

Detectie van recirculerende tumor-geassocieerde macrofagen en circulerende melanoomcellen als tool voor monitoring in melanoom patiënten: een pilot studie.

Gepubliceerd: 16-07-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair doel:- Onderzoeken of recirculerende tumor-geassocieerde weefselmacrofagen en circulerende melanoom cellen gedetecteerd kunnen worden in perifeer bloed van melanoom patiënten met behulp van high-end flowcytometrie. Secondaire doelen:-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54197

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MelanoScan

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Immunologie

Overige ondersteuning: European Research Council (ERC)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Melanoom, Monitoring, Tumor geassocieerde macrofaag

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal weefselmacrofagen met melanoom en/of melanocyt specifieke eiwitten in hun fagolysosomen en circulerende melanoomcellen in perifeer bloed, uitgedrukt als percentage van de totale hoeveelheid weefselmacrofagen en absolute hoeveelheid (cellen/microliter).

Secundaire uitkomstmaten

- Identificatie van eiwitten in melanocyten en melanoom cellen, en de mogelijke bijbehorende postdigestie peptiden.
- Bewijs van recirculatie van weefselmacrofagen met postdigestie peptiden van weefsel (huid) naar perifeer bloed via het lymfesysteem.
- Onderzoeken of er circulerende melanoom cellen en postdigestie peptiden bevattende recirculerende weefselmacrofagen gevonden kunnen worden in lymfekliern met behulp van flowcytometrie en evalueren of dit de patholoog kan ondersteunen bij de stadiëring.
- Evaluatie van *normale* achtergrondwaarden van melanoom/melanocyt peptide bevattende recirculerende weefselmacrofagen in gezonde proefpersonen en patiënten met huidaandoeningen anders dan melanomen, zoals inflammatoire ziekten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ieder jaar worden er in Nederland >6,000 patiënten gediagnosticeerd met een huidmelanoom. In het geval van een stage 1B of hoger wordt er een schildwachtprocedure uitgevoerd voor stadiering van het melanoom. Na de eerste diagnose worden er regelmatige lichamelijke controles uitgevoerd om ziekteprogressie te vervolgen. In het geval van uitgezaaide ziekte wordt daarnaast ook beeldvorming uitgevoerd om de response op adjuvante behandeling te monitoren. De lichamelijke controles worden uitgevoerd door een dermatoloog of chirurg en bestaan onder andere uit beoordeling van huid en lymfeklierstations. In het geval van uitgezaaide ziekte is ook de medisch oncoloog hierbij betrokken. Onderzoek van de huid wordt gedaan met behulp van een dermatoscoop, welke een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor klinische diagnose van melanoom. Ondanks de hoge sensitiviteit en specificiteit is de positief voorspellende waarde laag, waardoor er een groot aantal benigne moedervlekken chirurgisch worden verwijderd. Om dit nummer te verlagen is er een nieuwe diagnostische tool nodig om te helpen onderscheiden tussen een benigne moedervlek en een melanoom. Deze tool moet snel, minimaal invasief en kosteneffectief zijn. Daarnaast kan deze tool helpen bij het diagnosticeren en monitoren van melanoom patiënten, en zou kunnen helpen bij het bepalen van een individueel behandelplan. Ook zijn er specifieke patiëntgroepen die een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een melanoom. Dit zijn onder andere individuen met familiair melanoom, waaronder specifieke genmutaties (bv. CDK4 mutaties, CDKN2A mutaties, en andere Familial Atypical Multiple Mole/Melanoma (FAMMM) syndroom geassocieerde mutaties). Daarnaast hebben mensen met een eerder melanoom of meerdere atypische melanomen een hoger risico op het ontwikkelen van een melanoom. Aangezien deze hoogrisicogroepen tweemaaljaarlijkse controle van de huid ondergaan, kan deze groep voordeel halen uit de nieuw ontwikkelde screening tool. Deze kan de arts assisteren in het onderzoeken van de huid en de mogelijke diagnose van melanomen. Een van de mogelijke methoden voor het verbeteren van screening, stadiering en monitoring is het detecteren van circulerende tumor cellen (CTCs) in perifere bloed. Enkele onderzoeken hebben laten zien dat de aanwezigheid van CTCs gerelateerd is aan terugval na behandeling en de respons op bepaalde behandelingen. Echter, deze CTCs hebben gewoonlijk een lage frequentie in perifere bloed, waardoor er flinke hoeveelheden bloed geanalyseerd moeten worden. Over het algemeen is voor de analyse van CTCs 8-10 mL bloed nodig, waarin, afhankelijk van de gebruikte methode van analyse en stadium van het melanoom, 0-291 CTCs kunnen worden gedetecteerd. Een andere mogelijke methode maakt gebruik van immuuncellen, welke continue op een sensitieve manier het weefsel scannen. Dit is vooral het geval voor weefselmacrofagen, aangezien deze cellen continue dode (kanker)cellen in het weefsel, fagocyteren en digesteren. Recent onderzoek suggereert dat, in ieder geval een deel van deze weefselmacrofagen kan recirculeren via de lymfeklieren naar de bloedbaan, waar deze gedetecteerd kunnen worden en gekeken kan worden naar de inhoud van de fagolysosomen. Ondersteunende data voor dit concept is verkregen in glioompatiënten, waar brein-specifieke eiwitten gedetecteerd konden worden in recirculerende weefselmacrofagen in perifere bloed. Als deze recirculatie theorie waar is, dan bevatten opeenvolgende stappen in

het recirculatietraject, zijnde primair weefsel (bv. huid), lymfeklier en perifeer bloed, weefselmacrofagen met weefselspecifieke en/of tumor-geassocieerd peptiden in hun fagolysosomen. Dit impliceert dat antistof-gebaseerde detectie van weefselspecifieke en/of tumor-geassocieerd peptiden in de fagolysosomen van recirculerende weefselmacrofagen potentieel gebruikt kan worden als krachtige tool voor het screenen van perifeer bloed in kankerpatiënten. Gezien het feit dat melanomen ontstaan uit melanocyten, zijn de mogelijk detecteerbare weefselspecifieke en/of tumor-geassocieerd peptiden afkomstig van melanoom-geassocieerde en/of melanocyt-specifieke eiwitten. Aangezien de meeste melanocyten aanwezig zijn in de huid, en in mindere mate in de retina, de meningen en het anogenitale kanaal, zal detectie van melanoom- en/of melanocyt-specifieke peptiden in perifeer bloed meest waarschijnlijk wijzen op een afwijking in de huid. Melanocyten zijn een specifiek celtype, waardoor melanocyt-specifieke eiwitten als GP100, MART-1 en tyrosinase mogelijke kandidaat eiwitten zijn voor het identificeren van melanoom-geassocieerde en/of melanocyt-specifieke peptiden. In deze studie willen wij de mogelijke recirculatie via lymfeklieren naar perifeer bloed van tumor-geassocieerde weefselmacrofagen en de aanwezigheid van circulerende melanoomcellen onderzoeken, en evalueren of flowcytometrische detectie van deze cellen in perifeer bloed kan assisteren in screening voor vroege diagnose in risicogroepen, diagnose en stadie*ring van melanomen, en monitoren van patiënten in de tijd voor beoordeling van behandel-effectiviteit en mogelijke ziekteprogressie.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Onderzoeken of recirculerende tumor-geassocieerde weefselmacrofagen en circulerende melanoom cellen gedetecteerd kunnen worden in perifeer bloed van melanoom patiënten met behulp van high-end flowcytometrie.

Secondaire doelen:

- Exploreren welke eiwitten aanwezig zijn op melanoom cellen en de mogelijke postdigestie peptiden identificeren.
- Onderzoeken of postdigestie peptiden bevattende recirculerende tumor-geassocieerde weefselmacrofagen gevonden kunnen worden in opeenvolgende stappen in het recirculatietraject, zijnde primair weefsel (huid), lymfeklieren en perifeer bloed, om zo de recirculatie van weefselmacrofagen te bevestigen.
- Onderzoeken of flowcytometrische detectie van postdigestie peptiden bevattende recirculerende tumor-geassocieerde weefselmacrofagen en melanoom cellen kan assisteren in stadiëringsmethoden in betrokken lymfeklieren, uitgevoerd door de patholoog.
- Evaluatie van *normale* achtergrond van melanoom/melanocyt peptide bevattende weefselmacrofagen in gezonde proefpersonen en patiënten met huidaandoeningen anders dan melanomen, zoals inflammatoire ziekten.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief cohort onderzoek, uitgevoerd in vier fases. In Fase 1

wordt gebruik gemaakt van primair melanoom weefsel en is gericht op het identificeren van melanoom/melanocyt specifieke eiwitten en de bijbehorende postdigestie peptiden voor de ontwikkeling van de diagnostische tool. Fase 2 is gericht op de evaluatie van recirculatie van weefselmacrofagen van het weefsel (huid) naar de lymfeklieren en het perifere bloed, gebruik makende van de in Fase 1 gedefinieerde antistoffen gericht tegen melanoom/melanocyt specifieke eiwitfragmenten. Fase 2 wordt verdeeld in Fase 2A, 2B en een optionele 2C. Fase 3 is gericht op het vaststellen van achtergrondwaarden van de nieuw ontwikkelde tool in perifeer bloed van gezonde proefpersonen en patiënten met huidaandoeningen anders dan melanomen.

Inschatting van belasting en risico

Het bloed wordt afgenomen via een venapunctie in de arm. Dit kan onaangenaam zijn voor de proefpersoon, en pijn of bloedingstoring geven. Verder zijn er geen risico's of interventies aan deelname aan dit onderzoek verbonden. Omdat de bezoeken tijdens het onderzoek gelijk vallen met diagnostische afspraken wordt er weinig tijd in beslag genomen van de proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Generiek: • Minstens 18 jaar oud • Mogelijkheid tot begrijpen van onderzoeksinformatie • Gediagnosticeerd, of hoge kans op, een huidmelanoom Fase 1: • Huidlaesie met een diameter >1 cm, met een hoge waarschijnlijkheid van een melanoom of een locoregionale metastase, inclusief lokale recidieven en in-transit metastasen of hematogene of lymfogene metastasen. Fase 2A: • Patiënten met bulky lymfeklieren die een debulking operatie ondergaan. Fase 2B: • Hematogene of lymfogene metastase die een debulking operatie ondergaan. Fase 3: • Verschillende controlegroepen: lichen planus, psoriasis, dermatitis, vitiligo, atopisch eczeem en individuen met >100 moedervlekken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Immuunaandoeningen anders dan genoemd in de controlegroepen
- Patiënten die systemische cytotoxische of immuunsuppressieve behandeling ondergaan
- Uveaal of mucosaal melanoom
- Anamnestiche zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 06-01-2022
Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL74845.058.20

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 05-02-2024

Totaal aantal deelnemers: 2

Datum eerste publicatie onderzoek

05-02-2024