

17065 - Het zichtbaar maken en verbeteren van de doorbloeding in de nieuwe borst na DIEP-lap-operatie bij borstkanker middels nabij-infrarood fluorescentie (Alexander Vahrmeijer)

Na een operatie voor borstkanker wordt vaak een DIEP-lap gebruikt voor de reconstructie. Dit is een stuk huid met vet uit de onderbuik waarmee een nieuwe borst gemaakt wordt. Goede doorbloeding is cruciaal om complicaties zoals vetnecrose te voorkomen. Vetnecrose, dode vetcellen veroorzaakt door onvoldoende bloedtoevoer, kan leiden tot verhardingen die borstkanker nabootsen, infecties, slechte cosmetische resultaten en heroperaties. Dit treft momenteel 15% van de patiënten. Naast fysieke complicaties ervaren patiënten ook psychologische belasting. Bovendien wordt de doorbloeding nu subjectief door de chirurg beoordeeld, wat de betrouwbaarheid beperkt.

Onderzoeksrichting/voorgestelde oplossing

Deze studie onderzoekt het gebruik van nabij-infrarood fluorescentie beeldvorming met indocyanine groen (ICG), een veilige kleurstof, om de doorbloeding van de DIEP-lap tijdens de operatie te beoordelen. Deze techniek stelt chirurgen in staat gebieden met een verhoogd risico op vetnecrose beter te herkennen en direct aanpassingen te maken aan de lap, waardoor complicaties mogelijk worden verminderd of geheel voorkomen.

Daarnaast wordt een artificial intelligence (AI)-model ontwikkeld dat automatisch gebieden met een verhoogd risico op vetnecrose kan identificeren op basis van fluorescentievideo's. Het AI-model maakt gebruik van geavanceerde algoritmen om de doorbloeding te analyseren en risicogebieden te markeren voor de chirurg, met data van fluorescentiebeelden en klinische variabelen voor een objectieve, gepersonaliseerde beoordeling.

Relevantie

Het verminderen van de kans op vetnecrose zal het risico op complicaties en psychologische stress bij patiënten aanzienlijk verminderen. Door het AI-model te combineren met fluorescentiemetingen, kan de betrouwbaarheid en efficiëntie van beslissingen tijdens de operatie worden verhoogd, wat zal bijdragen aan verbeterde patiëntenzorg en lagere zorgkosten.

Onderzoeksvragen

- Verlaagt het gebruik van fluorescentiebeeldvorming tijdens DIEP-lap-operaties de kans op vetnecrose?
- Welke klinische en behandeling gerelateerde factoren beïnvloeden het ontstaan van vetnecrose?
- Kan een AI-model de chirurg ondersteunen bij de beoordeling van de doorbloeding in DIEP-lappen?

Onderzoeksopzet

In totaal zullen 280 patiënten deelnemen aan deze studie, verdeeld over 2 groepen. In de interventiegroep kan de chirurg de fluorescentie beelden gebruiken om de DIEP-lap aan te passen wanneer er stukken minder goed doorbloed zijn. In de controlegroep mag de chirurg niet naar de beelden kijken, dit is noodzakelijk om de effectiviteit van de techniek objectief te beoordelen. Bij deze patiënten verloopt de operatie zoals normaal.

Het AI-model zal worden ontwikkeld met behulp van gegevens verzameld tijdens deze studie. Het model wordt getraind met video's en beelden van de interventiegroep en gevalideerd met onafhankelijke datasets. Hierbij worden geavanceerde technieken toegepast om variatie tussen verschillende patiënten en ziekenhuizen te minimaliseren.

Verwachte uitkomsten

De resultaten zullen bijdragen aan de (inter)nationale invoering van fluorescentiebeeldvorming en AI-modellen tijdens DIEP-lap-operaties. Dit zal het optreden van vetnecrose, heroperaties en mentale belasting verminderen. Het AI-model biedt bovendien een objectieve en reproduceerbare manier om intra-operatieve beslissingen te ondersteunen, wat de chirurgische zorgstandaard kan verhogen.

Benodigde stappen voor implementatie

De bevindingen worden gedeeld via medische-/technische-conferenties, publicaties en nascholingen, inclusief praktische handleidingen voor intra-operatieve fluorescentiemetingen. Het AI-model wordt getest en geïntegreerd in bestaande chirurgische workflows. Patiëntenorganisaties, zoals de Borstkankervereniging, zullen betrokken worden bij de verspreiding van resultaten om zowel professionals als patiënten goed te informeren.

17098 - SMART-CART: Precisiehulpmiddel voor het optimaliseren van CAR-T-celtherapie (Joost Vermaat)

Chimerische antigen receptor T-cellen (CAR T-cellen) hebben de behandeluitkomsten van recidiverend diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) aanzienlijk verbeterd. CAR T-cellen worden geproduceerd door T-lymfocyten van de patiënt genetisch te modificeren zodat zij receptoren tot uiting brengen die kankerantigenen herkennen. De behandeling met CD19-gerichte CAR T-cellen zoals axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en tisagenlecleucel (tisa-cel), vertoont significante effectiviteit, met complete responspercentages van 40-50% bij patiënten met DLBCL. Helaas reageren niet alle patiënten op deze behandeling, terwijl CAR T-celtherapie gepaard gaat met ernstige bijwerkingen, logistieke zorguitdagingen en hoge kosten.

Voorgestelde oplossing

Patiëntselectie is daarom van cruciaal belang. Het is essentieel om kenmerken te identificeren die de effectiviteit van CAR T-celtherapie betrouwbaar kunnen voorspellen. Tevens is het belangrijk om resistentiemechanismen, die de onderliggende oorzaak zijn van therapiefalen van CAR-T-celbehandeling, te onderzoeken door tumorweefsels van vóór en na de behandeling te vergelijken.

Relevantie

CAR T-celtherapie is een zeer kostbare behandelmethode, die kunnen oplopen tot €500,000 per patiënt. Bovendien kunnen er ernstige bijwerkingen optreden, wat leidt tot een aanzienlijke belasting voor zowel de patiënt als het zorgsysteem. Er is onvoldoende kennis over de onderliggende biologie om patiënten effectief te stratificeren op hun kans op een positieve respons op CAR-T-celtherapie.

Onderzoeksvragen

- Kan een combinatie van immuun-moleculaire kenmerken in tumorweefsel de effectiviteit van CAR-T-celtherapie betrouwbaar voorspellen (SMART-CART), om zo de patiëntselectie te verbeteren?
- Kunnen immuun-moleculaire kenmerken in tumorweefsels van zowel vóór als na de behandeling, inzicht geven in resistentiemechanismen van CAR-T-celtherapie?

Onderzoekopzet

De Nationale CAR T-cel tumorboard coördineert de selectie van patiënten voor CD19-gerichte CAR-T-celtherapie. Klinische gegevens van 302 patiënten die CAR-T-celtherapie in Nederland hebben ondergaan, zijn verzameld in de Follow that CAR! Database. In dit onderzoeksvoorstel zullen wij geavanceerde analyses op DNA-, RNA- en eiwitniveau uitvoeren om de interactie tussen tumorcellen en micro-omgeving te karakteriseren. Deze gegevens zullen vervolgens worden geïntegreerd met de klinische patiëntgegevens. Het uiteindelijke doel is de ontwikkeling van de SMART-CART, een uitkomstmodel voor het voorspellen van de effectiviteit van CAR T-celtherapie op basis van patiënt- en biologische kenmerken. Daarnaast zullen immuun-moleculaire mechanismes in tumorweefsel vóór en na CAR-T-celtherapie in kaart worden gebracht om resistentiemechanismen te identificeren. In dit onderzoeksvoorstel zullen we geavanceerde analyses op DNA-, RNA- en eiwitniveau uitvoeren om de interactie tussen tumorcellen en de tumor micro-omgeving te karakteriseren. Deze gegevens zullen vervolgens worden geïntegreerd met de klinische patiëntgegevens.

Verwachte uitkomsten

Het toepassen van SMART-CART in patiëntzorg zal de huidige toewijzing van patiënten aan CAR-T-celtherapie verbeteren en bijdragen aan het begrijpen van resistentiemechanismes. De verworven inzichten zullen de basis vormen voor strategieën om therapieresistentie te verminderen en de effectiviteit van CAR-T-celtherapie te verbeteren. SMART-CART zal dienen om de behandeling te voorspellen, patiëntselectie te optimaliseren, onnodige behandeling te verminderen en kosten te besparen.

Stappen voor implementatie

SMART-CART heeft directe klinische relevantie voor nationale implementatie in de routinematige CAR-T-celzorg voor lymfeklierkankerpatiënten. SMART-CART zal 1) de selectie van patiënten die gevoelig zijn voor CAR-T-celtherapie verbeteren, en 2) resistentiemechanismen ontrafelen door gepaarde pre- en post-behandeling kankersamples te vergelijken.

17105 - Gelijktijdige gebruik van de fluorescente stoffen 'ICG' en 'SGM-101' bij patiënten met uitzaaiingen van darmkanker in de lever. (Sven Mieog)

Het operatief verwijderen van leveruitzaaiingen bij darmkanker is essentieel voor genezing. Hoe vollediger het tumorweefsel wordt verwijderd, hoe beter de prognose. In ziekenhuizen zoals het LUMC, EMC en AUMC wordt standaard indocyanine groen (ICG) gebruikt. Dit fluorescerende middel hoopt zich op rondom uitzaaiingen waardoor er een fluorescente ring rondom de laesies zichtbaar wordt, mits je gebruikt maakt van een fluorescentie camera. Dit fluorescente signaal zorgt dat chirurgen vaker extra uitzaaiingen vinden en zij het vollediger kunnen verwijderen. Echter, ICG heeft beperkingen: het kan goedaardig weefsel aankleuren, werkt minder goed na chemotherapie en leidt niet altijd tot volledige verwijdering van tumoren. Hierdoor is de kans op incomplete resecties (R1-resecties) bij hoog-risicopatiënten nog steeds aanzienlijk.

Voorgestelde oplossing

Ons onderzoek introduceert een nieuwe aanpak door ICG te combineren met SGM-101, een tumor-specifieke fluorescerende stof die zich bindt aan carcino-embryonaal antigeen (CEA), dat voorkomt op darmkankercellen. ICG heeft als voordeel dat het zeer gevoelig is en bijna geen tumor mist, terwijl SGM-101 door zijn specificiteit fout-positieve resultaten van ICG kan corrigeren. Deze duale aanpak kan zorgen voor preciezere operaties, waarin kwaadaardig weefsel volledig wordt verwijderd en gezond weefsel beter wordt gespaard.

Relevantie

Door de nauwkeurigheid van operaties te verbeteren, kan deze methode niet alleen de overlevingskansen verhogen, maar ook de kans op complicaties en terugkeer van de ziekte verminderen. Daarnaast biedt deze aanpak een model dat ook toepasbaar kan zijn bij andere soorten kanker.

Onderzoeksvraag

Kan het gebruik van SGM-101 naast ICG de precisie van tumorverwijdering vergroten en tegelijkertijd onnodige verwijderingen van gezond weefsel verminderen?

Daarnaast willen we beter begrijpen hoe tumorbiologie en chemotherapie de fluorescentie beïnvloeden, en onderzoeken we of AI-technologie chirurgen tijdens de operatie kan ondersteunen. De uitkomsten zullen niet alleen relevant voor leveruitzaaiingen, maar kunnen ook breder toepasbaar zijn bij andere oncologische operaties.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 3 ziekenhuizen (LUMC, EMC en AUMC) en omvat 39 patiënten met hoog-risico leveruitzaaiingen. Deze patiënten krijgen 7 dagen voor de operatie ICG toegediend en 4 dagen voor de operatie SGM-101. Tijdens de operatie worden de stoffen gedetecteerd met speciale fluorescentiecamera's. We analyseren niet alleen de prestaties van SGM-101, maar onderzoeken ook hoe tumoropbouw de fluorescentie beïnvloedt. Daarnaast ontwikkelen we een AI-model dat chirurgen kan ondersteunen bij het interpreteren van de fluorescentiesignalen.

Verwachte uitkomsten

We verwachten dat dit onderzoek aantoont dat ICG en SGM-101 complementair zullen zijn: ICG, door zijn hoge sensitiviteit, helpt de chirurg om kwaadaardig weefsel te detecteren, terwijl SGM-101 met zijn specificiteit de fout-positieve signalen van ICG corrigeert en nog preciezer aangeeft waar kwaadaardig weefsel zich bevindt. Daarnaast verwachten we beter te begrijpen welke patiënten baat hebben. Het AI-model kan chirurgen ondersteunen bij het interpreteren van signalen, wat de precisie verder verhoogt. Deze uitkomsten zullen vertaald kunnen worden naar andere oncologische operaties.

Implementatie

De technologie van tumor-specifieke fluorescentie is veelbelovend. SGM-101 is momenteel in vergevorderde klinische testen en zal naar verwachting binnenkort breder beschikbaar zijn. Daarnaast zijn de benodigde camera's al in veel oncologische centra beschikbaar, wat de implementatie van deze methode in de praktijk vergemakkelijkt.