

Longitudinaal exploratief onderzoek naar tumorspecifieke T-cel-immuniteit in patiënten en microbiom/calprotectine met solide tumoren

Gepubliceerd: 15-03-2018 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Bestuderen van het effect van behandeling met immuunstimulerende therapieën, zoals checkpoint inhibitors (bijv. anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PD-L1) en TIL therapie op de grootte en diversiteit van tumor-specifieke T-cell populaties in bloed and tumor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55886

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TCIMM

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kwaadaardigheid, solide tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, PamGene, Vedanta, Vedanta (deel faeces

samples);PamGene (klein deel bloedsamples)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunologische monitoring, solide tumoren, T-cel immuniteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Zie Doel van het onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Heden ten dage is er wijdverspreid bewijs dat tumor-specifieke T-cel responsen kunnen bijdragen aan het controleren van solide tumoren. De behandeling van patiënten met bijvoorbeeld de checkpoint inhibitors ipilimumab (een door de FDA geregistreerd anti-CTLA4 antilichaam) of nivolumab (een door de FDA geregistreerd anti-PD1 antilichaam) hebben een overlevingsvoordeel laten zien bij patiënten met verschillende gemetastaseerde maligniteiten, in het bijzonder melanoom, longcarcinoom, niercelcarcinoom en colorectaal carcinoom. Tevens heeft behandeling van patiënten met een gemetastaseerde maligniteit met ex-vivo opgewerkte tumor-infiltrerende lymphocyten geresulteerd in klinische responsen in ons centrum en andere centra.

Tegelijkertijd is er weinig bekend over de aanwezigheid en longitudinale ontwikkeling van tumor-specifieke T-cel immuniteit onder immunotherapeutische behandeling. Zijn er biomarkers die de respons kunnen voorspellen? Voorspelt de uitgebreidheid of sterkte van de therapie-geïnduceerde T-cel respons het klinische beloop? Correleert reactiviteit tegen bepaalde tumorgeassocieerde antigenen met tumor regressie of met behandelingsgeïnduceerde autoimmuun ziekten (bijvoorbeeld vitiligo in het geval van melanoom)? Betere kennis over de T-cel respons zowel in het perifere bloed als in de tumor zelf geeft waarschijnlijk aanknopingspunten voor vroege monitoring van respons op behandeling, een beter begrip van de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze repons en de rationale voor de ontwikkeling van meer doelgerichte immunotherapieën.

Daarbij is gepostuleerd dat ook andere therapeutische strategieën die zijn ontwikkeld of worden ontwikkeld hun effect deels behalen door stimulering van

het immuunsysteem. Het vrijkomen van melanoom geassocieerde antigenen onder remming van BRAF zou bijvoorbeeld de inductie van T-cel responsen tegen deze antigenen kunnen promoten. Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar over de relatie tussen de behandeling van solide tumoren met deze soort therapieën en de ontwikkeling van tumor-specifieke T-cel responsen zowel in het perifere bloed als in tumorweefsel. Verder zal er gekeken worden naar multiplex kinase activity profiling voor onderzoek naar het voorspellen van responsen in samenwerking met PamGene®.

Sommige studies suggereren dat het microbioom in de ontlasting een invloed kan hebben op de respons van melanoom patienten op immunotherapie. De groepsgrootte van deze studies is echter klein. We willen met behulp van "shotgun metagenomic sequencing" de microbiële compositie onderzoeken op longitudinale basis in een groter patientcohort dat immunotherapie ondergaat. We zullen in samenwerking met Vedanta®, individuele bacteriële stammen isoleren uit ontlastingssamples, hun kenmerken indentificeren door genetische analyse en hun biologische mogelijkheden karakteriseren. Er is reeds aangetoond dat commensale organismen CD8 T cellen in vivo kunnen stimuleren. Een direct doel van de analyse van de ontlastingssamples is onderzoeken of de betreffende T-cell stimulatorische stammen lijken op stammen die geassocieerd zijn met effect van de behandeling in patienten. Tevens kan de compositie van het microbioom van de darm van kankerpatienten gebruikt worden om te voorspellen welke patienten een colitis zullen ontwikkelen door de behandeling. Dit zal ook worden onderzocht door het testen van calprotectine in de ontlasting, een etst die reeds wordt gebruikt bij inflammatoire darmpatienten om een colitis te voorspellen.

Doel van het onderzoek

Bestuderen van het effect van behandeling met immuunstimulerende therapieën, zoals checkpoint inhibitors (bijv. anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PD-L1) en TIL therapie op de grootte en diversiteit van tumor-specifieke T-cel populaties in bloed and tumor gemeten mbv diverse complementaire immuun monitoring technieken, zoals MHC tetramer technologie, proliferatie assays en/of antigeen-specifieke cytokine productie assays.

Bestuderen van behandelingsgeïnduceerde veranderingen in het lokale tumor microomgeving met behulp van seriële tumor biopsies.

Het onderzoeken van het effect van immunotherapie op de samenstelling van het B cel receptor repertoire in het perifere bloed.

Het onderzoeken van ontlasting voor analyse van het microbioom voor het voorspellen van toxiciteit (inclusief calprotectine testen voor het voorspellen van colitis) en respons.

In een subgroep van oudere patiënten van 65 jaar en ouder: het relateren van T-cel immuniteit met kenmerken van klinische veroudering (frailty), en het voorspellen van de kans op respons van immunotherapie in deze subgroep.

In een subgroep van patiënten die colitis/ diarree ontwikkelen het onderzoeken van de darmmucosa en de invloed van deze bijwerkingen op de kwaliteit van leven van patiënten.

Onderzoeksopzet

Alle patiënten met solide tumoren die starten met een behandeling, waarvan obv de literatuur verwacht wordt dat hierdoor het immuun systeem gestimuleerd wordt, kunnen aan deze studie deel nemen.

Alle patiënten zullen worden geïnformeerd over deze studie die uit twee delen bestaat: I. Het toestemming geven voor perifere bloedsampling voor longitudinale analyse van tumor-reactieve immuun responsen, en II. Het toestemming geven voor het verzamelen van weefsel met behulp van seriële bipten. Patiënten zal gevraagd worden een informed consent (ICF) voor elk deel van de studie te tekenen met een apart toestemmingsformulier. Nadat het ICF is getekend zullen perifere bloedsamples worden afgenomen vooraf aan, tijdens en na de behandeling en bij progressie. Geïsoleerde perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) zullen direct gecryopreserveerd worden voor research doeleinden. Als metastasen gemakkelijk bereikbaar zijn en de patient het ICF voor het deel van de tumorbipten getekend heeft zal een bipt worden gedaan vooraf aan, tijdens en na de behandeling en bij progressie.

Sampling van bloed en tumor weefsel vooraf aan, tijdens en na de behandeling zal afhankelijk zijn van het type behandeling. De bloedsampling van patiënten die immun stimulerende therapie krijgen zal gedaan worden vooraf aan baseline (20 ml), op baseline (100 ml), 1 en 3 maanden na het starten van de behandeling (60 ml per keer), daarna 3 maandelijks (60 ml) and voor switch naar een andere immuun stimulerende (60 ml; samen met respons evaluatie). De tumor samples van patiënten zullen verzameld worden bij start, na 3 maanden, bij tekenen van regressie en bij progressie voor start van een andere behandeling. Verder zal er een bloedsample van 10 ml bij start en na 3 maanden gestuurd worden naar PamGene® voor multiplex kinase activity profiling voor onderzoek naar het voorspellen van responsen.

Ontlastingsamples zullen worden verzameld op baseline, na een maand (+/- 7 dagen), na 6, 12 en 24 weken voor analyse van het microbiom. Voor het testen van calprotectine zullen ontlastingssamples verzameld worden op baseline en na een maand (+/- 7 dagen), 3, 6, 9 en 12 weken.

Het idee achter deze tijdstippen voor follow-up samplings is gebaseerd op het werkingsmechanisme van het middel en de kennis of verwachting van de tijd tot respons. Immunotherapie met ipilimumab resulteert bijvoorbeeld in een nogal langzame klinische respons en daarom is langere follow-up tijd nodig. Een deel van deze samples wordt opgestuurd naar Vedanta®.

Alléén bij patiënten van 65 jaar en ouder, vragen nemen we een kort geriatrisch

assessment (10-15 minuten) af voor starten van immunotherapie, gekoppeld aan een reguliere afspraak. Na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar bellen we patiënten terug op om kwaliteit van leven te evalueren. Dit doen we om de last voor patiënten zo laag mogelijk te maken, en omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat juist de patiënten met wie het slecht gaat, papieren vragenlijsten vaak niet terugsturen.

Alléén bij patiënten die colitis/ diarree > graad 1 ontwikkelen worden extra bipten afgenomen tijdens reguliere scopieën en worden 2 extra vragenlijsten afgenomen en extra bloedafnames en faeces onderzoek gedaan.

Inschatting van belasting en risico

Er wordt geen toxiciteit verwacht van de bloedafnames. Patiënten kunnen last ervaren van de afname van de bipten dan wel van de excisies. De bipten zullen worden genomen van gemakkelijk benaderbare metastasen (met name subcutane en lymfklier metastasen) en zullen echogeleid worden uitgevoerd door een ervaren radioloog dan wel worden afgenomen tijdens reguliere scopieën door een ervaren MDL arts (alleen bij patiënten met colitis gedurende standaard scopieën).

Excisies zullen worden uitgevoerd door een ervaren chirurg. Er wordt geen toxiciteit verwacht van het verzamelen van de ontlastingssamples.

Ten aanzien van de geriatrische testen: deze kosten 10-15 minuten en worden afgenomen gecombineerd met een reguliere afspraak. Gedurende de follow-up worden patiënten 3x gebeld voor een korte evaluatie van kwaliteit van leven (5-10 minuten).

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- Histologisch of cytologisch bewezen solide tumor
- Leeftijd > of = 18 jaar
- Performance score: WHO 0-2 op het moment van inclusie in de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ernstige anemie (Hb < 6.0 mmol/L)

HIV, chronische hepatitis B of C infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-07-2018
Aantal proefpersonen:	400
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2022

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	NL59959.058.17