

Het orofaryngeale microbioom en metabooloom als nieuwe biomarker voor ziekteprogressie, behandelrespons en prognose bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied; een pilot studie.

Gepubliceerd: 16-06-2020 Laatste bijgewerkt: 11-06-2024

Primair: - Het bepalen van het verschil in het orale en intestinale micro- en metabooloom bij patiënten met hoofd-halskanker vergeleken met gezonde mensen.- De dynamiek van het orale en intestinale meta- en microbioom tijdens en na behandeling met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52923

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Orofaryngeaal micro- en metabooloom bij hoofd-halskanker.

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom, hoofd-halskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Oncode Institute funding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom, Metaboloom, Microbioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Microbioom:

Om het oraal, orofarynx en fecaal microbioom, waaronder bacteriën, Archea, virussen, parasieten en schimmels, te beoordelen, zullen RNA en DNA zullen worden geïsoleerd uit mondstaafjes en feces voor sequencing en moleculaire methodologieën (bijvoorbeeld PCR, qPCR).

Metaboloombepalingen:

Speeksel zal worden verzameld en worden geanalyseerd met behulp van Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MSMS).

Secundaire uitkomstmaten

Het orale, orofaryngeale en intestinale micro- en metabolome zal worden gecorreleerd aan klinische parameters zoals therapierespons en overleving. Ook zal er een intra-patient vergelijking worden gemaakt van het metaboloom/microbioom van de daadwerkelijke tumor en het omliggende normale mucosa.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het menselijke microbiota wordt gedefinieerd als het collectief van micro-organismen dat in het menselijk lichaam of de oppervlakken ervan verblijft. Het "microbioom" slaat op de genomen van deze groep micro-organismen. Microbiële onbalans (dysbiose) op of in het lichaam kan de oncogenese, tumorprogressie en respons op kankertherapie beïnvloeden. In de eerste plaats kunnen risicofactoren voor dysbiose, zoals antibioticagebruik, roken, slechte voeding en alcoholgebruik, ook de direct de carcinogenese bevorderen. Ten tweede kan een veranderde darmflora invloed hebben op de incidentie en progressie van zowel darmtumoren als extra-intestinale vormen van kanker. Mucosale microben kunnen verschillende immuunmodulerende effecten uitoefenen. Gesegmenteerde filamenteuze bacteriën, die de darmslijmlaag kunnen doorbreken en zich hechten aan intestinale epitheliale cellen (IEC's), zijn een krachtige inductor van T-helper 17-cellen en bijvoorbeeld *Helicobacter pylori* kan leiden tot een toename van loco-regionale Tregs^{3,4}.

Tijdens de behandeling van kanker kunnen bestraling of medicijngebruik toxische effecten op bacteriën uitoefenen, waardoor het dysbiose bevordert. Aan de andere kant kan de (darm) microbiota de therapeutische werkzaamheid en bijwerkingen van kankergeneesmiddelen beïnvloeden via farmacodynamica en immunologische mechanismen. Recent werk heeft aangetoond dat darmmicroben interfereren met tumorreacties op chemotherapie en anti-PD1 of anti-CTLA4 immunotherapie.

"Omic" -technologieën beogen de moleculen waaruit een cel, weefsel of organisme bestaat, volledig te bestuderen. Het primaire doel van deze holistische benadering is de detectie van moleculen in een biologisch monster, op een niet-gerichte en onbevooroordeelde manier. Van alle "omic" -technologieën heeft metabolomics de nauwste link met de fenotypes van biologische systemen. De analyse van het metabool van een cel, een weefsel, een biovloeistof of een organisme heeft tot doel veranderingen in biochemische netwerken te identificeren. Van orale ziekten is bekend dat ze nauw verbonden zijn met het orale biofilmmetabolisme. De verzameling van speekselmonsters is goedkoop en niet-invasief, en biedt een groot potentieel voor ontdekking van biomarkers. Desondanks is er nog maar weinig bekend over de metabole samenstelling en veranderingen in speekselmonsters bij kankerpatienten. Een beter begrip van de dynamiek van het metabool in associatie met de microbioomsamenstelling is mogelijk essentieel voor het ophelderen van complexe pathogene mechanismen, zoals kanker of aan dysbiose gerelateerde aandoeningen. In eerste instantie zal de detectie van metabole veranderingen een vollediger begrip van ziekteprogressie mogelijk maken, de evaluatie van therapeutische resultaten mogelijk maken en tegelijkertijd licht werpen op het kankermetabolisme, de

betrokkenheid van het orale microbioom en hun wisselwerking. Op de lange termijn zou een vollediger begrip van deze wijzigingen kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van gepersonaliseerde diagnoses, het verbeteren van de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling en het bevorderen van gepersonaliseerde therapie.

De mondholte herbergt meer dan 700 bacteriesoorten en is het een van de dichtstbevolkte gebieden van het menselijk lichaam met microben. De mondholte bevat vele gedeelde microben onder niet-verwante individuen en biedt een ideale bron voor ontdekkingen van biomarkers. De mondholte omvat verschillende afzonderlijke habitats, zoals de tandzijde / gingiva, tong, amandelen en orofarynx, elk met afzonderlijke microbiota. Verschillen in bacteriële en virale samenstelling zijn beschreven voor orale kankers in een enkele patiëntenserie, die potentieel kunnen dienen als biomarker voor orale kanker. Het microbioom, het metaboolom en het mogelijke effect op de behandeling van hoofd-halskanker zijn nooit eerder bestudeerd. De goede bereikbaarheid van het orale gebied maakt analyses mogelijk van de verbinding tussen het micro- en het metaboolom op een niet-invasieve manier.

Eerder onderzoek suggereert een sleutelrol voor microbiome- en metaboolomanalyses in tumorrespons op behandeling. De resultaten van deze studie kunnen gevolgen hebben voor de ontwikkeling van nieuwe biomarkers voor de voorspelling van de behandelingsrespons en de klinische uitkomst bij hoofd- en halskanker.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het bepalen van het verschil in het orale en intestinale micro- en metaboolom bij patiënten met hoofd-halskanker vergeleken met gezonde mensen.
- De dynamiek van het orale en intestinale meta- en microbioom tijdens en na behandeling met verschillende modaliteiten definiëren.

Secundair:

- Bovenstaande correleren met klinische parameters alsmede beeldvormende en pathologische data.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, observationele cohortstudie in twee centra (NKI-AVL en LUMC). Er zal geen randomisatie of verblinding zijn.

Inschatting van belasting en risico

Het afnemen van swabs tijdens een routine lichamelijk onderzoek of routine algemene anesthesie (in geval van een operatie), zal nauwelijks een extra

belasting voor de patiënt veroorzaken. Het risico van uitstrijkjes en fecale monsters is verwaarloosbaar. Patiënten verzamelen thuis ontlasting met behulp van een ontlastingverzamelkit en leveren het monster in tijdens hun gebruikelijke ziekenhuisbezoeken. Deze procedure wordt als eenvoudig en niet-invasief beschouwd.

Na de operatie wordt het weefsel standaard gefixeerd in formaldehyde voor pathologie. Een gedeelte wordt stikstofgevroren voor metaboolanalyses met weefselmassaspectrometrie. Dit levert geen extra belasting voor de patiënt op en omvat alleen een extra behandeling van het chirurgische monster.

De deelname van een patiënt aan deze studie heeft geen invloed op de behandeling die de patiënt krijgt. De deelnemende patiënt zal er zelf ook geen voordeel van ondervinden. De gegevens die in dit onderzoek zullen worden verzameld, zullen de algemene populatie van kankerpatiënten ten goede kunnen komen, aangezien ze kunnen helpen ingewikkelde onderzoeksvragen op het gebied van chemische immunologie en oncologie te beantwoorden.

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)

Voor patiënten:

1. 18 jaar of ouder;
2. T1-4, N0-3, M0 plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied;
3. Indicatie voor curatieve (chemo)radiotherapie of chirurgie;
4. WHO 0-2
5. Informed consent getekend en gedateerd., Voor gezonde vrijwillige

proefpersonen:

1. 18 jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ongeneeslijke hoofd-halskanker;
- Huidig antibioticagebruik (locale antibiotic zoals oordruppels of huidcrème/zalf zijn toegestaan);
- De aanwezigheid van een medische aandoening die in de ogen van de onderzoekers studieparticipatie onwenselijk maakt of mogelijk de interpretatie van resultaten bemoeilijkt..

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 14-06-2021
Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2023
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	NL68847.058.19