

Longitudinaal onderzoek naar tumor-specifieke T-cel immuniteit in niet-resectabel stadium IIIC en IV melanoom-patienten

Gepubliceerd: 04-04-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

- Het bestuderen van het effect van behandeling (e.g. anti-CTLA4, BRAF inhibitie, TIL therapie) op de grootte en diversiteit van melanoom-specifieke T-cel populaties zoals gemeten met MHC tetrameer technologie en antigeen-specifieke cytokine...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36481

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tumor-specifieke immuniteit in melanoom-patienten

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuniteit, melanoom, T-cel, tumor-specifiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Immunologische monitoring

Secundaire uitkomstmaten

Geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melanoom-specifieke T- cel immuniteit

Er is uitgebreid bewijs dat tumor-specifieke T-cel reacties kunnen bijdragen aan ziekte-controle bij het melanoom. Als voorbeeld kan hierbij genoemd worden de behandeling van patienten met ipilimumab (een anti-CTLA4 antilichaam) waarbij een overlevingswinst is gevonden bij patienten met gemetastaseerde ziekte. Verder heeft behandeling met ex vivo geëxpandeerde tumor-infiltrerende lymfocyten in patienten met gemetastaseerde ziekte responsen laten zien in 2 verschillende studies.

Er is echter weinig bekend over de longitudinale ontwikkeling van melanoom-specifieke T-cel immuniteit tijdens immunotherapeutische behandeling. Voorspelt de sterkte en hoeveelheid van de behandelings-geïnduceerde T-cel respons de klinische uitkomst? Correleert de reactiviteit tegen bepaalde tumor-geassocieerde antigenen met tumorregressie of met behandelingsgeassocieerde autoimmuunziekte (b.v. vitiligo). Beter begrip van de ontwikkeling van melanoom-specifieke T-cel responsen in perifeer bloed en in de tumor leidt mogelijk tot mogelijkheden voor vroege monitoring van behandelingsrespons en tot de ontwikkeling van meer targeted immunotherapeutische opties.

Tevens is gepostuleerd dat ook andere therapeutische strategieën hun effect hebben door gedeeltelijke inductie van een melanoom-specifieke T-cel respons. Een specifiek voorbeeld hiervan is het vrijkomen van melanoom-geassocieerde antigenen door inhibitie van BRAF dat tot de inductie van T-cel responsen leiden tegen deze antigenen. Op dit moment zijn er geen data beschikbaar over de relatie tussen de behandeling van melanomen met dit soort medicijnen en de ontwikkeling van tumor-specifieke T- cel responsen in perifeer bloed en in de

tumor.

Doel van het onderzoek

- Het bestuderen van het effect van behandeling (e.g. anti-CTLA4, BRAF inhibitie, TIL therapie) op de grootte en diversiteit van melanoom-specifieke T-cel populaties zoals gemeten met MHC tetrameer technologie en antigeen-specifieke cytokine productie.
- Het onderzoeken van behandelings-geïnduceerde veranderingen in de immuuninfiltraten in tumorbipten.

Onderzoeksopzet

In totaal kunnen 50-100 patienten met histologisch of cytologisch bewezen niet-resectable stadium IIIc of stadium IV melanoom geïncludeerd worden in deze studie.

Alle patienten worden geïnformeerd over deze studie die uit 2 delen bestaat: 1) Perifere bloedafnames voor longitudinale analyse van melanoom-reactieve immuunresponsen en 2). Weefselanalyse m.b.v. tumorbipten voor en tijdens behandeling. Patienten worden apart om toestemming gevraagd voor onderdeel 1) en 2) .

Na het tekenen van het informed consent wordt er 100 ml perifeer bloed afgenomen voor behandeling en 50 ml, 1-3 keer, tijdens behandeling. Geïsoleerde perifere mononucleaire cellen worden direct ingevroren. Als een metastase makkelijk bereikbaar is voor punctie en als de patient het informed consent hiervoor heeft getekend, wordt er een tumorbipt genomen voor en tijdens de behandeling.

Sampling van bloed en tumorweefsel tijdens therapie is afhankelijk van het type behandeling. Voor patienten die worden behandeld met standaard chemotherapie (DTIC of temozolomide), wordt bloed- en tumorweefsel sampling verricht na 2 kuren (tegelijk met de radiologische respons evaluatie). Bloedsampling bij patienten die behandeld worden met targeted agents (incl. BRAF/MEK/PI3K/c-KIT inhibitors) wordt verricht na 1 kuur (na 3-4 weken behandeling) en op het moment van radiologische response evaluatie (bloed en tumorweefsel). Bloed- en tumorweefsel sampling van patienten met immuunactiverende middelen (incl. anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD40 mAb etc.) wordt verricht 3 maanden na het begin van de behandeling (tegelijk met de radiologische respons evaluatie).

Het idee achter deze verschillende tijdstippen is gebaseerd op het werkingsmechanisme van het medicijn en de kennis en verwachting van de tijdsduur tot respons. Ipilimumab (anti-CTLA4), een immunotherapeutisch-werkend middel, geeft over het algemeen een langzame respons. Nieuwe targeted agents

zoals PLX4032, een BRAF V600E inhibitor, kunnen soms binnen enkele dagen al tot een klinische respons leiden. Om geen pieken in immuunrespons te missen, zijn er verschillende tijdstippen per behandeling vastgesteld.

Inschatting van belasting en risico

Voor bloedafnames nauwelijks belasting en risico: evt hematoom-vorming.
Voor biopten mogelijk hematoom-vorming/bloeding en pijn. Er worden echter alleen biopten genomen van makkelijk toegankelijke lesies waardoor de belasting en risico's tot een minimum beperkt zullen blijven.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2332 BA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2332 BA Leiden
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 niet-resectabel stadium IIIc of IV melanoom
- Leeftijd boven de 18 jaar
- WHO performance score van 0, 1 of 2 bij het begin van de studie
- Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige anemie (Hb < 6.0 mmol/L)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding: Open / niet geblindeerd
Controle: Geen controle groep
Doel: Anders

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 06-04-2011
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL35235.058.11