

Longitudinale analyse van hoofd-halskanker specifieke T-cel immuniteit bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- halsgebied (HNSCC) die in aanmerking komen voor (salvage) chirurgie

Gepubliceerd: 20-11-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van de studie is het aantonen van tumor-specifieke T-cellen in tumor en bloed en het vervolgen van het beloop van deze T-cellen in de tijd. Infiltratie van tumor-specifieke T-cellen in de tumor zal worden beoordeeld met IHC. Ook worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hoofd- halskanker specifieke immuniteit rondom chirurgie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

hoofd hals kanker, plaveiselcel carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: private funding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chirurgie, HNSCC, T-cel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- a. het onderzoeken van de aanwezigheid en functionaliteit van tumor-specifieke T-cellen als potentieel doelwit voor immunotherapie.
- b. het onderzoeken van potentiële voorspellende of prognostische markers in tumorweefsel en bloed, met het oog op toekomstige immunotherapie.
- c. het verloop van een eventuele tumor-specifieke T-cel populatie in tumor en bloed over tijd, en het effect van de behandeling daarop.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longitudinale analyse van hoofd- halskanker specifieke immuniteit bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- halsgebied (HNSCC) die in aanmerking komen voor (salvage) chirurgie

Een belangrijke deel van patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd- halsgebied (HNSCC) presenteert zich in een vergevorderd stadium en wordt behandeld met chirurgie en/of (chemo)radiotherapie (CRT). Ondanks deze intensieve behandelingsmodaliteiten is de overleving van deze patiënten beperkt tot 40-50% na 5 jaar. Er is voor HNSCC patiënten helaas vooralsnog geen

betrouwbare biomarker geïdentificeerd.

In geval chirurgie voor een vergevorderd HPV-negatief mondholtcarcinoom is de prognose beperkt tot 30-40% na 5 jaar, terwijl in geval van een salvage operatie na (C)RT de radicaliteit door chirurgie een van de grootste uitdagingen is en de klinische uitkomsten daardoor beperkt blijven tot een overleving van 10-30% na 5 jaar. Desalniettemin ervaren deze patiënten na behandeling ernstige wondgenezingsproblemen zoals fistels en mutilatie van het aangezicht, waarna veelal chronische dysfunctie van het slikken en spreken in een belangrijks mate. De klinische uitkomsten zijn helaas voor deze patiëntengroep de laatste decades onveranderd zeer matig, ondanks de komst van cisplatinum bij radiotherapie en ondanks de ontwikkelingen in chirurgische reconstructies, waardoor grotere ingrepen mogelijk werden gemaakt.

Recentelijk heeft immunotherapie haar waarde bewezen in patiënten met melanomen en NSCLC in een vergevorderd stadium. Tumoren met een hoge mutational load hebben waarschijnlijk op basis van hun verhoogde immunogeniciteit geprofiteerd van het activeren van het immuun systeem door immunotherapie. HNSCCs van de mondholt worden ook gekenmerkt door veel DNA mutaties. Veelbelovende resultaten met immunotherapie voor HNSCC werden gepresenteerd op de ASCO van dit jaar; Er werd een partiële respons op Pembrolizumab aangetoond van 25-26% in zowel HPV-positieve als HPV-negatieve HNSCCs, onafhankelijk van PD1 expressie. Er werden 131 patiënten geïncludeerd in deze studie met recidiverende en gemetastaseerd HNSCC, allen in een palliatieve setting en dus voor een belangrijk deel voorbehandeld met onder andere systemische chemotherapie.

Een longitudinale analyse van tumor-specifieke T-cellen in patiënten met HNSCC die in aanmerking komen voor (salvage)chirurgie in een curatieve setting werd nog niet eerder verricht. Het doel van onze studie is het bestuderen van tumor-specifieke T-cellen in RT en chemotherapy naïve patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholt die chirurgie zullen ondergaan met en zonder aanvullende (chemo)radiotherapie OF in patiënten met een HNSCC die salvage chirurgie zullen ondergaan in curatieve setting. Er is weinig bekend over de ontwikkeling en het beloop van tumor-specifieke T-cel immuniteit in patiënten met een HNSCC die behandeld worden met (uitgebreide) open chirurgie. De resultaten van onze studie zullen een rationale opleveren voor verder onderzoek en voor de implementatie van aanvullende immunotherapie rondom chirurgie in een curatieve setting in deze zeer specifieke patiënten groep met een zeer dringende behoefte aan een betere prognose.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is het aantonen van tumor-specifieke T-cellen in tumor en bloed en het vervolgen van het beloop van deze T-cellen in de tijd. Infiltratie van tumor-specifieke T-cellen in de tumor zal worden beoordeeld met IHC. Ook worden immuun infiltraten geïsoleerd vanuit de biopten om de

functionaliteit en anti-tumor reactiviteit van de T-cellen te onderzoeken. Transcriptional profiling zal worden verricht op de T-cellen in samenwerking met een internationale groep wetenschappers.

T-cellen uit het perifere bloed zullen worden geanalyseerd op de aanwezigheid van tumor-specifieke T-cellen, en op het verloop van een mogelijke tumor-specifieke T-cel populatie in de tijd. Hiertoe zullen bloedmonsters worden afgenomen voor en na chirurgie. Zo nodig, zullen de T-cellen uit het bloed worden gebruikt voor de anti-tumor reactiviteit assays, in het geval dat het tumor-infiltraat onvoldoende cellen oplevert voor de juiste analyse.

Het aantal DNA mutaties in de tumor zal worden onderzocht om potentiële voorspellende of prognostische markers te ontdekken voor tumor respons op immunotherapie. DNA en RNA van de tumor zullen worden gebruikt om somatische mutaties in de tumor te ontdekken.

Analyses van tumorweefsel en bloed zullen in het NKI worden verricht of in samenwerking met andere wetenschappers buiten het NKI.

Onderzoeksopzet

Patienten zullen alleen deelnemen aan deze studie als zij het ICF hebben getekend.

Het eerste tumorweefsel zal worden afgenomen tijdens curatieve chirurgie.

Het bloed wordt afgenomen:

1. binnen 2 weken voorafgaand aan de operatie, tijdens een routine afspraak van de patient.
 2. binnen een week en tijdens week 4-5 na de operatie, tijdens een routine afspraak van de patient.
 3. elke 3 maanden na chirurgie, met of zonder adjuvante (chemo)radiotherapie, tijdens het resterende 1e jaar FU na chirurgie
 4. elke 4 maanden tijdens het 2e jaar FU.
- dit is samen 500 mL bloed in 2 jaar tijd, mits complete remissie van de tumor.

Is er sprake van tumor progressie binnen bovenstaande 2 jaar FU, dan vervalt het bovenstaande schema.

Als er sprake is van ziekte progressie dan zal 50mL bloed worden afgenomen, elke 3 maanden, maximaal 9 maanden, dus maximaal 3x.

Als er sprake is van tumor progressie na 2 jaar FU, dan komen die extra 3 bloedafnames in 9 maanden er nog bij.

In geval van ziekte progressie na behandeling zal nog een extra tumorweefselbiopt voor onderzoek worden afgenomen, mits dat een eenvoudig bereikbare plaats behelst, en dit dus geen extra gevaar voor de patiënt

oplevert.

Inschatting van belasting en risico

We verwachten geen toxiciteit van bloedafnames.

Aangezien het eerste tumorweefsel wordt afgenomen tijdens de behandeling c.q. curatieve chirurgie, levert dit geen enkel extra belasting of risico op voor de patiënt.

In geval van tumor progressie na behandeling zal alleen dan een extra tumorbiopsie worden afgenomen bij de patiënt, als het recidief eenvoudig bereikbaar is (subcutane metastase of lymfklier bijvoorbeeld) waardoor het extra risico voor de patiënt minimaal is.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- a. Histologisch bewezen HNSCC met een indicatie voor (salvage) chirurgie; in een curatieve setting (M0)
- b. Mondholte tumoren en in geval van salvage chirurgie alle hoofd hals locaties
- c. Leeftijd > 18 jaar
- d. Performance score WHO 0, 1 or 2
- e. Ondertekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a. Ernstige anemie (Hb < 6.0 mmol/L)
- b. Het gebruik van immunosuppressive medicatie bij start van deelname aan de studie
- c. Bij ziekte progressie of recidief na behandeling: Elke bloedingsafwijking of anti-coagulatie therapie, die niet gestopt of gecorrigeerd kan worden, die aanzienlijk het risico verhoogt op een bloeding als gevolg van biopsie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-04-2016

Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	NL54413.031.15