

RCT MOET WAARDE VOOR DAGELIJKSE PRAKTIJK UITWIJZEN

Het effect van kortdurend vasten op chemotherapie bij mammacarcinoom

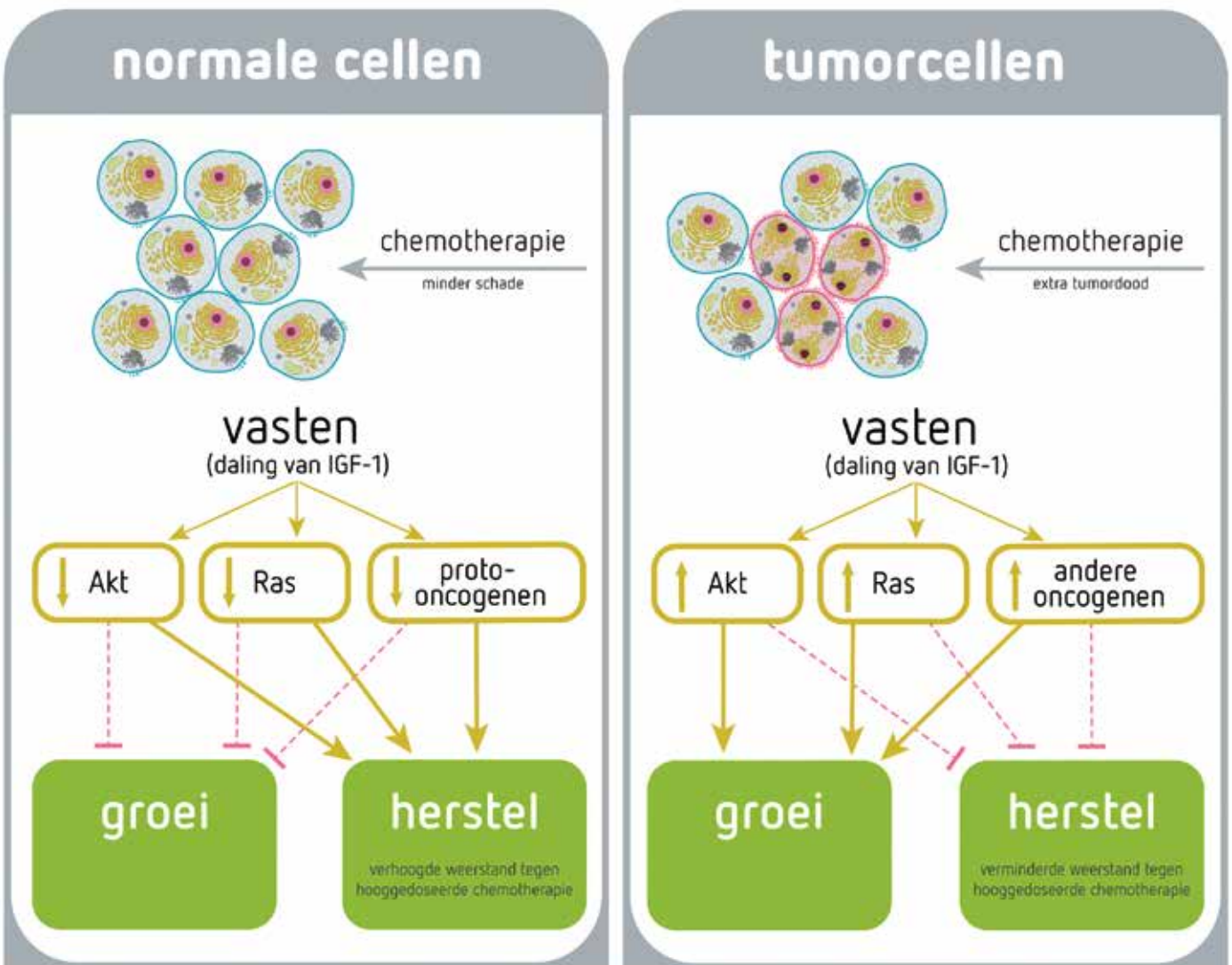
Het lijkt zo logisch: een kankerpatiënt moet goed eten om te voorkomen dat hij afvalt en aan kracht verliest. Recente inzichten wijzen er echter op dat die gedachte wellicht niet klopt: een verminderde inname van voeding – en met name eiwitten – vertraagt bijvoorbeeld de groei van tumoren bij muizen. Ook blijkt vasten een gunstig effect te hebben op de werking van chemotherapie. Na veelbelovende resultaten bij dieren voerden onderzoekers van het LUMC in Leiden een pilotstudie uit naar vasten tijdens chemotherapie bij mammacarcinoompatiënten.

Internist-oncoloog dr. Judith Kroep en internist-endocrinoloog prof. dr. Hanno Pijl (beiden LUMC) zijn opgetogen. Ze testten met succes een relatief eenvoudige, goedkope interventie die de behandeling met chemotherapie kan verbeteren: vasten. 'Als we kunnen bewijzen dat dit bij patiënten werkt, is het snel te implementeren in de praktijk', denkt Kroep. 'Het is tenslotte makkelijker om iets niet te geven dan om een nieuw, toxisch middel toe te dienen.'

Differential stress resistance

Eerst de theorie: waarom zou vasten nuttig zijn bij chemotherapie? 'Het lichaam ervaart vasten als een vorm van stress', begint Pijl. 'Elke cel in het lichaam

heeft receptoren die gevoelig zijn voor de hoeveelheid nutriënten in het bloed. Is er weinig voeding, dan heeft dat consequenties voor de stofwisseling van de cel. Om precies te zijn: de cel switcht van een modus gericht op groei en vermenigvuldiging, naar een modus gericht op onderhoud en herstel.' Dit is een evolutionair bepaald overlevingsmechanisme van de cel: die gaat tijdelijk in de spaarstand, om weer te kunnen groeien en delen zodra er meer voedsel is, legt Pijl uit. 'Het mooie is: die switch naar een andere metabole modus beschermt de cellen tegen alle vormen van stress. Dus niet alleen een



tekort aan nutriënten, maar ook straling, toxines en warmte.' Kroep: 'De hypothese is dat cellen die door voedseltekort zijn geswitcht naar de herstelmodus, minder delen en daardoor minder chemotherapie opnemen. Tevens wordt de schade die de chemotherapie veroorzaakt sneller hersteld in deze cellen. Dat maakt chemotherapie minder toxisch.'

Maar het mes snijdt ook aan de andere kant: omdat tumorcellen genetisch zijn gemuteerd en van nature zijn gericht op groei en proliferatie, kunnen zij niet switchen naar een onderhoudsmodus (zogenaamde *differential stress resistance*). 'Tumorcellen voelen →

Normale cellen en tumorcellen reageren anders op vasten en de bijbehorende daling in IGF-1. Normale cellen switchen van een modus gericht op groei en vermenigvuldiging naar een modus gericht op onderhoud en herstel. Die switch, gemedieerd door downregulatie van mitotische *pathways* zoals PI3K/Akt en Ras/ERK, maakt normale cellen minder gevoelig voor chemotherapie. Tumorcellen zijn door oncogene mutaties relatief ongevoelig voor signalen vanuit de omgeving en blijven hoe dan ook gericht op groei en vermenigvuldiging. Ze reageren daarom niet of slechts deels op vasten, en zijn dus extra kwetsbaar voor chemotherapie.

Bron: prof. dr. Valter Longo, Davis School of Gerontology, University of Southern California.



Prof. dr. H. Pijl is internist-endocrinoloog bij het LUMC in Leiden en zowel klinisch als wetenschappelijk gespecialiseerd in de relatie tussen voeding en chronische ziekten. Hij is hoogleraar Diabetologie, in het bijzonder de neuro-endocriene regulatie van diabetes en overgewicht, en lid van de Beraadsgroep Voeding van de Gezondheidsraad.

het tekort aan nutriënten dus extra hard', aldus Pijl. 'Dat kan ervoor zorgen dat chemotherapie in combinatie met vasten een grotere slag toebrengt aan de tumor.'

Minder hematologische toxiciteit

Voortbordurend op dierstudies van anderen voerden Pijl en Kroep en hun collega's een pilotstudie uit bij 13 vrouwen. Deze vrouwen hadden HER2-negatief, stadium II/III mammacarcinoom en kregen in een curatieve setting (neo-)adjuvante TAC-chemotherapie (docetaxel-doxorubicine-cyclofosfamide). De vrouwen werden gerandomiseerd. De vastende groep (7 vrouwen) at gedurende 24 uur vóór en 24 uur na chemotherapie niet; zij dronken alleen water, koffie en thee. De controlegroep (6 vrouwen) hield zich aan de richtlijnen voor gezonde voeding. 'Het was voor ons tevens een haalbaarheidsstudie', vertelt Kroep. 'Kunnen de vrouwen het vasten goed verdragen? Dat bleek gelukkig het geval.'

Daarnaast bestudeerden de onderzoekers de effecten van het vasten op de chemotherapie. 'We zagen een significant effect op de hematologische toxiciteit: de rode bloedcellen en bloedplaatjes van de vastende vrouwen bleven hoger dan bij de controlegroep', vertelt Kroep. 'Op de witte bloedcellen zagen we geen effect, misschien omdat de vrouwen ook pegfilgrastim kregen – een groeifactor voor witte bloedcellen.' Wel zagen de onderzoekers na toedienen van de chemotherapie bij de controlegroep

een toename van γ -H2AX – wat wijst op DNA-schade – bij perifere mononucleaire bloedcellen. Bij de vastende groep was in myeloïde cellen na 30 minuten geen verhoging waarneembaar, en ook niet in lymfocyten na 7 dagen. Dit suggereert dat vasten beschermt tegen en/of zorgt voor een sneller herstel van DNA-schade door chemotherapie in gezonde cellen. Er werden geen significante verschillen gezien in niet-hematologische bijwerkingen.

Endocrien effect van dexamethason

'We hadden verwacht dat de glucose- en insulinepiegels door het vasten zouden dalen, en dat zagen we eigenlijk onvoldoende', vertelt Kroep. 'Waar-schijnlijk komt dat door de dexamethason die in het TAC-schema in een hoge dosering wordt gegeven. Dat was voor ons wel een eyeopener.' Pijl: 'Glucose en insuline stegen zelfs door dexamethason, ondanks het vasten, en de groeifactor IGF-1 daalde maar minimaal. Dit endocriene effect van dexamethason kan het effect van vasten theoretisch tegenwerken, want het effect van vasten berust voor een belangrijk deel op het dalen van groeifactoren, zo blijkt uit onderzoek van prof. dr. Valter Longo.'

In een grote vervolgstudie, die loopt via Borstkanker Onderzoeksgroep Nederland (BOOG) en wordt gesponsord door Pink Ribbon en Amgen, wordt met dit effect van dexamethason rekening gehouden. De onderzoekers includeren nu mammacarcinoompatiënten die één van twee neo-adjuvante chemotherapeutische schema's volgen: 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel, of 3 kuren FEC gevolgd door 3 kuren docetaxel. In de interventie-arm kan bij de eerste 3 (FEC) of 4 kuren (AC) de dexamethason worden weggelaten. Kroep: 'Deze patiënten krijgen een ander anti-emeticum, zonder endocriene effecten. Tijdens de kuren docetaxel zullen we wel volgens de richtlijnen dexamethason blijven geven, vanwege eventuele allergische reacties of vochtretentie.'

Voedingsboxen

Ook het dieet is in de vervolgstudie aangepast. 'Bij diermodellen blijkt het effect groter als er langer wordt gevast', vertelt Pijl. 'Onze patiënten willen we

'Tumorcellen voelen het tekort aan nutriënten extra hard'



Dr. J.R. Kroep is internist-oncoloog bij het LUMC in Leiden en gespecialiseerd in de behandeling van gynaecologische tumoren en mammacarcinoom en in translationeel onderzoek op dit gebied.

niet langer dan 48 uur helemaal niets laten eten. Daarom werken we nu met een laagcalorisch, eiwit-arm dieet gedurende 4 dagen.' Waarom is gekozen voor een eiwitarm dieet? 'Omdat eiwit, van de nutriënten koolhydraten, eiwit en vet, de sterkste groei veroorzaakt', antwoordt Pijl. 'Eiwit stimuleert de productie van IGF-1 en heeft ook redelijk sterke effecten op de cel zelf. De voedingsreceptoren op de cel triggeren vooral op eiwit.'

De patiënten starten 3 dagen vóór de kuur met het dieet en gebruiken het dieet tevens de dag van de kuur, waarbij de hoeveelheid calorieën per dag daalt. 'Met het minder eten hebben de vrouwen weinig moeite, maar wel met de smaak', merkt Kroep op. 'We werken met speciaal gecontroleerde voedingsboxen, de zogenoemde *Chemolieve*-boxen, van L-Nutra.' Dit is een Amerikaans bedrijf, dat is opgericht door Longo. De boxen bestaan uit soep, bouillon, repen, energiedrank, thee en groentechips. 'De smaak van *Chemolieve* wordt nog meer gevarieerd omdat patiënten sommige dingen echt niet lekker vinden', vertelt Pijl, die zelf sinds kort onbetaald zitting neemt in de wetenschappelijke adviesraad van L-Nutra.

250 patiënten includeren

De nieuwe studie is een fase II/III-studie, met als fase II-eindpunt toxiciteit, en als fase III-eindpunt effectiviteit. 'Ten tijde van de operatie is bij gemiddeld 15 procent van de patiënten de tumor helemaal verdwenen', licht Kroep toe. 'Wij gaan kijken of dat percentage hoger ligt bij het laag-calorisch, eiwitarm dieet rondom de chemotherapie.' Tevens brengen MRI-scans aan het begin van de studie, halverwege de chemotherapie en vlak voor de operatie in beeld hoe de tumor slinkt. 'Omdat het om vrouwen gaat die neo-adjuvante chemotherapie krijgen, beschikken we over een biopt voor én over operatiemateriaal na de chemotherapie. Daardoor kunnen we ook in het tumormateriaal kijken wat er gebeurt', vertelt Kroep. De bedoeling is om 250 patiënten te includeren binnen de 15 ziekenhuizen die meewerken aan de studie. Exclusiecriteria zijn diabetes mellitus en ondergewicht.

Universeel mechanisme

Hoewel de onderzoekers zich tot nu toe alleen op mammacarcinoom richten, zou vasten of calorie/eiwitrestrictie volgens hen ook zeker bij chemotherapie voor andere tumortypen nuttig kunnen zijn. 'Het mechanisme is universeel voor alle cellen,

'We moeten onderzoeken of het wel terecht is om kankerpatiënten bij te voeden'

dus theoretisch werkt het voor alle kankersoorten', zegt Pijl. 'In muizen blijkt het in ieder geval bij 16 van 17 onderzochte kankersoorten te werken.' Kroep: 'We zijn begonnen met mammacarcinoom omdat daar driewekelijkse schema's worden gebruikt, wat het aantal dieetdagen beperkt, en omdat het om een fitte groep patiënten gaat.'

Bijvoeden?

De onderzoekers zijn hoopvol gestemd over het vervolgonderzoek. 'Het mechanisme is zo sterk evolutionair geconserveerd onder allerlei diersoorten, dat het mij erg zou verbazen als het niet zou werken bij mensen', stelt Pijl. 'Mochten we toch teleurstellende resultaten zien, dan kunnen er volgens mij twee dingen aan de hand zijn: óf er is te weinig compliance, óf het vasten duurt te kort om de cellen in de spaarstand te krijgen.' Tot slot merkt Pijl op dat het verlies aan eetlust bij kankerpatiënten best een fysiologisch beschermingsmechanisme kan zijn. 'Voor zover ik weet treedt bij alle verworven ziekten, behalve hyperthyreoïdie, minder eetlust op. Volgens mij is dat een biologisch beschermingsmechanisme. Ik denk dat we moeten onderzoeken of het wel terecht is om kankerpatiënten bij te voeden. Een paper in *Nature* laat zien dat tumoren bij muizen die gedwongen worden gevoed, juist sneller groeien! De moeite waard dus om hier ook bij mensen goed naar te kijken.' ←

Literatuur

- De Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* 2015;15:652.
- Huisman SA, Bijman-Lagcher W, IJzermans JNM, et al. Fasting protects against the side effects of irinotecan but preserves its anti-tumor effect in *Apc15lox* mutant mice. *Cell Cycle* 2015;14:14 1-7.
- Laviano A, Rossi Fanelli F. Toxicity in chemotherapy: when less is more. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2319-20.
- Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4(124):124ra27.