



2019 2020



Ondervoeding bij NSCLC-stadium III

Een retrospectief database onderzoek naar gewichtsverlies tijdens chemoradiatie

Bachelor scriptie

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Amarins Koster 340508

Tessa Sluiter 339804

Ondervoeding bij NSCLC-stadium III: een retrospectief database onderzoek naar gewichtsverlies bij chemoradiatie

Onderwijsinstelling	Hanzehogeschool Groningen Academie voor gezondheidsstudies
Opleiding	Medische Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken
Product	Bachelor scriptie

Opdrachtgever	dr. E.M. Wiegman Radiotherapeut-oncoloog Isala Zwolle
----------------------	--

Onderzoeksbegeleider	dr. W. Schaake E. Gerbers –van den Heuvel, MSc
Tweede examiner	P. Dewansingh- Leeffers, MSc

Plaats	Zwolle
Datum	08-06-2020
Auteurs	Amarins Koster 340508 Tessa Sluiter 339804

Voorwoord

Voor u ligt de scriptie 'Ondervoeding bij NSCLC-stadium III: een retrospectief database onderzoek naar gewichtsverlies bij chemoradiatie'. Deze scriptie is geschreven in het kader van het afstuderen aan de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) van de Hanzehogeschool Groningen. Het onderwerp van dit praktijkgericht onderzoek is bedacht en vrijgegeven door de radiotherapie afdeling van het Isala Zwolle. Het onderwerp van deze scriptie is 'Ondervoeding bij NSCLC-stadium III: een retrospectief database onderzoek naar gewichtsverlies bij chemoradiatie'.

Tijdens deze leerzame periode is van vele kanten hulp aangeboden. Hiervoor willen wij graag een aantal mensen in het bijzonder bedanken:

- E.M. Wiegman, radiotherapeut-oncoloog en opdrachtgever;
- G. de Jong en M. Edelijn, begeleidende laboranten van de afdeling radiotherapie;
- W. Schaake, onderzoeksbegeleider;
- E. Gerbers- van den Heuvel, vakinhoudelijk docent op de MBRT.

Tevens willen wij de afdeling radiotherapie van het Isala Zwolle graag bedanken voor de medewerking en de gastvrijheid.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Amarins Koster en Tessa Sluiter

8 Juni, 2020

Abstract (NL)

Ondervoeding bij NSCLC-stadium III: een retrospectief database onderzoek naar gewichtsverlies bij chemoradiatie

Inleiding Het doel van dit onderzoek is om te identificeren welke factoren invloed hebben op het gewichtsverlies tijdens de chemoradiatie van patiënten met NSCLC-stadium III. Door deze factoren te bepalen, kan hier mogelijk preventief op worden ingespeeld tijdens het behandelproces.

Methode Om antwoord te kunnen geven op de onderzoeksvraag is een database onderzoek uitgevoerd met totaal 212 NSCLC-stadium III patiënten die behandeld zijn tussen 2013 en 2017 op de radiotherapie in het Isala Zwolle. De studie maakt een voorspelling welke klinische en dosimetrische factoren het optreden van gewichtsverlies beïnvloeden tijdens chemoradiatie doormiddel van meerdere enkelvoudige en meervoudige regressieanalyses.

Resultaten Patiënten verliezen gemiddeld 2.4% van hun gewicht tijdens de chemoradiatie behandeling. De grootste afname, 1.5%, is zichtbaar tussen het vierde en vijfde weegmoment. BMI wordt als onafhankelijke variabele significant bevonden. Gross Tumor Volume (GTV) totaal, gemiddelde dosis oesofagus, V35 Gy oesofagus en maximale dosis oesofagus komen niet significant naar voren. Dysfagie gradatie 2 en 3 tonen gemiddeld gezien de grootste gewichtsafname van 3.4%. De Gemiddelde dosis op de oesofagus en V35 Gy oesofagus blijken in samenhang met dysfagie los van elkaar statistisch significant te zijn. Onderling tonen deze variabelen, de V35 Gy en de gemiddelde dosis op de oesofagus, een grote correlatie.

Conclusie Van de NSCLC-stadium III patiënten is 15% ondervoed. BMI is als een belangrijkere voorspeller bevonden dan dosimetrische factoren. Gemiddelde dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus voegen onderling weinig toe aan het ontstaan van gewichtsverlies, maar 1 op 1 kunnen ze gezien worden als een voorspellende factor. Geadviseerd wordt om consequenter het gewicht van de patiënt te meten tijdens de behandeling, om beter inzicht te krijgen in het gewichtsverloop. Een uitgebreide voorlichting aan de patiënt over voeding gewichtsverlies kan hierbij mogelijk een rol spelen.

Abstract (EN)

Malnutrition at NSCLC-stage III: a retrospective database study of weight loss in chemoradiation

Introduction The purpose of this research is to identify which factors influence weight loss during chemoradiation of patients with NSCLC- stage III. By determining them, it may be possible to anticipate on these factors in order to reduce the weight loss during the treatment process.

Method In order to answer the research question, a database study was conducted with a total of 212 NSCLC-stage III patients who were treated between 2013 and 2017 at the radiotherapy department at Isala Zwolle. The study makes a prediction of which clinical and dosimetric factors influence the occurrence of weight loss during chemoradiation treatment by doing multiple regression analysis.

Results Patients lose an average of 2.4% of their weight during chemoradiation treatment. The largest decrease, 1.6%, is visible between the fourth and fifth weighing moment. BMI is considered significant. GTV total, mean dose esophagus, V35 Gy esophagus and maximum dose esophagus are not significant. Dysphagia grades 2 and 3 show on average the largest weight decrease of 3.4%. The mean dose of esophagus and V35 Gy esophagus are statistically significant in association with dysphagia. These variables show a big correlation.

Conclusion From the NSCLC-stage III patients are 15% malnourished. BMI has been identified to be a more important predictor than dosimetric factors. The mean dose of esophagus and V35 Gy esophagus do not add much to the development of weight loss, but 1 to 1 they can be seen as a predictive factor. It is recommended to measure the patient's weight more consistently during treatment to make the prediction more reliable. Also additional information to the patient about diet and weight loss may play a role in this.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Abstract (NL)	3
Abstract (EN)	3
1. Inleiding.....	6
2. Theoretisch kader	8
2.1 Niet-kleincellig longcarcinoom	8
2.2 Behandel mogelijkheden	9
2.2.1 Chemoradiatie.....	9
2.2.2 Immunotherapie	9
2.3 Ondervoeding bij kanker	9
2.4 Dysfagie.....	10
2.5 Planning.....	11
3. Methode.....	13
3.1 Onderzoeksdesign	13
3.2 Onderzoekspopulatie.....	13
3.3 Onderzoeksmethode	14
3.3.1 Data verzameling.....	14
3.3.2 Data-analyse.....	15
3.3.4 One-way ANOVA	16
3.3.5 Regressieanalyse	17
3.3.5.2 Logistische regressieanalyse	17
4.Resultaten	18
4.1 Patiëntkarakteristieken	18
4.2 Gewichtsverlies tijdens de behandeling chemoradiatie	19
4.3 Lineaire samenhang tussen de onafhankelijke variabelen en gewichtsverlies.....	20
4.4 Samenhang tussen de significante variabelen en gewichtsverlies	20
4.4.1 Samenhang tussen BMI en gewichtsverlies	21
4.5 Samenhang tussen dysfagie en gewichtsverlies.....	22
4.6 Samenhang tussen de dosimetrische factoren oesofagus en dysfagie	22
5. Discussie	24
6. Conclusie en advies.....	26
Literatuurlijst.....	28
Bijlage I TNM-classificatie	33
Bijlage II Stadiumindeling longcarcinoom op basis van TNM-classificatie	34
Bijlage III Dosismolieten Isala Zwolle	35

Bijlage IV Schriftelijk akkoord METC Isala Zwolle	36
Bijlage V Waardes correlatiecoëfficiënt	37
Bijlage VI Totale output enkelvoudige regressieanalyse	38
Bijlage VII totale output one-way ANOVA.....	39
Bijlage VIII Output enkelvoudige lineaire regressie analyse: niet significante variabelen.....	41

1. Inleiding

In Nederland krijgen ruim 13.000 mensen per jaar de diagnose longkanker. Bij ongeveer de helft hiervan is de kanker al uitgezaaid bij het stellen van de diagnose.¹ Longkanker is onder te verdelen in verschillende soorten: kleincellig longcarcinoom (SCLC) (13.2%), niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) (73.1%) en overige soorten (13.7%).² Deze indeling is gebaseerd op het type cel dat in de tumor voorkomt. Longkanker kent ook verschillende stadia (stadium I, II, III en IV), de overlevingskans van patiënten met longkanker is sterk afhankelijk van het stadium waarin de kanker zich bevindt op moment van de diagnose. Met een stadium indeling bepaalt de arts de prognose en stelt hij of zij een behandelplan op. Voor de behandeling van longkanker bestaan meerdere mogelijkheden, zoals: chirurgie, chemotherapie, radiotherapie en immunotherapie. De keuze van de behandeling is onder andere afhankelijk van het stadium, locatie van de kanker en de medische geschiedenis van de patiënt.³

Voor de behandeling van NSCLC-stadium III werd voorheen alleen chemoradiatie aangehouden. Eerdere onderzoeken van El Sharouni *et al.* (2006) en Aupérin *et al.* (2016) hebben aangetoond dat concurrent chemotherapie en radiotherapie een verhoogde werkzaamheid laat zien ten opzichte van sequentiële chemo- en radiotherapie, voornamelijk ten behoeve van een betere locoregionale controle. Uit de onderzoeken komt naar voren dat een relatief lang tijdsinterval tussen het einde van de chemotherapie en het begin van de radiotherapie zorgt voor een snelle tumorprogressie, als gevolg van een versnelde tumorcelproliferatie. Hierdoor wordt gelijktijdig chemoradiatie gezien als gouden standaard. Echter, deze behandeling gaat ten koste van een beheersbare verhoogde acute slokdarmtoxiciteit.⁵⁻⁶

Sinds medio 2019 kunnen patiënten in het Isala Zwolle met NSCLC-stadium III na concurrent chemoradiatie verder behandeld worden met immunotherapie, wat significante winst in overleving en progressievrije overleving oplevert.⁸⁻¹¹ Immunotherapie is een remmende behandeling. Bij deze behandeling wordt het afweersysteem gestimuleerd om kankercellen aan te vallen. Het afweersysteem beschouwt de kankercellen als lichaamsvreemde cellen waardoor deze worden opgeruimd. Immunotherapie werkt dus niet direct in op de tumor, maar op het afweersysteem zelf. De behandeling wordt gegeven met als doel de terugkeer van kanker te verkleinen en daarmee de kwaliteit van leven te verbeteren.⁹⁻¹¹ De patiënt krijgt kort na de chemoradiatie een aanvullende behandeling immunotherapie met het medicijn Durvalumab.¹²

Tijdens de behandeling chemoradiatie wordt vaak een afname in gewicht waargenomen. De voedingstoestand van de patiënt vermindert hierdoor en de bijwerkingen van de chemoradiatie herstellen minder snel.⁹ Onduidelijk is welke precieze factoren verantwoordelijk zijn voor het gewichtsverlies. Een goede voedingstoestand is niet alleen belangrijk voor preventie van kanker, maar nog meer wanneer kanker eenmaal ontdekt is en gestart moet worden met de behandeling.¹³ Ondervoeding kan worden gezien als het te weinig binnenkrijgen van bouwstoffen, zoals: koolhydraten, water, vitamines, mineralen, vetten en eiwitten. Het gevolg hiervan is verminderde spierkracht, onbedoeld gewichtsverlies, vermoeidheid en verminderde eetlust. Al deze bijwerkingen hebben ongunstige effecten op het lichaam. Bij kankerpatiënten neemt de kans op complicaties toe, tevens zal het herstel na de behandeling minder snel gaan. De behandeling chemoradiatie geeft in dit geval minder resultaat.¹³⁻¹⁵ Patiënten mogen enkel starten met de behandeling immunotherapie indien zij aan de instapeisen voldoen. Onder deze instapeisen wordt verstaan: geen progressie van de tumor na de chemoradiatie en een toxiciteitsgraad die lager of gelijk is aan één.¹¹

Eerder hebben Kiss *et al.* (2014) aangetoond dat verschillende dosimetrische factoren worden geassocieerd met aanzienlijk gewichtsverlies. De relatieve en totale lengte van de oesofagus die 60 Gray (Gy) ontvangt, is een voorspellende factor.¹⁶ Aangetoond is ook door dit onderzoek dat dosimetrische factoren een rol spelen bij het ontstaan van dysfagie. Een voorbeeld hiervan is het procentueel volume van de oesofagus dat een dosis van meer dan 35 Gy ontvangt, ook wel de V35 Gy oesofagus genoemd.¹⁸ Eerder hebben Mortensen *et al.* (2016) aangetoond dat de klinische variabelen, geslacht en TNM-classificatie, ook voorspellende variabelen zijn voor dysfagie.¹⁸ Tevens hebben Short *et al.* (2014) aangetoond dat dysfagie een rol speelt bij het ontstaan van gewichtsverlies.¹⁹⁻²⁰ Het is nog niet bekend welke klinische factoren van invloed zijn op het ontstaan van gewichtsverlies, ditzelfde geldt voor de combinatie van klinische- en dosimetrische factoren.

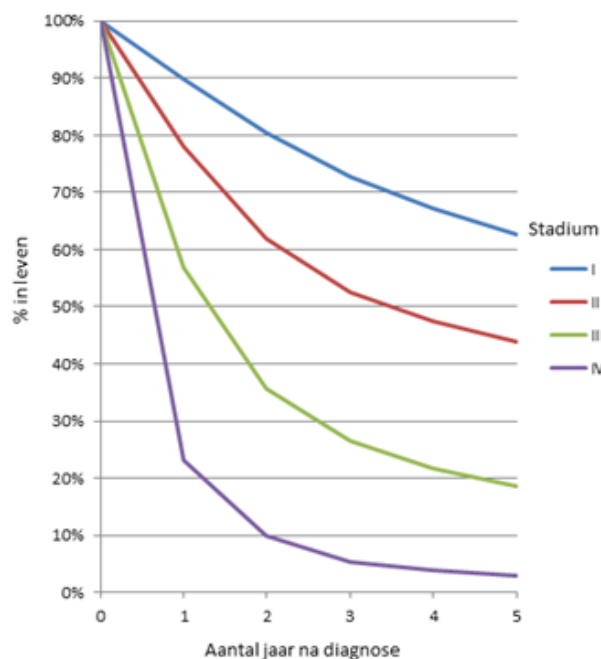
Het doel van dit onderzoek is om te identificeren welke factoren invloed hebben op het gewichtsverlies tijdens de chemoradiatie van patiënten met NSCLC-stadium III. Door deze factoren te bepalen, kan hier mogelijk preventief op worden ingespeeld vooraf en tijdens het behandelproces. Hierdoor kan het percentage ondervoede patiënten dalen, waardoor meer patiënten de aanvullende behandeling immunotherapie kunnen ondergaan.

2. Theoretisch kader

In dit hoofdstuk is de aanvullende theorie betreffende het onderzoek toegelicht. De prevalentie van NSCLC en de bijbehorende behandelingen worden verder verklaard. Tevens wordt de definitie van ondervoeding en dysfagie uitgelegd. Ook wordt beschreven wat de kritieke organen en de bijbehorende dosislimieten zijn bij bestraling van NSCLC-stadium III.

2.1 Niet-kleincellig longcarcinoom

In Nederland krijgen ruim 13.000 mensen per jaar longkanker, ruim 9.500 hiervan is NSCLC. Dit maakt van NSCLC de meest voorkomende longkankersoort.¹ Bij NSCLC zijn de kankercellen net zo groot of zelfs groter dan de gezonde cellen. Deze vorm van kanker groeit meestal vrij langzaam, maar kan ook snel groeien. NSCLC zaait niet snel uit. De tumor kan jaren in het lichaam zitten voordat deze wordt ontdekt.¹⁹ Door de langzame groei en de dus late ontdekking, is de NSCLC al vaak in een verder gevorderd stadium. Bij NSCLC wordt de zevende editie van de tumorclassificatie (TNM-classificatie) gebruikt, zie bijlage I en II.^{2-3, 22}



Figuur 1 5-jaarsoverleving per NSCLC-stadium 2015.

Noot. Herdrukt van Overlevingscijfers niet-kleincellige longkanker. Internetsite Integraal Kankercentrum Nederland. 2018. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers/overlevingscijfers-niet-kleincellige-longkanker>. Geraadpleegd 2020

De stadium indeling hangt af van een aantal factoren: locatie tumor, afmeting tumor, doorgroei in andere weefsels en metastasering. Het stadium van de longkanker staat sterk in verband met de kans op overleving. In Figuur 1 is de 5-jaarsoverleving per stadium van NSCLC zichtbaar. Te zien is dat een hoger stadium, een lagere kans op overleving geeft.²²

2.2 Behandel mogelijkheden

Voor longkanker bestaan verschillende behandel mogelijkheden. Deze behandeling is afhankelijk van de soort, stadium en de eventuele uitzaaiingen die aanwezig zijn. De behandelingen die voorgesteld kunnen worden zijn: chirurgische ingreep, chemotherapie, radiotherapie en immunotherapie. De behandeling chemoradiatie wordt als gouden standaard beschouwd, betreffende NSCLC-stadium III.

2.2.1 Chemoradiatie

Bij chemoradiatie worden de behandelingen chemotherapie en radiotherapie concurrent of sequentieel gegeven. El Sharouni *et al.* (2006) hebben aangetoond dat het behandelend effect bij concurrent chemoradiatie het grootst is.⁵ Behandeling met concurrent chemoradiatie heeft dan ook de voorkeur. Sequentiële chemoradiatie wordt alleen bij noodzaak gekozen, bijvoorbeeld wanneer het behandelvolume te groot is voor concurrent chemoradiatie.²³ Bij concurrent chemoradiatie versterkt chemotherapie, de behandeling met cytostatica, de werking van de radiotherapeutische behandeling. Naast de versterking van de radiotherapeutische behandeling versterkt chemotherapie ook de bijwerkingen. Een bekende bijwerking bij chemotherapie is haaruitval. Deze bijwerking komt bij concurrent chemoradiatie nauwelijks voor. Oorzaak hiervan is de hoeveelheid chemotherapie die gegeven wordt, deze ligt bij concurrent chemoradiatie lager.²⁵

Het doel van de behandeling concurrent chemoradiatie is om genezing te bereiken. Chemoradiatie kan als enkele behandeling gegeven worden, maar ook in combinatie met chirurgie of een andere behandel methode.²⁶

2.2.2 Immunotherapie

Immunotherapie is een behandeling die niet direct op de kanker(cellen) werk, maar het immuunsysteem activeert om tegen de kankercellen te vechten. Het doel van de therapie is om de werking van het eigen afweersysteem te versterken.²⁷ Klinische onderzoek heeft aangetoond dat het immuunsysteem een belangrijke invloed kan hebben op tumorcontrole bij longkanker.

Immunotherapie wordt meestal gegeven bij uitzaaiingen van kanker. De therapie is dan palliatief: het doel is om klachten te verminderen en het leven enigszins te verlengen. Daarnaast wordt immunotherapie ingezet bij curatieve behandeling. De therapie heeft in combinatie als taak om achtergebleven kankercellen te doden.²⁸

Medicatie van immunotherapie wordt vaak middels een infuus toegediend. Toediening van medicatie gebeurt meestal in het ziekenhuis. De behandelingsduur kan variëren van een aantal maanden tot twee jaar. Eens per twee tot vier weken wordt een kuur herhaald. Iedere behandeling kost 30 tot 120 minuten, afhankelijk van welk specifiek medicijn wordt toegediend.²⁹⁻³⁰ Ook bij immunotherapie kunnen zich bijwerkingen voordoen. Veel voorkomende bijwerkingen zijn: maag-darmklachten, huidklachten, vermoeidheid, benauwdheid, kortademigheid en stijve en pijnlijke gewrichten.³¹

2.3 Ondervoeding bij kanker

Ondervoeding is een acute of chronische toestand waarbij een tekort of disbalans van energie, eiwit en andere voedingsstoffen leidt tot meetbare, nadelige effecten op lichaamssamenstelling, functioneren en klinische resultaten.³² Ondervoeding gaat vaak gepaard met afname van gewicht, maar ook met afname van spierweefsel. Oncologische patiënten worden gezien als een risicogroep voor ondervoeding. Ziektes, zoals kanker, kunnen het ondervoedingsproces versnellen. De oorzaken voor ondervoeding zijn op te delen in fysieke, psychische, medische en sociale factoren. De afname van spierweefsel, welke ontstaat door een fysieke factor, heeft ongunstige effecten op het lichaam. Spierafbraak is kwalijk omdat dit kan lijden tot een verminderde vitaliteit, bewegelijkheid en

gezondheid. Ondervoeding heeft ernstige gevolgen voor de totale gezondheidstoestand. In, veelal associatieve studies, is aangetoond dat ondervoeding leidt tot meer en ernstigere complicaties, een langzamer herstel, bij inactiviteit een verminderde spiermassa met als gevolg een afname van de algehele conditie. Ook bestaat een verhoogde kans op het ontwikkelen van decubitus, een afname van de levenskwaliteit en een verhoogde mortaliteit. Tevens zorgt ondervoeding voor een verminderde wondgenezing en een verminderde afweer. Door afname van afweer kunnen de kankercellen sneller toenemen, wat leidt tot het sneller ontstaan en een snellere verspreiding van uitzaaiingen. Ondervoeding zorgt voor energieschaarste in het lichaam. Kankercellen gaan onzuinig en inefficiënt om met de energie. Hierdoor blijft minder over voor de afweer en vitaliteit van het lichaam.¹³⁻¹⁴

Een voorkomende oorzaak van het binnenkrijgen van onvoldoende voeding is de locatie van de tumor, welke de voedselinname kan beïnvloeden. Malabsorptie en bijwerkingen zoals misselijkheid, slechte eetlust, smaakverandering of een vol gevoel spelen ook een rol bij het tekort binnen krijgen van voeding. Eén van de manieren om ondervoeding bij kanker tegen te gaan, is het aanpassen van het voedingspatroon. Het is belangrijk om producten te eten die meer energie en eiwitten bevatten. Als voedselinname helemaal niet meer kan is sonde- of infuusvoeding een mogelijke oplossing.¹³⁻¹⁴ Sinds januari 2019 zijn nieuwe criteria voor het vaststellen van ondervoeding opgesteld. Fenologische criteria hierbij zijn: >5% onbedoeld gewichtsverlies in de afgelopen 6 maanden, >10% gewichtsverlies in een periode langer dan 6 maanden, verlaagde BMI of een verminderde spiermassa. Etiologische criteria zijn een verminderde voedselinname en ziektelast.³³ Bozetti *et al.* (2009) hebben aangetoond dat bij longkanker gemiddeld een gewichtsafname van 6.6%-9.5% plaatsvindt. Bij tumorstadium III is gemiddeld gezien 8.3%-8.5% gewichtsverlies zichtbaar.⁶¹ Deze waarden overschrijden de ondervoedingsgrens.

2.4 Dysfagie

Dysfagie is de medische benaming voor slikproblemen. Deze problemen kunnen variëren van een lichte belemmering in de passage tot volledige obstructie van voedsel. Dysfagie is geen losstaande ziekte, maar een symptoom van een onderliggende aandoening. Om goed te kunnen slikken moeten de spieren in de tong, lippen, wangen, kaak en het strottenhoofd goed functioneren.³⁴

De kanker en de behandeling van kanker kunnen slikproblemen veroorzaken. Wanneer een tumor zich in de mond- of keelholte bevindt, kan dit zorgen voor pijnklachten en obstructie. Bestraling rondom de mond- en keelholte kan een zwelling van de slijmvliezen veroorzaken. Door deze zwelling blijft minder ruimte over voor passage van voedsel, wat ook kan leiden tot slikproblemen. Tijdens de bestraling bestaat de mogelijkheid dat de keelspiers ook bestraald worden. De reactie hierop is dat de keelspiers minder soepel worden waardoor het doorslikken van voedsel moeilijker wordt.³⁵

Wanneer dysfagie optreedt bij patiënten wordt deze gescoord volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) classificatie, weergegeven in Tabel 1. Op basis van de algehele malaise in combinatie met de gescoorde dysfagie gradatie kan besloten worden om een diëtist aan de behandeling toe te voegen. Eerder werd in het Isala Zwolle standaard een diëtist toegevoegd aan de chemoradiatie behandeling, om de voedingstoestand te waarborgen. Tegenwoordig wordt dit niet meer gedaan vanwege bezuinigingen.

Tabel 1 CTCAE 5.0 classificatie.

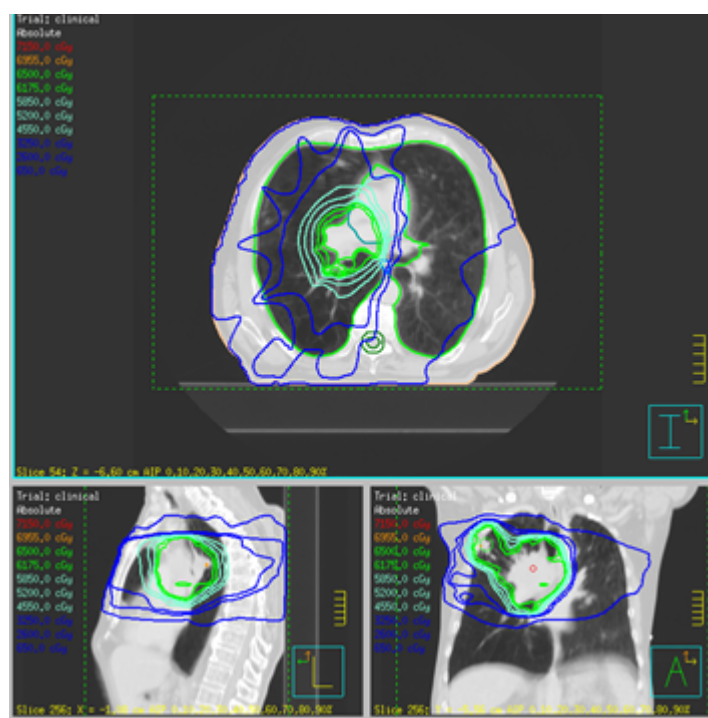
Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing	Severely altered eating/swallowing; tube feeding or TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: a disorder characterized by difficulty in swallowing.

Noot. Herdrukt van Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of health and human services.2017.Beschikbaar via: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Geraadpleegd 2020 april 4. ³⁶

2.5 Planning

Per patiënt wordt een eigen planning vervaardigd, rekening houdend met de opgestelde dosislimieten en de anatomie die per patiënt verschilt. Het doel van de planning is een zo homogeen mogelijke dosis in het doelvolumen te verkrijgen, met een zo laag mogelijke dosis in de omliggende kritieke organen. Bij de planning van een NSCLC-stadium III tumor dient rekening te worden gehouden met de volgende kritieke organen: longen, oesofagus, plexus brachialis (afhankelijk van locatie tumor), myelum en het hart (Figuur 2). De bijbehorende dosislimieten die gehanteerd worden in het Isala Zwolle zijn te zien in bijlage III. ^{17, 37-45}



Figuur 2 Intekening kritieke organen en de bijbehorende planning.

Groen = longen; donker groen = ruggenmerg; blauw = oesofagus; turquoise = hart. De kleuren van de dosislijnen komen overeen met de kleuren van de dosis linksboven in de afbeelding.

Naast het sparen van de kritieke organen, moet het doelvolumen voldoende straling krijgen. De volgende regels worden hiervoor aangehouden:

- Minimaal 95% van de dosis komt in minimaal 98% van het planning Target Volume (PTV).⁴⁶
- Maximaal 107% van de voorgeschreven dosis komt in 2% van het PTV.

De plannings zijn vervaardigd door ervaren laboranten en zijn onderworpen aan een tweede controle, uitgevoerd door een onafhankelijke laborant. De radiotherapeut controleert vervolgens of de dosis voor het doelvolumen is bereikt en of de kritieke organen voldoende gespaard zijn gebleven. Tot slot is de planning nogmaals gecontroleerd door de klinisch fysicus.

3. Methode

In dit hoofdstuk is ingegaan op het design van de studie en de onderzoekspopulatie. Tevens is de verzameling van data en resultaten beschreven. Op basis van de beschreven methode dient dit onderzoek reproduceerbaar te zijn.

3.1 Onderzoeksdesign

Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden welke factoren als voorspellers gezien kunnen worden voor het ontstaan van gewichtsverlies bij NSCLC-stadium III patiënten, is een kwantitatief onderzoek uitgevoerd. Omdat gekeken wordt naar een voorspelling is gebruik gemaakt van meerdere regressieanalyses.

Het onderzoek was retrospectief, observationeel en humaan onderzoek van aard. Door middel van analyses is gezocht naar voorspellende factoren voor het gewichtsverlies bij NSCLC-stadium III patiënten dat is opgetreden tijdens de chemoradiatie behandeling.⁴⁷⁻⁴⁸ De resultaten hebben een bijdrage geleverd aan het preventief inspelen op dit gewichtsverlies. Het onderzoek is uitgevoerd aan de hand van een reeds bestaande en aangevulde database en wetenschappelijke literatuur.

De dataverzameling heeft plaatsgevonden op meerdere momenten in de tijd. Het gewicht is op meerdere momenten gemeten. De World Health Organisation score (WHO-score), weergegeven in Tabel 2, en de dysfagie gradatie zijn ook op verschillende momenten bepaald. De uitkomstmaat van het onderzoek is kwantitatief uitgedrukt.⁴⁸⁻⁵⁰

Tabel 2 Word Health Organisation-score.

ECOG Performance status	
0	Normale activiteit
1	Symptomatisch, maar ambulant; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren
2	Meer dan 50% van de tijd overdag ambulant, kan voor zichzelf zorgen. Niet in staat te werken
3	Meer dan 50% van de tijd in bed of stoel; kan beperkt voor zichzelf zorgen
4	Volledig ziek. Kan niet voor zichzelf zorgen. Volledig bedlegerig of zit gehele dag in stoel

*Noot. Herdrukt van ECOG Performance status. Internetsite van Oncoline. 2003. Beschikbaar via: <https://www.oncoline.nl/uploaded/docs/thymomen/Bijlage%201%20thymusrichtlijn.pdf/>. Geraadpleegd op 2020 mei 2.*⁵¹

3.2 Onderzoekspopulatie

De studie is gebaseerd op data van alle NSCLC-stadium III patiënten die behandeld zijn met enkel chemoradiatie tussen 2013 en 2017 op de afdeling radiotherapie van het Isala Zwolle. De onderzoekspopulatie heeft bestaan uit 212 volwassen NSCLC-stadium III patiënten. Door het gebruik van een grote onderzoekspopulatie werd de kans op de toevallige fout tijdens het onderzoek verlaagd.⁴⁷⁻⁵⁰

De onderzoekspopulatie is middels een niet geheel aselekt proces naar voren gekomen aan de hand van de in- en exclusiecriteria weergegeven in Tabel 3. Door het strikt volgen van de in- en exclusiecriteria van de onderzoekspopulatie dient de selectiebias minimaal te zijn.⁴⁸⁻⁵⁰ Het bestralingsplan bestond uit 26 fracties van elk 2,5 Gy, met een totale dosis van 65 Gy. De studie zal geen selectieve uitval van patiënten kennen, omdat de studie retrospectief was en alle gegevens al aanwezig waren. Op basis van tijd en beschikbaarheid zijn zoveel mogelijk patiënten geïnccludeerd in

het onderzoek om een zo representatief en significant mogelijke uitkomst te geven. De onderzoekspopulatie is niet gebaseerd op een voorafgaande power analyse.

Tabel 3 In- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Bestralingsplan 26 x 2.5 Gy	Ontbreken startgewicht behandeling
NSCLC-stadium III tumoren	Ontbreken eindgewicht behandeling
NSCLC-stadium III met oligometastasen	
Behandeling chemoradiatie met curatieve intentie	

Patiënten die enkel chemotherapie, radiotherapie of immunotherapie hebben gehad zijn geëxcludeerd voor het onderzoek, omdat een enkele therapie minder bijwerkingen geeft dan gecombineerde therapieën.²⁵ Patiënten waarbij het start- of eindgewicht van de behandeling ontbreekt zijn ook geëxcludeerd. Deze variabelen waren nodig om een reëel beeld te krijgen van het werkelijke gewichtsverlies wat opgetreden is tijdens de behandeling of al voorafgaand aan de behandeling.

Tijdens het onderzoek is de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) in acht genomen: patiëntgegevens zijn geanonimiseerd en zijn niet aan derden verstrekt.⁵² Tevens heeft de Medisch Ethisch Toetsingscommissie (METC) van het Isala Zwolle de aanvraag tot medisch wetenschappelijk onderzoek goedgekeurd, zie bijlage IV. De Wet Medische Wetenschappelijke Onderzoek met mensen (WMO) is niet van kracht. Voor het onderzoek hebben de patiënten geen extra handelingen hoeven ondergaan.⁵³

3.3 Onderzoeksmethode

3.3.1 Data verzameling

Om te onderzoeken of een verband aanwezig was tussen gewichtsverlies en chemoradiatie, is data verzameld van NSCLC-stadium III patiënten die tussen 2013 en 2017 behandeld zijn met concurrent chemoradiatie. Door het Isala Zwolle was vooraf al enige data beschikbaar gesteld: geslacht, leeftijd, gewicht, gewichtsverlies tijdens en voorafgaand aan de behandeling en de WHO-score. Deze gegevens waren genoteerd in een Excel (2016) bestand. Vervolgens zijn de volgende patiëntfactoren uit Healthcare Information X-change (Hix, versie 6.1) toegevoegd aan het Excel bestand: lengte, rookstatus, dysfagie gradatie en de TNM-classificatie. De patiëntfactoren werden door de behandelend radiotherapeut genoteerd in het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD), welke opgenomen werd in Hix. De lengte en het gewicht zijn gemeten, de rookstatus en dysfagie gradatie zijn uitgevraagd aan de patiënt. De dysfagie is gescoord aan de hand van de CTCAE 5.0 classificatie, zie Tabel 1.³⁶ De Body Mass Index (BMI) is verkregen door het gewicht te delen door de lengte in het kwadraat.⁵⁴

Vervolgens zijn de volgende gegevens uit Mosaiq (versie 2.81) verkregen en genoteerd: V35 Oesofagus, gemiddelde dosis oesofagus, maximale dosis oesofagus, Gross Tumor Volume (GTV) tumor en GTV totaal (met klieren). In vergelijkbare onderzoeken, maar dan gefocust op hoofdhalstumoren, werden deze dosimetrische factoren meegenomen. Om te kunnen vergelijken met deze artikelen is gekozen om dezelfde factoren aangehouden. Tevens komt de meeste straling op de longen en de oesofagus waardoor hier mogelijk ook de meeste variatie in kan zitten. In een eerder

onderzoek van Belderbos *et al.* (2005) is naar voren gekomen dat gelijktijdige chemoradiatie en de V35 Gy oesofagus als voorspellers gezien kunnen worden voor acute slokdarmtoxiciteit.⁵⁵

De gemaakte planning is in het programma Pinnacle (versie 14) vervaardigd. Alle patiëntgegevens zijn gescreend op juistheid en volledigheid. Patiënten zijn meegenomen in het onderzoek wanneer deze voldeden aan de in- en exclusiecriteria.

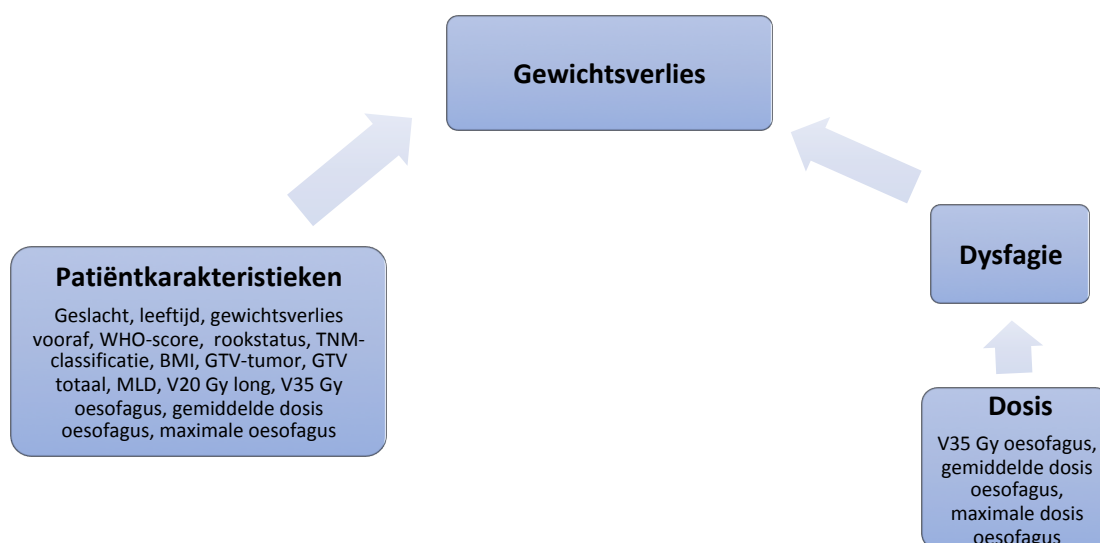
3.3.2 Data-analyse

Voordat de data geanalyseerd kon worden, zijn de gegevens uit de database verwerkt in IBM SPSS Statistics (versie 26). Bij dit onderzoek zijn meerdere onafhankelijke variabelen betrokken die in verband zijn gebracht met afhankelijke variabele. Niet alle variabelen zijn kwantitatief van aard. In Tabel 4 zijn deze variabelen gekwantificeerd weergegeven.

Tabel 4 *Gekwantificeerde data.*

Missing value	555	WHO-score	0 = WHO-score 0/1 2= WHO-score 2/3
Geslacht	0 = Man 1 = Vrouw	T (TNM-classificatie)	0 = T0 1 = T1 2 = T2 3 = T3 4 = T4 5 = Tx
Dysfagie	0 = Gradatie 0/1 2= Gradatie 2/3	N(TNM-classificatie)	0 = N0 1 = N1 2 = N2 3 = N3 5 = Nx
Roken	0 = Patiënt heeft nooit gerookt 1 = Patiënt heeft gerookt	M(TNM-classificatie)	0 = M0 1 = M1 5 = Mx
Gewichtsverlies voor behandeling	0 = Geen gewichtsverlies 1 = Wel gewichtsverlies		

Zowel de variabele gewichtsverlies als dysfagie is onderzocht als afhankelijke variabele. Als eerst is onderzocht welke factoren voorspellend zijn voor gewichtsverlies. Vervolgens is gekeken welke factoren voorspellend zijn voor het ontstaan van dysfagie. Figuur 3 geeft dit schematisch weer. Allereerst is bepaald of werkelijk sprake is van gewichtsverlies tijdens de behandeling chemoradiatie.



Figuur 3 Stroomdiagram gewichtsverlies.

Ook is in kaart gebracht op welke meetmomenten gewichtsverlies plaatsvindt. Vervolgens is de samenhang tussen gewichtsverlies als afhankelijke variabele en de onafhankelijke variabelen onderzocht. Hierbij zijn de volgende onafhankelijke variabelen meegenomen: geslacht, leeftijd, gewichtsverlies vooraf aan de behandeling, BMI, rookstatus, TNM-classificatie, WHO-score, V35 Gy oesofagus, gemiddelde dosis oesofagus, maximale dosis oesofagus, V20 Gy long, gemiddelde long dosis (MLD), GTV-tumor GTV totaal. Om te zien of sprake was van correlatie tussen de onafhankelijke variabelen en gewichtsverlies is gebruik gemaakt van de Pearson's en de Point-Biserial correlatietest. De variabelen die een ratio meetniveau hebben zijn meegenomen in de Pearson's correlatietest en de variabelen die een nominaal (dichotoom) meetniveau hadden zijn meegenomen in de Point-Biserial correlatietest. De mate van de correlatietests is geïnterpreteerd aan de hand van bijlage V.⁵⁷ Uitzondering is de variabele TNM-classificatie. Om hierbij de correlatie aan te tonen is gebruik gemaakt van een one-way ANOVA. Later in dit hoofdstuk wordt de one-way ANOVA verder toegelicht. Dysfagie was al een bekende voorspeller voor gewichtsverlies, echter is nog niet duidelijk welke gradatie het sterkst in verband staat met gewichtsverlies. Dit is onderzocht aan de hand van het één op één koppelen van de dysfagie gradaties aan gewichtsverlies. Tevens is het nog niet geheel duidelijk welke factoren voorspellend zijn voor het ontstaan van dysfagie. Daarom is dysfagie ook onderzocht als een afhankelijke variabele. De onafhankelijke variabelen die hiermee worden getoetst zijn: V35 Gy oesofagus, gemiddelde dosis oesofagus en maximale dosis oesofagus.

3.3.4 One-way ANOVA

De variabelen van de TNM-classificatie zijn getoetst middels een one-way ANOVA in combinatie met een post hoc test (Bonferroni). Bij deze variabelen kon de correlatie niet aan de hand van de Pearson's correlatiecoëfficiënt worden bepaald. Bij de Pearson's correlatiecoëfficiënt mag een variabele hooguit in twee subgroepen gekwantificeerd. Echter bestond de T-classificatie uit zes subgroepen, N-classificatie uit vijf subgroepen en de M-classificatie uit drie subgroepen (Tabel 4). De

overige variabelen zijn opgedeeld in twee subgroepen, maar voor de TNM-classificatie is hier niet voor gekozen omdat de groepen onderling te veel van elkaar verschillen.⁵⁸⁻⁵⁹

Zowel de T-, N- en M-classificatie zijn gerelateerd aan gewichtsverlies en worden apart getoetst aan de hand van de one-way ANOVA. Eerst wordt per variabele gekeken of gelijkheid in variantie ($p \leq 0.05$) bestaat tussen groepen. Indien dit niet het geval is, kan gebruik worden gemaakt van de post hoc test. In de post hoc test worden alle subgroepen van de T-classificatie onderling en met gewichtsverlies gerelateerd. Ditzelfde zal worden herhaald bij de N- en M-waardes. Hieruit zal blijken of een significant verband tussen de TNM-waardes en gewichtsverlies bestaat. Indien sprake is van een significant verband, zullen de TNM-waardes omgezet moeten worden naar dummyvariabelen. Als dummyvariabelen kunnen ze meegenomen worden in de lineaire regressieanalyses.⁵⁸⁻⁵⁹ Wanneer geen sprake is van een significant verband, zullen de TNM-waardes niet mee worden genomen in verder onderzoek.

3.3.5 Regressieanalyse

3.3.5.1 Lineaire regressieanalyse

Uit de output van de analyses zijn meerdere waarden meegenomen om de hoofdvraag te kunnen beantwoorden. De belangrijkste waarden zijn de determinatiecoëfficiënt (R^2), de bijgestelde (adjusted) R^2 , de F-ratio en de regressie coëfficiënt (B). De regressie coëfficiënt, welke een positief of negatief verband aangeeft, is gebruikt om de uiteindelijke regressieformule op te stellen:

Y (gewichtsverlies) = $\alpha + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_k \times X_k + e$.⁵⁶⁻⁵⁹ Om te voorkomen dat de resultaten van het onderzoek op toeval berusten, is $p \leq 0.05$ als statistische significant grens geaccepteerd. Alleen variabelen die significant uit de enkelvoudige analyse naar voren kwamen, zijn meegenomen in de meervoudige analyse. De uitkomsten hiervan zijn verwerkt in de regressieformule.

De nulhypothese (H_0) bij dit onderzoek is uitgegaan van geen zichtbaar verband tussen de afhankelijke variabele gewichtsverlies en de onafhankelijke variabelen. De alternatieve hypothese (H_1) ging uit van een verband tussen afhankelijke variabele gewichtsverlies en onafhankelijke variabelen.

3.3.5.2 Logistische regressieanalyse

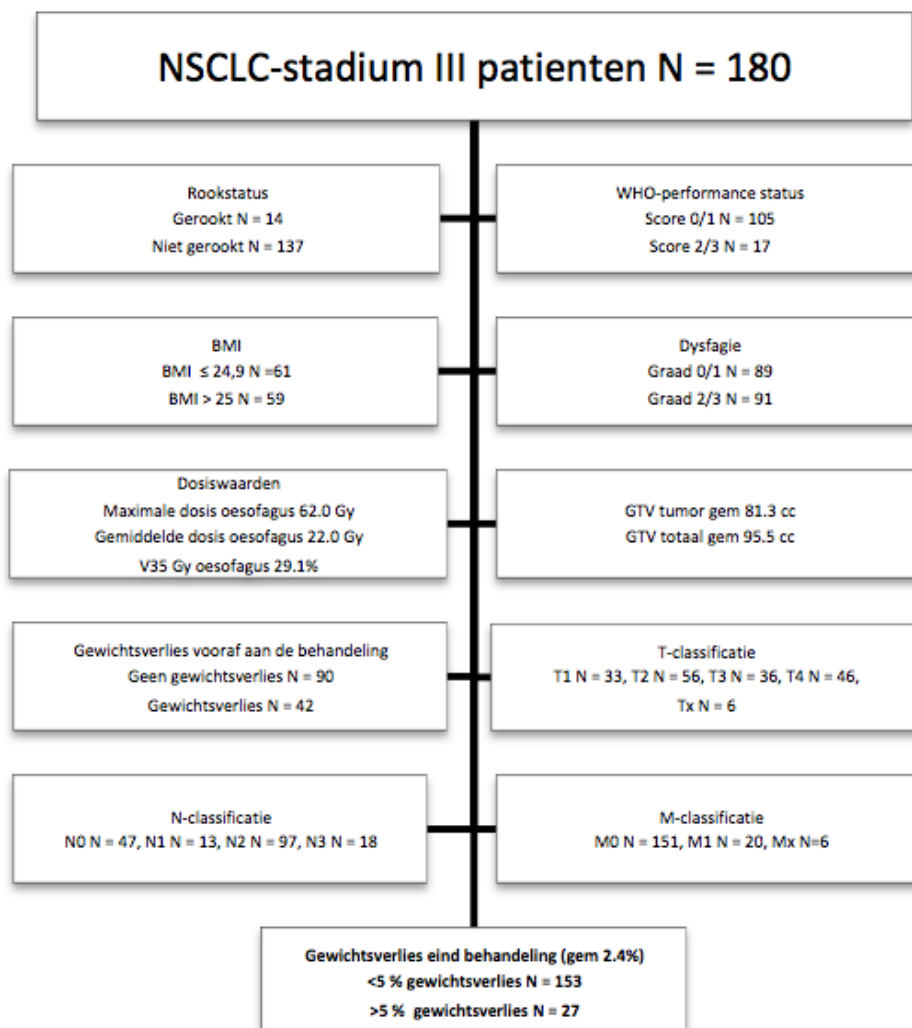
Om de samenhang tussen de afhankelijke variabele dysfagie en de onafhankelijke variabelen gemiddelde dosis oesofagus, V35 Gy oesofagus en maximale dosis oesofagus in kaart te brengen is gebruikt gemaakt van meerdere enkelvoudige logistische regressieanalyses en een meervoudige logistische regressieanalyse. Dit omdat dysfagie in dit onderzoek omgezet is in een binaire waarde en enkel numerieke waarden meegenomen kunnen worden in een lineaire regressieanalyse. Net als bij de lineaire regressieanalyse zijn eerst de onafhankelijke variabelen onafhankelijk van elkaar gerelateerd aan de afhankelijke variabele. De significant bevonden variabelen zijn gezamenlijk meegenomen in de meervoudige logistische regressieanalyse. De verkregen significantie, regressiecoëfficiënt en de constante zijn verwerkt in een regressieformule: $P(y=1) = 1/(1+e^{-(b \times \text{dosis} + \alpha)})$. $P(y=1)$ geeft de kans op het verkrijgen van dysfagie gradatie 2/3 weer op basis van de onafhankelijke variabelen.⁶⁰

4.Resultaten

In dit hoofdstuk zijn de verschillende resultaten beschreven. De onderzoekspopulatie is uitgelicht en in de paragrafen zijn de belangrijkste resultaten met betrekking tot het gewichtsverlies beschreven. Vervolgens is duidelijk gemaakt in welke mate gewichtsverlies plaats heeft gevonden en welke factoren hier verantwoordelijk voor zijn. Tot slot zijn de resultaten van de analyse betreffende de samenhang tussen dysfagie en gewichtsverlies en tussen dysfagie en de dosimetrische waarden beschreven.

4.1 Patiëntkarakteristieken

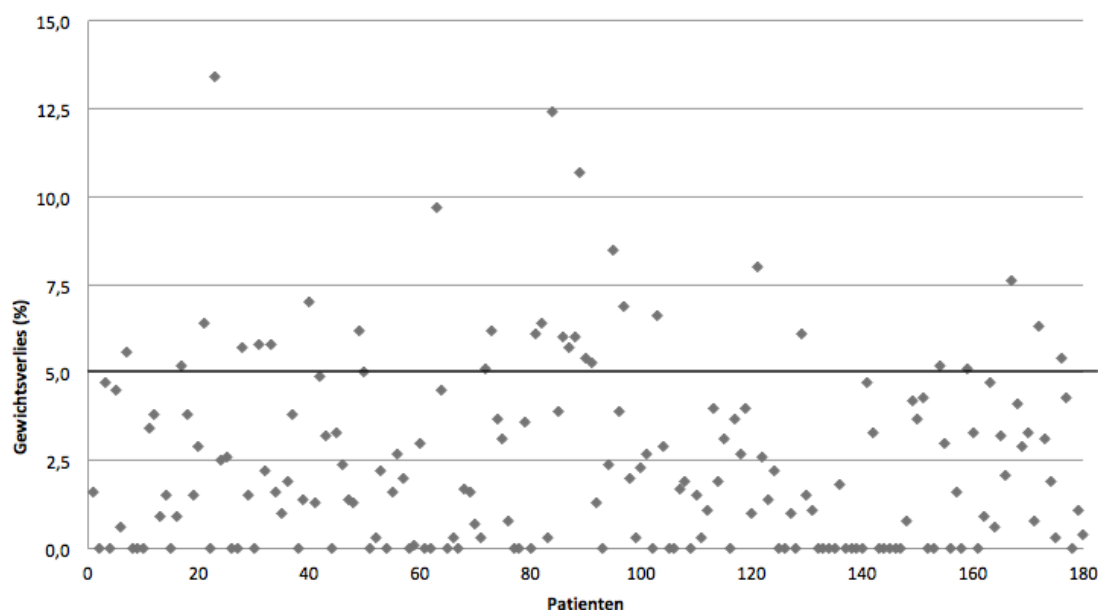
De onderzoekspopulatie bestaat uit 212 NSCLC-stadium III patiënten die behandeld zijn in de jaren 2013-2017 met chemoradiatie op de radiotherapieafdeling Isala Zwolle. Van deze 212 deelnemers zijn 32 geëxcludeerd. Het merendeel heeft als reden het ontbreken van start en/of eindgewicht. Dit brengt het aantal getoetste patiënten op 180. De onderzoekspopulatie bestaat uit 79 vrouwen en 101 mannen. De gemiddelde leeftijd is 67 jaar, met een range van 34 tot 89 jaar. Een beschrijving van de onderzoeksgroep is weergegeven in Figuur 4.



Figuur 4 Stroomdiagram onderzoekspopulatie.

4.2 Gewichtsverlies tijdens de behandeling chemoradiatie

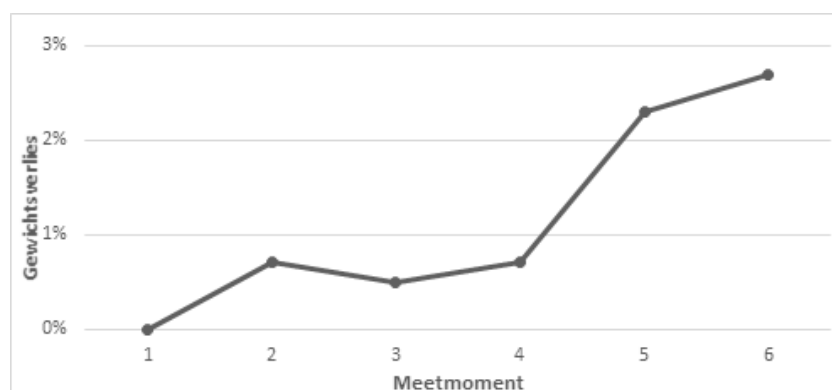
In Figuur 5 is de onderzoekspopulatie (N = 180) op de x-as uitgezet tegen het procentuele gewichtsverlies tijdens de gehele behandeling chemoradiatie op de y-as. Middels de 5%-lijn is de grens van ondervoeding aangegeven. Hieruit is op te maken dat 27 (15%) patiënten tijdens de behandeling de grens van ondervoeding heeft bereikt of overschreden. Uit dit figuur blijkt dat sprake is van gewichtsverlies tijdens de behandeling chemoradiatie.



Figuur 5 Procentuele gewichtsverlies van alle patiënten.

De vetgedrukte zwarte lijn geeft de grens (5%) van ondervoeding aan.

In Figuur 6 is het gewichtsverlies in procenten op de y-as weergegeven, ten opzichte van verschillende meetmomenten op de x-as. Te zien is een trend van afname in gewicht in de loop van de tijd. Op meetmoment 2 en 4 is het gemiddelde gewichtsverlies 0.7% ten opzichte van meetmoment 1. Bij meetmoment 3 is dit 0.5% en bij meetmoment 5 en 6 respectievelijk 2.3% en 2.7%. Het figuur toont tussen meetmoment 4 en 5 de grootste daling in gewicht. Tussen deze twee momenten heeft gemiddeld genomen een gewichtsverlies van 1.5% plaatsgevonden. Het gemiddelde gewichtsverlies over het gehele behandeltraject is 2.4%.



Figuur 6 Gemiddelde afname van gewichten ten opzichte van de meetmomenten.

Meetmoment 1 N = 180, meetmoment 2 N = 161, meetmoment 3

N = 159, meetmoment 4 N = 169, meetmoment 5 N = 176, meetmoment 6 N = 62.

Betrouwbaarheidsinterval 0.04-0.14.

4.3 Lineaire samenhang tussen de onafhankelijke variabelen en gewichtsverlies

De volgende onafhankelijke variabelen zijn meegenomen in de Pearson's correlatietest: leeftijd, BMI, MLD, V20 long, gemiddelde dosis oesofagus, V35 Gy oesofagus, maximale dosis oesofagus, GTV-tumor, GTV totaal. En de nominale variabelen geslacht, WHO-score, gewichtsverlies vooraf en rookstatus zijn meegenomen in de Point Biserial correlatietest. Geen van de correlatiecoëfficiënten geeft uitkomstmaat ≤ 0.0 , wat aangeeft dat sprake is van statistische samenhang tussen alle veertien meegenomen onafhankelijke variabelen en gewichtsverlies. Alle veertien variabelen worden meegenomen in verder onderzoek. De totale output van de correlatietesten is weergegeven in bijlage VI, de mate van correlatie is bepaald aan de hand van bijlage V. Aan de hand van de one-way ANOVA is de samenhang tussen de T-, N- en M- classificatie met gewichtsverlies gemeten. De totale output is zichtbaar in bijlage VII. Uit deze output is naar voren gekomen dat zowel de T-, als N-, als M-classificatie geen significante samenhang tonen met gewichtsverlies. Deze variabelen worden niet meegenomen in verder onderzoek.

De klinische variabelen BMI, GTV-tumor, GTV totaal en de dosimetrische variabelen gemiddelde dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus komen als statistisch significant ($p \leq 0.05$) naar voren. De variabelen WHO-score, leeftijd, gewichtsverlies vooraf, geslacht, rookstatus, V20 Gy long, MLD en maximale dosis oesofagus worden niet als significante voorspellers bevonden. De totale output van de uitgevoerde lineaire regressieanalyses zijn beschreven in bijlage VIII. In Tabel 5 is de output van de significante variabelen zichtbaar.

Tabel 5 Output enkelvoudige lineaire regressieanalyse: samenhang tussen gewichtsverlies en de onafhankelijke variabelen.

Variabelen	BMI	GTV-tumor	GTV totaal	V35 Gy oesofagus	Gemiddelde dosisoesofagus
F	5.920	5.279	7.080	10.853	8.333
p	0.016**	0.023*	0.009**	0.001**	0.004**
R²	0.047	0.037	0.037	0.080	0.052
B	0.080	0.050	0.050	0.043	0.063

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, F =F-toets, R^2 =determinatiecoëfficiënt, B = regressiecoëfficiënt.

In de enkelvoudige lineaire regressieanalyse wordt aangetoond dat BMI een significante voorspeller is van gewichtsverlies. De voorspelde toename in gewichtsverlies is 80 gram per stijging van 1 BMI waarde ($B = 0.080$). BMI verklaart een significant deel van de variantie in gewichtsverlies ($R^2 = 0.047$; $F = 5.920$; $p = < 0.05$). GTV-tumor is ook een significante voorspeller voor gewichtsverlies. De voorspelde toename in gewichtsverlies is 50 gram per cc in het GTV-tumor. GTV totaal wordt ook als een significante voorspeller bevonden voor gewichtsverlies. De voorspelde toename in gewichtsverlies is 5 gram per cc in het GTV totaal. Respectievelijk verklaren GTV-tumor en GTV totaal een significant deel van de variantie ($R^2 = 0.037$; $F = 0.023$; $p = < 0.05$ en $R^2 = 0.046$; $F = 7.080$; $p = < 0.01$). Gemiddelde dosis oesofagus is een significante voorspeller van gewichtsverlies. De voorspelde toename in gewichtsverlies is 63 gram per Gy ($B = 0.063$). De gemiddelde dosis oesofagus verklaart ook een significant deel in het gewichtsverlies ($R^2 = 0.052$; $F = 8.333$; $p = < 0.01$). De V35 Gy oesofagus is ook een significante voorspeller van gewichtsverlies. De voorspelde toename in gewichtsverlies is 43 gram per Gy ($B = 0.043$). De V35 Gy oesofagus verklaart een significant deel in het gewichtsverlies tijdens de behandeling ($R^2 = 0.080$; $F = 10.853$; $p = \leq 0.01$).

4.4 Samenhang tussen de significante variabelen en gewichtsverlies

In de meervoudige lineaire regressieanalyse zijn alle significante onafhankelijke variabelen, zowel de klinische als de dosimetrische, gezamenlijk in één meervoudige lineaire regressieanalyse meegenomen. Deze regressieanalyse laat mogelijke interactie tussen de meerdere onafhankelijke variabelen zien. Uit de enkelvoudige lineaire regressieanalyse kwamen vijf onafhankelijke variabelen

als statistisch significant ($p \leq 0.05$) naar voren. De output van de meervoudige lineaire regressie-analyse is weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6 Uitkomst meervoudige lineaire regressieanalyse: samenhang tussen het gewichtsverlies en de significante variabelen die meegenomen zijn uit de klinische en dosimetrische enkelvoudige lineaire regressieanalyses.

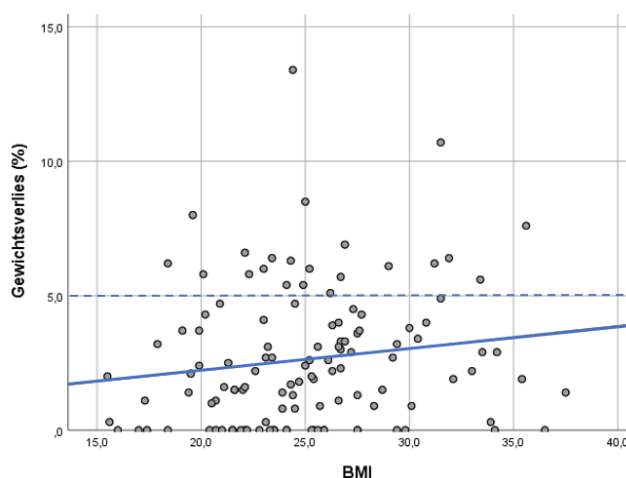
Variabelen	BMI	GTV-tumor	GTV totaal	V35 Gy oesofagus	Gemiddelde dosis oesofagus
F	2.219	2.219	2.219	2.219	2.219
p	0.035*	0.357	0.398	0.844	0.714
B	0.090	-0.014	0.012	0.013	0.050

* $p \leq 0.05$, F = F-toets, B = regressiecoëfficiënt, adjusted $R^2 = 0.156$, constant = -1.103.

BMI ($p = 0.035$) verklaart een significant deel van de variantie in gewichtsverlies. GTV-tumor ($p = 0.357$), GTV totaal ($p = 0.398$), V35 Gy oesofagus ($p = 0.844$) en gemiddelde dosis oesofagus ($p = 0.714$) blijken in de meervoudige lineaire regressieanalyse niet als significante voorspellers naar voren te komen. In dit geval verklaren BMI, GTV-tumor, GTV totaal, V35 Gy oesofagus en gemiddelde dosis oesofagus, 15.6% (adjusted $R^2 = 0.156$) van de variantie in gewichtsverlies. Deze voorspellers verklaren dus dezelfde variantie in de afhankelijke variabelen gewichtsverlies. Tevens is in Tabel 6 af te lezen dat vier van de vijf variabelen een positief lineair verband aantonen. GTV-tumor laat met -0.014 een negatief lineair verband zien. De ANOVA geeft een F-ratio van 2.219. Hieruit blijkt een kans van 15.6% dat een F-ratio van 2.219 voorkomt als de nulhypothese waar blijkt te zijn. Aan de hand van de verkregen resultaten is het mogelijk een formule op te stellen waarmee aan de hand van de significante variabele BMI een voorspelling gedaan kan worden voor het ontstaan van gewichtsverlies tijdens de chemoradiatie behandeling: gewichtsverlies (Y) = -1.103 + (BMI x .090).

4.4.1 Samenhang tussen BMI en gewichtsverlies

In Figuur 7 is een scatterplot zichtbaar met op de x-as de BMI en op de y-as het procentuele gewichtsverlies. De vetgedrukte blauwe lijn geeft het gemiddelde lineaire verband aan. Zichtbaar is een stijging van het procentuele gewichtsverlies bij een hogere BMI.

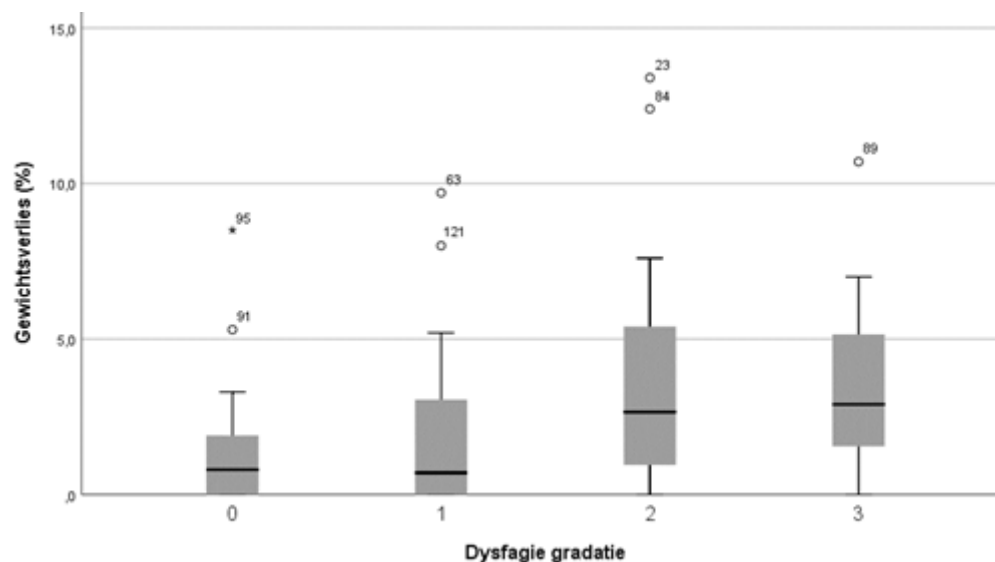


Figuur 7 Scatterplot BMI in samenhang met procentuele gewichtsverlies.

Onderbroken blauwe lijn geeft de grens (5%) van ondervoeding aan. De vetgedrukte blauwe lijn staat voor de gemiddelde trend. $N = 121$.

4.5 Samenhang tussen dysfagie en gewichtsverlies

In de regressieanalyse met gewichtsverlies als afhankelijke variabele is dysfagie als onafhankelijke variabele statistisch significant bevonden, $p = \leq 0.01$, $R = 0.117$. In Figuur 8 is een overzicht weergegeven van het gewichtsverlies (%) per dysfagie gradatie.



Figuur 8 Boxplot dysfagie gradatie ten opzichte van procentuele gewichtsverlies.

Gemiddeld gewichtsverlies gradatie 0 (N = 21) : 1.5%, gradatie 1 (N = 67): 1.6%, gradatie 2 (N = 52) : 3.4%, gradatie 3 (N= 39): 3.4%.

Uit Figuur 8 blijkt dat het gemiddelde gewichtsverlies bij gradatie 0 en 1 dicht bij elkaar liggen. Bij gradatie 0 verliezen patiënten gemiddeld 1.5% (bereik = 0.0% – 9.7%) van hun gewicht. Bij gradatie 1 spreken we over een gewichtsafname van 1.6% (bereik = 0.0% - 13.4%). Patiënten die gediagnosticeerd zijn met dysfagie gradatie 2 of 3, verliezen gemiddeld 3.4% (bereik respectievelijk: 0.0% - 10.7%; 0.0% - 8.5%) van hun gewicht.

4.6 Samenhang tussen de dosimetrische factoren oesofagus en dysfagie

De dosimetrische factoren die in dit onderzoek meegenomen zijn met betrekking op de oesofagus bestaan uit drie onafhankelijke variabelen: gemiddelde dosis oesofagus, maximale dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus. De variabelen zijn los van elkaar meegenomen in een enkelvoudige logistische regressieanalyse. De output hiervan is zichtbaar in Tabel 7.

Uit de tabel is af te lezen dat de gemiddelde dosis oesofagus ($p = \leq 0.000$) en V35 Gy oesofagus ($p = 0.001$) significant worden bevonden. De maximale dosis op de oesofagus komt niet significant ($p = 0.052$) naar voren. Alle drie de onafhankelijke variabelen tonen een positief verband: gemiddelde dosis oesofagus $B = 0.072$; V35 Gy oesofagus $B = 0.038$; maximale dosis oesofagus $B = 0.030$.

Tabel 7 Logistische regressieanalyse: samenhang tussen dysfagie en dosimetrische factoren (gemiddelde dosis oesofagus, maximale dosis oesofagus, V35 Gy oesofagus)

Variabelen	Gemiddelde dosis oesofagus	V35 Gy oesofagus	Maximale dosis oesofagus
p	≤0.000**	0.001*	0.052
B	0.072	0.038	0.030
Constant	-1.555	-1.163	-1.859

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

In de meervoudige logistische regressie zijn de statistisch significante variabelen, gemiddelde dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus, meegenomen. De output is weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8 Meervoudige logistische regressieanalyse: samenhang tussen dysfagie en dosimetrische factoren (gemiddelde dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus).

Variabelen	Gemiddelde dosis oesofagus	V35 Gy oesofagus
p	0.283	0.977
B	0.074	0.001

Constant 0.546.

Zowel de gemiddelde dosis oesofagus ($p = 0.283$) als de V35 Gy oesofagus ($p = 0.977$) komen nu niet als significante voorspellers naar voren. Omdat beide variabelen niet significant naar voren zijn gekomen is een correlatie test uitgevoerd. De Pearson's correlatietest wijst uit dat een sterk significant verband bestaat met een sterke correlatie tussen de gemiddelde dosis oesofagus en de V35 Gy oesofagus $r = 0.950$; $p = \leq 0.000$.

Van de statistisch significantie variabelen gemiddelde dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus zijn twee aparte logistische regressieformules opgesteld. Aan de hand van de volgende formules kan de kans op dysfagie gradatie 2 of 3 voorspelt worden: $P(y=1) = 1/(1+e^{(0.072 \times \text{gemiddelde dosis oesofagus} + -1.555)})$ en $P(y=1) = 1/(1+e^{(-0.038 \times \text{V35 Gy oesofagus} + -1.163)})$.

5. Discussie

In deze kwantitatieve studie is onderzoek gedaan naar voorspellende factoren van gewichtsverlies bij NSCLC-stadium III patiënten tijdens de behandeling chemoradiatie. Uit dit onderzoek is gebleken dat de variabele BMI een voorspellende factor is voor gewichtsverlies. Een hogere BMI geeft meer gewichtsverlies. De overige meegenomen variabelen zijn niet significant bevonden. Naast BMI was dysfagie uit eerdere onderzoeken van Short *et al.* (2014) en Kiss *et al.* (2014) als voorspellende factor voor gewichtsverlies naar voren gekomen.^{16,20} De mate van dysfagie hangt samen met de kans op ondervoeding. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de significant bevonden voorspellende factoren V35 Gy oesofagus en gemiddelde dosis oesofagus voor het verkrijgen van dysfagie. De studie kent een ruime onderzoekspopulatie met strenge in- en exclusiecriteria. Op basis hiervan kan gesteld worden dat bij herhaling van het onderzoek de resultaten hetzelfde zouden uitvallen en dus als valide beschouwt kunnen worden.

Bij 15% van de patiënten kwam ondervoeding gedurende de behandeling voor. Dit percentage ligt een stuk hoger dan in het onderzoek van Bozzetti *et al.* (2009). Hier gaven longtumoren gemiddeld 6.6-9.5% gewichtsverlies en tumorstadium III 8.3-8.5%.⁶¹ Echter werd in dit artikel ondervoeding bij longtumoren en stadium III apart van elkaar onderzocht. In dit onderzoek is de combinatie van longtumor stadium III onderzocht. Een conclusie die hieruit kan worden getrokken is dat de factoren longtumor en stadium III elkaar versterken wat betreft ondervoeding.

In het huidige onderzoek is enkel BMI als voorspellende factor voor gewichtsverlies naar voren gekomen. Dit resultaat is in lijn met de studie van Mifflin *et al.* (1990). In deze studie is door middel van een formule aangetoond dat wanneer het gewicht toeneemt, maar de lengte gelijk blijft, het basaal metabolisme in rust (BMR) toeneemt.⁶² Hieruit is te concluderen dat mensen met een hoger BMI/ overgewicht een sneller metabolisme (stofwisseling) kennen. Hoe sneller het metabolisme werkt, hoe meer energie verbruikt wordt. Wanneer meer energie verbruikt wordt dan de dagelijkse calorie-inname, vindt gewichtsverlies plaats.

De, significante variabelen uit de enkelvoudige analyse, BMI, gemiddelde dosis oesofagus, V35 Gy oesofagus, GTV-tumor en GTV totaal verklaren gezamenlijk voor 15.6% de variantie in gewichtsverlies. Aan het resultaat ligt mogelijk ten grondslag dat de variabele dysfagie uit de analyse is weggelaten omdat het een te grote voorspeller is voor gewichtsverlies, waardoor het mogelijk een vertekend beeld kan geven van de werkelijkheid. Dysfagie is opgedeeld in meerdere gradaties. Uit de resultaten is naar voren gekomen dat gradatie 2 en 3 het meeste gewichtsverlies laten zien tijdens de behandeling, te weten 3.4%. Short *et al.* (2014) en Kiss *et al.* (2014) hebben in eerdere studies al aangetoond dat dysfagie als voorspellende factor gezien kan worden voor gewichtsverlies.^{16,20} Ter discussie kan worden gesteld dat dysfagie een symptoom is van een onderliggende aandoening en of de variabele toch meegenomen had moeten worden in het onderzoek om meer van de variantie te verklaren. Opvallend hierbij is echter dat dysfagie enkel maar 11.7% van de variantie in gewichtsverlies bepaald.

De variabelen V35 Gy oesofagus en de gemiddelde dosis op de oesofagus kunnen één op één als voorspeller gezien worden voor het ontstaan van gewichtsverlies. Echter geldt dit niet als de variabelen samen worden meegenomen. Dit is te verklaren door het sterke verband tussen de twee variabelen, de variabelen tonen een hoge overlap. Hierbij moet wel rekening gehouden worden dat dit onderzoek zich uitsluitend heeft gefocust op dosimetrische factoren die een invloed hebben op het ontstaan van dysfagie. Eerder hebben Mortensen *et al.* (2016) aangetoond dat de klinische variabelen, geslacht en TNM-classificatie voorspellende variabelen zijn voor dysfagie.¹⁸ De studie van Langendijk *et al.* (2009) had als doel het maken van een voorspellend model voor slikstoornissen na

curatieve radiotherapie of chemotherapie.⁶³ De resultaten hiervan geven weer dat de T3-T4, gewichtsverlies vooraf aan de behandeling en gelijktijdige chemoradiatie als prognostische factoren voor slikklachten gezien kunnen worden. Om de dysfagie te voorspellen zijn in dit onderzoek alleen de dosimetrische factoren meegenomen, waardoor hier geen concrete uitspraak over gedaan kan worden. Ter discussie kan worden gesteld, bij het toevoegen van de klinische factoren, of de combinatie van dosimetrische-, en klinische factoren invloed hebben op het ontstaan van dysfagie. In aanvullend onderzoek zou hier verder naar gekeken kunnen worden.

Patiënten hebben, afhankelijk van de start dag van de behandeling, vijf à zes weegmomenten gehad. Echter zijn niet bij alle zes de meetmomenten 180 maal een gewicht genoteerd. Alleen bij meetmoment 1 zijn alle 180 gegevens verkregen. Het lage aantal genoteerde gegevens bij meetmoment 6 (N = 62) valt te verklaren door het aantal bestralingen. De patiënt komt 26 maal voor een bestraling. Wanneer de patiënt start op maandag zal de laatste bestraling ook plaatsvinden op een maandag. Indien dit het geval is, heeft de patiënt zes meetmomenten ondergaan. Wanneer de patiënt op een andere dag van de week start, zal hij vijf weegmomenten ondergaan. De overige ontbrekende weegmomenten kunnen niet verklaard worden aan de hand van dit onderzoek. Ter discussie kan worden gesteld dat de patiënten met de ontbrekende meetmomenten uit het onderzoek te laten. Echter is gekozen om deze patiënten toch te betrekken in het onderzoek. De reden hiervoor is omdat de onderzoekspopulatie groot is, waardoor de gemiddelde waardes betrouwbaar worden geacht.

Tijdens het onderzoek is niet gefocust op één of twee variabelen, maar een groter aantal. Dit maakte het mogelijk om onderliggende verbanden te onderzoeken die eventueel ook invloed uit zouden kunnen oefenen op het gewichtsverlies. Na verloop van tijd is in het onderzoek de variabele WHO-score na drie maanden weggelaten. Een score die geconcludeerd wordt drie maanden na de behandeling zou geen invloed kunnen uitoefenen op het gewichtsverlies wat tijdens de behandeling heeft plaatsgevonden. De variabelen dysfagie en WHO-score zijn opgedeeld in groepen. Dysfagie gradatie 0 en 1 zijn samengevoegd en dysfagie gradatie 2 en 3 zijn samengevoegd. Hetzelfde geldt voor de WHO-score, 0 en 1 zijn samengevoegd, en 2 en 3 zijn samengevoegd. Het groeperen van variabelen maakt het onderzoek minder precies dan wanneer alle gradaties en scores apart waren meegenomen in het onderzoek. Echter was het niet mogelijk om met alle gradaties en scores een lineaire regressieanalyse uit te voeren. Gekozen had kunnen worden om de variabelen om te zetten in dummyvariabelen. Voor deze laatste mogelijkheid is niet gekozen omdat de gradaties en scores die samengevoegd zijn genoeg overlap toonden, waar de sterkte van het onderzoek geen nadeel aan ondervonden heeft. De onafhankelijke variabelen gewichtsverlies vooraf en rookstatus zijn ook in twee groepen verdeeld, respectievelijk wel gewichtsverlies, geen gewichtsverlies en patiënt heeft gerookt, patiënt heeft nooit gerookt. Echter brengt dit geen nadeel met zich mee omdat de samengevoegde groepen van dezelfde waarde zijn.

6. Conclusie en advies

In dit onderzoek is gezocht naar een antwoord op de vraag welke factoren als voorspellers gezien kunnen worden van gewichtsverlies tijdens de chemoradiatie behandeling bij NSCLC-patiënten stadium III. Voor het beantwoorden van deze vraag is een kwantitatief onderzoek uitgevoerd met verschillende analyses. Uit de resultaten is naar voren gekomen dat 15% van de NSCLC-patiënten stadium III ondervoed is. Gemiddeld vallen patiënten 2.4% af van hun totale gewicht verliezen tijdens de gehele behandeling. De grootste afname is zichtbaar in de vierde week van de behandeling. Uit het onderzoek is naar voren gekomen dat BMI als significante voorspeller gezien kan worden voor het ontstaan van dit gewichtsverlies. Echter is dit een logische constatering en in een eerder studie onderzocht dat mensen met een hoger BMI, een sneller metabolisme kennen en hierdoor sneller afvallen.⁶² Aan de hand van de resultaten van dit onderzoek wordt alternatieve hypothese geaccepteerd en de nulhypothese verworpen.

Naast BMI, was dysfagie al een bekende voorspeller voor gewichtsverlies. Echter is dysfagie niet direct een voorspellende waarde voor gewichtsverlies, aangezien dit symptoom van een onderliggende aandoening ontwikkelt zich pas gedurende de behandeling. Dit onderzoek heeft aangetoond dat de variabelen gemiddelde dosis oesofagus en V35 Gy oesofagus apart van elkaar significante voorspellers zijn voor het ontstaan van dysfagie. Middels het invullen van de verkregen formules kan de kans op dysfagie gradatie 2/3 berekend worden. Eerder hebben Kiss et al. (2014) aangetoond dat ook een aantal klinische factoren significante voorspellers zijn voor dysfagie.¹⁶ Echter zijn in dit onderzoek geen klinische variabelen in samenhang met dysfagie meegenomen, waardoor hier geen concrete uitspraak over kan worden gedaan. Naar aanleiding van het onderzoek kan geconcludeerd worden dat dysfagie een alarm symptoom is. Een mogelijke aanbeveling hierbij is snel starten van pijnstilling en Nutridrink om preventief in te spelen op gewichtsverlies.

Samengevat kan geconcludeerd worden dat op basis van dit onderzoek naar voren is gekomen dat BMI een belangrijkere factor is dan de dosimetrische factoren als het gaat om gewichtsverlies tijdens chemoradiatie. Op basis van de verkregen resultaten wordt geadviseerd de patiënt zo goed mogelijk te blijven monitoren betreffende het gewichtsverlies en symptomen passend bij dysfagie. Om dit te realiseren zijn een aantal voorstellen geschreven die mogelijk in de praktijk toegepast kunnen worden.

Tijdens het eerste gesprek met de behandeld radiotherapeut wordt nader ingegaan op het onderdeel gewichtsverlies en op mogelijke bijwerkingen die kunnen opspelen tijdens de behandeling: dysfagie. Aansluitend vindt een patiëntenvoorlichtingsgesprek plaats. Het voorstel naar aanleiding van dit onderzoek is om naast het bespreken van het behandeltraject ook in te haken op de onderwerpen gewichtsverlies en het mogelijk ontstaan van dysfagie. Patiënten worden op deze manier extra alert gemaakt op het feit dat de kans aanwezig is dat zij gewicht zullen verliezen tijdens de behandeling. Een aansluitend voorstel hierbij is om een voedingsadviseur toe te voegen aan de afdeling. Een voedingsadviseur is gespecialiseerd in de voedingsleer en kan gericht het gesprek aangaan met de patiënt. Hij maakt het mogelijk om de hulpvraag om te zetten in weloverwogen adviezen. Ook voor de patiënt is het vertrouwd om te weten dat de voedingsadviseur op de afdeling zelf aanwezig is. Het maken van een afspraak kan dezelfde vorm krijgen als een afspraak bij de doktersassistente. Hierbij wordt ingespeeld op de kennis van de laboranten en wordt de arts ontlast. Indien nodig kan de patiënt alsnog doorverwezen worden naar de diëtist.

Een eventuele andere mogelijkheid is om tijdens de controle tijdens de behandeling slikoefeningen te introduceren. Kulbersh *et al.* (2006) hebben aangetoond dat implementatie van slikoefeningen de dysfagie specifieke kwaliteit van leven verbeterd bij patiënten met hoofd-hals kanker die

chemoradiatie hebben ondergaan.⁶⁴ Eventueel zou dit ook toegepast kunnen worden bij NSCLC-stadium III patiënten welke hier behoefte aan heeft. Ook zou de behandelend radiotherapeut kunnen kiezen voor optimalisatie van pijnstilling om inname van voedsel te bevorderen. Tevens zou de drempelwaarde van ondersteunde voeding verlaagd kunnen worden. Door bijkomende kosten is een standaard diëtist behorend bij de behandeling in het verleden afgeschaft. Een mogelijk advies zou kunnen zijn, naar aanleiding van de resultaten, om de diëtist naast de behandeling weer toe te voegen om zo eerder in te kunnen spelen op het ondervoeding proces.

Opmerkelijk was dat tijdens het onderzoek is dat metingen niet consequent uitgevoerd zijn waardoor enkele waarden ontbraken. In dit onderzoek werden 32 patiënt geëxcludeerd op het ontbreken van het start/eind gewicht. Van de overgebleven 180 patiënten ontbraken ook een aantal meetmomenten, te zien in Figuur 6. Door consequenter het gewicht te meten zal gewichtsafname beter aan het licht komen. Tevens kan worden overwogen om extra meetmomenten toe te voegen. Voor de correctheid van de meting kan worden overwogen om de patiënt altijd op hetzelfde toestel te behandelen, zodat de patiënt altijd gewogen wordt met dezelfde weegschaal. Tevens kan gekozen worden voor een vast tijdstip, het gewicht van een patiënt schommelt gedurende de dag.

Literatuurlijst

1. Over longkanker. Internetsite longkanker Nederland. 2019. Beschikbaar via: <https://www.longkankernederland.nl/over-longkanker/>. Geraadpleegd 2020 februari 12.
2. Cijfers over longkanker. Internetsite longkanker Nederland. 2019. Beschikbaar via <https://www.longkankernederland.nl/over-longkanker/cijfers-over-longkanker/>. Geraadpleegd 2020 februari 12.
3. Onderzoek en diagnose. Internetsite longkanker Nederland. 2019. Beschikbaar via: https://www.longkankernederland.nl/over-longkanker/onderzoek-en-diagnose/?gclid=Cj0KCQiAhojzBRC3ARIsAGtNtHX05an6T5n6g7n4AvnNVt5HvmcKDZIJdJdBgbMain55aTi1mpqyQOoaAvtAEALw_wcB. Geraadpleegd 2020 maart 6.
4. Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo CD, Pauwels P, Mahave M. Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 995: 97-125.
5. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ, Schramel FM. Sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer. *International Journal of Cancer Research and Treatment* 2006; 26: 495-506.
6. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnet MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon JP. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(13) 2181-90.
7. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2003; 89(12): 2184-2189.
8. Topkan E, Parlak C, Selek U. Impact of Weight Change During the Course of Concurrent Chemoradiation Therapy on Outcome in Stage IIIB Non-small Cell Lung Cancer Patient: retrospective analysis of 425 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2013; 87(4) 697-704.
9. Immuuntherapie. Internetsite longkanker Nederland. 2019. Beschikbaar via: https://www.longkankernederland.nl/behandelingen/immuuntherapie/?gclid=Cj0KCQiAhojzBRC3ARIsAGtNtHWzWrPPLH6UIKg9l1gR2BtxE2ArSjIQCbLkXpwqdp4H5hbszs3KPGwaAharEALw_wcB. Geraadpleegd 2020 maart 6.
10. El Sharouni SY, Aerts JGJV, Senan S, De Ruyscher DKM, Groen HJM, Paul MA, Smit EF, Vonk EJA, Verhagen AF, Schramel FMNH. Behandeling van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III: gelijktijdig hooggedoseerde chemotherapie en radiotherapie. *Nederlands tijdschrift voor Geneeskunde* 2008; 152: 2714-7.
11. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, Cho BC, Planchard D, Paz-Ares L, Faivre-Finn C, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Wdsworth C, Taboada M, Dennis PA, Özgüroglu M, Antonia SJ. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *Journal of thoracic Oncology* 2019; 15: 288-293.
12. Nieuwe studie evalueert neoadjuvante immunotherapie bij stadium III NSCLC. Internetsite Immunoncologie. 2018. Beschikbaar via: <https://www.oncologie.nu/immunoncologie/nieuws/nieuwe-studie-evalueert-neoadjuvante-immunotherapie-bij-stadium-iii-nscl/>. Geraadpleegd 2020 maart 6.
13. Ondervoeding bij kanker. Internetsite Langer Beter Leven. Beschikbaar via: <https://www.tegenkanker.nl/voeding/ondervoeding/>. Geraadpleegd: 2020 maart 11.

14. Ondervoeding bij mensen met kanker. Internetsite Zorginstituut Nederland. 2019. Beschikbaar via: <https://www.kiesbeter.nl/onderwerpen/ondervoeding-bij-mensen-met-kanker>. Geraadpleegd op: 2020 maart 11.
15. Meij BS van der, Phernambucq EC, Fieten GM, Smit EF, Paul MA, Leeuwen PA van, Oosterhuis JW. Nutrition during trimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer: not only important for underweight patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011; 1563-1568.
16. Kiss N, Krishnasamy M, Everitt S, Gough K, Duffy M, Isenring E. Dosimetric factors associated with weight loss during (chemo)radiotherapy treatment for lung cancer. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014; 68(12):1309-14.
17. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 157-164.
18. Mortensen HR, Overgaard J, Jensen K, Specht L, Overgaard M, Johansen J, Evensen JF, Andersen E, Andersen LJ, Hansen HS. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta oncologica* 2013; 52(7): 1535-42.
19. Richtlijn Orofaryngeale dysfagie. Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO). 2016. Beschikbaar via: <https://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/Richtlijn-Orofaryngeale-dysfagie.pdf>. Geraadpleegd 2020 april 25.
20. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Int Am Fam Physician*. Washington: 2017; p. 22-28.
21. Brochure longkanker. Internetsite KWF kanker bestrijding. 2019. Beschikbaar via: https://www.kwf.nl/sites/default/files/2019-10/brochure-longkanker_0.pdf . Geraadpleegd 2020 april 10.
22. TNM-classificatie. Internetsite Oncoline. 2016. Beschikbaar via: https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=40075&richtlijn_id=1014. Geraadpleegd 2020 april 16.
23. Overlevingscijfers niet-kleincellige longkanker. Internetsite kanker. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/cijfers/overlevingscijfers-niet-kleincellige-longkanker>. Geraadpleegd 2020 april 16.
24. Grote variatie in behandeling van stadium III NSCLC in Nederland en België. Internetsite Integraal Kankercentrum Nederland. 2017. Beschikbaar via: <https://www.iknl.nl/nieuws/2017/grote-variantie-in-behandeling-van-stadium-iii-nscl>. Geraadpleegd 2020 april 15.
25. Incrocci L, Lips I, Ven S van de. Chemoradiatie. Internetsite kanker.nl. 2018. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/soorten-behandelingen/bestraling/verschillende-vormen/chemoradiatie>. Geraadpleegd 2020 april 15.
26. Bijwerkingen bij kanker. Internetsite IKNL. 2011. Beschikbaar via: https://www.bijwerkingenbijkanker.nl/behandelplan/ziekenhuis/85/van_weel_bethesda_ziekenhuis_dirksland/3251/chemoradiatie.html. Geraadpleegd 2020 april 15.
27. Immunotherapie of immuuntherapie. Internetsite centrum voor longkanker Albert Schweitzer. Beschikbaar via: <https://www.asz.nl/centrumvoorlongkanker/behandelingen/immunotherapie/>. Geraadpleegd 2020 maart 18.
28. Immunotherapie. Internetsite kanker. 2018. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/soorten-behandelingen/immunotherapie/wat-is-immunotherapie/immunotherapie>. Geraadpleegd 2020 maart 18.

29. Hoe wordt immunotherapie toegediend en voor hoe lang? Internetsite Radboud UMC. Beschikbaar via: <https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/behandelingen/immunotherapie/veel-gestelde-vragen/over-planning-afspraken/hoe-vaak-moet-ik-naar-het-ziekenhuis-voor-controle-als-ik-word-behandeld-met-immunotherapie>. Geraadpleegd 2020 maart 18.
30. Hoe wordt immunotherapie gegeven? Internetsite kanker. 2018. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/soorten-behandelingen/immunotherapie/hoe-gaat-de-behandeling/hoe-wordt-immunotherapie-gegeven>. Geraadpleegd 2020 maart 18
31. Immunotherapie bij longkanker. Internetsite kanker. 2019. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/longkanker/behandeling/immunotherapie-bij-longkanker>. Geraadpleegd 2020 maart 18.
32. Kruizenga, H, Beijer S, Huisman-de Waal G, Jonkers-Schuitema C, Klos M, Remijnse-Meester W, Thijs A, Tieland M, Vasse E, Witterman B. Richtlijn ondervoeding: herkenning, diagnosestelling en behandeling van ondervoeding bij volwassenen. Amsterdam: stuurgroep Ondervoeding; 2019. P. 39.
33. Criteria vaststellen van ondervoeding. Internetsite Nursing. 2019. Beschikbaar via: <https://www.nursing.nl/ze-zijn-er-nieuwe-criteria-voor-vaststellen-ondervoeding/>. Geraadpleegd op 2020 mei 21.
34. Klinkenberg-Knol E., Böhmer-Morré C., van Pinxteren B. Dysfagie en gastro-oesofageale refluxziekte. Houten: Bohn Stafleu van Loghum: 2013; p. 25-37.
35. Slik- en kauwproblemen. Internetsite Langer Beter Leven. 2019. Beschikbaar via: <https://www.tegenkanker.nl/project/slik-en-kauwproblemen/>. Geraadpleegd 2020 april 10.
36. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of health and human services. 2017. Beschikbaar via: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Geraadpleegd 2020 april 4.
37. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. *Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 70-76.
38. Niet-kleincellig longcarcinoom landelijke richtlijn, versie: 2.0. Vereniging integrale kankercentra. 2011. Beschikbaar via: https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/oncologie/_/Oncologie/Richtlijn%20Niet-kleincellig-longcarcinoom-22-mei-2011.pdf. Geraadpleegd 2020 april 16.
39. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, Court L, Baldini EH. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 640-645.
40. Palma DA, Senan S, Oberije C, Belderbos J, Dios NR de, Bradley JD, Barriger RB, Moren-Jimenez M, Kim TH, Ramella S, Everitt S, Rengan R, Marks LB, Ruyck K de, Warner A, Radrigues G. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 690-6.
41. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 86-93.
42. Paresthesieën: tintelingen in ledematen door druk op zenuw. Internetsite mens en gezondheid. 2020. Beschikbaar via: <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/aandoeningen/183331-paresthesieen-tintelingen-in-ledematen-door-druk-op-zenuw.html>. Geraadpleegd 2020 april 16.
43. Chen AM, Hall WH, Li J, Beckett L, Farwell DG, Lau DH, Purdy JA. Brachial plexus associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 165-9.

44. Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, Purdy JA, Chen AM. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for headand-neck cancer. *Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1362-7.
45. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 42-9.
46. A Prescription Template for RTOG Protocols. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). 2012. Beschikbaar via: <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=v-QYwJs2HaU%3D&tabid=195>. Geraadpleegd 2020 april 25.
47. Bakker E, Buuren H van. *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers; 2014: p.16.
48. Bakker E, Buuren H van. *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers; 2014: p.45-52.
49. Bakker E, Buuren H van. *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers; 2014: p.37.
50. Bakker E, Buuren H van. *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers; 2014: p. 82-86.
51. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of health and human services. 2017. Beschikbaar via: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Geraadpleegd 2020 april 4.
52. Wet Algemene Verordening Gegevensbescherming. Internetsite van Autoriteit Persoonsgegevens. Beschikbaar via: <https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl/over-privacy/wetten>. Geraadpleegd 2020 april 4.
53. Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Internetsite Rijksoverheid. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/rechten-van-patient-en-privacy/medisch-wetenschappelijk-onderzoek>. Geraadpleegd 2020 april 4.
54. BMI Formule. Internetsite MijnBMIBerekenen. Beschikbaar via: <https://www.mijnbmi.berekenen.nl/formule/>. Geraadpleegd 2020 april 4.
55. Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute Esophageal Toxicity in Non-Small Cell Lung Cancer Patients After High Dose Conformal Radiotherapy. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 2: P157-164.
56. Haan RJ de. Correlatie. Internetsite Wikipedia. 2018. Beschikbaar via: <https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/Correlatie>. Geraadpleegd 2020 april 27.
57. Heijst L van. Wat is correlatie en hoe bereken je het? Internetsite Scribbr. Beschikbaar via: <https://www.scribbr.nl/statistiek/correlatie/>. Geraadpleegd 2020 april 27.
58. Vreijling S. Voorbeeld One-Way ANOVA Output Interpretatie in SPSS. Internetsite spsshandboek. Beschikbaar via: <https://spsshandboek.nl/one-way-anova-f-test-output/>. Geraadpleegd 2020 mei 11.
59. Heijst L van. ANOVA uitvoeren en interpreteren. Internetsite scribbr. 2018. Beschikbaar via: <https://www.scribbr.nl/statistiek/anova/>. Geraadpleegd 2020 mei 11.
60. Haan RJ de, Twisk JWR. Logistische regressie. Internetsite wikistatistiek. 2018. Beschikbaar via: https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/Logistische_regressie. Geraadpleegd 2020 mei 11.
61. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Murscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2009; 28: P445-454

62. Mifflin M.D, Jeor S.T, Hill L.A, Scott B.J, Daugherty S.A, Koh Y.O. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. The American Journal of Clinical Nutrition; 1990; 2: P241-247.
63. Langendijk J.A, Doornaert P, Rietveld D.H.F, Verdonck-de Leeuw, I.M, René Leemans C, Slotman J.B. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. Radiotherapy & Oncology; 2009; february 01: P189-195.
64. ulbersh B D, Rosenthal L, McGrew B , Duncan R, McColloch N L, Carroll W R, Magnuson J S. Pretreatment, Preoperative Swallowing Exercises May Improve Dysphagia Quality of Life. The Laryngoscope; 2009; 6: P883-886

Bijlage I TNM-classificatie

Tabel 9 7e editie TNM-classificatie.

T (tumor)	Tx	Primaire tumor kan niet worden beoordeeld
	Tis*	Tumor groeit enkel in meest oppervlakkige weefsellaag
	T0	Geen bewijs van primaire tumor
	T1	Tumor van 2 centimeter (cm) of kleiner in de grootste diameter, beperkt tot het thyroïd
	T1a	Tumor van 1 cm of minder in de grootste diameter, beperkt tot het thyroïd
	T1b	Tumor groter dan 1 cm, maar niet meer dan 2 cm in de grootste diameter, beperkt tot het thyroïd
	T2	Tumor groter dan 2 cm, maar kleiner dan 4 cm in de grootste diameter, beperkt tot het thyroïd
	T3	Tumor groter dan 4 cm in de grootste diameter, beperkt tot het thyroïd, of elke tumor met minimale extrathyroïde extensie
	T4a	Tumor reikt verder dan de thyroïd, en is doorgesproeid in een van de volgende weefsels: subcutane weefsels, larynx, trachea, oesofagus, recurrent larynx zenuw
	T4b	Tumor dringt de prevertebrale fascia of de mediastinale vaten binnen, of omsluit de halsslagader
	T4a**	Anaplastische tumor (elke afmeting), beperkt tot het thyroïd
	T4b**	Anaplastische tumor (elke afmeting), reikt voorbij het thyroïd
N (nodes)	Nx	Regionale lymfeklieren kunnen niet worden beoordeeld
	N0	Geen regionale lymfekliermetastase
	N1	Regionale lymfekliermetastase
	N2	Lymfekliermetastase op niveau VI***
	N3	Lymfekliermetastase in een andere uni-, bi- of contralaterale cervicale bovenste mediastinale lymfeklieren
M (metastase)	M0	Geen metastase op afstand
	M1	Metastase op afstand

* *In situ*, ***extensie tot sternothyroïdspier of perithyroïde weefsels*, *** *pretracheale en paratracheale, inclusief prelyngeale en Delphian lymfeklieren*. Noot. Herdrukt van TNM-classificatie. Internetsite Oncoline. 2016. Beschikbaar via: https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=40075&richtlijn_id=1014. Geraadpleegd 2020 april 16.²¹

Bijlage II Stadiumindeling longcarcinoom op basis van TNM-classificatie

Tabel 10 Stadiumindeling longcarcinoom op basis van de 7e editie TNM-classificatie.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Elke T	N3	M0
Stadium IV	Elke T	Elke N	M1

Noot. Herdrukt van TNM-classificatie. Internetsite Oncoline. 2016. Beschikbaar via:

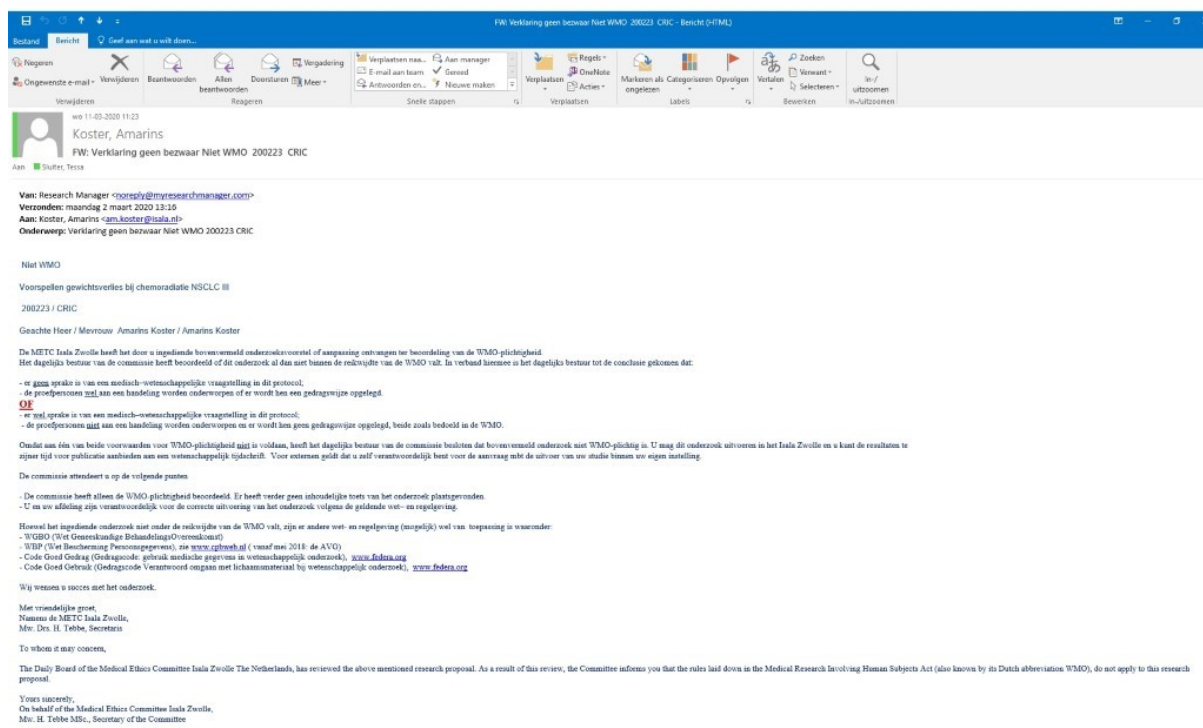
https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=40075&richtlijn_id=1014. Geraadpleegd 2020 april 16.²¹

Bijlage III Dosislimieten Isala Zwolle

Tabel 11 Dosislimieten kritieke organen Isala Zwolle.^{17,33-42}

Kritiek orgaan	Dosislimiet	Aanvulling
Hart	Gemiddelde hart dosis ≤ 46 Gy	V25 Gy <10% (2 Gy per fractie) leidt tot <1% kans op cardiale mortaliteit 15 jaar na radiotherapie.
Longen	MLD ≤ 20 Gy, gestreefd wordt naar een MLD ≤ 16 Gy V20 Gy $\leq 30\%$ V5 Gy $\leq 70\%$	Bij een MLD van 20 Gy, is de kans op het ontwikkelen van radiatie pneumonitis (RP) van $\geq$ graad 2 20%.
Myelum	Dmax: 50 Gy	Myelopathie na bestraling is zeldzaam, maar kan ernstige gevolgen hebben.
Oesofagus	V35 Gy < 65%	Bij een V35 Gy < 65% is de kans op radiatie oesofagitis, een van de symptomen is dysfagie, van $\geq$ graad 2 50-60%. Dit wordt klinisch acceptabel gevonden.
Plexus brachialis	Dmax: 66 Gy	Overschrijding van de dosis kan anderhalf jaar na de bestraling leiden tot plexopathie.

Bijlage IV Schriftelijk akkoord METC Isala Zwolle



Figuur 9 Schriftelijk akkoord METC Isala Zwolle.

Bijlage V Waardes correlatiecoëfficiënt

Tabel 12 Waardes correlatiecoëfficiënt.⁵²

r	Mate van correlatie
(-) 0.00-0.30	Nauwelijks/geen
(-) 0.30-0.50	Lage/zwakke
(-) 0.50-0.70	Middelmatige
(-) 0.70-0.90	Hoge/sterke
(-) 0.90-1.00	Zeer hoge/sterke

Bijlage VI Totale output enkelvoudige regressieanalyse

Tabel 13 Totale output enkelvoudige regressieanalyse

Onafhankelijke variabelen	r	Mate van correlatie	p	R ²	B	F	N
Leeftijd	.018	Nauwelijks/geen	.805	.000	-.005	.061	180
Geslacht	.008	Nauwelijks/geen	.912	.000	.043	.012	180
Gewichtsverlies vooraf	.037	Nauwelijks/geen	.674	.001	.212	.178	132
WHO-score	.090	Nauwelijks/geen	.230	.008	-.001	1.450	133
BMI	.217	Nauwelijks/geen	.016 *	.047	.080	5.920	122
V20 Gy long	.008	Nauwelijks/geen	.568	.002	-.006	.328	134
MLD	.113	Nauwelijks/geen	.196	.013	.083	1.700	134
Gemiddelde dosis oesofagus	.227	Nauwelijks/geen	.004**	.052	.063	8.333	155
V35 Gy oesofagus	.283	Nauwelijks/geen	.001**	.080	.043	10.853	128
Maximale dosis oesofagus	.131	Nauwelijks/geen	.104	.017	.028	2.670	155
GTV-tumor	.192	Nauwelijks/geen	.023 *	.037	.050	.023	140
GTVtotaal	.214	Nauwelijks/geen	.009 *	.046	.005	7.080	150
Rookstatus	.000	Nauwelijks/geen	.997	.000	.003	.000	151

* $p \leq 0.05$, ** $p < 0.01$.

Bijlage VII totale output one-way ANOVA

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Gewichtsverlies (%)

Bonferroni

(I) T	(J) T	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
T1	T2	,2752	,5632	1,000	-1,326	1,877
	T3	-,6712	,6185	1,000	-2,430	1,088
	T4	,7331	,5855	1,000	-,932	2,398
	Tx	-,1545	1,1391	1,000	-3,394	3,085
T2	T1	-,2752	,5632	1,000	-1,877	1,326
	T3	-,9464	,5483	,861	-2,506	,613
	T4	,4579	,5107	1,000	-,994	1,910
	Tx	-,4298	1,1025	1,000	-3,565	2,705
T3	T1	,6712	,6185	1,000	-1,088	2,430
	T2	,9464	,5483	,861	-,613	2,506
	T4	1,4043	,5711	,149	-,220	3,028
	Tx	,5167	1,1317	1,000	-2,702	3,735
T4	T1	-,7331	,5855	1,000	-2,398	,932
	T2	-,4579	,5107	1,000	-1,910	,994
	T3	-1,4043	,5711	,149	-3,028	,220
	Tx	-,8877	1,1140	1,000	-4,056	2,280
Tx	T1	,1545	1,1391	1,000	-3,085	3,394
	T2	,4298	1,1025	1,000	-2,705	3,565
	T3	-,5167	1,1317	1,000	-3,735	2,702
	T4	,8877	1,1140	1,000	-2,280	4,056

Figuur 10 Output one-way ANOVA T-classificatie.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Gewichtsverlies (%)

Bonferroni

(I) N	(J) N	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
N0	N1	,6836	,8083	1,000	-1,615	2,982
	N2	-,4506	,4584	1,000	-1,754	,853
	N3	-,4091	,7150	1,000	-2,442	1,624
	Nx	2,2298	1,8623	1,000	-3,066	7,526
N1	N0	-,6836	,8083	1,000	-2,982	1,615
	N2	-1,1343	,7618	1,000	-3,301	1,032
	N3	-1,0927	,9388	1,000	-3,763	1,577
	Nx	1,5462	1,9592	1,000	-4,025	7,118
N2	N0	,4506	,4584	1,000	-,853	1,754
	N1	1,1343	,7618	1,000	-1,032	3,301
	N3	,0415	,6620	1,000	-1,841	1,924
	Nx	2,6804	1,8426	1,000	-2,559	7,920
N3	N0	,4091	,7150	1,000	-1,624	2,442
	N1	1,0927	,9388	1,000	-1,577	3,763
	N2	-,0415	,6620	1,000	-1,924	1,841
	Nx	2,6389	1,9226	1,000	-2,828	8,106
Nx	N0	-2,2298	1,8623	1,000	-7,526	3,066
	N1	-1,5462	1,9592	1,000	-7,118	4,025
	N2	-2,6804	1,8426	1,000	-7,920	2,559
	N3	-2,6389	1,9226	1,000	-8,106	2,828

Figuur 11 Output one-way ANOVA N-classificatie.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Gewichtsverlies (%)

Bonferroni

(I) M	(J) M	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
M0	M1	-,2661	,6203	1,000	-1,765	1,233
	Mx	,4423	1,0851	1,000	-2,181	3,065
M1	M0	,2661	,6203	1,000	-1,233	1,765
	Mx	,7083	1,2134	1,000	-2,225	3,641
Mx	M0	-,4423	1,0851	1,000	-3,065	2,181
	M1	-,7083	1,2134	1,000	-3,641	2,225

Figuur 12 Output one-way ANOVA M-classificatie.

Bijlage VIII Output enkelvoudige lineaire regressie analyse: niet significante variabelen

Tabel 13 Output niet significante variabelen enkelvoudige lineaire regressieanalyse.

Variabelen	WHO-score	Leeftijd	Gewichts-verlies vooraf	Geslacht	Rookstatus	V20 Gy long	MLD	Maximale dosis oesofagus
F	1.450	0.061	0.178	0.012	≤ 0.000	0.328	1.700	2.670
p	0.230	0.805	0.674	0.912	0.997	0.568	0.196	0.104
R²	0.008	≤ 0.000	0.001	≤ 0.000	≤ 0.000	0.002	0.013	0.017
B	-0.001	-0.005	0.212	0.043	0.003	-0.006	0.083	0.028

