
SAMENVATTING

Medicamenteuze kankerbehandeling en lichaamsvloeistof-volumina

In de afgelopen decennia is de genezingskans van kinderen en adolescenten met kanker sterk toegenomen. Operatie- en bestralingsmethoden zijn verbeterd. Het is echter vooral dankzij doeltreffende medicamenteuze behandeling dat tegenwoordig meer dan de helft van de jeugdige kankerpatiënten geneest. Cytostatica, geneesmiddelen die in staat zijn de woekering van kankercellen tot staan te brengen, hebben evenwel naast het beoogde effect ernstige bijwerkingen. Een daarvan is de negatieve invloed op de voedingstoestand van de patiënt. Toediening van cytostatica kan onder meer leiden tot misselijkheid en een gebrek aan eetlust, terwijl de opname van voedingsstoffen vanuit de darm in het bloed verstoord kan zijn.

Het is van belang een verslechtering van de voedingstoestand vroegtijdig vast te stellen. Een geringe ondervoeding kan er al toe leiden dat de patiënt zich mat en lusteloos voelt. Ook is gebleken dat ondervoeding gepaard gaat met een verhoogde vatbaarheid voor infectieziekten. Het kan dan ook voorkomen dat de behandeling van de tumor moet worden uitgesteld of zelfs voortijdig beëindigd door het optreden van complicaties die samenhangen met ondervoeding.

Er bestaat geen eenstemmigheid over de vraag op welke manier de voedingstoestand van de kankerpatiënt het best geëvalueerd kan worden. Sommige onderzoekers menen dat het voldoende is de patiënt regelmatig te wegen, anderen stellen dat een min of meer uitgebreid laboratoriumonderzoek niet gemist kan worden.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was te onderzoeken in hoeverre het lichaamsgewicht een betrouwbare maatstaf is voor veranderingen in de verschillende componenten van het lichaam. Het lichaam kan worden verdeeld in enerzijds de vetmassa, die hoofdzakelijk dient als energie-reserve, en anderzijds de magere lichaamsmassa, waarbinnen zich alle voor het leven essentiële processen afspelen. Voorts kan een onderscheid worden gemaakt tussen de lichaamscellen en hun omgeving. De lichaamssamenstelling kan worden bestudeerd aan de hand van de verdeling van het lichaamswater over enkele functioneel belangrijke compartimenten. Het lichaamsvet bevat zeer weinig water; vrijwel al het lichaamswater maakt deel uit van de magere lichaamsmassa. Een deel van dat water zit in de

cellen, het intracellulaire water. Het overige water is extracellulair gelokaliseerd, hetzij binnen het bloedvaatstelsel (plasmawater), hetzij daarbuiten (interstitieel water).

De volumina van het totale lichaamswater, de extracellulaire vloeistof en het bloedplasma werden gemeten met behulp van het indicatorverdunningsprincipe: een nauwkeurig afgemeten hoeveelheid van een geschikte stof (indicator) werd toegediend, waarna volgens een vast tijdschema de concentratie van de indicator in het bloed werd gemeten. Uit de zo verkregen gegevens werd het verdelingsvolume van de indicator berekend. De chemische en fysische kenmerken van de indicator bepalen hoe de indicator zich verdeelt over de verschillende compartimenten van het lichaam. Bij ons onderzoek gebruikten we zwaar water, deuterium-oxide, als indicator voor het totale lichaamswater. Het extracellulaire vloeistofvolume werd bij de mens bepaald met sucrose, en bij de hond met ferrocyanide als indicator. Als indicator voor de bepaling van het plasmavolume werd Evans Blue gebruikt.

In het laboratorium werd onderzoek gedaan naar veranderingen in de volumina van de lichaamsvloeistoffen bij de gezonde hond na toediening van drie cytostatica: methotrexaat, doxorubicine en cyclofosfamide. Deze experimenten boden de mogelijkheid de effecten van elk van deze cytostatica afzonderlijk te bestuderen, los van invloeden van een ziekteproces. Een uur na de toediening van een hoge dosis methotrexaat werd een statistisch significante waterverplaatsing waargenomen van de cellen naar het extracellulaire volume. Een dergelijke verandering in vloeistofvolumina kan van betekenis zijn bij de interpretatie van de resultaten van onderzoek naar de lichaamssamenstelling bij patiënten die worden behandeld met methotrexaat. Het is echter nog niet duidelijk hoe lang het waargenomen effect aanhoudt. Bovendien is het niet zeker of de conclusies van dit dierexperimentele onderzoek op de mens van toepassing zijn.

Anders dan na toediening van methotrexaat werden een uur na injectie van doxorubicine geen significante veranderingen in de vloeistofvolumina gezien. Drie dagen later was er echter sprake van een significante afname van het totale lichaamswater. De indruk bestond dat het waterverlies vooral ten koste was gegaan van het intracellulaire water.

De proefopstelling bij het onderzoek naar de invloed van doxorubicine op de vloeistofvolumina bij de hond bood ook de mogelijkheid acute effecten van doxorubicine op de bloedsomloop te bestuderen. Het was bekend dat onmiddellijk na toediening van doxorubicine bij de hond in narcose een sterke daling van de bloeddruk kan optreden. Bij de mens is een dergelijk acuut effect niet bekend. Er is wel verondersteld dat deze discrepantie tussen laboratorium en kliniek samenhangt met het feit dat de honden in narcose waren tijdens de toediening van doxorubicine en de metingen van de bloeddruk. In ons onderzoek werden de bloeddruk, de hart-frequentie en het electrocardiogram continu geregistreerd bij honden, die niet onder narcose waren. Toch was het verloop van de bloeddruk in onze experi-

menten niet anders dan bij honden in narcose. Blijkbaar speelt narcose geen rol bij het tot stand komen van de acute bloeddrukdaling na doxorubicine-toediening bij de hond. Een verrassende waarneming betrof het verloop van de hartfrequentie. In het algemeen gaat een daling van de bloeddruk gepaard met een toename van de hartfrequentie. Merkwaardigerwijs was dat in onze experimenten niet het geval. Blijkbaar verstoort doxorubicine de normale regulatie van de hartfrequentie.

Bij het onderzoek naar de invloed van cyclofosfamide op de vloeistof-volumina werd het principe van de indicatorverduunning op twee verschillende manieren toegepast. Bij de ene methode werd een enkelvoudige indicator-injectie toegevend, terwijl bij de andere methode gebruik werd gemaakt van indicator-infusie gedurende verscheidene uren. In de experimenten met indicator-infusie werd een verplaatsing van water van intracellulair naar extracellulair waargenomen. Deze bevinding kon echter niet worden bevestigd in experimenten met enkelvoudige indicator-injectie. Anders dan bij de mens bleek de toediening van cyclofosfamide bij de hond gepaard te gaan met een toename van de urineproductie en een afname van de concentratie van opgeloste stoffen in de urine. Blijkbaar heeft cyclofosfamide uiteenlopende effecten op de waterhuishouding bij de mens en de hond.

Het klinisch deel van het onderzoek betrof 29 kinderen en adolescenten met kanker. Hun lichaamsgewicht en vloeistof, volumina werden bepaald na het stellen van de diagnose, alsook na een periode van cytostatische behandeling. Uit het totale volume van het lichaamswater werd de magere lichaamsmassa berekend. De patiënten konden op grond van diagnose en behandeling worden onderscheiden in drie groepen. In twee van de drie groepen bleek de magere lichaamsmassa tijdens cytostatische behandeling in sterkere mate af te nemen dan op grond van het verloop van het lichaamsgewicht kon worden verwacht. Door tijdens cytostatische behandeling slechts het gewicht van de patiënt te controleren kan dus een onjuist beeld ontstaan van de mate waarin de magere lichaamsmassa behouden blijft. De toepassing van indicatorverduunningsmethoden kan inzicht geven in veranderingen van afzonderlijke compartimenten van het lichaam.