

De functie van B cellen en de effecten van dexamethason op de samenstelling van B-cellen in het bloed van patiënten met een verdenking op een hersentumor

Gepubliceerd: 30-01-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Onderzoek naar de relatie tussen dexamethasonegebruik en de aanwezigheid en functionaliteit van een atypische B-cel populatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49155

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GBMdexaB

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

glioblastoom, Hersentumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: CCA subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B cellen, Dexamethason, Glioblastoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Markers benodigd om de frequentie en eigenschappen van de atypische B-cellen te bepalen zijn:

CD45, CD49d, CD19, CD5, CCR5, CD7, IgD, CD20, IgA, CD25, CD86, CD123, CD21, CD45RA, CD14, CD27, CXCR3, CCR4, CD22, CTLA-4, CD79b, CD95Fas, CD45RO, CD44, CD38, CD73, CD24, CD3, CD9, IgM, HLA-DR, CD71, CD127, and CD16. Deze analyse wordt uitgevoerd volgens een standard protocol als beschreven door Dusoswa et al., 2019.

Daarnaast zullen wij de aanwezigheid van intracellulair IL-10 bepalen (Wiest et al., 2019).

Secundaire uitkomstmaten

We zullen informatie verzamelen betreffende factoren, die de resultaten mogelijk beïnvloeden. Het betreft hier: het tumorvolume, leeftijd, gewicht, gebruik van tabak en co-morbiditeit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het glioblastoom (GBM) is de meest frequent voorkomende en meest agressieve hersentumor met een mediane overleving van slechts 15 tot 17 maanden. De behandeling bestaat sinds 2005 uit een operatie gevolgd door gecombineerde behandeling met bestraling en temozolomide (TMZ) chemotherapie (Stupp et al., 2005). Deze behandeling leidt slechts tot een beperkte overlevingswinst van ongeveer 3 maanden voor GBM patiënten. Door zijn invasieve groeikenmerken keert

het glioblastoom vrijwel altijd terug. De effectiviteit van 2e lijns behandeling is gering (kans op een reactie < 20%), daarnaast is de duur van de response is vaak kort.

In verschillende typen kanker heeft immuuntherapie, waarbij een reactie tegen de tumor wordt opgewekt, veelbelovende resultaten laten zien. In GBM is immuuntherapie tot op heden minder succesvol ondanks de aanwezigheid van cellen in de tumor, die potentieel antitumor effect zouden kunnen hebben (Li et al., 2016). Mogelijk wordt de immuun reactie onderdrukt door de aanwezigheid van factoren of cellen die deze reactie onderdrukken (Raychaudhuri et al., 2011). Deze factoren zouden kunnen bestaan uit: immuun checkpoint factoren, T-cel eigenschappen, glucose tekort, hypoxie en de aanwezigheid van immunosuppressieve cellen, zoals regulatoire T-, dendritische en myeloïde cellen. Ook andere factoren als de lage mutatiefrequentie (*mutational load*) in GBM zou kunnen bijdragen aan het ontsnappen van tumorcellen aan een anti-tumor reactie (Charoentong et al., 2017).

Tot op heden werd in kankerpatiënten behandeld met immuun checkpoint remmers geen eenduidige relatie gevonden tussen het aantal regulatoire T-cellen en de afname van de tumor. Deze bevindingen suggereren dat de aanwezigheid van andere immunosuppressieve factoren in de tumoromgeving, het potentieel van T-cel activatie beperken (Lim et al., 2018). Het identificeren van mechanisme betrokken bij de anti-tumor reactie in GBM is noodzakelijk om strategieën te ontwikkelen, die de effectiviteit van immuuntherapie voor hersentumor patiënten zouden kunnen verbeteren. Recent vonden wij in GBM patiënten een duidelijke toename van een subset van B-cellen, die gekenmerkt werden door een hoge expressie van regulatoire moleculen als CD25 en de CD95Fas receptor. Deze subset B-cellen vormden tot wel 10% van het totaal aantal bloed mononucleaire cellen. Wij hebben aanwijzingen, dat deze B-cel populatie bijdraagt aan de verandering van de samenstelling van immuun cellen in de tumor van patiënten met een GBM. Wij denken dat deze B-cel populatie, regulatoire B-cellen zouden kunnen zijn, die met hun immuun-suppressieve functies, die immuun tolerantie van de tumor zouden kunnen bevorderen, en ervoor zorgen dat kankercellen aan de immuun surveillance ontsnappen (Sarvaria et al., 2017). Hoe deze B-cellen, de relatieve immuun suppressie induceren is nog niet duidelijk, maar verhoogde expressie van bepaalde liganden, fosforylatie van STAT3 en de inductie van de anti-inflammatoire cytokines IL-10 en TGF- β zouden hieraan kunnen bijdragen. Wij denken dat cytokinen geproduceerd door deze B-cellen een belangrijke rol spelen bij het uitoefenen van immunosuppressieve effecten op andere immuun cellen. Deze effectorcellen bestaan uit: T-, NK- en myeloïde suppressor cellen en/of tumor geassocieerde macrofagen. Anderzijds kunnen regulatoire B-cellen ook tumorgroei kunnen stimuleren door juist inflammatoire cellen naar de tumor aan te trekken en de expressie van pro-angiogene en prometastatische collagenasen te verhogen. Regulatoire B-cellen werden al eerder teruggevonden in diverse solide tumoren zoals ovariumcarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, pancreas kanker, oesophaguscarcinoom, hoofd-halstumoren en hepatocellulaire carcinomen. Diverse groepen hebben in GBM-weefsel infiltrerende B-cellen teruggevonden, ook onze eigen data bevestigen dit. Er zijn aanwijzingen dat het aantrekken van B-cellen met immunosuppressieve

eigenschappen naar de tumor een belangrijk mechanisme vormt bij de regulatie van de anti-tumor respons. Het verwijderen van deze immunosuppressieve, regulatoire B cellen of het stimuleren van de anti-tumor activiteit van deze cellen zou zo een logische stap kunnen zijn om de lokale anti-tumor reactie te versterken. Het beter begrijpen van de oorzaken van de toename van regulatoire B cellen zou kunnen leiden tot meer effectieve immuuntherapie voor patiënten met een glioblastoom.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de relatie tussen dexamethasongebruik en de aanwezigheid en functionaliteit van een atypische B-cel populatie.

Onderzoeksopzet

Om een potentieel causale relatie tussen dexamethason gebruik en de toename van de atypische/regulatoire B-cel populatie in het bloed van GBM patiënten aan te tonen zou men idealiter een dubbel geblindeerde gerandomiseerde interventiestudie opzetten, waarbij sommige patiënten wel en anderen geen dexamethason krijgen. In onze setting is dit niet mogelijk aangezien dexamethason de eerste lijns behandeling is van neurologische uitval bij tumor geassocieerd oedeem. Niet alle GBM patiënten krijgen langdurig dexamethason, waardoor wij in deze observationele case-controle studie alsnog onze onderzoeksvraag kunnen beantwoorden.

Opzet studie:

Case groep: 10 patiënten met een hoge radiologische verdenking op een GBM met een indicatie voor behandeling met dexamethason vanwege neurologische uitval. Bloed wordt afgenomen in de wachttijd voor de geplande operatie en voor de start van de dexamethason. Twee weken (± 3 dagen) na het starten van de dexamethason wordt opnieuw bloed afgenomen.

Controle groep: 10 patiënten met een hoge radiologische verdenking op een GBM met zonder indicatie voor behandeling met dexamethason. De controlegroep zal gevraagd worden om na te tekenen van de informed consent en twee weken (± 3 dagen) later bloed af te staan (beiden voor de geplande operatie).

De wachttijd van 2 weken bestaat uit de wachttijd tot de operatie en bevestiging van de diagnose. Deze wachttijd is onafhankelijk van de onderzoeken die binnen deze studie worden verricht. Bij een indicatie of mogelijkheid voor een eerdere operatie zal patiënt vervangen worden door een nieuwe patiënt binnen deze studie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ondervinden geen voordelen bij inclusie binnen deze studie. Er zijn geen grote risico's verbonden aan deelname binnen deze studie. De belasting binnen deze studie bestaat uit de afname van 2 maal 28 milliliter bloed (in

total 56 milliliter). Dit gebeurt tijdens een een gepland bezoek. Patient hoeft niet extra te komen voor de bloedafname. Een bloedafname kan aanleiding geven tot een blauwe plek.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelenlaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelenlaan 1117
Amsterdam 1081HV
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. MRI scan en anamneses best passend bij een hooggradig glioom/glioblastoom
2. Indicatie voor operatie, zoals bepaald bij een Multidisciplinair

Hersentumoroverleg

3. Leeftijd 18 jaar of ouder bij eerste diagnose

4. Bereid en in staat om een schriftelijke toestemming te verlenen aan de studie (wilsbekwaam)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ontbreken van een chirurgische indicatie om de radiologische verdenking op een hooggradige hersentumor te bevestigen

2. Wilsonbekwaam

3. Allergie of intolerantie voor dexamethasone

4. Diagnose Glioblastoom kan niet worden bevestigd door histologisch onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing: Niet-gerandomiseerd

Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-03-2020

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2020

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
CCMO	NL71359.029.19