

Samenvatting

Introductie

Kanker is een van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd en zorgt voor een aanzienlijke maatschappelijke ziektelast. Vooral bij uitgezaaide kanker (stadium IV) is de mortaliteit hoog en is behandeling met name gericht op levensverlening met goede kwaliteit van leven. Een belangrijke behandeloptie voor deze patiënten is chemotherapie, een therapie die ingrijpt op snedelende cellen. Hiermee werkt de chemotherapie op kankercellen, maar ook snedelende gezonde cellen. Voor bepaalde kankertypen is de traditionele chemotherapie vervangen door doelgerichte therapie, zoals proteïnekinaseremmers. Proteïnekinaseremmers zijn gericht tegen ontregelde signaleringsroutes in kankercellen. Hoewel chemotherapie en doelgerichte therapie een ander werkingsmechanisme hebben, is er een overlap in de bijwerkingen van de therapieën. Veel van deze bijwerkingen – zoals smaakveranderingen, verlies van eetlust, mucositis, misselijkheid en braken – zijn voedingsgerelateerd en kunnen de voedingsinname nadelig beïnvloeden. Dit vormt een risico voor spiermassaverlies. De spiermassa kan tijdens deze therapieën makkelijk en betrouwbaar worden gemeten met behulp van CT-scans. Eerdere studies die deze meetmethode gebruikten toonden aan dat een lage spiermassa voor start van de behandeling en een verlies van spiermassa tijdens de behandeling gerelateerd is aan meer toxiciteit ten gevolge van de behandeling en een kortere overleving. Het is echter onbekend of verlies van spiermassa kan worden voorkomen door intensieve voedingsbegeleiding.

Het doel van dit proefschrift was om bij te dragen aan de kennis over het effect van voedingsbegeleiding op spiermassa, om referentiewaarden te verschaffen voor de interpretatie van spiervariabelen gemeten op CT-scan en om mogelijke oorzaken van smaakverandering ten gevolge van doelgerichte therapie te beschrijven.

Voedingsstatus en voedingsbegeleiding gedurende chemotherapie

Een verminderde voedingsinname werd gerapporteerd door 54% van 1131 patiënten met dikke darmkanker die waren opgenomen in het ziekenhuis (**Hoofdstuk 2**). Factoren die gerelateerd waren aan een verminderde voedingsinname betroffen het vrouwelijk geslacht, een verder gevorderd stadium van kanker, een slechtere algemene toestand van de patiënt, een ziekenhuisopname van >4 dagen en onbedoeld gewichtsverlies in de

voorgaande periode. Daarnaast waren klachten van pijn, zwakte, depressie, vermoeidheid en verminderde eetlust geassocieerd met een verminderde voedingsinname.

Bij patiënten die werden behandeld met chemotherapie voor uitgezaaide dikke darmkanker (n=105) hebben we onderzocht wat het effect was van intensieve voedingsbegeleiding in combinatie met aanmoediging van lichamelijke activiteit (**Hoofdstuk 3 en Hoofdstuk 4**). Patiënten in de voedingsbegeleidingsgroep hadden een hogere eiwit- en energie-inname ten opzichte van de intake doelen vergeleken met de groep die reguliere voedingszorg ontving (eiwit 111 vs. 90%, $p=0.010$ en energie 115 vs. 95%, $p=0.010$), maar er was geen verschil in lichamelijke activiteit tussen de groepen. Voedingsbegeleiding had geen effect op spiermassa gemeten op de CT-scan. Daarentegen resulteerde voedingsbegeleiding wel in een toename in gewicht (gedurende de eerste cycli chemotherapie; B coëfficiënt 1.7, $p=0.045$), progressievrije overleving (mediaan 9.6 vs. 7.6 maanden, log rank $p=0.039$) en overall overleving (21.7 vs 16.0 maanden, log rank $p=0.046$). Op basis van deze resultaten lijkt het gunstige effect van voedingsbegeleiding niet via spiermassa te verlopen. Hoe het effect van voedingsbegeleiding op overleving wel tot stand komt, is nog niet bekend.

In een subgroep van deze patiënten (n=69) hebben de prevalentie van kankercachexie bepaald op twee manieren: op basis van criteria opgesteld door *Fearon et al* in 2011 (gewichtsverlies van >5% of gewichtsverlies van >2% in combinatie met een body mass index van <20 kg/m² of een lage spiermassa) en op basis van de klinische blik van de oncoloog (**Hoofdstuk 5**). De prevalentie van cachexie was 52% op basis van de *Fearon et al (2011)* criteria en 9% op basis van de klinische blik van de oncoloog, waarbij er kleine overeenstemming was tussen de twee methoden. Patiënten die cachectisch waren op basis van de klinische blik van de oncoloog (n=6) hadden een kortere progressievrije overleving vergeleken met de niet-cachectische patiënten (HR 3.310, $p=0.016$). Er was geen relatie tussen cachexie met andere klinische uitkomsten. De resultaten impliceren dat er een verbetering van de definitie van kankercachexie nodig is. Bij voorkeur zou deze definitie voor cachexie makkelijk vast te stellen moeten zijn en gericht zijn op het identificeren van patiënten die profijt zouden kunnen hebben van voedingsinterventie.

Spiermassa gemeten op CT-scan

Spiermassa kan betrouwbaar worden gemeten op CT-scans. Met name als CT scans gemaakt worden als onderdeel van reguliere zorg, zoals tijdens systemische antikanker behandeling, is dit een makkelijk toe te passen methode. Spiermassa en spierdichtheid kunnen geïnterpreteerd worden met behulp van geslacht-specifieke

waarden in gezonde personen, welke wij hebben bepaald in een groep van 420 gezonde, Kaukasische individuen (**Hoofdstuk 6**). Omdat leeftijd negatief gecorreleerd was aan spiermassa en –dichtheid en omdat body mass index positief gecorreleerd was aan spiermassa en negatief gecorreleerd was een spierdichtheid, hebben wij ook leeftijds- en BMI specifieke waarden bepaald.

We hebben tevens onderzocht of spiermassa en spierdichtheid gemeten op CT-scan beïnvloed werd door het gebruik van intraveneus contrast. Dit is onderzocht in een groep van 41 patiënten bij wie achtereenvolgens een blanco CT-scan en een CT-scan met intraveneus contrast was gemaakt (**Hoofdstuk 7**). Overeenstemming tussen de meting op blanco CT-scan en CT-scan met intraveneus contrast was excellent voor spiermassa (verschillende buisspanning, ICC 0.952; zelfde buisspanning, ICC 0.997) en slecht (verschillende buisspanning, ICC 0.207) of goed (zelfde buisspanning, ICC 0.682) voor spierdichtheid. Omdat gebruik van intraveneus contrast enige invloed had op spiermassa en in grotere mate op spierdichtheid, zou voor vergelijken van (verandering in) spiermassa en –dichtheid bij voorkeur CT-scans worden gebruikt die zijn gemaakt met dezelfde contrastinstellingen.

Smaakverandering tijdens behandeling met proteïnekinaseremmers

De pathobiologie van patiënt-gerapporteerde smaakveranderingen tijdens behandeling met proteïnekinaseremmers is niet bekend. Mogelijke mechanismen waarmee proteïnekinaseremmers smaakveranderingen veroorzaken zijn via orale mucositis, door verstoring van signaaltransmissie voor smaak of reuk of door verminderde vernieuwing van receptorcellen voor smaak en reuk (**Hoofdstuk 8**). Verschillende hypothesen zouden leiden tot specifieke objectieve, meetbare veranderingen. In een pilotstudie in 18 patiënten (**Hoofdstuk 9**) rapporteerde 61% van de patiënten smaakveranderingen te hebben sinds start van de behandeling. Patiënt-gerapporteerde verminderde smaaksensaties waren niet gerelateerd aan objectief gemeten veranderingen in smaak- of reukfunctie, maar wel aan een pijnlijke mond – een indicator van orale mucositis. Deze studies verschaffen nieuwe inzichten in de pathobiologie van smaakveranderingen veroorzaakt door proteïnekinaseremmers. De inzichten zijn relevant voor toekomstig onderzoek gericht op ontwikkeling van behandel mogelijkheden van deze smaakveranderingen.

Conclusies en aanbevelingen

Een lage spiermassa komt veel voor bij patiënten met uitgezaaide kanker en is geassocieerd met kortere overleving. Verlies van spiermassa gedurende chemotherapie werd niet voorkomen door intensieve voedingsbegeleiding. Echter, er was gunstig effect op lichaamsgewicht, progressievrije overleving en overall overleving. Dit effect moet worden bevestigd in toekomstige klinische trials, met overleving als primaire uitkomst. Daarnaast moet onderzocht worden hoe het effect van voedingsbegeleiding op overleving tot stand komt en of voedingsbegeleiding geïndiceerd is in alle patiënten die chemotherapie ondergaan, of alleen in een subgroep patiënten. Ook het effect van multimodale behandeling inclusief gesuperviseerde lichamelijke activiteit zal moeten worden geëvalueerd in toekomstige studies.

Tijdens behandeling met proteïnekinaseremmers zijn patiënt-gerapporteerde smaakveranderingen een veel voorkomende bijwerking. De smaakveranderingen lijken gerelateerd te zijn aan orale mucositis. Toekomstige studies zijn nodig om deze relatie te bevestigen en om interventies te ontwikkelen om deze bijwerking te verminderen of te voorkomen. Ook moet worden onderzocht of deze smaakverandering voedingsinname belemmert en resulteert in een verlies van spiermassa.

Dit proefschrift draagt bij aan de kennis over voedingsgerelateerde symptomen en over het effect van voedingsbegeleiding bij patiënten met uitgezaaide kanker. Op basis van de bevindingen zijn aanbevelingen gedaan voor toekomstige studies, met als doel het optimaliseren van de voedingsbehandeling en het verbeteren van klinische uitkomsten voor deze patiënten.