

Onderzoek naar vroege veranderingen aan het hart na bestraling en chemotherapie voor borstkanker

Gepubliceerd: 09-11-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het hoofddoel van dit project is om vroege hartafwijkingen te detecteren die als risicofactoren gelden voor het ontwikkelen van ernstige hartcomplicaties in borstkankerpatiënten, die zowel met fotonen radiotherapie als chemotherapie zijn behandeld....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48680

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMIRA

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Vroege hartafwijkingen, vroege hartschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Predictie modellen, Radiotherapie, Vroege hartafwijkingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Drie primaire uitkomsten: 1 Gemiddelde afname in Global Longitudinal Strain van het linker ventrikel, bepaald met cardiale ECHO-strain, 2 Afname in diastolische functie van het linker ventrikel gedefinieerd als gemiddelde van e^* septal en e^* lateral, bepaald met ECHO, 3 Toename van diffuse fibrose van het myocard, gedefinieerd als toename van gemiddelde native T1-mapping, bepaald met cardiale MRI.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn andere beeldvormende 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
- 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 , T2-mapping, en CINE.
- 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.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij het bestralen met fotonen van de borst of borstwand bij borstkankerpatiënten, komt er ook bijkomstige bestraling op het hart. Dit kan een verhoogd risico op verschillende ernstige hartcomplicaties opleveren. Het aantal borstkankerpatiënten stijgt nog elk jaar, maar de overleving wordt gelukkig steeds beter. Het gevolg is wel dat het aantal overlevenden van borstkanker met een verhoogd risico op ernstige hartcomplicaties elk jaar

verder toeneemt. Daar komt bij dat recente studies hebben aangetoond dat het risico op hartcomplicaties verder wordt vergroot als patiënten naast radiotherapie, ook worden behandeld met chemotherapie.

Dit is een belangrijk probleem omdat ernstige hartcomplicaties de kwaliteit van leven zeer aantasten en tot ziekte en zelfs overlijden kunnen leiden.

Met protonen therapie kan de bijkomstige bestraling op het hart aanzienlijk worden gereduceerd, Hoewel delen van het hart nog steeds worden blootgesteld aan een lage dosis straling. Borstkankerpatiënten komen alleen in aanmerking voor protonen therapie als zij volgens het landelijke indicatieprotocol een hoog risico lopen op hartschade door bijkomstige bestraling met fotonen op het hart.

Er is daarom grote behoefte aan kennis over hoe deze hartcomplicaties precies ontstaan. Bekend is dat ernstige complicaties zich over een langere periode ontwikkelen. Onbekend is echter welke vroegtijdige hartafwijkingen ontstaan door de bestraling, die uiteindelijk leiden tot ernstige hartcomplicaties.

Bovendien is onbekend wat de invloed is van de bestralingsdosis op de (ernst van de) hartafwijkingen en welke delen van het hart het meest gevoelig zijn voor de effecten van bestraling. Ook de invloed van chemotherapie op deze dosis-effect relatie is momenteel onduidelijk. Tenslotte zijn er geen data over het effect van protonentherapie op het ontstaan van hartafwijkingen.

Deze kennis is echter essentieel om bestralingsplannen te kunnen ontwikkelen met geoptimaliseerde dosisverdeling om zo bestraling op gevoelige delen van het hart te beperken en zo schade te voorkomen (primaire preventie strategie).

Daarnaast helpt deze kennis ook om tools te kunnen ontwikkelen om borstkankerpatiënten te identificeren die door radio- en chemotherapie een hoog risico hebben op het ontwikkelen van ernstige hartcomplicaties. Voor deze patiënten kunnen mogelijk secundaire preventiestrategieën worden ontwikkeld, indien er kennis is over potentiële aangrijpingspunten om progressie van vroege hartafwijkingen tot ernstige hartcomplicaties te voorkomen of te vertragen.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit project is om vroege hartafwijkingen te detecteren die als risicofactoren gelden voor het ontwikkelen van ernstige hartcomplicaties in borstkankerpatiënten, die zowel met fotonen radiotherapie als chemotherapie zijn behandeld. Het tweede doel is te onderzoeken of protonen therapie resulteert in minder of andere vroege hartafwijkingen. Tenslotte zal deze informatie worden gebruikt om predictiemodellen te ontwikkelen. In deze predictiemodellen wordt de relatie tussen de bestralingsdosis op verschillende delen van het hart en het ontstaan van vroege hartafwijkingen beschreven.

In meer detail streven we om:

1. De vroege hartafwijkingen te identificeren die ontstaan in de 1e 2 jaar na fotonen radiotherapie met behulp van ECHO, cardiale MRI en CT voor en na borstkanker behandeling [prospectief observationeel cohort onderzoek, n=148];
2. De relatie te bepalen tussen 3D-dosisverdeling op verschillende delen van

het hart en het ontstaan van
vroege hartafwijkingen;

3. Het effect van chemotherapie te bepalen op de relatie tussen de
bestralingsdosis en vroege hartafwijkingen. (Hiertoe worden de data van
onderhavige EMIRA-studie gekoppeld aan de data van de MEDIRAD-EARLY HEART
studie, waarin borstkanker patiënten worden geïnccludeerd die enkel met
radiotherapie worden behandeld.);

4. het effect van protonen therapie exploreren op de ontwikkeling van vroege
hartafwijkingen in borstkankerpatiënten behandeld met protonen therapie en
chemotherapie [prospectief exploratief cohort onderzoek, n=50].

Onderzoeksopzet

Monocenter prospectief observationeel cohort onderzoek gecombineerd met
prospectief exploratief cohort onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Om de kransslagaders te bekijken zullen naast de planning CT-scan, welke
standaard wordt gemaakt ten behoeve van de bestraling, nog 2 extra CT-scans
gemaakt worden. De CT-scanner gebruikt röntgenstralen. De stralingsdosis van
deze extra CT-scans is vergelijkbaar met een hartkatheterisatie, of de
hoeveelheid straling die Nederlanders in twee jaar uit de natuurlijke omgeving
krijgen. In verhouding tot de dosis straling die de proefpersoon krijgt in het
kader van de bestraling van de borst is de extra dosis ten behoeve van dit
wetenschappelijk onderzoek gering. Uiteraard wordt ervoor gezorgd dat de dosis
zo laag mogelijk blijft. Er wordt daarom vanuit gegaan dat de CT-scans geen
gevolgen hebben voor de gezondheid van de proefpersonen.

Een mogelijk voordeel van deelname aan het onderzoek kan zijn dat tijdens de
eerste onderzoeken voorafgaand aan de behandeling bepaalde hartschade of
kransslagadervernauwing aangetoond wordt. In dat geval zal de proefpersoon naar
de cardioloog verwezen worden voor nadere evaluatie en behandeling.

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)

1. Vrouwen met unilaterale borstkanker

Primair borstsparende operatie of borstamputatie bij stadium I-III invasief
adenocarcinoom van de borst of ductaal carcinoom in situ (DCIS)

Leeftijd ≥ 18 jaar ten tijde van chemotherapie/radiotherapie

WHO performance status 0-1

Geplande radiotherapie van de borst/borstwand met of zonder regionale klieren

Radiotherapie gebaseerd op plannings CT-scan, gebruik makend van 3D CRT,

(partial) IMRT of (partial) VMAT/RapidArc met of zonder diepe inspiratie

breath-hold, of protonen therapie (1 of meer bundel techniek)

(Neo)Adjuvante chemotherapie (voor of na radiotherapie)

Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Mannen met borstcarcinoom

M1 ziekte (gemetastaseerd borstcarcinoom)

Eerder thoracale of mediastinale bestraling
Target HER2 therapie niet toegestaan
In voorgeschiedenis ziekte van de kransslagaders en/of myocard infarct en/of atrium fibrilleren
Contra-indicatie voor injectie met jodiumhoudend contrast i.v.m. allergie of nierfalen
Zwangerschap of borstvoeding
Atrium fibrilleren gediagnosticeerd d.m.v ECG voor start radiotherapie
Afwijkend ECG voor radiotherapie gedefinieerd als: LVEF <50%, en/of afwijkende wandbeweging
Aanwezigheid van myocardiinfarct op eerste cMRI vooraf aan radiotherapie
cMRI of cCT 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 gestart

(Verwachte) startdatum: 15-01-2019

Aantal proefpersonen: 198

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Afgewezen

Datum: 25-09-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
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
Ander register	ClinicalTrials.gov, NCT03575650
CCMO	NL66438.042.18