

Alvleesklierkanker reactieve T lymfocyten afkomstig uit de appendix

Gepubliceerd: 10-12-2018 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Het evalueren of T cellen in het met de darm geassocieerd lymfoïde weefsel van patiënten met alvleesklierkanker anti-tumor activiteit bezitten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Exocriene pancreasaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55377

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APPART

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

alvleesklierkanker, pancreascarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alvleesklierkanker, blindedarm, cytotoxische T cellen, immunotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de tumorspecifieke oncolytische activiteit van T-cellen afkomstig uit met de darm geassocieerd lymfoïde weefsel bij patiënten met alvleesklierkanker.

Secundaire uitkomstmaten

- Tumorspecifieke antigenen in plasma en tumorweefsel van patiënten met PDAC vergelijken.

DNA-sequencing zal worden gebruikt om mutante antigenen te identificeren met behulp van het Accel-Amplicon 56G Oncology Panel v2 (Swift Biosciences), compatibel met de Illumina HiSeq. Als de tumorspecifieke antigenen in zowel plasma als tumor van dezelfde patiënt vergelijkbaar zijn, zouden we de plasmaresultaten in de toekomst kunnen gebruiken voor peptideproductie.

- Het identificeren van de verschillende immuunexpressiesignatuur in VA's van patiënten met LAPC en (borderline) reseceerbare PDAC in vergelijking met benigne controles.

Om de immuunexpressie te definiëren, zullen we RNA-sequentiebepaling van het hele transcriptoom gebruiken, of het nCounter PanCancer Immune Profiling Panel (nanoString) dat 770 menselijke genen bevat. Om de overvloed en locatie van de tumorspecifieke genen op eiwitniveau te valideren, zullen geïdentificeerde genen gevalideerd worden door immunohistochemische kleuring van eiwitten in FFPE VA .. Eiwitten van belang worden geselecteerd op basis van differentieel tot expressie gebrachte genen uit de RNA-analyses.

- T-cel- en B-celreceptorrepertoires van perifeer bloed vergelijken met lymfocyten van de VA bij patiënten met PDAC.

Met behulp van de ImmunoSEQ Assay (Adaptive Biotechnologies) worden de T-cellen en B-celreceptoren gesequenced met DNA van zowel PBMC's als van de VA-lymfocyten.

- Om het VA-microbioom te beoordelen, verzamelen we fecaal materiaal van de gereseceerde appendix en voeren we metagenomics shotgun-sequencing uit (Illumina).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het merendeel van de alvleesklierkanker patiënten wordt gediagnosticeerd met een gevorderd ziektestadium, waarvoor chirurgische tumorverwijdering geen invloed heeft op de overleving. Ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën is cruciaal om de klinische uitkomst van patiënten met deze verwoestende ziekte te verbeteren.

Alvleesklierkanker staat bekend om zijn immuunsysteem onderdrukkende omgeving van de tumoren, lage aantallen van intra-tumorale cytotoxische T-cellen die vaak functioneel zijn uitgeput en een slechte respons op klassieke immunotherapie met checkpoint inhibitors.

We veronderstellen dat tumorantigenen worden aangeboden aan naïeve T-lymfocyten in lymfeknopen en met de darm geassocieerd lymfoïde weefsel om differentiatie tot cytotoxische T-cellen te induceren. Preklinische studies in immuun competente muismodellen voor alvleesklierkanker hebben aangetoond dat het met de darm geassocieerd lymfoïde weefsel van de muis een potentiële bron kan zijn voor alvleesklierkanker-specifieke cytotoxische T-cellen.

Deze studie is bedoeld om de moleculaire eigenschappen en anti-tumoreel functie van T-cellen geïsoleerd uit de wormvormige appendix van alvleesklierkankerpatiënten te onderzoeken. Als uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat tumor-actieve T-cellen aanwezig zijn in het met de darm geassocieerd lymfoïde weefsel en alvleesklierkanker celdood kunnen induceren, zal dit onderzoek deuren openen voor therapeutisch gebruik van T cel gebaseerde immunotherapie en daarmee bijdragen aan de verbetering van de huidige behandel

opties voor alvleesklierkanker.

Doel van het onderzoek

Het evalueren of T cellen in het met de darm geassocieerd lymfoïde weefsel van patiënten met alvleesklierkanker anti-tumor activiteit bezitten.

Onderzoeksopzet

Single center translationele pilot studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Blindedarm verwijdering tijdens een standaard diagnostische laparoscopie of chirurgische resectie bij alle patiënten. Bovendien zal extra perifeer bloed worden verzameld tijdens 2 extra prikmomenten voor isolatie van T-cellen en dendritische cellen om te worden gebruikt in diverse laboratoriumbepalingen.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting voor de patiënt bestaan uit 2 extra bloedafnames en een eenmalige verwijdering van de blindedarm tijdens een reeds geplande ingreep.

Het afnemen van extra bloed neemt weinig extra risico met zich mee. Dit is een standaard procedure welke mogelijk kan leiden tot kortdurende pijn en de vorming van een blauwe plek.

Het verwijderen van de appendix zou kunnen leiden tot complicaties. Echter is het risico op complicaties bij het verwijderen van een gezonde blindedarm verwaarloosbaar. In diverse studies is beschreven dat het verwijderen van een gezonde appendix geen verhoogde kans op complicaties geeft in patiënten en dat dit veilig kan worden uitgevoerd. Omdat deze ingreep wordt uitgevoerd tijdens een reeds geplande laparoscopie wordt het risico op complicaties van de algehele anesthesie en het introduceren van de laparoscopische instrumenten gedeeld waardoor er geen groter risico zal zijn op complicaties dan tijdens de standaard diagnostische laparoscopie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- Leeftijd tussen 35 en 80 jaar.
- Histologische of cytologisch bevestigde alvleesklierkanker (d.w.z. ductaal adenocarcinoom in de alvleesklier).
- Geplande diagnostische laparoscopie voor lokaal gevorderde alvleesklierkanker of geplande resectie voor (borderline) resectabele alvleesklierkanker patiënten.
- Mogelijkheid om diagnostische laparoscopie en appendectomie te ondergaan.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere blindedarm operatie.

- Eerdere maligniteit (exclusief niet-melanoom huidkanker), tenzij er geen bewijs van ziekte is en meer dan 5 jaar voor de diagnose van pancreaskanker werd gediagnosticeerd.
- Zwangerschap.
- Ernstige bijkomende systemische stoornissen die de veiligheid van de patiënt of zijn/haar bekwaamheid om de studie te voltooien in gevaar brengen, ter beoordeling van de onderzoeker.
- Gebruik van immuunonderdrukkende medicatie in de afgelopen 3 maanden (inclusief TNF- α -antilichaam, azathioprine, mercaptopurine, methotrexaat, ciclosporine, adalimumab, infliximab of vedolizumab-therapie).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-01-2019
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL67371.078.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-02-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely