

Cardiopulmonaire toxiciteit bij thoracale radiotherapie.

Gepubliceerd: 07-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het hoofddoel van de studie is om te testen of PH voorkomt bij patiënten die behandeld zijn met thoracale radiotherapie en daarnaast dosisgegevens en andere risicofactoren voor de ontwikkeling van PH te identificeren na thoracale radiotherapie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48574

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLARIFY

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Longvaataandoeningen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Cardiopulmonale toxiciteit; pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiopulmonaal, Long- en slokdarmcarcinoom, Radiotherapie, Toxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De volgende primaire eindpunten zullen bepaald worden:

Het primaire doel is om te bevestigen dat PH optreedt bij patiënten die thoracale radiotherapie krijgen, wat de incidentie is en het tijdsbeloop.

Daarom is er voor gekozen om hoog-risico pulmonale hypertensie, vastgesteld middels echocardiografie, tot 1 jaar na radiotherapie als primair eindpunt te nemen. Volgens de ECS/ERS richtlijnen wordt een patiënt geclassificeerd als hoog risico op PH wanneer hij/zij voldoet aan één van de volgende criteria:

- tricuspidalis klep Doppler snelheid 2.9-3.4 m./sec. met andere tekenen van PH (zie hieronder)
- tricuspidalis klep Doppler snelheid > 3.4 m./sec.

Andere tekenen van PH zijn:

- Pulmonale arteriële versnellingstijd (<105 m./sec.)
- Vroege pulmonalis diastolische snelheid (> 2.2 m./sec.)
- Doppler notching rechter ventrikel uitstroom traject signaal (y)
- Inferior vena cave inzakbaarheid (>21 mm en <50% collapse)
- Linker ventrikel excentriciteitsindex (>1.1 in systole)
- Rechter ventrikel dilatatie (RVEDV>45mm)

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten zullen bepaald worden:

- een intermediate risico op PH:
- * tricuspidalis klep Doppler snelheid < 2.8 m./sec. in combinatie met andere tekenen van PH
- * tricuspidalis klep Doppler snelheid 2.9-3.4 m./sec. zonder andere tekenen van PH
- rechter ventrikel systolische disfunctie
- rechter ventrikel diastolische disfunctie
- linker ventrikel systolische disfunctie
- linker ventrikel diastolische disfunctie
- verandering in NT pro BNP
- acute en late cardiale en pulmonaire toxiciteit; CTCAE versie 4.0
- door de patiënt ingevulde uitkomsten waarbij gebruik gemaakt wordt van een kwaliteit van leven kernvragenlijst (EORTC QLQ-C30) en tevens de korte versie van de EORTC-QoL-LC13.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Radiotherapie verbetert locoregionale controle en overleving van patiënten met kanker in de borstholte. Echter, de geassocieerde blootstelling van normaal weefsel aan straling leidt vaak tot bijwerkingen en verkleint mogelijk zelfs de overleving. Er is groeiend bewijs dat de overleving na radiotherapie voor long- en slokdarmkanker gerelateerd is aan de bestralingsdosis op het hart en de longen. Dit suggereert dat thoracale radiotherapie mortaliteit veroorzaakt, welke momenteel niet herkend wordt als bestralingsgeïnduceerde toxiciteit. Hierdoor ontstaat de vraag hoe deze behandelinggerelateerde mortaliteit uit te leggen is.

Interessant is dat we bij ratten hebben laten zien dat thoracale bestraling kan leiden tot pulmonaire hypertensie (PH). Histopathologische analyses laten zien dat bestralingsgeïnduceerde PH erg lijkt op hoge bloeddruk in de pulmonaal

arteriën (PAH). Bovendien bevestigden wij in een klinische pilotstudie vroege signalen van PH inclusief dosisafhankelijke vermindering van in bloedstroom naar de longen bij patiënten die radiotherapie ondergingen.

In het algemeen beïnvloedt PH de overleving significant. Bovendien, het PAH subtype is het meest progressieve en dodelijke subtype. Echter, medische behandeling kan PAH progressie significant vertragen wat kansen biedt voor secundaire preventie. Tot op heden is er echter een gebrek aan hard bewijs dat bestralingsgeïnduceerde PH een klinisch relevant fenomeen is bij patiënten die behandeld zijn aan thoracale tumoren.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de studie is om te testen of PH voorkomt bij patiënten die behandeld zijn met thoracale radiotherapie en daarnaast dosisgegevens en andere risicofactoren voor de ontwikkeling van PH te identificeren na thoracale radiotherapie.

Onderzoeksopzet

Prospectieve multicenter cohortstudie.

Inschatting van belasting en risico

We zullen een prospectieve cohort studie uitvoeren bij 320 patiënten met long- of slokdarmkanker die behandeld worden met standaard (chemo-)radiotherapie. Bij deze patiënten zullen we parameters van cardiovasculaire functie bepalen waarbij we gebruik maken van echocardiografie en serum biomarkers voorafgaand aan de radiotherapie en op 6, 13, 26 en 52 weken na de radiotherapie. Alle patiënten zullen ook uitgenodigd worden om deel te nemen aan een verdere karakterisatie van vasculaire en cardiale schade d.m.v. cardiale MRI voorafgaand aan de behandeling en op 13 en 52 weken na de behandeling en in geval er cardiovasculaire afwijkingen gevonden worden in de echocardiografie. Ook zullen door de arts beoordeelde toxiciteiten en door de patiënt beoordeelde uitkomstmaten bepaald worden als onderdeel van onze prospectieve gestandaardiseerde follow-up programma's (METc nr. 2014.379 en METc nr. 2013.101).

Om behandelingsafhankelijkheid vast te stellen, zullen tekenen van PH worden gerelateerd aan de dosis op de longen. Om de invloed op de gezondheid in te schatten, worden tekenen van PH gerelateerd aan overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Patiënten met mid- of distale slokdarmkanker en patiënten met NSCLC stadium IIA-III of NSCLC stadium IV met beperkte hersenmetastasen (behandelbaar met chirurgie of stereotactische bestraling) of SCLC met beperkte ziekte (stadium I-IIIB).
- Ingepland voor radiotherapie met curatieve intentie.
- WHO 0-2.
- Leeftijd ≥ 18 jaar.
- Ondertekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen hartfalen de afgelopen 2 maanden.
 - Geen longembolie de afgelopen 2 maanden
 - COPD GOLD IV.
 - BMI > 35.
 - Geschiedenis van thoracale radiotherapie
 - Niet voldoen aan de inclusiecriteria.
- Voor MRI deel: Contra-indicatie voor MRI
- Voor het MRI-gedeelte:

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-09-2018

Aantal proefpersonen: 240

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2019
Soort:	Amendement
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	NL62680.042.17
Ander register	volgt