

De rol van milieufactoren (PFAS en Micro-/Nanoplastics) bij blaaskanker bij jonge patiënten (<45 jaar)

Aanleiding:

Vanuit het nationale netwerk van urologen wordt een observatie gemeld van een **toename van blaaskankerdiagnoses bij patiënten jonger dan 45 jaar die geen rookgeschiedenis hebben**. Dit is een alarmerende trend die vraagt om diepgaand onderzoek naar mogelijke omgevingsfactoren.

Probleemstelling:

Per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) zijn alomtegenwoordige verontreinigingen in het milieu en bij mensen en dieren wereldwijd. Deze synthetische verbindingen staan bekend om hun hoge weerstand tegen chemische, thermische of biologische afbraak, en hun unieke eigenschappen maken ze geschikt voor toepassingen in onder meer textiel, voedselverpakkingen, keukengerei, brandblusschuimen, cosmetica en farmaceutica. Door hun affiniteit voor eiwitten worden PFAS bio-geaccumuleerd in het menselijk lichaam. Er is aangetoond dat ze diverse toxicologische effecten kunnen hebben en schadelijk kunnen zijn voor de menselijke gezondheid. Blootstellingsroutes omvatten onder andere drinkwater, visconsumptie en stofinhalatie.

Algemene gezondheidseffecten van PFAS omvatten verstoring van schildklierhormonen, eiwitten, cholesterol en triglyceriden, evenals betrokkenheid bij hepatotoxiciteit, immunotoxiciteit en hormoonontregeling. Studies hebben ook reproductieve toxiciteit en afwijkingen bij zoogdieren aangetoond die in vroege ontwikkelingsstadia zijn blootgesteld, en hoge bloedniveaus van PFAS zijn in verband gebracht met onvruchtbaarheid bij vrouwen. Bovendien is overdracht van moeder op kind mogelijk via navelstrengbloed of borstvoeding.

Wat betreft blaaskanker en PFAS is de literatuur schaars en soms tegenstrijdig. Voor micro- en nanoplastics (MNPs) geldt dat ze ook worden genoemd als potentiële omgevingsfactoren in de probleemstelling. Hier is echter nog weinig wetenschappelijk onderzoek naar gedaan. Deze aspecten zullen daarom een aanvullend literatuuronderzoek vereisen.

Doelstellingen

Dit onderzoek heeft twee hoofddoelstellingen:

1. **Literatuuronderzoek:** Een literatuuronderzoek uitvoeren naar de relatie tussen PFAS en MNPs, en blaaskanker, in het bijzonder bij jonge, niet-rokende volwassenen, om de huidige stand van kennis te bepalen, hiaten te identificeren en de meest relevante PFAS-verbindingen te onderscheiden.
2. **Klinische studieopzet:** Op basis van de bevindingen van het literatuuronderzoek en de aanwezige kennis een gedetailleerde studieopzet ontwikkelen voor een klinisch onderzoek naar de relatie tussen zowel MNPs als PFAS-blootstelling en blaaskanker bij jonge, niet-rokende patiënten.

Ad 1. Literatuuronderzoek

Titel: Systematisch literatuuronderzoek naar de associatie tussen PFAS en micro-/nanoplastics en blaaskanker bij jonge patiënten

Onderzoeksvragen:

- Algemeen: wat is er bekend over PFAS in de pathofysiologie van kwaadaardige tumoren
- Wat is er in de literatuur bekend over PFAS-metingen in bloed, urine en weefsel (tumor) van humane organismen (gezond vs ziek), o.a. met welke technieken kan PFAS objectief gemeten worden in bovengenoemde materialen.
- Welke PFAS-verbindingen zijn in de wetenschappelijke literatuur in verband gebracht met blaaskanker bij mensen?
- Welke toxicologische mechanismen worden voorgesteld voor een mogelijke relatie tussen PFAS-blootstelling en de pathofysiologie van blaaskanker?
- Is er literatuur beschikbaar over de relatie tussen micro- of nanoplastics en blaaskanker? Indien ja, wat zijn de belangrijkste bevindingen?
- Welke specifieke lacunes bestaan er in de huidige literatuur met betrekking tot blaaskanker bij jonge, niet-rokende volwassenen en blootstelling aan PFAS?

Verwachte Output: Een uitgebreid rapport met een samenvatting van de literatuur, kritische analyse van de bevindingen, identificatie van kennishiaten, en aanbevelingen voor verder onderzoek.

Ad 2. Opzet voor klinische studie

Achtergrond en rationale: De observatie van urologen en de beperkte, maar soms alarmerende literatuur over miliefactoren (MNPs en PFAS) versus blaaskanker, benadrukken de dringende behoefte aan een gerichte klinische studie. Hoewel nier- en testikelkanker vaker in verband zijn gebracht met PFAS-blootstelling, is het specifieke verband tussen MNPs/PFAS met blaaskanker onder jonge, niet-rokende patiënten nog onvoldoende opgehelderd.

Doelstelling: Het onderzoeken en het kwantificeren van de associatie tussen zowel MNPs en chronische PFAS-blootstelling en het risico op blaaskanker bij patiënten jonger dan 45 jaar zonder rookgeschiedenis.

Studieomgeving: Het onderzoek dient uitvoerbaar te zijn in een groot niet-academisch ziekenhuis. Dit ziekenhuis behandelt patiënten met blaaskanker voor een hele grote regio. Het ziekenhuis heeft de beschikking over een groot onderzoekslaboratorium waarin meerdere disciplines vertegenwoordigd zijn (klinische chemie & hematologie, medische microbiologie, pathologie en moleculaire diagnostiek). Op chemisch vlak zijn de volgende technieken aanwezig: gaschromatografie, high pressure liquid chromatografie (HPLC) en LC-MS/MS. Onderzoeksmaterialen kunnen bloed, urine en/of weefsels zijn. Daarnaast heeft dit ziekenhuis een nieuwe innovatieve techniek ontwikkeld om MNPs in bloed/urine/weefsels te detecteren en te meten (met behulp van een flowcytometrische techniek). Bij de afdeling Pathologie van het ziekenhuis zijn blaastumoren opgeslagen van patiënten die zich de afgelopen 50 jaar hebben gepresenteerd met een blaastumor (formaline gefixeerd, paraffine ingebed). Dit archief staat ter beschikking voor dit onderzoek. Daarnaast kan er vanuit het landelijke netwerk van urologen ook een beroep gedaan worden op de archieven van Pathologie-afdelingen van andere ziekenhuizen in Nederland.

Studieopzet: Vanwege het aanwezige archief van tumorweefsels kan er gekozen worden voor een retrospectieve studie, maar uiteraard behoort ook een prospectieve studie tot de mogelijkheden, bijvoorbeeld een case-control studie.

Belangrijke aandachtspunten:

- De keuze van de analyse-techniek voor het materiaal dat men wil analyseren
- Onderzoekscomponenten, bv welke PFAS-verbindingen wil men analyseren?
- Onderzoeksmaterialen (afnamebuisjes van plastic?)
- Timing van monsterafname (bv bloed/urine): bij presentatie, voor behandeling, na behandeling?
- Inclusie- en exclusiecriteria
- Controle-groep: gezonde individuen, leeftijdsgematcht, rookstatus, geslacht, geografische locatie, werving controle-patiënten etc?
- Welke data dient men te verzamelen? Leefstijlfactoren (dieetpatronen, drinkwaterbronnen, beroepsmatige blootstelling, gebruik van PFAS-houdende consumentenproducten), medische voorgeschiedenis (familiegeschiedenis van kanker, andere chronische ziekten en medicatiegebruik), geografische woonplaats (gedetailleerde informatie over woonplaatsen gedurende het leven om mogelijke blootstellingsbronnen te identificeren).
- Steekproefgrootte: Een poweranalyse dient te worden uitgevoerd om de benodigde steekproefgrootte te bepalen, rekening houdend met de prevalentie van blaaskanker in de doelpopulatie en de verwachte effectgrootte.
- Statistische data-analyse: welke statistische analyse-technieken dient men te gebruiken

Verwachte output:

Daar het studieprotocol voorgelegd dient te worden aan een medisch-ethische toetsingscommissie dient het uiteindelijke klinische studieprotocol geschreven te worden volgens de juiste template van een studieprotocol zoals genoemd op de website van CCMO.