

# Het effect van protonen en fotonen bestraling op het immuunsysteem bij de behandeling van hoofd-hals kanker: een pilot studie.

Gepubliceerd: 07-01-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire doel van deze pilot studie is het bepalen van het verschil in immunologische functie tussen protonen en fotonen in patiënten met een hoofd-hals tumor die behandeld zullen worden middels (chemo)radiatie met protonen of fotonen.

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen           |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51957

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PRO-IMMUNO

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### Synoniemen aandoening

hoofd-halskanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** hoofd-halskanker, immunologische functie, protonentherapie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze studie betreft de antigeen-specifieke immuniteit. Antigeen-specifieke immuniteit zal bepaald worden in perifeer bloed tijdens en na (chemo)radiatie middels monitoring van de T-cel respons tegen virale peptiden, zoals SARS-CoV-2, CEF (CMV, EBV en Influenza) en E6,E7 peptiden van HPV16.

### Secundaire uitkomstmaten

- 1) Compositie en functie van circulerende immuuncellen tijdens en na (chemo)radiatie, waaronder bijv. T- en B-lymfocyten en verschillende soorten myeloïde suppressor cellen.
- 2) Infiltratie van immuuncellen in het primaire tumorweefsel tijdens (chemo)radiatie, waaronder bijv. PD-1 positieve T cellen (optioneel onderdeel van de studie).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hoofd-halskanker (HNSCC) is de 6e meest voorkomende vorm van kanker wereldwijd. Factoren die geassocieerd met deze vorm van kanker zijn tabak en alcoholgebruik. De prognose van lokaal gevorderde HNSCC is over het algemeen slecht; de 5-jaar overleving betreft slechts 40%. Naast alcohol en tabak kan het humaan papillomavirus (HPV) ook HNSCC veroorzaken. Deze HPV positieve tumoren gedragen is klinisch anders dan de HPV negatieve tumoren, en hebben een betere prognose.

De standaard behandeling van patiënten met lokaal gevorderde HNSCC van de orofarynx, hypofarynx, larynx en inoperabel plaveiselcelcarcinoom van de mondholte is bestraling met of zonder chemotherapie. Voor patiënten met progressieve ziekte met een gerecidiveerd/gemetastaseerde orofarynxcarcinoom verbetert immunotherapie met een programmed death 1 (PD-1) antilichaam de overleving en is het inmiddels de standaard therapie geworden in de palliatieve setting. De fase 3 JAVELIN Head & Neck 100 studie vergeleek chemoradiatie (fotonen) met een placebo met chemoradiatie met avelumab (PD-L1 remmer) gevolgd door avelumab onderhoudsbehandeling in zowel HPV positieve als HPV negatieve lokaal vergevorderde hoofd-halskanker. De interim analyse liet geen verbetering van progressie vrije overleving en algehele overleving zien in de groep die behandeld werd met chemoradiatie en immunotherapie. Een mogelijke verklaring voor dit teleurstellende resultaat, kan de destructie van geactiveerde T cellen zijn tijdens bestraling met fotonen of veranderingen in de tumor immuun omgeving veroorzaakt door bestraling met fotonen. Recente vooruitgang in radiotherapie voor de behandeling van hoofd-halskanker betreft het gebruik van protonen therapie in plaats van fotonen bestraling. Protonen therapie heeft als doel om zo veel mogelijk gezond weefsel te sparen rondom het te bestralen tumor gebied, terwijl de tumorcontrole hetzelfde blijft als met fotonen bestraling.

Momenteel is er preklinisch en klinisch bewijs dat suggereert dat protonen effectiever zijn dan fotonen in het behouden van de immunologische functie. De algemene gedachte achter deze bevindingen is dat gefractioneerde fotonen bestraling de immunologische functie verstoort als gevolg van blootstelling van lymfocyten in de 'off-target' zone aan bestraling, resulterend in lymfopenie. Een gerandomiseerde fase 2 studie naar slokdarmkanker liet inderdaad een minder sterke behandeling gerelateerde lymfopenie zien na chemoradiatie met protonen t.o.v. fotonen. Daarnaast wordt de immunogeniciteit van bestraling vergroot door hoge lineaire energieoverdracht (LET), wat het geval is bij protonentherapie. Bij fotonen therapie is daarentegen sprake van een lage LET, wat gepaard zou kunnen gaan met een lagere immunogeniciteit.

Indien protonen therapie minder schadelijk is voor de immunologische functie, zou protonen therapie mogelijk minder of geen ongunstig effect hebben op de werking van immunotherapie en zou toevoeging van immunotherapie aan protonentherapie (met of zonder chemotherapie) een gunstig effect kunnen hebben. In dat geval zou protonen therapie in combinatie met immunotherapie een plaats kunnen krijgen in de standaard behandeling van hoofd-halstumoren en zelfs fotonen therapie kunnen vervangen. Echter dient eerst de vraag beantwoord te worden of protonen therapie daadwerkelijk de immunologische functie in patiënten met hoofd-halskanker behoudt.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze pilot studie is het bepalen van het verschil in immunologische functie tussen protonen en fotonen in patiënten met een hoofd-hals tumor die behandeld zullen worden middels (chemo)radiatie met

protonen of fotonen.

## **Onderzoeksopzet**

De studie betreft een observationele prospectieve pilot studie bij 40 patiënten met stadium III-IV hoofd-halskanker die behandeld zullen worden conform standaard zorg middels chemoradiatie met protonen (n=10) of fotonen (n=10), of middels radiatie alleen met protonen (n=10) of fotonen (n=10). De patiënten worden op basis van standaard zorg (National Indication Protocol for Proton therapy) ingedeeld in de protonen of fotonengroep. Er is een lichte voorkeur voor protonen therapie indien de lange termijn risico's (zoals xerostomie en/of dysfagie) gereduceerd kunnen worden met protonen therapie. De risico's op toxiciteit kunnen bepaald worden middels een radiatie behandeling vergelijkingsplan (protonen versus fotonen) voorafgaand aan de start van de (chemo)radiatie. De kans om in aanmerking te komen voor protonentherapie hangt af van de locatie van de primaire tumor ten opzichte van belangrijke organen in het bestralingsgebied en niet van de uitgebreidheid van de tumor (T-N stadium).

Immunologische functie zal bepaald worden middels bloed samples. De bloed samples zullen afgenomen worden voorafgaand aan (chemo)radiatie (baseline), tijdens (chemo)radiatie (eind van week 3 en/of voorafgaand aan cyclus 4 van de chemotherapie) en na (chemo)radiatie (week 9, week 12, week 20, week 34 en week 60, respectievelijk 1 week, 5 weken, 3 maanden, 6 maanden en 12 maanden na (chemo)radiatie). Om de immunologische functie vast te stellen, zullen PBMC's verzameld tijdens en na (chemo)radiatie vergeleken worden met PBMC's verzameld voorafgaand aan (chemo)radiatie met behulp van IFN- $\gamma$ -ELISPOT.

Daarnaast zullen 1-2 bipten afgenomen worden (baseline en week 3) om de veranderingen in immuun infiltratie in tumor weefsel tijdens protonen versus fotonen bestraling vast te kunnen stellen. Het biopsie gedeelte van de studie is optioneel. Het weefsel dat verzameld is tijdens het diagnostische bipt, zal gebruikt worden als baseline bipt. Een extra bipt zal daarom alleen tijdens baseline afgenomen hoeven te worden indien er onvoldoende of geen weefsel beschikbaar is van het diagnostische bipt weefsel. Een bipt in week 3 zal alleen afgenomen worden indien patiënten hiervoor informed consent hebben getekend.

## **Inschatting van belasting en risico**

De patiënten zullen volgens standaard zorg behandeld worden met (chemo)radiatie met protonen of fotonen. De studie procedures vereisen zeven bezoeken aan het ziekenhuis gespreid over een periode van één jaar, die zo veel mogelijk gecombineerd zullen worden met standaard bezoeken aan het ziekenhuis in het kader van de reguliere zorg en reguliere nazorg. Tijdens deze bezoeken zal er een venapunctie plaatsvinden (van 100mL) om PBMC's te verzamelen. Deze venapuncties zullen zo veel mogelijk gecombineerd worden met standaard

venapuncties in het kader van de reguliere zorg.

Indien de patiënt extra toestemming heeft gegeven voor het afnemen van biopt, zullen er maximaal 2 biopten worden afgenomen.

De verwachte belasting en risico's van deze studie zijn minimaal. Minimale complicaties zijn geassocieerd met het afnemen van het biopt, zoals een minimaal risico op een (radiatie-)ulcus, bloeding en/of infectie.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
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) Patiënten die nieuw gediagnosticeerd zijn met graad III-IV hoofd-hals kanker van de mondholte, orofarynx, hypofarynx of larynx.
- 2) Behandeling met (chemo)radiatie (70 Gy met of zonder wekelijks cisplatine) met protonen of protonen
- 3) Leeftijd van  $\geq 18$  jaar
- 4) Indicatie voor electieve of therapeutische bestraling van de nek bilateraal
- 5) Ondertekend informed consent formulier in overeenstemming met de lokale richtlijnen

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

- 1) Unilaterale radiotherapie van de nek.
- 2) (Diagnostische) resectie van de primaire tumor.
- 3) Chemoradiatie met carboplatine en 5-FU of radiatie met cetuximab.
- 4) Voorgeschiedenis van een auto-immuunziekte of andere systemische ziekte dat de immunocompetentie van de patiënt verlaagt, of gebruik van hoge dosis immunosuppressieve medicatie (tot 4 weken voor de start van de studie).
- 5) Andere maligniteit in de voorgeschiedenis dat verergerd of actieve behandeling vereist heeft in de afgelopen 3 jaar, uitgezonderd patiënten met een basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ (zoals mammacarcinoom, cervixcarcinoom in situ) waarvoor patiënten een curatieve behandeling hebben ondergaan.
- 6) Deelname aan een andere wetenschappelijke studie met een te onderzoeken medicijn of apparaat tot 4 weken voor start van de studie, uitgezonderd patiënten die al in de follow-up fase zitten van deze andere studie waarbij het min. 4 weken geleden is dat patiënten voor het laatst het te onderzoeken medicijn hebben ontvangen.
- 7) Recentelijk gevaccineerd met een levend vaccin (tot 30 dagen voor start van de studie). Denk hierbij aan mazelen, bof, varicella/zoster, gele koorts, rabiës, BCG en tyfus. Covid vaccinaties zijn toegestaan.
- 8) Actieve infectie waarvoor behandeld wordt met corticosteroïden.
- 9) Elke andere conditie, therapie of laboratoriumafwijking waarbij de onderzoeker meent dat het interfereert met het uitvoeren van deze studie.
- 10) Huidige zwangerschap.

## **Onderzoekopzet**

## Opzet

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

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

## Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 23-09-2021

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

## 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     | NL75013.042.20 |