

Zijn circulerende hematopoiëtische stam- en voorlopercellen een biomarkerkandidaat voor therapierespons en ziekteprogressie in patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied?

Gepubliceerd: 19-06-2018 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Onze hypothese is dat cytokinen die door de hoofd-halstumor worden uitgescheiden de hematopoïese verstoren, en dat deze verstoring normaliseert na adequate behandeling. Het primaire doel van deze pilot study is het prospectief onderzoeken van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46829

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHASE-studie

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied; hoofd-halskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Stichting Virtutis Opus en de W.M. De Hoop Stichting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hematopoiëtische stam- en voorlopercellen hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom, hoofd-halskanker, HSPC's

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bloed

* Cytokinedetectie in de bloedsamples (zowel voor als na behandeling en in het geval van een recidief). Afhankelijk van het aantal cytokinen, de optimale detectielimieten en de operabiliteit zullen we kiezen tussen BD* Cytometric Bead Array (in het NKI-AVL) en Luminex® Multiplex Assay. De Luminex® analyse zal in het UMCU plaatsvinden. Resultaten worden vergeleken met de controlesamples.

* Flow cytometry van alle bloedsamples zal plaatsvinden om de samenstelling en aantallen van de HSPCs en hun downstream cellen te bepalen. Resultaten worden vergeleken met controlesamples.

Tumor

* FFPE-materiaal verkregen tijdens diagnostische biopsie zal nader worden gebruikt en onderzocht voor de aanwezigheid van HSPCs en hun downstream cellen middels immunofluorescentie en immunohistochemie.

* Een (eventueel) extra biopt zal worden gebruikt voor FACS, cytokinedetectie

en eventueel cryopreservatie.

* Het tijdens de operatie verkregen tumorweefsel zal worden gebruikt voor de productie van supernatant en tumor stukken. Overgebleven materiaal zal worden gebruikt voor cytokinedetectie, FACS en eventueel cryopreservatie.

Secundaire uitkomstmaten

Aan de hand van bovengenoemde uitkomsten zal een in vitro mechanistische studie worden verricht.

1. Isoleren van HSPCs uit gezond donorbloed (verkregen via Sanquin) in een in vitro systeem. Onder invloed van verschillende cytokinen (aan de hand van de resultaten in patiënten) in het kweekmedium kunnen we bestuderen of de samenstelling en aantallen van bepaalde HSPCs hetzelfde patroon laten zien als in patiënten.
2. Kweken van gezonde HSPCs met of zonder tumor supernatant (verkregen van HNSCC patienten) en bestuderen van de samenstelling en aantallen van HSPCs gekweekt onder deze verschillende omstandigheden. De responderende HSPCs kunnen zo geïdentificeerd worden.
3. Isoleren van deze responderende cellen uit perifere bloed van HNSCC patiënten en deze opstellen in een in vitro kweekstelsel. Door het manipuleren van cytokine-concentraties in het kweekmedium kunnen we onderzoeken of de samenstelling en aantallen van responderende cellen de situatie in patiënten na adequate behandeling nabootsen.
4. Opzetten van een kweekstelsel met daarin bloed van een HNSCC patient, al dan niet in combinatie met autologe tumorstukjes en tumor supernatant. Bestuderen

van samenstelling en aantallen van HSPCs gekweekt onder deze verschillende omstandigheden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hematopoïetische stam- en voorlopercellen (HSPCs) zijn verantwoordelijk voor het vernieuwen van bloedcellen. Zij resideren hoofdzakelijk in het beenmerg, maar zijn ook aanwezig in de circulatie en in weefsel. Kleine aantallen HSPCs lekken continu uit het beenmerg in het bloed, circuleren door het lichaam en keren terug in het beenmerg via de lymfe. HSPCs spelen daarnaast ook een rol in de immuunrespons tegen verschillende aandoeningen. Zo kunnen HSPCs in een geïnfecteerd weefsel achterblijven en aldaar opgebruikte populaties immuuncellen aanvullen.

Kanker gaat ook gepaard met verstoringen in de hematopoïese. Wu et al. toonden aan dat de samenstelling van circulerende HSPCs significant was veranderd in patiënten met verscheidene soorten kanker (hoofd-halskanker niet inbegrepen) vergeleken met gezonde controlepersonen. Het aantal circulerende granulocyte-monocyte progenitors (GMPs), een zeer proliferatieve subgroep van HSPCs dat slechts een beperkt aantal immuuncellen kan vormen, was vier- tot zevenmaal hoger in kankerpatiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers. Daarnaast toonden de circulerende HSPCs een neiging tot myeloïde (en dan met name granulocytair) differentiatie in kankerpatiënten. Deze myeloïde voorlopercellen werden ook aangetoond in tumorweefsel en bleken bovendien positief gecorreleerd met een geavanceerd tumorstadium. In een in vitro experiment werden deze bevindingen onderstreept: het toevoegen van granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) en IL-6, stoffen die door veel solide tumoren worden geproduceerd, aan gezonde HSPCs (verkregen uit navelstrengbloed) leidde tot een expansie van GMPs en myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Laatstgenoemde MDSCs zijn belangrijke regulatorcellen bij immuundysfunctie. Ze kunnen kankercellen meer stamcel-achtige eigenschappen geven, alsmede tumorprogressie, metastase en angiogenese faciliteren.

Hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) is de zesde meest voorkomende kankersoort wereldwijd. De behandelopties bestaan grofweg uit chirurgie, radiotherapie en gecombineerde chemo-radiotherapie. Hoewel de diagnostiek en behandeling zeker zijn verbeterd en verfijnd, stagneert de 5-jaarsoverleving al jarenlang rond de 50-60%. Deze matige prognose wordt waarschijnlijk deels veroorzaakt door het feit dat HNSCC het immuunsysteem op meerdere manieren onderdrukt. Het aantal MDSCs is verhoogd in het bloed van HNSCC-patiënten en hun aantallen zijn significant gecorreleerd aan het tumorstadium en overall

survival. Het verband tussen MDSCs en HSPCs is echter nog niet onderzocht bij patiënten met HNSCC.

Tumoren communiceren met het immuunsysteem tijdens hun ontstaan en progressie. Therapierespons en klinische uitkomst zijn dan ook afhankelijk van de antitumor immuunrespons. HSPCs zijn in dat opzicht niet goed onderzocht bij HNSCC, terwijl ze wel een groot proliferatief potentieel hebben en als primare immuunrespons tegen kanker worden ingezet. Het is daarom interessant om de aantallen en samenstelling van HSPCs te onderzoeken bij HNSCC.

Verscheidene studies opperen dat het aantal immuun-inhiberende CD34+ voorlopercellen geassocieerd is met GM-CSF uitscheiding door de tumor. Deze aantallen waren ook verhoogd in hoofdhalstkankerpatiënten, zowel intratumoraal als perifeer. Ook correleerde een hogere concentratie GM-CSF en een hoger aantal CD34+ met een gevorderder ziektestatus en lymfekliermetastasering. In vitro leidde depletie van deze CD34+ cellen tot een verhoogde uitscheiding van IL-2 door intratumorale T-cellen. Deze studies werden echter verricht voordat geavanceerde multicolor flow cytometry beschikbaar was, waardoor de CD34+ cellen niet gedetailleerd gefenotypeerd konden worden. De onderzoekers gebruikten enkel Lin- en CD34- als markers voor deze cellen: beslist niet adequaat om de ware identiteit van deze cellen te achterhalen. Sommige in vitro studies demonstreerden weliswaar dat deze Lin-CD34+ cellen onder invloed van cytokinen konden differentiëren in myeloïde en dendritische cellen in staat om antigenen te presenteren, maar een slechte zuiverheid van de celpopulatie maakt de uitkomsten onbetrouwbaar. De werkelijke samenstelling van HSPCs in patiënten met HNSCC moet daarom verder onderzocht worden.

De hematopoïese wordt strak gereguleerd door een aantal circulerende hematopoïetische groeifactoren. Deze factoren kunnen ook door solide tumoren worden uitgescheiden en kunnen in vitro leiden tot differentiatie van HSPCs tot immuun-onderdrukkende MDSCs. Onze hypothese is dat dit ook geldt voor hoofd-halstumoren: cytokine- en groeifactorproductie door hoofd-halstumoren beïnvloedt de hematopoïese. Gezien het hogere aantal circulerende MDSCs in hoofd-halstkankerpatiënten vergeleken met gezonde personen verwachten we dat de tumor een myeloïde voorkeur geeft aan de hematopoïese, waarbij met name het granulocytair deel wordt bevoordeeld. Ook verwachten we dat adequate behandeling van de tumor leidt tot een normalisering van de hematopoïese. We willen dit onderzoeken in patiënten die middels chirurgie en/of radiotherapie worden behandeld, al dan niet in combinatie met neoadjuvante immunotherapie.

Doel van het onderzoek

Onze hypothese is dat cytokinen die door de hoofd-halstumor worden uitgescheiden de hematopoïese verstoren, en dat deze verstoring normaliseert na adequate behandeling.

Het primaire doel van deze pilot study is het prospectief onderzoeken van de

aantallen, samenstelling en differentiatie van hematopoiëtische stam- en voorlopercellen (HSPCs) in patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Hiervoor willen we zowel perifeer bloed als tumorweefsel onderzoeken. De verkregen gegevens zullen worden vergeleken met een gezonde controlegroep. Daarnaast willen we onderzoeken of behandeling van deze tumor bestaande uit chirurgie, immunotherapie, radiotherapie of een combinatie van deze modaliteiten leidt tot een normalisering van de mogelijk gestoorde bloedaanmaak. We zullen onze bevindingen correleren aan klinische parameters, zoals ziekteprogressie en overlevingsdata.

Een secundaire doelstelling van dit onderzoek is het opzetten van een mechanistische in vitro studie naar de oorzaak van de veranderde HSPC samenstelling in patiënten met HNSCC vergeleken met gezonde proefpersonen. Hierbij zijn we benieuwd of onze bevindingen in het laboratorium nagebootst kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, prospectieve studie die in het NKI-AVL zal plaatsvinden. 30 patiënten die aan alle relevante criteria voldoen zullen worden geïncludeerd. Hiervan zullen tien patiënten met neoadjuvante immunotherapie worden behandeld in het kader van een andere NKI-AVL studie. Op baseline zal 26ml bloed bij hen worden afgenomen. Ook zal van hen een extra 5mm tumorbiopsie worden gevraagd; dit is echter niet verplicht voor studiedeelname. Bij immunotherapie-patiënten zal na 2 giften immunotherapie (=net na de operatie) nogmaals 26ml bloed worden afgenomen. Bij alle dertig patiënten wordt 10-12 weken na het einde van de behandeling nogmaals 26ml bloed afgenomen. Hierna zullen alle proefpersonen de voor hun gepaste follow-up ingaan; participatie in deze studie heeft daar geen invloed op. Klinische parameters en overlevingsdata van studiedeelnemers worden tot 2 jaar na behandeling verzameld. In het onfortuinlijke geval van een tumorrecidief binnen 2 jaar zullen wij nogmaals 26ml bloed en een 5mm biopsie afnemen.

Als controles hebben we gezond bloed nodig van 20 gezonde, in leeftijd gelijke proefpersonen. De onderzoekers zullen deze gezonde vrijwilligers benaderen binnen hun eigen kring van collegae, vrienden en familie.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Deelnemende patiënten moeten driemaal (immunotherapie-patiënten) of tweemaal (alle overige patiënten) 26ml bloed afstaan. Van het afstaan van 52-78ml bloed verwachten wij geen risico. Wij zullen altijd trachten dit samen te laten vallen met een bloedafname voor reguliere, diagnostische doeleinden. De patiënt hoeft dan niet opnieuw een venapunctie te ondergaan. In het onfortuinlijke geval dat dit niet lukt, is een extra venapunctie hoogstens licht

ongemakkelijk. Al het verplichte tumormateriaal wordt verkregen na de chirurgie, en zal in samenspraak met de patholoog gebeuren. Hiervan verwachten we geen risico voor de patiënt. Een niet-verplicht tumorbipt van 5mm zal worden verzocht van alle patiënten. Waar mogelijk zal dit plaatsvinden tezamen met een biopsie voor diagnostische doeleinden. Als patiënten hiervoor toestemming geeft, zal dit worden afgenomen onder lokale verdoving. Deze biptname kan licht pijnlijk en ongemakkelijk zijn. Ook kan de patiënt wat bloed verliezen. Er wordt van deze extra biptname geen aanzienlijke morbiditeit verwacht.

Voordelen

Er zijn geen directe voordelen voor onze deelnemende patiënten.

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

7 - Zijn circulerende hematopoiëtische stam- en voorlopercellen een biomarkerkandid ... 3-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor studieparticipatie moeten de 30 patiënten:

- * Een primair plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied hebben (T1-4, N0-3, M0). Elke anatomische sublocatie komt in aanmerking voor participatie. Patiënten met een recidief tumor komen alleen in aanmerking voor studieparticipatie indien zijn ten minste vijf jaar ziektevrij zijn geweest in de periode voor de inclusie in deze studie.
- * In aanmerking komen voor een curatieve behandeling door middel van chirurgie, radiotherapie, immunotherapie of een combinatie van deze modaliteiten.
- * Labwaarden moeten de aan de volgende waarden voldoen: WBC * $2.0 \times 10^9/L$, Neutrofielen * $1.5 \times 10^9/L$, Thrombocyten * $100 \times 10^9/L$, Hemoglobine * 5.5 mmol/L , Creatinine * $1.5 \times \text{ULN}$, ASAT * $3 \times \text{ULN}$, ALAT * $3 \times \text{ULN}$, Totaal Bilirubine * $1.5 \times \text{ULN}$ (behalve patiënten met het syndroom van Gilbert, voor hen is een totaal bilirubine van $< 3.0 \text{ mg/dL}$ toegestaan).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gelijktijdige behandeling met chemotherapie
- * De aanwezigheid van een andere kwaadaardigheid van die van het hoofd-halsgebied, tenzij:
 - o Deze ten minste vijf jaar geleden curatief is behandeld;
 - o Het een curatief behandeld cutaan basaalcelcarcinoom, cutaan plaveiselcelcarcinoom, carcinoma in situ van de borst of carcinoma in situ van de blaas betreft.
- * De aanwezigheid van een auto-immuunaandoening, behalve:
 - o Vitiligo;
 - o Type I diabetes mellitus;
 - o Hypothyreoïdie als gevolg van een auto-immuunaandoening waarvoor heden enkel hormoonsuppletie vereist is;
 - o Psoriasis die geen systemische behandeling behoeft;
 - o Aandoeningen waarvan de terugkeer niet wordt verwacht zonder externe factor.
- * De aanwezigheid van een ziekte waarvoor systemische behandeling middels corticosteroïden ($> 10 \text{ mg prednison-equivalent per dag}$) of andere immunosuppressiva noodzakelijk is.
- * De aanwezigheid van actieve hepatitis B, hepatitis C, TBC, syfilis, HIV of AIDS.
- * De aanwezigheid van ziekte of medicatiegebruik waarvan de onderzoekers verwachten dat deze op significante wijze de hematopoïese verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-08-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
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	NL64935.031.18