

OM DE ZORG TE PERSONALISEREN

Beeldvorming voor patiënten met een sarcoom



Timo Kalisvaart

Patiënten met een sarcoom zijn vaak jong: kinderen, adolescenten of jongvolwassenen. Toch is de 5-jaarsoverleving bij diagnose gemiddeld slechts zo'n 60 procent. De behandeling van deze groep is complex, onder andere door de zeldzaamheid van sarcomen en de grote variatie in de manier waarop tumoren reageren op therapie. Dit proefschrift onderzoekt hoe beeldvorming kan helpen het effect van behandelingen zoals chemo- en radiotherapie beter te voorspellen en te monitoren.

Het doel is om behandelingen in de toekomst verder te personaliseren en te optimaliseren: zowel door in te zoomen op specifieke tumortypes en beeldvormingsmodaliteiten, als door nieuwe onderzoeksmethoden voor te stellen die het veld kunnen versterken. Hieronder zoom ik in op 3 deelonderzoeken uit mijn proefschrift.

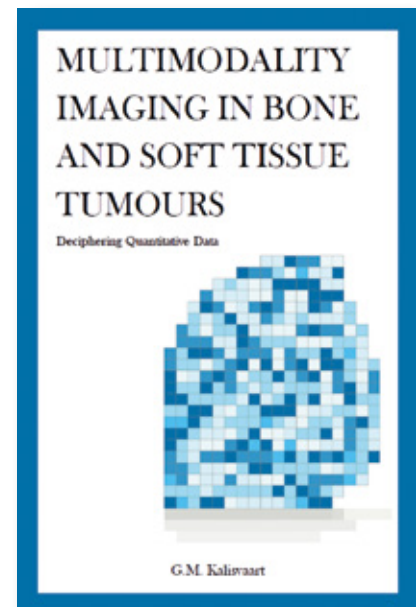
Dynamische MRI in osteosarcomen

Bij ongeveer de helft van de patiënten met een osteosarcoom die chemotherapie krijgen, is na de operatie nauwelijks effect zichtbaar in het verwijderde tumorweefsel. Deze patiënten hebben een slechtere overleving. Samen met mijn

de operatie worden bepaald en vereist geen extra onderzoek. Onze resultaten laten bovendien zien dat rWIR-overleving minstens zo goed voorspelt als de huidige gouden standaard: het percentage viabele cellen in het verwijderde weefsel bij histologische beoordeling. Daarmee lijkt DCE-MRI een veelbelovende, niet-invasieve biomarker voor het vroeg herkennen van slechte therapierespons bij osteosarcoom en heeft het potentie om verandering van behandeling bij deze patiënten te faciliteren in de toekomst.

CT in GIST

Bij patiënten met een gastro-intestinale stromale tumor (GIST) spelen (neo) adjuvante tyrosinekinaseremmers



‘Onze resultaten laten zien dat de biomarker op basis van DCE-MRI-overleving minstens zo goed voorspelt als de gouden standaard’

collega's heb ik de waarde van *dynamic contrast-enhanced* MRI (DCE-MRI) onderzocht om deze patiënten al vóór de operatie te kunnen identificeren.

In een studie met 85 patiënten uit Nederland en België blijkt dat een afname van tumordoorbloeding, gemeten met DCE-MRI na een chemokuur, sterk samenhangt met de respons op celniveau. De gebruikte parameter, de relatieve *wash-in rate* (rWIR), kan al voor

(TKI's) een steeds belangrijkere rol in de behandelstrategie. Voor patiënten zonder metastasen kunnen kuren TKI voor de operatie chirurgisch voordeel opleveren. Dit betekent in de praktijk dat de operatie minder complex of uitgebreid wordt door de veranderingen in de tumor als gevolg van de medicatie.

Hoewel in de literatuur verschillende radiologische parameters zijn voorgesteld om therapierespons bij GIST te monito-

ren, is er nog geen richtlijn voor welke meetmethode en welk moment het beste is om chirurgisch voordeel te herkennen. In een studie bij 39 patiënten zien wij dat slechts 56 procent daadwerkelijk baat heeft bij neoadjuvante therapie. In deze studie vergelijken we veelgebruikte evaluatiemethoden: RECIST 1.1 (gebaseerd op lengtemetingen), Choi-criteria (waarbij ook densiteit wordt meegenomen) en volumetrie.

Zowel RECIST als volumetrie blijkt een goede voorspeller van chirurgisch voordeel, met een nauwkeurigheid van respectievelijk 90 en 95 procent. Opvallend is dat bij patiënten die baat hebben bij de behandeling, het grootste deel van de volumevermindering al in de eer-

De promotiedag



Op 12 juni heb ik, op mijn verjaardag, mijn proefschrift verdedigd aan de Universiteit van Leiden. Een betere stok achter de deur voor al mijn familie en vrienden om op mijn verjaardag te komen, ga ik de rest van mijn leven niet meer hebben. De discussiepunten die tijdens de verdediging werden opgebracht, hebben mij zowaar nog meer geïnspireerd om het onderzoek naar het karakteriseren van sarcomen verder door te zetten. In de toekomst zal ik dit doen naast mijn klinische functie als chirurg in opleiding.

Mijn grote dank gaat natuurlijk uit naar mijn promotieteam, professor Lioe-Fee de Geus-Oei, professor Hans Bloem en Willem Grootjans, voor hun geweldige leiding en betrokkenheid de afgelopen jaren.

ste 3 maanden na start van de therapie optreedt. Bij patiënten met gemetastaseerde GIST, waar TKI's al decennialang de hoeksteen van de behandeling zijn, laat een registratieonderzoek met 457 patiënten zien dat lokale therapie (zoals chirurgie of ablatie) geassocieerd is met betere overleving als patiënten een goede respons vertonen volgens RECIST-criteria. Deze bevindingen geven richting aan de vraag hoe radiologische responsbeoordeling in de kliniek kan worden ingezet bij GIST.

Registratie met histologie

Onze studies bij osteosaroom en GIST tonen aan dat beeldvormingsparameters zoals perfusie en volume, geassocieerd zijn met relevante klinische uitkomsten. Tegelijkertijd blijft onduidelijk welke biologische veranderingen precies verantwoordelijk zijn voor wat we zien op de

beelden. Veel tumorreacties op therapie, histologisch te herkennen als fibrose, hyalinisatie of necrose, zijn met beeldvorming nog lastig te herkennen, laat staan van elkaar te onderscheiden.

Om deze kloof tussen beeldvorming en biologie te overbruggen, hebben wij een interdisciplinaire methode ontwikkeld waarbij gedigitaliseerde histologische beelden ruimtelijk worden gekoppeld aan radiologie. Door gebruik te maken van 3D-geprinte tumormallen, kunnen we het pathologisch onderzoek exact afstemmen op vooraf geselecteerde radiologische beeldvlakken.

Hierdoor is het mogelijk om histologiegestuurde, multimodale beeldanalyse uit te voeren en zo tumorheterogeniteit beter in kaart te brengen. In een eerste serie van 20 sarcomen laten de resultaten zien

dat combinaties van een PET-scan met ^{18}F -FDG, dynamische MRI en diffusiewogen MRI het mogelijk maken om fibrose, hyalinisatie en necrose betrouwbaar van elkaar te onderscheiden. Dit vormt een stap richting meer nauwkeurigere en beter onderbouwde beeldinterpretatie in studies en uiteindelijk de sarcoomzorg.

Conclusie

Radiologische parameters zoals perfusieveranderingen bij osteosaroom en volumeverlies bij GIST, blijken sterk ge-

‘Met 3D-geprinte tumormallen koppelen we histologie aan beeldvorming’

associeerd met respons op neoadjuvante therapie en klinische uitkomsten. Hiermee biedt beeldvorming waardevolle, niet-invasieve hulpmiddelen om vroegtijdig patiënten te identificeren die mogelijk minder of juist meer baat hebben bij standaardtherapie. Tegelijkertijd blijft het biologische begrip van radiologische veranderingen beperkt. Dat bemoeilijkt de interpretatie van radiologische beelden bij sarcomen. Door histologie ruimtelijk te koppelen aan beeldvorming met behulp van 3D-geprinte tumormallen, kan deze kloof verkleind worden. Deze innovatieve aanpak maakt onderscheid mogelijk tussen verschillende weefselreacties op therapie en draagt in de toekomst bij aan sarcoomonderzoek.

Amsterdam, 16 januari 2025

dr. Timo Kalisvaart

aio chirurgie

Met veel dank aan mijn promotoren:

prof. dr. L.F. de Geus-Oei, LUMC

prof. dr. J.L. Bloem, MD, LUMC

Mijn copromotor:

dr. W. Grootjans, LUMC