

Plan van aanpak:

PROJECT EXTRACORPORALE ROBOTISCHE TUMORBEHANDELING

Het behandelprotocol voor neuroblastoom op tumorcellen buiten het lichaam nabootsen met behulp van een pipetteerrobot

**OKTOBER 2024, CALANDLYCEUM
AMSTERDAM**

**MAX VAN DEN BERGH, RUBEN VAN DER
KUIJ, RIET MOLENAAR EN SANAË EL
OUAHABI**

1. Informatie

Auteurs

Max van den Bergh (17 jaar), klas 6v1, teamleider, scrum master:
119333@calandlyceum.nl

Ruben van der Kuij (16 jaar), klas 6v1,
119275@calandlyceum.nl

Riet Molenaar (16 jaar), klas 6v1,
119295@calandlyceum.nl

Sanae El Ouahabi (17 jaar), klas 6v1. Waarnemend leider
119311@calandlyceum.nl

Groepswebsite:

<https://meesterproef7.webnode.nl/>

Docenten

Xaripha M. Schaad:
xschaad@calandlyceum.nl

Henk Petter:
hpetter@calandlyceum.nl

Opdrachtgever

Karin Langenberg, Kinderoncoloog, Klinisch Farmacoloog
k.p.s.langenberg@prinsesmaximacentrum.nl

Experts

Vicky Amo-Addae, Technicus, Research Analyst
v.i.e.amo-addae@prinsesmaximacentrum.nl

Nora Looze, Arts-Onderzoeker, PhD-student
e.j.looze@prinsesmaximacentrum.nl

Data

Dit project loopt van 11 september 2024 tot 11 maart 2025.

2. Voorwoord

Voor onze Meesterproef wilden we graag een opdracht doen, die goed aansloot op elk van onze interessegebieden. Hiervoor hebben we gekeken naar de zeven werelden van techniek. Dit zijn grofweg de richtingen waar bètastudies in kunnen gaan. We hebben besloten om een opdracht te zoeken met betrekking op de bètawerelden: Mens & Gezondheid, HI-Tech & Science of Voeding & Natuur. Zo gingen we vooral kijken naar ziekenhuizen of medische centra voor opdrachtgevers. Helaas verliep dit proces niet perse geweldig, dus hadden wij als team niet verwacht om een leuke opdracht te ontvangen. We willen daarom onze opdrachtgever, Karin Langenberg, nog hartelijk bedanken voor het bedenken van zo'n leuk project. We zien er erg naar uit om in deze opdracht te duiken en we hopen dat we wat kunnen betekenen voor de patiënten.

3. Samenvatting

Het team, bestaande uit vier vwo-leerlingen, moet in het laatste jaar van hun technasiumopleiding, een Meesterproef voltooien. De opdrachtgever van dit project is Karin Langenberg, kinderoncoloog bij het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie. Hier worden vrijwel alle kinderen met kanker in Nederland behandeld. Om te onderzoeken hoe nuttig een medicijn is voor een patiënt testen onderzoekers in het centrum op tumorcellen in een lab door middel gebruik te maken van een pipetteerrobot. De uitslagen van deze tests reflecteren echter niet voldoende welke slechte invloeden deze medicijnen uitoefenen op de gezonde cellen van een patiënt. Naar aanleiding van dat probleem gaat het team een literatuuronderzoek uitvoeren en een aanbeveling maken van hoe het team denkt dat het probleem opgelost kan worden.

Inhoudsopgave

1. Informatie	2
2. Voorwoord.....	3
3. Samenvatting	4
4. Inleiding.....	7
4.1 Probleemstelling	8
4.2 Opdrachtgever	9
4.3 Experts	10
4.3.1 Vicky amo-addae.....	10
4.3.2 Nora Looze	11
4.4 Opdracht.....	11
4.5 Onderzoeksvraag	12
4.5.1 Deelvragen	12
5.1 Vooronderzoek.....	13
5.1 Aanleiding en relevantie	13
5.1.1 Situatie	13
5.1.2 Aannames en risico's.....	13
5.2 Theoretisch kader	14
5.2.1 Wat is neuroblastoom?	14
5.2.2 Behandelprotocol neuroblastoom	15
5.2.3 Pipetteerrobot.....	17
5.2.4 Begrippenlijst.....	18
6. Deliverables.....	19
6.1 Deliverable 1: Planning.....	19
6.2 Deliverable 2: PVA.....	19
6.2.1: Hoofd- en deelvragen opstellen	19
6.2.2: Onderzoeksopzet opstellen.....	19
6.2.3: Resultaten.....	19
6.2.4: Conclusie en discussie.....	19
6.3 Deliverable 3: Logboek.....	20
6.4 Deliverable 4: Groepswebsite	20
6.5 Deliverable 5: Literatuuronderzoek.....	20
6.6 Deliverable 6: Eindverslag.....	20

7. Profielwerkstukken.....	21
7.1 Onderzoeksvragen.....	21
7.1.1 Hoofdvragen.....	21
7.1.2 Deelvragen.....	21
8. Planning en taakverdeling.....	22
9. Proces en afronding.....	23
10. Literatuurlijst.....	24
11. Bijlagen.....	25

4. Inleiding

Het team bestaat uit Max van den Bergh (teamleider), Ruben van der Kuij, Riet Molenaar en Sanae el Ouahabi. Zij doen deze opdracht vanuit de zesde klas van het vwo van het Calandlyceum Technasium. Uniek voor het Technasium is het vak Onderzoek en Ontwerp, dat zij nu zes jaar lang volgen. Binnen dit vak worden competenties en vaardigheden ontwikkeld, zoals het nemen van initiatief, creativiteit, proces- en kennisgericht werken en inventiviteit, stuk voor stuk belangrijke elementen voor de toekomst. Deze Meesterproef is de grootste en laatste opdracht die het team doet om hun technasium loopbaan af te ronden.

4.1 Probleemstelling

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 35 kinderen gediagnosticeerd met een neuroblastoom, een tumor die ontstaat in het zenuwstelsel. Ongeveer de helft van deze kinderen heeft te maken met een hoog-risico vorm van de ziekte, waarbij bij 50% van hen de tumor na behandeling terugkeert. Alle kinderen met een neuroblastoom worden behandeld in het Prinses Máxima Centrum. Het merendeel van deze kinderen is jonger dan 6 jaar. Bij de meeste kinderen (60%) bevindt de tumor zich in de buik, bij 30% in de borstholte, en slechts bij een klein aantal in de hals of het bekken. Deze kinderen worden natuurlijk zo snel mogelijk en zo goed mogelijk behandeld. Alleen is er van een aantal van de medicijnen die nodig zijn voor de behandeling een tekort. Nu kijken ze wie welke behandeling krijgt door simpelweg lootjes te trekken. Dit willen ze natuurlijk tegen gaan en daarom worden er veel nieuwe medicijnen getest. Dit wordt gedaan door middel van een pipetteerrobot. Deze pipetteerrobot spuit in plaatjes kleine hoeveelheden neuroblastomen. Hierbij worden vervolgens verschillende medicijnen toegevoegd om te kijken wat het effect hiervan is. Het probleem is dat doordat de robot alleen neuroblastomen gebruikt, er niet goed kan worden nagebootst wat de medicijnen met de rest van het lichaam zouden doen en hoe het lichaam de medicijnen verwerkt

4.2 Opdrachtgever



*Figuur 1, Karin Langenberg;
opdrachtgever*

Karin Langenberg is onze opdrachtgever bij deze meesterproef. Ze is Kinderoncoloog en klinisch farmacoloog. Daarnaast is ze de projectleider van de Molenaar groep. Binnen deze groep leidt ze het iTHER (individualised THERapy) programma. Dit programma staat voor het mogelijk maken en realiseren van gepersonaliseerde behandelingen voor kinderen die lijden aan *refractaire of recidiverende, chronische kanker*. (prinses Maxima centrum, sd)

4.3 Experts

Nora Looze en Vicky Amo-Addae zijn onze experts bij de meesterproef. Beiden vormen een deel van de Molenaar groep binnen het Prinses Máxima Centrum. Deze groep richt zich op het ontwikkelen van diverse nieuwe behandelingsopties voor kinderen die een diagnose hebben gekregen van kanker.

4.3.1 Vicky Amo-Addae



Figuur 2, vicky Amo-Addae, expert

Vicky Amo-Addae is Research Analist en Technicus in het HTS (High-Throughput Screening) team. (linkedin, sd) Het HTS team zet zich in voor een groot en zeer geavanceerd robotsysteem. Het doel ervan is om laboratorium automatisering van forse experimenten mogelijk te maken. Hierbij is medicijntesten de belangrijkste focus. Vooral omdat er nog steeds een zeer grote behoefte is aan het vinden van nieuwe geneesmiddelen op de afdeling van kinderoncologie. Vicky Amo-Addae heeft een uitgebreide achtergrond op het gebied van laboratorium automatisering en biologie. Om deze reden zal zij uiterst geschikt zijn als expert voor dit project. (prinses maxima centrum, sd)

4.3.2 Nora Looze



Figuur 3, Nora Looze, Expert

Nora Looze is Arts-onderzoeker binnen de Molenaar groep. Ze heeft al ruim drie jaar ervaring op het Prinses Máxima Centrum. Hierbij heeft ze verschillende functies gehad, ze begon in het Máxima als onderzoeker. Na dit twee jaar gedaan te hebben heeft ze de functie semi-arts kinderoncologie gekregen. Nora werkt hier op de afdeling van solide tumoren. Nu is ze al 5 maanden arts-onderzoeker binnen het Máxima centrum. Nora Looze heeft ontzettend veel ervaring in haar vak en heeft ongelooflijk veel kennis over verschillende gebieden van het onderwerp van kinderoncologie. Wij denken dat zij ons ontzettend veel kan leren over haar vak en het onderwerp gedurende dit project. (prinses maxima centrum, sd) (linkedin, sd)

4.4 Opdracht

Samen met de opdrachtgever is een opdracht opgesteld. De opdracht richt zich op het ontwikkelen van een betere methode om het behandelprotocol voor neuroblastoom, een vorm van kinderkanker, na te bootsen op tumorcellen buiten het lichaam met behulp van een pipetteerrobot. Het doel van dit project is om te achterhalen hoe deze pipetteerrobot nauwkeurig kan worden gebruikt om het complexe behandelproces, dat normaal gesproken in het menselijk lichaam verloopt, in een laboratorium setting na te bootsen. Om tot het beste resultaat te komen, wordt de opdracht opgedeeld in meerdere deliverables. Voor elke deliverable is één teamlid verantwoordelijk.

4.5 Onderzoeksvraag

Onze onderzoeksvraag luidt:

Hoe kan het behandelprotocol voor neuroblastoom, een vorm van kinderkanker, op tumorcellen buiten het lichaam worden nagebootst met behulp van een pipetteerrobot?

Dit onderzoeksproject voeren we uit en richt zich op het ontwikkelen van een methode om de lastige behandeling die normaal gesproken in het lichaam plaatsvindt, in een laboratoriumomgeving te simuleren. Het doel is om te onderzoeken hoe een pipetteerrobot gebruikt kan worden om dit behandelproces nauwkeurig na te bootsen op tumorcellen, zodat toekomstige medicijntesten realistischer en effectiever kunnen worden uitgevoerd.

4.5.1 Deelvragen

In ons onderzoek naar het nabootsen van het behandelprotocol voor neuroblastoom met behulp van een pipetteerrobot, zullen we verschillende deelvragen onderzoeken om een duidelijk beeld te krijgen van de huidige behandelingen en hun effecten. De deelvragen zijn als volgt:

Deelvraag 1:

Wat zijn de kenmerken van de huidige behandelmethoden voor neuroblastoom, met focus op medicijngebruik?

Deze vraag onderzoekt de huidige behandelingen die worden ingezet tegen neuroblastoom, met aandacht voor de medicijnen die worden gebruikt en hoe deze medicijnen de tumorcellen beïnvloeden.

Deelvraag 2:

Kunnen de medicijnen tegen neuroblastoom ook getest worden op andere cellen van het lichaam en wat is het effect daarvan?

Hier zullen we onderzoeken of de medicijnen die bedoeld zijn voor neuroblastoom ook getest kunnen worden op andere soorten lichaamscellen en wat de mogelijke effecten daarvan zijn op deze cellen.

Deelvraag 3:

Wat zijn de kenmerken van de huidige behandelmethoden voor neuroblastoom, opnieuw met een focus op medicijngebruik?

Hierbij gaan wij dieper op de medicijnen in die momenteel worden gebruikt in de behandeling van de neuroblastoom. We zullen kijken hoe deze medicijnen werken en welke uitdagingen er nog bestaan bij het testen ervan buiten het lichaam.

Deze deelvragen zullen ons helpen de onderzoeksvraag te beantwoorden. We verdelen op deze manier namelijk de onderzoeksvraag in meerdere sub-onderwerpen.

5.1 Vooronderzoek

5.1 Aanleiding en relevantie

Voordat we beginnen aan een literatuur- of praktijkonderzoek is het natuurlijk erg van belang om eerst de belangrijke achtergrondinformatie in beeld te krijgen. Zo bouwen we een goed fundament, om ons literatuur- of praktijkonderzoek verder op te bouwen.

5.1.1 Situatie

Jaarlijks krijgen grofweg 35 kinderen in Nederland de diagnose van neuroblastoom. Ze gaan dan een pittige behandeling tegemoet, waarbij niet alleen tumorcellen, maar ook gezonde lichaamscellen worden aangetast. Hierbij worden tumorcellen onderzocht door de pipetteerrobot. Deze robot geeft weer hoe goed de gegeven medicijnen werken op de tumorcellen, ze geven echter niet voldoende weer wat dit doet met de rest van het lichaam. Als het lukt om naast op tumorcellen ook de werking van medicijnen op gezonde lichaamscellen te kunnen testen, dan wordt het makkelijker om niet alleen weer te geven welke impact deze medicijnen hebben op tumorcellen, maar kan tegelijkertijd ook de impact op het welzijn van de patiënt worden weergegeven. Dit is niet alleen goed voor het welzijn van de kinderen, maar ook voor de overzichtelijkheid. Het helpt dus ook de artsen.

5.1.2 Aannames en risico's

Wie wordt er met het project geholpen?

In principe worden zowel de kinderen die helaas lijden aan *maligne tumoren*, als de medici die zich richten op het helpen van deze zieke kinderen geholpen met dit project.

Wat houdt het project in?

Met dit project wordt onderzoek gedaan naar neuroblastoom en de pipetteerrobot die kan meten welke medicijnen effectief zijn en wordt een hulpmiddel gemaakt om de kwaadaardige cellen van de maligne tumoren te bestrijden en apoptose te bevestigen.

Waar wordt dit gedaan?

Het project is gerelateerd aan het behandelprotocol van de neuroblastoom in het prinses Máxima centrum. Specifiek kleine kinderen (vanaf ongeveer 12 maanden) met grote neuroblastoom tumoren zullen hiermee geholpen worden. In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 35 kinderen een neuroblastoom, een tumor die ontstaat in het zenuwstelsel. Ongeveer de helft van deze kinderen heeft te maken met een hoog-risico vorm van de ziekte, waarbij bij 50% van hen de tumor na behandeling terugkeert. Alle kinderen met een neuroblastoom worden behandeld in het Prinses Máxima Centrum. Het merendeel van deze kinderen is jonger dan 6 jaar. Bij de meeste kinderen (60%) bevindt de tumor zich in de buik, bij 30% in de borstholte, en slechts bij een klein aantal in de hals of het bekken.

Waarom wordt het project uitgevoerd?

We voeren dit project uit omdat de pipetteerrobot momenteel nog niet in staat is om volledig na te bootsen hoe nieuwe medicijnen werken op alle cellen van het menselijk lichaam. Op dit moment test de robot alleen hoe de medicijnen invloed hebben op tumorcellen buiten het lichaam, maar het kan nog niet simuleren wat het effect is op de andere cellen in het menselijk lichaam. Het milieu in de 'plaatjes' die de robot scant met de tumorcellen erin is absoluut niet hetzelfde als het milieu waar de tumor zich bevindt

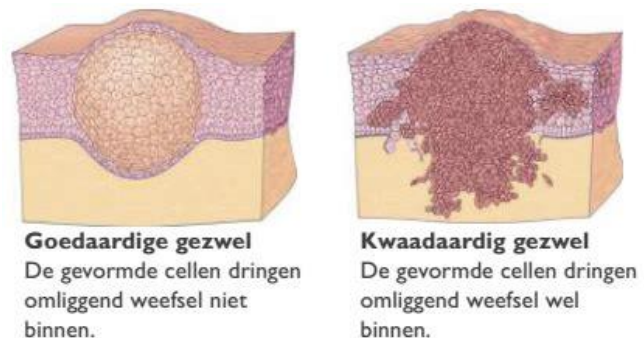
in het menselijk lichaam. Dit is essentieel om een compleet en nauwkeurig beeld te krijgen van de werking en bijwerkingen van de behandelingen.

5.2 Theoretisch kader

5.2.1 Wat is neuroblastoom?

Neuroblastoom is een vorm van kanker, een veelvoorkomende ziekte die ontstaat door een afwijking in bepaalde genen. In de meeste gevallen spelen deze genen een belangrijke rol in de groei en deling van cellen. Zo kan een kankercel, door snel te delen, uitgroeien tot een grote uitstulping van kwaadaardige cellen. Dit heet een *tumor*². De afwijkingen in de genen, die leiden tot kanker, kunnen in sommige gevallen erfelijk doorgegeven worden aan

nakomelingen, of ze kunnen gevormd worden door gen mutaties. Dit zijn veranderingen in de genen. Deze veranderingen gebeuren constant in het menselijk lichaam. Zo ontstaan kankercellen vrij makkelijk in het lichaam. Ze zijn alleen vaak niet kwaadaardig. Zo zijn wratten bijvoorbeeld veelvoorkomende, snel delende cellen. Deze "goedaardige" tumoren worden ook wel benigne tumoren genoemd (Goedaardige en kwaadaardige Tumoren, sd).



Figuur 4, tumoren

In FIGUUR 4 is het verschil tussen goedaardig en kwaadaardig gezwel weergegeven.

Een voorbeeld van vermijdbare kanker is longkanker. Als iemand rookt, wordt het risico op gen mutaties in hun longen aanzienlijk vergroot. Dit resulteert dan weer in een verhoogd risico op longkanker. Ook elektromagnetische straling zoals röntgenstraling kan mutaties opleveren.

Neuroblastoom is kanker die vooral voorkomt in het zenuwweefsel van de bijniemerg, maar ook weleens voorkomt in het zenuwweefsel van de nek, de buik of het bekken. Simpel gezegd is neuroblastoom een vorm van kanker, waarbij er vaste tumoren ontstaan in speciale cellen die nog niet volgroeid zijn in het *orthosympatisch zenuwstelsel*³

(neuroblastoom, wikipedia bijdragers, sd)Dit gebeurt bijna uitsluitend bij jonge kinderen, omdat volgroeide cellen niet gevoelig zijn voor neuroblastoom. Verder is het nog niet bekend welk gen de hoofdoorzaak is voor neuroblastoom. (Wat is neuroblastoom - Oorzaken, Symptomen en Behandeling, sd)

5.2.2 Behandelprotocol neuroblastoom

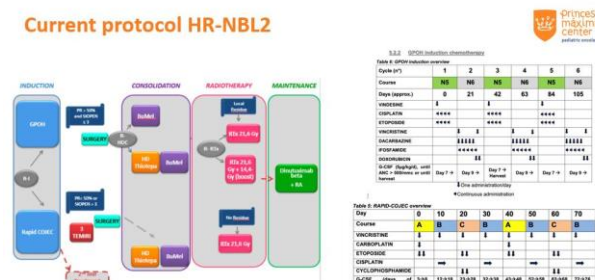
Het behandelprotocol verloopt in verschillende stappen. Net als bij iedere behandeling, is de eerste stap ook bij het behandelen van neuroblastoom een medisch onderzoek. Dit verloopt echt niet altijd vlekkeloos. Symptomen kunnen van alles en nog wat betekenen. Als een huisarts bij een baby een harde buik voelt, kan dit een zeldzaam geval van neuroblastoom zijn. Er worden helaas wel vaak verkeerde *diagnoses*⁴ gemaakt, zonder dat er voldoende medisch onderzoek wordt verricht. Dit komt omdat veel mensen overhaast naar de dokter gaan terwijl er eigenlijk weinig mis is. De huisarts vergelijkt meestal de symptomen met die van eerdere patiënten, maar omdat deze ziekte zo zeldzaam is wordt deze zelden meteen vastgesteld. De baby wordt in ons voorbeeld voorlopig naar huis gestuurd met de diagnose buikkramp en een belofte dat het na een paar weken wel beter zal gaan, maar ondertussen groeit er een enorme tumor in haar bijnier.

Wanneer de symptomen erg genoeg zijn wordt er bijna altijd medisch onderzoek uitgevoerd. Dit kan bijvoorbeeld door een *CT-scan*⁵ te laten maken. Er wordt dan verondersteld dat de baby een grote tumor heeft in haar bijnier. Er moet dan altijd vervolgonderzoek gedaan worden, voordat de diagnose wordt gegeven.

Bij dit vervolgonderzoek worden vaak screenings en scans uitgevoerd waarbij doctoren kijken naar de waarden van verschillende stoffjes in het bloed, of kijken of ze kunnen zien hoe groot de tumor zit en/of het *uitgezaaid*⁶ is.

Iedere situatie is net weer anders dan de vorige, dus er moet bij ieder geval van neuroblastoom opnieuw worden gekeken naar wat het beste is wat gedaan kan worden in de huidige situatie. Wanneer de doctoren de uitslagen krijgen van alle scans en screenings, maken ze een diagnose. Hiervan worden de ouders ingelicht. Als een kind in Nederland neuroblastoom krijgt, worden ze eigenlijk altijd opgenomen in het Princes Máxima Centrum voor Kinderoncologie. De ouders worden dan zo goed mogelijk gerustgesteld en ingelicht over wat ze de komende periode voor de kiezen krijgen. Ook worden de ouders in dit stadium gevraagd of de gegevens van het zieke kind gebruikt kunnen worden voor kankeronderzoek. Dit heeft namelijk geen invloed op het behandelproces.

Als de neuroblastoom niet is uitgezaaid, kunnen de doctoren ervoor kiezen om meteen te opereren om zo veel mogelijk van de tumor te verwijderen. Als de kanker nog niet is uitgezaaid, dan kan dit veel goed doen. Als de neuroblastoom wel al is uitgezaaid, krijgt de patiënt meestal meerdere *chemotherapieën*⁷ voor de kiezen. In FIGUUR 5 staat afgebeeld hoe het huidige protocol eruitziet. Aan de linkerhelft van de afbeelding staat het hele protocol afgebeeld. De eerste fase



van vrijwel alle kankerbehandelingen is induction chemotherapy. Induction therapy is de primaire behandeling voor een ziekte (lavarone, 2022). Induction chemotherapy is vooral bedoeld om zo veel mogelijk kankercellen dood te maken. Aan de rechterhelft van de afbeelding, zijn twee verschillende induction chemotherapieën weergegeven, namelijk GPOH en Rapid COJEC. Dit zijn trajecten waarbij gebruik wordt gemaakt van soortgelijke medicijnen. Op dit moment is een deel van de medicatie die gebruikt wordt in de GPOH niet beschikbaar in Nederland. Daarom zijn doctoren gedwongen om patiënten Rapid COJEC toe te dienen in de vroege fase van de behandeling. Dit wordt meestal gedaan in etappes, zodat de patiënt ook tijd krijgt om te revalideren, en niet voortdurend opgenomen is in het ziekenhuis.

Gedurende het traject worden ook nog steeds screenings gemaakt door middel gebruik te maken van bloed dat afgenomen wordt. Dit kan vrij accuraat aantonen hoe goed de behandeling gaat en het kan gebruikt worden voor onderzoek. Hier meer over onder het kopje pipetteerrobot.



Figuur 6, litteken door hechting

Na het eerste traject worden weer scans gemaakt om te kijken hoe de tumoren ervoor staan. Vervolgens wordt meestal het grootste deel van de tumor door middel van een operatie verwijderd. Er wordt dan een incisie gemaakt rondom de tumor waardoor de chirurg bij de tumor kan. Achteraf wordt deze incisie gehecht. Dit laat een litteken achter zoals weergegeven in FIGUUR 6

Nadat het grootste deel van de kankercellen is aangepakt, worden trajecten voor de consolidation chemotherapie en radiotherapie achtereenvolgens doorgelopen. Deze trajecten zijn bedoeld om de geringe levende tumorcellen dood te maken (NCI dictionaries of cancer terms, sd). Vooral de consolidation chemotherapie is een erg zwaar traject.

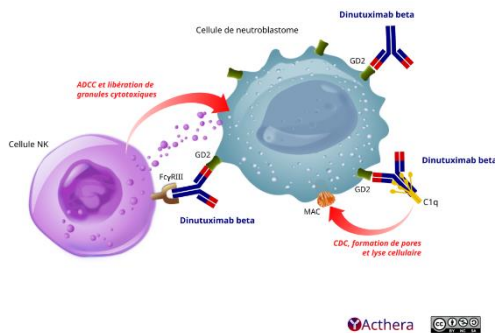
Kinderen hebben het tijdens een behandeling erg zwaar. Iedereen kan zich wel voorstellen dat een operatie zwaar is op het lichaam. Iemand moet namelijk herstellen van een grote ingreep in het lichaam. Een chemokuur is geen pretje. De medicijnen tasten niet alleen de kankercellen, maar ook de lichaamscellen aan. Zo zijn veelvoorkomende bijwerkingen van chemotherapie: huiduitslag, problemen met mond, keel en tandvlees, haaruitval, blauwe plekken of kleine bloedingen, verlies van eetlust, misselijkheid of overgeven, diarree, vermoeidheid en in veel gevallen ook infertiliteit. Daarom is het van belang dat er niet alleen in het ziekenhuis, maar ook thuis met beleid om gegaan moet worden met het kind. Een patiënt zwakt namelijk erg af van zo'n intense behandeling en moet iedere kans die het krijgt grijpen om te revalideren. Ook is het belangrijk dat deze kinderen zo goed mogelijk ondersteund



Figuur 7, Kinderkamer in het prinses Maxima centrum

moeten worden door de omgeving. Ze kunnen alle liefde gebruiken tijdens het doorstaan van zo'n behandeling.

Nadat de patiënt al deze behandelingen heeft doorstaan wordt alleen nog regelmatig dinutuximab β toegediend. Dit helpt het lichaam als het ware om overgebleven



Figuur 8, Neuroblastoomcellen

neuroblastoomcellen op te sporen. Het hecht aan GD-2, dat op het oppervlak van de neuroblastoomcellen zit zoals weergegeven is in FIGUUR 8. Vervolgens stuurt het antilichaam een signaal naar het immuunsysteem om deze cellen te vernietigen (prinses Maxima centrum, sd). Deze behandeling duurt ongeveer een halfjaar en heeft ook bijwerkingen. Het antilichaam valt ook pijnzenuwen aan, waardoor deze kinderen vaak verschillende soorten pijn kunnen ervaren. Natuurlijk verschilt de ernst van deze pijn per patiënt. Andere bijwerkingen zijn obstipatie, allergische reacties, vocht

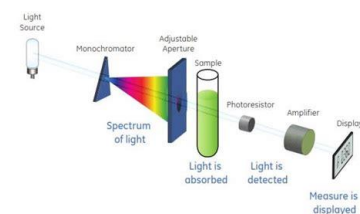
vasthouden en koorts. Maar niet getreurd, de patiënt heeft het zwaarste achter de rug en kan nu rustig beginnen met revalideren en een (relatief) normaal ritme opbouwen.

5.2.3 Pipetteerrobot

Gedurende de behandeling wordt er door middel gebruik te maken van de pipetteerrobot ook onderzoek gedaan naar medicijnen. Dit wordt gedaan door eerst tumorcellen op te kweken in optimale condities. Denk hierbij aan temperatuur en CO₂-gehalte. Door een overschot aan tumorcellen op te kweken zal de werking van het medicijn niet beïnvloed worden door een lage concentratie tumorcellen.

Vervolgens wordt een heel nauwkeurig gemeten hoeveelheid medicijn bij de tumorcellen gepipetteerd.

Na een bepaalde tijdseenheid kan een *indicator*⁸ toegevoegd worden. Hierdoor wordt het mengsel een bepaalde kleur. Deze kleur hangt dan af van hoeveel medicijn er nog in het mengsel zit. Door met een spectrofotometer (FIGUUR 9) het licht te meten dat doorgelaten wordt, kunnen onderzoekers concentraties van stoffen afleiden.



Figuur 9, spectrofotometer

5.2.4 Begrippenlijst

- **Maligne Tumor¹** - *Het lichaam heeft de celdeling niet meer onder controle, daardoor groeit deze alsmaar door.*
- **Tumor²** - *Latijns woord voor zwelling.*
- **Orthosympatisch zenuwstelsel³** - *Het deel van het zenuwstelsel waar onbewuste impulsen worden geregeld. Een voorbeeld is het verhogen van de hartslag tijdens het sporten.*
- **Diagnose⁴** - Een beschrijving van waargenomen symptomen, en vaak ook de oorzaak van de gegeven symptomen.
- **CT-Scan⁵** - Scan, waarbij door middel gebruik te maken van röntgenstraling een doorsnede van het lichaam gegeven kan worden.
- **Uitgezaaid⁶** - Verspreiding van kankercellen naar delen van het lichaam waar ze niet ontstaan zijn.
- **Chemotherapie⁷** - De term die wordt gebruikt voor het behandelen van alle soorten van kanker.
- **Indicator⁸** - Een stof waarmee aangetoond kan worden dat een andere stof aanwezig is.
- **Refractaire⁹** - *ongevoelig (Refractair - Wikiwoordenboek, sd)*
- **recidiverende, chronische kanker¹⁰** - *Terugkerend waarvoor langdurige behandeling met medicijnen nodig is. (Immuundeficienties - UMC utrecht, sd)*

6. Deliverables

6.1 Deliverable 1: Planning

Er wordt een concrete planning gemaakt waarin beschreven staat wie wanneer aan welke deliverables gaat werken. Daarnaast staat er wie er verantwoordelijk wordt geacht voor welke deliverables en of taken afgerond zijn of niet. Hierin staan ook deadlines, dagen zonder les en contactmomenten met de opdrachtgever. Het Plan van Aanpak wordt opgeleverd op woensdag 11 oktober 2024. Het eindverslag wordt opgeleverd op vrijdag 24 februari 2025.

Deliverable	Verantwoordelijke	Streefdeadline
1: Planning	Max	vrijdag 6 oktober 2024 (sprint 1) 31 oktober 2024 (sprint 2)
2: PVA	Ruben	woensdag 9 oktober 2024
3: Logboek	Iedereen	vrijdag 4/3/2025
4. Groepswebsite	Sanae	zondag 13 oktober 2024
5. Literatuuronderzoek	Ruben	18/2/2025
6. Resultaten	Max	2/3/2025
6. Eindverslag	Riet	4/3/2025

Tabel 1: Streefdeadlines

6.2 Deliverable 2: PVA

6.2.1: Hoofd- en deelvragen opstellen

Het vooronderzoek begint met het opstellen van een onderzoeksvraag met de daarbij behorende deelvragen. Aan de hand van de deelvragen wordt aan het eind van het vooronderzoek de hoofdvraag beantwoord. Dit is niet de hoofdvraag van het eindrapport.

6.2.2: Onderzoeksopzet opstellen

Er wordt een plan gemaakt voor het beantwoorden van de hoofd- en deelvragen van het onderzoek. Daarin wordt beschreven hoe de vragen beantwoord gaan worden, wie en wat daarvoor nodig zijn en hoe de resultaten van het onderzoek zullen worden verwerkt.

6.2.3: Resultaten

Eerst worden de deelvragen, op basis van literatuuronderzoek, zo breed mogelijk beantwoord. Dat wordt vervolgens uitgebreid met informatie die is vergaard in een interview met de experts.

6.2.4: Conclusie en discussie

Op basis van de resultaten worden de deelvragen beantwoord. Vervolgens wordt er ook een conclusie getrokken voor de hoofdvraag. In een daaropvolgende discussie zal de betrouwbaarheid, nauwkeurigheid, validiteit en de reproduceerbaarheid van het onderzoek worden geëvalueerd.

6.3 Deliverable 3: Logboek

Dit project gebruiken wij een logboek om precies te kunnen zien wanneer iemand aan iets heeft gewerkt en er dingen zijn veranderd. Aan het einde van het project moet ieder groepslid 120 uur in het project hebben gestoken.

6.4 Deliverable 4: Groepswebsite

Wij houden informatie die publiekelijk gesteld kan worden op de groepswebsite. Op deze website staat ons proces en informatie dat weer verwijst kan worden naar onze portfolio's.

6.5 Deliverable 5: Literatuuronderzoek

Het onderzoek gaat in de vorm van literatuuronderzoek zijn. Dit literatuuronderzoek maakt gebruik van informatie van betrouwbare bronnen en info die onze experts kunnen toedienen, denk dan aan behandelprotocollen en antwoorden op eventuele vragen van ons.

6.6 Deliverable 6: Eindverslag

In een verslag wordt het onderzoek vastgelegd en vragen beantwoord met behulp van uitgebreid onderzoek en resultaten. Hierin staan alle deliverables verwerkt en wordt het onderzoek gepresenteerd aan de lezer.

7. Profielwerkstukken

7.1 Onderzoeksvragen

Het vooronderzoek dat bij deze Meesterproef wordt uitgevoerd, bestaat uit twee profielwerkstukken. Dit zijn onderzoeken waar elk teamlid 80 uur besteedt. In het vooronderzoek staan de volgende vragen centraal:

7.1.1 Hoofdvragen

PWS 1 (Sanae & Riet):

-Kunnen de neuroblastoom medicijnen getest worden op andere cellen van het lichaam en wat is het effect daarvan?

PWS 2 (Ruben & Max):

-Wat zijn de kenmerken van de huidige behandelmethoden voor neuroblastoom met focus op medicijngebruik?

7.1.2 Deelvragen

PWS 1 (Sanae & Riet)

- Wat is neuroblastoom?
- Welke medicijnen zijn er nu tegen de neuroblastomen?
- Welke cellen omringen de neuroblastomen?
- Hoe kan de pipetteerrobot medicijnen testen op andere cellen?
- Wat is het effect van de medicijnen op gezonde cellen?

PWS 2 (Ruben & Max):

- Wat is neuroblastoom?
- Hoe ziet het huidige behandelprotocol voor neuroblastoom eruit?
- Welke medicijnen worden bij het behandelprotocol voor neuroblastoom toegediend?
- Welke fase kent het huidige behandelprotocol voor neuroblastoom?
- Hoe werken de medicijnen die worden gebruikt bij neuroblastoom op cellulair niveau?
- Welke bijwerkingen hebben de medicijnen die gebruikt worden bij neuroblastoom en hoe worden deze behandeld?
- Welke nieuwe ontwikkelingen zijn er op het gebied van medicijngebruik in de behandeling van neuroblastoom?

8. Planning en taakverdeling

Voor dit project is een planning gemaakt waarin alle deadlines, vakanties, toetsweken, lesdagen en projectweken staan gepland, zie bijlagen. Verder maken wij tijdens onze lesdagen gebruik van scrumming. Scrumming is een vorm van teammanagement waarbij een heldere weergave is van wat af is, wat te doen staat en hoe het proces verloopt. Hierbij doen wij aan het begin van groepslessen een stand-up. Deze stand-up heeft als doel het informeren van jezelf en de rest van het team. Wie wat af gaat hebben en wanneer. Daarnaast houden we ons proces bij met een burn-down chart. In deze grafiek wordt weergegeven hoe ons proces staat ten opzichte van de tijd die we hebben.

9. Proces en afronding

Het contact met de opdrachtgever wordt geregeld door ons contactpersoon, Riet. Zij zal ervoor zorgen dat er overlegmomenten (via Teams) geregeld worden. Er zullen minimaal drie overlegmomenten plaatsvinden:

- Het team vraagt de opdrachtgever om feedback op het eindrapport in de week van 1 februari.

Ook is het team op bezoek gegaan op het Prinses Máxima Centrum op 4-10-24. Hier hebben wij een rondleiding gekregen door het ziekenhuis, ook hebben wij een uitgebreide uitleg gekregen over de pipetteerrobot en over het behandelprotocol voor kinderen met een neuroblastoom. Tijdens onze rondleiding hebben we ook met verpleegkundigen gesproken en hun ervaring in het ziekenhuis. Wij hebben tijdens ons bezoek de nodige vragen kunnen stellen aan experts.

Op 4 maart 2025 zal het eindrapport definitief ingeleverd zijn. Dit wordt tijdens de Meesterproef Presentaties gepresenteerd aan de docenten en opdrachtgever.

De beoordeling zal plaatsvinden door de opdrachtgever en docenten na de eindpresentatie. Dit gebeurt in overleg. Er zullen uiteindelijk twee cijfers gegeven worden: een cijfer voor het product (van de opdrachtgever en docenten na overleg) en een procescijfer (van de docenten).

10.

Bibliografie

- Goedaardige en kwaadaardige Tumoren.* (sd). Opgehaald van <https://www.kanker.nl/algemene-onderwerpen/wat-is-kanker/algemeen/goedaardige-en-kwaadaardige-tumoren>
- Immuundeficienties - UMC utrecht.* (sd). Opgehaald van <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/immuundeficienties>
- kanker.nl.* (sd). Opgehaald van <https://www.kanker.nl/algemene-onderwerpen/wat-is-kanker/algemeen/goedaardige-en-kwaadaardige-tumoren>
- lavarone.* (2022). Opgehaald van <https://www.medicalnewstoday.com/articles/induction-chemotherapy>
- linkedin.* (sd). Opgehaald van <https://nl.linkedin.com/in/vickyamoaddae>
- linkedin.* (sd). Opgehaald van <https://nl.linkedin.com/in/noralooze>
- NCI dictionaries of cancer terms.* (sd). Opgehaald van <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/consolidation-therapy>
- neuroblastoom, wikipedia bijdragers.* (sd). Opgehaald van <https://nl.wikipedia.org/wiki/Neuroblastoom>
- prinses maxima centrum.* (sd). Opgehaald van <https://research.prinsesmaximacentrum.nl/en/team-members/vicky-amoaddae>
- prinses maxima centrum.* (sd). Opgehaald van <https://research.prinsesmaximacentrum.nl/nl/team-members/nora-looze>
- prinses Maxima centrum.* (sd). Opgehaald van <https://research.prinsesmaximacentrum.nl/en/team-members/karin-langenberg>
- prinses Maxima centrum.* (sd). Opgehaald van https://zorg.prinsesmaximacentrum.nl/storage/configurations/zorgprinsesmaximacentrumnl/files/folder_antigd2_immunotherapie.pdf
- Refractair - Wikiwoordenboek.* (sd). Opgehaald van <https://nl.wiktionary.org/wiki/refractair>
- Wat is neuroblastoom - Oorzaken, Symptomen en Behandeling.* (sd). Opgehaald van <https://kika.nl/wat-is-neuroblastoom>

11. Bijlagen

- Planning (niet definitief)

Datum	Max	Ruben	Riet	Sanae	Activiteiten
11-9-2024	Scrubbord opstellen	Scrubbord opstellen	Contact Opdrachtgever	Scrubbord opstellen	
18-9-2024	Planning Maken	Voorwoord PvA	PvA Inleiding, Infopagina PvA	Voorblad PvA	Online Meeting Opdrachtgever/experts
25-9-2024	Deliverables PvA, POP	POP	POP, probleemstelling	Experts PvA, POP	
2-10-2024	Opdrachtgever PvA	Vooronderzoek PvA	Opstellen Voorwoord PvA	Deliverables PvA	4/10/2024 bezoek brengen bij opdrachtgever Locatie
9-10-2024	Aannames en Risico's PvA	Vooronderzoek PvA	Proces en Afronding,	Samenvatting PvA	11/10/2024 Deadline PvA
16-10-2024	PWS (40 u)	PWS (40 u)	PWS (40 u)	PWS (40 u)	CALANDWEEEK (PWS week)
23-10-2024	Scrubbord opstellen sprint 2	Feedback PvA			
30-10-2024					Herfsvakantie
6-11-2024	Bijwerken Planning sprint 2				proefwerkweek 6 tm 13
13-11-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Proefwerkweek 6 tm 13 / Begin sprint 2
20-11-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
27-11-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
4-12-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
11-12-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	14/12/2024 Deadline PWS
18-12-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
25-12-2024	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Kerstvakantie
1-1-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Kerstvakantie
8-1-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
15-1-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Proefwerkweek 14 tm 21
22-1-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Feedback Opdrachtgever
29-1-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
5-2-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
12-2-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Feedback Opdrachtgever (kort)
19-2-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Feedback Docenten/begeleiders
26-2-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	
5-3-2025	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	Sprint 2	4/3/2025 Deadline Meesterproef
12-3-2025	presentatie Meesterproef	presentatie Meesterproef	presentatie Meesterproef	presentatie Meesterproef	11/3/2025 presentatie Meesterproef

Figuur 10, Planning