

Effecten van stereotactische radiotherapie op het immuunsysteem - Een explorerende studie (iDOSE).

Gepubliceerd: 09-04-2019 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Doelstelling: Identificatie van immunologische responsen welke geïnduceerd worden door verschillende schema's van SABR in vroeg stadium-NSCLC. Expressie en activatie niveau van immuun effector subsets zullen worden beoordeeld in perifeer bloed...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54820

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iDOSE

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: stichting Amsterdam Infection & Immunology Institute (AI&II)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunologie, moleculair, SABR, SBRT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten van deze studie zijn de immunologische reacties in het tumor micro milieu en in het perifere bloed. Deze eindpunten worden beoordeeld door onderzoek van de vloeibare biopsieën (liquid biopsies) en het perifeer bloed om immunomodulatie te detecteren.

Secundaire uitkomstmaten

Geen secundaire variabelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SABR is een vorm van hypofractionele radiotherapie met een hoog biologisch effectieve dosis (BED) van ≥ 100 Gy in fracties van 1-8. SABR is momenteel standaard zorg in vroeg stadium niet-kleincellige longkanker (ES-NKCLC) voor patiënten die niet geschikt zijn voor chirurgie, met een locoregionale tumor controle van 85-90% in vijf jaar. Analyse van bijna 1600 patiënten uit zowel de Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc) en het MD Anderson is gebleken dat het risico van afstandsmetastasen binnen 5 jaar na SABR behandeling tweemaal zo hoog is als die van locoregionale recidieven, wat verder onderzoek op combinatietherapie rechtvaardigt ter verbetering van de systemische effectiviteit van de behandeling. Radiotherapie is een modaliteit welke goed te combineren valt met immunologische therapieën (bijvoorbeeld checkpoint-remmers), vanwege de beperkte toxiciteit en langdurige responsen van gecombineerde behandeling in preklinische studies. SABR kan een tumor-specifieke immuunrespons opwekken, zoals preklinische en klinisch aangetoond is middels systemische T-cel activatie gepaard gaande met een stijging van de PD-1 expressie in een grote fractie van ES-NSCLC patiënten na SABR. Deze verhoogde immuun activatie was niet zichtbaar in het bloed na chirurgie in dezelfde patiëntenpopulatie. Het abscopal effect is voor het eerst beschreven door Mole in 1953 en beschrijft de regressie van tumor laesies buiten het bestralingsveld na lokale

radiotherapie. Abscopal effects worden zelden gezien na enkel radiotherapie, waarschijnlijk vanwege het suppressieve effect van het tumor micro milieu. De combinatie van radiotherapie met immuun-checkpoint-inhibitors kan dit suppressieve milieu verhelpen en kan het abscopal effect induceren, wat de ratio ondersteunt voor een combinatie-behandeling. Adjuvante Durvalumab behandeling (PD-L1 antilichaam) in aanvulling op chemoradiotherapie verbetert de progressie-vrije overleving in patiënten met locally advanced irresectabel stadium III longkanker, volgens de resultaten van de fase III PACIFIC trial. Ook de lokale objectieve respons steeg van 16% naar 28.4% met Durvalumab, wat mogelijk kan suggereren dat er tevens een lokale immuunrespons werd opgewekt. Deze resultaten steunen het concept van SABR als een 'in-situ vaccinatie' therapie, wat versterkt kan worden door gelijktijdige behandeling met ICI. Echter, er blijft veel onbekend betreft radiotherapie-geïnduceerde immunologische responsen in vivo, zeker met betrekking tot SABR. Verschillende SABR fractionatie schema's lijken een vergelijkbare uitkomst te hebben met betrekking tot lokale controle, echter deze kunnen heel divers zijn op het gebied van immunologische effecten (bijvoorbeeld MHC expressie, activatie van effector T cellen, T cel infiltratie, etc.), zoals is aangetoond in preklinische studies. Vele klinische studies exploreren de effectiviteit van combinatiebehandelingen in NSCLC. Echter, het optimale fractionatie schema, SABR dosis en optimale behandelingschema met immuuntherapie is tot op heden nog niet gevonden. Het kan derhalve zo zijn dat in diverse huidige immuno-radiotherapie studies niet het optimale schema wordt gebruikt ter initiatie van een pro-inflammatoire immuunrespons. Preklinische modellen laten een correlatie zien tussen de fractie dosis en het abscopal effect en tussen de biologische effectieve dosis (BED) en het abscopal effect met een kans van 50% op een abscopal effect bij een BED van 60 Gy. Recente preklinische data laat zien dat een hoge fractie dosis de expressie van TREX1 kan induceren, een intracellulaire nuclelease die interfereert met signalen via het STING pathway en derhalve mogelijk type-I FN secretie door bestraalde cellen kan hinderen, zodat er de ontwikkeling van een adaptieve immuunrespons gehinderd wordt. Ondank de grote hoeveelheid preklinische data, blijft klinische data met betrekking tot de immunologische effecten van radiotherapie, en SABR specifiek, zeer beperkt, wat de huidige explorerende klinische studie in dit voorstel rechtvaardigt. Deze studie zal niet alleen van belang zijn voor vroeg stadium NSCLC, maar kan ook van belang zijn voor toekomstige studies op het vlak van de oligometastasen, aangezien chemotherapie in stadium IV ziekte steeds meer wordt vervangen door immuun modulerende behandelingen. Gezien het aantal positieve studies, groeit het aantal verschillende immuun modulerende immuun-oncologische drugs die worden goedgekeurd voor stadium IV ziekte. Aangezien SABR een significante effectiviteit heeft in oligo-gemetastaseerde ziekte, is het integreren van beide modaliteiten een logische aanpak. Patiënten met synchrone of metachrone metastasen kunnen voordeel hebben van systemische therapie in combinatie met een lokale behandeling zoals SABR met betrekking tot ziekte vrije overleving, alhoewel dit gedaan wordt met een grote variatie in (fractie) dosis radiotherapie. Voor een beter begrip en toepassing van SABR in deze situaties is het van groot belang dat de immunologische effecten van SABR

worden onderzocht. Wij streven ernaar om de data van deze studie (laag tumor volume vroeg stadium NSCLC SABR studie) te gebruiken voor de ontwikkeling van toekomstige immuno-radiotherapie studies in patiënten met oligo-gemetastaseerde ziekte.

Doel van het onderzoek

Doelstelling: Identificatie van immunologische responsen welke geïnduceerd worden door verschillende schema's van SABR in vroeg stadium-NSCLC. Expressie en activatie niveau van immuun effector subsets zullen worden beoordeeld in perifeer bloed en in liquid biopsies(plasma/serum).

Hypothese: Wij verwachten dat bepaalde SABR schema's de immuun activatie status meer kunnen beïnvloeden dan andere fractionatie schema's, welke kunnen leiden tot veranderingen in de cellulaire samenstelling in het bloed als een gevolg van lokale en/of systemische omschakeling van een meer suppressief immuunsysteem naar een meer geactiveerde immuunrespons.

Onderzoekopzet

Dit is een hypothese genererende studie waarin de immunologische en moleculaire effecten van SABR worden geëvalueerd in patiënten met een vroeg stadium NSCLC. Patiënten met een vroeg stadium (T1N0-T3N0/Nx) NSCLC, perifeer of centraal gelegen, en histologisch of cytologisch bevestigd of verdenking op een vroeg stadium niet kleincellig longkanker welke in aanmerking komen voor SABR, worden gevraagd te participeren in deze studie. Patiënten worden behandeld met een passend SABR schema op basis van de richtlijnen. Translationeel onderzoek ter evaluatie van de immuunrespons na SABR, zal door middel van FACS analyses, ctDNA analyses en NanoString analyses worden verricht in perifeer bloed.

Perifeer bloed zal worden afgenomen voor de studie op diverse tijdstippen vóór, tijdens en enkele malen na SABR. De primaire eindpunten van deze studie zijn de immunologische reacties in het perifere bloed. Het eindpunt immuunmodulatie door SABR wordt beoordeeld door bovenstaande analyses van de liquid biopsies en het perifere bloed.

Inschatting van belasting en risico

De lasten en risico's van deze studie zijn beperkt, aangezien wij slechts enkele malen een venapunctie vragen van patiënt teneinde perifeer bloed te verkrijgen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënt met een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose of verdenking op een vroeg stadium niet kleincellig longkanker (T1N0-T3N0/Nx), waarbij SABR is geadviseerd na overleg in een multi-disciplinaire tumor raad.
2. Bereid en in staat om een geschreven informed consent te tekenen voor de studie
3. Leeftijd van 18 jaar of ouder op de dag van het tekenen van de informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Een diagnose van immuundeficiëntie of als patiënt systemische steroïden behandeling krijgt of een andere vorm van immunosuppressiva binnen 30 dagen voor het starten van SABR
2. Voorgaande chemotherapie, targeted therapy of radiotherapie binnen 30 dagen voor het starten van SABR.
3. Een bekende additionele maligniteit die progressief is of die een actieve behandeling nodig heeft. Uitzonderingen zijn: basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of in situ cervixcarcinoom welke met curatieve intentie zijn behandeld.
4. Een autoimmuunziekte waarvoor systemische behandeling in de afgelopen 3 maanden of een medische geschiedenis van ernstige auto-immuunziekte, of een syndroom dat systemische steroïden of immunosuppressiva vereist . Patiënten met vitiligo of een genezen astma/atopie kunnen een uitzondering zijn. Intermitterend gebruik van bronchidilatoren of lokale behandeling met steroïde injecties zijn geen exclusiecriteria. Patiënten met hypothyreoïdie, stabiel onder hormoontherapie, of patiënten met het syndroom van Sjögren worden niet geexcludeerd uit de studie.
5. Een geschiedenis van (niet infectieuze) pneumonitis afhankelijk van steroïden, tekenen van interstitiële long ziekte of een actieve, niet-infectieuze pneumonitis.
6. Een actieve infectie welke systemische behandeling vereist
7. Een geschiedenis van of huidige conditie of behandeling of laboratorium waarde welke de resultaten van de studie mogelijk kunnen beïnvloeden, of de participatie van de patiënt in de studie kunnen beïnvloeden, of als de onderzoekers menen dat het voor patiënt niet wenselijk is om mee te doen in de studie.
8. Bekend met HIV (HIV 1/2 antibodies) of een bekende actieve Hepatitis B (e.g., HBsAg reactief) of Hepatitis C (e.g., HCV RNA (qualitatief) is gedetecteerd).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-05-2019
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL65585.029.18