

Identificatie van biomarkers en nieuwe therapeutische aangrijpingspunten bij kinderen met de ziekte van Hodgkin

Gepubliceerd: 21-07-2016 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Het doel van de studie is het identificeren van biomarkers en het ontdekken van nieuwe therapeutische aangrijpingspunten voor kinderen met de ziekte van Hodgkin. Het onderzoek is hiervoor opgesplitst in 3 doelstellingen: 1. Hodgkin Reed-Sternberg...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hodgkin-lymfomen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54726

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hodgkin-biomarkers

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Hodgkin lymfoom, lymfeklierkanker, ziekte van Hogkin

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Ferenc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Hodgkin Lymfoom, Hodgkin Reed Sternberg cell, Micro-omgeving

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Genetische analyse van HRS cellen

Door middel van exome sequencing zullen de genetische mutaties in maligne HRS cellen bepaald worden. Er zal onderzocht worden of deze mutaties geassocieerd zijn met bestaande oncogenen. Zo nodig zal de rol van deze mutaties onderzocht worden. Er zal onderzocht worden of er een correlatie is tussen deze mutaties en de reactie op therapie.

2. Micro-omgeving

Lymfeklierweefsel zal onderzocht worden om de expressie van PD-1/PD-L1 en TARC te bevestigen op tumorcellen. T-cel subpopulaties, NK-cellen, macrophagen and immuun inhiberende cytokinen zoals IL1-10 en TGF zullen onderzocht worden. Deze uitkomsten zullen gecorreleerd worden aan reactie op therapie.

3. Bloed biomarkers

Verschillende biomarkers (Serum proteïnen en cfDNA zullen gemeten worden en vergeleken met controle patienten om nieuwe biomarkers te identificeren. Ze zullen gecorreleerd worden aan stadiering, histologie, B symptomen, laboratoriumparameters en metabool volume op FDG-PET.

De waarde van TARC zal worden onderzocht als diagnostische marker voor pediatrische HL. Daarom zullen we de normaal waarden van TARC bij pediatrische

patiënten zonder HL bepalen. We zullen de sensitiviteit en specificiteit van TARC als een diagnostische biomarker bij patiënten met pediatrische HL onderzoeken.

Ten tweede zal de waarde van TARC als diagnostische biomarker worden onderzocht door deze te vergelijken met FDG-PET-scans tijdens de behandeling.

Ten slotte zal TARC na behandeling en tijdens de follow-up worden geanalyseerd om de waarde ervan als markers voor terugkeer van de ziekte te onderzoeken.

Indien mogelijk, zal gezamenlijke modellering voor longitudinale TARC-gegevens en tijd-tot-recidiefgegevens worden uitgevoerd om te onderzoeken hoe veranderingen in TARC het optreden van een recidief beïnvloeden. Daarnaast kunnen voorspelde individu-specifieke biomarkerwaarden en recidief vrije overlevingskansen worden verkregen.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing, zie primaire uitkomsten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks dat Hodgkin lymfomen (HL) bij kinderen een goede prognose hebben, is de uitkomst geassocieerd met een substantiele hoeveelheid behandeling gerelateerde toxiciteit en krijgt nog steeds 10-20% van de kinderen progressie van ziekte tijdens of een recidief na de behandeling. Opvallend genoeg is de behandeling de afgelopen decennia nauwelijks veranderd. De huidige behandeling bestaat uit chemotherapie en radiotherapie, waarbij patiënten worden ingedeeld in 3 behandelgroepen op basis van een klinische stadieringssysteem. Radiotherapie wordt eventueel weggelaten uit de behandeling op basis van reactie op therapie op de PET-scan.

HL wordt beschouwd als een immunologische ziekte, waarbij slechts 1% van de cellen maligne Hodgkin Reed- Sternberg cellen (HRS cellen) zijn met daaromheen een reactief infiltraat; de micro-omgeving. De micro-omgeving faciliteert de

groei en overleving van de HRS cel. Door interactie tussen de HRS cellen en de micro-omgeving ontstaan waarschijnlijk biomarkers die kunnen dienen als maat voor ziekteactiviteit. De biologie van HL beperkt de ontwikkeling van in vitro en in vivo analyses voor functionele studies om nieuwe middelen te ontdekken. Daarnaast wordt genetisch onderzoek belemmerd door de schaarste van HRS cellen en was dit grotendeels afhankelijk van met laser verkregen materiaal. Tot slot zijn er, naast een klinisch stadieringssysteem, geen prognostische moleculaire markers die het mogelijk maken de patienten te stratificeren in risicogroepen voor behandeling met verschillende intensiteit. Dit alles bij elkaar maakt dat het nodig is grondig onderzoek te doen naar de HL immunologie en biologie zodat dit mogelijk vertaald kan worden naar nieuwe therapeutische aangrijpingspunten en minder toxische therapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is het identificeren van biomarkers en het ontdekken van nieuwe therapeutische aangrijpingspunten voor kinderen met de ziekte van Hodgkin. Het onderzoek is hiervoor opgesplitst in 3 doelstellingen:

1. Hodgkin Reed-Sternberg cellen: HRS cellen door middel van FACS sortering isoleren en vervolgens genetisch analyseren door middel van whole exome sequencing en het bepalen van gen expressie profielen. Dit zal inzicht geven in het genetische profiel van de HRS cel en zich mogelijk vertalen naar therapeutische aangrijpingspunten.
2. Micro-omgeving: door middel van immunohistochemie de micro-omgeving in kaart brengen. Hierbij nieuwe prognostische markers identificeren en valideren (TARC, PD-1), wat zich kan vertalen in nieuwe therapeutische aangrijpingspunten (bijvoorbeeld PD-1 blokkerend antigeen).
3. Serum biomarkers: de waarde van TARC, andere serum biomarkers en cfDNA onderzoeken als maat voor reactie op therapie. Deze biomarkers zullen direct vergeleken worden met PET-scans, hetgeen nu gebruikt wordt als maat voor reactie op therapie. Ook zal onderzocht worden of deze biomarkers waarde hebben als markers voor recidief van ziekte.

Onderzoeksopzet

Het zal aanvankelijk een Nederlandse multicenter studie worden. Patienten zullen vanuit de 5 kinderoncologische centra geïnccludeerd worden. Op basis van de incidentie van HL in Nederland verwachten we 30-40 patienten per jaar te includeren. Door de mogelijke samenwerking met buitenlandse ziekenhuizen die verbonden zijn aan het Europese Netwerk voor pediatrische patienten met HL (EuroNet-PHL) zullen naar verwachting meer patienten geïnccludeerd worden; wij gaan uit van een inclusie van ~60-80 patienten per jaar. Materiaal zal

verkregen worden door getrainde verpleegkundigen en dokters nadat we informed consent hebben verkregen. Alle patienten moeten morfologisch en immunohistochemisch gediagnosticeerd zijn met klassiek HL door een hematopatholoog. Exome sequencing zal gedaan worden in het laboratorium van Prof. F. Holstege in het Prinses Maxima centrum voor kinderoncologie, Utrecht. In nieuw gediagnosticeerde patienten en in patienten met een recidief zal immunohistochemie gedaan worden om expressie van markers zoals TARC en PD-1 vast te stellen. Daarnaast zal door middel van immuunhistochemie naar de micro-omgeving gekeken worden door T-cel populaties, NK-cellen en andere moleculaire markers en cytokines te bepalen op deze monsters. Biomarkers in het serum zullen op vaste tijdstippen gemeten worden bij diagnose (baseline) en tijdens therapie en follow-up (zie tabel 2,3,4) en dit zal direct vergeleken worden met PET scans. De biomarkers zullen bepaald worden middels Luminex technologie of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in het immunologisch laboratorium van het UMC Utrecht. Gezonde, leeftijd gemaatchde, controle patienten zullen onderzocht worden om de normaalwaarden van enkele biomarkers (onder andere TARC) te bepalen. cfDNA wordt gemeten met verschillende sequencing technieken en vergeleken met whole exome sequencing resultaten van gesorteerde hodgkin cellen. Dit wordt gedaan in het onderzoekslaboratorium van het Prinses Maxima centrum voor kinderoncologie, Utrecht.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek geeft geen extra belasting of risico voor de patient. We zullen bloed afnemen op vaste tijdstippen voor, tijdens en na de behandeling. In tabel 2,3 en 4 van het protocol staan de exacte tijdstippen vermeld, dit is afhankelijk van de behandelgroep waar de patient in zit. Bloedafnames worden altijd gedaan ten tijde van standaard bloedafnames, er zijn dus geen extra prikmomenten. Er zal dan 1 extra buis bloed worden afgenomen voor het onderzoek. Tevens zullen wij het restmateriaal van de lymfeklier wat is afgenomen voor de biopsie gebruiken voor onderzoek. Dit verandert niet aan de procedure van de biopsie. Bij de patienten in de controlegroep zal, tijdens een al geplande noodzakelijke bloedafname op de polikliniek, 1 extra buisje bloed afgenomen worden voor het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Hodgkin Lymfoom groep

Inclusie criteria

Om in aanmerking te komen voor deelname aan de Hodgkin-lymfoomgroep, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

- Diagnose van een klassieke Hodgkin lymfoom bevestigd door referentiepathologie
- Patiënt jonger dan 18 jaar op het moment van diagnose
- Behandeling volgens het European Network of Paediatric Hodgkin`s Lymphoma Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin`s Lymphoma in Children and Adolescents (EuroNet-PHL-C2) protocol of behandeling voor recidiverende of refractaire patiënten, of volgens het Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response to Frontline Chemotherapy.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming van de patiënt en / of de ouders of verzorgers van de patiënt volgens de nationale wetgeving,

Controlegroep inclusie criteria

Om in aanmerking te komen voor deelname aan de controlegroep moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

- Geen diagnose van een klassiek Hodgkin lymfoom bevestigd door referentiepathologie
- Patiënt jonger dan 18 jaar op het moment van diagnose
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming van de patiënt en / of de ouders of verzorgers van de patiënt volgens de nationale wetgeving

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- HIV positiviteit
- Andere onderliggende immunologische ziekte die inadequate immuunrespons kan geven of overactief immuunsysteem, met de uitzondering van het Epstein Barr Virus

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-11-2016
Aantal proefpersonen:	230
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28180

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL52872.078.15