

Gepubliceerd: 26-05-2014 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primaire doelstellingen: 1. Het vergelijken van de eiwit synthese van pancreas, lever, darm, vet- en spierweefsel en leukocyten in cachectische patiënten. 2. Het vergelijken van de eiwit synthese van een pancreascarcinoom met normaal pancreas weefsel....

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

Samenvatting

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCOPS

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 : NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Eiwit synthese, Kanker cachexie, Pancreas, Stabiele isotoop

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat in deze studie is weefsel specifieke eiwit synthese, uitgedrukt in fractional synthetic rate (FSR) [%/h] en het verschil in FSR tussen verschillende soorten weefsels. Deze parameter kan berekend worden uit:

- Plasma en weefsel vrije fenylalanine concentratie
- Plasma verrijking van L-[U-13C6]-fenylalanine
- Weefsel gebonden verrijking van L-[U-13C6]-fenylalanine
- L-[U-13C6]-fenylalanine verrijking van de weefsel vrije aminozuur pool

De weefsels waarvan de FSR berekend zal worden zijn:

- albumine
- leukocyten
- skeletspierweefsel
- lever
- dunne darm
- galblaas
- pancreas
- pancreas tumor
- subcutaan vet
- visceraal vet

Secundaire uitkomstmaten

- Exogene fenylalanine rate of appearance en plasma beschikbaarheid van fenylalanine
- Totale fenylalanine rate of appearance en plasma beschikbaarheid van fenylalanine (= whole body protein turnover)
- Endogene tyrosine rate of appearance (= eiwit afbraak)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pancreas kanker is een ernstige ziekte met een hoge mortaliteit. Het is de achtste meest voorkomende vorm van kanker bij mannen en de negende in vrouwen met respectievelijk 138,100 en 127,900 doden jaarlijks wereldwijd. In Nederland is het de tiende meest voorkomende vorm van kanker bij mannen (incidentie 1024) en achtste bij vrouwen (incidentie 1052) met een algemene 1- en 5-jaarsoverleving van respectievelijk 18% en 4%. Kanker cachexie is een groot probleem bij patiënten met pancreas kanker en het vermindert de overleving en kwaliteit van leven drastisch. Kanker cachexie is verantwoordelijk voor 80% van alle pancreas kanker gerelateerde doden. Kanker cachexie is een complex syndroom wat gekarakteriseerd wordt door gewichts- en spierverslies als gevolg van een negatieve energie en spiereiwit balans veroorzaakt door anorexie en katabole factoren zoals systemische inflammatie. De definitie van kanker cachexie is gewichtsverlies van $\geq 5\%$ of gewichtsverlies van $\geq 2\%$ samen met een BMI van ≤ 19 of sarcopenie (spierverslies) bij kanker patiënten.

Er zijn vele theorieën over de oorzaak van het gewichtsverlies en het spierverslies bij cachexie. Spiereiwit metabolisme is een dynamisch proces dat gekarakteriseerd wordt door een balans tussen synthese en afbraak van spiereiwwitten. Een verstoring van dit evenwicht kan leiden tot verlies van spiermassa en cachexie. Enkele theorieën beschrijven een verhoogde hoeveelheid van katabole factoren terwijl anderen focussen op anabole resistentie. Hoewel beide theorieën waar kunnen zijn, zijn deze nog nooit bewezen in mensen. De beschikbaarheid van met stabiele isotopen gelabelde aminozuren genereerde de mogelijkheid om aminozuren te volgen op verschillende tijdpunten in het aminozuur metabolisme door gebruik te maken van massa spectrometrie. Echter, eerdere studies genereerde tegenstrijdige data. Sommige studies lieten zien dat

er inderdaad sprake was van een verhoogde spieraafbraak terwijl andere studies in mensen en dieren aantoonde dat dit juist niet het geval was en er een verminderde spiereiwit aanmaak is.

Naast spiereiwit metabolisme zou orgaan-specifiek eiwit metabolisme (bijv. lever, dunne darm) een belangrijke rol in cachexie kunnen spelen. Een recente studie bij een koe liet zien dat orgaan-specifieke eiwit synthese veel hoger ligt dan spiereiwit synthese. Daarnaast is tumor eiwit metabolisme nog nooit goed onderzocht. Sommige eerdere studies vonden een hogere eiwit synthese in colon- en overige gastro-intestinale tumoren maar gebruikten de 'flooding dose' tracer techniek welke veel limitaties heeft vergeleken met de 'constant infusion' techniek. Bij pancreas kanker is het verschil in metabolisme van de tumor vergeleken met het normale stroma belangrijk aangezien er steeds meer aanwijzingen zijn dat het normale pancreas stroma een sleutel rol speelt in de prognose en progressie van pancreas kanker.

In de voorgestelde studie zullen we de eiwitsynthese meten in spierweefsel en verschillende abdominale organen. Daarnaast zullen we het verschil in eiwitsynthese tussen de pancreastumor en het pancreas stroma onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

1. Het vergelijken van de eiwit synthese van pancreas, lever, darm, vet- en spierweefsel en leukocyten in cachectische patiënten.
2. Het vergelijken van de eiwit synthese van een pancreas carcinoom met normaal pancreas weefsel.

Secundaire doelstelling:

1. Het bepalen van het effect van anesthesie op spier eiwit synthese in cachectische patiënten.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een prospectieve observationele studie zijn in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC, Maastricht, Nederland).

Overzicht

In deze studie zal de eiwit turnover en incorporatie in verschillende organen en weefsels van operabele pancreas kanker patiënten worden geanalyseerd door middel van intraveneuze infusie van met stabiele isotoop gelabelde aminozuren (L-[U-13C6]-fenylalanine en L-[3,5-2H2]-tyrosine). Na tekenen voor informed consent zal de eerste data collectie plaatsvinden en een venapunctie voor

afname van 10ml bloed. Hieruit zal het hemoglobine, aantal leukocyten, HbA1C, nuchter insuline en nuchter glucose bepaald worden. De volgende patiënt karakteristieken zullen worden verzameld:

- Leeftijd
- Geslacht
- American Association of Anesthesiologists (ASA) classificatie
- Body mass index (BMI)
- Gewichtsverlies in de afgelopen zes maanden
- Intoxicatie (roken, alcohol, drugs)
- Gebruik van systemische steroïden of non-steroidal anti-inflammatory drugs in de afgelopen vier weken
- World Health Organisation (WHO) performance status
- Aanwezigheid van diabetes mellitus
- Aanwezigheid van cardiale comorbiditeit
- Aanwezigheid van pulmonaire comorbiditeit
- Neoadjuvante therapie

De screening zal ongeveer 30 minuten in beslag nemen op de polikliniek chirurgie.

Op de dag van de pancreas operatie zijn de patiënten reeds opgenomen in het ziekenhuis. De operatie zal gepland worden om rond 9.00 uur te beginnen ($t=0$). Twee en een half uur voor de operatie ($t=-150$) zal de hoofdonderzoeker een polyethyleen catheter plaatsen in de antecubitale vene. Deze catheter is voor tracerinfusie. Een tweede polyethyleen catheter zal in de dorsale hand vene worden geplaatst voor het nemen van gearterializeerde bloedmonsters. De hand wordt in een hotbox (60°C) gelegd om de bloeddorstrooming te bevorderen en occlusie te voorkomen. Een eerste gearterializeerde bloedmonster (10ml) zal worden afgenomen voor het bepalen van basale bloedwaarden. Op $t=-120$ zal de patiënt een bolus dosering toegediend krijgen van L-[U- $^{13}\text{C}_6$]-fenylalanine en L-[3,5- $^2\text{H}_2$]-tyrosine waarna een continu infuus met beide aminozuren zal worden gestart. Hierna zullen op verschillende tijdpunten gearterializeerde bloedmonsters (5ml) worden afgenomen: $t=-90$, -60 en -30 . Inductie van de anesthesie zal rond 8.45 plaatsvinden. Als deel van de standaard peri-operatieve zorg zal de anesthesist een polyethyleen catheter plaatsen in de a. radialis voor peroperatieve bloedafnames. We zullen deze catheter gebruiken voor arteriële bloedafnames (5ml) op $t=-15$, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 en 180. Na een uur opereren zal er adequaat zicht zijn op de abdominale organen ($t=60$). Een eerste spierbiopt van de m. vastus lateralis en de m. rectus abdominis zullen worden afgenomen. Daarnaast zal een eerste biopt van de lever, dunne darm, subcutaan vet en visceraal vet worden afgenomen. Vervolgens zal als deel van de operatie de galblaas verwijderd worden. Nadat deze uit het lichaam is verwijderd zal de chirurg een chirurgisch biopt afnemen van de galblaas. Op $t=90$ kan de chirurg beslissen of resectie van de pancreas tumor mogelijk is (dit hangt af van verschillende voorwaarden die peroperatief worden vastgesteld). Als dit het geval is zal een biopsie van de tumor en het normale pancreas weefsel genomen worden met een Tru-Cut® biopnaald. De resectie van de tumor duurt hierna nog ongeveer 60 tot 90

minuten. Wanneer de tumor en het omliggende pancreas- en darmweefsel bijna verwijderd kan worden zal een laatste biopt worden genomen van de tumor, pancreas, lever, dunne darm, visceraal vet, subcutaan vet, m. vastus lateralis en m. rectus abdominis ($t=\pm 180$). Hierna zal het tracer-infuus worden gestopt. Aangezien alle bepalingen en data collectie plaatsvinden als de patiënt zich op de afdeling chirurgie of operatie kamer plaatsvindt zal er geen extra-tijdinvestering zijn voor de patiënt voor deze testdag. Na het vaststellen van de diagnose door de patholoog (na ong. 1 week) wordt het grootste deel van het bij chirurgie uitgenomen weefsel vernietigd. In samenspraak met de verantwoordelijk patholoog zal het restweefsel (bevroren danwel gefixeerd in formaline) dat anders zou worden vernietigd verzameld en opgeslagen worden voor additionele analyse, aangezien de hoeveelheid weefsel die tijdens de operatie wordt afgenomen beperkt is.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan deelname aan deze studie. Het inbrengen van infusen in de arm en hand is te vergelijken met een normale bloedafname en heeft als enige risico het ontwikkelen van een klein hematoom. Hetzelfde geldt voor het spier biopt. De incisie die gemaakt wordt voor het verkrijgen van een spierbipt zal door een ervaren arts worden uitgevoerd en zal volledig genezen. Binnen onze onderzoeksgroep is uitgebreide ervaring met het nemen van spierbiopten. Gedurende de follow-up na het nemen van een spierbipt is in het verleden nog nooit een complicatie opgetreden. De biopsiën van de dunne darm, subcutaan vet, visceraal vet, pancreas en tumor zullen worden genomen van delen die worden verwijderd als deel van de operatie wat blijvende complicaties voorkomt. Een mogelijke peroperatieve bloeding zal door de chirurg worden gestopt middels elektrocoagulatie. Het leverbipt heeft een kleine kans op een bloeding. Dit kan door de chirurg worden gestopt middels elektrocoagulatie. Het galblaas bipt heeft geen risico's aangezien dit pas wordt afgenomen als de galblaas uit het lichaam is verwijderd. Alle abdominale biopten zullen worden afgenomen door een ervaren hepatobiliairepancreas chirurg. De gelabelde aminozuur tracers die in dit experiment worden gebruikt zijn niet radioactief en zijn daarom volkomen veilig. De productie van de tracers voor intraveneuze toediening wordt gedaan in een steriele omgeving volgens GMP richtlijnen.

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)

- Leeftijd ≥ 18
- 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 $< 55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor mannen of $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor vrouwen) en gewichtsverlies $> 2\%$
- Epiduraal catheter geplaatst voor het begin van de operatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve acute pancreatitis

- Chronische pancreatitis
- Eerdere pancreas chirurgie
- Inflammatoire darmziekten (zoals M. Crohn)
- Gebruik van systemische steroïden in de afgelopen vier weken
- Gebruik van anti-inflammatoire biologics (zoals TNF- α blockers) in de afgelopen vier weken
- Abdominale chirurgie in de afgelopen vier weken
- fenyketonurie (PKU)
- Insuline afhankelijke diabetes mellitus
- Chronic obstructive pulmonary disease GOLD III en IV
- Hartfalen
- Totale parenterale voeding op de dag van operatie
- Zwanger
- Neoadjuvante chemo- of radiotherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type :	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding :	Open / niet geblindeerd
Controle :	Geen controle groep
Doel :	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status :	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum :	29-09-2014
Aantal proefpersonen :	8
Type :	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum :	26-05-2014
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum : 04-02-2015
Soort : Amendement
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	NL45969.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek : 17-12-2015
Totaal aantal deelnemers : 8