

 UMC Utrecht

Detectie van sarcopenie en implicaties voor kanker patiënten


Nutrifocus symposium 05 oktober 2017


Sophie Kurk, PhD student
UMC Utrecht Cancer Center afdeling Medische Oncologie



Inhoud

- Lichaamssamenstelling
- Oorzaken spiermassaverlies
- Detectie spiermassaverlies
- Implicaties voor de (colorectaal) kanker patiënt
- Behandeling





1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling


Paar vragen

- BMI is een accurate methode voor het vaststellen van de lichaamssamenstelling
A) waar B) niet waar
- Spiermassaverlies is een belangrijke voorspeller voor de prognose van de patiënt met kanker
A) waar B) niet waar
- In patiënten met kanker is het behoud of verbeteren van de spiermassa met name van belang indien er sprake is van ondergewicht
A) waar B) niet waar
- Voeding is over het algemeen genomen een adequate behandeling voor het verbeteren van spiermassaverlies bij patiënten met gevorderde kanker
A) waar B) niet waar




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Lichaamssamenstelling

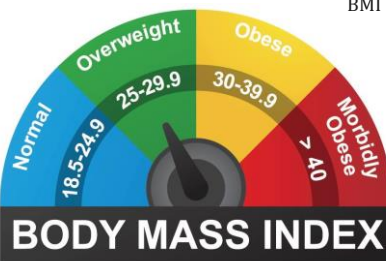


Bij hoog vetpercentage groter risico op hart en vaatziekten, diabetes, kanker




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Body mass index (BMI)

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Lengte}^2 \text{ (m)}}$$


BODY MASS INDEX



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Zelfde BMI, andere lichaamssamenstelling





1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Cachexie

- Complex metabool syndroom t.g.v. chronische ziekte zoals kanker
 - waarbij gewicht- en spiermassaverlies met of zonder verlies van vetmassa
 - dat leidt tot functionele beperkingen
 - en niet goed reageert op voedingsinterventies
- Verschillende fasen die uiteindelijk leiden tot een therapieresistente vorm
- In 20% van de kankerpatiënten cachexie directe oorzaak vroegtijdig overlijden

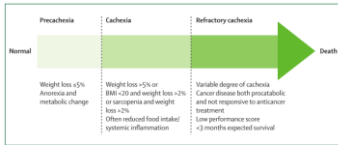
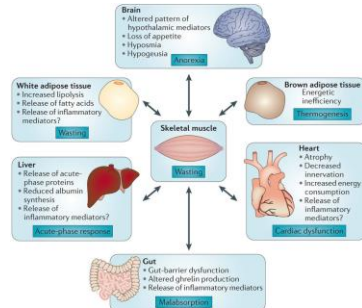


Figure 2: Stages of cancer cachexia
Cachexia represents a spectrum through which not all patients will progress. At present there are no robust biomarkers to identify those precachectic patients who are likely to progress further or the site at which they will do so. Refractory cachexia is defined essentially on the basis of the patient's clinical characteristics and circumstances. BMI=body mass index.

Fearon et al. Lancet 2011



Cachexie is een multiorgaan ziekte

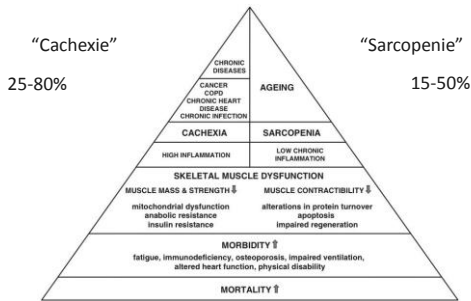


Nature Reviews | Cancer

Argilés et al. Nature Reviews 2014



Oorzaken spiermassaverlies kanker



Argilés et al. Curr opinion pharm 2015



Cachexie versus sarcopenie



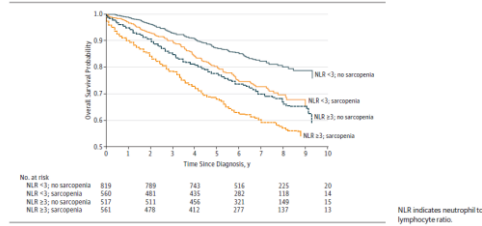
Onderscheid oorzaak spiermassaverlies in klinische praktijk moeilijk...

Morley et al. JNHA 2008



Spiermassa, inflammatie en overleving

Figure. Kaplan Meier Survivorship Function According to Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Sarcopenia Status in 2470 Patients With Nonmetastatic Colorectal Cancer



Sarcopenie i.c.m. inflammatie prognostisch ongunstiger dan sarcopenie zonder inflammatie

Feliciano et al. JAMA oncol 2017



Detectie spiermassa verlies

- Vele methoden
- Direct en indirect
- Grote variatie in
 - precisie
 - beschikbaarheid
 - belasting voor patiënt
 - kosten



Wells et al. Arch Dis Child. 2006




Hoe meten we lichaamssamenstelling

Directe methoden
Kadaver analyse

Indirecte methoden
Beeldvorming > CT / MRI scan
Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)
Densitometrie (onderwaterweging/bodpod)
Isotoop verdunningsmethoden


Dubbel indirecte methoden
Omtrekmaten (bovenarm) / huidplooiemeting
Bio-elektrische impedantie (BIA)

Wells et al. Arch Dis Child. 2006




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Air Displacement Plethysmography (Bodpod)



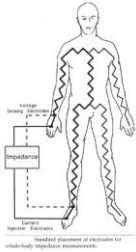
- Densitometrie / onderwaterweging
- Meet vet en vet vrije massa
- 3-5 min
- Niet standaard gebruikt in de dagelijkse oncologische zorg

Nuñez et al. Eur J Clin Nutr. 1999
Wells et al. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Bio elektrische impedantie meting (BIA)



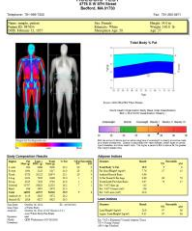

- Gebaseerd op elektrische geleiding en weerstand van een wisselstroom door het lichaam
- Meet vet / vet vrije massa
- Niet betrouwbaar bij afwijkingen in de vochtbalans

Kyle et al. Nutrition 2001




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)


- Laag gedoseerde röntgenstraling
- Meet vet / vet vrije massa / botmassa
- Relatief goedkoop en ook buiten ziekenhuis beschikbaar

Kim et al. Am J Clin Nutr 2002




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Mid-Upper Arm Muscle Area (MUAMA)




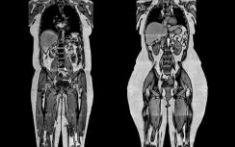
- Bovenarmspiertrek i.c.m. huidplooidikte triceps
- Niet betrouwbaar bij bovenarm oedeem
- Snel, weinig belasting voor de patiënt

Gibson et al. Principles of Nutritional assessment 2005




1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Magnetic resonance imaging (MRI)

- Beeldvorming middels magneetveld en radiogolven
- Whole body MRI "gouden standaard" meten lichaamssamenstelling -> single slice
- Relatief duur en tijdrovend
- Binnen oncologie alleen routinematig gebruik voor specifieke indicaties


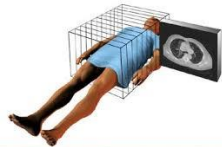
Brambilla et al Int J obese 2006



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Computed tomography (CT)

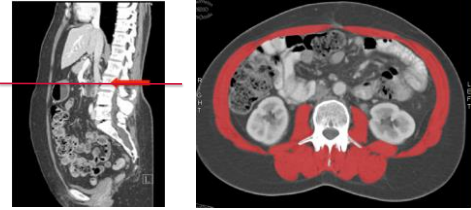
- Röntgen straling
- In oncologie CT frequent gebruikt
 - Diagnose + stadiëring
 - Evaluatie behandeling
- Gebruiksvriendelijke software beschikbaar voor spiermetingen
- Hierdoor weinig kosten zonder extra belasting voor patiënten

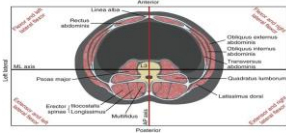
Mourtzakis et al. 2008

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

CT scans voor spiermassa metingen

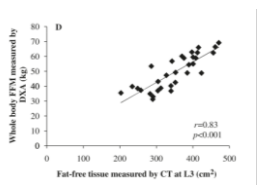


Oppervlakmeting van de spieren op niveau 3^e lumbale wervel



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Niveau L3 voor schatting totaal spiermassa



Formules voor schatting van totaal spiermassa

Spiervolume = 0.166 x opp. spier op L3 + 2.142

Spiermassa = spiervolume x 1.06 g/cm³

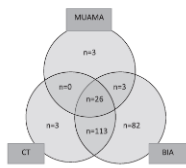
Skelet spier index (SMI) = opp. spier op L3 / lengte in m²

Martin et al. JCO 2012

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Toepasbare methodologie in klinische praktijk

- Resultaten methoden voor detectie spiermassa verlies



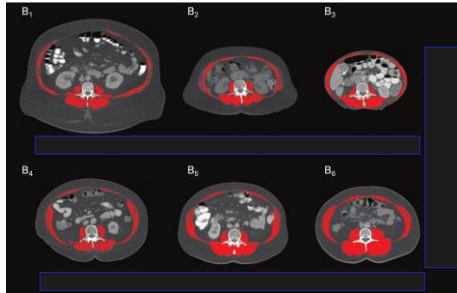
Consensus analyse

- CT / MRI (single slice L3)
- DEXA
- MUAMA
- BIA

Blauwhoff-buskermolten et al. Cachexia, Sarcopenia and Muscle wasting 2017
Fearon et al. Lancet Oncol 2011

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Lichaamssamenstelling middels CT



Welke patiënt heeft de hoogste BMI? En laagste SMI?

Martin et al. JCO 2012

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Colorectaal carcinoom

- Kanker van de dikke darm of het rectum
- Na huidkanker meest voorkomende tumorsoort in Nederland
- Incidentie ± 16.000 nieuwe gevallen per jaar
- Behandeling bestaat uit chirurgische resectie van tumor indien mogelijk
- ~40-50% krijgt uitzaaiingen (=mCRC)
 - Meestal palliatieve systeemtherapie geïndiceerd met als doel verlenging van leven en verbetering kwaliteit van leven

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Colorectaal carcinoom

- Overgewicht risicofactor voor het ontwikkelen van colorectaal carcinoom
- 15-70% van CRC patiënten krijgt uiteindelijk te maken met spiermassa verlies



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Spiersmassaverlies en colorectaal carcinoom

JAMA Oncology | Original Investigation
 Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer Results From the C SCANS Study

Elizabeth M. Copeland-Falkow, S.D. MSc; Candace H. Konecny, S.D. MPH; Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH; Carla M. Franks, PhD; Patrick T. Brinkman, PhD, MEd; Matthew L. Dixon, PhD; Jinger Xiao, MSc; Stacy Howell, PhD; Douglas Coitly, MD, PhD; Len Heston; Johannes L. Carrillo, MD; Betha J. Carr, MPH

Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Research Article
 Negative Impact of Skeletal Muscle Loss after Systemic Chemotherapy in Patients with Unresectable Colorectal Cancer

Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Spiersmassaverlies en postoperatieve complicaties

- Patiënten met laag spiermassa
 - Langere opnameduur na operatie
 - Vaker (ernstige) complicaties post – operatief
 - Hogere 30 dagen mortaliteit
 - Vaker recidief van ziekte
- Oorzaken
 - Mogelijk slechtere wondgenezing
 - Minder reserves
 - Meer ziekteelod

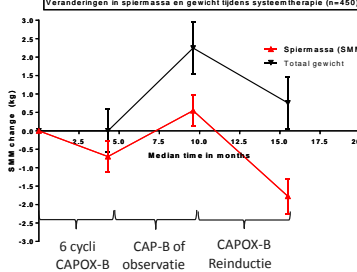


Malletts et al. BIS 2016
 Malletts et al. Eur J Surg Oncol. 2015
 Lieffers et al. BJ Cancer 2012

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Spiersmassa en gewicht tijdens systeemtherapie

Veranderingen in spiermassa en gewicht tijdens systeemtherapie (n=450)

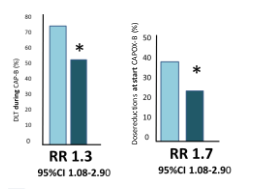


Skeletal muscle index loss during treatment with CAP-B (obs per 2 units)	HR 1.11 (95% CI 1.02-1.20)
Skeletal muscle index loss during reinduction treatment with CAPOX-B per 2 units	HR 1.33 (95% CI 1.19-1.44)

ASCO 2017

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Spiersmassa en toxiciteit in mCRC



• Patiënten met spiermassaverlies tijdens systeemtherapie

- Vaker dosisreducties, uitstel van kuren en staken van behandeling

• Mogelijk relatieve overdosering? Of slechtere algehele conditie waardoor verminderde tolerantie?

ESMO 2017

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Dosering chemotherapie

Doseren chemotherapie op body surface area (BSA) in m2

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (Cm) \times Wt (kg)}{3600}}$$

Dosering: Oxaliplatine dient altijd voorafgaand aan 5-FU te worden toegediend.
 Profylaxe met een krachtig anti-emeticum wordt aanbevolen.

Volvassenen: 85 mg/m² lichaamsoppervlak via een i.v. infuus in 2-6 uur, iedere 2 weken. De toediening uitstellen indien neutrofile granulocyten < 1,5 × 10⁹/l, trombocyten < 90 × 10⁹/l of bij mucositis/stomatitis.

Farmacotherapeutisch kompas, 25-09-17

1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Vet vrije massa en BSA

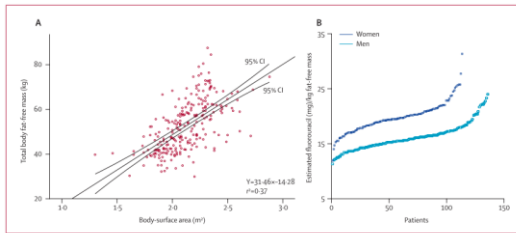


Figure 4: Findings for obese patients with cancer (A) Association between lean body mass and body-surface area in obese patients with cancer. (B) Estimated fluorouracil dose per kg fat-free mass in obese male and female patients based on 425 mg fluorouracil/m² of body-surface area, all patients ranked from lowest to highest fluorouracil dose per kg fat-free mass.

Dosering op BSA leidt tot grote variatie in dosering per kg vet vrije massa

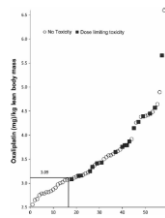
Prado et al. Lancet 2008



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Spiermassa en toxiciteit in mCRC

Oxaliplatin



5-FU (capecitabine)

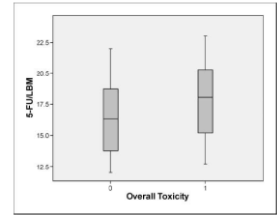


Fig. 1. Relationships between 5-FU dose (log) of LBM and incidence of toxicity for stage II and III colon cancer patients (n = 62). O, toxicity absent (n = 24); T, toxicity present (n = 38). P = 0.022 comparing 5FU/LBM between toxicity absent and toxicity present group (Student's t test).

Bij hogere dosis chemotherapie / per kg vet vrije massa vaker bijwerkingen

Prado et al. Lancet 2008

Prado et al. Clin Canc Res 2007



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Behandeling

- Geen consensus over beste behandeling
- Interventies gericht op de oorzaak van spiermassa verlies
- Indien mogelijk verwijdering van de tumor
- Indien niet mogelijk
 - Voedingsinterventie alleen vaak onvoldoende effect
 - Multimodale aanpak, gericht op voeding, beweging en eventueel farmacologische ondersteuning



Arends et al. Clinical Nutrition 2016
Oncoline 2017



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Behandeling

- Voedingsinterventies
 - Gericht op het voorkomen van verdere achteruitgang door onvoldoende inname
 - Eiwitrijk voedsel lijkt beste effect te hebben op spiermassa behoud: 1-1,5g/kg/dag, eventueel energierijk
- Beweginginterventies
 - Veilig en haalbaar
 - Zonder beweging kan met voeding geen behoud / verbetering van spiermassa worden bereikt
 - 3x p/wk, 50-75% of max basale hartfrequentie gedurende 10-60 min
- Beperkte plaats voor farmacologische ondersteuning
 - Progestetiva (megestrolacetaat, medroxy progesteronacetaat)
 - Corticosteroiden

Arends et al. Clinical Nutrition 2016
Oncoline 2017



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Paar vragen

- BMI is een accurate methode voor het vaststellen van de lichaamssamenstelling
A) waar B) niet waar
- Spiermassaverlies is een belangrijke voorspeller voor de prognose van de patiënt met kanker
A) waar B) niet waar
- In patiënten met kanker is het behoud of verbeteren van de spiermassa met name van belang indien er sprake is van ondergewicht
A) waar B) niet waar
- Voeding is over het algemeen genomen een adequate behandeling voor het verbeteren van spiermassaverlies bij patiënten met gevorderde kanker
A) waar B) niet waar



1. Inleiding 2. Oorzaken 3. Detectie 4. Implicaties 5. Behandeling

Take home messages

- Spiermassaverlies komt vaak voor tijdens kanker, ook bij patiënten met overgewicht
- Binnen de oncologie bieden routinematig vervaardigde CT scans een betrouwbare en goedkope methode voor het meten van spiermassa
- Bij patiënten met kanker en weinig spiermassa vaker complicaties na operatie, bijwerkingen van systeemtherapie en vroegtijdig overlijden
- Nog geen consensus over de beste behandeling, voeding alleen vaak onvoldoende effect

