

Appendiks til Ane Sørli Kværner, Helene Harnæs, Dena Helene Alavi, Linnea Bärebring, Hege Berg Henriksen, Marianne Grønlie Guren, Peter Mæhre Lauritzen, Heidi Beate Eggesbø, Gro Wiedswang, Sigbjørn Smeland, Rune Blomhoff. Bør beregning av cellegiftdose ved tarmkreft baseres på kroppssammensetning? Tidsskr Nor Legeforen 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0769.

Dette appendikset er et tillegg til artikkelen og er ikke bearbeidet redaksjonelt.

Appendix 2: Oversikt over studier som har undersøkt sammenhengen mellom kliniske tegn til sykdomsrelatert underernæring og kjemoterapitoksisitet hos pasienter med lokalisert tykk- og endetarmskreft.

Forfatter, årstall (tidsskrift)	Studie-design (land)	Pasient-populasjon, stadium (antall)	Kjemoterapi-regime	Målemetode	Parametere	Eksponeeringsvariabel	Endepunkter	Justert for kovariate variable	Hovedfunn
Céspedes Feliciano et al., 2017 (Cancer)	Historisk kohorte (USA)	Tykk-tarmskreft, stadium II-III (n=533)	FOLFOX	CT, Slice-O-Matic, v.5.0 (L3, et snitt)	Skjelettmuskel masse (cm <sup>2</sup> ) L3 <sup>1</sup>	Skjelettmuskelmasse (cm <sup>2</sup> ) L3, kjønns-spesifikke tertiler	Tidlig avbrutt kur (<6 kurer), utsatt kur (>3 dager avvik fra tidsplan ≥3 ganger) og/eller dosereduksjon (relativ doseintensitet <0,70). Dosebegrensende toksisitet fra 1. til siste kur (NCI-CTC v.3), spesifikt nøytropeni, trombocytopeni og nevropati	Alder, kjønn, kreftstadium, KMI <sup>2</sup>	Lav kontra høy skjelettmuskelmasse (cm <sup>2</sup> ) i L3-området forbundet med tidlig avbrutt kur (OR: 2,34 (95% KI: 1,04-5,24, p for trend=0,03), utsatt kur (OR: 2,24 (95% KI: 1,37-3,66, p for trend=0,002) og dosereduksjon (OR: 2,28 (95% KI: 1,19-4,36, p for trend=0,01). Nøytropeni og trombocytopeni, men ikke nevropati signifikant hyppigere forekommende hos de med lav kontra middels- og høy skjelettmuskelmasse.
Jung et al., 2015 (Support Care Cancer)	Historisk kohorte (Sør-Korea)	Tykk-tarmskreft, stadium III (n=229)	FOLFOX	CT (Brilliance iCT) (L4)	Skjelettmuskel masse (cm <sup>2</sup> ) L4, PI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	PI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ), kontinuerlig variabel og kjønnsjusterte kvartiler	Grad 3-4 dosebegrensende toksisitet (NCI-CTC v.3), spesifikt nevropati, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, kvalme, oppkast, diare, mukositt og leverfunksjonsabnormaliteter	Alder, kjønn, hemoglobin, GFR, ECOG-status og Charlson-skår	Signifikant forskjell i insidens av grad 3-4 nøytropeni og total dosebegrensende toksisitet mellom de ulike PI-gruppene (hhv. p=0,009 og p=0,001). 1 SD reduksjon i PI forbundet med økt odds for både grad 3-4 nøytropeni (justert OR: 1,36, 95% KI: 0,93-1,98) og total dosebegrensende toksisitet (justert OR: 1,67, 95% KI: 1,13-2,46).
Prado et al., 2007 (Clin Cancer Res)	Historisk kohorte (Canada)	Tykk-tarmskreft, stadium II-III (n=62)	5-FU monoterapi	CT, Slice-O-Matic, v.4.3 (L3, fire snitt)	Skjelettmuskel masse (cm <sup>2</sup> ) L3, FFM helkropp (kg) <sup>3</sup>	5-FU/FFM helkropp (mg/kg), kontinuerlig og kategorisk variabel	Grad 3-4 dosebegrensende toksisitet (NCI-CTC v.2) etter 1. syklus (mukositt, diare, nøytropeni, annen grad 3-4 toksisitet), utsatt kur, dosereduksjon, og kombinasjonen av alle tre	Ikke-justert	Tilstedeværelse av dosebegrensende toksisitet (grad 3-4-toksisitet, utsatt kur eller dosereduksjon) forbundet med høyere nivåer av 5-FU/kg FFM (18 vs. 16 mg/kg, p=0,036), ikke 5-FU/BSA eller 5-FU/kg kroppsvekt. En grenseverdi på 20 mg/kg FFM identifisert som terskelverdi for å utvikle toksisitet (OR= 16,75, p=0,013). Kvinnene hadde en spesielt lav mengde FFM relativt til deres BSA-verdi.

Ilich et al., 2016 (J Oncol Pharm Practice)	Historisk kohorte (Canada)	Tykk- og endetarmskreft, stadium 0-III (n=299) <sup>4</sup>	Kapecitabin	Demografi	Kjønn (indirekte mål på mengde FFM)	Kjønn, kategorisk variabel	Dosebegrensende toksisitet definert som utsatt dose ( $\geq 3$ dager utsettelse), dosereduksjon ( $>10\%$ reduksjon i $\text{mg}/\text{m}^2$ ) eller avbrutt kur ved 2. eller 3. syklus	Alder, kreatininutskillelse, ECOG-skår, krefittype, stadium, empirisk dosereduksjon ved første syklus	Signifikant forskjell i insidens av dosebegrensende toksisitet mellom kvinner og menn (68 vs. 52%, $p=0,007$ , justert OR: 2,04; 95% KI: 1,23-3,36).
Williams et al., 2018 (Cancer Chemother Pharmacol)	Historisk kohorte (USA)	Tykk- og endetarmskreft, stadium II-IV (n=25) <sup>5</sup>	FOLFOX	CT, Slice-O-Matic, v.4.3 (L3)	Skjelettmuskel masse ( $\text{cm}^2$ ) L3, SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) L3, FFM helkropp ( $\text{kg}$ ) <sup>6</sup>	Sarkopeni som kategorisk variabel (kjønns- og KMI-spesifikke grenseverdier for SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ), 5-FU/FFM helkropp ( $\text{mg}/\text{kg}$ ) som kontinuerlig variabel)	5-FU farmakokinetikk 2-44 t etter 1. 5-FU infusjon (AUC, $\text{mg} \times \text{t}/\text{L}$ ) og dosebegrensende toksisitet (NCI-CTC v.3) i løpet av 1-4. kur	Ikke-justert	Ingen signifikant forskjell i 5-FU farmakokinetikk mellom de med og uten sarkopeni (17 vs. 19 AUC, $p=0,43$ ). En ikke-signifikant forskjell i tilstedeværelse av dosebegrensende toksisitet blant de med og uten sarkopeni (50 vs. 39%, $p=0,7$ ). Trend i retning av at de som opplevde dosebegrensende toksisitet hadde høyere 5-FU/kg FFM enn de som ikke opplevde dette (105 vs. 93 $\text{mg}/\text{kg}$ , $p=0,058$ ), funnene var spesielt uttalte for hematologisk toksisitet (110 vs. 94 $\text{mg}/\text{kg}$ , $p=0,002$ ). Ingen forskjell i 5-FU/kg FFM mellom de ulike AUC-gruppene.
Ali et al., 2016 (Cancer Medicine)	Historisk kohorte (Canada)	Tykk- og endetarmskreft, stadium I-IV (n=80) <sup>7</sup>	FOLFOX	CT, Slice-O-Matic, v.4.3 (L3, to snitt)	Skjelettmuskel masse ( $\text{cm}^2$ ) L3, SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) L3, FFM helkropp ( $\text{kg}$ ) <sup>6</sup>	Oksaliplatin/FFM helkropp ( $\text{mg}/\text{kg}$ ), kontinuerlig og kategorisk variabel	Dosereduksjon eller utsatt kur i løpet av 1-4. kur, dosebegrensende toksisitet (NCI-CTC v.2 eller v.3, spesifikt mukositt, diare, nevropati, nøyttropeni, anemi, kvalme/oppkast, anoreksi, annen toksisitet)	Ikke-justert	Grenseverdien for å utvikle dosebegrensende toksisitet identifisert som 3,55 $\text{mg}$ oksaliplatin/kg FFM. Ved denne grenseverdien utviklet hhv. 38 og 14% av de med høy og lav oksaliplatin dose/kg FFM dosebegrensende toksisitet ( $p=0,024$ ). Signifikant forskjell i forekomst av tidlig perifer nevropati blant de med lav (0%) og høy oksaliplatin dose/kg FFM (15%) ( $p=0,046$ ).
Suga et al., 2018 (J Pharm Health Care Sci)	Historisk kohorte <sup>8</sup> (Japan)	Tykk- og endetarmskreft, stadium I-IV (n=190) <sup>9</sup>	Oksaliplatin	Antropometri	KMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	KMI, kategorisk variabel ( $\leq 22$ og $>22$ $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Vaskulær smerte	Stadium, tidligere bruk av kjemoterapi, oksaliplatin dose	Høyere odds for vaskulær smerte for de med lav kontra normal/høy KMI (72 vs. 58%, justert OR: 0,48, 95% KI: 0,26-0,91, $p=0,025$ ).
Park et al., 2018 (Ann Surg Res)	Historisk kohorte <sup>8</sup> (Sør-Korea)	Tykk- og endetarmskreft, stadium II-III (n=611)	FOLFOX	Antropometri	KMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	KMI, kontinuerlig variabel	Dosereduksjon ( $<60\%$ kontra $\geq 60\%$ av planlagt dose)	Ikke-justert	Dosereduksjon forbundet med signifikant lavere KMI sammenlignet med ingen/mindre uttalt dosereduksjon (23 vs. 24 $\text{kg}/\text{m}^2$ , $p=0,005$ ).
Shahriari-Ahmadi et al., 2015	Historisk kohorte <sup>8</sup> (Iran)	Tykk- og endetarmskreft,	FOLFOX, XELOX	Antropometri	KMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	KMI, kategorisk variabel ( $<20$ , 20-25 og $\geq 25$ $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Kronisk perifer nevropati (NCI-CTC v.3)	Ikke-justert	Signifikant forskjell i andel med lav, normal og høy KMI blant de med og uten nevropati ( $p=0,003$ ).

(Asian Pac J Cancer Prev)		uspesifisert stadium (n=130)							Tilstedeværelse av nevropati ser ut til å være forbundet med normal til høy KMI (42 kontra 87% for de med lav og normal til høy KMI).
Aprile et al., 2008 (Cancer)	Historisk kohorte <sup>8</sup> (USA)	Tykk- og endetarmskreft, stadium II-IV (n=300) <sup>10</sup>	FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU monoterapi	Antropometri	Vektendring (kg)	Vekttap og vektoppgang, kategoriske variable (grenseverdier ikke beskrevet)	Toksisitet $\geq$ grad 1 (NCI-CTC v.2 eller 3) på hvilket som helst tidspunkt i løpet av kuren	Ikke-justert (nettverksanalyse)	Vekttap høyt korrelert med fatigue og anoreksi, moderat korrelert med feber og dehydrering og svakt korrelert med frysninger, nevropati og angst. Vektoppgang kun observert hos ett individ.

Forkortelser: 5-FU; 5-fluorouracil, AUC; Areat under kurven, BSA; Body surface area (kroppsoverflateareal), CT; computertomografi, DXA; dual-energy X-ray, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, FFM; Fettfri masse, FOLFIRI; (5-fluorouracil, irinotecan, kalsiumfolinat), FOLFOX; (5-fluorouracil, oksaliplatin, kalsiumfolinat), GFR; Glomerulær filtrasjonsrate, KI; Konfidensintervall, KMI; Kroppsmasseindeks, MR; magnetisk resonanstomografi, NCI-CTC; National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, OR; Odds ratio, PI; Psoasindeks, RR; Relativ risiko, SD; Standardavvik, SMI; Skjelettmuskelmasseindeks, XELOX; (kapecitabin, oksaliplatin).

<sup>1</sup>Forfatterne viser til tett samsvar ( $R^2 = 0,85$ ) mellom muskelmasseareal ved L3 og helkroppsvolum av muskelmasse: Skjelettmuskelmasse helkropp (volum)=(Muskelmasseareal 5 cm over L4-5 målt med MRx0,166)+2,142 (Shen et al, 2004).

<sup>2</sup>Analyser utført med og uten justering for KMI. Presenterte effektmål representerer ikke-KMI-justerte effektmål.

<sup>3</sup>FFM helkropp beregnet ut i fra følgende formel utviklet av Mourtzakis, et al. (innsendt manuskript) med DXA som referansemetode: FFM helkropp (kg)=(Skjelettmuskelmasse L3 (cm<sup>2</sup>)-3,2459)/3,0583.

<sup>4</sup>Representerer det totale antallet i kohorten, 49 hadde stadium II-III-cancer.

<sup>5</sup>Representerer det totale antallet i kohorten, 13 hadde stadium II-III cancer.

<sup>6</sup>FFM helkropp beregnet ut i fra følgende formel utviklet av Mourtzakis, et al., 2008 med DXA som referansemetode: FFM helkropp (kg)=(Skjelettmuskelmasse L3 (cm<sup>2</sup>)x0,3)+6,06(R<sup>2</sup>=0.88).

<sup>7</sup>Representerer det totale antallet i den Canadiske kohorten (kun 21 adjuvante pasienter)

<sup>8</sup>Fremkommer ikke hvorvidt eksponeringsvariabel er målt før utfallsvariabel. <sup>9</sup>Representerer det totale antallet i kohorten, 173 hadde stadium II-III-cancer.

<sup>10</sup>Representerer det totale antallet i kohorten, 103 hadde stadium II-III cancer.