

Immunotherapie met dendritische cellen bij patiënten met een uitgezaaide baarmoederkanker

Gepubliceerd: 01-04-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van dit verkennende onderzoek is het aantonen van immunologische werkzaamheid van tumor-peptide en tumor-lysaat-geladen natuurlijke DC in mEC-patiënten die chemotherapie ondergaan. De immuunbewaking omvat: a) functionele respons en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47953

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DC voor patiënten met baarmoederkanker

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Kanker van het baarmoederslijmvlies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Phillis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: baarmoederkanker, dendritische cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is om de immuunresponsen tegen tumorpeptide bij mEC-patiënten te evalueren. We bestuderen: a) functionele responsen en tetrameer-analyse van DTH infiltrerende lymfocyten tegen tumorpeptiden en b) type I IFN genexpressie in PBMC kort na vaccinatie, en c) proliferatieve, effector cytokine- en humorale responsen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn de veiligheid, de haalbaarheid en de kwaliteit van leven van nDC-vaccinaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vaccinatie met dendritische cellen

Preventie van infectieziekten door immunisatie is een van de grootste prestaties van de moderne geneeskunde. Desalniettemin blijven er aanzienlijke uitdagingen bestaan **voor het verbeteren van de werkzaamheid van bestaande vaccins voor therapeutische doeleinden voor ziekten zoals kanker. We behoorden tot de eerste groepen wereldwijd die met tumorantigeen geladen op dendritische cellen (DC) gebaseerde vaccins in de kliniek introduceerden. Effectieve immuunresponsen en gunstige klinische resultaten zijn waargenomen. Tot dusver zijn voornamelijk conventionele in vitro gegenereerde monocyt-afgeleide DC's (moDC) in klinische onderzoeken gebruikt. In de afgelopen 20 jaar hebben we meer dan 500 patiënten behandeld en bewezen dat DC-therapie haalbaar en niet-toxisch is. We hebben waargenomen dat langdurige progressievrije overleving en totale overleving gekoppeld zijn aan de aanwezigheid van tumor specifieke T-cellen.

MoDC zijn mogelijk niet de optimale bron voor DC-vaccinatiestudies, vanwege de langdurige kweekperioden en stoffen die nodig zijn om mature moDC te

verkrijgen. Van perifeer bloed verkregen DC (plasmacytoïde dendritische cellen (pDC) en myeloïde dendritische cellen (myDC)) zijn mogelijk een beter alternatief omdat ze geen uitgebreide kweek vereisen. We hebben onlangs een klinische studie afgerond in stadium IV melanoompatiënten met behulp van plasmacytoïde pDC. De resultaten van zowel de immunologische uitkomst als de klinische uitkomst zijn veelbelovend. Deze vers geïsoleerde natuurlijke pDC verlengden de mediane totale overleving tot 22 maanden in vergelijking met 7,6 maanden bij gematchte historische melanoompatiënten die standaardchemotherapie hadden gekregen. Bij patiënten die moDC-vaccinaties ontvingen, hebben we een dergelijke duidelijke toename van de totale overleving niet waargenomen, wat suggereert dat pDC-vaccins zelfs nog krachtigere antitumorreacties kunnen induceren dan moDC-vaccins.

Daarnaast hebben we 14 stadium IV-melanoompatiënten gevaccineerd met myDC-studie, we observeerden bij 3 patiënten multifunctionele tumor-specifieke T-cellen in perifeer bloed en uit DTH gekweekte T cellen die correleerden met tumorregressie.

Concluderend, op basis van deze waarnemingen zijn we ervan overtuigd dat pDC en myDC verschillende en waarschijnlijk meer optimale mechanismen gebruiken om kanker te bestrijden. Bovendien, op basis van in vitro gegevens en preklinische studies die suggereren dat bloed-pDC en myDC synergistisch werken, veronderstellen we dat de combinatie van myDC en pDC sterkere anti-tumor immuunresponsen kan induceren in vergelijking met pDC of myDC alleen, of moDC.

Immunotherapie bij endometriumkanker

Endometriumkanker is de enige gynaecologische maligniteit met een stijgende incidentie en mortaliteit. Terwijl genezing routinematig wordt bereikt met een operatie alleen of in combinatie met adjuvante bekkenradiotherapie wanneer de ziekte beperkt blijft tot de baarmoeder, vertonen patiënten met gemetastaseerde of recidiverende ziekte beperkte respons op cytotoxische chemotherapie, targeted therapie of hormonale therapie. Enkele cijfers: op het moment van diagnose had 67% van de vrouwen een ziekte die beperkt was tot de baarmoeder en een bijbehorende vijfjaarsoverleving van 95%. Daarentegen hebben de 8% van de patiënten met metastasen op afstand op het moment van diagnose een 5-jaars overlevingspercentage van 17% en worden zij geconfronteerd met het vooruitzicht van cytotoxische chemotherapie (voornamelijk met taxanen, platina en anthracyclines). Gezien de klinische behoefte in deze patiëntenpopulatie, is onderzoek naar nieuwe therapeutische benaderingen gerechtvaardigd en is er aandacht voor immunomodulatie. Bestaand bewijs suggereert dat endometriumkanker voldoende immunogeen is om een **redelijke kandidaat voor immunotherapie te zijn.

Dendritische celvaccinatie na chemotherapie

Tumoren gebruiken verschillende mechanismen om antitumorimmuunresponsen te onderdrukken, waaronder het aantrekken van suppressieve cellen, zoals van myeloïde afgeleide suppressorcellen (MDSC's), naar de micro-omgeving van de tumor. De aanwezigheid van MDSC's in de suppressieve tumor-micro-omgeving is gecorreleerd aan verminderde werkzaamheid van verschillende immuuntherapieën,

waaronder DC-vaccinatie en ipilimumab. Gegevens die zijn verkregen in ons lab geven aan dat MDSC's kunnen worden verminderd met platina-bevattende chemotherapie. Bij hoofd-en-nek plaveiselcelcarcinoom-patiënten behandeld met zes wekelijkse kuren van cisplatine, werden zowel de frequentie als het onderdrukkende vermogen van MDSC's significant geremd twee weken na de laatste dosis. Behandeling van de DC-vaccinaties na zes cycli chemotherapie met carboplatine zou daarom een **positief effect kunnen hebben op de klinische uitkomst van DC-vaccinatie.

Antigeenbelading van dendritische cellen

Om effectief te zijn als een antigeenpresenterende cel, moeten de MHC-moleculen van een DC worden geladen met antigeen. In deze studie worden DC beladen met goed gedefinieerde veel voorkomende tumorantigenen in de vorm van lange peptiden van twee tumor-geassocieerde antigenen die vaak tot expressie komen op endometriumkanker, survivin en MUC1.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit verkennende onderzoek is het aantonen van immunologische werkzaamheid van tumor-peptide en tumor-lysaat-geladen natuurlijke DC in mEC-patiënten die chemotherapie ondergaan. De immunobewaking omvat: a) functionele respons en dextramer-analyse van DTH-infiltrerende lymfocyten tegen tumorpeptiden, b) type I IFN-genexpressie in PBMC kort na vaccinatie, en c) proliferatieve, effector cytokine- en humorale responsen op hemodone met sleutelgatzeeslak (KLH), een immunogeen eiwit dat hulp biedt aan T-cellen.

De secundaire doelstellingen zijn de veiligheid, de haalbaarheid en de kwaliteit van leven van natuurlijke DC-vaccinaties in combinatie met chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een single-center onderzoek met één arm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onze studiepopulatie bestaat uit 8 mEC-patiënten die carboplatin/paclitaxel chemotherapie ontvangen in een wekelijks schema op week 1, 2, 3 en week 5, 6 en 7. In week 8 worden myeloïde en plasmacytoïde DC (nDC) beladen met tumorlysaat en MUC1 en survivin PepTivators, intranodaal geïnjecteerd. Bij alle patiënten zal uitgebreide immunomonitoring worden uitgevoerd. Patiënten die stabiele ziekte, gedeeltelijke respons of volledige respons vertonen, gaan door met verlengde driewekelijkse chemotherapie kuren met intranodale injecties van nDC in week 17, 20 en 23.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op de ervaring met nDC vaccinaties bij melanoompatiënten, verwachten we dat het nDC goed wordt verdragen door mEC-patiënten. Veel voorkomende en verwachte bijwerkingen van nDC-vaccinatie zijn meestal mild en omvatten griepachtige symptomen en lokale reacties op de injectieplaats, beide niet groter dan Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) klasse 1. De bijwerkingen zijn volledig omkeerbaar binnen 24- 48 uur. Daarom wordt de risicoclassificatie met betrekking tot de kans op bijwerkingen en de ernst van de verwachte ongewenste bijwerkingen als verwaarloosbaar beschouwd. Wekelijkse carboplatin paclitaxel is een effectief gebruikt schema bij endometriumkanker. Bijwerkingen van wekelijkse carboplatin paclitaxel zijn beenmergtoxiciteit, met als gevolg granulocytopenie, verlaagde bloedplaatjes en anemie, misselijkheid, braken, diarree en constipatie en neuropathie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6525GA
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)

- * vrouwen 18 jaar en ouder met een histologisch bevestigd stadium IV of gemetastaseerd carcinoom van het endometrium van het endometroid, sereus of carcinosarcoma-type.
- * Hormoonreceptor negatief of
 - o resistent tegen hormonale therapie
 - o om andere redenen niet in aanmerking komen voor hormonale therapie
- * in aanmerking komt voor behandeling met carboplatine-combinatie met paclitaxelcombinatie
- * Levensverwachting ≥ 6 maanden
- * WHO / ECOG-prestatiestatus 0-1 (Karnofsky-index 100-70)
- * WBC $> 2.0 \times 10^9 / L$, neutrofielen $> 1.5 \times 10^9 / L$, lymfocyten $> 0.8 \times 10^9 / L$, bloedplaatjes $> 100 \times 10^9 / L$, hemoglobine $> 5,6 \text{ mmol} / L$ (9,0 g / dL), serumcreatinine $< 150 \text{ } \mu\text{mol} / L$, AST / ALT $< 3 \times \text{ULN}$, serumbilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$ (uitzondering: Gilbert-syndroom is toegestaan)
- * Expressie van survivin en/of muc1 op tumormateriaal
- * Verwachte adequaatheid van de follow-up
- * Postmenopauzaal of bewijs van niet-vruchtbare leeftijd of voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: negatieve urine- of serumzwangerschapstest, binnen 28 dagen na de onderzoeksbehandeling en bevestigd voorafgaand aan de behandeling op dag 1
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * In aanmerking komend voor hormonale therapie
Ongecontroleerde hypercalciëmie
- * Voorgeschiedenis van een tweede maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom
- * Bekende allergie voor schaaldieren
- * Hartfalen (NYHA klasse III / IV)
- * Ernstige actieve infecties
- * Actieve hepatitis B-, C- of HIV-infectie
- * Actieve syfilisinfectie
- * Auto-immuunziekten (uitzondering: vitiligo is toegestaan)
- * Orgaallotransplantaten
- * Een ongecontroleerde co-morbiditeit, b.v. psychiatrische of sociale omstandigheden die deelname verstoren
- * Gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroiden $>$ prednison-equivalent van 10 mg per dag
- * Elke ernstige klinische aandoening die het veilig toedienen van DC-vaccinaties kan

verstoren

* Kan geen tumorbiopsie ondergaan

* Zwangerschap of onvoldoende anticonceptie als reproductie nog steeds mogelijk is

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-04-2019
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2019
Soort:	Eerste indiening

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
EudraCT	EUCTR2018-004467-31-NL
CCMO	NL68332.000.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-03-2021
Totaal aantal deelnemers:	8