

Testiculaire biopsieën bij jonge jongens met de diagnose kanker om de toekomstige vruchtbaarheid te behouden - naar een veilige en haalbare autologe celtherapie in de toekomst.

Gepubliceerd: 07-07-2021 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

1. Het invriezen en bewaren van testisweefsel van jonge jongens met kanker voor mogelijke autotransplantatie van SSCs in de toekomst indien er sprake is van ontstane infertiliteit. Hierbij zal het eindpunt zijn aantonen van kiemcellen in het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52444

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRINCE project

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

behoud van vruchtbaarheid

Aandoening

jongens met kanker en hoge kans op onvruchtbaarheid

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, stichting Bergh in 't Zadel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fertiliteit, Jongens, Preservatie, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Succesvolle cryopreservatie van testisweefsel voor later gebruik bij autotransplantatie en opvolging van vorig cohort (Amsterdam UMC, locatie AMC) om mogelijke late complicaties te registreren.

-Succesvolle bemonstering en opslag van testiculair weefsel (cryo-overleving van SSC's, vermogen om SSC's in vitro te vermeerderen) in combinatie met langdurige follow-up van mogelijke bijwerkingen van de testiculaire biopsie bij de jongen (lokale defecten, endocriene en exocriene functie van de resterende testis).

Secundaire uitkomstmaten

Langdurige follow-up van mogelijke bijwerkingen van de testiculaire biopsie bij de jongen (lokale defecten, endocriene en exocriene functie van de resterende testis), post-puberale vruchtbaarheid (zoals bepaald door sperma-analyse). en hormonale ontwikkeling (LH FSH testosteron en inhibine B)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland krijgen jaarlijks meer dan 600 kinderen de diagnose kanker (www.kwf.nl). Dankzij effectieve kankerbehandelingen voor deze kinderen zal meer dan 80% van hen nu overleven. Momenteel wordt verwacht dat één op de 250 volwassenen een langdurige overlevende is van kanker bij kinderen (Brougham & Wallace, 2005). Gezien de goede overlevingspercentages in de kinderoncologie, worden de nadelige effecten van kankerbehandeling op de lange termijn steeds belangrijker.

Een van de grootste zorgen bij de huidige behandelregimes zijn de nadelige effecten op de vruchtbaarheid. Onze follow-upgegevens geven aan dat onvruchtbaarheid vaak voorkomt bij overlevenden bij kinderen in het algemeen (~25%) en bijna zeker bij jonge jongens die worden behandeld met hoge doses chemotherapie, hoge doses alkylerende middelen of radiotherapie naar de testisregio (Green 2014 lancet oncology p1215, Kenny 2018 JCO p2160). Veel van deze jongens / mannen en hun toekomstige partners willen net als andere paren in de vruchtbare leeftijd een gezin stichten (van den Berg et al, 2007).

In tegenstelling tot adolescenten en volwassen mannen, voor wie cryoconservering van sperma voorafgaand aan de start van chemotherapie beschikbaar is en veel wordt gebruikt, zijn er momenteel geen middelen om het reproductieve potentieel te behouden bij jonge jongens bij wie de diagnose kanker is gesteld. Een hoog percentage mannelijke overlevenden van kanker bij kinderen is daarom gedoemd kinderloos te blijven, tenzij er nieuwe technologie wordt ontwikkeld waarmee ze hun kinderwens kunnen vervullen. Dergelijke technologie verschijnt nu aan de horizon: cryopreservatie van testiculaire weefsel en autotransplantatie van spermatogoniale stamcellen (SSC's).

In 1994 werd een succesvolle transplantatie van SSC's van de ene muis naar de andere gerapporteerd (Brinster & Zimmermann, 1994). Deze historische publicatie vestigde onmiddellijk de aandacht op het feit dat deze methode mogelijk zou kunnen worden gebruikt om de vruchtbaarheid van mannelijke overlevenden van kanker te behouden. Sindsdien hebben veel groepen, waaronder centra in Nederland (Amsterdam UMC, locatie AMC en UMC Utrecht) met succes SSC-transplantatie uitgevoerd in verschillende diermodellsystemen waaronder muis, rat en rund (Creemers et al., 2002; van Pelt et al., 2002; Izadyar et al., 2003, Zhang et al., 2006, Mulder et al., 2018, Kadam et al., 2019).

Preklinisch werk van de groep van van Pelt (Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam) heeft de afgelopen jaren aangetoond dat cryopreservatie en vermeerdering van menselijke SSC's uit testiculaire biopsieën van volwassen menselijke mannen mogelijk is (Sadri-Ardekani et al., 2009). Na deze studie heeft dezelfde groep ook tot op zekere hoogte principieel bewijs getoond van de voortplanting van menselijke pre-puberale SSC's in vitro (Sadri-Ardekani et al., 2011). Veel andere onderzoeksgroepen zijn ook gericht op het creëren van efficiënte SSC-voortplantingstechnieken met als doel de komende jaren dichterbij de mogelijkheid van klinische toepassing te komen (Hou et al., 2015, Guo et al., 2015, Dong et al., 2019). Een van de belangrijkste beperkingen van deze onderzoeken is het gebrek aan consensus over informatieve humane SSC-markers. Daarom zijn meer recente studies gericht op het genereren van robuuste kandidaatmarkers voor het identificeren en karakteriseren van menselijke SSC's tegen andere celtypen binnen de testes (Guo et al., 2018, Sohni et al., 2019).

Dit zal significant gunstig zijn bij het isoleren en vermeerderen van menselijke pre-puberale SSC's met een verhoogde werkzaamheid in vergelijking met de huidige beschikbare methode (Sadri-Ardekani et al., 2011). Daarom is het in de groep kinderen die worden behandeld met chemotherapie en / of radiotherapie met een hoog risico op onvruchtbaarheid en de spermatogenese permanent beïnvloeden, belangrijk om nu te beginnen met cryoconservering van testikelweefsel om SSC's later in het leven te kunnen transplanteren, wat mogelijk meer dan 15 jaar na de kankerbehandeling.

Ons verzoek sluit aan bij internationale activiteiten. Ethische goedkeuring voor het verzamelen van testiculair materiaal was al goedgekeurd in Amsterdam UMC, locatie AMC (Project NL 27690.000.09 dat actief was van september 2009 tot september 2018) Nederland is al goedgekeurd voor kinderen. Ook in andere landen zoals België (Vrije Universiteit Brussel, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (www.brusselsivf.be / prof.dr. Herman Torunaye) en de Katholieke Universiteit Leuven (Wyns et al, 2008; Wyns et al, 2007 / prof. dr. Christine Wyns) en Zweden (Karolinska Institute / Keros et al., 2007 / prof.dr. Outi Hovatta) de procedure is ingesteld voor de groep jonge jongens van wie we een hoog risico op onvruchtbaarheid verwachten. We vinden het belangrijk om nu ook jonge jongens met de diagnose kanker aan te bieden in ons gecentraliseerd kinderoncologisch centrum, het Princess Maxima Centrum in Utrecht, Nederland, de mogelijkheid om testisweefsel op te slaan voor mogelijke toekomstige SSC-autotransplantatie.

Doel van het onderzoek

1. Het invriezen en bewaren van testisweefsel van jonge jongens met kanker voor mogelijke autotransplantatie van SSC's in de toekomst indien er sprake is van ontstane infertiliteit. Hierbij zal het eindpunt zijn aantonen van kiemcellen in het testisbiopt.
2. Inzicht verwerven in het moleculaire profiel van geïsoleerde testiculaire celfracties, inclusief SSC's en ondersteunende cellen, voor en na vermeerdering in vitro om het meest optimale en veilige protocol te ontwikkelen voor SSC-isolatie en in vitro vermeerdering.
3. Opvolgen van het unieke cohort van prepuberale jongens welke een testis biopt (NL 27690,000.09) hebben ondergaan. Hierbij zal aandacht zijn voor mogelijke schade door het testis biopt. Hierbij zal gelet worden op de testiculaire grootte (echografie), daarnaast zal bloed onderzoek naar hormonen worden verricht en een semen analyse als de leeftijd dit toelaat. . Dit alles wordt gedaan tijdens hun jaarlijks bezoek aan de polikliniek. De patiënt hoeft er niet extra voor naar het ziekenhuis te komen Ook het nieuwe cohort jongens zal jaarlijks x 5 jaar gevolgd worden op tijdstippen dat zij toch in het ziekenhuis moeten komen.

Onderzoeksopzet

1. Prospectieve cohort studie in jonge jongens met nieuwe oncologische diagnose en hoog risico op infertiliteit op basis van de gegeven therapie en waarbij cryopreservatie door middel van masturbatie onmogelijk is

2. Long term follow up van het volledige cohort prepuberale jongens welke een testis biopt hebben ondergaan. (NL 27690,000.09 + nieuwe cohort)

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de jonge jongen zal betekenen een ingreep onder algehele anaesthesie die toch al zou plaats voor bv het inbrengen van een lange lijn.

De procedure zal 10-15 minuten duren het testis biopt door de uroloog wordt verricht. Om de kans op mogelijke schade te beperken wordt er alleen een testisbiopt genomen indien er geen sprake is van cryptorchidisme of torsio testis in het verleden. Het biopt zal

circa 0.6-0.8 ml in omvang zijn en nooit meer dan 30% van het volume van een testis omvatten.

Postoperatief zal de jongen een klein gehecht wondje hebben op de gebiopteerde testis. Postoperatieve complicaties zijn minimaal. Mogelijk hematoom, mogelijk kleine kans infectie, en pijn aan de wond

Risico op uitstel behandeling oncologisch is nihil.

Follow-up zal worden verricht ten tijde van de standaard follow-up in het kader van de kankerbehandeling. Er worden derhalve ook geen extra ziekenhuis bezoeken voorzien in het kader van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

-Jonge patiënten met maligniteiten behandeld met alkylerende middelen (CED > 4000 mg / m²), hersentumoren behandeld met cranio- (spinale) bestraling en alkylerende middelen, bestraling van het hele lichaam ter voorbereiding stamceltransplantatie, bekkenbestraling, testiculaire bestraling en conditionering voor stamceltransplantatie. De jongens en ouders krijgen een individuele schatting van de kans op onvruchtbaarheid in relatie tot hun geplande behandeling.

-Alleen als ouders / wettelijke voogden toestemming hebben ondertekend, en bij jongens >12 jaar toestemming van de patient zelf is verkregen samen met toestemming van de ouders

-Voor vervolg onderzoek alle jongens uit het vorige cohort van het Amsterdam UMC, locatie AMC die voorafgaand aan de start van de chemotherapie in de periode 2011-2018 een testiculaire biopsie hebben ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Maligniteiten in de testis, geschiedenis van bilateraal cryptorchidisme of testiculaire torsie, vermogen om vitale spermatozoa te ejaculeren tijdens masturbatie of elektro-gestimuleerde ejaculatie. Voorgeschiedenis of verhoogd risico op reeds bestaande (aangeboren) gonadale insufficiëntie of bekende chromosomale afwijkingen die de mannelijke vruchtbaarheid beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-10-2021

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
Ander register	NL 9244
CCMO	NL73818.000.21