativt stress. Økt systemisk inflammasjon kan gi vedvarende muskeltap og dermed lavere fettfri masse. Redusert fettfri masse fører til et mindre distribusjonsvolum, og for medikamenter som fordeles og metaboliseres i fettfrie vev, kan det føre til høyere biotilgjengelighet av

legemiddelet. Ali og medarbeidere og Prado og medarbeidere fant begge terskelverdier for mengde kjemoterapi gitt per kg fettfri masse hvor risikoen for dosebegrensende toksisitet økte betraktelig (12, 14). Lignende er også beskrevet for andre kreftformer (9).

Endring i ernæringsstatus kan også påvirke farmakokinetiske faktorer, noe som kan medføre endringer i absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon av legemidler (21). Dette kan igjen påvirke medikamentkonsentrasjonen i blodet og dermed sårbarheten for toksiske bivirkninger.

Også faktorer som kjønn, alder, alvorlighetsgrad av sykdommen, kosthold, fysisk aktivitetsnivå, etterlevelse av behandlingen og ulike genetiske polymorfismer kan tenkes å være med på å forklare sammenhengen og er mulige konfunderende variabler som bør tas hensyn til.

I fem av de seks studiene som undersøkte sammenhengen mellom lav muskelmasse og kjemoterapitoksisitet, ble CT-undersøkelser benyttet som måleverktøy (10–12, 14, 15). Fire av disse segmenterte all muskulatur i L3-nivå (10, 12, 14, 15), mens én kun segmenterte psoasmuskulatur i nivå L4 (11). Det er rimelig å anta at å inkludere flere muskelgrupper i L3-nivå, og ikke bare psoasmuskulatur i L4-nivå, gir et bedre bilde av pasientens totale skjelettmuskelmasse og fettfri masse.

For øvrige studier ble vekt- og høydemål brukt for å estimere BMI (16–18) eller vekttap (19). Til tross for at dette er veletablerte mål i kartlegging av ernæringsstatus i klinisk praksis, sier de ingenting om mengde eller distribusjon av fettmasse kontra fettfri masse, og endringer i kroppssammensetning kan således kamufleres.

STYRKER OG SVAKHETER

Kun fire av de inkluderte studiene har tatt høyde for potensielle konfunderende variabler (10, 11, 16, 17). Dette gjør at man i de fleste studiene ikke kan utelukke andre mulige årsaker til den observerte sammenhengen. I den påfølgende diskusjonen vil vi trekke frem to eksempler på mulige konfunderende faktorer: kjønn og alvorlighetsgrad av sykdommen.

Kun to studier tok høyde for kjønn, og i begge fant man at kvinner opplevde signifikant større grad av toksisitet enn menn (13, 14). Funnene støttes av en metaanalyse av tykk- og endetarmskreftpasienter (stadium I–IV) som mottok bolusbasert 5-fluorouracil i kombinasjon med folinat (22). Metaanalysen peker på en mulig farmakokinetisk forklaring i at kvinner generelt har lavere aktivitet av enzymet som metaboliserer 5-fluorouracil enn menn, men at dokumentasjonen er sprikende. Forfatterne spør også om det kan være andre farmakokinetiske eller farmakogenetiske kjønnsforskjeller av betydning.

Alvorlighetsgrad av sykdommen bør også tas hensyn til, da dette kan påvirke risikoen for underernæring og toksisitet. Fire av studiene justerte for kreftstadium og/eller funksjonsstatus (10, 11, 13, 17). Samtlige fant at sammenhengen mellom underernæring og toksisitet vedvarte. Studiene som kun inkluderte tykk- og endetarmskreftpasienter med kreft i stadium II eller III isolert, fant også denne sammenhengen (10, 11, 14, 16).

Alle studiene inkludert i oversikten er historiske kohortstudier (23). Ved denne typen studiedesign kan man generelt ikke si noe om kausalitet. Symptomer på underernæring var stort sett målt før toksisitet oppsto, noe som øker sannsynligheten for at underernæring øker risikoen for toksiske bivirkninger. Studiene benyttet primært journaldata for å definere eksponerings- og utfallsvariabler, noe som gir høy studiedeltakelse og dermed lav risiko for seleksjonsbias (23). En svakhet ved bruk av journalopplysninger er imidlertid at vi vet lite om hvor systematiske registreringene er. I studiene som har sett på underernæring i form av BMI og vekttap, er det også noe uklarhet med hensyn til tidspunktet for registrering av vekt og høyde, størrelsen på vekttapet og om det er tatt hensyn til eventuelle vektendringer som har skjedd under kjemoterapibehandlingen (16–19).

Antall deltakere varierer betydelig mellom de ulike studiene. Flere av studiene inkluderer et lavt antall pasienter, noe som reduserer den statistiske styrken. Fem av studiene inkluderer også pasienter med metastatisk sykdom (12, 13, 15, 17, 19). I disse studiene er hele

populasjonen analysert samlet, og vi kan derfor ikke si noe om effektene for pasientene med stadium II-III-kreft isolert. Studiene til Cespedes Feliciano og medarbeidere (10) og Jung og medarbeidere (11) inkluderte imidlertid et stort antall tykk- og endetarmskreftpasienter med kreftstadium II-III (henholdsvis 533 og 229 pasienter). Disse konkluderer begge med at det er en signifikant sammenheng mellom lav muskelmasse og dosereduserende toksisitet ved behandling med kombinasjon av 5-fluorouracil, folinat og oksaliplatin.

I lys av begrensingene med observasjonelle studier er det verdt å merke seg en pågående fase 2-studie blant pasienter med lokalisert tykktarmskreft i Frankrike, hvor effekten av oksaliplatinbasert kjemoterapi normalisert etter pasientenes fettfrie masse sammenlignes med standard doseringsregime (24). Forhåpentligvis vil resultatene fra denne studien gi oss bedre svar på hvorvidt doseberegning basert på kroppssammensetning har en rolle i fremtidens kjemoterapibehandling hos denne pasientgruppen.

KAN RESULTATENE OVERFØRES TIL NORSKE FORHOLD?

I Norge har man tradisjonelt gitt kombinasjonskur bestående av 5-fluorouracil, folinat og oksaliplatin som bolusregime til pasienter med tykktarmskreft i stadium II-III. I de senere årene har man imidlertid i større grad gått over til et infusjonsregime, som omtalt i denne oversikten (3). Resultatene fra denne oversiktsartikkelen viser at det er en sammenheng mellom kliniske tegn til sykdomsrelatert underernæring og økt kjemoterapitoksisitet hos pasienter med tykk- og endetarmskreft. Særlig ser resultatene fra studiene som har undersøkt lav fettfri masse, ut til å være overbevisende. Det er derfor grunn til å undersøke om kjennskap til pasientenes fettfrie masse kan bidra til mer treffsikker kjemoterapidose ved lokalisert tykktarmskreft. Hvorvidt informasjon om kroppssammensetning bør inkorporeres i nåværende doseringsalgoritme eller fungere som behandlingsstøtte i siste instans, bør undersøkes i kliniske studier. For å sikre at alternative doseringsregimer ikke går på bekostning av behandlingseffekt, er det viktig at studiene også inkluderer overlevelse. Problemstillingen er trolig også aktuell ved adjuvant behandling for andre kreftformer.

Konklusjon

I dag doseres adjuvant kjemoterapi til pasienter med tykktarmskreft ut fra pasientens overflateareal, en doseringsmetode som ikke tar hensyn til den enkeltes kroppssammensetning eller farmakokinetikk. Resultatene fra denne oversiktsartikkelen tyder på at det er en sammenheng mellom tegn til sykdomsrelatert underernæring, spesielt lav fettfri masse, og forekomst av toksisitet og dermed kurmodifikasjon av behandlingen. CT-undersøkelser av buken gjøres rutinemessig hos denne pasientgruppen og kan brukes til å estimere mengden fettfri masse. Ny teknologi som muliggjør raskere bildegjennomgang enn tidligere, bidrar til å gjøre informasjonen mer tilgjengelig for helsepersonell. Fremtidige kliniske studier bør undersøke potensialet i å dosere kjemoterapi ut fra kroppssammensetning, i tillegg til overflateareal, som ledd i å optimalisere behandlingen.

HOVEDFUNN

Resultatene fra denne oversikten tyder på at det er en sammenheng mellom symptomer på sykdomsrelatert underernæring og dosebegrensende toksisitet hos pasienter med tykk- og endetarmskreft.

Sammenhengen ser ut til å være spesielt uttalt ved lav fettfri masse.

LITTERATUR:

1. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2019.
2. Benitez Majano S, Di Girolamo C, Rachet B et al. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 74–87. [PubMed][CrossRef]
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. IS-nummer IS-2849. Oslo: Helsedirektoratet, 2019.
4. Norsk Legemiddelhåndbok. Fluorouracil; Oksaliplatin. <https://www.legemiddelhandboka.no> Lest 31.01.2020.
5. National Cancer Institute - Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Common Terminology Criteria for Adverse Events. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm Lest 31.01.2020.
6. Dahl O, Lehne G, Christoffersen T. Medikamentell kreftbehandling – Cytostatikaboken. 8. utgave. Oslo: Avdeling for farmakologi, Universitetet i Oslo, 2016.
7. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 1989; 5: 303–11. [PubMed]
8. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098. [PubMed][CrossRef]
9. Hopkins JJ, Sawyer MB. A review of body composition and pharmacokinetics in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 947–56. [PubMed][CrossRef]
10. Cespedes Feliciano EM, Lee VS, Prado CM et al. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: The C-SCANS study. *Cancer* 2017; 123: 4868–77. [PubMed][CrossRef]
11. Jung HW, Kim JW, Kim JY et al. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 2015; 23: 687–94. [PubMed][CrossRef]
12. Ali R, Baracos VE, Sawyer MB et al. Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med* 2016; 5: 607–16. [PubMed][CrossRef]
13. Ilich AI, Danilak M, Kim CA et al. Effects of gender on capecitabine toxicity in colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 454–60. [PubMed][CrossRef]
14. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3264–8. [PubMed][CrossRef]
15. Williams GR, Deal AM, Shachar SS et al. The Impact of Skeletal Muscle on the Pharmacokinetics and Toxicity of 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81: 413–7. [PubMed][CrossRef]
16. Park D, Baek SJ, Kwak JM et al. Analysis of reduced-dose administration of oxaliplatin as adjuvant FOLFOX chemotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 196–202. [PubMed][CrossRef]
17. Suga Y, Ikeda N, Maeda M et al. Risk factors for oxaliplatin-induced vascular pain in patients with colorectal cancer and comparison of the efficacy of preventive methods. *J Pharm Health Care Sci* 2018; 4: 18. [PubMed][CrossRef]
18. Shahriari-Ahmadi A, Fahimi A, Payandeh M et al. Prevalence of Oxaliplatin-induced Chronic Neuropathy and Influencing Factors in Patients with Colorectal Cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 7603–6. [PubMed][CrossRef]
19. Aprile G, Ramoni M, Keefe D et al. Application of distance matrices to define associations between acute toxicities in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer* 2008; 112: 284–92. [PubMed][CrossRef]
20. Vega MC, Laviano A, Pimentel GD. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. *Einstein (Sao Paulo)* 2016; 14: 580–4. [PubMed][CrossRef]
21. Raknes G, Schjøtt JD. Dosering av legemidler ved overvekt og undervekt. *Tidsskr Nor Legeforen*

2008; 128: 1843-4. [PubMed]

22. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1491-8. [PubMed][CrossRef]

23. Nylenna M. Prospektiv og retrospektiv *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 936.

24. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03255434](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03255434).

Publisert: 19. mai 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0769

Mottatt 25.11.2019, første revisjon innsendt 2.3.2020, godkjent 15.4.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no