

Kanker gerelateerde vermoeidheid

Biomarkers for fatigue, ontrafelen van een
blijvend “vermoeiend” probleem

Aukje Does
Verpleegkundig specialist
Alrijne Leiden



Disclosure belangen spreker	
(potentiële) Belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven¹	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld² ☐ Honorarium of andere (financiële) vergoeding³ ☐ Aandeelhouder⁴ ☐ Andere relatie, namelijk ...⁵	- - - -



BIOMARKERS IN CANCER RELATED FATIGUE

Joachim G. Voss, PhD, RN, ACRN, FAAN

Professor of Nursing

Director: Sarah Cole Hirsch Institute

Frances Payne Bolton School of Nursing

Case Western Reserve Universit





Doel van deze presentatie

Inzicht geven in

- achtergrond, oorzaak en impact van kanker gerelateerde vermoeidheid (CRF)
- traditionele methoden voor het onderzoeken van CRF en de behoefte aan biomarkers van CRF in onderzoek en praktijk
- huidige onderzoeksstrategieën om biomarkers van CRF te identificeren
- mogelijk uitkomsten en het potentiële nut van biomarkers van CRF
- Tot het zover is....



Wat is kanker gerelateerde vermoeidheid

- Een aanhoudend, subjectief gevoel van uitputting gerelateerd aan kanker of aan de behandeling ervan
- Belemmert het dagelijks functioneren
- Het verschilt van normale vermoeidheid door de intensiteit, de duur en de sensatie
- Is heviger dan de vermoeidheid die men normaal gesproken na inspanning ervaart
- Reageert niet op rust of slapen, en is overweldigend in die zin dat men er niet overheen kan stappen.

What
Is
Fatigue?





Dimensies van kanker gerelateerde vermoeidheid

- Fysieke vermoeidheid (bijv. zwakte, het niet in staat zijn tot het verrichten van lichamelijke inspanning)
- Mentale vermoeidheid (bijv. concentratie- en geheugenstoornissen, moeite met denken, beslissingen nemen)
- Emotionele vermoeidheid (bijv. snel optredende geïrriteerdheid of emotionele labiliteit)
- Verminderde interesse en motivatie

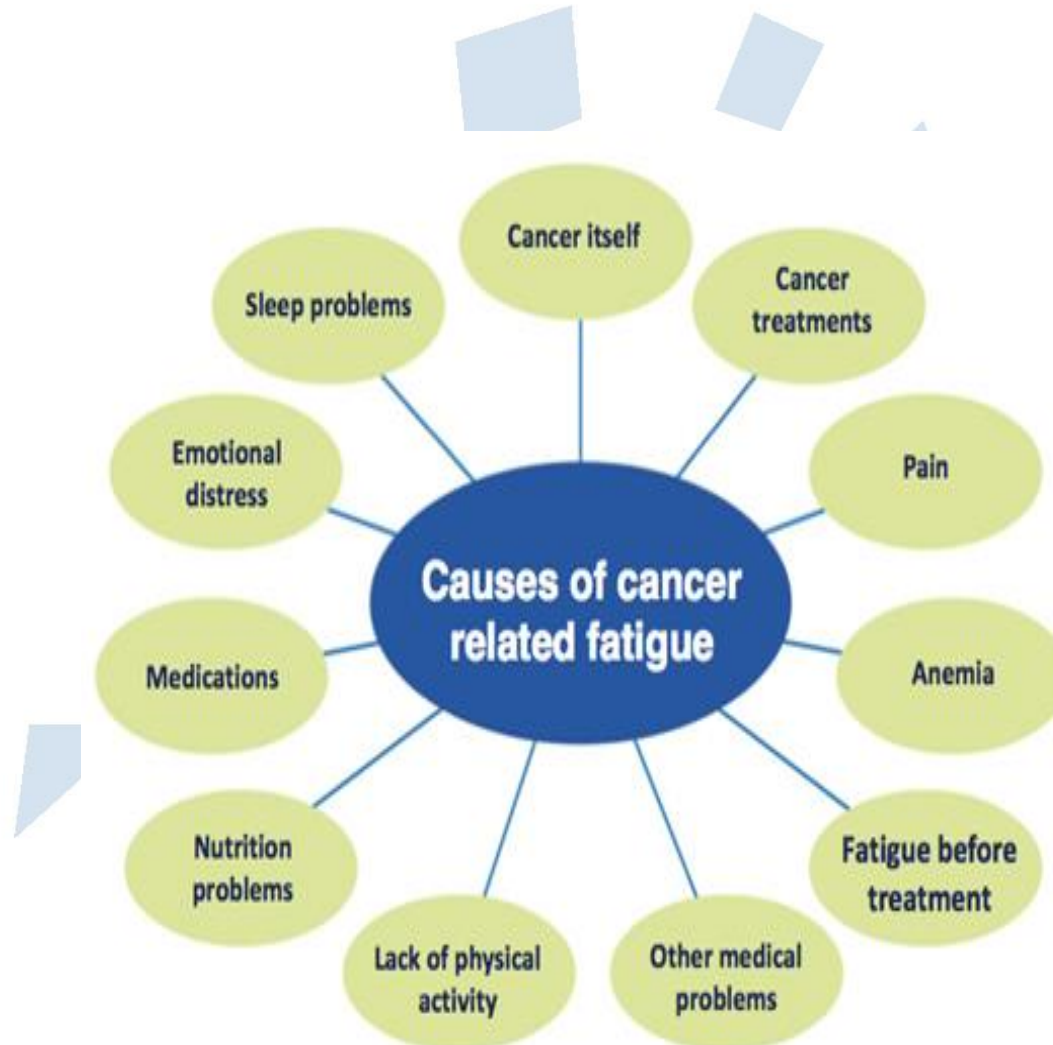


Oorzaken van kanker gerelateerde vermoeidheid

- Primair: de ziekte
 - Door de tumor geproduceerde cytokinen
 - veranderingen in het serotonine metabolisme en een ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as
- Primair: de behandeling
 - Monocyten en macrofagen
- Secundair: lichamelijke en psychosociale factoren



Oorzaken CRF



Iatrogene factoren

- Chemotherapie, de mate waarin vermoeidheid optreedt is afhankelijk van de gebruikte chemotherapeutica c.q. het gebruikte chemotherapieschema
- Immunotherapie zoals behandeling met interferon of interleukine-2
- Small molecules' (bijv. erlotinib, everolimus, imatinib, lapatinib, suninitib, sorafenab, imatinib, temsilorimus)
- Hormonale therapie
- Radiotherapie
- Chirurgie, met name thoracoabdominaal





Hoe vaak komt kanker gerelateerde vermoeidheid voor

- 40 tot 100%
- 30% 5-10 jaar na behandeling
- bij gemetastaseerde ziekte
 - 86% in de laatste 2 weken voor het overlijden
 - Vrouwen ervaren meer vermoeidheid dan mannen



Huidig onderzoek naar CRF

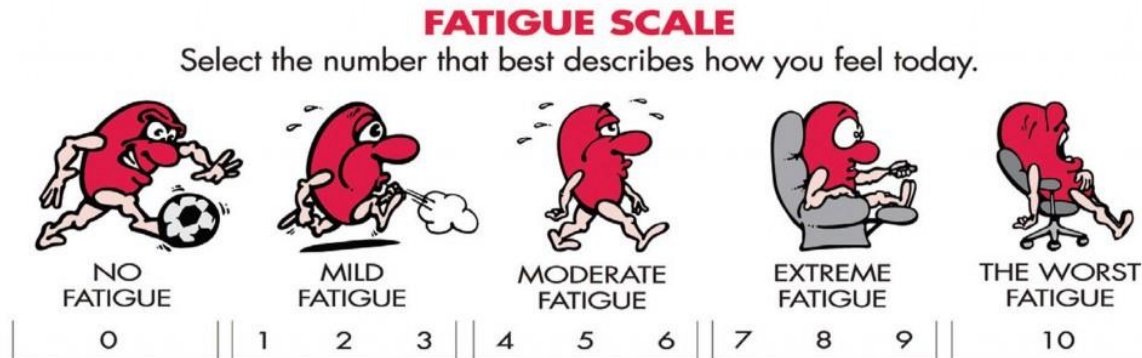
Vragenlijsten: VAS (numerieke schaal)

Klinisch interview met VAS Geeft ons een idee van de intensiteit, frequentie en duur van vermoeidheid,

Beperkingen:

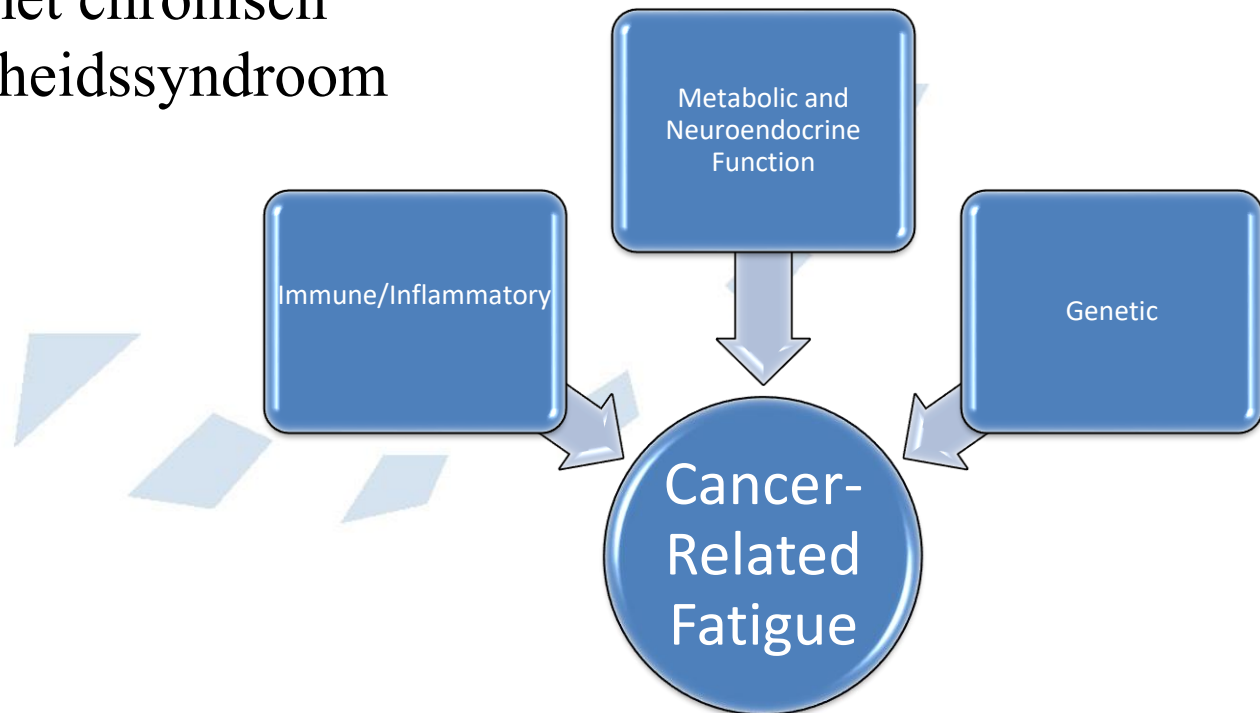
Hoge variabiliteit tussen studies (verschillende meetmomenten, verschillende instrumenten en methodes)

Dit maakt het moeilijk om de werkelijke waarde van interventies vast te stellen (veel confounding en bias)



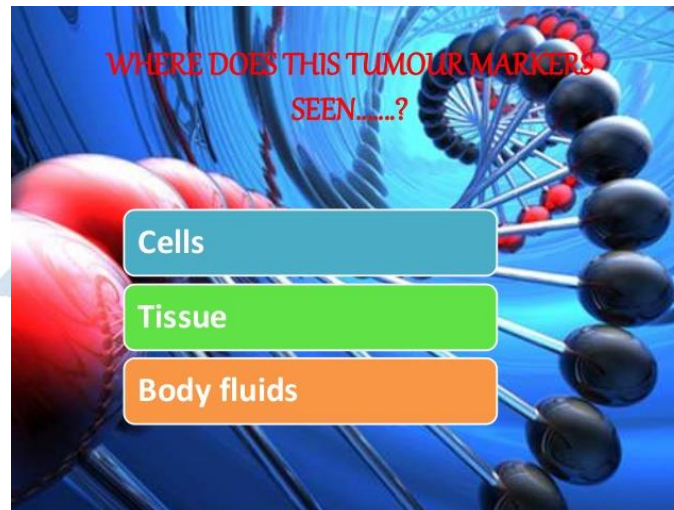
Wat is er al bekend?

Er is al veel onderzoek gedaan naar een biologische basis voor onder mensen met chronisch vermoeidheidssyndroom



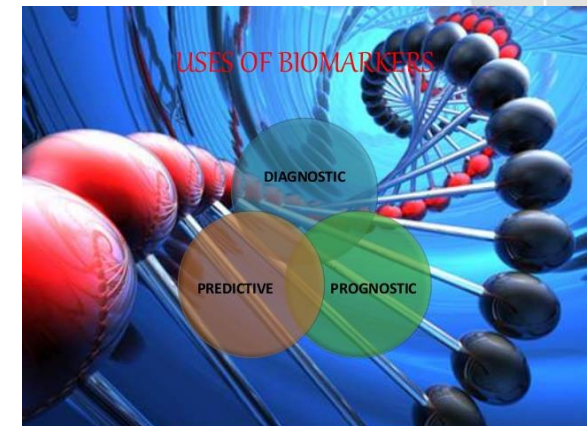
Wat zijn biomarkers?

Definitie: een karakteristiek dat objectief gemeten en geëvalueerd is als indicator voor een normaal biologisch proces, een ziekte proces of een farmacologische respons naar een therapeutische interventie.



Soorten biomarkers

- **Voorspellend:** het mogelijke effect van een medicijn op de patiënt. Ze kunnen helpen om te bepalen welke medicatie het beste kan worden gebruikt voor een patiënt.
- **Diagnostisch:** bepalen of iemand last heeft van een ziekte.
- **Prognostisch:** geven informatie over hoe een ziekte zal verlopen ongeacht welke behandeling iemand krijgt, ze geven dus de progressie van de ziekte weer.
- **Risico voorspellend:** kunnen aangeven of, en hoeveel kans iemand loopt om een ziekte te ontwikkelen.



Kankerverlateerde vermoeidheid en biomarkers

- Cytokinen door de tumor geproduceerd
- Monocyten en macrofagen tijdens behandeling met chemotherapie of radiotherapie
- Hoge concentraties van interleukine-6, interleukine-1 receptor antagonist en neopterine gevonden
- Chronische ontstekingsreactie
- Veranderingen in het serotonine metabolisme
- Ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as





Immune/Inflammatory Biomarkers



Purpose: Explore the associations between inflammatory biomarkers and fatigue (N=24)

Fatigue Measurement

Self-Report Scales
Visual Analog Scales
Single/Multiple Item
Self-Report

Biological Measures

Source: Blood/Medical Records

- Immunologic/Inflammatory panel (n= 20)
- Single Cytokines(n=3)
- Single Protein (n=1)

Biomarker (# of studies finding significant associations)

- ↑ Interleukin-6 (n=7)
- ↑ Interleukin-1ra (n=2)
- ↑ Tumor Necrosis Factor Alpha (n=2)
- ↑ Soluble Tumor Necrosis Factor RII (n=1)
- ↑ White Blood Cells (WBC, Eosinophil %) (n=2)
- ↑ C-Reactive Protein (n=5)
- ↑ Growth Factors (n=1)



Metabolic and Neuroendocrine Function



Purpose: Explore the associations between neuroendocrine biomarkers and fatigue (n=4)

Fatigue Measurement

Self-Report Scales
Single/Multiple Item Self-Report

Biological Measures

Source: Blood, Saliva
- Metabolic/Neuroendocrine panel (n=2)
- Single Biomarker (n=2)

Biomarker (# of studies finding significant associations)

↑ **Salivary Cortisol** (n=1)

↑ **Plasma Cortisol** (n=1)

↑ **Adrenocorticotrophic Hormone** (n=1)

↑ **Epinephrine/Norepinephrine** (n=2)

↑ **Insulin-like growth Factor-II** (n= 1)

potential confounders related to stressors, patient deconditioning, low activity.



Genetics

Purpose: Explore the associations between Genetic biomarkers and CRF (N=7)

Fatigue Measurement	Biological Measures
Self-Report Scales Multiple Item Single Item NCI Common Toxicity Criteria	Source: Blood, Saliva, Unknown - Panel of Genetic Markers - Single Gene Exploration

Biomarker (*# of studies finding significant associations*)

Genetic Biomarkers Possibly Related to CRF Based on These Studies

TNFA-308 (rs1800629)

IL-6-174

IL-8-T251A

IL-1A C-889T C/C genotype

IL-10RB Lysine_Lysine genotype

catechol-O-methyltransferase (COMT) Methionine/Methionine genotypes



Multimodal

Purpose: Explore the associations between multiple biomarkers and fatigue
(N=12)

Fatigue Measurement

Self-Report Scales
Multiple Item
Single-item
Clinical Interview

Biological Measures

Source: Blood, Saliva, Urine
- Multi-modal exploration of different biomarkers
(n=12)

Biomarker (# of studies finding significant associations)

- ↑ C-Reactive Protein (n=4)
 - ↓ Hemoglobin (n=1)
- ↑ Transforming Growth Factor Alpha (n=1)
 - ↑ Neutrophil Count (n=1)
 - ↓ Red Blood Cell Count (n=1)
 - ↑ Interleukin-6 (n=2)
 - ↑ Nocturnal Cortisol (n=1)
- ↑ Soluble Tumor Necrosis Factor-R1 (n=1)
 - ↑ Alpha-amylase (n=1)

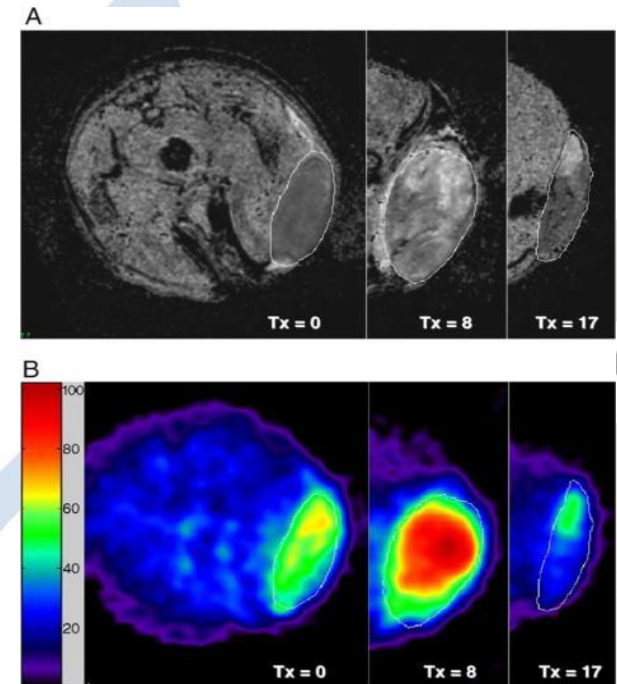
Beeldvorming & Biomarkers

Kwantitatieve beeldvorming met behulp van CT, MRI, PET

Resultaat studie patiënten met
mammacarcinoom:

MRI en Cognitietest: significante
correlatie

MRI, Cognitie en vermoeidheid: niet
significant

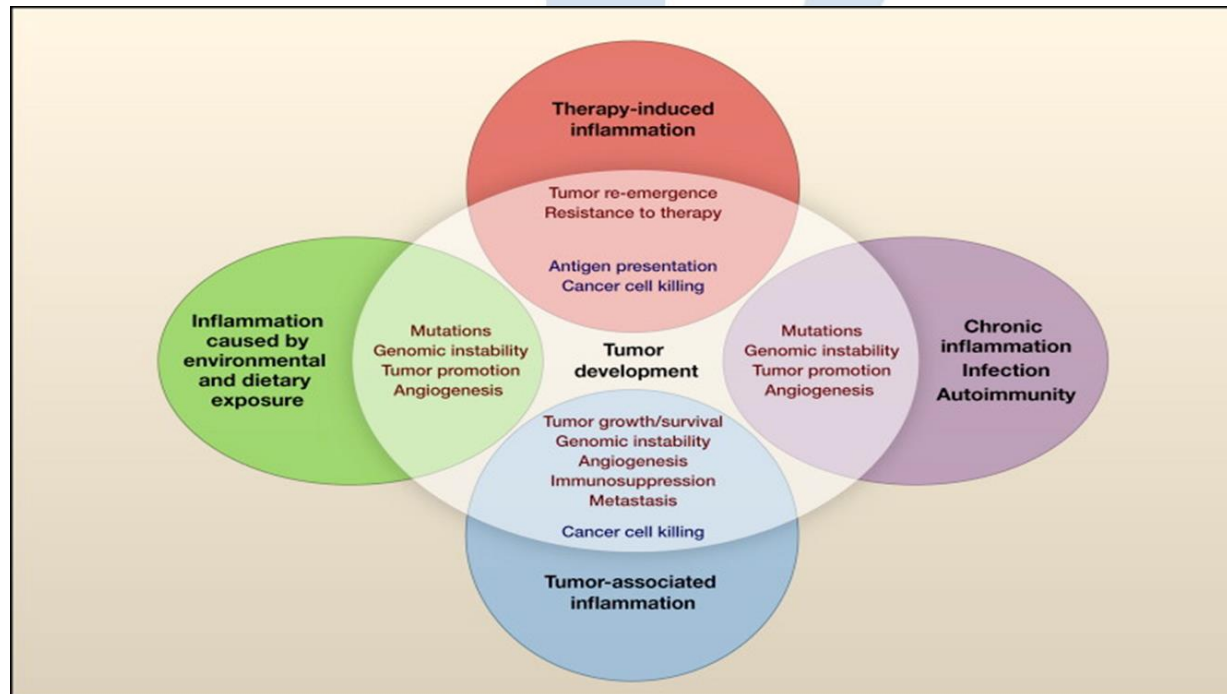


Epigenetica en CRF

Bij Epigenetischs onderzoek is tot nu toe nog geen directe relatie met CRF aangetoond.



Waarom onderzoek naar Biomarkers in relatie tot vermoeidheid



Risicopatiënten vooraf kunnen identificeren /CRF kunnen voorspellen
Interventies op maat maken voor CRF preventie en behandeling



Tot het zover is...





Detectie vermoeidheid

Meetinstrument (VAS, MVI,)

Dagboek b.v. Utrecht Symptoom Dagboek

Gevolgen voor het dagelijks leven (EORTC QLC-C30)

Beweegpatroon (vragen naar activiteitenpatroon, geen vragenlijst gebruiken). Z.n. test via sportarts.

Werkhervatting

Gewicht / BMI

Pijnscore (VRS)

Aanvullend onderzoek op indicatie:

- gericht bloedonderzoek op oorzaak
- ECG, longfunctieonderzoek, röntgenonderzoek
- vastleggen van vermoeidheid en andere symptomen gebruik vragenlijst voor depressie of angst (HADS), aanvullend evt. consult psychiater/psycholoog



Depressie en vermoeidheid



Obesitas

Ernstige vermoeidheid overdag wordt in veel gevallen veroorzaakt door obesitas en emotionele stress. Slaapgebrek en slaapapneu zijn ook belangrijke risicofactoren.

Depressie vergroot de kans op obesitas

Obesitas vergroot de kans op een depressie





Preventie chronische vermoeidheid

Vermoeidheid voorkomen kan niet
Chronische vermoeidheid voorkomen wel

Interventie

Blijven bewegen tijdens de behandelingsperiode

(Zie richtlijn oncologische revalidatie)

Nieuwe balans zoeken tussen inspanning en ontspanning

Voorkomen van overgewicht

Voorkomen van depressie

Nieuwe balans (in het leven) vinden

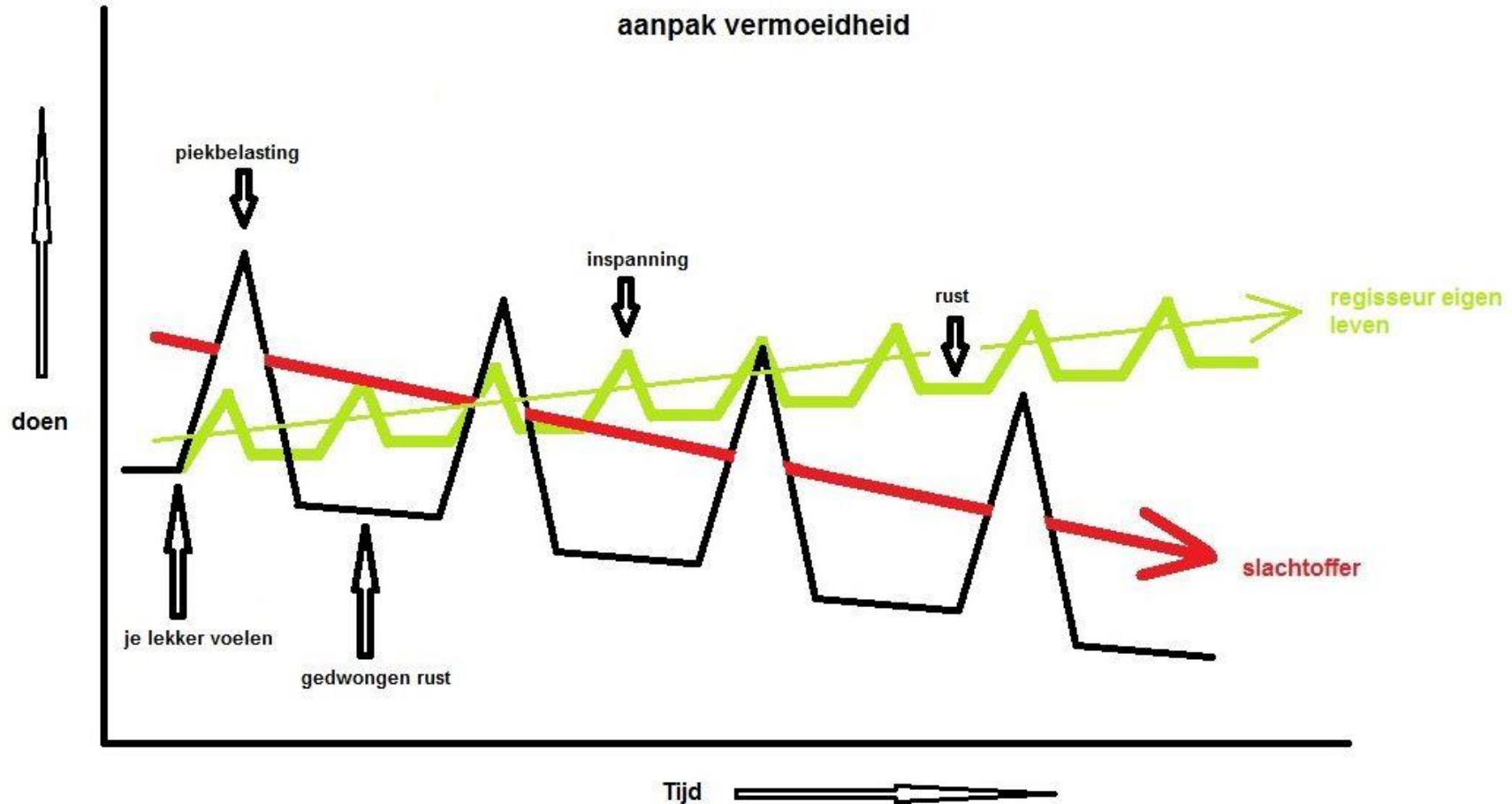
(Zie richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg)





Interventie mogelijkheden bij vermoeidheid

aanpak vermoeidheid



Goede begeleiding is belangrijk



Zijn er nog vragen ? ?