

Rol van DNA methyleringsanalyse in het voorspellen van non-regressie of regressie van hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie bij hiv+ mannen trial (MARINE)

Gepubliceerd: 12-07-2021 Laatste bijgewerkt: 11-06-2024

In deze studie valideren we of DNA-methyleringsmarkers (non-)regressie van HGAIN kunnen voorspellen, waardoor er een onderscheid kan worden gemaakt tussen HGAIN dat onmiddellijke behandeling behoeft versus HGAIN waarbij een "watchfull waiting..."

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54464

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MARINE

Aandoening

- Anorectale aandoeningen NEG
- Virale infectieziekten
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Anuskankervoorlopers, Hooggradige Anale Intra-epitheliale Neoplasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anale intraepitheliale neoplasie (AIN), anuskanker, DNA methyleringsmerkers, humaan papillomavirus (HPV)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het primaire eindpunt is de regressie / niet-regressiedichotomie van elke individuele HGAIN-laesie bij aanvang.
- Het primaire eindpunt is gebaseerd op de histologische uitkomst van de bipten van 24 maanden follow-up van elke individuele HGAIN-laesie.
- De histologische uitkomst is gebaseerd op de LGAIN / HGAIN-dichotomie volgens de LAST-criteria.
- Om elke individuele HGAIN-laesie op te volgen, wordt de locatie ervan geregistreerd gebruik makend van 8 segmenten (octanten) langs de cirkelvormige transformatiezone in het anale kanaal.
- Regressie wordt gedefinieerd als elke door biopt bewezen LGAIN, of geen AIN-laesie in de octant van een individuele HGAIN-laesie die eerder bij de aanvang is waargenomen, of in een van de aangrenzende octanten.
- Als er na 24 maanden geen klinische laesie zichtbaar is na HRA, wordt willekeurig een biopt verkregen van de octant waar de individuele HGAIN-laesie eerder bij aanvang werd gezien.
- HGAIN-non-regressie wordt gedefinieerd als elke door biopten bewezen HGAIN-laesie of anale kanker in de octant van een individuele HGAIN-laesie die

eerder bij aanvang werd gezien, of in een van de aangrenzende octanten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- De histologische uitkomst van elke individuele HGAIN-laesie bij de follow-upbezoeken van 6, 12 en 18 maanden.
- De klinische uitkomst van elke individuele HGAIN-laesie bij de follow-upbezoeken van 6, 12, 18 en 24 maanden, gedefinieerd als een verandering in de grootte gemeten door het aantal octanten van het aangetaste anale oppervlak
- Algehele HGAIN-ziekte: het klinische resultaat van alle HGAIN-laesies gecombineerd tijdens de follow-upbezoeken van 6, 12, 18 en 24 maanden, gedefinieerd als een verandering in de grootte van elke HGAIN-laesie, gemeten aan de hand van het aantal octanten van het aangetaste anale oppervlak, inclusief incidentele HGAIN-laesies tijdens en tussen follow-upbezoeken.
- Algehele HGAIN-ziekte: het histologische resultaat van alle HGAIN-laesies gecombineerd tijdens de follow-upbezoeken van 6, 12, 18 en 24 maanden.
- HRQoL van de studiepopulatie vergeleken met de controlepopulatie bij aanvang en de follow-upbezoeken van 6 en 24 maanden.

Voor de substudie zijn de eindpunten:

1. De frequentie en het fenotype van CXCR3+ TRM's in AIN-laesies van HIV-positieve en HIV-negatieve individuen te bepalen.
2. HIV-specifieke veranderde immuunroutes identificeren die geassocieerd zijn met CXCR3-expressie, tumorprogressie en/of afwijkende immuunresponsen op HPV op

eencellig niveau.

3. De aanwezigheid en functionele relevantie van cTRM's in HPV valideren door hun kloonsequentie en fenotype in precancereuze laesies te karakteriseren.

4. Het identificeren van hotspots van intensieve antivirale HPV-afweer en cel-celinteractie in de precancereuze laesie op subcompartimenteel niveau met behulp van beeldvormende en transcriptomische benaderingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is bekend dat humaan papillomavirus (HPV) geïnduceerde voorlopers van anuskanker, hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (HGAIN), een hoge kans hebben op spontane regressie. De huidige histopathologische beoordeling kan geen onderscheid maken tussen HGAIN dat waarschijnlijk in regressie gaat en HGAIN dat waarschijnlijk persisteert of kanker wordt. Om anuskanker te voorkomen, wordt momenteel alle HGAIN behandeld met elektrocauterisatie, wat leidt tot substantiële overbehandeling.

Doel van het onderzoek

In deze studie valideren we of DNA-methyleringsmerkers (non-)regressie van HGAIN kunnen voorspellen, waardoor er een onderscheid kan worden gemaakt tussen HGAIN dat onmiddellijke behandeling behoeft versus HGAIN waarbij een "watchfull waiting" beleid kan worden gehanteerd. Dit zou overbehandeling en de daarmee gepaard gaande anale en psycho-seksuele morbiditeit kunnen verminderen, waardoor de effectiviteit van anuskankerscreening en de kwaliteit van leven van hiv+ MSM kan worden verbeterd.

Bovendien streven we ernaar om bij een subgroep van patiënten de rol van CXCR3+ Tissue Resident Effector Memory T-cellen (TRM's) in HGAIN te begrijpen en nieuwe immunologische routes te identificeren die uiteindelijk kunnen leiden tot nieuwe therapeutische benaderingen, en prognostische markers bij hiv+patiënten met AIN.

Onderzoeksopzet

We zullen een multicenter actieve monitoring cohortstudie starten in Amsterdam, Nederland, waarbij HGAIN niet zal worden behandeld gedurende een follow-up van

24 maanden. Deelnemers worden gecontroleerd door middel van halfjaarlijkse hoge resolutie anoscopie (HRA) met biopten en anale uitstrijkjes voor cytologie. Biopten van het eerste bezoek zullen worden getest op DNA-methylatiemerkers (ASCL1, SST, ZNF582) en mogelijk andere biomarkers (HPV-genotypering, HPV-E4, p16INK4A, Ki-67 en PD-1 / PD-L1). Ook zal de gevalideerde A-HRSI vragenlijst worden afgenomen bij de onderzoeksgroep en de HRQoL controlegroep om de kwaliteit van leven (HRQoL) te meten.

In een subgroep van patiënten (hier substudie genoemd) zal een cross-sectionele analyse van HGAIN-biopten worden uitgevoerd. Tijdens hun reguliere behandelingsbezoek ondergaan de deelnemers twee extra biopten na lokale verdoving en vóór elektrocoagulatie. Daarnaast ondergaan de deelnemers een vena-punctie.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten zullen worden onthouden van behandelingen ter preventie van anusanker. Het bijbehorende risico is acceptabel omdat de behandeling van HGAIN voor preventie van anusanker nog niet evidence-based is. De werkzaamheid van de behandeling is niet optimaal en patiënten ervaren aanzienlijke bijwerkingen. Momenteel bieden we patiënten al de mogelijkheid om te kiezen voor actieve monitoring of behandeling. Bovendien, aangezien de follow-up van de studie twee jaar zal duren, zal het risico op de ontwikkeling van kanker bijzonder laag zijn, en patiënten met een zeer hoog risico op kanker (dwz patiënten bij wie meer dan 50% van het anale kanaal is aangetast, patiënten met een klinische verdenking op kanker en bij afwijkingen op DARE plus MRI) worden geëxcludeerd. Deelnemers zullen tijdens het onderzoek nauwlettend worden gevolgd en worden verwezen voor behandeling wanneer een klinische verdenking op kanker ontstaat.

Substudiedeelnemers die indicatie hebben voor elektrocauterisatie van HGAIN-laesies zullen voorafgaand aan de behandelingsprocedure twee extra biopten ondergaan. Aangezien deelnemers de biopten ondergaan na lokale anesthesie en vóór de elektrocoagulatiebehandeling, zullen het extra ongemak, bloedverlies en pijn van de experimentele biopten verwaarloosbaar zijn. Daarnaast wordt via vena punctie tweemaal 10 ml perifeer bloed afgenomen. Deze substudie zal ons in staat stellen om immunologische mechanismen, zoals de activering van CXCR3+ in HGAIN-laesies bij HIV+patiënten, nauwkeurig te onderzoeken en mogelijk aanknopingspunten te vinden voor nieuwe biomarkers en therapieën.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Studiegroep: - hiv+ patie*nten van minimaal 18 jaar die cisgendermannen, transgendermannen of transgender vrouwen zijn en die seks hebben met mannen (verder aangeduid als hiv + MSM); - histopathologisch bevestigde HGAIN (≥ 1 laesie); - adequate HRA bij baseline, d.w.z. visualisatie van de volledige transformatiezone met bipten van alle laesies; Substudie hiv-positieve groep (N=20): - >18 jaar - Therapietrouw aan ART, ondetecteerbare viral load sinds minstens 1 jaar - Een laag nadir aantal CD4 (<200 cellen/ μ l) - Histopathologisch bevestigde HGAIN (≥ 1 laesie); - Adequate HRA bij baseline, d.w.z. visualisatie van de volledige transformatiezone met bipten van alle laesies; Substudie hiv-negatieve groep (N=20): - >18 jaar - Histopathologisch bevestigde HGAIN (≥ 1 laesie); - Adequate HRA bij baseline, d.w.z. visualisatie

van de volledige transformatiezone met biopten van alle laesies;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- HGAIN die meer dan 50% van de omtrek van het anale kanaal bedekt (de progressie naar kanker van deze patie*nten wordt als hoog ingeschat en daarom zou het onethisch zijn om de behandeling stop te zetten); - klinisch vermoeden van anuskanker, gedefinieerd als voelbare afwijkingen bij DARE en vermoeden van invasie bij MRI; - histopathologische diagnose van anuskanker; - voorgeschiedenis van anuskanker; - eerdere HPV-vaccinatie (inclusief deelnemers aan de VACCAIN-T- en VACCAIN-P-studie); - gelijktijdige kanker; - onvoldoende Nederlandse of Engelse taalvaardigheid. Substudiegroep (N=40): - Klinische verdenking op anauskanker, gedefinieerd als voelbare afwijkingen bij DARE en verdenking van invasie bij MRI; - Histopathologische diagnose van anale kanker; - Voorgeschiedenis van anuskanker; - Eerdere HPV-vaccinatie (inclusief deelnemers aan de VACCAIN-T- en VACCAIN-P-studie); - Bekende actieve chronische infectie zoals hepatitis B of C - Diabetes mellitus - Onvoldoende Nederlandse of Engelse taalvaardigheid. - Aanwezigheid van ziekten die het anale slijmvlies aantasten (fistels, rhagades, eczeem). - Symptomen van huidige soa.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-08-2021
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.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	NL76718.018.21
Ander register	NL9664