

Risicofactoren voor cognitieve problemen bij borstkankerpatiënten: de rol van witte stof in de hersenen

Gepubliceerd: 17-10-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Cognitieve achteruitgang, lang na afloop van adjuvante chemotherapie komt voor bij een subgroep van borstkankerpatiënten. Daarom is het essentieel om risicofactoren te achterhalen voor deze cognitieve achteruitgang. Er zijn wel enige risicofactoren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38553

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DINAMO

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

cognitieve achteruitgang, geheugen- en concentratieproblemen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, cognitief functioneren, MRI, risicofactoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(1) Cognitieve achteruitgang 3 jaar na chemotherapie (afhankelijke variabele)

Cognitieve achteruitgang 3 jaar na afloop van chemotherapie wordt gemeten met gestandaardiseerde neurocognitieve tests. Dit zijn bekende tests waar veel ervaring mee is op de afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie van het Antoni van Leeuwenhoek.

De volgende tests worden afgenomen: Flanker test, Digit Span en Digit Symbol van de Wechsler Adult Intelligence Scale III, Behavioural Assessment van de Dysexecutive Syndrome (BADS) Zoo map test, Controlled oral word association test (COWAT), Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLTR), Trail making test, Visual Reproduction van de Wechsler Memory Scale, Fepsy Finger Tapping, Fepsy Visual Reaction Time Task. De officiële Nederlandse versies van de tests worden gebruikt. De tests leveren in totaal 18 uitkomstmaten op.

Voor elk van de 18 uitkomstmaten wordt cognitieve achteruitgang berekend met de reliable change index gecorrigeerd voor oefeneffecten. Als de score van een patiënt onder een 90% betrouwbaarheidsinterval valt van de baseline score (gemeten voorafgaand aan de chemotherapie in de PROSPECT studie) wordt dit beschouwd als een significante cognitieve achteruitgang. Als een patiënt op alle tests achteruitgaat scoort zij 18, als zij op geen enkele test achteruitgaat scoort zij 0.

(2) Witte stof reserve (onafhankelijke variabele)

Witte stof reserve (premorbid microstructurele integriteit van de witte stof voorafgaand aan blootstelling aan chemotherapie) wordt gemeten met diffusie MRI scans. Deze scans zijn verzameld in een nog lopende studie (PROSPECT, NL32148.031.10).

Secundaire uitkomstmaten

(*) Cognitieve achteruitgang 2 jaar na chemotherapie

Cognitieve achteruitgang 2 jaar na afloop van chemotherapie wordt op dezelfde manier gemeten als hierboven beschreven voor 3 jaar na chemotherapie.

(*)Vroege achteruitgang van witte stof integriteit

Vroege achteruitgang van microstructurele witte stof integriteit (een half jaar na chemotherapie) wordt gemeten met diffusie MRI scans (verschil baseline meting en meting 6 maanden na afloop chemotherapie). Deze scans zijn verzameld in een nog lopende studie (PROSPECT, NL32148.031.10).

(*)Late achteruitgang van witte stof integriteit zoals gemeten met diffusie MRI

en andere MRI markers voor late achteruitgang van het brein

Drie jaar na afloop van de chemotherapie worden de MRI scans uit de PROSPECT studie (NL32148.031.10) herhaald.

MRI scans worden gemaakt op een Philips 3 Tesla scanner met een 8 kanaals SENSE hoofdspoel. MRI scansequenties: 1. Diffusion tensor imaging (DTI) wordt gebruikt om late achteruitgang van witte stof integriteit (3 jaar na chemotherapie) in het brein te meten. 2. 3-dimensionale inversion recovery T1

gewogen sequenties voor (geautomatiseerde) volumemetingen, als een globale aanduiding voor weefselschade. 3. FLAIR sequentie om witte stof laesies vast te stellen. 4. Proton MR spectroscopie voor het meten van neurochemie.

Metaboliëten die onderscheiden kunnen worden zijn N-acetylaspartaat (NAA), choline (Cho) en myo-inositol (MI). NAA is een marker voor neuronale functie.

Choline is een marker voor demyelinisatie. MI is een marker specifiek voor gliacellen. 5. Functionele MRI (fMRI): er worden 3 fMRI scans gemaakt die gevoelig zijn voor het BOLD signaal (blood oxygenation level dependent) en een maat zijn voor lokale hersenactivatie. Eén scan tijdens het uitvoeren van een fMRI versie van de Tower of London, een executieve functietest om activatie van de prefrontaalkwab te meten, 1 scan tijdens een paired associates test, een geheugentest (inprenten in en ophalen uit het geheugen) om activatie van (para)hippocampale structuren te meten, 1 resting state scan om neurale netwerken tijdens rust te meten.

De volgende gegevens zullen verzameld worden voor alle deelnemers zowel 2 als 3 jaar na afloop van de chemotherapie (of vergelijkbare intervallen voor patiënten die geen chemotherapie kregen en gezonde controles): leeftijd, opleidingsniveau, rookgewoonten, alcoholconsumptie, body mass index, leeftijd van menopauze (indien van toepassing), soort menopauze (natuurlijk of kunstmatig), angst- en depressiesymptomen (Hopkins Symptom Checklist), kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), zelf-gerapporteerde cognitieve problemen (MOS vragenlijst), zelf-gerapporteerde medische geschiedenis en medicijngebruik. Voor alle patiënten wordt de volgende informatie verkregen uit

de patientstatus: radiotherapie ja/nee, endocriene therapie ja/nee, type en dosering chemotherapie (indien van toepassing). Daarnaast zal het stresshormoon cortisol gemeten worden in een plukje haar om de invloed van stress op het brein en cognitief functioneren te kunnen bepalen (alleen meting na 3 jaar). Van alle proefpersonen zal bloed worden verzameld om hormonen en cytokines te kunnen bepalen (alleen meting na 3 jaar). Eerder onderzoek heeft laten zien dat fluctuaties en veranderingen in geslachtshormonen, zoals LH, FSH, estradiol en progesteron, gepaard gaan met veranderingen in cognitieve prestaties. Deregulatie van cytokines, zoals IL1, IL6, TNF α , is in verband gebracht met cognitieve disfunctie na chemotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door verbeterde behandeling is de levensverwachting van borstkankerpatiënten sterk toegenomen. Daardoor zijn psychosociale aspecten van borstkanker en borstkankerbehandeling steeds belangrijker geworden. Relatief veel borstkankerpatiënten (tot 50%) rapporteren cognitieve problemen, zoals vergeetachtigheid of verminderde concentratie. Dit kan ook lang (> 1 jaar) na behandeling voortduren, terwijl er geen tekenen zijn van terugkeer van de ziekte. Cognitieve achteruitgang kan een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven en is een van de meest frequent gerapporteerde klachten bij borstkankeroverlevers die weer aan het werk zijn.

Op het niveau van zelfrapportage hangen cognitieve problemen vaak samen met psychologische problematiek zoals vermoeidheid, angst en depressie. Als het cognitief functioneren echter met gestandaardiseerde neuropsychologische tests wordt gemeten, blijkt een vermindering van het cognitief functioneren samen te hangen met het type behandeling dat borstkankerpatiënten hebben gekregen: vooral na chemotherapie komt cognitieve achteruitgang voor, in 19 - 78% van de patiënten. Wie zijn de borstkankerpatiënten die gevoelig zijn voor cognitieve achteruitgang na chemotherapie?

Dieronderzoek en beeldvormend humaan onderzoek, onder andere door onze groep,

laat zien dat er in het brein aantoonbare veranderingen plaatsvinden na chemotherapie. Recente beeldvormende technieken, zoals diffusie MRI, wijzen erop dat vooral de witte stof van het brein gevoelig is voor neurotoxische bijwerkingen van chemotherapie. Deze techniek laat een verminderde integriteit van de witte stof zien op microstructureel niveau. Witte stof bestaat uit zenuwbanen die hersengebieden met elkaar verbinden. Intacte zenuwbanen zijn essentieel voor cognitieve functies, die tot stand komen door uitgebreide netwerken in het brein. Aandoeningen van de witte stof kunnen het cognitief functioneren dan ook zeer nadelig beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

Cognitieve achteruitgang, lang na afloop van adjuvante chemotherapie komt voor bij een subgroep van borstkankerpatiënten. Daarom is het essentieel om risicofactoren te achterhalen voor deze cognitieve achteruitgang. Er zijn wel enige risicofactoren uit onderzoek naar voren gekomen. Deze zijn: hogere leeftijd, lagere cognitieve reserve, laag niveau van hemoglobine, hoge angstniveaus), maar deze bevindingen zijn niet consistent. Omdat witte stof in het brein gevoelig is voor de toxische effecten van chemotherapie, en essentieel is voor cognitief functioneren, willen we in dit onderzoek nagaan of een lage "witte stof reserve" (voorafgaand aan chemotherapie) een risicofactor vormt voor het ontwikkelen van late cognitieve achteruitgang (3 jaar) na chemotherapie bij borstkanker. Witte stof reserve wordt gemeten met diffusie MRI scans, die al eerder zijn verzameld in de PROSPECT studie (NL32148.031.10).

Het vaststellen van een lage witte stofreserve voorafgaand aan behandeling zou in de toekomst wellicht mede de behandelingsstrategie kunnen bepalen als het gebruik van een bepaald type adjuvante chemotherapie al twijfelachtig is (bijvoorbeeld bij een oudere patiënt met een zwakke gezondheid, en/of een type borstkanker waar veel twijfel is over de toegevoegde waarde van chemotherapie).

Secundaire vraagstellingen:

Naast cognitieve achteruitgang na 3 jaar, willen we ook nagaan of een lage witte stof reserve een risicofactor vormen voor het ontwikkelen van late cognitieve achteruitgang 2 jaar na chemotherapie bij borstkanker.

We willen ook onderzoeken of vroeg achteruitgang van de witte stof integriteit na chemotherapie (een half jaar na afloop van de chemotherapie) een risicofactor is voor latere cognitieve problemen (2 en 3 jaar na chemotherapie).

Het vaststellen van vroege vermindering van de witte stof integriteit na chemotherapie kan gebruikt worden om te patiënt te informeren over potentiële bijwerkingen van chemotherapie en voor vroege interventies na behandeling (bijvoorbeeld neurorevalidatie). Ook kan de patiënt geadviseerd worden

leefstijlgewoonten aan te passen die gunstig zijn voor de kwaliteit van de witte stof (bijvoorbeeld stoppen met roken en meer bewegen).

We willen ook onderzoeken of andere aspecten van hersenstructuur- en functie zoals gemeten met verschillende typen MRI scans voorspellend zijn voor late cognitieve achteruitgang na chemotherapie. Tenslotte willen we ook verschillende aspecten van achteruitgang van het brein vaststellen door de MRI scans van de PROSPECT studie (NL32148.031.103) 3 jaar na afloop van chemotherapie te herhalen.

Onderzoeksopzet

Deze prospectieve observationele studie is een samenwerking tussen de afdelingen Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie en Neuro-oncologie van het Antoni van Leeuwenhoek en de afdeling Radiologie van het AMC. In deze studie zullen (ex-)patiënten deelnemen van het Antoni van Leeuwenhoek, VUmc, Flevoziekenhuis en Reinier de Graaf Ziekenhuis. Dit onderzoek sluit aan op de nog lopend PROSPECT studie (NL32148.031.10) naar hersenstructuur en -functie bij borstkankerpatienten.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen twee maal getest worden, 2 and 3 jaar na afloop van de chemotherapie, of vergelijkbare intervallen voor de borstkankerpatiënten die geen chemotherapie hebben gekregen en de gezonde controles. De testsessie na 2 jaar duurt 1,5 uur en de testsessie na 3 jaar duurt 3 a 3,5 uur. De testsessie na 2 jaar bestaat uit het afnemen van neurocognitieve tests en verschillende vragenlijsten. Bij de testsessie na 3 jaar worden deze data ook verzamelend, en tevens worden een haarsample en een venapunctie afgenomen en worden de MRI scans gemaakt.

Belasting van de MRI scan (alleen 3 jaar na chemotherapie of vergelijkbare intervallen voor patiënten die geen chemotherapie kregen en gezonde controles). De ene helft van de scantijd is de proefpersoon actief bezig met het maken van de fMRI tests. De andere helft van de scantijd worden MRI scans gemaakt waarbij geen actieve bijdrage van de proefpersoon nodig is. De proefpersoon dient stil te liggen in de scanner wat soms als onaangenaam wordt ervaren. Bovendien maakt de scanner lawaai, wat effectief gereduceerd wordt door het gebruik van oordopjes en een koptelefoon. Als de standaard veiligheidsmaatregelen worden toegepast (bv. geen ferromagnetische objecten in de scannerruimte) bestaan er geen risico's voor de proefpersoon. Door onze lopende PROSPECT studie, die identieke metingen heeft, weten we dat patiënten het onderzoek als niet te belastend ervaren. Dat blijkt ook uit het lage percentage patiënten dat niet aan de tweede meting van deze studie deelneemt om andere redenen dan dat zij inmiddels voldoen aan de exclusiecriteria (<3%).

3 jaar na chemotherapie (of vergelijkbare intervallen voor patiënten die geen chemotherapie kregen en gezonde controles) zal een plukje hoofdhaar afgeknipt worden om cortisolniveaus te kunnen meten. De pluk die wordt afgeknipt is erg klein en het is niet zichtbaar dat deze is afgeknipt. We verzamelen ook hoofdhaar in de nog lopende PROSPECT studie, via welke we deelnemers aan de huidige studie rekruteren. Bij de PROSPECT studie hebben deelnemers geen problemen geuit over het afknippen van het plukje haar. De venapunctie (ook alleen na 3 jaar) wordt verricht door een gecertificeerde onderzoeksassistent. Daardoor wordt de belasting zo laag mogelijk gehouden.

Er zal geen informatie over individuele resultaten en bevindingen (behalve serieuze incidentele MRI bevindingen) naar patiënten teruggekoppeld worden.

De meting na 2 jaar vindt plaats op het Antoni van Leeuwenhoek of, als zij daar de voorkeur aan geeft, bij de deelnemers thuis.

De meting na 3 jaar vindt plaats op het Spinoza Centre for Neuroimaging bij de Universiteit van Amsterdam (Roeterseiland).

Reis- en parkeerkosten worden vergoed en tevens wordt een onkostenvergoeding betaald (20 euro bij de meting na 2 jaar en 40 euro bij de meting na 3 jaar). Deelnemers krijgen een korte pauze tijdens de testdag waarin zij een lunch aangeboden krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelname aan PROSPECT studie, NL32148.031.10; Inclusie criteria PROSPECT studie (alle groepen):

-vrouw

-leeftijd < 70 (zodat voor alle deelnemers dezelfde neuropsychologische testbatterij kan worden gebruikt)

-voldoende beheersing van de Nederlandse taal; Experimentele groep:

-nieuw gediagnosticeerde borstkankerpatiënten zonder metastasen op afstand die in aanmerking komen voor anthracycline bevattende adjuvante chemotherapie; Borstkanker controlegroep:

-nieuw gediagnosticeerde borstkankerpatiënten zonder metastasen op afstand die niet in aanmerking komen voor chemotherapie; Gezonde controlegroep:

-gezonde vrouwen, gematched op leeftijd met de borstkankerpatiënten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle groepen:

-nieuwe maligniteiten, behalve basaalcelcarcinoom

-overmatig gebruik van alcohol of drugs

-gebruik van psychotrope medicatie

-neurologische of psychiatrische aandoeningen die van invloed kunnen zijn op cognitief functioneren

-condities die een MRI onderzoek uitsluiten (bv. pacemaker); Experimentele en borstkanker controlegroep:

-recidief en/of metastasen

-behandeling met trastuzumab (Herceptin)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2013
Aantal proefpersonen:	114
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL44466.031.13