

# Validatie van prognostische immunologische biomarkers voor imiquimod behandeling bij patienten met hooggradige cervicale intraepitheliale neoplasie (PRedICT-TOPIC)

Gepubliceerd: 23-05-2022 Laatste bijgewerkt: 07-03-2025

Deze studie heeft tot doel het potentieel van immuungerelateerde biomarkers te valideren om de klinische respons van patiënten met cHSIL op imiquimod en de kans op spontane regressie in cHSIL (CIN2) te kunnen voorspellen.

|                             |                                                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                              |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                              |
| <b>Type aandoening</b>      | Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen             |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51652

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PRedICT-TOPIC

### Aandoening

- Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

### Synoniemen aandoening

CIN / voorstadium van baarmoederhalskanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Catharina-ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** ZonMW

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cervix, CIN, HSIL, Imiquimod

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Bevestigen van de relatie tussen de klinische respons op imiquimod en de verhoogde stromale infiltratie van CD4+ T-cellen, CD11c+-cellen en/of M1-achtige macrofagen, evenals de verminderde infiltratie met FoxP3+ Tregs in primaire cHSIL.
- Valideren van de associatie van een 'hot signatuur', gedefinieerd als de som van het aantal CD4+/CD11c+/M1+-cellen per vierkante millimeter minus het aantal FoxP3+-cellen per vierkante millimeter, met de respons op imiquimod-behandeling in primaire cHSIL
- Bepalen van de gevoeligheid en specificiteit van de 'hot signatuur' bij patiënten met primaire cHSIL-laesies om de voorspellende waarde voor de werkzaamheid van de therapie na behandeling met imiquimod te schatten.

### Secundaire uitkomstmaten

- Onderzoek naar de 'hot signatuur' als voorspellende biomarker voor de werkzaamheid van therapie voor behandeling met imiquimod bij patiënten met residuele of recidiverende cHSIL (rrcHSIL);
- Onderzoek naar de 'hot signatuur' als voorspellende biomarker voor de werkzaamheid van therapie voor spontane regressie bij CIN 2 patiënten die een

afwachtend beleid kiezen;

- Bepalen van de werkzaamheid van de behandeling en HPV-klaring, therapietrouw en gerapporteerde bijwerkingen

- Bepalen van lange termijn effecten op laesie regressie na behandeling met imiquimod, zowel in primaire cHSIL als in rrcHSIL;

- Onderzoeken en evalueren andere potentieel meer specifieke voorspellende (immuun) biomarkers in cHSIL die gemakkelijk toegankelijk zijn en gemakkelijk kunnen worden geïmplementeerd voor klinische prognose, inclusief specifieke genexpressieprofielen door Nanostring en genmethylatie-assays;

- Ontwikkeling van een vereenvoudigd pathologisch scoresysteem door exploratieve ontwikkeling van een vereenvoudigd dubbel immunohistochemisch protocol om de 'hot signature' immuuncellen te identificeren en exploratie van de predictieve waarde van deze 'immunoscore' in cHSIL.

- Bepalen van het vaginale microbioom bij cHSIL-patiënten die met imiquimod worden behandeld of niet behandeld worden om de mogelijke interactie van het vaginale microbioom en de samenstelling van immuuninfiltraten in relatie tot imiquimod behandeling en/of in relatie tot spontane regressie te onderzoeken.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een aanhoudende hoogrisico infectie met het humaan papillomavirus (hrHPV) kan voorstadia van kanker aan de baarmoederhals, vulva of vagina veroorzaken. Cervicale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies (cHSIL) hebben een kwaadaardig potentieel en vereisen adequate therapie. Spontane regressie treedt op in ongeveer 25% van de cHSIL patienten. De standaardbehandeling van histologisch bevestigde cHSIL is chirurgische excisie door middel van grote

lisexcisie van de transformatiezone (LLETZ), met mogelijke complicaties, zoals bloeding, infectie en een verhoogd risico op vroeggeboorte bij volgende zwangerschappen. Imiquimod-crème is onderzocht als een niet-invasief behandel alternatief en resulteerde in een volledig responspercentage van 50-60% in ons recente onderzoek. Tegenwoordig wordt imiquimod beschouwd als een standaard niet-chirurgische therapie voor patiënten met cHSIL in Nederland, vooral bij patiënten met een toekomstige zwangerschapswens. Bijwerkingen van therapie met imiquimod komen echter vaak voor en kunnen uitgebreid zijn, inclusief systemische bijwerkingen en lokale bijwerkingen van zwelling en pijnklachten. Therapietrouw in de imiquimod behandeling is lastig waarbij tot 20% van de patiënten stopt met de behandeling vanwege de bijwerkingen en de behandelingsduur van 16 weken. Voorspellende biomarkers zijn nodig om overbehandeling te voorkomen en om de effectiviteit van de therapie en therapietrouw te vergroten. Ons eerdere werk laat zien dat klinische respons op imiquimod in cHSIL geassocieerd is met een gecoördineerde reeds bestaande type 1 T-cel- en inflammatoire myeloïde celfiltratie en leverde de eerste set parameters op die mogelijk samen kunnen functioneren als een voorspellende biomarker.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie heeft tot doel het potentieel van immuungerelateerde biomarkers te valideren om de klinische respons van patiënten met cHSIL op imiquimod en de kans op spontane regressie in cHSIL (CIN2) te kunnen voorspellen.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter, real-life prospectief cohort validatieonderzoek.

## **Inschatting van belasting en risico**

De last die gepaard gaat met deelname aan deze studie is minimaal, aangezien patiënten worden opgenomen in overeenstemming met de real-life selectie. Als patiënten na overleg met de gynaecoloog de voorkeur geven aan behandeling met imiquimod voor de therapie van hun cHSIL-laesie, worden ze behandeld volgens een standaardprotocol, volgens de landelijke richtlijn voor cHSIL (CIN, AIS en VAIN.pdf). De last voor patiënten om deel te nemen aan het onderzoek berust op één vervroegde colposcopie met biopsieën na 20 weken, ipv na 6 maanden na start therapie cf de richtlijn, en het nemen van vaginale kweken voor microbioomanalyse. Het voordeel voor de patiënten berust op extra ondersteuning via telefonisch overleg en dat een LLETZ-procedure voor patiënten die mogelijk niet reageren op een behandeling imiquimod direct na 20 weken plaats kan vinden. Voor patiënten in de observationele arm met CIN 2 zonder behandeling zijn er geen extra onderzoeken en volgt de behandeling de landelijke richtlijn voor cHSIL waarbij data en weefsel gebruikt zullen worden voor het onderzoek en 2 vaginale kweken afgenomen worden. Voor het onderzoekscohort is het voordeel

beperkt, maar als we in staat zijn om een \*\*klinisch voorspellende biomarker voorspontane regressie of imiquimod in cHSIL te identificeren, kan dit de effectiviteit van de therapie voor toekomstige cHSIL-patiënten verhogen doordat patiëntenselectie onnodige imiquimod-therapie voorkomt.

## Contactpersonen

### Publiek

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2  
Eindhoven 5623 EJ  
NL

### Wetenschappelijk

Catharina-ziekenhuis

Michelangelolaan 2  
Eindhoven 5623 EJ  
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)

- primaire cHSIL (CIN 2 of CIN 3), histologisch bevestigd door een biopsie  
Indien CIN 2 <30 jaar, moet afwachtend beleid gedurende 6 maanden met de patient besproken worden volgens de nederlandse richtlijn, indien de patient imiquimod therapie verkiest boven afwachtend beleid kan de patient deelnemen aan de studie, indien de patient een afwachtend beleid kiest kan deze in de observationele CIN 2 arm geincludeerd worden .
- recidief / residu cHSIL (CIN 2 of CIN 3), histologisch bevestigd door een biopsie
- 18 jaar of ouder

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gelijktijdige diagnose van VAIN (vaginale intraepitheliale neoplasie / vaginal HSIL)
- Pap 4 cytologie als indicatie voor baseline kolposcopie
- Adenocarcinoma in situ (AIS) diagnose
- Eerdere imiquimod behandeling voor cHSIL
- baarmoederhalskanker in de voorgeschiedenis
- huidige behandeling voor kanker
- immunodeficient (incl HIV/Aids en gebruik immunosuppressive medicatie)
- zwangerschap of borstvoeding
- ondertoezicht stelling
- onvoldoende kennis Nederlandse taal

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-06-2022  
Aantal proefpersonen: 410  
Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-05-2022  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-07-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-08-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-12-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-02-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

## 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     | NL79879.100.22 |