



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

SAHLGRENKA AKADEMIN

Nutritionstatus, livskvalitet och kroppssammansättning hos patienter med avancerad huvud-halscancer

- **Långtidsuppföljning av canceröverlevare 6–10 år efter diagnos**

Camilla Hansson

Självständigt arbete:	30 hp
Kurs:	MED730, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Avancerad nivå
Termin/år:	Vt2018
Handledare:	Ewa Silander och Frode Slinde
Examinator:	Heléne Bertéus Forslund
Examinationsdatum:	2018-06-13

Sammanfattning

Titel:	Nutritionstatus, livskvalitet och kroppssammansättning hos patienter med avancerad huvud-halscancer - Långtidsuppföljning av canceröverlevare 6–10 år efter diagnos
Kurs:	MED730, Självständigt arbete i klinisk nutrition, 30 hp
Nivå:	Avancerad nivå
Termin/år:	Vt2018
Handledare:	Ewa Silander och Frode Slinde
Examinator:	Heléne Bertéus Forslund
Nyckelord:	Huvud-halscancer, canceröverlevare, långtidsuppföljning, nutritionstatus, malnutrition, livskvalitet, kroppssammansättning

Bakgrund: Nutritionproblem är vanligt förekommande hos patienter med huvud-halscancer. Försämring av patienternas nutritionstatus kan ske redan innan diagnos för att sedan förvärras under och efter behandling, vilket medför en ökad risk för malnutrition och sänkt livskvalitet. I nuläget finns det endast ett fåtal prospektiva studier med långtidsuppföljning som studerat huvud-hals cancerpatienters nutritionproblem.

Syfte: Syftet var att studera skillnader i nutritionstatus, livskvalitet och kroppssammansättning vid tidpunkten för diagnos mellan huvud-hals canceröverlevare och de patienter som avled innan långtidsuppföljningen, samt att kartlägga dessa parametrar för canceröverlevarna vid långtidsuppföljningen och studera eventuella förändringar över tid från diagnos och 2-års uppföljningen fram till långtidsuppföljningen.

Metod: Studien var en prospektiv långtidsstudie som baserades på patientmaterial från en tidigare studie med 134 deltagare, som genomfördes mellan 2002 och 2008, samt dess uppföljningsstudie 2012. Parametrar för nutritionstatus, livskvalitet och kroppssammansättning studerades vid diagnos, 2 år och 6–10 år efter diagnos. Alla mätningar och insamling av data utfördes av två erfarna dietister. Statistiska analyser utfördes för att studera skillnader vid tidpunkten för diagnos mellan överlevare och avlidna samt för att studera de undersökta parametrarnas förändring över tid för gruppen med canceröverlevare.

Resultat: De patienter som avled innan långtidsuppföljningen hade redan vid diagnos signifikant lägre energi- och proteinintag, sämre sväljförmåga och funktionsstatus samt lägre livskvalitet jämfört med de patienter som överlevt. Skillnad i fettfri massa index och fettmassa index var endast signifikant för männen och var lägre i gruppen med avlidna. Vid långtidsuppföljningen hade patienterna ett flertal bestående eller försämrade nutritionproblem specifika för denna patientgrupp. Svälj- och gapförmågan hade försämrats signifikant över tid och patienterna hade signifikant mer problem med muntorrhet, seg saliv och smak vid långtidsuppföljningen jämfört med vid diagnos, och dessa problem var kvarstående i samma grad som vid 2-års uppföljningen.

Konklusion: Strukturerad screening för att identifiera riskpatienter samt tidig nutritionbehandling är betydelsefullt då patienter med huvud-halscancer redan vid diagnos kan ha en försämrad nutritionstatus och lägre livskvalitet. En individuell och långvarig nutritionbehandling och uppföljning är av stor vikt då flertalet av de patienter som överlevt sin avancerade huvud-halscancer, främst de som fått kombinationsbehandling, hade bestående eller förvärrade nutritionproblem 6–10 år efter diagnos.

Abstract

Title: Nutritional status, quality of life and body composition in patients with advanced head and neck cancer
- Long-time follow up of cancer survivors 6-10 years after diagnosis

Course: MED730, Research thesis in Clinical Nutrition, 30 ECTS

Level: Second Cycle

Semester/year: St2018

Supervisor: Ewa Silander och Frode Slinde

Examiner: Heléne Bertéus Forslund

Keywords: Head and neck cancer, cancer survivors, long-time follow up, nutritional status, malnutrition, quality of life, body composition

Background: Nutritional problems are common in patients with head and neck cancer. Deterioration of the nutritional status can occur at diagnosis and thereafter get worse during and after treatment. This entails an increased risk for malnutrition and reduced quality of life. Only a few prospective studies with long-time follow up have studied nutritional problems affecting patients with head and neck cancer.

Objective: The aim of this study was to examine differences in nutritional status, quality of life and body composition at the time of diagnosis between the survivors of head and neck cancer and the patients who deceased before the long-time follow up. The purpose was also to describe the survivors' nutritional status, quality of life and body composition at the long-time follow up and to study changes of the studied factors over time, from diagnosis and the 2-year control until the long-time follow up.

Methods: This study was a prospective long-time follow up study that was based on patient material from an earlier study with 134 participants, conducted between 2002 and 2008, and a follow up study 2012. The thesis examined three main factors; nutritional status, quality of life and body composition, which were studied at diagnosis, 2-year follow up and long-time follow up. All measures and collection of data was performed by two experienced dietitians. Statistical analyses were done to study differences at the time of diagnosis between the survivors and the deceased, and to study changes over time of the examined factors in the group of survivors.

Results: The patients who deceased before the long-time follow up had already at diagnosis a significantly lower energy and protein intake, worse swallowing ability, lower functional status and quality of life compared to the survivors. The differences in fat-free mass index and fat mass index was only significant for the men, and was lower in the group with deceased patients. At the long-time follow up the patients had many consistent or worsening nutritional problems specific for this patient group. The ability to swallow and open the mouth had significantly deteriorated over time and the patients had more problems with dry mouth, sticky saliva and taste at the long-time follow up compared to the time of diagnosis, and these problems had been consistent since the 2-year follow up.

Conclusion: A structured screening to identify risk patients and early nutritional intervention is important since many patients with head and neck cancer already at diagnosis can have an impaired nutritional status. An individual and long-term nutritional treatment is of great importance since most of the patients that survived their advanced head and neck cancer, especially those who got a combined medical treatment, had consistent or deteriorated nutritional problems 6-10 years after diagnosis.

Förkortningar

BIA= Bioelectrical Impedance Analysis

BMI= Body Mass Index

DXA= Dual-energy X-ray Absorptiometry

EORT QLQ C-30= European Organisation for Research and Treatment of cancer Quality of Life Questionnaire, Core-30

EORTC QLQ-H&N35= European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head & Neck module

ESPEN= European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FFMI= Fettfri kroppsmassa Index

FMI= Fettmassa Index

HPV= Humant Papilloma Virus

KPS= Karnofsky Performance Status

PEG= Perkutan Endoskopisk Gastrostomi

SWESPEN= Swedish Society for Clinical Nutrition and Metabolism

TBW= Total Body Water

UICC= Union Internationale Contre le Cancer

WHO= World Health Organisation

Ordförklaringar

Atrofi= Förtvining

Degradering= Nedbrytning

Devitaliserad vävnad= Icke levande vävnad

Dysfagi= Sväljsvårigheter

Enteral Nutrition= Energi- och näringstillförsel via mag-tarmkanalen

Fjärrmetastas= Spridning av cancer till annat organ utanför huvud-halsregionen

Granulation= Nybildad vävnad vid sårhäkning

Induktionsbehandling= Cytostatika och strålbehandling ges separat

Interstitiell strålbehandling= Strålningskällan placeras i eller nära tumören

Kakexi= Progressiv förlust av muskulatur och annan kroppsvävnad som beror på en kombination av malnutrition och katabolism orsakade av underliggande sjukdom

Katabolism= Metabola processer som medför nedbrytning av kroppsvävnad

Konkomitant behandling= Cytostatika och strålbehandling ges tillsammans under behandlingen

Kurativ= Botande

Malign tumör= Elakartad tumör

Malnutrition= Tillstånd där brist på eller obalans av energi, protein eller andra näringsämnen har orsakat mätbara och/eller ogynnsamma förändringar i kroppens sammansättning, funktion eller av en persons sjukdomsförlopp

Mukositis= Inflammation och sårbildning av slemhinnor

Näringsdryck= I uppsatsen menas näringsdryck som är industriframställd

Osteoradionekros= Tidigare bestrålat ben med död vävnad som exponerats genom hud eller slemhinna

Parenteral nutrition= Energi- och näringstillförsel via blodbanan

Peritonit= Bukhinneinflammation

Profylax= Förebyggande åtgärd

Recidiv= Återinsjuknande

Sarkopeni= Minskad muskelmassa med förlust av muskelfunktion

Stomi= Öppning

Trismus= Nedsatt gapförmåga <35 mm

Innehållsförteckning

Introduktion.....	8
Bakgrund	8
Incidens	8
Prognos	8
Symtom	8
Tumörklassifikation	9
Tumörbehandling.....	9
Biverkningar av behandling	9
Nutrition	10
Nutritionsbehandling.....	10
Malnutrition	10
Kakexi	11
Kroppssammansättning	12
Livskvalitet	12
Problemformulering	13
Syfte	13
Material & Metod	13
Studiens design.....	13
Inklusions- och exklusionskriterier	14
Patientmaterial	14
Nutritionsparametrar	15
Antropometriska mätningar	15
Malnutrition	15
Kostdagbok	15
Dysfagiskala.....	16
Funktionsstatus (bilaga 1).....	16
Livskvalitet	16
EORTC QLQ-C30 (Bilaga 2)	16
EORTC QLQ-H&N35 (Bilaga 3).....	16
Utvalda frågor från EORTC QLQ-C30 och QLQ-H&N35	17
Beräkning livskvalitetsfrågeformulär.....	17
Kroppssammansättning	18
Statistiska analyser.....	18
Bearbetning av variabler.....	18
Etiska aspekter.....	19

Resultat.....	19
Beskrivning och jämförelse vid diagnos av överlevare och avlidna.....	19
Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning	21
Livskvalitet vid diagnos - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35	22
Deskriptiv statistik och förändring över tid för canceröverlevarna	22
Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning	22
Förändring över tid -Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning.....	24
Livskvalitet i gruppen med överlevare - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35	25
Förändring livskvalitet över tid - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35.....	26
Kroppssammansättning (DXA) vid långtidsuppföljningen	27
Diskussion.....	28
Metoddiskussion.....	28
Resultatdiskussion	30
Nutritions- och funktionsstatus	30
Livskvalitet	31
Kroppssammansättning	32
Kliniska implikationer.....	33
Slutsats.....	34
Min egen insats i projektet.....	34
Tack.....	34
Referenser.....	35
Bilaga I.....	42
Bilaga II.....	43
Bilaga III.....	45

Introduktion

Huvud-halscancer är ett samlingsbegrepp för cancer som omfattar tumörer i munhåla, svalg, struphuvud, spottkörtlar, läpp, näsa och bihålor samt lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör (tumor colli) (1). I Sverige insjuknar över 60 000 personer i cancer varje år (2). Huvud-halscancer utgör cirka 2,3 % av samtliga cancerfall i Sverige per år och under 2016 registrerades 1514 nya fall till det svenska kvalitetsregistret för huvud-halscancer (3). I Sverige är därför huvud-halscancer en relativt ovanlig cancerform, men globalt sett är den en mer betydande sjukdomsgrupp. I västvärlden är generellt huvud-halscancer den 5-6:e vanligaste cancerformen (1).

De vanligaste riskfaktorerna för att utveckla huvud-halscancer är rökning och överkonsumtion av alkohol, framförallt i kombination, samt humant papillomvirus (HPV) (1, 4-6). HPV är ett virus som kan orsaka infektion hos människor och det finns ett flertal olika stammar. De olika stammarna klassificeras som låg-risk eller hög-risk beroende på risken att orsaka cancer. *HPV-16*, som definieras som hög-risk, är vanligast vid huvud-halscancer (1, 6). I Sverige är cirka 60 % av tumörerna i ett avancerat stadium vid diagnostisering, det vill säga i stadium III och IV. Medianåldern vid insjuknande är i Sverige 65 år för män och 68 år för kvinnor och två tredjedelar av de som drabbas är män, vilket dock varierar mellan de olika tumörlokaliseringarna (1). Nutritionsproblem är vanligt förekommande hos patienter med huvud-halscancer och försämring av patientens nutritionsstatus är vanligt redan innan diagnos för att sedan förvärras under och efter behandling. Detta medför stor risk för malnutrition och det är även vanligt med sänkt livskvalitet både under och en längre tid efter avslutad behandling (7-9).

Uppsatsen bygger på tidigare studie av Silander et al. (10) där inklusion skedde mellan 2002–2006, samt dess uppföljningsstudie 2012 av Axelsson et al. (11) Patienterna randomiserades till två grupper. Interventionsgruppen fick profylaktisk PEG (lagd innan behandling) och kontrollgruppen fick nutritionsbehandling enligt klinisk praxis. Syftet var att se om profylaktisk PEG kunde minska risken för malnutrition och förbättra livskvaliteten samt studera eventuella skillnader i sväljförmåga. Resultaten från studierna visade en signifikant bättre livskvalitet vid sex månader och en tendens till minskad malnutrition för interventionsgruppen. Vid långtidsuppföljningen hittades inte några skillnader i nutritionsstatus, sväljförmåga eller livskvalitet mellan grupperna.

Bakgrund

Incidens

Incidensen i huvud-halscancer har under de senaste 10 åren ökat med cirka 25 %. De vanligaste tumörlokaliseringarna är munhåle- och orofarynxcancer med cirka 400 respektive 350 fall per år (3). Orofarynxcancer, främst tonsill- och tungbascancer, är också den diagnosgrupp som ökar mest i Sverige och står för mer än hälften av den totala ökningen av all huvud-halscancer. Ökningen är relaterad till att befolkningen blir äldre samt genom ökning av HPV-inducerade tumörer (1, 3).

Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden för all huvud-halscancer var 67 % under tidsperioden 2008 till 2016 (3). Överlevnaden skiljer sig dock åt beroende på tumörlokalisering och tumörstadium. Högst 5-årsöverlevnad har läpp- och spottkörtelcancer med 92 respektive 74 %, medan hypofarynxcancer har lägst 5-årsöverlevnad med 26 %. Recidiv drabbar cirka en tredjedel av patienterna inom tre år från diagnos (1). Patienter med HPV-positiv tonsill- och tungbascancer har en avsevärt bättre prognos jämfört med HPV-negativa tumörer oavsett stadium (12).

Symtom

Initialt ger huvud-halscancer ofta vaga symtom som till viss del kan likna förkylningssymtom som halsont, heshet och bihålebesvär, men kan även visa sig som svåråterläkta sår i munhåla samt smärta vid tuggning. Symtom kan även vara en knuta på halsen utan andra symtom, eller smärta från själva

tumörlokalen. Vid tillväxt av tumören påverkas närliggande vävnad och vitala funktioner vilket kan leda till att svälj-, tugg-, tal-, och andningssvårigheter uppstår (1).

Tumörklassifikation

Tumörerna klassificeras enligt Union Internationale Contre le Cancer (UICC) och delas in efter stadium. TNM-systemet för klassifikation beskriver den anatomiska utsträckningen av tumören utifrån tre komponenter; T = primärtumörens storlek mätt med en skala från 0 till 4, där en fyra motsvarar största storleken, ofta med överväxt till andra vävnader. N = förekomst av regional spridning av metastas till lymfkörtlar som mäts på en skala från 0 till 3, där 0 står för ej förekomst, 1 motsvarar en mindre metastas på ena sidan av halsen, 2 innebär en större metastas än kategori 1 på ena sidan, förekomst av flera metastaser på ena sidan eller förekomst av metastaser på båda sidorna av halsen, samt innebär kategori 3 att metastasen är större än de lägre kategorierna. M = förekomst av fjärrmetastas där 0 står för ej förekommande och 1 för förekomst. Beroende på klassificeringen med TNM kan tumörsjukdomens stadium bestämmas. Fyra stadium finns, I-IV, där III-IV beskriver att canceren är i ett avancerat skede (13).

Tumörbehandling

Val av behandling styrs av flera faktorer såsom tumörlokalisering, tumörstadium och patientens funktionsstatus. Behandlingarna kan även skilja sig åt i Sverige beroende på region. Kirurgi och strålbehandling är de kurativt syftande behandlingar som erbjuds vid huvud-halscancer, antingen var för sig eller i kombination. Vid strålbehandling kan även cytostatika- eller antikroppsbehandling ges som tillägg. Strålbehandling kan ges externt eller interstitiellt med brakyterapi som innebär att strålningskällan placeras direkt i tumören eller precis intill. Brakyterapi används oftast i kombination med extern strålbehandling, men kan också ges som enda kurativa behandling vid mindre tumörer. Vid onkologisk behandling av avancerad huvud-halscancer är det i Västra Götalandsregionen vanligast med extern strålbehandling och konkomitant cytostatika som tillägg. (1). Vid tidpunkten för studien av Silander et al. (10) var brakyterapi en behandling som användes mer frekvent och kombinationsbehandling av strålterapi och cytostatika gavs oftast som induktionsbehandling. Vanligen behandlas tumörer i stadium I-II med kirurgi eller strålbehandling och avancerade tumörer, stadium III-IV, med en kombinationsbehandling av kirurgi och strålbehandling där cytostatika- eller antikroppsbehandling kan ingå som tillägg. Efter avslutad behandling följs patienterna upp med läkarkontroller under fem år. De första två åren kontrolleras patienterna var tredje månad, därefter glesas besöken ut för att slutligen ske årligen fram till fem år. Efter fem år utan recidiv eller nyinsjuknande friskförklaras patienterna och inga fler läkarkontroller görs via öron-, näsa-, halskliniken (1).

Biverkningar av behandling

Behandlingarna vid huvud-halscancer ger olika omfattande biverkningar beroende på tumörutbredning och lokalisering. Patienter som får kombinationsbehandling drabbas oftare av fler och långdragna biverkningar (14). Vid behandling med kirurgi utgörs biverkningarna av smärtande operationssår, eventuell funktionsnedsättning till exempel tugg- och sväljsvårigheter, samt utseendeförändring beroende på ingreppets karaktär (15). Vid strålbehandling påverkas vävnaden och slemhinnorna negativt allt eftersom behandlingen pågår och medför svullnad och smärta vilket leder till sväljsvårigheter, aptitlöshet, seg saliv, muntorrhet samt smak- och luktförändringar. Biverkningarna kan kvarstå i olika grad och tid efter avslutad strålbehandling, i vissa fall även försämrats (8, 16, 17). En studie av Kraaijenga et al. (18) visade att patienter med avancerad huvud-halscancer, som erhållit kombinationsbehandling i form av strålning och cytostatika, elva år efter avslutad behandling fortfarande besvärades av dysfagi (54 %). Cytostatikabehandling ger oftast akuta biverkningar i form av illamående, mukosit samt smak- och luktförändringar. Biverkningarna vid både cytostatika- och strålbehandling hämmar aptiten och påverkar energi- och näringsintaget negativt (19-21).

Det finns även biverkningar som kan uppkomma i samband med eller upp till över tio år efter avslutad cancerbehandling såsom trismus (nedsatt gapförmåga <35 mm) och osteoradionekros (22-24). Osteoradionekros definieras som devitaliserat, tidigare bestrålat ben som exponerats genom hud eller

slemhinna under cirka 3–6 månader utan tecken till tumöråterfall. Symtomen är smärta, infektion, trismus, spontan fraktur och svårigheter att äta. Orsaker till osteoradionekros innefattar bland annat rökning, stråldos samt mun- och tandstatus (1, 22).

Nutrition

Alla individer, friska, sjuka, unga eller gamla har rätt att få en adekvat näringstillförsel som är anpassad utifrån dennes (sjukdoms-) tillstånd. Nutritionsvårdsprocessen bör därför vara en del av patientens medicinska behandling och innefattar utredning, diagnostik av rådande nutritionsproblem, genomförande av nutritionsbehandling samt uppföljning och utvärdering (25). Energibehovet vid cancersjukdom uppskattas till 25–30 kalorier per kilo kroppsvikt och dygn, och justeras efter patientens behov genom kontinuerlig viktuppföljning samt utifrån sjukdomstillstånd och målsättning. Proteinbehovet vid cancersjukdom rekommenderas att ligga över 1 gram men om möjligt bör 1,5 gram per kilo kroppsvikt och dygn vara målsättningen. Fördelar med ett proteinintag på 2 gram per kilo kroppsvikt och dygn diskuteras också i litteraturen (25, 26). Ett inadekvat energi- och näringsintag är vanligt förekommande hos cancerpatienter och är associerat med viktförlust. Syftet med nutritionsbehandlingen är att förbättra patienternas energi- och näringsintag, minimera vikttnedgång, bibehålla muskelmassa och fysisk funktion, minska risken för avbruten behandling samt förbättra livskvaliteten (26).

Nutritionsbehandling

Det är av stor vikt att vid ett tidigt skede starta nutritionsbehandling utifrån patientens möjligheter och behov för att undvika vikttnedgång, förlust av muskelmassa, malnutrition och avbruten behandling samt optimera läkning/återhämtning. Patienter med huvud-halscancer drabbas ofta av långvariga nutritionsproblem varför nutritionsstöd även är viktigt under och en längre tid efter avslutad behandling (26-28). Nutritionsbehandlingen kan omfatta kostråd, konsistensanpassning, kosttillsätt och vid behov enteral och/eller parenteral nutrition (26). När patienterna inte längre kan tillgodose sitt energi- och näringsbehov per oralt finns behov av i första hand enteral nutrition då mag-tarmkanalen oftast fungerar väl för denna patientgrupp. Val av tillförsel av enteral nutrition diskuteras i litteraturen utan att ha nått en absolut konsensus. Studier har visat goda resultat både med näringstillförsel via nasogastrisk sond och perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) (29, 30). Nasogastrisk sond kan för patienterna upplevas som obekvämt och irriterande samt påverka livskvaliteten negativt då tillförseln av sondnäring tar lång tid samt att sonden är konstant synlig. PEG är associerat med risk för komplikationer i tidigt skede, såsom infektion, vävnadsgranulering runt stomat samt en låg risk för peritonit (31). För långvarigt behov av enteral nutrition kan PEG vara att föredra för flertalet patienter och studier har visat att livskvaliteten påverkas positivt (10). Vid toleransproblem eller kontraindikationer för enteral nutrition är det viktigt att parenteral nutrition sätts in i ett tidigt skede (26).

En del studier har rapporterat att långvarig dysfagi kan vara associerat med användandet av PEG (32, 33). Hypotesen har varit att näringstillförsel via PEG orsakar en atrofi av musklerna som används vid sväljning på grund av ett icke-existerande per oralt intag under längre tid (34). Dock har de flesta av dessa studier varit retrospektiva eller innehållit få deltagare varför det inte med säkerhet går att uttala sig om orsakssamband. Hypotesen har även motbevisats i studien av Axelsson et al. (11) där skillnader i sväljförmågan studerades i en långtidsuppföljning av huvud-hals cancerpatienter åtta år efter inklusion till den randomiserade prospektiva studien av Silander et al. (10). Det fanns inga skillnader i sväljförmåga mellan de patienter som erhållit PEG under studien jämfört med de som fått nutritionsbehandling enligt klinisk praxis. Konklusionen som författarna drog var att PEG med säkerhet kan användas till patienter med huvud-halscancer utan risk för långvarig dysfagi (11).

Malnutrition

Malnutrition eller undernäring definieras vanligen som ”ett nutritionstillstånd när en brist, överskott eller obalans på energi, protein och andra näringsämnen orsakar mätbara och ogynnsamma effekter på kroppens struktur (form, storlek och sammansättning), funktion och sjukdomsförlopp” (35). Malnutrition är den term som hädanefter kommer användas i uppsatsen för att beskriva detta tillstånd.

Inom hälso- och sjukvården är malnutrition ett vanligt förekommande problem framförallt vid kronisk sjukdom, men även vid huvud-halscancer (9, 26). Malnutrition hos patienter med huvud-halscancer rapporteras frekvent och förekomsten har varierat mellan 20 till 55 % i tidigare studier (36). Forskning har visat att patienter med avancerad cancer som erhållit kombinationsbehandling har en ökad risk för malnutrition och hos huvud-hals cancerpatienter är malnutrition associerat med infektion, avbruten behandling och sämre överlevnad (28, 37, 38). Studier har visat att ett högt BMI är en stark prediktor för malnutrition (när malnutrition definieras som ≥ 10 % viktneidgång) hos patienter med huvud-halscancer, vilket är ett kliniskt viktigt resultat då dessa patienter ofta inte ses som riskpatienter (39).

Swedish Society for Clinical Nutrition and Metabolism (SWESPEN) har föreslagit kriterier för diagnostisering av malnutrition som lyder; ”För att ett tillstånd ska betecknas som undernäring ska patienten ha en viktförlust på mer än 10 % av sin habituella vikt, samt ha något av följande symtom”:

- Body mass index (BMI) < 19 kg/m² om < 70 år, < 21 kg/m² om > 70 år
- Fettfrimassaindex (FFMI) < 15 kg/m² (kvinnor), < 17 kg/m² (män)
- Fettmassaindex (FMI) < 4 kg/m² (kvinnor), < 2 kg/m² (män)
- Gånghastighet < 1 m/s
- Nedsatt handgreppsstyrka (mätt med validerat instrument och relaterat till relevant ung referenspopulation) (25)

Nya diagnostikkriterier för malnutrition från European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) presenterades 2015 och dessa skiljer sig från definitionen av SWESPEN. Två olika alternativ för hur malnutrition bör definieras anges av ESPEN. Det första alternativet för diagnos innefattar ett BMI under 18,5 kg/m² och det andra alternativet viktneidgång, antingen med 10 % oavsett tid eller med 5 % under tre månader, i kombination med lågt BMI (< 20 eller < 22 kg/m² hos personer under respektive över 70 år) eller lågt FFMI (< 15 och < 17 kg/m² för kvinnor respektive män) (40).

Sjukdomsrelaterad malnutrition utvecklas genom två parallella processer. Förloppet påverkas av om sjukdomen medför en inflammatorisk reaktion eller inte. Utan inflammationspåslag leder ett för lågt energi- och näringsintag till att ämnesomsättningen anpassas till ett svälttillstånd vilket medför en sänkning av energiomsättningen i vila. Proteinomsättningen förändras också och både syntes och nedbrytning minskar. Detta leder till mindre förluster i muskler och inre organ och fettförråden kan istället utnyttjas som energikälla. När sjukdomstillståndet även innefattar inflammation leder en negativ energibalans till förändrad metabolism. Kroppen blir katabol vilket är ett tillstånd där kroppens mekanismer inte längre anpassar sig till bristen på energi och näring i samma utsträckning. Vid inflammation ökar energiomsättningen i vila och protein bryts ner i skelettmuskulaturen. Aminosyrorna från det nedbrutna muskelproteinet används som bränsle och proteinnedbrytningen är inte längre nutritionellt reglerad, det vill säga den normala omställningen med minskad nedbrytning efter att patienten ätit förändras och degradationen fortsätter även om adekvata mängder energi (kalorier) tillförs (35).

Kakexi

Definitionen för malnutrition inkluderar inte den inflammatoriskt drivna katabolismen varför avgränsande begrepp såsom kakexi behövs för att beskriva den sjukdomsutlösta inflammationens betydelse för malnutrition (35). Cankerkakexi är ett multifaktoriellt syndrom som karakteriseras av en pågående förlust av muskelmassa, med eller utan förlust av fettmassa. De metoder som används för att bestämma förändringar i kroppens sammansättning har därmed en central betydelse för diagnostik och uppföljning (35, 39). Förlusten av muskelmassa går ofta inte heller att hejda med enbart nutritionsbehandling och leder till försämrad funktion hos patienten (41). Tillståndet är kliniskt relevant då det ökar risken för både sjuklighet och dödlighet (42).

Cankerkakexi kan delas in i tre olika stadier enligt en definition av Fearon et al. (41); *prekakexi*, *kakexi* och *refractory kakexi*. Stadiet *prekakexi* innefattar tidiga kliniska och metabola symtom såsom aptitlöshet och minskad glukostolerans samt ofrivillig viktförlust (≤ 5 %). Patienter med mer än 5 %

viktförlust under senaste 6 månaderna, ett BMI ≤ 20 kg/m² med pågående viktnedgång med mer än 2 % eller sarkopeni med pågående viktnedgång med mer än 2 % kan diagnostiseras som kakexi. Det tredje och sista stadiet är associerat med att sjukdomen ej svarar på behandling, aktiv katabolism, låg funktionsstatus och mindre än tre månaders överlevnad. Denna cancer-specifika definition är jämförbar med tidigare definition av kakexi enligt Evans et al. (43) som beskrivit kakexi som ett sjukdomstillstånd med uttalad viktörlust eller lågt BMI tillsammans med några av följande kriterier; anorexi, muskelförlust, trötthet, muskelsvaghet eller laboratoriemässiga tecken på pågående inflammation. Den nya definitionen av kakexi enligt Fearon et al. (41) fokuserar på det komplexa samspelet mellan underliggande sjukdom, minskat födointag och förändrad metabolism och framhäver förlust av skelettmuskelmassa som huvudorsak till patientens försämrade funktion.

Kroppssammansättning

Kroppssammansättning kan beskrivas med hjälp av de kemiska och fysiska beståndsdelar som bygger upp en organisms massa och det finns flera nivåer som kroppen kan studeras utifrån. Ofta behandlas kroppssammansättningen på vävnadsnivå där mängden fett- och muskelmassa beräknas och förhållandet analyseras (44). Metoder för att mäta kroppssammansättning är bland annat Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) och bioelektrisk impedans analys (BIA) (45-47). DXA utvecklades från början för att mäta benmineral men är en mätmetod som även kan erbjuda mätningar av mjukvävnad (45). Vid mätningar med DXA sänds röntgenstrålar genom kroppen och bentäthet samt förhållandet mellan fett, muskler och skelett kan beräknas (48). Med enfrekvens-BIA bestäms andelen fettfri kroppsmassa (FFM) och totalt kroppsvatten (TBW) genom reaktans- och resistansvärden (46, 47). Fördelen med DXA är att metoden visat god precision och tillförlitlighet i mätning av skelettmuskelmassa (49, 50). Nackdelar är att metoden är dyr och apparaten stor och stationär (45). BIA är däremot en enklare och även validerad metod att använda för att uppskatta kroppssammansättning och kan ge tillförlitliga resultat vid jämförelse genom upprepade mätningar. Kostnaden för BIA-apparaten är lägre än DXA:n och mindre och lättare att förflytta. Vid övervätskning eller dehydrering blir resultaten dock osäkra vilket är en nackdel (46, 47).

När den fettfria kroppsmassan är känd kan fettfri- och fettmassa index beräknas. De normvärden för fettfri- och fettmassa index som finns att tillgå är bland annat baserat på en schweizisk populationsstudie av Kyle et al. (51). I studien mättes kroppssammansättningen med BIA, validerad mot DXA, i en frisk population (18–98 år) och normvärdena presenterades utifrån BMI-gränser. Normvärdena för FFMI i gruppen med normalt BMI var 16,7-19,8 kg/m² för män och 14,6-16,8 kg/m² för kvinnor, och för FMI var normvärdena 1,8-8,3 kg/m² för män och 3,9-11,8 kg/m² för kvinnor (51). Studier har visat att patienter med huvud-hals cancer förlorar muskelmassa i samband med behandling samt har mindre muskelmassa än friska individer, vilket är förknippat med försämrad muskelstyrka och funktion (21, 36).

Livskvalitet

Livskvalitet är ett brett begrepp för en individs uppfattning av sitt fysiska, psykiska och sociala välbefinnande. Enligt World Health Organization (WHO) handlar livskvalitet om individens uppfattning avseende sin livssituation och roll i relation till rådande kultur och normer samt i förhållande till sina egna mål, förväntningar, värderingar och intressen. Livskvalitet är en personlig upplevelse som skiljer sig åt mellan människor samt påverkas av förändringar i livssituation över tid, exempelvis kan livskvalitet upplevas helt olika hos personer med samma medicinska förutsättningar. Gällande begreppet hälsa är den mest välkända definitionen från WHO och lyder ”Hälsa är ett tillstånd av total fysisk, psykisk och socialt välbefinnande och inte bara frånvaro av sjukdom” (52). Hälsorelaterad livskvalitet omfattar de aspekter av livskvaliteten som påverkas av hälsan och är oftast det som är av intresse för klinisk forskning. Det finns olika frågeformulär för att mäta livskvalitet och de kan vara generella eller sjukdomspecifika (53).

Ett i Europa välkänt validerat generellt livskvalitetsfrågeformulär för all cancer är *European Organisation for Research and Treatment of cancer Quality of Life Questionnaire, Core-30* (EORT QLQ C-30). Frågeformuläret innehåller 30 frågor om vanliga symtom och problem vid cancer. (54, 55).

Detta generella frågeformulär kan användas tillsammans med en diagnosspecifik modul, till exempel den för huvud-halscancer, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head & Neck module* (EORTC QLQ-H&N35). Frågeformuläret består av 35 frågor som berör de specifika symtom och problem som ofta förekommer vid huvud-halscancer (54, 56).

Studier med huvud-hals cancerpatienter där EORTC frågeformulären använts har visat en försämrad livskvalitet framförallt under det första året efter diagnos. Därefter har de flesta värden återgått till liknande de som patienterna hade innan behandlingsstart, förutom några problem som kvarstod, bland annat muntorrhet, seg saliv, nedsatt lukt och smak samt nedsatt gapförmåga. Studier har också visat att patienter med avancerad huvud-halscancer samt de patienter som avlidit under behandlingsperioden hade mer problem/symtom och sämre livskvalitet än de patienter med lägre tumörstadium och de som kunde fullfölja sin behandling (8, 16, 17). I studien av Hammerlid et al. (57) som publicerades i maj 2017 erhöles referensvärden för EORTC QLQ C-30 och QLQ H&N35 i en svensk normalpopulation. Konklusionen som drogs i studien var att patienter med huvud-halscancer hade signifikant lägre livskvalitet, både vid diagnos och efter tre år, jämfört med referensvärdena, som även kommer bli användbara för jämförelse i framtida livskvalitetsstudier (57).

Problemformulering

Det finns ett flertal retrospektiva och prospektiva studier med uppföljning inom fem år som visat att nutritionsproblem och sänkt livskvalitet är vanligt förekommande hos patienter med huvud-halscancer (8, 17, 58, 59). Däremot finns det endast ett fåtal långtidsuppföljningar (>5 år) publicerade som redan vid diagnos undersökt skillnader mellan överlevande och avlidna patienter. Det är även ovisst hur nutritionsstatus och livskvalitet utvecklas över tid i denna patientgrupp (18). Aktuell studie med långtidsuppföljning och kartläggning av huvud-hals canceröverlevare är därför av stor relevans för den kliniska verksamheten och för patienternas välbefinnande.

Syfte

- Att beskriva och jämföra eventuella skillnader i nutritionsstatus, livskvalitet och kroppssammansättning vid diagnos, mellan de överlevande cancerpatienterna och de som avled innan långtidsuppföljningen.
- Att kartlägga canceröverlevarnas nutritionsstatus, livskvalitet och kroppssammansättning vid långtidsuppföljningen 6–10 år efter diagnos.
- Att studera eventuella förändringar i nutritionsstatus, livskvalitet och kroppssammansättning för canceröverlevarna, vid tidpunkten för diagnos och 2-års uppföljningen fram till långtidsuppföljningen.

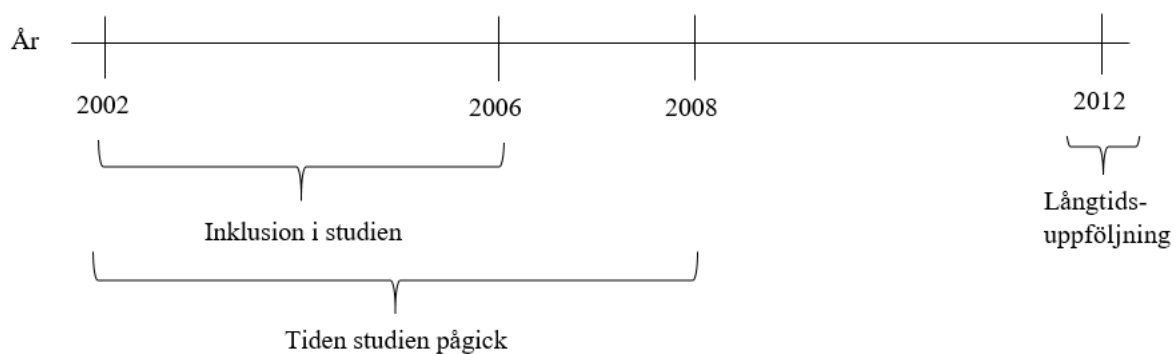
Material & Metod

Nedan beskrivs studiens design, inklusions- och exklusionskriterier, patientmaterial, variablerna som undersökts och analyserats, samt vilka statistiska test som utförts.

Studiens design

Aktuell studie är prospektiv och baserad på huvud-hals cancerpatienter från studien av Silander et al. (10) som pågick mellan åren 2002–2008, samt långtidsuppföljningen av patienterna under första halvåret år 2012 (figur 1). Samtliga parametrar som studerades (undantag DXA-mätningen) kontrollerades vid åtta olika tillfällen. Första kontrollen skedde vid diagnos/inklusion, därefter vid 1, 2,

3, 6, 12 och 24 månader samt vid långtidsuppföljningen 2012, 6–10 år efter diagnos. Alla kontroller genomfördes och dokumenterades av två erfarna dietister. I aktuell studie studerades de olika parametrarna vid inklusion, två år samt vid långtidsuppföljningen. De nutritionsparametrar som undersöktes och analyserades var viktutveckling, body mass index (BMI), energi- och proteinintag beräknat utifrån en 3-dagars kostdagbok samt dysfagi grad. Kroppssammansättning studerades med hjälp av BIA och DXA, där mätning med BIA gjordes vid samtliga kontroller och mätning med DXA endast vid långtidsuppföljningen. Utvalda skalor och frågor från livskvalitetsfrågeformulären EORTC-QLQ-C30 och EORTC-QLQ-H&N35 användes för att analysera specifika problem/symtom för huvud-hals cancerpatienter, samt deras funktion och livskvalitet. Karnofsky performance status scale (KPS) användes för att bedöma funktionsstatus.



Figur 1. Tidslinje över studien

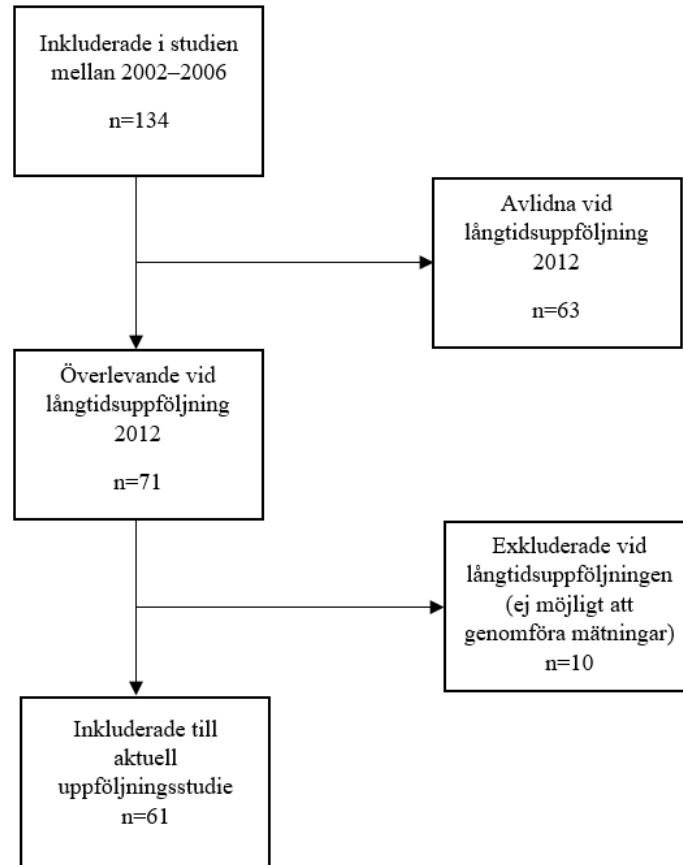
Inklusions- och exklusionskriterier

För inklusion i aktuell studie avsågs de patienter som ingick i Ewa Silanders studie *impact of prophylactic percutaneous endoscopic on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer – a randomized study* som pågick mellan åren 2002–2008. Exkluderades gjorde de patienter som inte kontrollerades vid långtidsuppföljningen 2012 (10, 11).

Patientmaterial

I originalstudien under perioden 2002–2006 inkluderades 134 patienter med nydiagnostiserad avancerad huvud-halscancer (munhåla, hypofarynx, orofarynx, nasofarynx eller tumor colli), som skulle erhålla kurativt syftande behandling. Inklusion genomfördes via den multidisciplinära tumörkonferensen som hålls varje vecka på öron-, näsa-, halskliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och patienterna var boende i Västra Götalandsregionen. Vid orofaryngeala och faryngeala tumörer gavs om möjligt en kombination av strål- och cytostatikabehandling. Patienter med orala tumörer eller med tumor colli behandlades främst med kirurgi och postoperativ strålbehandling, med eller utan cytostatika.

Vid långtidsuppföljningen under första halvåret år 2012 levde 71 patienter och 63 hade avlidit. Av de 71 överlevande patienterna deltog 61 i uppföljningen. Tio patienter var inte möjliga att följa upp på grund av psykisk ohälsa (n=2), pågående sjukdom i cancer (n=3), demens (n=1), ej nåbara (n=3) samt avböjde medverkan (n=1). I aktuell studie analyserades även mätvärden vid diagnos hos de 63 patienter som avlidit innan uppföljningstillfället 2012 (figur 2).



Figur 2. Flödesschema över inklusion och exklusion

Nutritionsparametrar

Antropometriska mätningar

Alla patienter vägdes på samma kalibrerade våg av märket Lindeltronic 8000M utan ytterkläder och skor. Avdrag gjordes för de kläder patienten hade på sig, beräknat från en standardiserad mall. Vikt vid närmsta 0,1 kg dokumenterades. Patienternas längd mättes utan skor till närmsta 0,5 cm. BMI beräknades enligt formeln kroppsvikt (kg) dividerat med längden (m) i kvadrat.

Malnutrition

Malnutrition studerades i aktuell studie genom att bedöma de patienter som var i risk för malnutrition samt bedöma antalet som kunde klassas som malnutrierade. Andelen patienter som var i risk för malnutrition bedömdes både vid diagnos och vid långtidsuppföljningen med hjälp av lågt BMI (<20 eller <22 kg/m² för personer under respektive över 70 år) (25). Andelen malnutrierade patienter vid långtidsuppföljningen bedömdes med hjälp av ESPENS nya kriterier för malnutrition: BMI under 18,5 kg/m² eller viktnedgång, antingen med 10 % oavsett tid eller med 5 % under tre månader, i kombination med lågt BMI (<20 eller <22 kg/m² hos personer under respektive över 70 år) eller lågt FFMI (<15 och <17 kg/m² för kvinnor respektive män) (40). Regeln med 5 % viktnedgång under tre månader kunde dock inte tillämpas i aktuell studie då endast viktförändringen från 2-års kontrollen till långtidsuppföljningen fanns att tillgå. I första hand användes värdet för FFMI mätt med DXA, då precisionen är god med denna mätmetod (49, 50).

Kostdagbok

Kostdagbok för tre dagar, två vardagar och en helgdag, fylldes i sju gånger under de första två åren samt vid långtidsuppföljningen. Dietist gav information om hur dagboken skulle fyllas i vid överlämnandet.

En kostanamnes (24-h recall) utfördes också vid samtliga kontroller och fungerade som stöd vid inmatningen av kostdagböckerna. Livsmedlen som registrerades uppgavs i skivor, styck, med hushållsmått (tesked, matsked, deciliter) och i de fall det fungerade med gram. När kostdagboken var ifylld lämnades eller skickades den till studiens dietister för genomgång och beräkning. Vid behov av kompletterande uppgifter avseende portionsstorlek, livsmedelsval, kosttillägg eller sondnäring kontaktades patienterna via telefon. Energi- och näringsvärdesberäkningarna av kostdagböckerna gjordes i kostprogrammet AIVOs Diet 32 (2008 version 1.4.6.2). Vid samtliga mättillfällen beräknades energi- och proteinintaget både det totala per dygn samt per kilo kroppsvikt och dygn. Andelen energi från peroral kost, näringsdrycker, enteral- och parenteral nutrition beräknades under de första sju kontrollerna, alltså vid de kontroller som utfördes mellan 2002 och 2008. I aktuell studie kontrollerades därför kostdagböckerna från långtidsuppföljningen för att registrera antalet patienter som använde näringsdryck (industriframställd).

Dysfagiskala

Sväljfunktionen utifrån förmågan att äta olika konsistenser bedömdes med hjälp av en femgradig skala som utvecklats och använts av forskargruppen på öron-, näsa-, halskliniken på Sahlgrenska i över 20 år (se nedan). Vid kontrollerna bedömde dietist efter genomgång av patientens kost, utifrån kostanamnes (en 24h-recall), vilken nivå från ett till fem som patienten befann sig på. Lägsta värdet på skalan motsvarar en normal kost, dock ofta tillsammans med en viss modifikation till exempel att patienten behöver dricka mycket till maten, finfördela maten i mindre bitar eller krydda mindre. Mosad kost innebär att patienten behöver mjuk kost men att den kan innehålla bitar. Passerad och flytande kost har båda en konsistens som är slät och utan bitar, skillnaden är att den passerade kosten är tjockare och inte lika tunnflytande som den flytande kosten. Högsta värdet på skalan motsvarar oförmåga att svälja. Trots att skalan inte är validerad ger den detaljerad klinisk information om sväljförmågan och är lättförståelig och enkel att använda.

1. Normal kost
2. Mosad kost
3. Passerad kost
4. Flytande kost
5. Oförmåga att svälja

Funktionsstatus (bilaga 1)

För att mäta funktionsstatus användes Karnofsky Performance status scale (KPS). Skalan ger en möjlighet att kvantifiera patienters generella välmående och aktivitet i det dagliga livet och sträcker sig från 0 till 100 där 100 betyder normal funktion och 0 innebär död (60-62).

Livskvalitet

Frågeformulären EORTC QLQ-C30 och QLQ-H&N35, vars främsta användningsområde är inom forskning av hälsorelaterad livskvalitet, användes för att mäta och studera livskvalitet i studien.

EORTC QLQ-C30 (Bilaga 2)

EORTC QLQ C-30, version 3.0 är ett generellt livskvalitetsfrågeformulär för all cancer och det mest använda i Europa. Formuläret består av 30 frågor med fyra svarsalternativ med undantag för två frågor. Det finns fem funktionsskalor för mätning av fysisk-, roll-, emotionell-, kognitiv-, och social funktion. Vidare ingår även tre symtomskalor avseende fatigue, smärta och illamående/kräkningar samt sex enskilda frågor om andnöd, aptit, sömn, förstoppning, diarré och ekonomi. Det finns även en skala avseende patientens uppfattning av den globala (totala) livskvaliteten (54, 55).

EORTC QLQ-H&N35 (Bilaga 3)

EORTC QLQ H&N35 är ett specifikt frågeformulär för huvud-halscancer och används tillsammans med det generella frågeformuläret EORTC QLQ C-30. Frågeformuläret EORTC QLQ H&N35 består av 35 frågor som är inriktade på de symtom och problem som ofta förekommer. Formuläret innefattar sju

skalor för lokal smärta, sväljförmåga, lukt och smak, talförmåga, socialt ätbeteende, social kontakt, och sexualitet. Utöver det ingår sex enskilda frågor gällande problem med tänder, att öppna munnen (trismus), muntorrhet, seg saliv, hosta och sjukdomskänsla, samt fem frågor som besvaras med ja eller nej avseende användande av smärtstillande, näringstillskott, nasogastrisk sond och viktförändring (56). Båda formulären är väl validerade och reliabilitetstestade (54, 56).

Utvalda frågor från EORTC QLQ-C30 och QLQ-H&N35

Specifika frågor valdes ut för att kunna besvara syftena i studien. Frågorna som valdes ut belyser främst patienternas fysiska besvär som kan kopplas till nutritionsstatus och därav valdes flest frågor från det specifika frågeformuläret (QLQ-H&N35). Utöver dessa frågor studerades även frågorna om global livskvalitet och fysisk funktion för en mer övergripande bild av patienternas mående.

Från frågeformuläret EORTC QLQ-C30 analyserades frågorna 1–5 som tillsammans bildar en funktionsskala för fysisk funktion, frågorna 29–30 som utgör skalan om global livskvalitet samt fråga 13 om aptit (bilaga 1). Från frågeformuläret EORTC QLQ-H&N35 studerades frågorna 35–38 som bildar en symtomskala om sväljförmågan samt de fem enskilda frågorna 40–44 som belyser problem med gapförmågan, muntorrhet, seg saliv, lukt och smak (bilaga 2).

Samtliga utvalda frågor (förutom frågorna om global livskvalitet) besvaras på en fyrgradig Lickert skala, där 1 står för ”inte alls”, 2 för ”lite”, 3 för ”en hel del” och 4 står för ”mycket”, och syftar till den senaste veckan. Skalan om global livskvalitet utgörs istället av två frågor om hälsan och livskvaliteten och besvaras på en sjugradig skala där 1 betyder ”Mycket dåligt” och 7 ”Utmärkt”. Svaren på alla frågor transfereras till en siffra mellan 0–100 enligt beräkningar från EORTC scoring manual (se ”beräkning av livskvalitetsfrågeformulär”). Ett högt värde på funktionsskalorna och skalan om global livskvalitet betyder bra funktion/livskvalitet medan ett högt värde på problem/symtomskalorna betyder mer besvär. En skillnad på tio enheter räknades som kliniskt relevant och motsvarar en moderat förändring för patienten enligt EORTC scoring manual (63). Gränsen för klinisk relevans med tio enheter har även använts i tidigare studier (10, 57).

Beräkning livskvalitetsfrågeformulär

1. *Raw score* beräknas först och innebär att svaren från de olika frågorna som skalan utgörs av adderas och därefter beräknas medelvärde (för de enskilda frågorna behövs inte medelvärdet räknas ut utan svaret på dessa frågor blir automatiskt patientens *raw score*)
2. Svaren transformerades, för att standardisera *raw score*, till värden mellan 0 och 100.

Funktionsskalorna beräknades genom: $1 - \frac{(RS-1)}{range} * 100$

Symtomskalorna, globala livskvaliteten och de enskilda frågorna beräknades genom:

$$\frac{(RS-1)}{range} * 100$$

Där RS = Raw score och Range = Differensen mellan det högsta och minsta värdet som går att ange på skalan (63).

3. Det finns olika sätt att hantera att inte alla frågor på livskvalitetsfrågeformulären blivit besvarade. En metod som är vanlig att använda och som även applicerats i studien av Silander et al. (10) innebär att om hälften av frågorna som utgör en skala besvarats beräknas ett genomsnittsvärde för de frågorna och detta värde tilldelas de frågor som ej besvarats. Detta betyder att en fråga behöver besvaras i en skala som utgörs av två frågor och tre frågor måste besvaras i en skala som innefattar fem frågor. Uteblivna svar på de enskilda frågorna innebär att de utesluts i analyserna. I aktuell studie behövdes dock inte denna metod användas då patienterna antingen besvarat alla frågor som utgjorde skalorna eller inte besvarat några av dessa frågor (63).

Kroppssammansättning

BIA, en enfrekvens-mätare av märket 101 S Akern-RJL system Detroit, användes för mätning av förändring i kroppssammansättning över tid. DXA Prodigy Lunar med en röntgenteknik innefattande två energinivåer användes vid långtidsuppföljningen för att mäta aktuell status på kroppssammansättningen (46, 47). Vid mätning av kroppssammansättning med BIA sänds en svag elektrisk ström (50 kHz, 800 μ A) genom kroppen med hjälp av elektroder som placeras på ena kroppshalvan, två stycken på fotryggen och två på handryggen, så att reaktans och resistans kan beräknas. Huvudsakligen leds strömmen snabbt genom kroppsvätskan medan ben och fett har sämre ledningsförmåga (48). Den fettfria kroppsmassan (FFM) mätt med BIA beräknades i studien med en ekvation för en frisk normalbefolkning då en specifik ekvation för huvud-halscancer inte fanns att tillgå (64):

$$\text{FFM} = 0,734(bh^2/R + 0,116(BW) + 0,096(Xc) + 0,878(S) - 4,03$$

(bh=Längd, R=resistans, BW=kroppsvikt, Xc=reaktans, S=kön (för kvinna S=0, för man S=1).

Vid mätning med DXA passerar röntgenstrålar genom kroppen och skillnaden mellan två röntgenstrålar mäts. Fett, mjukvävnad och skelett har olika densitet och sammansättning vilket gör att röntgenstrålarna dämpas olika mycket (48). Fettfri massa index (FFMI) beräknades genom att den fettfria kroppsmassan (kg) dividerades med längd (m) i kvadrat och fettmassa index (FMI) genom att fettmassan (kg) dividerades med längd (m) i kvadrat (65).

Statistiska analyser

De statistiska testen utfördes i statistikprogrammet *SAS software 9.4* eller i *IBM SPSS Statistics version 24*. Analyserna gjordes med två-sidiga test och en signifikansnivå med *p*-värde <0,05. Kategoriska variabler presenterades som antal (n) och procent (%) och kontinuerliga variabler presenterades som median eller medelvärde med min-max respektive standardavvikelse som spridningsmått. För jämförelse av parade mätningar över tid användes Sign test för kategoriska variabler och Wilcoxon Signed Rank test för kontinuerliga variabler. För jämförelse av två oberoende grupper användes Fisher's exakta test för dikotoma variabler, Mantel-Haenszel Chi-två test för ordnade kategoriska variabler, Chi-två test för icke-ordnade kategoriska variabler samt Mann-Whitney U-test för kontinuerliga variabler. För livskvalitetsfrågeformulären räknades ett resultat med tio enheters skillnad som kliniskt relevant.

Bearbetning av variabler

Nya variabler som skapades efter insamling av data var BMI, FFMI och FMI. Frågorna från livskvalitetsfrågeformulären kodades om från värden mellan 1–4 till värden mellan 0–100 enligt EORTC Scoring manual (63). Patienternas diagnoser kategoriserades till en början i fem grupper: orala, naso-, oro- eller hypofaryngeala tumörer samt tumor colli. Då det endast fanns en patient med nasofarynxcancer och två patienter med hypofarynxcancer i aktuell studie omarbetades grupperna till tre kategorier: orofaryngeala/faryngeala, orala tumörer samt tumor colli. I kategorin orofaryngeala/faryngeala tumörer ingick cancer i tungbas, tonsill, hypofarynx och nasofarynx, medan cancer i munbotten, tunga, kind och tandkött klassades i kategorin orala tumörer.

Utav de sociodemografiska variablerna omarbetades några i aktuell studie. "Sysselsättning" kodades om från fem till tre kategorier. Kategorin "student" togs bort då den innehöll noll patienter i båda grupperna. "Hemarbetande" och "förvärvsarbetande" slogs ihop till kategorin "arbetande" då det endast var totalt tre patienter i gruppen "hemarbetande". Variabeln "utbildning" ändrades från fem kategorier till tre för att även där få färre grupper med få svarande. Variablerna "gymnasieutbildning 1–2 år" och "3 år" slogs ihop till "gymnasieutbildning" samt slogs "universitetsutbildning <4" och "≥4 år" ihop till endast "universitetsutbildning".

Etiska aspekter

Studien *Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer* godkändes av Göteborgs forskningsetiska kommitté vid Göteborgs Universitet i december 2001 (10). Uppföljningsstudien *Effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube on swallowing in advanced head and neck cancer: A randomized controlled study* granskades och godkändes i december 2011 (11). Alla deltagare som tackade ja till att ingå i studierna fyllde i en samtyckesblankett.

Resultat

Resultatet inleds med en beskrivning och jämförelse av de undersökta parametrarna vid diagnos för de patienter som överlevde respektive avled innan långtidsuppföljningen. Därefter beskrivs resultaten för canceröverlevarnas parametrar vid de olika tidpunkterna diagnos, 2-års uppföljningen och långtidsuppföljningen för att sedan jämföras över tid.

Beskrivning och jämförelse vid diagnos av överlevare och avlidna

Det fanns ett flertal signifikanta skillnader vid tidpunkten för diagnos mellan canceröverlevare och de patienter som avled innan långtidsuppföljningen. Vid diagnos var medianåldern för överlevare 55 år vilket var 13 år yngre jämfört med de som avled (tabell 1). Störst andel av patienterna bland överlevare hade tumören lokaliserad i orofarynx/farynx och merparten av patienterna i denna grupp diagnostiserades med tonsill- och tungbascancer (24 respektive 16 patienter). Av patienterna med orala tumörer avled 82 % och alla patienter som diagnostiserades med tumor colli fanns i gruppen med överlevare. Det var färre patienter bland de som överlevt som var ensamboende vid inklusion. Utbildningsnivå och sysselsättning var inte jämnt fördelat mellan de två grupperna. Patienterna i överlevargruppen hade i större utsträckning en gymnasial- och universitetsutbildning samt var arbetande jämfört med de som avlidit där flest patienter hade en grundskoleutbildning och var pensionärer. Det var en signifikant större andel rökare bland de patienter som avled innan långtidsuppföljningen.

Två tredjedelar av patienterna var män och fördelningen av män och kvinnor skiljde sig inte åt mellan grupperna (tabell 1). Det fanns inga signifikanta skillnader gällande cancerstadium eller om patienterna fått profylaktisk PEG. Det fanns endast en tendens till signifikant association mellan behandlingsform och grupperna med överlevare respektive avlidna. Majoriteten av alla patienter behandlades med strålterapi i kombination med cytostatika, och det var vanligast att få extern strålbehandling tillsammans med brakyterapi. Vid behandling med strålterapi och kirurgi fick de flesta patienter extern strålbehandling. Andra sjukdomstillstånd (tidigare malignitet, lungsjukdom, hjärtsjukdom och annan sjukdom) jämfördes också utan några signifikanta skillnader mellan grupperna (visas ej i tabellen). Totalt dog 40 av de avlidna patienterna i sin huvud-halscancer, elva i annan sjukdom, åtta i annan cancersjukdom och fyra avled av okänd orsak. Mellan två år och långtidsuppföljningen avled 26 patienter (visas ej i tabellen).

Tabell 1. Jämförelse vid diagnos mellan canceröverlevare och avlidna

Patienter (n)	Överlevare 61	Avlidna 63	p-värde*
	<i>Medianvärde (min-max)</i>		
Ålder (år)	55 (35–80)	68 (52–87)	<0,0001
	<i>Antal (%)</i>		
Kvinnor	20 (33)	21 (33)	1,00
Män	41 (67)	42 (67)	
Gruppindelning studie			
Intervention PEG	31 (51)	29 (46)	0,72
Kontrollgrupp	30 (49)	34 (54)	
Tumörlokalisering			
Orala tumörer	7 (12)	31 (49)	<0,0001
Orofaryngeala/faryngeala tumörer	44 (72)	32 (51)	
Tumor Colli	10 (16)	0 (0)	
Tumörstadium			
III	15 (25)	14 (22)	0,92
IV	46 (75)	49 (78)	
Behandlingsform			
Strålbehandling	2 (3)	8 (13)	0,051
Strål- och cytostatikabehandling	49 (80)	41 (65)	
Kirurgi och strålbehandling	8 (13)	13 (21)	
Kirurgi, strål- och cytostatikabehandling	2 (3)	0 (0,0)	
Kirurgi	0 (0,0)	1 (2)	
Civilstånd			
Ogift	7 (12)	7 (11)	0,19
Gift/Sambo	46 (75)	39 (62)	
Frånskild	6 (10)	9 (14)	
Änka/Änkling	2 (3)	8 (13)	
Ensamboende			
Nej	49 (80)	39 (62)	0,024
Ja	12 (20)	24 (38)	
Utbildningsnivå (n=60/62)			
Obligatorisk grundskola (9 år)	24 (40)	39 (63)	0,034
Gymnasieutbildning	19 (32)	14 (23)	
Universitetsutbildning	17 (28)	9 (15)	
Sysselsättning			
Arbetande	45 (74)	16 (25)	<0,0001
Arbetslös	2 (3)	3 (5)	
Pensionär	14 (23)	44 (71)	
Rökvanor			
Nej, aldrig rökt	32 (53)	26 (41)	0,001
Nej, men har rökt tidigare	20 (33)	9 (14)	
Ja, röker	9 (15)	28 (44)	

Kontinuerliga variabler: *Medianvärde (min-max)*

Kategoriska variabler: *Antal (%)*

*Signifikansnivå $p < 0,05$

n=Antal

Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning

Vikt och BMI var signifikant högre i gruppen med canceröverlevare vid inklusion (tabell 2). Totalt bedömdes en patient i gruppen med överlevare och 13 patienter i gruppen med avlidna vara i risk för malnutrition (BMI <20 eller <22 kg/m² för patienter under respektive över 70 år). Rekommendationerna för energiintag (kcal/kg/dygn) uppnåddes inte av gruppen med avlidna och proteinintaget (g/kg/dygn) låg på gränsen för rekommenderat intag för båda grupperna (tabell 2). Variationen i energi- och proteinintag var även stor i båda grupperna. Majoriteten av patienterna åt en normalkost enligt dysfagiskalan, men nästan tre gånger så många av patienterna i gruppen med avlidna behövde konsistensanpassa maten och en patient var oförmögen att svälja. Funktionsstatus mätt med KPS skiljde sig åt mellan grupperna och det var fler patienter i gruppen med avlidna som bedömdes med lägre värden. Kvinnornas genomsnittliga FFMI och FMI skiljde sig inte signifikant åt mellan grupperna vid inklusion. För männen fanns däremot en signifikant association mellan FFMI, FMI och grupperna med överlevare respektive avlidna. Männen i gruppen med avlidna hade både ett lägre genomsnittligt FFMI och FMI vid inklusion.

Tabell 2. Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning vid diagnos

	Överlevare	Avlidna	<i>p</i> -värde*
	<i>Medianvärde (min-max)</i>		
Patienter (n)	61	63	
Vikt (kg)	79,0 (56,0–109,0)	74,0 (46,0–103,0)	0,0013
BMI (kg/m²)	25,6 (19,8–34,4)	24,2 (17,0–31,5)	0,020
Patienter (n)	53	50	
Totalt energiintag (kcal/dygn)	1954 (1155–3106)	1667 (487–3605)	0,015
Totalt proteinintag (g/dygn)	87 (55–144)	68 (14,7–122)	0,0001
Energiintag (kcal/kilo kroppsvikt/dygn)	26 (13–55)	24 (6–48)	0,55
Proteinintag (g/kilo kroppsvikt/dygn)	1,1 (0,5–2,5)	1,0 (0,2–2,0)	0,034
	<i>Antal (%)</i>		
Patienter (n)	61	63	
Dysfagiskala			
1. Normal kost	50 (82)	34 (54)	
2. Mosad kost	9 (15)	14 (22)	
3. Passerad kost	1 (2)	9 (14)	
4. Flytande kost	1 (2)	5 (8)	
5. Oförmåga att svälja	0 (0)	1 (2)	0,0003
Karnofsky performance status scale			
70	0 (0)	5 (8)	
80	1 (2)	16 (25)	
90	21 (34)	23 (37)	
100	39 (64)	19 (30)	<0,0001
	<i>Medelvärde (SD)</i>		
Kroppssammansättning (BIA, kg/m²)			
Kvinnor (n)	20	21	
FFMI	17,2 (1,7)	17,1 (1,7)	0,95
FMI	7,5 (2,0)	7,5 (2,9)	0,89
Män (n)	41	42	
FFMI	20,7 (2,1)	19,5 (2,5)	0,047
FMI	5,6 (1,6)	4,1 (1,6)	<0,0001

Kontinuerliga variabler: *Medianvärde (min-max)* eller *Medelvärde (SD)*

Kategoriska variabler: *Antal (%)*

*Signifikansnivå $p < 0,05$

$n = \text{Antal}$

Livskvalitet vid diagnos - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35

Patienterna i gruppen med canceröverlevare hade bättre resultat på samtliga livskvalitetsparametrar vid inklusion jämfört med de som avled. Vid inklusion hade de patienter som avlidit innan långtidsuppföljningen både signifikant och kliniskt (skillnad med >10 enheter) lägre livskvalitet, sämre fysisk funktion och mer problem med sväljförmåga, aptit och seg saliv (tabell 3).

Tabell 3. Livskvalitet vid diagnos - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35

	<i>Medelvärde (SD)</i>		
	Överlevare	Avlidna	<i>p</i> -värde*
EORTC QLQ-C30 <i>0–100</i>			
Global livskvalitet¹	70,2 (20,2) n=61	60,5 (25,7) n=62	0,020
Fysisk funktion¹	95,9 (7,7) n=60	83,4 (23,0) n=62	0,0002
Aptit²	12,2 (19,4) n=56	31,7 (35,9) n=62	0,0021
EORTC QLQ-H&N35 <i>0–100</i>			
Sväljförmåga²	11,1 (18,5) n=60	20,6 (23,0) n=61	0,0094
Gapförmåga²	13,9 (25,5) n=60	19,7 (30,0) n=61	0,23
Muntorrhet²	16,1 (23,4) n=60	21,7 (25,2) n=60	0,18
Seg saliv²	14,4 (24,1) n=60	31,1 (35,2) n=60	0,0052
Lukt²	4,5 (13,1) n=59	7,1 (19,4) n=61	0,61
Smak²	8,3 (18,0) n=60	15,3 (27,6) n=61	0,19

Kontinuerliga variabler: *Medelvärde (SD)*

*Signifikansnivå $p < 0,05$

n=Antal

¹ Högre värden motsvarar bättre funktion/livskvalitet

² Högre värden motsvarar mer problem/symtom eller sämre funktion

Deskriptiv statistik och förändring över tid för canceröverlevarna

Nutritionparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning

Svarsfrekvensen på kostdagböckerna var 82–87 % och enligt medianvärdet låg patienterna inom gränserna för rekommenderat energi- och proteinintag per kilo kroppsvikt och dygn vid alla tre kontrollerna, förutom energiintaget (kcal/kg/dygn) vid långtidsuppföljningen som var lägre än 25 kalorier per kilo kroppsvikt och dygn (tabell 4a). Variationen i energi- och proteinintag var stor inom gruppen. Högst energi- och proteinintag hade patienterna vid 2-års kontrollen då medianen för kroppsvikt var som lägst (tabell 4a). Totalt bedömdes sex patienter vara i risk för malnutrition och två patienter kunde definieras som malnutrierade vid långtidsuppföljningen enligt ESPENS nya kriterier (visas ej i tabell). Den ena patienten kunde diagnostiseras enligt båda alternativen för malnutrition, BMI <18,5 kg/m² och viktnedgång med 10 % i kombination med lågt BMI under 20 kg/m² (<70 år) och lågt FFMI. Den andra patienten bedömdes enligt det sistnämnda alternativet fast med ett BMI under 22 kg/m² (>70 år). Totalt hade 51 % av patienterna ett BMI mellan 18,5 till 24,9 kg/m² och 39 % av gruppen låg mellan BMI 25,0 och 29,9 kg/m². Vid långtidsuppföljningen var det sex patienter som fortfarande använde sig av näringsdrycker regelbundet, varav en patient försörjde sig med enbart näringsdryck per oralt. Ytterligare en patient gjorde dagligen egen näringsdryck på proteinpulver och mjölk (visas ej i tabell).

Enligt dysfagiskalan åt 87 % av deltagarna vid långtidsuppföljningen en normalkost (ibland med viss modifikation) vilket var fler än vid diagnos och 2-års kontrollen (tabell 4a). Ingen av patienterna bedömdes med oförmåga att svälja vid någon av kontrollerna. Medelvärdet för KPS var 95,1 (SD±8,1) vid långtidsuppföljningen. Majoriteten av patienterna vid denna tidpunkt bedömdes ha perfekt funktion motsvarande 100 på skalan och två patienter hade KPS på 70 (tabell 4a). Jämfört med de tidigare kontrollerna hade fler patienter vid långtidsuppföljningen lägre värden på KPS, motsvarande 70 och 80. Lägst värde för FFMI och FMI för både kvinnorna och männen uppmättes vid 2-års kontrollen (tabell 4a). Vid långtidsuppföljningen hade 18 % drabbats av osteoradionekros. Tidpunkt för uppkomst av osteoradionekros varierade mellan patienterna med en händelse redan under studietiden och därefter med händelser fram till året innan långtidsuppföljningen (visas ej i tabell).

Tabell 4a. Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning för överlevarna

	Diagnos	2-års uppföljning	Långtidsuppföljning
<i>Medianvärde (min-max)</i>			
Patienter (n)	61	61	61
Vikt (kg)	79,0 (56,0–109,0)	72,0 (51,0–102,0)	75,5 (49,4–104,2)
BMI (kg/m²)	25,6 (19,8–34,4)	23,4 (18,6–32,2)	24,7 (17,8–33,3)
Patienter (n)	53	50	51
Totalt energiintag (kcal/dygn)	1954 (1155–3106)	1990 (1028–3252)	1808 (941–3830)
Totalt proteinintag (g/dygn)	90 (55–144)	92 (39–173)	83 (44–189)
Energiintag (kcal/kilo kroppsvikt/dygn)	26 (13–55)	29 (15–52)	23 (12–48)
Proteinintag (g/kilo kroppsvikt/dygn)	1,1 (0,5–2,5)	1,2 (0,6–2,1)	1,1 (0,6–2,3)
<i>Antal (%)</i>			
Patienter (n)	61	61	61
Dysfagiskala			
1. Normal kost	50 (82)	47 (77)	53 (87)
2. Mosad kost	9 (15)	12 (20)	5 (8)
3. Passerad kost	1 (2)	0 (0)	2 (3)
4. Flytande kost	1 (2)	2 (3)	1 (2)
5. Oförmåga att svälja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Karnofsky performance status scale			
70	0 (0)	0 (0)	2 (3)
80	1 (2)	2 (3)	6 (10)
90	21 (34)	12 (20)	12 (20)
100	39 (64)	47 (77)	41 (67)
<i>Medelvärde (SD)</i>			
Kroppssammansättning (BIA, kg/m²)			
Kvinnor (n)	20	20	18
FFMI	17,2 (1,7)	16,0 (1,3)	16,9 (1,5)
FMI	7,5 (2,0)	6,4 (1,5)	7,3 (2,3)
Män (n)	41	41	39
FFMI	20,7 (2,1)	19,9 (1,9)	20,4 (2,3)
FMI	5,6 (1,6)	4,6 (1,3)	5,1 (1,6)

Kontinuerliga variabler: *Medianvärde (min-max)* eller *Medelvärde (SD)*

Kategoriska variabler: *Antal (%)*

n=Antal

Förändring över tid -Nutritionsparametrar, funktionsstatus och kroppssammansättning

Patienterna hade ökat signifikant i vikt från 2-års kontrollen till långtidsuppföljningen, men inte helt återgått till ursprungsvikten. BMI följde samma trend som vikten. Energiintaget beräknat på kalorier per kilo kroppsvikt och dygn förändrades endast signifikant från två år till långtidsuppföljningen, och innebar en minskning av energiintaget. Det fanns inga signifikanta förändringar i sväljförmåga enligt dysfagiskalan och funktionsstatusen mellan kontrolltillfällena. För både kvinnorna och männen ökade FFMI och FMI signifikant från 2-års kontrollen fram till långtidsuppföljningen. Mellan inklusion och långtidsuppföljningen fanns endast en statistisk skillnad för männen vars FMI minskat (tabell 4b).

Tabell 4b. Förändring av nutritions- och funktionsstatus samt kroppssammansättning

	Förändring från diagnos till långtidsuppföljning	<i>p</i> -värde*	Förändring från 2 år till långtidsuppföljningen	<i>p</i> -värde
<i>Medianvärde (min-max)</i>				
Patienter (n)	61		61	
Vikt (kg)	-2,5 (-33,5 – 13,1)	0,0042	2,1 (-15,8 – 24,3)	<0,0001
BMI (kg/m²)	-0,3 (-10,0 – 4,4)	0,074	1,0 (-4,4 – 7,9)	<0,0001
Patienter (n)	45		45	
Totalt energiintag (kcal/dygn)	-127 (-1584 – 1481)	0,11	-151 (-1407 – 1095)	0,095
Totalt proteinintag (g/dygn)	5 (-59 – 59)	0,79	-5,0 (-60 – 49)	0,31
Energiintag (kcal/kilo kroppsvikt/dygn)	-2 (-27 – 17)	0,76	-2 (-20 – 16)	0,027
Proteinintag (g/kilo kroppsvikt/ dygn)	0,03 (-0,98 – 0,65)	0,14	-0,08 (-0,86 – 0,59)	0,059
<i>Antal (%)</i>				
Patienter (n)	61		61	
Dysfagiskala				
Förbättrad sväljförmåga	10 (16)		9 (15)	
Oförändrad sväljförmåga	44 (72)		48 (79)	
Försämrade sväljförmåga	7 (12)		4 (7)	
		0,63		0,27
Karnofsky performance status scale				
Förbättrad funktion	16 (26)		9 (15)	
Oförändrad funktion	27 (44)		34 (56)	
Försämrade funktion	18 (30)		18 (30)	
		0,86		0,12
<i>Medelvärde (SD)</i>				
Kroppssammansättning (BIA, kg/m²)				
Kvinnor (n)	18		18	
FFMI	-0,3 (1,2)	0,39	0,9 (1,0)	0,0007
FMI	-0,3 (1,2)	0,35	0,9 (1,3)	0,0090
Män (n)	39		39	
FFMI	-0,2 (2,0)	0,64	0,5 (1,6)	0,039
FMI	-0,5 (1,4)	0,0049	0,5 (1,2)	0,022

Kontinuerliga variabler: *Medianvärde (min-max) eller Medelvärde (SD)*

Kategoriska variabler: *Antal (%)*

*Signifikansnivå $p < 0,05$

n = Antal

Livskvalitet i gruppen med överlevare - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35

Livskvalitetsfrågorna besvarades av 95–100 % av patienterna. Medelvärdet på skalan om global livskvalitet låg i gruppen på 75,4 (SD±21,8) vid långtidsuppföljningen (tabell 5a) och cirka 50 % av patienterna fick poäng motsvarande ett värde över 80 (figur 3). I genomsnitt uppgav patienterna ett högre värde på fysisk funktion jämfört med global livskvalitet vid samtliga tre kontroller, och vid långtidsuppföljningen hade cirka 85 % av patienterna poäng motsvarande värden 80 eller högre. Vid långtidsuppföljningen uppgav totalt 26 % av patienterna att de inte hade några problem med sväljfunktionen, och det var få patienter som uppgav mycket problem (tabell 5a). Av de enskilda frågorna om problem/symtom från formuläret EORTC QLQ H&N35 hade deltagarna vid långtidsuppföljningen främst problem med nedsatt gapförmåga, muntorrhet och seg saliv (tabell 5a). Totalt uppgav 60 % av patienterna vid denna tidpunkt att de hade svårigheter med att öppna munnen och 75 % att de hade problem med seg saliv. Problem med muntorrhet var vanligt och vid långtidsuppföljningen uppgav endast fem patienter att de inte hade några besvär. För problemen med muntorrhet, seg saliv och smak försämrades patienterna kliniskt från diagnos till 2-års kontrollen och vid långtidsuppföljningen var denna försämring bestående.

Tabell 5a. Livskvalitet i gruppen med överlevare - EORTC QLQ C30 och H&N35

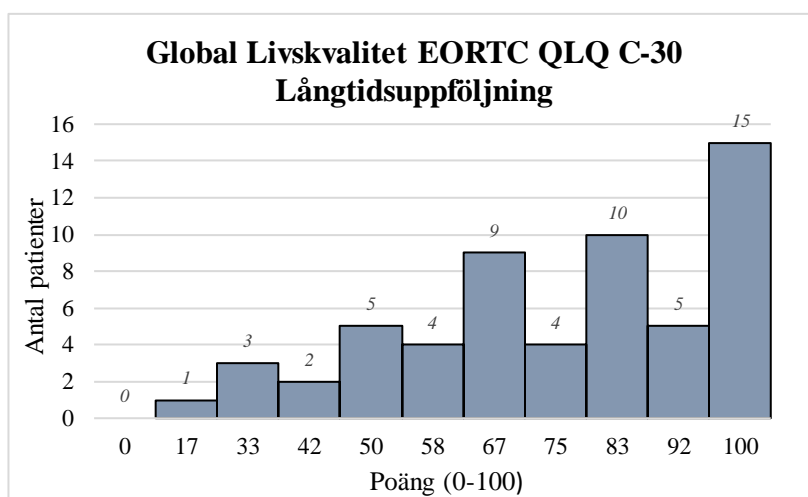
	<i>Medelvärde (SD)</i>		
	Diagnos	2-års uppföljning	Långtidsuppföljning
EORTC QLQ-C30 0–100			
Global livskvalitet¹	70,2 (20,2) n=61	80,5 (18,1) n=61	75,4 (21,8) n=58
Fysisk funktion¹	95,9 (7,7) n=60	92,8 (11,8) n=61	90,1 (16,7) n=57
Aptit²	12,2 (19,4) n=60	5,5 (13,9) n=61	6,6 (16,1) n=56
EORTC QLQ-H&N35 0–100			
Sväljförmåga²	11,1 (18,5) n=60	15,3 (17,4) n=60	19,4 (18,0) n=58
Gapförmåga²	13,9 (25,5) n=60	26,1 (28,2) n=60	35,1 (33,9) n=58
Muntorrhet²	16,1 (23,4) n=60	61,2 (31,7) n=61	60,9 (31,9) n=58
Seg saliv²	14,4 (24,1) n=60	41,8 (29,4) n=59	41,7 (33,2) n=56
Lukt²	4,5 (13,1) n=59	11,1 (21,0) n=60	12,1 (23,1) n=58
Smak²	8,3 (18,0) n=60	28,3 (30,0) n=60	25,3 (30,8) n=58

Kontinuerliga variabler: *Medelvärde (SD)*

n=Antal

¹ Högre värden motsvarar bättre funktion/livskvalitet

² Högre värden motsvarar mer problem/symtom eller sämre funktion



Figur 3. Global livskvalitet vid långtidsuppföljningen

Förändring livskvalitet över tid - EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35

Problem med svälj- och gapförmåga försämrades signifikant både från diagnos och 2-års kontrollen fram till långtidsuppföljningen. Vid långtidsuppföljningen hade patienterna signifikant mer problem med muntorrhet, seg saliv och smak, jämfört med vid tidpunkten för diagnos, och dessa problem hade kvarstått i samma grad från 2-års kontrollen. För fysisk funktion var det endast en signifikant försämrning mellan diagnos och långtidsuppföljningen (tabell 5b).

Tabell 5b. Förändring av livskvalitet över tid - EORTC QLQ-C30 och QLQ-H&N35

	Förändring från diagnos till långtidsuppföljning	<i>p</i> -värde*	Förändring från 2 år till långtidsuppföljning	<i>p</i> -värde
<i>Medelvärde (SD)</i>				
EORTC QLQ-C30 0–100				
Global livskvalitet¹	5,0 (25,22) n=58	0,11	-5,2 (21,1) n=58	0,053
Fysisk funktion¹	-5,7 (15,7) n=56	0,012	-2,7 (14,6) n=57	0,19
Aptit²	-6,1 (24,1) n=55	0,063	2,4 (17,8) n=56	0,46
EORTC QLQ-H&N35 0–100				
Sväljförmåga²	7,2 (29,2) n=57	0,045	4,5 (18,2) n=57	0,018
Gapförmåga²	19,9 (39,3) n=57	0,0004	8,8 (27,1) n=57	0,015
Muntorrhet²	44,4 (32,9) n=57	<0,0001	-1,2 (29,9) n=58	0,85
Seg saliv²	27,4 (39,8) n=56	<0,0001	0,0 (25,7) n=55	0,99
Lukt²	7,6 (28,2) n=57	0,058	0,6 (14,8) n=57	1,00
Smak²	15,8 (38,4) n=57	0,0026	-4,1 (24,5) n=57	0,21

Kontinuerliga variabler: *Medelvärde (SD)*

*Signifikansnivå $p < 0,05$

n=Antal

¹ Högre värden motsvarar bättre funktion/livskvalitet

² Högre värden motsvarar mer problem/symtom eller sämre funktion

Kroppssammansättning (DXA) vid långtidsuppföljningen

Alla patienter var tilltänkta för mätning av kroppssammansättning med DXA vid långtidsuppföljningen, men på grund av praktiska orsaker mättes totalt 40 patienter. Både kvinnornas och männens genomsnittliga FFMI och FMI var normalt jämfört med beräknade normvärden av Kyle et al. (51) (tabell 6a och 6b). Kvinnornas genomsnittliga FFMI låg dock något i underkant och totalt hade hälften av de kvinnliga deltagarna och en tredjedel av männen värden på FFMI som låg under den nedre normvärdesgränsen.

Tabell 6a. Fettfri- och fettmassa index (DXA) vid långtidsuppföljningen

	n=12	n=28
	Kvinnor	Män
	<u>Medelvärde (SD)</u>	
FFMI (kg/m²)	14,8 (1,3)	17,5 (1,5)
FMI (kg/m²)	7,7 (2,9)	7,2 (2,4)

Kontinuerliga variabler: *Medelvärde (SD)*
n=Antal

Tabell 6b. Normvärden för fettfri- och fettmassa index

FFMI (kg/m²)	
Kvinnor	14,6–16,8
Män	16,7–19,8
FMI (kg/m²)	
Kvinnor	3,9–11,8
Män	1,8–8,3

Kyle et al. 2003

Diskussion

Studiens resultat visade att de patienter som överlevt sin avancerade huvud-halscancer även efter 6–10 år efter diagnos hade nutritionsproblem och symtom som är specifika för denna patientgrupp. Ett flertal av problemen hade varit bestående eller försämrats från 2-års uppföljningen. Positivt för patientgruppen var att deras fettfria kroppsmassa (mätt med BIA) ökat från 2-års uppföljningen fram till långtidsuppföljningen. De patienter som överlevt sin cancer skiljde sig redan vid diagnos från de som avlidit innan långtidsuppföljningen genom att de hade mindre nutritionsproblem och uppgav högre livskvalitet, vilket kan ha påverkat förutsättningarna att klara av den onkologiska behandlingen.

Metoddiskussion

I aktuell studie slogs interventions- och kontrollgruppen samman till en patientgrupp för att sedan studeras utifrån överlevare och avlidna. En stor styrka med studien är att den är prospektiv och pågått i upp till tio år. Många tidigare studier inom ämnet har varit retrospektiva och det finns endast ett fåtal prospektiva studier som följt upp huvud-hals cancerpatienter längre tid än fem år, vilket gör resultaten från denna studie intressanta och betydelsefulla (18, 58, 59). Samtliga parametrar som undersöktes vid kontrollerna utfördes och dokumenterades av två erfarna dietister som också arbetade kliniskt inom onkologi. De var väl insatta i hur mätningarna med BIA, DXA och livskvalitetsfrågeformulären genomfördes samt samlade in all information och bedömde patienternas kostdagböcker, sväljförmåga (dysfagiskalan) och funktionsstatus. Det var en fördel att det var klinikens dietister som utförde datainsamlingen eftersom de hade erfarenhet och kompetens för att göra kvalificerade bedömningar. Samtidigt träffade dietisterna patienterna i samband med studien och kliniskt på mottagning och avdelning, vilket gjorde att patienterna både i intervention- och kontrollgruppen fick tidig dietistkontakt och mer uppföljning än vad det normalt fanns resurs för. Då dietisterna också visste vilka patienter som inte fick interventionen kan det även medfört att dessa patienter varit under extra uppsikt.

Alla patienter registrerade sitt matintag med hjälp av kostdagbok under två vardagar och en helgdag samt genomförde dietist en kostanamnes (24-h recall) som användes som stöd vid inmatningen av kostdagböckerna. Patienterna uppskattade sitt matintag genom att livsmedlen som registrerades uppgavs i skivor, styck, med hushållsmått (tesked, matsked, deciliter) och i de fall det fungerade med gram. Vägd kostdagbok anses vara den mest tillförlitliga kostregistreringsmetoden, men den är dock krävande för utföraren, varför vald metod kan anses passande för patientgruppen för att få en högre följsamhet (66). Styrkor var även att tre dagar registrerades, att registreringen utfördes både på vardag och helgdag samt att dietisterna genomförde en 24 h-recall att använda som stöd. Inmatningen av kostregistreringarna i näringsvärdeberäkningsprogrammet gjordes av dietist, dock utan någon i förväg standardiserad process. Dietisten bedömde själv vilka livsmedel som ansågs jämförbara med det patienterna uppgett. Vid tolkning och användande av resultatet bör hänsyn tas till både styrkorna och svagheter med metoden och genomförandet.

Variationen i patienternas energi- och proteinintag var stor och en del patienter hade väldigt låga eller höga intag. Kostdagböckerna för patienterna med lägst respektive högst energi- och proteinintag kontrollerades och utifrån patientens situation bedömde dietist att det registrerade intaget var rimligt. Att exkludera några av patienternas energi- och proteinintag på grund av att det verkade orimligt lågt eller högt hade kunnat ge ett missvisande resultat då ett flertal av patienterna troligen hade en pågående viktnedgång vid tidpunkten för diagnos, svårt att äta och därmed ett mycket lågt energi- och proteinintag. Det går inte heller att utesluta denna möjlighet vid långtidsuppföljningen eller att någon patient aktivt försökte gå ned i vikt. Patienterna träffade även dietist i samband med att kostdagböckerna delades ut och fick då kostråd som de ombads börja applicera omgående och eventuellt även förskrivning på näringsdryck, vilket kan ha resulterat i ett högt energi- och proteinintag.

Patienternas förmåga att svälja olika konsistenser studerades i studien med hjälp av en dysfagiskala. Skalan är inte validerad men ger kliniskt detaljerad information om sväljfunktionen, liknande skalor har även använts i andra studier (67, 68). En nackdel med skalan är att nivån ”normalkost” även innefattar ett flertal olika modifieringar som patienterna behöver göra för att klara av att äta som vanligt. Dessa

modifikationer fångas inte av skalan som är för grov. I aktuell studie har därför informationen om att majoriteten av patienterna modifierade den normala kosten inhämtats från de dietister som bedömde patienterna. Det hade varit av intresse att utveckla skalan ytterligare för att kunna registrera och studera modifikationerna närmre.

Livskvalitetsfrågeformulären EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35 analyseras vanligtvis som en helhet, men då poängen på alla frågor från formulären inte sammanställs till ett övergripande resultat kan de även studeras separat (63). I aktuell studie gjordes ett urval av frågor som var mest relevanta för att kunna besvara studiens syften. Frågorna som valdes ut belyste främst fysiska problem som kunde kopplas till nutritionsstatus. I tillägg valdes frågor om global livskvalitet och fysisk funktion ut för att få en övergripande bild av funktion och mående. Flest frågor som analyserades ingick i den specifika modulen för huvud-halscancer (H&N35), eftersom de var mest relevanta för studiens syfte. De problem/symtom frågorna belyser har även studerats i flera andra studier (7, 8, 14, 16, 69).

Mätningar med BIA gjordes vid samtliga kontroller och användes i aktuell studie för jämförelse av förändring i FFMI och FMI över tid. Mätning med DXA gjordes endast vid långtidsuppföljningen eftersom denna mätmetod inte fanns att tillgå under tiden som studien pågick. Patienterna som inkluderades i studien kom från hela västra götalandregionen och för att få mätningar på så många patienter som möjligt flyttade studiens två dietister bioimpedansmätaren till andra sjukhus i regionen för att underlätta för patienterna. Detta var dock inte möjligt att göra med DXA-mätaren som var stationerad på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, vilket gjorde att färre patienter mättes med denna metod.

I studien användes en ekvation för beräkning av fettfri kroppsmassa (BIA) som är utvecklad i en frisk population. Resultaten från mätningarna med BIA blir därför osäkra för den här patientgruppen eftersom olika populationer skiljer åt gällande exempelvis fettmassa, vätskebalans och kroppssform (46, 70). Både över- och underestimering av FFMI och FMI med BIA har setts i olika studier, och underestimering av FFMI och överestimering av FMI jämfört med resultatet från DXA-mätningen stämmer överens med resultatet i aktuell studie (71, 72). Framtagande av en ekvation för fettfri kroppsmassa i en patientpopulation med huvud-halscancer skulle vara att föredra då resultaten med BIA skulle bli mer tillförlitliga. Förutom ålder, vikt, längd och kön skulle eventuellt även hänsyn behöva tas för tumörstadium och om behandlingen är kurativt syftande eller palliativ, eftersom kroppssammansättning hos de patienter med en botade behandling lär skilja sig från de patienter med en progredierande sjukdom och palliativ behandling. Då BIA är en enkel och kostnadseffektiv metod att använda för mätning av kroppssammansättning skulle det med mer tillförlitliga resultat vara ett värdefullt verktyg att använda i det kliniska arbetet med denna patientgrupp (46, 47).

Genom att använda BIA kan även parametern fasvinkel beräknas. Fasvinkeln är ration av reaktans och resistans och beskriver på cellnivå funktionen och kvaliteten på mjukvävnaden, samt vätskestatus i kroppen. I nyare studier har forskare sett att ett lägre fasvinkelvärde är associerat med sämre nutritions- och funktionsstatus samt sämre överlevnad (73, 74). Studier har även visat att malnutrierade patienter med huvud-halscancer har lägre fasvinkelvärden än en normalpopulation, samt att screening för malnutrition som ej inkluderar mätning av kroppssammansättning inte fångar upp alla riskpatienter (75, 76). Fasvinkeln skulle därför kunna vara ytterligare ett viktigt verktyg, utöver den fettfria kroppsmassan, för att identifiera riskpatienter och optimera nutritionsbehandling, ytterligare forskning inom detta ämne pågår (76, 77).

Förändringar i nutritionsstatus, livskvalitet och kroppssammansättning över tid för gruppen med canceröverlevare analyserades med Sign test eller Wilcoxon Signed Rank test för kategoriska respektive kontinuerliga variabler. Testen jämför varje persons värden mellan de olika tidpunkterna för att se om förändringen är signifikant. Detta innebar att patienterna i studien behövde ha värden på studerade parametrar vid diagnos och långtidsuppföljningen och/eller vid 2-års kontrollen och långtidsuppföljningen för att tas med i analysen. Därav var det färre deltagare i vissa av de statistiska analyserna som undersökte parametrarnas förändringar över tid.

Resultatdiskussion

Resultatet diskuteras utifrån de undersökta parametrarna; nutritionsstatus, livskvalitet och kroppssammansättning och avslutas med kliniska implikationer.

Nutritionsstatus

Patienterna hade vid långtidsuppföljningen minskat sitt energiintag, redovisat som kalorier per kilo kroppsvikt och dygn, både från diagnos och 2-års kontrollen fram till långtidsuppföljningen, dock endast signifikant från två år. Medianvärdet för gruppen vid långtidsuppföljningen var 23 kcal/kg/dygn vilket låg under det rekommenderade intaget i studien, dock måste hänsyn tas till att patienterna i genomsnitt blivit åtta år äldre och med ökad ålder minskar oftast energibehovet relaterat till minskad muskelmassa och lägre fysisk aktivitet (78). I aktuell studie hade patienterna högst energi- och proteinintag vid 2-års kontrollen, vilket kan ha ett samband med den etablerade dietistkontakt patienterna hade under tiden studien pågick. Kroppsvikten var dock som lägst vid 2-års kontrollen, jämfört med resultatet vid diagnos och långtidsuppföljningen, vilket skulle kunna indikera ett ökat energibehov. Ökad vilometabolism har rapporterats för flertalet olika cancersjukdomar, bland annat lung- och pankreascancer (79, 80). Däremot har studier som undersökt vilometabolismen (REE) för att fastställa om patienter med huvud-halscancer drabbas av hypermetabolism, som en bidragande faktor till vikt förlust, dock visat på motstridiga resultat. Två studier av Silver et al. (21) och Garcia-Peres et al. (81) fann en högre vilometabolism, justerad för fettfri kroppsmassa, efter avslutad strålbehandling som pågick under sex veckor. Studierna av Langius et al. (82) och Ng et al. (83) fann istället att vilometabolismen (REE/kg FFM) under första skedet av strålbehandlingen blev lägre för att sedan öka till utgångsvärdet vid behandlingens slut. Efter avslutad behandling sågs ingen ytterligare ökning. Författarna i studien av Langius et al. (82) föreslår att den ökade vilometabolism i slutet av strålbehandlingen kan bero på inflammatoriskt påslag orsakat av behandlingen.

Kostdagböckernas svarsfrekvens var hög och låg mellan 82–87 % vilket gör uppskattningen av gruppernas energi- och proteinintag mer tillförlitlig. Proteinintaget var förhållandevis lågt jämfört med rådande rekommendationer, både för de avlidna och överlevande patienterna vid samtliga kontroller. Fördelar med högre proteinintag men även hur proteinintaget fördelas över dagen är intressanta och pågående forskningsområden. I en studie av Bouillanne et al. (84) fann författarna att studiegruppen, som bestod av äldre malnutrierade patienter, fick förbättrad muskelmassa efter sex veckor om de gavs 72 % av sitt dagliga proteinintag vid en måltid och resterande mängd utspritt på tre måltider jämfört med kontrollgruppen vars proteinintag fördelades jämt på fyra måltider. Studien var dock liten och fysisk aktivitetsnivå mättes inte, varför fler studier behöver göras för att bekräfta detta resultat.

Vid långtidsuppföljningen var det sex patienter som bedömdes vara i risk för malnutrition och två patienter som bedömdes vara malnutrierade. Antalet patienter som befann sig i risk för malnutrition vid långtidsuppföljningen hade ökat jämfört med antalet vid diagnos (n=1). Ökningen var oberoende det faktum att patienterna blivit äldre och att kriteriet för bedömning av risk för malnutrition med BMI då ändrades från <20 till <22 kg/m². De två nya alternativen för att definiera malnutrition enligt ESPEN gör det svårt att diagnostisera patienter med övervikt eller fetma då de kan ha ett högre BMI trots stor viktneidgång. Inom sjukvården hör det oftast inte till rutinerna att mäta kroppssammansättning i den kliniska verksamheten vilket gör att patienter med högt BMI oftast inte ses som riskpatienter för att utveckla malnutrition. Då tidigare studier visat att ett högt BMI är en riskfaktor för att utveckla malnutrition är det viktigt att kunskap förmedlas till alla sjukvårdande professioner för att adekvat nutritionsbehandling ska kunna ges till alla patienter med behov (39).

Vid långtidsuppföljningen var det elva (18 %) patienter som drabbats av osteoradionekros. Två retrospektiva studier av Raguse et al. (85) och Sathasivam et al. (22) visade att 26 % respektive 18 % av deltagarna drabbades av osteoradionekros och bland annat var förekomst av rökning under behandling, att ha tumörlokaler nära in på skelettbenet och den totala stråldosen prediktorer för utvecklandet av osteoradionekros. Då de båda retrospektiva studierna gjorts på patienter som behandlats under ungefär samma tidsram som i aktuell studie är det svårt att uttala sig om osteoradionekros är ett ökande problem för denna patientgrupp. Då fler patienter idag behandlas för huvud-halscancer och mer aggressivare

strålbehandling och kombinationsbehandlingar ges konkomitant finns risk för ökad förekomst av osteoradionekros. Det behövs dock prospektiva studier som undersöker incidens, riskfaktorer och orsakssamband.

Majoriteten av överlevarna klarade av att äta normalkost enligt dysfagiskalan både vid inklusion och 2-årskontrollen och detta förändrades inte signifikant till långtidsuppföljningen. Detta stämmer inte helt överens med resultatet på frågorna om sväljförmågan från livskvalitetsfrågeformuläret EORTC QLQ-H&N35 som visade att sväljförmågan försämrats signifikant vid långtidsuppföljningen. Dock hade den största andelen av patienterna uppgett lite besvär och det var få som angav att de hade mycket problem. En förklaring skulle kunna vara att fler patienter som åt normalkost behövt modifiera maten, till exempel genom viss konsistensanpassning och uteslutande av vissa livsmedel, men fortfarande bedömts kunna äta en normalkost. Att sväljförmågan varit förhållandevis bra för överlevarna har säkerligen bidragit till ett bättre energi- och proteinintag under tiden studien pågick.

Tidigare studier har vid uppföljning visat sämre sväljfunktion hos patienter med huvud-halscancer. I en studie av Rinkel et al. (86) bedömdes sväljfunktionen på patienter med avancerad huvud-halscancer genom formuläret *Swallowing Questionnaire on Quality of Life (SWAL-QOL)* från sex månader och fram till fem år efter avslutad kombinationsbehandling med strål- och cytostatikabehandling. Endast 45 % av patienterna uppgav att de åt en normalkost och 20 % hade enteral nutrition. Även studien av Kraaijenga et al. (18) visade att patienter med avancerad huvud-halscancer som erhållit kombinationsbehandling i form av strålning och cytostatika elva år efter diagnos fortfarande besvärades av dysfagi. Totalt hade 54 % av patienterna moderata till allvarliga sväljproblem, varav tre patienter var i behov av enteral nutrition.

I studien av Silander et al. (10) var det vanligt förekommande med enteral nutrition samt användande av näringsdryck under behandlingsperioden. Vid långtidsuppföljningen i aktuell studie drack fem patienter dagligen kosttillskott i form av näringsdryck som tillskott till övrig mat och en patient intog enbart näringsdryck som föda. Användandet av näringsdryck indikerar att ett livslångt intag av kosttillskott kan vara nödvändigt för att säkerställa energi- och näringsintaget samt livskvaliteten. Vid långtidsuppföljningen var det även fler patienter bland överlevarna som bedömdes vara i risk för malnutrition jämfört med antalet vid tidpunkten för diagnos, vilket också indikerar ett behov av dietistkontakt och nutritionsbehandling under lång tid.

Vid diagnos hade de patienter som avlidit innan långtidsuppföljningen signifikant sämre sväljförmåga enligt dysfagiskalan och fler bedömdes med lägre funktionsstatus enligt KPS jämfört med de överlevande patienterna. De avlidna patienterna hade även signifikant sämre resultat på flertalet livskvalitetsparametrar. Tänkbara förklaringar till skillnaderna mellan grupperna skulle kunna vara att de avlidna patienterna hade högre ålder, eventuellt diagnostiserades i ett senare skede samt att signifikant fler var rökare. De avlidna patienterna hade en medianålder som var 13 år äldre än gruppen med överlevare och hög ålder är en känd riskfaktor i sig. Att diagnostiseras i ett senare skede medför att cancersjukdomen är mer framskriden vilket kan ha bidragit till mer nutritionsproblem redan vid diagnos. Rökning är en riskfaktor för utvecklande av huvud-halscancer och prognosen försämras med fortsatt användning under och efter behandling (1).

Vid långtidsuppföljningen hade de överlevande patienterna en signifikant lägre fysisk funktion enligt formuläret EORTC QLQ-C30 jämfört med vid diagnos, men förändringen i funktionsstatus enligt KPS var inte signifikant. Skalorna skiljer sig dock åt både i utförande men även genom att funktionsstatus enligt KPS bedömdes av dietisterna i studien och att patienterna själva uppskattade sin fysiska funktion i frågeformuläret. Den signifikanta försämringen i fysisk funktion vid långtidsuppföljningen var inte heller klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitetsfrågeformulären hade en hög svarsfrekvens (95–100 %) och resultatet visade att många problem inte förbättrats med tiden utan istället blivit bestående eller försämrats. De överlevande

patienterna hade också bättre resultat på samtliga frågor vid diagnos jämfört med de patienter som avlidit innan långtidsuppföljningen. Det fanns en stor variation i resultatet från livskvalitetsfrågeformulären vilket tyder på att det är mycket individuellt vilka problem patienterna besväras av.

År 2017 publicerades en studie av Hammerlid et al. (57) där syftet var att fastställa populationsbaserade normvärden för livskvalitetsfrågeformulären EORTC QLQ-C30 och EORTC QLQ-H&N35. För frågeformuläret EORTC QLQ-H&N35 var denna studie den första att studera dessa frågor i en normalpopulation. Resultatet på frågorna om global livskvalitet, fysisk funktion och aptit från det generella frågeformuläret EORTC QLQ-C30 skiljde sig inte nämnvärt mellan patienterna i aktuell studie (vid långtidsuppföljningen) jämfört med normvärdena i en svensk population. Däremot hade gruppen med canceröverlevare uppgett mer problem på samtliga frågor från det specifika frågeformuläret EORTC QLQ-H&N35 jämfört med resultatet i normpopulationsstudien. Skillnaderna i sväljförmåga, muntorrhet, seg saliv och problem med att öppna munnen var även kliniskt relevanta. Att jämföra huvud-hals cancerpatienters resultat från livskvalitetsfrågeformulären med normvärden är betydelsefullt. Diagnosvärdena speglar inte alltid patienternas normalstatus eftersom cancersjukdomen redan då kan ha börjat påverka patientens livskvalitet negativt. Jämförelse med normvärden gör att de mest utsatta patienterna kan identifieras tidigt och få extra stöd då det annars finns stor risk att de inte klarar av att genomföra sin medicinska behandling (57).

Andra studier som undersökt huvud-halscancerpatienter med livskvalitetsfrågeformulären har fått liknande resultat som i aktuell studie. En försämring av problem relaterade till strålbehandling, såsom muntorrhet, seg saliv och gapsvårigheter sågs i en studie av Nordgren et al. (14), mellan ett och fem år efter diagnos. Författarna fann också att de patienter som fick en kombinationsbehandling hade mer problem jämfört med de som endast fick kirurgi. De patienter som avlidit innan 5-års uppföljningen hade även mer problem än överlevarna vid diagnos. En nyligen gjord systematisk översiktsartikel av Crowder et al. (69) som inkluderade 15 studier drog också slutsatsen att många nutritionsproblem i denna patientgrupp blir bestående eller förvärras, samt att livskvaliteten försämras över tid. Båda studiernas resultat stämmer väl överens med fynden i aktuell studie. Avancerad huvud-halscancer ger även mer problem jämfört med tumörstadium I och II, vilket ett antal studier visat (8, 14). I aktuell studie kan därför endast slutsatser dras för huvud-hals canceröverlevare diagnostiserade med stadium III och IV som erhållit kombinationsbehandling.

Kroppssammansättning

I studien mättes patienternas kroppssammansättning med både BIA och DXA och resultatet presenterades som FFMI och FMI. Att endast presentera mängden fett- och fettfri kroppsmassa i kilo kan vara missvisande då det även är viktigt att ta hänsyn till patienternas kroppslängd. Normvärden för FFMI och FMI har fastställts i en studie av Kyle et al. (51) där kroppssammansättningen i en frisk normalpopulation mättes med BIA, validerad mot DXA. I studien presenterades normvärdena utifrån BMI-gränser och i aktuell studie jämförs resultatet med de normvärdesgränser för normalt BMI (18,5–24,9 kg/m²). Då aktuell studie inkluderade under-, normal- och överviktiga patienter med en specifik sjukdom, bör hänsyn tas till de svagheter som finns med att jämföra med en population som är frisk och har normalt BMI.

Gruppens genomsnittliga resultat för FFMI och FMI (mätt med BIA) låg inom normgränserna enligt Kyle et al. (51) vid alla tre kontrollerna. Även patienterna i gruppen med avlidna hade vid diagnos värden inom normgränserna. Kvinnornas FFMI var vid diagnos likvärdigt mellan grupperna, medan männen i gruppen med avlidna hade lägre FFMI och FMI jämfört med männen som överlevt. Det var positivt att canceröverlevarnas fettfria kroppsmassa ökade från 2-års kontrollen till långtidsuppföljningen. Däremot minskade den fettfria kroppsmassan mellan diagnos och 2-års kontrollen och andra studier har också sett att huvud-hals cancerpatienters fettfria kroppsmassa minskar under behandling med negativa konsekvenser på muskelstyrka och funktion (21, 36). Mätningen med DXA, som endast gjordes vid långtidsuppföljningen, visade lägre värden för både kvinnornas och männens genomsnittliga FFMI jämfört med resultatet från mätningen med BIA, de var dock inte lägre än normvärdena enligt Kyle et al. (51). Hälften av kvinnorna och en tredjedel av männen hade värden under nedre normgränsen mätt med DXA. I studien mättes 65 % av gruppen med DXA och 93 % med

BIA vid långtidsuppföljningen. Grupperna med kvinnor och män som mättes med DXA blev mindre (n=12 respektive 28) och det går därför inte med säkerhet att säga att resultatet speglar hela gruppens medelvärde för FFMI och FMI. Resultatet från DXA-mätningen är dock relevant för beskrivningen av överlevarna då metoden ses som en referensmetod och ger god precision (49, 50). Det finns inte heller många studier med huvud-halscancer patienter där kroppssammansättningen mätts med DXA varför resultatet i denna studie kan bli viktigt för framtida jämförelser (87).

Kliniska implikationer

Patienter med avancerad huvud-halscancer har efter avslutad medicinsk behandling och uppföljning fortfarande många kvarstående problem relaterade till nutritionsstatus och livskvalitet. Nutritionsbehandling kan därför behöva pågå under längre tid än den medicinska behandlingen och uppföljningen, och troligen bli livslång för en del patienter (69). Satsning på tillräckligt med dietistresurs inom sjukvården för att ge adekvat och långvarig nutritionsbehandling kan bidra till bättre nutritionsstatus och livskvalitet på sikt, samtidigt som det är kostnadseffektivt (88, 89). I en systematisk översiktsartikel av Langius et al. (88) där tio studier inkluderades fann författarna tydliga fördelar av en individualiserad nutritionsbehandling på nutritionsstatus och livskvalitet för huvud-hals cancerpatienter, jämfört med ingen nutritionsbehandling eller endast standardiserade kostråd. Flera studier har kunnat visa att nutritionsbehandling är kostnadseffektivt (90, 91). I en systematisk översiktsartikel av Freijer et al. (89) som inkluderade åtta olika studier drogs slutsatsen att nutritionsbehandling inte bara är kostnadseffektivt utan även kan leda till kostnadsbesparingar. Det finns även flera retrospektiva studier som visar att kosttillskott förbättrar nutritionsstatus, kliniskt utfall och att de är kostnadseffektiva att använda (92, 93).

Redan vid diagnos är patienter med avancerad huvud-halscancer många gånger försämrade både fysiskt och psykiskt. I aktuell studie sågs även att de patienter som avled innan långtidsuppföljningen hade mer nutritionsproblem och sämre livskvalitet än de som överlevde. Tidigt insatt nutritionsbehandling är därför av stor vikt. Rutinmässig screening för vikt och nutritionsproblem vid första läkarbesöket är en viktig del i att fånga upp riskpatienter (cancerpatienter) och förmedla vidare till dietist som kan sätta in åtgärder direkt. De medicinska behandlingar som patienter med avancerad huvud-halscancer genomgår leder i de flesta fall till olika problem med att tillgodogöra sig föda. Det skulle därför även vara värdefullt för de patienter där nutritionsproblem förutses att träffa dietist inför behandlingsstart, även om inga problem uppmärksammats vid första läkarbesöket. Patienterna skulle på detta sätt kunna förbereda sig mentalt, eventuellt börja applicera kostråd för optimering inför behandling samt prova ut näringsdrycker för framtida användning. Idag är det inte ovanligt att dietist blir konsulterad först efter att nutritionsproblem och viktnedgång etablerats vilket försämrar utgångsläget avsevärt. Patienterna kan också efter operation eller under strål- och cytostatikabehandling vara mycket medtagna och ha svårt för att ta till sig råd, varför tidig dietistkontakt är viktigt. Flera studier har visat på vikten av tidig nutritionsbehandling för att motverka malnutrition, avbrott i behandling och minska antalet dagar inneliggande på sjukhus (26, 94). Nutritionsbehandling, som tidigare nämnt, startar idag många gånger för sent, och vid planerad kirurgi är det viktigt att all tid mellan diagnos och operation utnyttjas till att optimera nutritionsstatus. I ERAS-konceptet poängteras just screening, nutritionsbehandling, minimering av fasta och att snabbast möjligt komma igång med att äta vanlig mat efter kirurgi (95). Dietisten bör därför ha en självklar roll i det multidisciplinära teamet runt cancerpatienterna och dietistkontakt bör implementeras tidigt.

Då många patienter med huvud-halscancer utvecklar malnutrition är det viktigt med standardiserad screening. Det finns idag många verktyg för riskbedömning och screening för malnutrition och åtminstone bör frågor om viktnedgång, ätsvårigheter och BMI vara rutin vid första läkarbesöket (25, 96). I en studie av Kubrak et al. (97) validerades en checklista med symtom/problem specifika för patienter med huvud-halscancer, såsom dysfagi, mukositet och seg saliv, genom att undersöka prevalens och kopplingar mellan symtomen, energiintag och viktnedgång. Författarna fann att många av symtomen/problemen kan användas som prognostiska faktorer för energiintag och viktnedgång för patienter med huvud-halscancer. En sådan checklista skulle även kunna vara av värde att använda kliniskt för att på ett effektivt sätt tidigt fånga upp patienter med många och/eller svåra problem.

I Danmark gjordes 2009 en satsning för att bekämpa malnutrition (98). Innan satsningen genomfördes färre nutritionsbehandlingar i de team som saknade en tydlig struktur och organisation kring nutritionsbehandling. Efter satsningen gjordes en uppföljande studie som visade på förbättrad nutritionsbehandling vilket ledde till sex rekommendationer och åtgärder för regeringen. En rekommendation var patienternas rätt att få nutritionsbehandling inom en viss tid och alltså upprätta tidsgränser för olika diagnoser. Implementering av en sådan rekommendation skulle innebära ett standardiserat tillvägagångssätt för nutritionsbehandling och möjliggöra en struktur där vikten av dietistens arbete blir tydligt. Det skulle även bidra till en mer patientsäker vård och bidra till att fler patienter får adekvat nutritionsbehandling i tid.

Slutsats

Redan vid diagnos hade patienterna som avlidit innan långtidsuppföljningen mer nutritionsproblem och en lägre livskvalitet jämfört med de som överlevt, varför strukturerad screening och tidig nutritionsbehandling är av stor vikt. De patienter som överlevt sin avancerade huvud-halscancer, främst de som fått kombinationsbehandling, hade många bestående nutritionsproblem 6–10 år efter diagnos. En del problem såsom sväljfunktion och gapförmåga hade även försämrats. Nutritionsbehandling i denna patientgrupp behöver i många fall pågå under längre tid än den medicinska behandlingen och uppföljningen. Utan längre nutritionsuppföljning finns risk för minskat energi- och näringsintag, viktnedgång, malnutrition samt försämrad livskvalitet relaterat till de specifika problemen/symtomen. Mätning av kroppssammansättning med BIA i klinisk praxis skulle vara betydelsefullt för identifiering av riskpatienter och optimering av nutritionsbehandling, men mer forskning är önskvärt för utveckling av mer tillförlitliga och diagnosspecifika ekvationer för beräkning av kroppssammansättning. Ytterligare forskning för att fastställa optimalt intag och fördelning av protein för förbättrad nutritionsstatus och bevarande av muskelmassa är av intresse, samt så är det önskvärt med fler prospektiva studier med långtidsuppföljning för jämförelse och för att styrka denna studiens resultat.

Min egen insats i projektet

Det insamlade patient- och datamaterialet kom från studien av Silander et al. (10). Materialet analyserades för att kunna fatta beslut om vilken vinkel studien skulle ha, vilka parametrar som skulle undersökas, kartläggas och jämföras, vilka statistiska metoder som skulle användas samt hur resultatet skulle presenteras. Därefter bestod det återstående arbetet av att studera samtliga kostdagböcker för notering av kosttillägg, genomgång av dödsorsak för de avlidna patienterna, bedömning av antal patienter som var i risk för malnutrition och antal som var malnutrierade, samt omarbetning av sociodemografiska variabler. En del statistiska analyser genomfördes på egen hand, men majoriteten utfördes av den Statistiska Konsultgruppen i Göteborg som även utförde samtliga analyser i originalstudien och var väl insatta i studiematerialet. Resultaten i studien granskades, sattes in i tabeller, tolkades och diskuterades.

Tack

Jag skulle vilja ge ett stort tack till mina handledare Ewa Silander och Frode Slinde för vägledning och stöttning i arbetet med uppsatsen. Ewa, som har varit min huvudhandledare, har med sin stora kunskap och många år som arbetande klinisk dietist med huvud-hals cancerpatienter guidat mig under hela processen. Hon har bidragit till min kunskapsutveckling inom området och varit en stöttepelare när det inte varit lätt att få ihop både arbete och skola. Frode har kommit med kloka tankar på vägen och genom att läsa uppsatsen med nya ögon bidragit till många förbättringar.

Referenser

1. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Huvud- och halscancer, Nationellt Vårdprogram. Regionalt Cancercentrum Väst; 2015. Contract No: ISBN: 978-91-87587-19-1.
2. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014, Nya diagnostiserade cancerfall år 2014. www.socialstyrelsen.se december 2015. Contract No.: ISBN: 978-91-7555-354-2
3. Swedish head and neck cancer register SweHNCR. Huvud- och halscancer, Årsrapport nationellt kvalitetsregister, 2017. Regionalt Cancercentrum Väst; 2008-2016. Contract No.: ISBN: 978-91-87663-11-6
4. Zuo JJ, Tao ZZ, Chen C, Hu ZW, Xu YX, Zheng AY, et al. Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;274(3):1617-31.
5. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British journal of cancer*. 2015;112(3):580-93.
6. Chaitanya NC, Allam NS, Gandhi Babu DB, Waghray S, Badam RK, Lavanya R. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016;12(2):969-74.
7. van den Berg MG, Rutten H, Rasmussen-Conrad EL, Knuijt S, Takes RP, van Herpen CM, et al. Nutritional status, food intake, and dysphagia in long-term survivors with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: a cross-sectional study. *Head & neck*. 2014;36(1):60-5.
8. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer--a longitudinal study. *Head & neck*. 2001;23(2):113-25.
9. Hammerlid E, Wirblad B, Sandin C, Mercke C, Edstrom S, Kaasa S, et al. Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer patients. *Head & neck*. 1998;20(6):540-8.
10. Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Larsson S, Hammerlid E. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head & neck*. 2012;34(1):1-9.
11. Axelsson L, Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Hammerlid E. Effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube on swallowing in advanced head and neck cancer: A randomized controlled study. *Head & neck*. 2017;39(5):908-15.
12. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(4):261-9.
13. Leslie H. Sobin, Mary, K. Gospodarowicz, Christian Wittekind,. *TNM - Classification of Malignant Tumours*. UICC - International Union Against Cancer; 2009. Contract No.: ISBN: 978-1-4443-3241-4.
14. Nordgren M, Jannert M, Boysen M, Ahlner-Elmqvist M, Silander E, Bjordal K, et al. Health-related quality of life in patients with pharyngeal carcinoma: a five-year follow-up. *Head & neck*. 2006;28(4):339-49.
15. Fagerberg-Mohlin B, Emilson C-G, Kahnberg K-E. *Orla problem vid tumörbehandling inom huvud-halsregionen Tandläkartidningen*. 2000.

16. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, Jannert M, Silander E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. *The Laryngoscope*. 2005;115(12):2183-92.
17. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biorcklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *The Laryngoscope*. 2001;111(8):1440-52.
18. Kraaijenga SA, Oskam IM, van der Molen L, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral oncology*. 2015;51(8):787-94.
19. Fraunholz I, Grau K, Weiss C, Rodel C. Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2011;187(1):1-6.
20. Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007;15(5):497-503.
21. Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head & neck*. 2007;29(10):893-900.
22. Sathasivam HP, Davies GR, Boyd NM. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head & neck*. 2018;40(1):46-54.
23. Lee R, Slevin N, Musgrove B, Swindell R, Molassiotis A. Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2012;50(4):328-32.
24. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1983;41(5):283-8.
25. Socialstyrelsen. Näring för god vård och omsorg - En vägledning för att förebygga och behandla undernäring. 2011. Contract No.: ISBN: 978-91-86885-39-7.
26. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):11-48.
27. Silander E, Jacobsson I, Berteus-Forslund H, Hammerlid E. Energy intake and sources of nutritional support in patients with head and neck cancer--a randomised longitudinal study. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(1):47-52.
28. Capuano G, Grosso A, Gentile PC, Battista M, Bianciardi F, Di Palma A, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head & neck*. 2008;30(4):503-8.
29. Clavel S, Fortin B, Despres P, Donath D, Soulieres D, Khaouam N, et al. Enteral feeding during chemoradiotherapy for advanced head-and-neck cancer: a single-institution experience using a reactive approach. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(3):763-9.
30. Rutter CE, Yovino S, Taylor R, Wolf J, Cullen KJ, Ord R, et al. Impact of early percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement on nutritional status and hospitalization in patients with head and neck cancer receiving definitive chemoradiation therapy. *Head & neck*. 2011;33(10):1441-7.

31. Bishop S, Reed WM. The provision of enteral nutritional support during definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer patients. *Journal of medical radiation sciences*. 2015;62(4):267-76.
32. Ward MC, Bhateja P, Nwizu T, Kmiecik J, Reddy CA, Scharpf J, et al. Impact of feeding tube choice on severe late dysphagia after definitive chemoradiotherapy for human papillomavirus-negative head and neck cancer. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E1054-60.
33. Oozeer NB, Corsar K, Glore RJ, Penney S, Patterson J, Paleri V. The impact of enteral feeding route on patient-reported long term swallowing outcome after chemoradiation for head and neck cancer. *Oral oncology*. 2011;47(10):980-3.
34. Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA, Lee F-S, Martin-Harris B. Swallowing-Related Quality of Life After Head and Neck Cancer Treatment. *The Laryngoscope*. 2004;114(8):1362-7.
35. Socialstyrelsen. Näring för god vård och omsorg - En vägledning för att förebygga och behandla undernäring www.socialstyrelsen.se; september 2011. Contract No.: ISBN: 978-91-86885-39-7.
36. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, Langendijk JA, van der Laan BF, Pruim J, et al. Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment. *Head & neck*. 2011;33(6):863-70.
37. Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *British journal of cancer*. 2010;102(6):966-71.
38. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2003;15(8):443-50.
39. Silander E, Nyman J, Hammerlid E. An exploration of factors predicting malnutrition in patients with advanced head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2013;123(10):2428-34.
40. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015;34(3):335-40.
41. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
42. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2010;29(2):154-9.
43. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2008;27(6):793-9.
44. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008;11(5):566-72.
45. Lukaski HC. Soft tissue composition and bone mineral status: evaluation by dual-energy X-ray absorptiometry. *The Journal of nutrition*. 1993;123(2 Suppl):438-43.
46. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2004;23(5):1226-43.
47. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2004;23(6):1430-53.

48. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological reviews*. 2000;80(2):649-80.
49. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(3):305-9.
50. Rothney MP, Martin F-P, Xia Y, Beaumont M, Davis C, Ergun D, et al. Precision of GE Lunar iDXA for the Measurement of Total and Regional Body Composition in Nonobese Adults. *Journal of Clinical Densitometry*. 2012;15(4):399-404.
51. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2003;19(7-8):597-604.
52. World Health Organization. WHOQOL - Measuring Quality of Life. 1997.
53. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering - SBU. Viktigt men svårt mäta livskvalitet. www.sbu.se,2012.
54. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2000;36(14):1796-807.
55. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
56. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):1008-19.
57. Hammerlid E, Adnan A, Silander E. Population-based reference values for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck module. *Head & neck*. 2017;39(10):2036-47.
58. Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (>5 years) with history of head and neck cancer. *Head & neck*. 2013;35(6):819-25.
59. Larsson M, Hedelin B, Johansson I, Athlin E. Eating problems and weight loss for patients with head and neck cancer: a chart review from diagnosis until one year after treatment. *Cancer nursing*. 2005;28(6):425-35.
60. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984;53(9):2002-7.
61. Karnofsky DA AW, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634-56.
62. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984;2(3):187-93.
63. Fayers P. M. Aaronson N.K. Bjordal K. Groenvold M. Curran D. Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring manual Brussels; 2001. Contract No.: ISBN 2-9300 64-22-6.
64. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *The American journal of clinical nutrition*. 1985;41(4):810-7.

65. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(6):953-9.
66. Bingham SA, Cassidy A, Cole TJ, Welch A, Runswick SA, Black AE, et al. Validation of weighed records and other methods of dietary assessment using the 24 h urine nitrogen technique and other biological markers. *The British journal of nutrition*. 1995;73(4):531-50.
67. Williams GF, Teo MT, Sen M, Dyker KE, Coyle C, Prestwich RJ. Enteral feeding outcomes after chemoradiotherapy for oropharynx cancer: a role for a prophylactic gastrostomy? *Oral oncology*. 2012;48(5):434-40.
68. Prestwich RJ, Teo MT, Gilbert A, Williams G, Dyker KE, Sen M. Long-term swallow function after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer: the influence of a prophylactic gastrostomy or reactive nasogastric tube. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2014;26(2):103-9.
69. Crowder SL, Douglas KG, Yanina Pepino M, Sarma KP, Arthur AE. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2018.
70. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, et al. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):292-300.
71. Ziai S, Coriati A, Chabot K, Mailhot M, Richter MV, Rabasa-Lhoret R. Agreement of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition evaluation in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(5):585-8.
72. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Earthman CP, Krijnen WP, Langendijk JA, van der Laan BF, et al. Validity of bioelectrical impedance analysis to assess fat-free mass in patients with head and neck cancer: an exploratory study. *Head & neck*. 2014;36(4):585-91.
73. Norman K, Stobaus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(3):612-9.
74. Norman K, Stobaus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012;31(6):854-61.
75. Lundberg M, Nikander P, Tuomainen K, Orell-Kotikangas H, Makitie A. Bioelectrical impedance analysis of head and neck cancer patients at presentation. *Acta otolaryngologica*. 2017;137(4):417-20.
76. Malecka-Massalska T, Mlak R, Smolen A, Morshed K. Bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in detecting malnutrition among newly diagnosed head and neck cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2016;273(5):1299-305.
77. Wladysiuk MS, Mlak R, Morshed K, Surtel W, Brzozowska A, Malecka-Massalska T. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2016;23(5):e481-e7.
78. World Health Organization. Nutrition for older people. <http://www.who.int/nutrition/topics/ageing/en/index1.html> 2018-05-20. Contract No.: Nutrition topics.

79. Jatoi A, Daly BD, Hughes VA, Dallal GE, Kehayias J, Roubenoff R. Do patients with nonmetastatic non-small cell lung cancer demonstrate altered resting energy expenditure? *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(2):348-51.
80. Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2010;29(1):72-7.
81. Garcia-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La Cuerda C, Iriondo T, Breton I, et al. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2005;21(11-12):1107-12.
82. Langius JA, Kruijenga HM, Uitdehaag BM, Langendijk JA, Doornaert P, Leemans CR, et al. Resting energy expenditure in head and neck cancer patients before and during radiotherapy. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012;31(4):549-54.
83. Ng K, Leung SF, Johnson PJ, Woo J. Nutritional consequences of radiotherapy in nasopharynx cancer patients. *Nutrition and cancer*. 2004;49(2):156-61.
84. Bouillanne O, Curis E, Hamon-Vilcot B, Nicolis I, Chretien P, Schauer N, et al. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(2):186-92.
85. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2016;121(3):215-21.e1.
86. Rinkel RN, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Buter J, de Bree R, Langendijk JA, et al. Prevalence of swallowing and speech problems in daily life after chemoradiation for head and neck cancer based on cut-off scores of the patient-reported outcome measures SWAL-QOL and SHI. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2016;273(7):1849-55.
87. Jackson W, Alexander N, Schipper M, Fig L, Feng F, Jolly S. Characterization of changes in total body composition for patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy using dual-energy x-ray absorptiometry. *Head & neck*. 2014;36(9):1356-62.
88. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(5):671-8.
89. Freijer K, Bours MJ, Nuijten MJ, Poley MJ, Meijers JM, Halfens RJ, et al. The economic value of enteral medical nutrition in the management of disease-related malnutrition: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(1):17-29.
90. Freijer K, Lenoir-Wijnkoop I, Russell CA, Koopmanschap MA, Kruijenga HM, Lhachimi SK, et al. The view of European experts regarding health economics for medical nutrition in disease-related malnutrition. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(5):539-45.
91. Milte RK, Ratcliffe J, Miller MD, Crotty M. Economic evaluation for protein and energy supplementation in adults: opportunities to strengthen the evidence. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(12):1243-50.

92. Elia M, Normand C, Norman K, Laviano A. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016;35(2):370-80.
93. Philipson TJ, Snider JT, Lakdawalla DN, Stryckman B, Goldman DP. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *The American journal of managed care*. 2013;19(2):121-8.
94. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2010;18(7):837-45.
95. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012;31(6):783-800.
96. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2003;22(4):415-21.
97. Kubrak C, Olson K, Baracos VE. The head and neck symptom checklist(c): an instrument to evaluate nutrition impact symptoms effect on energy intake and weight loss. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3127-36.
98. Holst M, Staun M, Kondrup J, Bach-Dahl C, Rasmussen HH. Good nutritional practice in hospitals during an 8-year period: The impact of accreditation. *e-SPEN Journal*. 2014;9(4):e155-e60.

Bilaga I

Karnofsky performance status scale

100% - normal, no complaints, no signs of disease

90% - capable of normal activity, few symptoms or signs of disease

80% - normal activity with some difficulty, some symptoms or signs

70% - caring for self, not capable of normal activity or work

60% - requiring some help, can take care of most personal requirements

50% - requires help often, requires frequent medical care

40% - disabled, requires special care and help

30% - severely disabled, hospital admission indicated but no risk of death

20% - very ill, urgently requiring admission, requires supportive measures

10% - moribund, rapidly progressive fatal disease processes

0% - death

Bilaga II

Livskvalitetsfrågeformulär EORTC QLQ – C30

SWEDISH



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Vi är intresserade av några saker som har med Dig och Din hälsa att göra. Besvara alla frågor genom att sätta en ring runt den siffra som stämmer bäst in på Dig. Det finns inga svar som är "rätt" eller "fel". Den information Du lämnar kommer att hållas strikt konfidentiell.

Var vänlig fyll i Dina initialer:

--	--	--	--	--

När är Du född? (Dag, Månad, År):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Dagens datum (Dag, Månad, År):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
1.	Har Du svårt att göra ansträngande saker, som att bära en tung kasse eller väska?	1	2	3	4
2.	Har Du svårt att ta en <u>lång</u> promenad?	1	2	3	4
3.	Har Du svårt att ta en <u>kort</u> promenad utomhus?	1	2	3	4
4.	Måste Du sitta eller ligga på dagarna?	1	2	3	4
5.	Behöver Du hjälp med att äta, klä Dig, tvätta Dig eller gå på toaletten?	1	2	3	4

Under veckan som gått:

		Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
6.	Har Du varit begränsad i Dina möjligheter att utföra antingen Ditt förvärvsarbete eller andra dagliga aktiviteter?	1	2	3	4
7.	Har Du varit begränsad i Dina möjligheter att utöva Dina hobbies eller andra fritidssysselsättningar?	1	2	3	4
8.	Har Du blivit andfådd?	1	2	3	4
9.	Har Du haft ont?	1	2	3	4
10.	Har Du behövt vila?	1	2	3	4
11.	Har Du haft svårt att sova?	1	2	3	4
12.	Har Du känt Dig svag?	1	2	3	4
13.	Har Du haft dålig aptit?	1	2	3	4
14.	Har Du känt Dig illamående?	1	2	3	4
15.	Har Du kräkts?	1	2	3	4
16.	Har Du varit förstoppad?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida

Under veckan som gått:

	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
17. Har Du haft diarré?	1	2	3	4
18. Har Du varit trött?	1	2	3	4
19. Har Dina dagliga aktiviteter påverkats av smärta?	1	2	3	4
20. Har Du haft svårt att koncentrera Dig, t.ex. läsa tidningen eller se på TV?	1	2	3	4
21. Har Du känt Dig spänd?	1	2	3	4
22. Har Du oroat Dig?	1	2	3	4
23. Har Du känt Dig irriterad?	1	2	3	4
24. Har Du känt Dig nedstämd?	1	2	3	4
25. Har Du haft svårt att komma ihåg saker?	1	2	3	4
26. Har Ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen stört Ditt <u>familjeliv</u> ?	1	2	3	4
27. Har Ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen stört Dina <u>sociala</u> aktiviteter?	1	2	3	4
28. Har Ditt fysiska tillstånd eller den medicinska behandlingen gjort att Du fått ekonomiska svårigheter?	1	2	3	4

Sätt en ring runt den sifra mellan 1 och 7 som stämmer bäst in på Dig för följande frågor:

29. Hur skulle Du vilja beskriva Din <u>hälsa</u> totalt sett under den vecka som gått?						
1	2	3	4	5	6	7
Mycket dålig					Utmärkt	
30. Hur skulle Du vilja beskriva Din totala <u>livskvalitet</u> under den vecka som gått?						
1	2	3	4	5	6	7
Mycket dålig					Utmärkt	

Bilaga III

Livskvalitetsfrågeformulär EORTC QLQ – H&N35

SWEDISH



EORTC QLQ - H&N35

Patienter uppger ibland att de har följande symptom eller problem. Var vänlig och ange i vilken grad Du har haft dessa besvär under veckan som gått. Sätt en ring runt den siffra som stämmer för Dig.

Under veckan som gått :	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
31. Har Du haft smärtor i munnen ?	1	2	3	4
32. Har Du haft smärtor i käken ?	1	2	3	4
33. Har Du haft sveda i munnen ?	1	2	3	4
34. Har Du haft smärtor i svalget ?	1	2	3	4
35. Har Du haft problem med att svälja flytande ?	1	2	3	4
36. Har Du haft problem med att svälja mosad mat ?	1	2	3	4
37. Har Du haft problem med att svälja fast föda ?	1	2	3	4
38. Har Du "satt i halsen" när Du svalt ?	1	2	3	4
39. Har Du haft problem med tänderna ?	1	2	3	4
40. Har Du haft problem med att gapa ?	1	2	3	4
41. Har Du varit torr i munnen ?	1	2	3	4
42. Har saliven varit seg ?	1	2	3	4
43. Har Du haft problem med luktsinnet ?	1	2	3	4
44. Har Du haft problem med smaksinnet ?	1	2	3	4
45. Har Du hostat ?	1	2	3	4
46. Har Du varit hes ?	1	2	3	4
47. Har Du känt Dig sjuk ?	1	2	3	4
48. Har Ditt utseende besvärat Dig ?	1	2	3	4

Fortsätt på nästa sida

Under veckan som gått :

	Inte alls	Lite	En hel del	Mycket
49. Har Du haft problem med att äta ?	1	2	3	4
50. Har Du haft svårt att äta inför familjen ?	1	2	3	4
51. Har Du haft svårt att äta inför andra människor ?	1	2	3	4
52. Har Du haft svårt att njuta av måltiderna ?	1	2	3	4
53. Har Du haft svårt att prata med andra människor ?	1	2	3	4
54. Har Du haft problem med att prata i telefon ?	1	2	3	4
55. Har Du haft svårt att umgås med din familj ?	1	2	3	4
56. Har Du haft svårt att umgås med Dina vänner ?	1	2	3	4
57. Har Du haft svårt för att gå ut offentligt bland andra människor ?	1	2	3	4
58. Har Du haft svårt för fysisk kontakt med Din familj eller Dina vänner ?	1	2	3	4
59. Har Du känt Dig mindre intresserad av sex ?	1	2	3	4
60. Har Du känt mindre sexuell njutning ?	1	2	3	4

Under veckan som gått:

	Nej	Ja
61. Har Du använt smärtstillande mediciner ?	1	2
62. Har Du tagit något näringstillskott ? (förutom vitaminer)	1	2
63. Har Du haft matsond ?	1	2
64. Har Du gått ner i vikt ?	1	2
65. Har Du gått upp i vikt ?	1	2