

Personaliseren van de behandeling van urogenitale tumoren door Immuunfenotypering, het kweken van Organoiden en NExt-genERation sequencing

Gepubliceerd: 23-01-2019 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

- We willen onderzoeken wat het succespercentage is van het kweken van organoïd-lijnen uit lymfklier-, viscerale en botmetastasen van patiënten met mUBC en mPCa en wat parameters zijn die dit succespercentage beïnvloeden (kweekmedia, aantal cellen,...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46194

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIONEER

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

urogenitale kanker; blaas- en prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astellas Pharma, Janssen-Cilag, Pfizer, ROCHE, subsidies (Radboud oncologiefonds; KWF; ZonMW) en donaties (patienten en bedrijven)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biobank, Blaaskanker, [personalized medicine], Prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage organoïden met >2 passages en het percentage organoïd lijnen (>4 passages).
- Percentage organoïden met goede concordantie bij targeted NGS met het tumorbiopt (>70% *match* in aberraties van zogenoemde snv/InDels/CNV)
- Geneesmiddelen waarbij een factor 3 verschil in cell-viability wordt gevonden tussen organoïden met of zonder pathogene mutatie in het pathway waar het geneesmiddel tegen gericht is.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Succespercentage organoïd(lijnen) per gebruikt kweekmedium
- Percentage druggable aberraties in organoïden.
- Percentage lymfocyt/organoïd co-culturen waarin na 2 weken een toename van T-cel activiteit wordt gemeten (IFN-* ELISPOT)

Exploratief

- Concordantie tussen tumorbiopt en co-cultuur wat betreft immunologisch landschap (variabelen: lymfocyt/tumorcel ratio; densiteit verschillende T-cel

subsets; expressie van immuun-checkpoint moleculen)

- Invloed van immunologisch landschap op progressie vrije overleving en totale overleving (Cox-proportional hazard analyse) (variabelen: lymfocyt/tumorcel ratio; densiteit verschillende T-cel subsets, expressie cytokinegroepen; expressie verschillende immuun-checkpoint moleculen)
- Invloed van bovenstaande variabelen op respons in vivo volgens RECIST1.1 (CR/PR vs SD/PD) en drug-sensitiviteit in organoïden (> 30% vs <30% afname cell viability) (T-test/Mann-Whitney U test + Bonferroni correctie)
- Regressieanalyse om voor specifieke checkpointinhibitor(s) (combinaties) de associatie te bestuderen tussen cell-viability in organoïden enerzijds, en aantal tumor-infiltrerende immuuncellen, expressie van immuun-checkpoint moleculen en hoogte van mutational/neo-antigeen load.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alhoewel next-generation sequencing (NGS) heeft geleid tot verhelderend inzicht in het moleculaire landschap van urogenitale tumoren, resistentie mechanismen en de prognostische waarde van enkele moleculaire subtypen, is er nog beperkt implementatie van predictieve biomarkers voor urogenitale maligniteiten. Voor zowel blaas- als prostaatkanker zijn een heel aantal pathogene mutaties bekend die potentieel als aangrijpingspunt kunnen dienen voor geneesmiddelen. Er is in toenemende mate ervaring met het kweken van driedimensionale tumormodellen (organoïden). Deze kunnen gebruikt worden voor het testen van geneesmiddelen ex-vivo en het bepalen van de relevantie van specifieke mutaties. Recent hebben we met de TULIP studie laten zien dat de samenstelling van intra-tumorale immuuncellen van invloed is op de prognose en waarschijnlijk ook voorspellend is voor respons op immunotherapie bij patiënten met prostaatkanker.

Doel van het onderzoek

- We willen onderzoeken wat het succespercentage is van het kweken van organoïd-

lijnen uit lymfklier-, viscerale en botmetastasen van patiënten met mUBC en mPCa en wat parameters zijn die dit succespercentage beïnvloeden (kweekmedia, aantal cellen, locatie biopt).

- We willen verifiëren of het DNA-profiel van gekweekte organoïd-lijnen overeenkomt met het DNA-profiel in de tumorbiopten waar ze uit ontstaan zijn, zoals eerder in de literatuur beschreven.
- Door middel van drug-sensitiviteit testen in organoïden willen we onderzoeken hoe we de behandeling gericht kunnen afstemmen op het genetisch profiel van de tumor.
- We willen ervaring opdoen met het kweken van lymfocyt/organoïd co-culturen in ons centrum en ontdekken of deze ook gebruikt kunnen worden voor het testen van checkpoint inhibitors. Daarvoor zullen we onderzoeken in hoeverre de samenstelling van tumor-infiltrerende lymfocyten in het biopt en de samenstelling van de T-cellen in de co-cultuur overeenkomen en ook kijken naar verschillen in immuun checkpoint expressie tussen biopt en organoïden.
- We willen weten of de samenstelling van intra-tumorale immuuncellen, de expressie van immuun checkpoints en het cytokineprofiel correleren met overleving en respons data volgens RECIST1.1, en met uitkomsten van drug-sensitiviteit assays in organoïden.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectief, translationeel onderzoek naar patiënten met gemetastaseerde urologische maligniteiten die ook geïncubeerd zijn in de Radboud Biobank Urologische Tumoren. Bij patiënten die om klinische reden een biopt ondergaan, nemen we één tot twee extra biopten af. Deze gebruiken we voor het kweken van organoïden en om tumor-infiltrerende immuuncellen te fenotyperen. We zullen de organoïden profileren door middel van NGS, om vervolgens gericht medicijnen op de organoïden te kunnen testen. Daarnaast doen we onderzoek naar de prognostische en predictieve eigenschappen van tumorinfiltrerende immuuncellen d.m.v. immunofenotypering.

Inschatting van belasting en risico

Er bestaat een minimale kans dat proefpersonen nadeel ondervinden van de extra biopten die worden afgenomen (pijn, bloeding, infecties). Het risico op complicaties bij het nemen van biopten is <5% en bij <1% doen zich ernstige complicaties voor. De verwachting is dat de afname van 1 of 2 extra biopten de kans niet significant zal laten toenemen.

Daarnaast bestaat er een kans dat bij genetisch onderzoek nevenbevindingen worden gedaan. Dit kan psychisch belastend kan zijn voor patient en/of familieleden.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6500HB
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 gemetastaseerd blaas- of prostaatkanker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Comorbiditeit die interfereert met de veilige afname van extra biopten..

- bezwaar tegen gecodeerd opslaan van lichaamsmateriaal voor onbepaalde tijd.
- bezwaar tegen het terugkoppelen van relevante toevalsbevindingen (uit DNA sequencing).

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: 03-06-2019

Aantal proefpersonen: 150

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2021

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
CCMO	NL67888.091.18