

Onderzoek naar de gevolgen van blootstelling aan medische straling_ Vroege veranderingen aan het hart na bestraling voor borstkanker

Gepubliceerd: 25-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doel: De meest belangrijke cardiale beeldvormende (ECHO, CT en MRI) en circulerende biomarkers van radiotherapie-geïnduceerde cardiovasculaire veranderingen te identificeren die in de eerste 2 jaar na radiotherapie voor borstkanker ontstaan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEDIRAD-Vroege hartschade

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Subklinische cardiovasculaire veranderingen, vroege hartschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Europese Commissie Horizon 2020

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Cardiale complicaties, NTCP models, Radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst: Gemiddelde afname in Global Longitudinal Strain of Global Longitudinal Strain Rate, bepaald met cardiale ECHO-strain, van tenminste 2.5% tussen baseline en 24 maanden na radiotherapie (Erven et al, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012; Lo et al, Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2015).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn andere beeldvormende en circulerende biomarkers, gedefinieerd als:

* Secundaire echocardiografische metingen:

- o Linker ventrikel ejectie fractie met Simpson*s biplane methode
- o Linker ventrikel eind-diastolisch volume met Simpson*s biplane methode
- o Linker ventrikel eind-systolisch volume met Simpson*s biplane methode
- o Linker ventrikel eind-diastolische diameter met M-mode
- o Linker ventrikel massa gemeten volgens ASE/EAE richtlijn
- o Globale en segmentale radiale strain rate
- o E/A golf ratio
- o E/Ea golf ratio
- o TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)
- o Tricuspidalis annulus S golf
- o Pulmonale arterie systolische druk
- o Linker ventrikel uitstroom traject diameter

- o Linker ventrikel uitstroom traject diameter VTI
- o Hart frequentie
- o Hartminuutvolume bepaald door hart frequentie vermenigvuldigd met slagvolume
- * CT: anatomische veranderingen in coronairarterien vaststellen met cardiale CT
- 24 maanden na radiotherapie vergeleken met baseline voor start radiotherapie
- o Individuele beschrijving van stenose of plaques van de 15 segmenten van de coronair arteriën; left main coronary artery (LM); left anterior descending artery (LAD), left circumflex artery (LX) and right coronary artery (RCA) en evaluatie van verandering in calciumscore.
- o De progressie van atherosclerose wordt gedefinieerd als een toename van het aantal coronairsegmenten die een plaque bevatten en als een toename van de calciumscore van tenminste 15% tussen baseline en 24 maanden na radiotherapie.
- * MRI: om myocard afwijkingen vast te stellen met MRI in 6 tot 24 maanden na radiotherapie vergeleken met baseline voor start radiotherapie.
- o Cardiale MRI-parameters waaronder: morfologie, functie, weefsel karakterisatie d.m.v. delayed enhancement en pre-/post-contrast T1 mapping (op 15 minuten).
- o Het corresponderende hoofd MRI-eindpunt wordt gedefinieerd als een toename van de native gemiddelde myocard T1 mapping waarde van tenminste 7% (Germain et al. Clin Med Insight Cardiol 2014)
- * Circulerende biomarkers: temporele veranderingen in circulerende biomarkers meten die aan het eind van radiotherapie optreden, 6 tot 24 maanden na radiotherapie vergeleken met baseline voor start radiotherapie.
- o De volgende circulerende biomarkers worden bepaald:

* Klassieke markers voor hartschade: C-reactief proteïne, Troponine I,

Troponine T, B-type natriuretisch peptide (BNP), NT-Pro BNP,

beta2-Microglobuline, Galectine 3

* Inflammatoire cytokines: IL-6, IL-8, IL-18, TNF*

* Endotheel activatie en dysfunctie: sVCAM-1, s-ICAM-1, E-Selectine,

P-Selectine, vWF, PAI-1, Fibrinogeen, Thrombomoduline, TGF*1

* Microparticels: CD14(monocyten), CD31(endotheel), CD41(plaatjes),

CD3(lymfocyten), CD235a(erythrocyten)

* MicroRNAs: miR-1, miR-133, miR-208, miR-499, miR-126, miR-130, miR-145,

miR-181, miR-150, miR-155, miR-223, miR-17, miR-18, miR-22, miR-34, miR-92,

miR-140, miR-182, miR-199, miR-423 and miR-590.

* circulerend DNA methylatie

o Eindpunten zijn gedefinieerd als een significante toename of afname in elke biomarker tussen tijdpunten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bestraling van de borst geeft altijd dosis op het hart. Zelfs wanneer het hart met een hele lage bestralingsdosis bestraald is, hebben borstkankerpatiënten een verhoogde kans op ernstige hartcomplicaties, zoals een hartinfarct en vernauwingen in de kransslagaderen. Doordat er jaarlijks steeds meer nieuwe borstkankerpatiënten bijkomen en de overleving sterk verbeterd is, zullen er steeds

meer overlevers van borstkanker zijn die risico lopen op ernstige hartcomplicaties door bestraling van de borst. Deze hartcomplicaties kunnen niet alleen de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden, maar kunnen zelfs leiden tot overlijden. Het is daarom van belang om preventieve maatregelen te nemen om borstkankerpatiënten gezond oud te laten worden. Voordat ernstige

hartcomplicaties klinisch zichtbaar worden na bestraling, treden er al vroege (subklinische) veranderingen op van het hart. Deze subklinische veranderingen worden al weken, maanden en eerste jaren na radiotherapie zichtbaar en kunnen gedetecteerd worden met cardiale beeldvormingstechnieken of circulerende hartmarkers in het bloed. Tot nu toe is er weinig onderzoek gedaan naar de relatie tussen dosisverdeling op verschillende structuren van het hart tijdens radiotherapie en subklinische cardiovasculaire veranderingen die zouden kunnen leiden tot hartcomplicaties. MEDIRAD-EARLY HEART heeft daarom tot doel vroege (binnen 24 maanden) cardiovasculaire veranderingen na radiotherapie voor borstkanker te bepalen met behulp van beeldvorming en circulerende hartmarkers in het bloed om de relatie met bestralingsdosis op verschillende hartstructuren te bepalen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: De meest belangrijke cardiale beeldvormende (ECHO, CT en MRI) en circulerende biomarkers van radiotherapie-geïnduceerde cardiovasculaire veranderingen te identificeren die in de eerste 2 jaar na radiotherapie voor borstkanker ontstaan en om multivariabele predictiemodellen te ontwikkelen, waarin deze biomarkers worden geïntegreerd gecombineerd met dosis volume histogram parameters van hartstructuren gebaseerd op 3D dosisverdelingen.

Secundaire doelen: * Aanbevelingen doen voor implementatie van deze multivariabele predictiemodellen in primaire en secundaire preventie strategieën om uiteindelijk gestratificeerde therapeutische en diagnostische behandelingen te ontwikkelen:

- Verbeteringen van radiotherapie planningstechnieken om hartstructuren te sparen of zelfs selectie voor protontherapie.
- Eerste richtlijnen voor cardiale follow up programma's in hoog-risico borstkanker patiënten.

* Een Europese database ontwikkelen en implementeren met patiënt dosis en beeldvormingsdata.

Onderzoeksopzet

Een multicenter prospectief cohortonderzoek dat vrouwelijke patiënten met unilaterale borstkanker zal includeren die behandeld worden met alleen postoperatieve radiotherapie na primaire borstbesparende chirurgie om beeldvormende en circulerende hartmarkers te bepalen in de eerste 2 jaar na radiotherapie.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen borstkankerpatienten voor start van de radiotherapie en op regelmatige tijdstippen tot 2 jaar na radiotherapie 3 verschillende beeldvormende hartonderzoeken ondergaan en zal bloed afgenomen worden om

merkers voor hartschade te bepalen.

Er zal een echo van het hart gemaakt worden, voor start van behandeling en 6 en 24 maanden na behandeling. Om vernauwingen en kalkgehalte (calciumscore) in de kransslagaders van het hart te bepalen zal een CT-scan gemaakt worden voor start van behandeling en 24 maanden na behandeling. Met een MRI-scan, ofwel magneetscan, wordt het hart en de bloedvaten afgebeeld vooraf aan de behandeling en 6 en 24 maanden na behandeling. Om hartschade te bepalen zullen hartmerkers in het bloed bepaald worden vooraf aan radiotherapie, aan het einde van radiotherapie en 6 en 24 maanden na radiotherapie. Ook zullen vooraf aan start van de radiotherapie en 2 jaar na radiotherapie cardiale risicofactoren uitgevraagd en gemeten worden (tensie, BMI, cardiaal lab, ECG). Daarnaast zal als onderdeel van het standaard follow up programma van patiënten die bestraald zijn voor borstkanker vragenlijsten afgenomen worden tav toxiciteit en kwaliteit van leven en zal late toxiciteit door de radiotherapeut beoordeeld worden.

De CT scanner gebruikt röntgenstralen. De stralingsdosis van het totale CT onderzoek is vergelijkbaar met de hartkatheterisatie, of de hoeveelheid straling die Nederlanders in drie jaar uit de natuurlijke omgeving krijgen. In verhouding tot de dosis straling die u krijgt in het kader van de bestraling van de borst is de extra dosis ten behoeve van dit wetenschappelijk onderzoek gering. Uiteraard zorgen wij ervoor dat de dosis zo laag mogelijk blijft. Wij gaan er daarom vanuit dat de CT scans geen gevolgen hebben de gezondheid van de proefpersoon.

De contrastmiddelen van de CT en MRI scan kunnen een warm gevoel geven. Sommige mensen zijn allergisch voor contrastmiddelen. Huiduitslag komt met enige regelmaat voor. In zeldzame gevallen treedt kortademigheid of lage bloeddruk op. Omdat de contrastmiddelen de nieren belasten, kunnen patiënten met verminderde nierfunctie niet deelnemen. De nierfunctie wordt vooraf via bloedonderzoek gecontroleerd. In zeldzame gevallen komt contrastmiddel buiten het bloedvat onder de huid van de arm terecht.

De MRI scanner is een grote magneet en patiënten met bepaalde metalen voorwerpen in het lichaam kunnen niet in de MRI scanner. Of metalen voorwerpen in het lichaam voor de proefpersoon bezwaarlijk zijn, gaan we voor het onderzoek na.

Venapunctie kan tijdelijk lokale pijn veroorzaken en een hematoom.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- * Vrouwelijke patiënten met unilateraal borstkanker
- * Behandeld met borstsparende chirurgie voor stadium I-III invasief adenocarcinoom van de borst of DCIS
- * Leeftijd tussen 40-75 jaar bij start radiotherapie
- * WHO performance status 0-1
- * Geplande radiotherapie van de borst met of zonder regionale kliergebieden
- * Radiotherapie gebaseerd op planning-CT scan met 3D-CRT, IMRT, or VMAT/RapidArc
- * Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Mannelijke borstkanker patienten
- * (Neo)adjuvante chemotherapie

- * M1 ziekte (gemetastaseerd borstkanker)
- * Medische geschiedenis met coronairarterieziekte en/of myocardinfarct en/of atriumfibrilleren
- * Eerdere bestraling van thorax of mediastinum
- * Contraindicaties voor jodiumhoudend contrast zoals allergie of nierfalen
- * Zwangerschap of borstvoeding; * Atriumfibrilleren ontdekt tijdens ECG voor start radiotherapie
- * Abnormale echocardiografie voor radiotherapie gedefinieerd als: LVEF < 50%; longitudinal strain < -16%; longitudinal strain rate < -1%, en/or abnormale wand beweging
- * Myocardinfarct ontdekt tijdens MRI voor radiotherapie
- * CTCA or cardiale MRI resultaten voor radiotherapie die revascularisatie vereisen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-12-2017

Aantal proefpersonen: 70

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL62360.042.17
Ander register	Submitted, identificationnumber to be received by IRSN