

Verslag van project:

‘Werkzaamheid van BromAc in een ratmodel met mucineuze colorectaal carcinoom’

St George Hospital, Kogarah, NSW, Australia



Dr. Michelle V. Dietz

Arts-onderzoeker Rotterdam

Inleiding

Van mei 2021 tot oktober 2023 heb ik fulltime promotieonderzoek gedaan op de afdeling Oncologische en Gastro-intestinale Chirurgie van het Erasmus Medisch Centrum. Hierbij heb ik mij met name gefocust op het verbeteren van overlevingsuitkomsten van patiënten met het peritoneaal mesothelioom en patiënten met peritoneale metastasen van colorectaal carcinoom. Aangezien de overleving van deze patiënten achterblijft in vergelijking met patiënten met andere vormen van kanker, is er een dringende behoefte aan verbetering van de behandeling. Prof. Dr. Morris is hoofd van de afdeling Chirurgische Oncologie aan de St George & Sutherland Clinical School en is een pionier op het gebied van onderzoek en de behandeling van peritoneale maligniteiten. Ook is hij de ontwikkelaar van BromAc, een veelbelovend medicijn voor patiënten met peritoneale maligniteiten. BromAc is origineel ontwikkeld voor de behandeling van mucineuze tumoren. Mucinen zijn slijmachtige eiwitten die tot uiting komen in verschillende vormen van buikvlieskanker. Voor geselecteerde patiënten met buikvlieskanker is een uitgebreide operatie (CRS) in combinatie met een spoeling van verwarmde chemotherapie in de buik (HIPEC) de standaardbehandeling. Studies in het laboratorium en in diermodellen hebben voor verschillende tumortypes aangetoond dat BromAc de productie van mucine vermindert en kankercellen gevoeliger maakt voor chemotherapie. Ook heeft een eerste klinische studie in patiënten met inoperabele mucineuze buikvlieskanker laten zien dat BromAc veilig was en effectief leek in het afbreken van mucineuze tumorafzettingen. De bevinding dat BromAc kankercellen gevoeliger maakt voor chemotherapie vormt een rationale voor de combinatie van BromAc met HIPEC. De onderzoeksafdeling van Prof. Dr. Morris doet uitgebreid onderzoek naar de mogelijke effectiviteit van deze combinatiebehandeling.

Om bij te dragen aan onderzoek naar BromAc en te leren van de expertise van Prof. Dr. Morris heb ik als afronding van mijn promotietraject vijf maanden onderzoek gedaan bij de afdeling van Prof. Dr. Morris. In oktober 2023 ben ik in Sydney aangekomen en na een week gestart in het St George Hospital. Ik maakte hier onderdeel uit van de peritonectomy unit (klinische afdeling) en Mucpharm (het onderzoekslaboratorium en tevens het bedrijf dat BromAc heeft ontwikkeld). De peritonectomy unit bestond uit vijf chirurgen, één chirurg in opleiding, vier ANIOS (artsen-niet-in-opleiding-tot-specialist), twee verpleegkundig specialisten en twee diëtisten.

Weekindeling

Elke ochtend begon de overdracht om 07.00, waarna ik meeliep met de klinische visite bij patiënten. Vanaf ongeveer 09.00 startte ik met onderzoek in het laboratorium of retrospectief onderzoek. Tevens ging ik ongeveer één dagdeel per week naar de operatiekamer om een CRS-HIPEC operatie bij te wonen. Ook waren er gedurende de week verschillende klinische multidisciplinaire overleggen en onderzoek bijeenkomsten die ik bijwoonde. Elke maandag was er een laboratorium bijeenkomst waarbij iedereen het lopende onderzoek en de resultaten presenteerde.

Doelstellingen en resultaten

Het primaire doel van mijn onderzoek bij Prof. Dr. Morris was om de effectiviteit van BromAc in combinatie met HIPEC te beoordelen bij de behandeling van mucineuze buikvlieskanker in een diermodel. Helaas was er een probleem met de levering van dit diermodel waardoor ik dit onderzoek niet kon voltooien in de vijf maanden dat ik onderzoek heb gedaan bij Prof. Dr. Morris. In plaats van dit onderzoek heb ik daarom onder andere preklinisch onderzoek naar de combinatie van BromAc met HIPEC in mesothelioom cellijnen. Om dit cellijnonderzoek uit te voeren heb ik verschillende cursussen gevolgd en ben ik opgeleid door het hoofd van de onderzoeksafdeling. Ik heb hierbij niet alleen veel geleerd over BromAc, het proces van het ontwikkelen van een medicijn, maar ook mijn preklinische vaardigheden uitgebreid.

Ten aanzien van de resultaten van het cellijn onderzoek hebben we laten zien dat BromAc een directe antitumorwerking heeft in mesothelioomcellijnen. Daarnaast hebben we laten zien dat de toevoeging van BromAc aan chemotherapie in deze cellijnen de effectiviteit van chemotherapie verbetert. Deze resultaten zijn veelbelovend en zullen op korte termijn gepubliceerd worden. Ook bieden deze resultaten een sterke basis om dit ook in een muismodel te onderzoeken. Als we deze resultaten in een muismodel kunnen bevestigen, zullen we deze combinatiebehandeling ook bij patiënten met buikvlieskanker testen, met als doel de overleving van deze patiënten te verbeteren. Voor dit onderzoek hebben we een subsidieaanvraag gedaan bij de Mesothelioma Applied Research Foundation. De uitslag over de toekenning hiervan volgt nog.

Een secundair doel van mijn bezoek aan Sydney was het tot stand brengen van een samenwerking tussen de afdeling Chirurgische Oncologie van het St George Hospital en de afdeling Chirurgische Oncologie van het Erasmus MC Kanker Instituut. Door deze samenwerking kan expertise van beide centra worden gedeeld, wat zal bijdragen aan het uitvoeren van onderzoek en het verbeteren van de zorg voor patiënten met peritoneale maligniteiten. Momenteel zijn we bezig met het samenvoegen van onze retrospectieve data voor zowel patiënten met kanker die oorspronkelijk in het buikvlies is ontstaan (peritoneaal mesothelioom), als voor patiënten met uitzaaiingen van darmkanker in het buikvlies. Hopelijk kunnen we hiermee meer inzicht krijgen in de uitkomsten van patiënten die een operatie ondergaan en zo onze patiëntselectie verbeteren, met als uiteindelijk doel het verbeteren van de overleving van beide patiëntengroepen. Ook hopen we deze samenwerking voort te kunnen zetten bij het opzetten van nieuwe klinische studies en een versnelde introductie van BromAc in Nederland.

Tot slot heb ik meegewerkt aan een aantal onderzoeken die geen onderdeel waren van mijn initiële onderzoeksplan. We hebben een protocol geschreven waarbij we hebben beschreven hoe we de effectiviteit van verwarmde chemotherapie in de buik tijdens een operatie (HIPEC) per patiënt kunnen evalueren. Daarnaast hebben we een methode geëvalueerd om de hardheid van het slijm in de buik bij patiënten met pseudomyxoma peritonei (PMP) te bepalen middels shearwave elastografie.

Vrije tijd

Ik heb in verschillende wijken in Sydney gewoond tijdens mijn onderzoeksperiode. Sydney is een geweldige stad die voor iedereen iets te bieden heeft. Elke wijk heeft zijn eigen identiteit en hoewel de Australiërs zelf nogal wat onzeker zijn over hun gebrek aan cultuur in vergelijking met Europa vind ik dat Sydney veel cultuur te bieden heeft. Het land is natuurlijk een stuk jonger dan de Europese landen, maar begint ook zeker zijn eigen identiteit te ontwikkelen. De liefde van Australiërs voor koffie, de natuur, de zee, en hun vriendelijkheid maakte dat ik mij er al snel thuis voelde.

In mijn vrije tijd heb ik verschillende plaatsen in en rondom Sydney bezocht. Uiteraard heb ik de toeristische trekpleisters zoals The Opera House, The Harbour Bridge en Bondi Beach, maar ook de minder bekende wijken en nationale parken om Sydney heen. Aansluitend aan mijn onderzoektijd heb zes weken langs de oostkust gereisd en Tasmanië bezocht. Al met al was een geweldige ervaring en heb ik mij zowel als onderzoeker als op persoonlijk vlak verder kunnen ontwikkelen.

