

# Remming van autophagie door het gebruik van hydrochloroquine bij patiënten met borstkanker: een proefstudie

Gepubliceerd: 26-10-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het primaire doel is om verschillen in de endogene hypoxie markers (CA9, PAI-1, VEGF) en autophagie te beoordelen (LC3b), voor en na kortdurende pre- chirurgische behandeling met HCQ bij patiënten met borstkanker. Secundaire doelstellingen zijn:- Het...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34049

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

HCQ trial

### Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

### Synoniemen aandoening

borstkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** autophagie, hydroxychloroquine, hypoxie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

nvt

### Secundaire uitkomstmaten

nvt

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In reactie op 'stress', kunnen cellen een proces van "zelf-eten" lanceren, genaamd autofagie. Daarbij worden onderdelen van de cel catabolisch verteerd door middel van specifieke lysosomen (autofagosomen genoemd), om de cel te voorzien van energie en andere noodzakelijke factoren om zo te dienen als een tijdelijk overlevingsmechanisme (Chen et al., 2010).

Twee belangrijke stressfactoren die kunnen worden omzeild door autofagie zijn belangrijk voor de progressie van kanker en de gevoeligheid voor de behandeling :

1. cellen kunnen reageren met autofagie op cytotoxische behandeling, zoals chemo- of endocriene therapie, hetgeen leidt tot ongevoeligheid voor de behandeling (Kondo et al. 2005; Chen et al. 2010.), en
2. cellen kunnen ernstige hypoxie overleven met behulp van autofagie (Rouschop et al. 2010), en hypoxische cellen zelf zijn ongevoelig voor chemo-, endocriene en radiotherapie.

Tumorcellen omzeilen zo behandeling geïnduceerde celdood door de lancering van een voorlopig laatste overlevingsmechanisme. Remming van deze route kan leiden tot het gevoelmaken voor een verscheidenheid van kanker behandelingsschema's, of tot specifieke celdood van tumor-geassocieerde hypoxische cellen die anders ongevoelig zouden zijn voor radiotherapie.

Chloroquine (CQ), N'-(7-chloroquinolin-4-yl)-N, N-diethyl-pentaan-1,4-diamine, werd ontdekt in 1934, en is op grote schaal gebruikt als een effectief en veilig anti-malaria en anti-reumatisch medicijn sinds 1947. Later is CQ herontdekt als een sensibilisator van cytotoxische kankertherapieën, zoals ioniserende straling en chemotherapeutica, hoewel de precieze mechanismen

hierachter grotendeels onbekend zijn gebleven (Salomo en Lee 2009). Recentelijk werd ontdekt dat CQ het proces van autofagie door beschadiging van autofagische vesikel klaring remt, omdat CQ accumuleert in lysosomale blaasjes. Dit heeft er toe geleid dat een aantal onderzoekers stelt dat CQ of een van haar analogen kan worden gebruikt om de autofagische route te remmen, additief aan andere cytotoxische behandelingen.

Hydrochloroquine (HCQ, Plaquenil) is een CQ-derivaat met minder bijwerkingen dan CQ, dat al heel lang gebruikt wordt als anti-malaria-en anti-reumatisch middel. Het kan veilig worden gebruikt bij hoge doseringen voor langere tijd. Zowel CQ en HCQ zijn in onderzoek in de klinische trials voor glioblastoma, kleine en niet-kleincellige longkanker, borstkanker, prostaatkanker, melanoom, niercelcarcinoom, en pancreaskanker (zie voor besprekingen Salomo en Lee 2009 en Chen et al.. 2010). Echter, het effect van HCQ op tumorweefsel, autofagie en / of oxygenatie is tot op heden nog niet onderzocht bij menselijke patiënten in vivo.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel is om verschillen in de endogene hypoxie markers (CA9, PAI-1, VEGF) en autofagie te beoordelen (LC3b), voor en na kortdurende pre-chirurgische behandeling met HCQ bij patiënten met borstkanker.

Secundaire doelstellingen zijn:

- Het vergelijken van de nabehandelings-monsters met gelijkwaardige (leeftijd, stadium, histologie) monsters van patiënten -weefsels in onze borsttumor bank.
- Om de verschillen in vermeende cruciale mediators bij de autofagie route die momenteel worden onderzocht te beoordelen, dat wil zeggen TRB3, ATF4, GRP78, LAMP3, enz.

Als korte-termijn behandeling met HCQ leidt tot ofwel minder hypoxie / meer necrose in tumoren, of tot tekenen van verminderde autofagie, zijn we van plan om een grotere proef met HCQ op te zetten additief aan systemische of locoregionale cytotoxische behandeling.

## **Onderzoekopzet**

In deze pilot-studie willen we het effect van HCQ op borstkanker weefsels onderzoeken. Borstkanker patiënten die informed consent hebben gegeven voor deelname aan de AFTER studie maar niet zijn geïncludeerd omdat hun biopsie weefsel ER / PgR negatief is, zullen worden gevraagd 800 mg eenmalig te nemen, en vervolgens 400 mg / dag HCQ voor 2 tot 3 weken tot de operatie. We vergelijken weefsel kenmerken vóór en na de behandeling met HCQ, kijkend naar effecten op de markers voor zowel hypoxie als autofagie met behulp van immunohistochemie. We verwachten dat na behandeling met HCQ tumorcellen in hypoxische gebieden niet langer in staat zullen zijn om te overleven, dus

vermindering van het aantal levensvatbare hypoxische cellen en verhoging van de hoeveelheid necrose. Deze proefstudie zal dienen als een 'proof of principle' voor toekomstige studies naar het effect van autofagie remming op behandelingsgevoeligheid bij borstkanker.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

800 mg eenmalig , en vervolgens 400 mg / dag HCQ voor 2 tot 3 weken tot de operatie

### **Inschatting van belasting en risico**

De verwachte bijwerkingen van HCQ zijn tijdens een korte behandelperiode gering. Het onderzoek vindt plaats in de reguliere wachttijd voor de operatie, zodat er geen uitstel van behandeling optreedt. Het onderzoek kan een belangrijke bijdrage leveren aan de kennis over het effect van HCQ op autofagie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 8  
6500 HB Nijmegen  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 8  
6500 HB Nijmegen  
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)

- patiënten met een histologisch bewezen adenocarcinoom van de borst
- tumor met een grootte van  $\geq 1\text{cm}$  (???)
- WHO-performance status van 0 of 1
- schriftelijke toestemming van de patient

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- psychologische, familiale, sociologische of geografische reden die een adequate toestemming of volgen van het studieprotocol in de weg staat
- gestoorde lever- of nierfunctie
- ernstige gastro-intestinale aandoening
- neurologische aandoening (incl. epilepsie)
- hematologische aandoening
- Psoriasis
- Porphry
- G6PD deficiency
- overgevoeligheid voor Quinine
- gebruik van goud-bevattende middelen, oxyfenbutazone, fenylobutazone, digoxine
- operatie voor borstkanker in het vooruitzicht binnen 14 dagen na inclusie in de studie

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 03-01-2011  
Aantal proefpersonen: 20  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Plaquenil  
Generieke naam: Hydrochloroquine  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-10-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 25-11-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-02-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## 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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2010-022842-26-NL |
| CCMO     | NL33914.091.10         |