

# Vergelijking eiwitopbouwsnelheid van long tumorweefsel, gezond longweefsel, en longspierweefsel

Gepubliceerd: 26-09-2022 Laatste bijgewerkt: 31-08-2024

Het doel van de huidige studie is om een groter aantal longkankerpatiënten te rekruteren om eiwitsynthese te meten in niet-kleincellige long carcinomen, en gezond longweefsel. De eiwitsynthese snelheden van gezond longweefsel zullen worden...

|                             |                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasma's maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen                              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55965

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LongMaas

### Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasma's maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

carcinoom, Long tumor

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cancer, lung tumor, protein synthesis

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Longtumor- en gezond longweefsel eiwitsynthese snelheid, uitgedrukt als fractionele synthesesnelheid (FSR, %/d), gemeten over een 5-daagse periode voorafgaand aan tumorresectie.

### Secundaire uitkomstmaten

De FSRs van niet-kleincellige longcarcinomen zal worden vergeleken tussen de verschillende tumorgroottes binnen het cTNM-classificatie systeem. Verder zal de FSR van niet-kleincellige longcarcinomen worden vergeleken tussen verschillende sub classificaties van dit type tumor (adenocarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en grootcellige carcinomen). Daarbij zullen correlatieanalyses worden gedaan om te bepalen of tumoreiwitsynthese snelheid wordt beïnvloed door patiënt-afhankelijke factoren (bijv. ontstekingsgraad, longfunctie, rookgeschiedenis). Andere karakteristieke metingen omvatten handknijpkracht, spiereiwitsynthese, spiergrootte (doorsnede van de musculus erector spinae en andere spieren rondom L3), visceraal- en subcutaan vetweefsel (VAT/SAT) rondom L3.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Kanker is de ziekte met het hoogste sterftcijfer wereldwijd, waarvan de ziektelasten, incidentie en het sterftcijfer verder zullen toenemen. Hoewel

het sterftecijfer van longkanker in Europa over de laatste decennia is afgenomen, heeft longkanker het hoogste sterftecijfer van alle typen kanker in mannen, en op een na hoogste sterftecijfer in vrouwen, wereldwijd. Vergeleken met andere kankertypen, is longkanker geassocieerd met relatief lage overlevingskansen na de diagnose. Longkanker ontstaat door de ontwikkeling van longtumoren en kan worden geclassificeerd in twee typen. Het meest voorkomende type longkanker is niet-kleincellige longcarcinomen (NSCLCs). NSCLCs omvatten 85% van alle longkankergevallen en kan verder worden ingedeeld in drie sub classificaties: adenocarcinomen, plaveiselcelcarcinomen en grootcellige carcinomen. Al deze drie typen delen carcinome eigenschappen (bijv. ongecontroleerde celdeling- en groei), maar verschillen ook van elkaar op basis van de locatie in de long, de neiging naar lymfeknopen en andere organen uit te spreiden, en hun groeisnelheid. Betreffende longkankerbehandeling en prognose, is de groeisnelheid van longtumoren een belangrijk aspect, omdat het een sleutelfactor is in de keuze voor de longkankerbehandeling. Momenteel zijn de behandelopties binnen longkanker gebaseerd op de tumorgraad- en progressie van longcarcinomen. Het begrijpen van de processen en de mate waarin longcarcinomen hun groeisnelheid reguleren is daarom belangrijk voor longkankerbehandeling. De groei van alle weefsels, inclusief tumoren, is gereguleerd door de netto balans tussen tumorweefsel eiwitsynthese- en eiwitafbraaksnelheid. Er wordt gesuggereerd dat tumoreiwit synthesesnelheid proportioneel groter zijn, in vergelijking met tumoreiwit afbraaksnelheid. Dit impliceert dat tumorweefsel eiwitsynthese snelheid voornamelijk verantwoordelijk is voor tumorgroei. Momenteel is er geen in vivo data beschikbaar over het verschil in eiwitsynthese snelheid in gezond longweefsel, en longtumorweefsel in longkankerpatiënten. Het verkrijgen van meer in longtumor groeiregulatie kan bijdragen aan het beter begrijpen van longtumormetabolisme, en daarbij longkankerbehandeling- en prognose verbeteren. In een recente studie van onze onderzoeksgroep (NL51743.096.14) hebben we eiwitsynthese snelheid van verschillende organen en weefsels bepaald, in patiënten die verscheidene operaties ondergingen. Onder deze geanalyseerde weefsels waren longtumoren, die een exceptioneel grote variatie in eiwitsynthese snelheid vertoonden (0,07 tot 2,77 %/h), in vergelijking tot gezond longweefsel (0,27 tot 0,69 %/h). Mede hierdoor werd geen statistisch significant verschil aangetoond in eiwitsynthese snelheid van gezond- en longtumorweefsel ( $P=0.20$ ). In sub analyses vertoonden adenocarcinomen, een subklasse binnen NSCLCs, hogere eiwitsynthese snelheden ( $n=3$ ,  $0.73 \pm 0.18$  %/h), in vergelijking met de andere sub classificaties binnen NSCLCs (adenocarcinomen, plaveiselcelcarcinomen,  $n=3$ ,  $0.12 \pm 0.18$  %/h). Een gedeelte van het verschil in eiwitsynthesesnelheden kan worden verklaard door een verschil in tumordiameter. Adenocarcinomen zijn relatief kleiner (3-5 cm) in vergelijking tot andere longtumoren (5-7 cm). Daarbij werd tumoreiwitsynthese positief gecorreleerd ( $p<0.05$ ) aan systemische ontsteking (C-reactive proteïne concentratie) en longfunctie (FEV1) van de geïncludeerde patiënten. Hoewel deze data suggereren dat tumoreiwitsynthese snelheden kunnen associëren met tumor (i.e. sub classificatie, diameter), en patiënt-gerelateerde (ontstekingsgraad, longfunctie) parameters, is er een grotere dataset nodig om deze potentiële verschillen in eiwitsynthese snelheden tussen

gezond longweefsel- en tumorweefsel te bepalen, en mogelijke associaties tussen verschillende weefseltypen en patiëntfactoren te achterhalen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van de huidige studie is om een groter aantal longkankerpatiënten te rekruteren om eiwitsynthese te meten in niet-kleincellige long carcinomen, en gezond longweefsel. De eiwitsynthese snelheden van gezond longweefsel zullen worden vergeleken met longtumorweefsel om de weefsel remodellerende karakteristieken van gezond long versus longkanker weefsel te bepalen. Door een groter aantal patiënten te rekruteren is het ook mogelijk te bepalen of eiwitsynthese snelheden van niet-kleincellige longcarcinomen zijn geassocieerd met tumor- (bijv. grootte, sub classificatie) en patiënt-gerelateerde (bijv. ontstekingsstatus, longfunctie, rookgeschiedenis) parameters.

## **Onderzoeksopzet**

De studie wordt uitgevoerd in patiënten die het Departement van Chirurgie in het Zuyderland medisch Centrum bezoeken voor een video-geassisteerde (VATS) lobectomie, vanwege de aanwezigheid van één (of meerdere) kwaadaardige tumor(en) in de long. Een chronologische beschrijving van de studie:

1. Patiënten worden geïdentificeerd via de polikliniek van het Departement Chirurgie van het Zuyderland Medisch centrum, te Heerlen. Patiënten ontvangen mondelinge- en schriftelijke informatie van een medewerker van het medisch team (bijv. chirurg, verpleegkundige) in de polikliniek.
2. Geïnteresseerde deelnemers die toestemming hebben gegeven worden door de MUMC+ onderzoekers gecontacteerd om een korte uitleg over de studie te geven en eventuele vragen te beantwoorden.
3. Nadat alle informatie is verschaft, krijgen de patiënten minstens 24 uren om hun deelname te overwegen. Indien geen respons volgt van de patiënt een week na het eerste contactmoment, zal de MUMC+ onderzoeker contact opnemen om in-/exclusie te bevestigen.
4. Na inclusie, worden standaard klinische metingen uitgevoerd welke inhouden: lichaamslengte, gewicht, bloedafname (voor C-reactive protein), PET-CT scan van hele lichaam (spiergrootte en vetweefsel rondom L3), longfunctie (FEV1), patiënt-gerapporteerd gewichtsverlies in de afgelopen 6 maanden, WHO performance status assessment en algemene screeningslijst ondervoeding.
5. Vijf dagen vooraf de geplande tumorresectie operatie, wordt schriftelijke toestemming verkregen van de patiënten die starten met het dubbel gelabeld water protocol. Het protocol begint met een laaddag, waarop in totaal 200 ml van 70% deuteriumoxide wordt ingenomen, in gespreide doses van 100 ml met een

tussentijd van 4 uur. Voor de opvolgende dagen nemen patiënten één dosis van 20 ml 70% deuteriumoxide in. Iedere dag nemen patiënten een speekselmonster af.

6. Op de dag van tumorresectie wordt een bloedafname gedaan van een katheter in de ader die tevens wordt gebruikt voor anesthesietoediening. Tijdens de chirurgische ingreep wordt gezond longweefsel en longtumorweefsel verzameld van de verwijderde weefsels. Een kleine hoeveelheid longspierweefsel (ca. 50 mg) wordt gesampled van de musculus serratus anterior, welke al blootligt tijdens de operatie. In verdere analyses, wordt eiwit in het gezonde longweefsel, tumorweefsel en longspierweefsel geanalyseerd voor de toename in 2H-alanine verrijking om de eiwitsynthese snelheden in deze weefsels te bepalen over de 5-daagse peroperatieve periode.

7. De studie eindigt voor iedere patiënt wanneer de weefselsamples zijn verwijderd. Data van de pathologische verslagen van de patiënt zal worden verzameld.

### **Inschatting van belasting en risico**

De lasten en risico's van deelname in deze studie zijn klein. Inname van dubbel gelabeld water is voorheen toegepast in een tal van studies en is volledig veilig en niet-toxisch in de hoeveelheden die in de huidige studie worden voorgeschreven. Weefselafname zal gebeuren tijdens chirurgie, ten tijden van tumor resectie, gezien de operatie al deel uitmaakt van het standaardbehandelplan van de longkankerpatiënt. Longpleura (gezond longweefsel) en musculus serratus anterior spierweefsel zal ook worden afgenomen onder narcose tijdens de chirurgische ingreep. De weefsels worden verkregen, als onderdeel van de standaardbehandeling. Deelname in de studie zorgt niet voor extra weefselafname tijdens chirurgie, patiënten zullen geen extra lasten ondervinden van deelname in deze studie. De verkregen data in deze studie kan huidige klinische behandeling verbeteren, door meer inzage te geven in de primaire onderliggende processen die tumorgroei drijven (longtumor eiwitsynthese) en mogelijke interacties tussen tumorweefsel- en patiënt-eigenschappen identificeren.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universiteit Maastricht

Universiteitsingel 50  
Maastricht 6229 ER

NL

## Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitsingel 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)

1. Leeftijd 18-85 jaar
2. Compos mentis
3. Verdenking van longkanker met behandelvoorstel een VATS lobectomie
4. Schriftelijk toestemming gegeven

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Neoadjuvante chemo- of radiotherapie in de afgelopen vier weken
2. Gebruik van systemische steroïden in de afgelopen vier weken
3. Insuline-afhankelijke diabetes mellitus
4. Zwangerschap

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

## Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-06-2023

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2024

Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

## 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     | NL81823.096.22 |