



# Niet-technische samenvatting 20198765

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Preklinische evaluatie van de behandeling van uitzaaiingen van darmkanker in het buikvlies door vertraagde afgifte van chemotherapie uit een supramoleculaire gel
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Preklinische evaluatie, uitzaaiingen in het buikvlies, chemotherapie in de buikholte, supramoleculaire hydrogel, regionale medicatie afgifte.

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

## 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Wereldwijd zijn er jaarlijks meer dan 1.8 miljoen patiënten die de diagnose darmkanker krijgen. Darmkanker is daarmee de tweede meest voorkomende kankersoort bij vrouwen en de derde bij mannen. 25% van deze patiënten krijgt uitzaaiingen in het lichaam, bijvoorbeeld in het buikvlies. Hiervoor zijn verschillende behandelingen beschikbaar.</p> <p>Wanneer patiënten behandeld worden met chemotherapie via het infuus leven patiënten na het stellen van de diagnose uitgezaaide darmkanker in het buikvlies nog gemiddeld 12 maanden. Deze behandeling is levensverlengend, maar niet meer gericht op genezing.</p> <p>De best beschikbare behandeling voor uitgezaaide darmkanker naar het buikvlies bestaat uit twee delen die achtereenvolgens uitgevoerd worden.</p>
---	--

Allereerst worden alle zichtbare tumordeeltjes verwijderd, in medisch jargon 'cytoreductieve chirurgie' genoemd. Dit betekent dat er (delen van) organen weggehaald kunnen worden. Dit gedeelte van de behandeling duurt het langst. Het is cruciaal dat alle tumordeeltjes verwijderd worden. Echter is het onmogelijk om alle microscopische kankercellen te verwijderen. Daarom wordt na de cytoreductieve chirurgie de 'Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy' (HIPEC) toegepast. De buikholte wordt dan gevuld met een hoge dosis vloeibare chemotherapie (vaak mitomycine-C), verwarmd tot 42 °C en dit wordt gedurende 90 minuten rondgepompt. Na deze behandeling zijn patiënten nog gemiddeld 22 maanden in leven.

Het probleem is echter dat een grote groep patiënten niet in aanmerking komt voor deze behandeling. Dit kan komen doordat de ziekte te uitgebreid is, bijvoorbeeld bij uitzaaiingen op andere plekken naast het buikvlies, zoals de lever, of omdat de fysieke conditie van de patiënt te slecht is om een operatie te ondergaan.

Omdat maar weinig patiënten in aanmerking komen is de vraag ontstaan om een andere minimaal-invasieve manier (d.w.z. een manier waarbij het lichaam niet geopend hoeft te worden) te onderzoeken om ook voor patiënten die niet voor een operatie en HIPEC in aanmerking komen de overlevingskansen te verbeteren. Hiervoor kan een zogenaamde supramoleculaire hydrogel mogelijk gebruikt worden. Deze gel bestaat uit moleculen die bij injectie vloeibaar zijn en een gel vormen wanneer ze in de buikholte terecht komen. Hierdoor is het mogelijk om de gel te injecteren in de buikholte. De supramoleculaire hydrogel zal in ons experiment geladen worden met dezelfde chemotherapie als bij HIPEC, namelijk mitomycine-C. Mitomycine-C zal in de buikholte langzaam afgegeven worden uit de supramoleculaire hydrogel om zo de overgebleven kankercellen in de buikholte te doden.

We willen in deze studie testen of deze supramoleculaire hydrogel met mitomycine-C effectief is bij ratten met kanker in het buikvlies. We kijken dan met name of de gel met mitomycine-C leidt tot verkleining van de tumoren en of de ratten langer blijven leven. Ten slotte wordt er nog gekeken of deze gel betere resultaten geeft dan de HIPEC behandeling, maar ook of bijvoorbeeld de combinatie van operatie, HIPEC en gel mogelijk voor nóg betere overlevingskansen zorgt.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Bij het effectief blijken van deze supramoleculaire hydrogel met mitomycine-C gaat er een deur open voor patiënten waarvoor op dit moment geen behandeling is. Patiënten die niet in aanmerking komen voor de uitgebreide behandeling kunnen mogelijk wel door de supramoleculaire gel in te spuiten in de buikholte lokaal behandeld worden met chemotherapie, waardoor ze mogelijk langer leven. Een ander voordeel van deze behandeling is dat de chemotherapie uit de gel langzamer wordt afgegeven dan bij de HIPEC-behandeling, wat ook voor een verlenging van de levensduur kan zorgen. Ten slotte wordt er ook onderzocht of de gel gecombineerd kan worden met de HIPEC-behandeling. We hopen dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor deze behandeling groter wordt én dat de patiënten langer blijven leven.

Mogelijk kan deze vorm van behandeling van supramoleculaire hydrogel met chemotherapie in de toekomst ook bij andere kankersoorten worden toegepast.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor deze studie worden maximaal 488 ratten gebruikt.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Bij dit onderzoek worden darmkankercellen in de buikholte van de ratten gespoten om uitzaaiingen van het buikvlies na te bootsen. De groei van tumorcellen in de buikholte kan zorgen voor ongemak, dichtdrukken van de darmen en vocht in de buik. De chemotherapie met mitomycine-C kan leiden tot toxiciteit en onderdrukking van het immuunsysteem, waardoor de rat gevoeliger kan zijn voor infecties.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Er wordt, afhankelijk van het deelonderzoek, mild tot ernstig ongerief voor de dieren verwacht door de tumorgroei in het buikvlies, de operatie en mogelijke gevolgen van de chemotherapie. Voor alle studies wordt er ongeveer voor 5% mild, 67% matig en 28% ernstig ongerief verwacht.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden na het experiment conform de richtlijnen geëuthanaseerd.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Er is uitgebreid in-vitro onderzoek (door middel van celkweek) gedaan naar het effect van mitomycine-C in de supramoleculaire hydrogel op de tumorcellen. Aangezien de wisselwerking in een levend organisme tussen tumorcellen en de chemotherapie door middel van de hydrogel niet na te bootsen is in celkweek, volstaat dit type onderzoek niet om betrouwbare conclusies te trekken over de effectiviteit van de supramoleculaire hydrogel op het verkleinen van de tumoren. Er kunnen daarom geen proefdiervrije alternatieven gebruikt worden voor dit deel van het onderzoek.
4.2 <b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om zo min mogelijk dieren te gebruiken is waar mogelijk een berekening gemaakt voor het aantal dieren. Ons onderzoek is stap voor stap opgebouwd, waardoor het mogelijk is om tussendoor de supramoleculaire hydrogel met chemotherapie te verbeteren. In dit onderzoek gebruiken we zowel mannelijke als vrouwelijke ratten. Hierdoor ontstaat er geen overschot in de fok. Ten slotte wordt er gebruik gemaakt van beeldvormingstechnieken, namelijk een bioluminescentie camera, waarmee we de hoeveelheid tumor op het buikvlies per rat elke week kunnen volgen. Hierdoor kunnen we dezelfde dieren langer volgen en hoeven dus minder dieren gebruikt te worden. Het effect van de supramoleculaire hydrogel met mitomycine-C kan dus nauwkeurig opgevolgd worden in elk individueel dier.
4.3 <b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	In eerdere studies bij ratten en varkens is al gewerkt met de supramoleculaire hydrogel. Bij deze experimenten werden geen ernstige gevolgen waargenomen. We hebben in dit onderzoek gekozen voor ratten omdat in het verleden al studies op ratten zijn uitgevoerd waarin de HIPEC behandeling onderzocht werd. Daarnaast verdienen ratten de voorkeur ten opzichte van muizen, aangezien ze een grotere intra-peritoneale ruimte hebben en het effect van de gel beter te visualiseren is. Ten slotte gebruiken we kankercellen die afgeleid zijn van Wag/Rij ratten, vandaar de keuze voor deze stam.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Waar mogelijk zal er in dit onderzoek gebruik worden gemaakt van een niet-invasieve toedieningsmethode. In de experimenten waar een operatie onvermijdelijk is zullen de dieren narcose en pijnstilling ontvangen. Daarnaast worden ze nauwlettend in de gaten gehouden in de periode na de toediening van de gel en eventuele operaties. Indien nodig zullen de dieren extra pijnstilling toegediend krijgen. Door de studie in te richten met deelstudies, waarbij de dosis en giftigheid van de supramoleculaire hydrogel met chemotherapie onderzocht wordt, kan de therapie in een vroeg stadium worden aangepast om zo onnodig ongerief van de dieren voorkomen. De dieren worden sociaal gehuisvest worden en krijgen ze voedsel en water ongelimiteerd tot hun beschikking. Ook zal er een 12 uur donker/licht cyclus worden gehandhaafd. De dieren zullen dagelijks gecontroleerd worden op hun welzijn.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 december 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Ja