

Veroudering en de vroege verouderingsfenotype na chemotherapie voor testiskanker: de SEA-CAT studie.

Gepubliceerd: 31-08-2018 Laatst bijgewerkt: 07-12-2024

Het doel van dit project is 1) om een beter inzicht te krijgen in ontstaansmechanismen van gezond weefsel schade en dekenmerken van vervroegde veroudering na kankerbehandeling van jonge kanker patiënten met zaadbalkanker in beeld tebrengen, 2) om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52734

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SEA-CAT studie

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Testiskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: late effecten, senescence, testiskanker, veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In het cross-sectionele deel van de studie is het primaire eindpunt het verband tussen celulaire senescence/veroudering en

het vervroegde verouderingsfenotype. De hoeveelheid senescente cellen in de huid of vetweefsel wordt gecorreleerd aan

vervroegde veroudering, gemeten als vaatstijfheid, een standaardmethode om vaatleeftijd in kaart te brengen, en het metabool syndroom.

In het longitudinale deel van de studie is het primaire eindpunt het onderzoeken van de ontwikkeling van senescente cellen gedurende de cisplatin-combinatie chemotherapie. Het percentage van senescente cellen in huid- en vetweefsel wordt gemeten voorafgaand aan start van de chemotherapie tot een jaar na chemotherapie. Het verloop van het aantal senescente cellen wordt vergeleken tussen de chemotherapie-groep, de stadium I controle-groep en de gezonde controle-groep.

Secundaire uitkomstmaten

Cross-sectionele deel van de studie:

Secundaire eindpunten zijn de relatie van het vroege verouderingsfenotype met SASP, platinum (circulerend platinum en afzetting in vetweefsel) en vetmetabolisme (vetweefsel p53, endocriene functie (leptine, adiponectine,

PAI-1, TNF- α en IL-6, metabolische miRNAs).

Longitudinale deel van de studie:

Secundaire eindpunten zijn de relatie van het vroege verouderingsfenotype met

SASP, platinum (circulerend platinum en afzetting in vetweefsel) en

vetmetabolisme (vetweefsel p53, endocriene functie (leptine, adiponectine,

PAI-1, TNF- α en IL-6, metabolische miRNAs).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Overlevingskansen voor patiënten met kanker worden steeds beter. Als gevolg is het voorkomen van mogelijke schadelijke behandelingseffecten op de lange termijn van toenemend belang. Een belangrijk voorbeeld van de verbetering in kankerverleving zijn patiënten die behandeld worden wegens uitgezaaide zaadbalkanker. Deze diagnose wordt meestal gesteld als patiënten tussen de 18 en 35 jaar oud zijn. Ook wanneer zaadbalkanker is uitgezaaid is de prognose goed: de overlevingskans is 80% dankzij de behandeling met cisplatin-houdende chemotherapie. Late effecten van de behandeling van zaadbalkanker zorgen voor een verhoogde ziektelast en verslechteren hiermee de uiteindelijke overlevingskans. De late effecten die kunnen ontstaan zijn het vroegtijdig ontwikkelen van hart- en vaatziekten en andere vormen van kanker. Al deze ziekten passen bij een beeld van vervroegde veroudering. Het is nog onbekend hoe de behandeling zorgt voor vervroegde veroudering en wie er risico lopen om dit te ontwikkelen. Een mogelijk mechanisme is cellulaire veroudering: senescence. Senescence wordt gedefinieerd als een stop in de celcyclus in reactie op stress en schade. Het aantal senescente cellen neemt toe met de leeftijd en is geassocieerd met leeftijds-gerelateerde ziekten zoals atherosclerose en Alzheimer. Dit komt omdat senescente cellen stofjes (*senescence associated secretory phenotype*, SASP) uitscheiden, welke leiden tot het ontstaan van een chronische ontsteking zoals bij aderverkalking. Er zijn aanwijzingen dat deze SASPs verhoogd aanwezig zijn

tijdens en na behandeling met chemotherapie voor zaadbalkanker. Bij laboratoriumonderzoek werd gezien dat het ontstaan van senescente cellen door chemotherapie is gerelateerd aan schade van het gezonde weefsel. Chemotherapie met onder andere cisplatin veroorzaakt onherstelbare DNA schade van zowel tumorcellen als gezonde cellen bindt. Deze DNA-schade leidt tot een toename van het aantal senescente cellen. Op hun beurt zorgen senescente cellen weer voor een chronische ontsteking, wat kan leiden tot het ontstaan van verouderingsziekten op jongere leeftijd dan gebruikelijk. Voorlopige resultaten van onze onderzoeksgroep laten zien dat de chemotherapie met cisplatin het ontstaan van senescente cellen bevordert. Daarnaast zorgt de chemotherapie voor een toename van SASP-ontstekingsstoffen in het bloed. Onze hypothese is dat het ontstaan van senescente/verouderde cellen een belangrijk mechanisme is achter de ontwikkeling van late effecten en vervroegde veroudering na behandeling van zaadbalkanker.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit project is 1) om een beter inzicht te krijgen in ontstaansmechanismen van gezond weefsel schade en de kenmerken van vervroegde veroudering na kankerbehandeling van jonge kanker patiënten met zaadbalkanker in beeld te brengen, 2) om zaadbalkanker patiënten met een verhoogd risico op vervroegde veroudering te identificeren en 3) om een behandeling te kunnen ontwikkelen die de lange termijn uitkomsten van zaadbalkankeroverlevers verbetert. De belangrijkste mechanismen waarnaar gekeken zal worden, zijn: Cellulaire senescence en de laaggradige ontsteking veroorzaakt door het *senescence associated secretory phenotype* (SASP); Subklinisch gezonde weefselschade in relatie tot veroudering.

Onderzoekopzet

Cross-sectionele studie:

1. Testiskanker overlevers die behandeld zijn tussen 2000 en 2005 of tussen 2006 en 2012 met cisplatin-combinatie chemotherapie en die uitgebreid fenotypisch in kaart zijn gebracht middels twee longitudinale studies, zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan een cross-sectioneel follow-up studiebezoek 5-20 jaar na chemotherapie.
2. Testiskanker overlevers die behandeld zijn tussen 2013 en 2019 met cisplatin-combinatie chemotherapie en die uitgebreid fenotypisch in kaart zijn gebracht binnen de ACT studie (Optimal Timing of a Tailored Physical Activity Program During Chemotherapeutic Cancer Treatment to Reduce Long-term Cardiovascular Morbidity; [clinicaltrials.gov: NCT01642680](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01642680)), zullen ook worden uitgenodigd om deel te nemen in een single cross-sectioneel follow-up

studiebezoek 1,5 - 1 jaar na chemotherapie.

Longitudinale studie:

Patiënten met gemetastaseerde testiskanker die bijna starten met cisplatin-combinatie chemotherapie zullen worden uitgenodigd voor het longitudinale deel van deze studie. Studie deelname omvat 4 studiebezoeken:

Visite 1: voor start chemotherapie

Visite 2: voor de derde cyclus chemotherapie

Visite 3: 1 maand na afronding chemotherapie

Visite 4: 1 jaar na start chemotherapie

Patiënten met stadium I testiskanker zullen als controlegroep dienen met twee studiebezoeken:

Visite 1: een tot twee maanden na orchidectomie

Visite 2: 1 jaar na orchidectomie

Gezonde mannelijke vrijwilligers die voor geen enkele vorm van kanker werden behandeld, zullen dienen als een tweede controlegroep. Studiedeelname omvat één studiebezoek.

Inschatting van belasting en risico

Bij deelname aan het cross-sectionele deel van de studie zal er een studiebezoek in de ochtend worden gepland. Bij deelname aan het longitudinale deel van de studie zullen 4 (chemotherapiegroep) of 2 (stadium I controlegroep) bezoeken of 1 bezoek (gezonde controle-groep) gedurende een ochtend per visite worden gepland. Invasieve procedures zijn het huid- en vetbiopt en een venapunctie. Alle drie de procedures hebben een laag risico en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
GRONINGEN 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
GRONINGEN 9713 GZ

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)

Cross-sectioneel deel van de studie:

- Gediagnosticeerd met gemetastaseerde testiskanker in 1999-2019 (stadium II of hoger)

- Eerste-lijns cisplatin-gebaseerde chemotherapie ontvangen

- Jonger dan 50 jaar bij start chemotherapie , Longitudinaal deel van de studie:

Chemotherapie groep:

- Gediagnosticeerd met gemetastaseerde testiskanker en heeft deelgenomen aan de vorige twee longitudinale studies (stadium II of hoger)

- Gaat starten met eerstelijns cisplatin-gebaseerde chemotherapie

- Jonger dan 50 jaar bij de diagnose gemetastaseerde testiskanker,

Stadium I controle groep:

- Gediagnosticeerd met testiskanker stadium I

- Jonger dan 50 jaar bij de diagnose testiskanker

Om in aanmerking te komen voor deelname aan de controlegroep van dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

Gezonde controlegroep:

- Man jonger dan 60 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eerdere diagnose van een andere maligniteit behalve succesvol behandelde

plaveiselcelcarcinoom van de huid.

- niet in staat om informed consent te tekenen (mentale of psychiatrische onmogelijkheid)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-02-2019
Aantal proefpersonen:	192
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT04113122
CCMO	NL63331.042.17