

Ovarian cancer cachexia

Citation for published version (APA):

Ubachs, J. (2021). *Ovarian cancer cachexia: a focus on body composition*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20211217ju>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211217ju](https://doi.org/10.26481/dis.20211217ju)

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.

Summary

Summary

Around three-quarters of all newly-diagnosed ovarian cancer patients present themselves with intraperitoneal or systemic metastasized disease. Since most patients have metastasized disease at first presentation overall five-year survival rates are poor. The main surgical and systemic treatments have not changed much over the past 25-years and therefore overall survival has neither. Recent developments have led to improvements in short term overall survival, but it is yet unclear what their effect on long term overall survival is. To explore new therapeutic targets the relationship between the tumor and the host (the patient) have been explored. Tumors can alter the metabolism of the host by influencing uptake of nutrients, demand for nutrients, and inflammation. This altered metabolism can lead to a syndrome called cancer cachexia. Cancer cachexia is highly prevalent in ovarian cancer patients and is associated with negative outcomes. This syndrome is characterized by weight loss, changes in body composition, functional decline and adverse psychological symptoms. Body composition analysis in cancer patients is most frequently performed with CT-scans. Out of all body composition parameters skeletal muscle is probably the most important one since it has been associated with functional decline and worse outcomes. A decline or low skeletal muscle mass is called sarcopenia and it is part of the cancer cachexia syndrome. Myosteatoris is frequently used for determining skeletal muscle quality and also associated with worse outcome in cancer patients. However, the drivers of cancer cachexia have not yet been fully elucidated and there is an ongoing debate on how to accurately perform body composition analysis with applicable cut-off values.

In **chapter 2** we provide a systematic overview of all available literature on the subject of body composition and its association with outcome in ovarian cancer patients. Ten studies were identified in which skeletal muscle was related to outcome in ovarian cancer patients. Eight of these studies were included in the meta-analysis for outcome. Sarcopenia and myosteatoris were significantly associated with worse overall survival in ovarian cancer patients. Sarcopenia was associated with the development of surgical complications with borderline significance. Sarcopenia and myosteatoris are related to outcome in ovarian cancer patients. However, the high risk of bias and low quality of the source data makes it difficult to come to a definitive conclusion.

In **chapter 3** we determined whether total skeletal muscle area measurements (CT-scan) can be substituted with psoas area measurements only. Patients (n=150) with ovarian cancer who had undergone neo-adjuvant chemotherapy were included. Pre- and post-chemotherapy body composition analysis was performed on the abdominal CT-scan. Total skeletal muscle area was compared to psoas muscle area and psoas length and width. The correlation between total skeletal muscle area, psoas area and psoas length and width was poor. Patients were divided in muscle loss and gain groups. Kappa agreement between all methods was also

poor. Psoas muscle measurements should not be used to substitute total skeletal muscle area measurements

In **chapter 4** we assessed whether low baseline skeletal muscle was associated with worse outcome in ovarian cancer patients (n=216) undergoing primary debulking surgery. Body composition analysis was performed on the pre-operative CT-scan. Instead of using a previously published cut-off for determining sarcopenia we performed optimum stratification analysis for determining a cut-off. Sarcopenia was significantly associated with worse overall survival in univariate analysis but the effect was lost in multivariate analysis. The completeness of surgery, treatment in a specialized centre, and occurrence of a major complication were stronger predictors for outcome. Myosteatosis was significantly associated with the development of surgical complications in univariate analysis, but the effect was lost again in multivariate analysis. Although a strong trend between sarcopenia, myosteatosis, and worse outcome was found in this cohort, there were other stronger predictors for outcome.

In **chapter 5** we aimed to validate the previously published finding that a decrease in skeletal muscle index during neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer patients leads to worse overall survival. Body composition analysis was performed on abdominal CT-scans of patients (n=212) who participated in the OVHIPEC randomized controlled trial. All patients had FIGO stage III disease and similar performance score and they were prospectively enrolled, making this the most homogeneous cohort to date. Patients underwent neoadjuvant chemotherapy and were eligible for interval debulking surgery. CT-scans were performed before and after two cycles of neoadjuvant chemotherapy. The difference in SMI between both scans was related to overall survival, recurrence free survival and number of adverse events. The cohort was divided into two groups based on a previously published cut-off of 2% decrease in SMI per 100 days. Median overall survival and median recurrence free survival was not different between both groups. Mean and total number of adverse events was higher in the groups of patients who lost skeletal muscle mass when compared to the patients who maintained or gained muscle mass.

In **chapter 6** we aimed to establish a model for ovarian cancer cachexia to isolate factors responsible for skeletal muscle breakdown. Patients with suspected malignancy of the ovary (n=15) who had not yet undergone treatment were prospectively enrolled. Extensive physical screening was performed before treatment and ascites and blood were collected. Body composition analysis was performed on abdominal CT-scans. Based on body composition analysis and histopathologic outcome patients were divided into three groups: sarcopenia, no sarcopenia and benign control. Ascites was collected and concentrations of cachexia-associated factors were assessed by ELISA. Subsequently, ascites was used for *in vitro* exposure of C2C12 myotubes followed by measurements of protein synthesis and breakdown by radioactive isotope tracing, qPCR-based analysis of atrophy-related gene expression, and NF- κ B activity reporter assays. Ascites of sarcopenic ovarian cancer patients induces

pronounced skeletal muscle protein metabolism changes in C2C12 cells that correlate with clinical muscle measures of the patient and that are characteristic of cachexia. The use of ascites offers a new experimental tool to study the impact of both tumor-derived and systemic factors in various cachexia model systems, enabling identification of novel drivers of tissue wasting in ovarian cancer.

Samenvatting

Samenvatting

Ongeveer driekwart van de patienten met een ovariumcarcinoom presenteert zich met intraperitoneale of gemetastaseerde ziekte. Omdat het gros van de patienten zich presenteert met gemetastaseerde ziekte bij de eerste presentatie is de vijfjaarsoverleving slecht. De hoeksteen van de behandeling bestaat uit chirurgie en aanvullende chemotherapie. De behandelingsopties zijn de afgelopen 25 jaar weinig veranderd en daarmee ook de overleving. Recente ontwikkelingen hebben geleid tot een verbeterde overleving op korte termijn, maar hun effect op de lange termijn is nog onzeker. Om nieuwe behandelingsopties te verkennen is de relatie tussen de tumor en de patient onderwerp van onderzoek geworden. Tumoren kunnen het metabolisme van een patient beïnvloeden en spelen een rol in opname van voedingsstoffen, vraag naar voedingsstoffen en inflammatie. Deze beïnvloeding van het metabolisme door de tumor kan leiden tot een syndroom dat kankercachexie heet. Cachexie is veelvoorkomend bij patienten met een ovariumcarcinoom en geassocieerd met slechte uitkomsten. Het syndroom kenmerkt zich door gewichtverlies, veranderingen in lichaamssamenstelling, afname van fysieke functie en psychologische symptomen. Veranderingen in lichaamssamenstelling worden bij patienten met kanker waargenomen door middel van CT scans. Van alle waarneembare compartimenten is skeletspier de meest belangrijke en geassocieerd met slechtere uitkomstmaten en afname van fysieke functie. Een afname van skeletspiermassa of een lage skeletspiermassa wordt sarcopenie genoemd, en sarcopenie is onderdeel van het syndroom cachexie. Myosteotose is een term die wordt gebruikt om vervetting van skeletspieren aan te duiden. Vervetting van de spieren is ook geassocieerd met slechtere uitkomstmaten bij patiente met kanker. Echter, welke processen er precies een rol spelen bij het ontstaan van cachexie en sarcopenie is nog niet helemaal duidelijk. Voorts is het een onderwerp van discussie hoe metingen van lichaamssamenstelling met behulp van CT scans het best verricht kunnen worden en welke afkapwaarden er gebruikt moeten worden.

In **hoofdstuk 2** wordt er een systematisch overzicht van alle beschikbare wetenschappelijke literatuur over de relatie tussen skeletspiermassa en uitkomstmaten bij patienten met een ovariumcarcinoom weergegeven. Tien studies welke de relatie tussen skeletspiermassa en uitkomstmaten zoals overleving en complicaties van de behandeling hadden onderzocht bij patienten met een ovariumcarcinoom werden beschreven. Sarcopenie en myosteotose waren significant geassocieerd met slechtere overleving in patienten met een ovariumcarcinoom. Sarcopenie was ook gerelateerd aan het ontwikkelen van chirurgische complicaties. Echter, de lage kwaliteit van de brondata en hoge risico op bias maakt het moeilijk om tot een definitieve conclusie te komen.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven of metingen van het totale skeletspieroppervlak middels een CT scan vervangen kunnen worden door metingen van alleen de psoas spier. Patienten (n=150) met een ovariumcarcinoom welke neo-adjuvante chemotherapie ondergingen

werden meegenomen in dit onderzoek. Voorafgaand aan de behandeling en nadien werd er een CT scan verricht waarmee de lichaamssamenstelling van de patienten werd berekend. Het totale oppervlak van de skeletspieren werd vergeleken met het oppervlak de psoas spier en de lengte x breedte van de psoas spier. De correlatie tussen de verschillende metingen was slecht. Patienten werden verdeeld in twee groepen. Een groep liet een afname van de spiermassa zien, de andere groep bleef stabiel of liet een toename van de spiermassa zien. De kappa statistiek tussen de vergeleken methoden liet blijken dat de metingen slecht overeenkwamen. Een afname van de totale skeletspiermassa was geassocieerd met een slechtere overleving. Metingen van de psoas spier moeten niet gebruikt worden voor metingen van de skeletspiermassa.

In **hoofdstuk 4** wordt onderzocht of sarcopenie vastgesteld voorafgaand aan primaire debulking chirurgie gerelateerd is aan slechtere uitkomstmaten bij patienten (n=216) met een ovariumcarcinoom. Middels CT scan werd de lichaamssamenstelling geanalyseerd voorafgaand aan de operatie. Optimum stratificatie analyse werd toegepast om een afkapwaarde voor een lage spiermassa te bepalen. Sarcopenie was geassocieerd met overleving in univariate analyse, maar het effect ging verloren in multivariate analyse. Resterend tumor residue na de operatie, behandeling in een oncologisch centrum en het optreden van een grote complicatie waren betere voorspellers voor overleving. Myosteotose was geassocieerd met het ontstaan van chirurgische complicaties in univariate analyse, maar ook dit effect ging verloren in multivariate analyse. Concluderend was er een trend zichtbaar voor de relatie van sarcopenie en myosteotose met overleving en complicaties. Echter, er waren krachtigere voorspellers voor overleving.

In **hoofdstuk 5** werd getracht de eerder geobserveerde associatie tussen een afname van spiermassa en slechtere overleving bij patienten met een ovariumcarcinoom die neo-adjuvante chemotherapie ondergingen te bevestigen. Analyse van lichaamssamenstelling werd verricht op abdominale CT scans van patienten (n=212) die hadden deelgenomen aan het OVHIPEC onderzoek. Omdat alle patienten prospectief werden geïncludeerd en daarom allemaal een FIGO stadium 3 ovariumcarcinoom hadden evenals een vergelijkbare performance score was dit het meest homogene cohort tot nu toe. Patienten ondergingen neo-adjuvante chemotherapie en kwamen nadien in aanmerking voor interval debulking chirurgie. CT scans werden voorafgaand en na twee cycli kuren chemotherapie verricht. Het verschil in berekende spiermassa tussen beide scans werd gerelateerd aan overleving, ziektevrige overleving en het aantal geobserveerde adverse events. In het eerder gepubliceerde cohort werden patienten verdeeld in twee groepen gebaseerd op een stabiele of toenemende spiermassa vs. afname met een foutmarge van 2%. De afkapwaarde was daarom in dit cohort 2% of meer afname van skeletspiermassa per 100 dagen. Mediane overleving en mediane ziektevrige overleving was niet verschillend tussen beide groepen.

Echter, er was een sterke associatie tussen het gemiddelde en totale aantal adverse events en een afname van de spiermassa.

In **hoofdstuk 6** wordt een model beschreven om factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van cachexie bij het ovariumcarcinoom te kunnen isoleren. Patientten (n=15) die verdacht werden van een maligniteit van het ovarium en nog geen behandeling hadden ondergaan werden prospectief geïncludeerd. Voorafgaand aan hun behandeling werden patientten uitgebreid fysiek gescreend en werd er bloed en ascites afgenomen. Analyse van lichaamssamenstelling werd verricht op abdominale CT scans. Gebaseerd op analyse van lichaamssamenstelling en histopathologie werden patientten verdeeld in de drie groepen; sarcopenen, niet-sarcopenen en benigne controle. Concentraties van cachexie geassocieerde factoren in ascites werden bepaald middels ELISA. Ascites werd gebruikt voor *in vitro* blootstelling van skeletspiercellen om eiwitsynthese en afbraak te meten door middel van tracing met radioactieve istopen, expressie van atrofie gerelateerde genen door middel van qPCR en NF-κB activiteit middels reporter assays. Ascites afkomstig van sarcopenen patientten induceerde uitgesproken veranderingen in eiwitmetabolisme welke correleren met de klinische uitkomstmaten van de patientten en die karakteristiek zijn voor cachexie. Het gebruik van ascites biedt een nieuwe experimentele opzet voor het bestuderen van cachexie en kan helpen met het identificeren van factoren verantwoordelijk voor het ontstaan van cachexie bij het ovariumcarcinoom.