



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Short term fasting, IGF/insulin-axis and therapy outcome in patients with cancer

Groot, S. de

Citation

Groot, S. de. (2021, September 1). *Short term fasting, IGF/insulin-axis and therapy outcome in patients with cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3206649>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3206649>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/3206649> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Groot, S. de

Title: Short term fasting, IGF/insulin-axis and therapy outcome in patients with cancer

Issue date: 2021-09-01

Chapter 10

Summary and appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

List of co-auteurs

Curriculum Vitae

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Kanker is na hart- en vaatziekten de ziekte met de meeste doden wereldwijd en het voorkomen ervan neemt nog steeds toe. Daarom zijn preventieve maatregelen om kanker te voorkomen en betere behandelingsmethodes om kanker te genezen nodig. Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de effecten van calorie restrictie en kortdurend vasten op kanker en de behandeling daarvan. In **hoofdstuk 2** wordt de bestaande literatuur samengevat en kritisch bediscussieerd. Langdurige calorierestrictie zorgt bij proefdieren voor vermindering van het ontstaan van kanker. Eveneens zorgt kortdurend vasten voor verbetering van het effect van anti-kankertherapie in proefdieren en kan het de bijwerkingen verminderen. De hypothese is dat vasten gezonde cellen beschermt en kankercellen gevoeliger maakt voor chemotherapie. Gezonde cellen gaan tijdens vasten energie investeren in herstel en behoud van de cel en niet in groei. Kankercellen daarentegen zijn niet meer in staat groei af te remmen door mutaties en hebben de nutriënten juist nodig om te kunnen delen en zijn daarom mogelijk juist gevoeliger voor chemotherapie tijdens vasten. In **hoofdstuk 3** wordt een klinische pilot studie beschreven waarin vasten werd toegepast bij 13 patiënten die chemotherapie kregen voor borstkanker. De studieresultaten zijn gebruikt voor het opzetten van een grotere klinische studie, de DIRECT trial, waarin het effect van een dieet waar vasten mee wordt nagebootst werd bestudeerd in deze categorie patiënten. De DIRECT-studie wordt beschreven in **hoofdstuk 4**. De resultaten van de klinische trials laten zien dat kortdurend vasten, of het gebruik van een dieet waar vasten mee wordt nagebootst, in fitte kanker patiënten die behandeld worden met chemotherapie veilig is. Er ontstonden niet meer ernstige bijwerkingen van de chemotherapie dan in de controle groep. Wel was er minder DNA schade in de witte bloedcellen van de patiënten die het dieet volgden vergeleken met die van de controlegroep. Tevens zijn er aanwijzingen dat in de groep patiënten die het vasten nabootsten met een dieet, de chemotherapie beter werkte dan in de groep patiënten die een normaal dieet volgde. Deze resultaten zijn veelbelovend, maar er is meer onderzoek nodig om dit in meer patiënten aan te tonen en om precies uit te zoeken wat de effecten zijn. Het vasten zorgde in de klinische trials, mits er geen corticosteroïden (corticosteroïden zijn vaak onderdeel van de medicatie tegen door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid) werden gegeven, voor een daling van groeifactoren zoals glucose, insuline en insuline achtige groeifactor 1 (IGF-1).

In het tweede deel van het proefschrift wordt verder gekeken naar de effecten van insuline en IGF-1, beiden onderdeel van de complexe IGF-1 pathway (ook wel signaleringsroute). Deze route is onder andere betrokken bij celgroei en het ontstaan van kanker. In **hoofdstuk 5** wordt de literatuur samengevat over remmers van de IGF-1 route, die tot op heden geen goede effectiviteit in klinische trials hebben laten zien. Een hypothese is dat door alleen delen van de route te remmen, andere delen juist op-

reguleren. Derhalve zouden verschillende remmers gecombineerd moeten worden of zou zoals reeds in het eerste deel van dit proefschrift beschreven, kortdurend vasten de gehele route kunnen remmen, doordat insuline en IGF-1 gelijktijdig verlaagd worden tijdens vasten. In **hoofdstuk 6, 7 en 8** is gekeken of IGF-1 en insuline levels en variatie in de IGF-1 receptor de uitkomsten kunnen voorspellen van de behandeling van chemotherapie bij kankerpatiënten. In de NEOZOTAC studie waarin patiënten met borstkanker worden behandeld met neoadjuvante chemotherapie, werd in de patiënten met een goede response een afname van de IGF-1 receptor gezien. Deze resultaten zouden een aanwijzing kunnen zijn dat de IGF-1 route zorgt voor verminderde werking van chemotherapie. Tevens werd gezien dat patiënten met lagere insuline levels een betere ziekte vrije overleving hadden, wat ook door resultaten van andere onderzoekers wordt ondersteund. Verder werd gezien dat in een groep Ewing sarcoom patiënten lagere levels IGF-1 geassocieerd waren met een slechtere overleving. Ook deze bevinding wordt ondersteund door andere onderzoekers. De hypothese is dat tumoren zelf IGF-1 aanmaken en dat de waarden die worden gemeten in het bloed, een reflectie zijn van de ernst van de ziekte, waarbij lagere waarden worden gemeten in patiënten met meer ziektelast. Door het meten van IGF-1 in de tumor zouden patiënten kunnen worden geselecteerd die mogelijk effect hebben van een IGF-1 remmer.

In het laatste hoofdstuk van dit proefschrift worden aanbevelingen gedaan voor de toekomst. Zo is er meer onderzoek nodig naar de effecten van kortdurend vasten tijdens de behandeling met chemotherapie bij kankerpatiënten. Er moet gezocht worden naar een toepassing van vasten welke patiënten goed kunnen volhouden en daar moet voldoende begeleiding bij zijn. Tevens is er onderzoek nodig naar het gebruik van hoge dosis corticosteroïden tijdens de behandeling van kankerpatiënten, omdat mogelijke schadelijke effecten niet goed onderzocht zijn en deze middelen verhoogde glucose en insuline spiegels veroorzaken, welke in verband worden gebracht met slechtere uitkomsten van patiënten met kanker. Tot slot is het zinvol om de effecten van de combinatie van verschillende IGF- route remmers te onderzoeken, omdat door de complexiteit van de route, remming van een enkel onderdeel niet zinvol is gebleken.