

Nederlandse samenvatting

In de Westerse geïndustrialiseerde landen is kanker, na hart en vaatziekten, de meest voorkomende doodsoorzaak. Kanker gaat vaak gepaard met ongewenst gewichtsverlies, wat uiteindelijk kan leiden tot cachexie, oftewel extreem gewichtsverlies. Dit kan onder andere ontstaan door smaakveranderingen, gebrek aan eetlust, pijn, zorgen, veranderingen in de stofwisseling en bijwerkingen van de behandeling van kanker.

Bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied is de kans op het ontstaan van ondervoeding groter dan bij andere patiëntencategorieën met kanker. Dat komt onder andere door de plaats van de tumor. Hierdoor kunnen pijn bij het eten en slikproblemen ontstaan. Daarnaast kennen veel patiënten met hoofd-halstumoren een voorgeschiedenis van slechte eetgewoontes en een overmaat aan alcohol- en nicotinegebruik. Ook de behandeling van hoofd-halskanker, de combinatie van een grote operatie en bestraling, leidt vaak tot blijvende problemen met de voedselinname.

Tot op heden is weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar ondervoeding bij patiënten met hoofd-halskanker. Met de studies, zoals beschreven in dit proefschrift, is geprobeerd meer duidelijkheid te krijgen over de ernst van het probleem en het voorkomen ervan.

Hoofdstuk 1

Hierin wordt een samenvatting gegeven van een groot aantal factoren die samenhangen met ondervoeding bij kanker in het hoofd-hals gebied.

Uit de literatuur wordt duidelijk dat ondervoeding bij kanker in het hoofd-halsgebied een probleem is. Hoe groot dit probleem werkelijk is, is moeilijk te beoordelen omdat de afzonderlijke studies uiteenlopende methoden gebruiken om ondervoeding te definiëren. Van perioperatieve voeding is aangetoond dat het de kans op complicaties bij ernstig ondervoede patiënten (met kanker) kan verminderen. Bij patiënten met hoofd-halskanker is dit echter nog niet bestudeerd.

Veel studies hebben een vermindering van de immuunfunctie beschreven, zowel in relatie tot ondervoeding als in relatie tot hoofd-halscarcinomen. Het is onduidelijk of de verminderde immuunfunctie bij patiënten met hoofd-halscarcinomen die tevens ondervoed zijn wordt veroorzaakt door de tumor, door de ondervoeding of door de combinatie van beide factoren. Onze hypothese was dat perioperatieve voeding de voedings-toestand van ondervoede patiënten met hoofd-halscarcinomen gunstig zou kunnen beïnvloeden en hiermee van invloed zou kunnen zijn op het postoperatieve beloop van

deze patiënten. Bovendien zou verrijking met arginine, een voedingsstof die van invloed is op het immuunsysteem, een extra positieve bijdrage kunnen leveren.

In het eerste gedeelte van dit proefschrift wordt een beeld geschetst van de voedings-toestand van patiënten met hoofd-halscarcinomen en de relatie met het postoperatieve beloop. In het tweede gedeelte worden de resultaten van voedingsinterventie, al dan niet met arginine, op het postoperatief beloop, de overleving en de kwaliteit van leven beschreven.

Hoofdstuk 2

beschrijft de voedingstoestand van 64 patiënten met hoofd-halskanker die werden opgenomen voor het ondergaan van een grote operatie. Tevens werd hun voedingstoestand gerelateerd aan het optreden van postoperatieve complicaties.

De voedingstoestand werd één dag voor de operatie bepaald bij stabiele, ambulante patiënten. De volgende 6 voedingsparameters werden gebruikt: percentage gewichtsverlies gedurende de afgelopen 6 maanden, percentage ideaalgewicht, serumalbumine, totaal lymphocytengetal, nutritional index (een formule gebaseerd op albumine, percentage ideaal gewicht en totaal lymphocytengetal) en vetmassa en vetvrije massa (afgeleid van de resultaten van bio-elektrische impedantiemeting). Postoperatieve complicaties werden gedefinieerd als klein, groot, of niet-gerelateerd aan de operatie. Met behulp van logistische regressie werd de statistische relatie tussen voedingsstatus en complicaties berekend.

De resultaten laten zien dat de interpretatie van de voedingsstatus sterk afhankelijk was van de parameter die werd gebruikt. Werd albumine gebruikt, dan werd 20% van de patiënten als ondervoed gedefinieerd. Werd daarentegen de nutritional index gebruikt, dan kon 67% van de patiënten geclassificeerd worden als ondervoed. Deze resultaten ondersteunden ons in ons idee dat er niet één voedingsparameter is die als beste gekwalificeerd kan worden.

De zes voedingsparameters werden vervolgens gerelateerd aan postoperatieve complicaties. Er werd geen relatie gevonden tussen de voedingsparameters en kleine of niet aan de operatie gerelateerde complicaties. Er was echter een duidelijke statistische relatie tussen het percentage gewichtsverlies gedurende de voorafgaande 6 maanden en het optreden van grote postoperatieve complicaties. Ongeveer 30% van de patiënten had 10% of meer gewicht verloren en bij deze patiënten was de kans op grote postoperatieve complicaties ongeveer 65%. Bij goed gevoede patiënten was de kans op het optreden van grote postoperatieve complicaties ongeveer 15%. Opvallend was dat ook bij patiënten

met veel gewichtsverlies het lichaamsgewicht meestal nog normaal was, vergeleken met tabellen met ideale gewichten zoals die door verzekeringsmaatschappijen worden uitgeven. Oftewel, zij zagen er niet extreem ondervoed uit. Vergelijking van het lichaamsgewicht met deze tabellen heeft bij deze patiënten dus geen zin.

De conclusie van deze studie was dat patiënten met hoofd-halscarcinomen die meer dan 10% gewicht verloren hebben een verhoogd risico lopen op het optreden van grote postoperatieve complicaties.

In hoofdstuk 3

wordt de situatie van dezelfde 64 patiënten beschreven minimaal 3 jaar na operatie. De 6 voedingsparameters werden gerelateerd aan (ziekte-specifieke) overleving. Omdat bekend is dat lymfkliermetastasen, het stadium van de tumor en het geslacht van de patiënt prognostische factoren zijn voor overleving werden patiënt- en tumorkenmerken tezamen met de voedingsparameters in het statistische model (Cox proportional hazards) geanalyseerd. Het doel van de studie was de beste combinatie van voorspellende parameters voor overleving vast te stellen. In eerste instantie leek geen van de gebruikte voedingsparameters van invloed te zijn op de lange termijn overleving. Toen mannen en vrouwen echter apart werden geanalyseerd bleek 5% gewichtsverlies bij mannen een voorspellende waarde te hebben, evenals lymfkliermetastasen, de status van de snijvlakken bij operatie en het optreden van grote postoperatieve complicaties. Alle mannen die meer dan 5% gewicht hadden verloren en een grote postoperatieve complicatie hadden gekregen bleken binnen anderhalf jaar na operatie te zijn overleden. Voor vrouwen kon geen voorspellende prognostische parameter worden vastgesteld.

In hoofdstuk 4

wordt de relatie tussen de voedingsstatus en een aantal immuunparameters beschreven bij 66 patiënten met hoofd-halscarcinomen (zowel goed gevoede als slecht gevoede) en bij 43 gezonde mensen (controlegroep). Tot de immuunparameters behoorden onder andere leukocyten, lymfocyten, de phenotypering van lymfocyten en de HLA-DR expressie op monocyten. De subpopulaties van lymfocyten verschilden niet tussen goed gevoede en ondervoede patiënten en evenmin tussen patiënten met kanker en gezonde mensen uit de controlegroep. Het absolute aantal monocyten was echter verhoogd in beide groepen carcinoom patiënten. De HLA-DR expressie op monocyten was verminderd bij de ondervoede patiënten maar niet bij de goed gevoede patiënten. In eerdere literatuur is een relatie beschreven tussen een verminderde HLA-DR expressie op

monocyten en een toegenomen kans op sepsis en overlijden. Gehypothetiseerd werd dat het hoge complicatie percentage bij slecht gevoede patiënten met hoofd-halskanker (hoofdstuk 2) samenhangt met de verlaagde HLA-DR expressie en het verminderde functioneren van het immuunsysteem dat daarmee gepaard gaat.

In hoofdstuk 5

worden de resultaten van een voedingsinterventiestudie beschreven. 49 Ernstig ondervoede patiënten (gemiddeld gewichtsverlies $\pm 15\%$) werden gerandomiseerd in 3 studiegroepen: 1) de eerste groep kreeg geen preoperatieve voeding en wel standaard postoperatieve sondevoeding, 2) de tweede groep kreeg standaard preoperatieve en standaard postoperatieve sondevoeding en 3) de derde groep kreeg arginine verrijkte preoperatieve en postoperatieve sondevoeding. Arginine werd toegevoegd vanwege de aan deze voedingsstof toegeschreven positieve effecten op de immunofunctie en wondgenezing. Patiënten in de groepen 2 en 3 werden gemiddeld bijna 9 dagen preoperatief gevoed. De voedingsbehoefte werd berekend met behulp van de Harris en Benedict formule. De studie richtte zich op het effect van voedingsinterventie op de voedingsstatus, op het optreden van grote postoperatieve complicaties en op overleving.

Bij verwerking van resultaten bleek dat de toegepaste voedingsinterventie weinig invloed had gehad op de voedingsstatus. Er werden geen veranderingen in lichaamsgewicht of in lichaamssamenstelling waargenomen. Alleen in groep 1, de niet-preoperatief gevoede groep, daalde het albumine in de periode voorafgaand aan operatie. Na operatie bleek dat patiënten in alle drie de groepen eenzelfde depressie van het immuunsysteem doormaakten. Grote postoperatieve complicaties traden op bij 47% tot 59% van de patiënten. Deze percentages verschillen niet of nauwelijks van het percentage zoals beschreven in hoofdstuk 2. De patiënten in groep 3, de groep met arginine verrijkte voeding, neigden naar een betere overleving. Statistische berekeningen laten zien dat deze trend waarschijnlijk significant geworden zou zijn bij uitbreiding van de studie tot 40 patiënten per groep.

De resultaten van deze voedingsinterventiestudie waren niet in overeenstemming met onze hypothese dat perioperatieve voeding (met arginine) deze slecht gevoede patiënten ten goede zou komen. Daarbij moet echter aangetekend worden dat in geen enkele eerdere studie voedingsinterventie bij patiënten in een dergelijke slechte voedings-toestand is toegepast en dat deze studie dus niet zonder meer te vergelijken is met eerdere studies waarin wel positieve resultaten werden behaald. Aangezien de voedingsinterventie niet leidde tot verbetering van de voedingstoestand, kan de vraag gesteld wor-

den of de interventie wel agressief of langdurig genoeg was. Bovendien moet worden opgemerkt dat het aantal patiënten dat werd geïncludeerd relatief gering was; berekeningen laten zien dat een grotere studie waarschijnlijk wel tot significante resultaten zou hebben geleid. Ten slotte moeten wij ons afvragen of de extreme ondervoeding niet een uiting was van een eindstadium van ziekte en niet puur een uiting van verminderde voedselinname. In het eerste geval kunnen we ons afvragen of voedingsinterventie sowieso wel enige waarde zou kunnen hebben.

Hoofdstuk 6

beschrijft bij de patiënten van hoofdstuk 5 een aantal immuunparameters in relatie tot overleving. Aangezien met betrekking tot de immuunparameters geen verschillen tussen de 3 studiegroepen werden gevonden, werden de resultaten van de 3 groepen samen geanalyseerd. De studie richtte zich met name op de HLA-DR expressie op monocytten (zie ook hoofdstuk 4) en op de door endotoxine gestimuleerde cytokineproductie. De overleving was 35%. Dit is laag, vergeleken met de in hoofdstuk 2 beschreven overleving van 55%. Variantie-analyse wees uit dat de nog in leven zijnde patiënten ten tijde van de studie gekenmerkt werden door minder gewichtsverlies, een betere HLA-DR expressie op monocytten en een hogere endotoxine-gestimuleerde cytokineproductie dan patiënten die overleden waren. Deze resultaten waren voor de immuunparameters het meest duidelijk vóór aanvang van de studie, dus voordat enige behandeling of interventie was ingezet. Met behulp van Cox proportional hazards werden comorbiditeit, een gewichtsverlies van meer dan 12% en een HLA-DR expressie lager dan 15 (gemiddelde fluorescentie index) geïdentificeerd als de parameters met de grootste voorspelbare waarde voor overleving. Gezien de toch slechte overleving van deze ondervoede patiëntengroep kunnen deze parameters in de toekomst mogelijk betrokken worden bij de afweging wie te behandelen en hoe te behandelen.

Hoofdstuk 7

tenslotte, beschrijft de kwaliteit van leven van dezelfde populatie ondervoede patiënten met hoofd-halskanker. De patiënten vulden twee vragenlijsten met betrekking tot kwaliteit van leven in: de algemene vragenlijst COOP/WONCA en de kanker-specifieke vragenlijst EORTC QLQ-C30. De resultaten van de 31 patiënten die beide vragenlijsten invulden wezen uit dat de algemene vragenlijst COOP/WONCA niet specifiek genoeg was om kleine veranderingen in kwaliteit van leven te ontdekken.

De QLQ-C30 liet echter zien dat het lichamelijk en emotioneel functioneren van de

patiënten in de groepen 2 en 3, de beide groepen die voor operatie sondevoeding kregen, verbeterde. Of dit het gevolg is van de voeding of van de extra aandacht die de patiënten kregen, is aan de hand van de resultaten niet te beantwoorden. Duidelijk is in ieder geval dat de patiënten niet oordeelden dat de kwaliteit van leven was verslechterd als gevolg van de sonde in hun neus.

De conclusie van dit proefschrift

is dat ondervoeding een bedreiging vormt voor patiënten die een operatie ondergaan voor hoofd-halskanker. Patiënten met een gewichtsverlies van meer dan 10% lopen een verhoogde kans op het optreden van grote postoperatieve complicaties. Bovendien is aangetoond dat gewichtsverlies bij mannelijke patiënten de kans op vroegtijdig overlijden vergroot.

HLA-DR expressie op monocyten blijkt een immuunparameter te zijn met voorspellende waarde voor overleving.

De voedingsbehandeling van ernstig ondervoede patiënten met hoofd-halskanker heeft nog verdere uitwerking. De algemeen geaccepteerde behandeling van één week preoperatieve voeding bleek het optreden van grote postoperatieve complicaties niet te kunnen voorkomen. De overleving leek echter te verbeteren als gevolg van de perioperatieve voeding verrijkt met arginine. Patiënten die preoperatief sondevoeding kregen vonden dat dit een positief effect had op hun lichamelijk en emotioneel functioneren. Voor de toekomst moet langer of agressiever voeden of een combinatie van voeding met immuunmodulatie overwogen worden teneinde de tekorten in nutriënten en de depressie van het immuunsysteem te compenseren. Misschien kan daarmee het postoperatieve beloop worden beïnvloed.

Dankwoord