

Kanker Cachexie: Orgaan-specifieke eiwit synthese 2

Gepubliceerd: 10-08-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doel: 1. Om de eiwit synthese snelheid van de tumor en normale alvleesklier te vergelijken tussen cachectische en niet-cachectische patiënten met alvleesklier kanker. Secundaire doelen: 1. Om de eiwit synthese snelheid van de lever, darmen,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43238

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCOPS2

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

alvleesklier kanker, Uitmergeling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eiwit metabolisme, Kanker cachexie, Pancreas kanker, Tracer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor deze studie is tumor en pancreas specifieke eiwit synthese, uitgedrukt als FSR (%/dag). Deze parameter kan worden berekend met:

- Plasma en weefsel vrije alanine concentratie
- Plasma verrijking van alanine
- Weefsel eiwit gebonden verrijking van alanine
- Alanine verrijking in de weefsel vrije aminozuren

De FSR wordt berekend met de volgende formule: $FSR = ((\text{weefsel verrijking biopsie} - \text{berekende baseline weefsel verrijking}) / (\text{speeksel verrijking} * \text{tijd van de studie})) * 100\%$. Baseline plasma albumine verrijking zal worden gebruikt om de baseline weefsel verrijking te berekenen.

Secundaire uitkomstmaten

Weefsel/eiwit-specifieke FSR zal worden berekend van:

- Albumine
- Leukocyten
- Vastus lateralis spier
- Rectus abdominis spier
- Lever
- Galblaas
- Dunne darm
- Subcutaan vet

- Visceraal vet

Plasma eiwit FSR zal worden bepaald gebruikmakende van unbiased quadrupole time-of-flight massa spectrometrie

Regionale tumor eiwit incorporatie zal worden bepaald middels matrix assisted laser desorption/ionisation massa spectrometrie imaging.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklier kanker is een ernstige ziekte met hoge mortaliteit. Het is de achtste meest voorkomende oorzaak van kanker doden bij mannen en de negende bij vrouwen met respectievelijk 138.100 en 127.900 doden per jaar wereldwijd. In Nederland is het de tiende meest voorkomende voor van kanker in mannen (1024 per jaar) en achtste bij vrouwen (1052 per jaar) met een 1- en 5-jaars overleving van 18% respectievelijk 4%. Kanker cachexie is een groot probleem in patiënten met alvleesklierkanker en zorgt voor een grote reductie in overleving en kwaliteit van leven. Het is verantwoordelijk voor meer dan 80% van de mortaliteit van alvleesklier kanker. Kanker cachexie is een complex syndroom dat gekarakteriseerd wordt door gewichts- en spierverslies door een negatieve energie en spiereiwit balans veroorzaakt door anorexie en katabole stimuli zoals systemische inflammatie. Het syndroom wordt gedefinieerd als gewichtsverlies van $\geq 5\%$ of $\geq 2\%$ gecombineerd met een body mass index (BMI) van ≤ 19 of sarcopenie (spierverslies) in kanker patiënten.

Er zijn veel theorieën over het ontstaan van het gewichtsverlies en ernstig spierverslies in cachexie. Spier eiwit metabolisme is een dynamisch proces gekarakteriseerd door een balans tussen synthese en afbraak van spiereiwitten. Een verstoring van deze balans kan leiden tot het verlies van spierweefsel bij cachexie. Sommige theorieën focussen op een verhoogd niveau van katabole mediators terwijl andere focussen op anabole resistentie. Hoewel beide theorieën kunnen kloppen zijn er (nog) geen duidelijke bewijzen voor deze mechanismen in mensen. De beschikbaarheid van aminozuren gelabeld met stabiele isotopen schepte de mogelijkheid om aminozuren te volgen in verschillende fases van hun metabolisme door gebruik te maken van massa spectrometrie. Echter, eerdere studies met deze aminozuren gaven conflicterende data over eiwit metabolisme in cachexie. Sommige studies lieten een verhoogde spiereiwit afbraak zien terwijl andere studies in mensen en dieren juist een kleine reductie in spiereiwit synthese lieten zien.

Naast spier eiwit metabolisme zou orgaaneiwit metabolisme een belangrijke factor kunnen zijn in cachexie. Een recente studie in koeien liet zien dat eiwit synthese in viscerale organen veel hoger is dan in spierweefsel. Spierweefsel wordt vaak onderzocht omdat het makkelijk te bereiken is. Echter, orgaaneiwit synthese is vele malen hoger dan spiereiwit synthese en zou daarom meer aangedaan kunnen zijn door de negatieve eiwit balans in cachexie. Veel voorkomende symptomen van kanker cachexie zijn misselijkheid, anorexie en insuline resistentie welke wijzen op dysfunctie van meerdere organen. Verder is het eiwit metabolisme van de alvleesklier tumor nog nooit goed onderzocht. Een extreem hoge tumoreiwit metabolisme zou kunnen betekenen dat de tumor eiwitconsumptie een belangrijke oorzaak is van de negatieve eiwit balans in cachexie. Sommige studies over tumor metabolisme vonden inderdaad een hoge eiwit synthese in colon tumoren maar gebruikte de *flooding dose* techniek welke veel beperkingen heeft. In onze recent uitgevoerde studie (METC 13-3-068) onderzochten we de eiwit synthese van verschillende organen tijdens de operatie in cachectische patiënten met alvleesklier kanker. Onze eerste analyses laten inderdaad een hoog eiwitmetabolisme zien. Echter, aangezien we alleen cachectische patiënten hebben geïncubeerd en de infusie tijd relatief kort was (ongeveer 6 uur) zullen we niet in staat zijn om de tumor specifieke en orgaan specifieke eiwitsynthese te relateren aan de cachectische status van de patiënt.

Label technieken zijn intussen verbeterd in de laatste jaren en studies die gebruik maken van deuterium gelabeld water ($2H_2O$) stijgen in populariteit. Het endogeen labelen van de eiwit voorraad van de patiënt is een elegante methode omdat dit over een langere periode gedaan kan worden (dagen i.p.v. uren) en het veel minder invasief voor de patiënt is omdat er geen lange tracer infusie dag meer nodig is. Verder laat een recente studie zien dat de fractionele eiwitsynthese (FSR) van plasma eiwitten afkomstig uit spierweefsel (bijv. creatine kinase M) goed correleren met de FSR van spierweefsel. Hoewel dit nog niet is onderzocht voor organen zouden plasma eiwitten van bijvoorbeeld de lever of darm gebruikt kunnen worden om de FSR van deze organen te meten zodat er in toekomstige studies geen biopsies meer genomen hoeven te worden.

In de voorgestelde studie zullen we de weefsel eiwit synthese van cachectische met niet-cachectische patiënten met alvleesklier kanker vergelijken door de fractionele eiwit synthese snelheid te meten middels deuterium gelabeld water over een periode van 2 weken. Verder zullen we de correlatie van plasma eiwit FSRs en orgaan/weefsel FSR onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

1. Om de eiwit synthese snelheid van de tumor en normale alvleesklier te vergelijken tussen cachectische en niet-cachectische patiënten met alvleesklier kanker.

Secundaire doelen:

1. Om de eiwit synthese snelheid van de lever, darmen, vetweefsel, spierweefsel

en leukocyten te vergelijken tussen cachectische en niet-cachectische patiënten met alvleesklier kanker en niet oncologische controle patiënten.

2. Om de orgaan specifieke plasma eiwit FSRs te correleren met orgaan FSRs

3. Om de regionale tumor eiwit synthese te meten met massa spectrometrie imaging.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een cross-sectionele studie uitgevoerd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC, Maastricht, Nederland).

In deze studie zal de eiwit synthese en eiwit incorporatie in verschillende organen en weefsels van patiënten met alvleesklier kanker gepland voor operatie worden geanalyseerd middels orale ingestie van $2H_2O$. Daarnaast zullen niet-oncologische patiënten die een cholecystectomy zullen ondergaan worden geïncordeerd in deze studie. Na het tekenen van informed consent zal de eerste data collectie plaatsvinden. De volgende patiënt karakteristieken zullen worden verzameld uit het medisch dossier van de patiënt:

- Leeftijd
- Geslacht
- American Association of Anesthesiologists (ASA) classification
- BMI
- Gewichtsverlies in de laatste zes maanden
- Nutritionele status
- Abdominale computer tomografie scan (CT-scan)
- Intoxicaties (roken, alcohol, drugs)
- Systemisch sferoïden of non-steroïde anti-inflammatoire medicatie (NSAID) gebruik in de afgelopen vier weken
- Wereld gezondheid organisatie (WHO) performance status
- Aanwezigheid van diabetes mellitus
- Aanwezigheid van cardiale comorbiditeit
- Aanwezigheid van pulmonale comorbiditeit
- Neoadjuvante therapie

De totale studieperiode zal twee weken duren. Veertien dagen voor operatie (dag 0) zal de patiënt naar het ziekenhuis komen voor het afnemen van 20ml veneus bloed middels standaard venapunctie en een speeksel monster (met een wattenstokje). De patiënt ontvangt een bewegingsmeter, voedingsdagboek en zeven porties $2H_2O$. In het ziekenhuis wordt de patiënt geïnstrueerd om 1) elke dag een speeksel monster af te nemen en 60ml $2H_2O$ in te nemen per dag. Na een week (dag 7) zal de patiënt de onderzoeker opnieuw ontmoeten. Dit kan in het ziekenhuis of bij de patiënt thuis, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt. Tijdens dit bezoek 1) zal 20ml bloed worden afgenomen via venapunctie, 2) zullen de lege water flesjes verzameld door de onderzoeker, 3) zal de patiënt zeven nieuwe $2H_2O$ flesje krijgen voor de komende week en 4) zullen de speeksel monster, 5) een bewegingsmeter en een voedingsdagboek zal aan de patiënt worden gegeven. 3) De bewegingsmeter wordt gedragen gedurende de rest van de studie periode en in het voedingsdagboek noteert de patiënt elke maaltijd, snack of drankje dat hij/zij consumeert gedurende de week. Bij elkaar duurt dit bezoek

minder dan 1 uur. De patiënt zal doorgaan met het nemen van speeksel monsters en dagelijkse inname van 60ml 2H₂O, tot de dag van operatie. De dag voor de operatie (dag 13) zal de patiënt opgenomen worden in het ziekenhuis (dit is een standard procedure). De onderzoeker zal de patiënt bezoeken op de afdeling en de laatste speeksel monsters, het voedingsdagboek, de bewegingsmeter en lege water flesjes verzamelen. De volgende ochtend zal de onderzoeker een bloed monster afnemen (20ml) uit veneuze katheter die geplaatst is als onderdeel van de standaard peroperatieve zorg. Een uur na start van de operatie zal er adequate toegang zijn tot alle abdominale organen. Een spierbipt van de vastus lateralis spier, rectus abdominis spier, lever, dunne darm, subcutaan vet en visceraal vet zal worden afgenomen. Nadat de chirurg de cholecystectomy heeft verricht (wat onderdeel is van de operatie) zal een bipt worden genomen van de galblaas. Als de tumor en omliggende alvelesklier weefsel zijn verwijderd zal een pancreas en tumor bipt worden genomen. Bij niet-oncologische patiënten zullen all bipten direct aan het begin van de operatie worden afgenomen. Het gablaas bipt wordt afgenomen na verwijdering uit het lichaam. Er zal geen pancreas, tumor en darmbipt worden afgenomen bij niet-oncologische patiënten. In totaal zullen patiënten 2x extra naar het ziekenhuis moeten komen of zal de patiënt 2x thuis worden bezocht door de onderzoeker (1 uur per bezoek). Het disconfort van de patiënt is gereduceerd tot het minimum aangezien alle bipten worden genomen onder narcose. Slechts 2 extra venapuncties worden verricht. Na diagnose door de patholoog (ong. een week na de operatie) zal weefsel dat normalerwijs wordt vernietigd worden verzameld en opgeslagen voor toekomstige analyses.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn een aantal kleine risico*s verbonden aan deelname aan deze studie. Een venapunctie heeft een klein risico op een klein lokaal hematoom. Hetzelfde geldt voor het vastus lateralis bipt. De incisie wordt verricht door een ervaren arts en zal volledig genezen. In onze onderzoeksgroep hebben we veel ervaring met het nemen van dit soort spierbipten. De speeksel monsters die door de patiënten zelf worden afgenomen gebeuren met een wattenstokje en vormen geen enkel risico of disconfort. De bipten van de dunne darm, subcutaan vet, visceraal vet, alvelesklier en tumor zullen worden genomen van delen die worden weggehaald bij de operatie waardoor er geen risico is op permanente complicaties. Mogelijke bloeding die kan ontstaan wordt direct elektro-gecoaguleerd door de chirurg. Het leverbipt heeft een kleine kans op bloeding. Dit kan worden gestopt tijdens de operatie door de chirurg middels elektrocoagulatie. Er zijn geen complicaties mogelijk voor het galblaas bipt aangezien deze pas genomen wordt na verwijdering uit het lichaam. Alle abdominale bipten worden afgenomen door een bekwaam hepatobiliairpancreas chirurg.

Het gelabelde 2H₂O dat gebruikt wordt in dit experiment is niet radioactief en volkomen veilig. De productie voor orale administratie wordt verricht in een steriele omgeving conform GMP richtlijnen.

De tijdsinvestering voor patiënten is laag aangezien slechts twee extra

bezoeken nodig zijn van ongeveer 1 uur, welke indien gewenst bij de patiënt thuis kunnen plaatsvinden. Overige afnames gebeuren onder narcose tijdens de operatie. Het aantal biopten en bloedmonsters is gereduceerd tot het minimum. Alle biopten worden genomen onder narcose.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cachectische patiënten met pancreas kanker (n=11)

- Geplande pancreaticoduodenectomie voor een verdenking op een adenocarcinoom van de pancreas kop (histologisch bewijs niet noodzakelijk)
 - Gewichtsverlies >5% in de laatste zes maanden of BMI <20 en gewichtsverlies >2% of sarcopenie (L3-skeletspier index van <55 cm²/m² voor mannen of <39 cm²/m² voor vrouwen) en gewichtsverlies >2%
 - Behandeling met pancreas enzym suppletie
- Niet-cachectische patiënten met pancreas kanker (n=11)
- Geplande pancreaticoduodenectomie voor een verdenking op een adenocarcinoom van de pancreas kop (histologisch bewijs niet noodzakelijk)
 - Gewichtsverlies <5% in de laatste zes maanden of BMI >20 en gewichtsverlies <2% of sarcopenie (L3-skeletspier index van >55 cm²/m² voor mannen of >39 cm²/m² voor vrouwen) en gewichtsverlies <2%
 - Behandeling met pancreas enzym suppletie
- Niet-oncologische controle patiënten (n=11)
- Leeftijd ≥ 18
 - Geen kanker in de voorgeschiedenis
 - Gewichtsverlies van ≤ 1% in de laatste zes maanden
 - Geplande cholecystectomie voor symptomatische cholecystolithiasis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve acute pancreatitis
- Chronische pancreatitis
- Eerdere chirurgie van de pancreas
- Inflammatoire darm ziekte (bijv. ziekte van Crohn)
- Gebruik van systemische steroïden in de afgelopen 4 weken
- Gebruik van anti-inflammatoire biologicals (bijv. TNF-α blokkers) in de afgelopen 4 weken
- Abdominale chirurgie in de afgelopen 4 weken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 33

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL57600.068.16