

Technische innovaties binnen de borstkankerchirurgie

Dit proefschrift richt zich op technische innovaties binnen de borstkankerchirurgie. Er komen diverse technieken aan bod voor de beeldgeleide lokalisatie van niet-palpabele borsttumoren. Daarnaast licht het stralingsvrije tracers uit als alternatief voor de schildwacht-klierprocedure. Tot slot bespreekt de promovenda de rol van deze technieken binnen de pre- en postoperatieve beeldvorming.



Anke Christenhusz

Borstkanker blijft de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen wereldwijd. Chirurgie speelt een belangrijke rol binnen de behandeling van borstkanker, met aanvullend pre- of postoperatieve therapie indien nodig. Bij stadium 1 borstkanker is beeldgeleide lokalisatie vereist voor het nauwkeurig lokaliseren van niet-palpabele tumoren en om te beoordelen of de ziekte is verspreid naar de lymfeklieren in de oksel. De radiologie speelt een centrale rol in dit chirurgische verhaal.

Beeldgeleide tumorlokalisatie

Enkele jaren geleden stond het Medisch Spectrum Twente (MST) op het punt om af te stappen van de draadlokalisatie. Deels om de logistieke planning te vereenvoudigen: de draad moet namelijk op de dag van de operatie geplaatst worden. Dat kan leiden tot een inefficiënte workflow en vertraging van de operatie.

terughoudend om over te stappen op de jodiumbron vanwege de strenge nucleair-geneeskundige regelgeving.

Te groot en te dik

In 2019 heeft het MST daarom de overstap gemaakt naar de Radiofrequentie-Identificatie (RFID)-markers. Omdat dit nog een vrij nieuwe techniek was en niet eerder in Nederland gebruikt, zijn we samen met UMC Utrecht een trial gestart. Deze was gericht op drie pijlers: oncologische veiligheid, haalbaarheid en klinische acceptatie. Al vrij snel bleek dat de applicatornaald voor het plaatsen van de marker niet ideaal was. Door de grootte van de marker en de dikte van de applicatornaald (12G) bleek dat de radioloog de marker moeilijk door het klier- en harde tumorweefsel kon penetreren. Daarnaast bleek het dipool karakter van de marker een uitdaging te zijn voor de chirurg, die over een goed 3D-inzichtelijk vermogen moest beschikken om de twee polen van



niet ideaal voor ons ziekenhuis. Na een nieuwe zoektocht bleken inmiddels nog twee magnetische systemen een CE-keurmerk te hebben ontvangen.

Meer ingrepen

Om meer inzicht te krijgen in de oncologische veiligheid van deze systemen, is in samenwerking met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) een grote populatieregistratiestudie opgezet. In Nederland blijken zes verschillende opties te worden gebruikt voor het lokaliseren van niet-palpabele tumoren: draadlokalisatie, jodiumbron, *Radioguided Occult Lesion Localisation* (ROLL), echogeleid, magnetische marker en radiofrequente marker. Kijkend naar de oncologische veiligheid met betrekking tot de invasieve tumoren, bleken er geen significante verschillen te bestaan in het behalen van ►

‘SPIO werkt goed voor de magnetische schildwacht-klierprocedure, maar kent ook enkele nadelen, zoals huidverkleuring en het ontstaan van MRI-artefacten’

Daarnaast wilden we de oncologische veiligheid verbeteren, aangezien de draadinvoer kan afwijken van de ideale chirurgische benadering en kan losraken of migreren. In het MST waren we

de marker te kunnen onderscheiden en lokaliseren. Nadat de fabrikant de applicatornaald had aangepast (door een sili-conenlaag aan te brengen), verliepen de procedures soepeler. Toch bleek de tech-

De promotiedag



Op woensdag 26 juni 2024 heb ik met succes mijn proefschrift *Technical Innovations in Breast Cancer Surgery* verdedigd aan de Universiteit Twente. Na vier jaar werk en voorbereiding was het eindelijk zover. De gezonde spanning verdween al na de eerste twee zinnen en het werd een fantastische ervaring om mijn onderzoek te presenteren aan familie, vrienden en collega's.

Tijdens de oppositie waren alle disciplines uit het vakgebied vertegenwoordigd. Het was een eer om met hen te discussiëren over mijn resultaten en de toekomstperspectieven. Het was een geweldige dag, die bekroond werd met de grote verrassing dat ik mijn doctoraat met het predicaat cum laude mocht ontvangen.

Na de verdediging hebben we deze mijlpaal gevierd met een borrel in de foyer van de universiteit. Vervolgens hebben we de dag afgesloten met hapje, drankje en heerlijk zonnetje in het centrum van Oldenzaal. Veel dank aan alle aanwezigen, in het bijzonder mijn promotor, copromotoren, paranimfen en iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan dit succes!



vrije resectiemarges. Bij DCIS-patiënten werd echter significant aangetoond dat zowel de draadlokalisatie als de echogeleide lokalisatie meer irradicale resecties en re-excisies oplevert.

De focus binnen ons ziekenhuis is gelegd op de magnetische markers. Om een goede keuze te kunnen maken, hebben we beide beschikbare systemen (*Sentimag Endomagnetics* en *Sirius Pintuition*) uitvoerig getest en geanalyseerd. We

hebben gekeken naar de oncologische veiligheid en het ontstaan van eventuele complicaties, en naar de ervaring van patiënt en medisch specialist. Op het gebied van oncologische veiligheid en radiologie is geen aantoonbaar verschil opgemerkt tussen beide systemen. Op het gebied van chirurgie gaf Sirius Pintuition de doorslag. Dit systeem geeft zowel de afstand van de probe tot de marker als de juiste richting naar de marker aan.

Schildwachtklieerdetectie

Met mijn achtergrond als technisch geneeskundige en mijn aanstelling binnen de vakgroep Magnetic Detection & Imaging aan de Universiteit Twente, begon mijn wetenschappelijke carrière al tijdens mijn afstuderen met een focus op de magnetische detectie van de schildwachtklieeren. Door het elimineren van de radioactieve tracer tijdens de schildwachtklieerdetectie, wordt blootstelling aan radioactiviteit voor zowel patiënten als zorgverleners verminderd. Dit resulteert niet alleen in logistieke voordelen, maar ook in meer comfort voor de patiënt en lagere zorgkosten. Het sluit tevens goed aan bij de nationale richtlijnen voor milieubewuste gezondheidszorg.

Supernanodeeltjes

De magnetische schildwachtklieerprocedure maakt gebruik van superparamagnetische ijzeroxide (SPIO) nanodeeltjes en een bijbehorend detectiesysteem. Recente studies hebben een hoge overeenstemming gevonden voor het gebruik van SPIO, vergeleken met Technetium-99m.

'Fluorescentie met indocyanine groen (ICG) in combinatie met een camerasysteem is vooral het laatste jaar erg in opmars gekomen'

SPIO heeft echter ook enkele nadelen, zoals huidverkleuring en het ontstaan van MRI-artefacten na borstsparende chirurgie. Binnen ons ziekenhuis waren we daarnaast nog niet tevreden over de detectieratio van de magnetische procedure. Om de voor- en nadelen van de SPIO-tracer in evenwicht te brengen, hebben we samen met Zweedse collega-chirurgen en radiologen een internationale IPD-meta-analyse uitgevoerd. We hebben alle data uit acht klinische studies samengevoegd en gekeken of we door het aanpassen van de injectieplaats, de tijd tussen injectie en operatie, en de hoeveelheid tracer, de detectieratio kunnen verbeteren en de nadelige effecten kunnen verminderen.

De conclusie van de meta-analyse was dat een injectie van 1 ml SPIO rondom de tepel, minimaal één dag voor de operatie, de beste detectieratio zou moeten opleveren. Omdat eerder onderzoek heeft aangetoond dat een injectie rondom de tepel het ontstaan van ijzerartefacten verhoogt, willen wij deze injectiemethode alleen toepassen bij patiënten met een goed te beoordelen mammogram. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of het ijzerresidu van dit specifieke injectieprotocol is te minimaliseren.

Indocyanine groen

Een andere stralingsvrije benadering voor het lokaliseren van de schildwachtklier betreft het gebruik van fluorescentie in de vorm van indocyanine groen (ICG) in combinatie met een camerasysteem. Deze techniek is vooral het laatste jaar erg in opmars gekomen. Na enkele bezoeken en workshops hebben we de stap gemaakt om ook deze techniek te implementeren in ons zorgpad. ICG is goed ontvangen door medisch specialisten voor intra-operatieve lymfeklierbeeldvorming. Dat komt de chirurgische precisie ten goede. In succesvolle procedures is de lymfeklier snel en zonder problemen te vinden. Echter, er zijn nog steeds procedures die moeizaam verlopen. Het weglekken van ICG (spil) bemoeilijkt de beeldinterpretatie. Dit maakt het voor chirurgen moeilijker om de juiste klieren te identificeren en vermindert de precisie van de procedure.

Om onze ervaringen met de implementatie van ICG te delen met andere zorgprofessionals hebben we de eerste twintig cases beschreven. We hopen zo bij te dragen aan de verdere verbetering van de zorg en de implementatie van innovatieve technieken in ziekenhuizen door heel Nederland.

Veelbelovende mogelijkheden

De ijzerpartikels die we gebruiken tijdens de magnetische schildwachtklierprocedure, laten bij een metastase een andere distributie over de lymfeklier zien. In vervolgonderzoek hebben we beoordeeld of we de SPIO-tracer kunnen gebruiken voor nauwkeurige, niet-invasieve stadiëring van lymfekliermetastasen.

Nauwkeurige beeldvorming in de diagnostische fase kan bij 80 procent van de patiënten zonder lymfekliermetastasen mogelijk axillaire chirurgie voorkomen. Dit leidt tot een vermindering van morbiditeit, zoals lymfoedeem en schouder-

stijfheid, en een verlaging van de gezondheidszorgkosten. In de afgelopen jaren hebben we hiervoor een gedetailleerd studieprotocol uitgezet. Hierbij markeren we de uitgenomen schildwachtklier voor oriëntatie, scannen we deze ex-vivo met een 0.5T tafelmodel MRI-systeem en passen we bij de pathologie vier kleuringen toe om gedetailleerd inzicht te krijgen in de verschillende tracer-, weefsel- en tumorinformatie. De regio's van interesse op de pathologie- en MRI-beelden kunnen we in registratiemodellen met elkaar vergelijken.

gere doseringen SPIO geïnjecteerd in de regio achter de tepel, een grotere mate van beeldverstoringen veroorzaakten in vergelijking met lagere doseringen.

Hoewel de SPIO-tracer veelbelovend is voor preoperatieve stadiëring, blijven de bijwerkingen op de postoperatieve beeldkwaliteit een punt van zorg. Momenteel voeren we vervolgonderzoek uit om te begrijpen hoelang de artefacten aanhouden en hoeveel tijd het lichaam nodig heeft om het ijzerresidu af te breken. Het onderzoeken van alternatieve

'De kracht van dit proefschrift ligt in de hands-on aanpak van alle klinische studies'

Preoperatieve stadiëring met behulp van SPIO-versterkte MRI biedt veelbelovende mogelijkheden voor de toekomst. Deze techniek bevindt zich echter nog in de ontwikkelingsfase en staat voor verschillende uitdagingen voordat deze breed kan worden toegepast in de klinische praktijk. Ook vereist brede acceptatie onder medische professionals uitgebreide training en een verschuiving in de huidige diagnostische protocollen.

Toezicht en follow-up

Het laatste hoofdstuk van het proefschrift richt zich op postoperatieve beeldvorming. Het laat zien hoe de SPIO-tracer, die wordt gebruikt tijdens een magnetische SLN-procedure, de kwaliteit van de diagnostische beelden bij vervolgonderzoek beïnvloedt. Het opnemen van postoperatieve beeldvorming in het proefschrift benadrukt het belang van toezicht en follow-upzorg bij het monitoren van de effectiviteit van de behandeling en het detecteren van recidieven.

Deze studie toonde aan dat de aanwezigheid van SPIO-tracers in de borst artefacten veroorzaakt op MRI-beelden en de interpretatie bemoeilijkt. De artefacten kunnen leiden tot een verminderde nauwkeurigheid bij het opsporen van recidieven en andere postoperatieve veranderingen. Radiologen merkten op dat ho-

technieken, zoals contrast-versterkte mammografie (CEM), kan bijdragen aan een betere follow-upzorg voor deze patiëntengroep.

Conclusie en toekomstperspectief

De kracht van dit proefschrift ligt in de hands-on aanpak van alle klinische studies. Door alle beschikbare technische innovaties te implementeren in het zorgpad, hebben we diepgaand inzicht verkregen in de invloed op oncologische veiligheid, logistieke implementatie, gebruiksvriendelijkheid, leercurve van medisch specialisten en patiëntervaring. Dit proefschrift biedt een uitgebreide beoordeling van zowel de voordelen als de uitdagingen van elke techniek, gebaseerd op directe ervaringen en feedback vanuit alle hoeken van het zorgproces.

Enschede, 26 juni 2024

dr. Anke Christenhusz
technisch geneeskundig specialist MST

Met veel dank aan mijn (co)promotoren:
prof. dr. ir. Bennie ten Haken,
Universiteit Twente
dr.ir. Lejla Alic, Universiteit Twente
dr. Anneriet Dassen, MST
Tevens aan de oncologisch chirurgen van Chircon en radiologen van MRON

Het proefschrift is op te vragen via anke.christenhusz@mst.nl. De verdediging is terug te zien via: <https://bit.ly/proefschriftanke>