

New insights in pulmonary cachexia

Citation for published version (APA):

Sanders, K. J. C. (2020). *New insights in pulmonary cachexia: a multimodal imaging approach*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20201105ks>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201105ks](https://doi.org/10.26481/dis.20201105ks)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:


www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Samenvatting

SAMENVATTING

Cachexie is een frequent voorkomend fenomeen in chronische obstructieve longziekten (COPD) en niet-kleincellig longkanker (NSCLC) en omvat het verlies van spier- en vetweefsel. Cachexie beïnvloedt het klinisch beloop van de ziekte, heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en verhoogt het sterfterisico. Preventie en tijdige behandeling van cachexie vereisen adequate en vroege identificatie van risicopatiënten en vragen een gedetailleerd inzicht in de betrokken pathofysiologie. Dit proefschrift richt zich op het diagnosticeren van cachexie met behulp van beeldvorming dat wordt gebruikt in de huidige reguliere zorg en evalueert de invloed van ademhalingsmechanica en bruin vet weefselactiviteit op het energiemetabolisme in cachexie bij longziekten.

Momenteel evolueert de rol van medische beeldvorming van een diagnostisch hulpmiddel naar een uitgebreidere fenotypering van ziekten. **Hoofdstuk 2** bespreekt de mogelijkheid van nieuwe analysetechnieken die kunnen worden toegepast op traditionele beeldvormingsmodaliteiten om het begrip van de complexiteit van longziekten te verbeteren. Het extraheren van morfologische informatie en patronen van comorbiditeiten uit reeds beschikbare medische beelden die zijn gemaakt in routine klinische zorg, kan helpen om de ziektelast in kaart te brengen en om therapie te personaliseren.

Om skeletspierweefsel op computer tomografie scans te kwantificeren in de context van analyse van lichaamssamenstelling, wordt meestal het derde lumbale wervel niveau gebruikt. Echter, borstscans reiken doorgaans niet verder dan het eerste lumbale wervel niveau. **Hoofdstuk 3** laat zien dat het eerste lumbale wervel niveau kan worden gebruikt als alternatief voor het derde lumbale wervel niveau voor analyse van spiermassa op reguliere borstscans.

De huidige kennis over de pathofysiologie van cachexie bij COPD wordt in **hoofdstuk 4** besproken. Hoewel vaststaat dat verschillende componenten van het energieverbruik van het lichaam kunnen zijn verhoogd bij patiënten met COPD, is er weinig bekend over de invloed van ademhalingsmechanica en bruin vet op hypermetabolisme bij longziekten gerelateerde cachexie.

Patiënten met ernstig emfyseem hebben vaak hyperinflatie. In **hoofdstuk 5** wordt aangetoond dat succesvolle behandeling van deze patiënten met bronchoscopische longvolumereductie resulteert in toename en remodelering van skeletspieren. Bovendien is de toename van skeletspier en intramusculair vet geassocieerd met verbeterde inspanningscapaciteit na bronchoscopische longvolumereductie, onafhankelijk van hyperinflatiereductie.

Bronchoscopische longvolumereductie werd ook gebruikt om de invloed van ademhalingsmechanica op de energiebehoefte bij emfyseem te bestuderen, aangezien longvolumereductie thoracale hyperinflatie vermindert, ademhalingsfrequentie vermindert en mechanische beperkingen op longvolume expansie vermindert, waardoor de ademmechanica verbetert. **Hoofdstuk 6** laat zien dat 90% van de patiënten met hyperinflatie die in aanmerking kwamen voor bronchoscopische longvolumereductie, een lage vetvrije massa hadden, ondanks een normaal BMI. Bovendien waren de patiënten hypermetabool (130% van voorspeld) en was het energieverbruik voor fysieke activiteit erg laag wegens de zeer lage fysieke activiteit. Een mediane hyperinflatie reductie van 25% (residuale volume daalde van 236% van voorspeld naar 193% van voorspeld) verbeterde hypermetabolisme niet bij patiënten met ernstig emfyseem.

Er werd gedacht aan activatie van bruin vetweefsel (BAT) of verbruining van wit vetweefsel, als mogelijke trigger voor hypermetabolisme. Terwijl wit vetweefsel het vermogen heeft om energie op te slaan, bezit BAT de eigenschap om, middels oxidatie van vetzuren en glucose, energie vrij te zetten in de vorm van warmte. **Hoofdstuk 7** presenteert de eerste prospectieve humane studie die de rol van BAT activatie in de ontwikkeling van cachexie in COPD onderzoekt. Vergeleken met leeftijd, geslacht en BMI gemaakte niet-rokende controles, vertoonden COPD patiënten geen toegenomen BAT of veranderde genexpressie van BAT-markers in wit vetweefsel. Deze studie pleit tegen een rol van activering van BAT of verbruining van wit vetweefsel als een trigger voor hypermetabolisme in COPD. In deze studie was ook beoogd om het effect van BAT op kanker gerelateerde cachexie te bestuderen, maar het was onmogelijk om voldoende proefpersonen te includeren omdat de invasieve studiemethoden niet haalbaar bleken in deze kwetsbare populatie.

In kanker-gerelateerde cachexie hebben experimentele studies gesuggereerd dat kankertherapie die gericht is op de behandeling van de tumor ook andere weefsels kan aantasten en daardoor kan bijdragen aan verlies van die weefsels. Gelijktijdige chemoradiatie, de standaardbehandeling voor irresectabel lokaal uitgebreid NSCLC, veroorzaakt vaak bestralingsoesofagitis en bijbehorende dysfagie. Er wordt daarom aangenomen dat gewichtsverlies het gevolg is van bestralingsoesofagitis resulterend in verminderde voedselinname. Desalniettemin ondervond één op de zes patiënten met een stabiel gewicht voor aanvang van de gelijktijdige chemoradiatie, gewichtsverlies voorafgaand aan het begin van bestralingsesophagitis (**hoofdstuk 8**). Dit betekent dat er andere mechanismen zijn die gewichtsverlies veroorzaken. Bovendien werden lagere overlevingspercentages aangetoond voor patiënten met vroeg gewichtsverlies.

Daarnaast kan chemotherapie zelf ook de lichaamssamenstelling beïnvloeden. **Hoofdstuk 9** laat inderdaad zien dat 69% van de patiënten met stadium IV NSCLC spiermassa verloren na twee cycli van eerstelijns chemotherapie. In vergelijking met patiënten met behouden spiermassa, vertoonden patiënten die spiermassa verloren, slechtere overlevingskansen. Een meer gedetailleerde kijk op de veranderingen in spierweefsels onthulde dat naast het verlies van spiermassa een afname van skeletspier radiatie attenuatie werd waargenomen, waarvan wordt aangenomen dat het vetinfiltratie in de spier weerspiegelt. Waarom sommige patiënten gevoeliger zijn voor spieraafbraak dan anderen, vereist nader onderzoek.

In **hoofdstuk 10** werd het potentieel van radiomics beeldeigenschappen van skeletspieren onderzocht om toekomstig spierverslies te voorspellen. Radiomics is een methode om kwantitatieve kenmerken zoals vorm, grootte, intensiteit en textuur te extraheren uit medische beelden. Tot nu toe is radiomics vooral toegepast om tumorkenmerken te extraheren bij oncologische patiënten voor visualisatie van tumorheterogeniteit en het inschatten van de prognose. Radiomics beeldeigenschappen van skeletspieren waren niet voorspellend voor skeletspierverslies. We hebben echter longitudinale verschillen in radiomics beeldeigenschappen waargenomen tussen degenen die spiermassa hebben verloren en degenen die spiermassa hebben behouden. Toekomstige beeldvormingsanalyse gecombineerd met spierweefselanalyse kan de biologische processen ontrafelen die verband houden met de radiomics beeldeigenschappen.

Hoofdstuk 11 positioneert de bevindingen van het huidige proefschrift in een breder wetenschappelijk en klinisch perspectief, rekening houdend met de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van COPD en longkanker management.

