

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25491> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Vorst, Joost van der

**Title:** Near-infrared fluorescence-guided surgery : pre-clinical validation and clinical translation

**Issue Date:** 2014-05-01

**Nederlandse samenvatting**  
**List of Publications**  
**Curriculum Vitae**  
**Dankwoord**

## NEDERLANDS SAMENVATTING

Complete chirurgische resectie van een tumor is nog steeds de belangrijkste prognostische factor in de meeste typen kanker. Beeldvormende technieken worden preoperatief vaak ingezet om patiënten te diagnosticeren, te stadiëren en om een chirurgisch plan te maken. Echter, tijdens de operatie kan maar een zeer beperkt aantal hulpmiddelen gebruikt worden om tumoren op te sporen en nog belangrijker, de grens tussen tumor en normaal weefsel aan te duiden. Daar het vaak erg lastig is om de resectiemarges tijdens de operatie te bepalen komen irradicale resecties helaas nog in een substantieel deel van patiënten voor. Nabij-infrarood (NIR) fluorescentie zou in potentie een grote impact kunnen hebben op de chirurgische behandeling van tumoren. Intraoperatieve beeldvorming van tumoren en lymfeklieren in real-time kan het aantal irradicale resectie hopelijk verminderen en de chirurgische outcome verbeteren.

Dit proefschrift richt zich op de preklinische validatie van nieuwe fluorescente contrastmiddelen voor intraoperatieve imaging van solide tumoren (**Deel 1**), de klinische introductie van NIR fluorescentie binnen de schildwachtklier (SLN) procedure in verschillende kankertypen met indocyanine groen (ICG) (**Deel 2**) en de klinische translatie van NIR fluorescente beeldvorming van solide tumoren met klinisch beschikbare contrastmiddelen (**Deel 3**).

### **Deel 1: preklinische validatie van nabij-infrarood fluorescente beeldgeleide chirurgie**

**Hoofdstuk 2** beschrijft de preklinische optimalisatie van intraoperatieve visualisatie van colorectale levermetastasen met NIR fluorescentie en indocyanine groen. ICG accumuleert passief rondom levermetastasen, echter de optimale condities wat betreft tijdstip van injecteren en dosis werden nooit onderzocht. In een syngene levermetastasen ratmodel werden verschillende momenten van injecteren en verschillende dosisgroepen met elkaar vergeleken. Alle metastasen werden geïdentificeerd middels NIR fluorescentie en ICG. De hoogste tumor-lever ratio werd bereikt in de groep waar ICG 72 uur voor de operatie werd geïnjecteerd. Tussen verschillende dosisgroepen werd geen significant verschil gevonden.

In de hoofd-halschirurgie hebben positieve resectiemarges een enorme invloed op de overleving van patiënten. Intraoperatieve beoordeling van resectievlakken zou van grote waarde zijn en zou het aantal radicale resecties kunnen verminderen. Daar tumoren in het hoofd-halsgebied vaak een hoge epithelial growth factor receptor (EGFr) expressie vertonen werd in **hoofdstuk 3** het EGFr-targeting nanobody 7D12 getest in een orthotopisch tongcarcinoom muismodel. Alle tumoren konden duidelijk worden geïdentificeerd het negatieve controle nanobody vertoonde geen opname in de tumor.

**Hoofdstuk 4** beschrijft het gebruik van de fluorescente stof ZW800-1, welke werd geconjugeerd aan het tumorspecifieke peptide cRGD (target integrines) en het specifieke cRAD. Deze probes werden geïnjecteerd in muizen met humane subcutane en orthotopische HT-29 colontumoren. Zowel de subcutane als orthotopische tumoren konden duidelijk worden geïdentificeerd met cRGD-ZW800-1. Een significant hogere signaal-tot-achtergrond ratio werd gemeten in muizen geïnjecteerd met cRGD-ZW800-1 vergeleken met muizen geïnjecteerd met cRAD-ZW800-1 of ZW800-1 alleen. Deze metingen werden verricht na 24 uur. De renale klaring van cRGD-ZW800-1 maakte het mogelijk om de ureteren intraoperatief te identificeren met NIR fluorescentie.

## **Deel 2: klinische translatie: schildwachtklier procedure**

In patiënten met een vulvacarcinoom wordt de SLN procedure standaard uitgevoerd. De conventionele techniek beschrijft het gebruik van een blauwe kleurstof en radiocolloïden. **Hoofdstuk 5** beschrijft het gebruik van NIR fluorescentie in vulvacarcinoom patiënten met verschillende doseringen ICG gemixt met humaan serum albumine (complex: ICG:HSA). In deze studie werd een hoge identificatieratio van 100% bereikt. De SLN procedure is in deze patiëntenpopulatie bij uitstek interessant daar de klieren meestal oppervlakkig gelegen zijn en veelal percutaan gedetecteerd konden worden.

In patiënten met een cervixcarcinoom wordt de SLN procedure niet standaard uitgevoerd wegens tegenvallende identificatie percentages en hoge percentages fout-negatieve patiënten. In **hoofdstuk 6** werd NIR fluorescentie en ICG:HSA (in drie dosis groepen) gebruikt voor de SLN procedure in patiënten met een cervixcarcinoom. Een hoog intraoperatief identificatie percentage van 100% en geen fout-negatieve patiënten werden geobserveerd. Er werden geen significante verschillen tussen dosisgroepen gevonden. Hoewel het nog onderzocht moet

worden in grotere studies zou NIR fluorescentie gebruikt kunnen worden voor de SLN procedure in patiënten met cervixcarcinoom en zou hiermee in de toekomst veel patiënten een complete lymfadenectomie bespaard kunnen worden.

In-vitro en preklinische studies laten zien dat het mixen van ICG met HSA de fluorescente eigenschappen verbetert en de hydrodynamische diameter vergroot. Hierdoor wordt wellicht een betere retentie in de eerste echelon lymfeklier bewerkstelligt. In **hoofdstuk 7** wordt een gerandomiseerde studie beschreven die het nut van het mixen van ICG met HSA onderzoekt in patiënten met een cervixcarcinoom. Op data verkregen uit **hoofdstuk 6** werd een dosis van 500 $\mu$ M ICG (1.6 ml) gebruikt. Er werden geen significante verschillen tussen de ICG alleen groep en de ICG gemixt met HSA groep gevonden.

In **hoofdstuk 8** werd het gebruik van NIR fluorescentie en ICG:HSA in verschillende doseringen getest in patiënten met een melanoom. In alle 15 patiënten kon de SLN (vaak percutaan) geïdentificeerd worden. Verder liet het gebruik van NIR fluorescentie et ICG:HSA betere resultaten zien dan het gebruik van patent blauw.

De SLN procedure wordt niet standaard uitgevoerd in patiënten met tumoren in de mondholte of oropharynx. NIR fluorescentie met behulp van ICG:HSA werd getest in patiënten die werden geopereerd aan een tumor in de mondholte of oropharynx in **hoofdstuk 9**. Omdat deze patiëntenpopulatie standaard een volledige halsklierdissectie ondergaat ontstond er een ideaal platform om doorstroming van ICG:HSA naar hogere echelon klieren te testen. In alle patiënten werd tenminste 1 SLN geïdentificeerd waarbij 1 fout-negatieve patiënt geobserveerd werd. Daarbij werd geobserveerd dat ICG:HSA relatief snel doorstroomde naar hogere echelon klieren.

Eerdere studies lieten zien dat de SLN procedure in borstkanker patiënten uitgevoerd kan worden met NIR fluorescentie en dat het gebruik van 1.6 ml 500 $\mu$ M ICG alleen de meest optimale condities creëert. In **hoofdstuk 10** werd het nut van het gebruik van patent blauw naast NIR fluorescentie en het radiocolloid onderzocht in een gerandomiseerde studie. Deze studie laat zien dat patent blauw weggelaten kan worden wanneer het radiocolloid in combinatie met ICG:HSA gebruikt wordt. Verder werd de gammaprobe in deze studie de eerste 15 minuten niet gebruikt om de noodzaak van het gebruik van radiocolloiden te testen. Om de SLN te vinden was de gammaprobe nog noodzakelijk in 25% van de patiënten. Wel bleken deze patiënten een significant hogere body-mass index te hebben, iets wat in de toekomst zou kunnen helpen bij de selectie van patiënten waarbij het gebruik van radiocolloiden niet meer nodig is.

Samengevat beschrijft dit proefschrift dat een dosis van 500 $\mu$ M ICG toegediend als een volume van 1.6 ml zonder het premixen van HSA optimaal is voor de SLN procedure in verschillende typen kanker. Een andere recentelijk ontwikkelde aanpak is het combineren van de radiocolloïden met ICG in 1 multimodale tracer. Het voordeel van deze aanpak is de noodzaak van enkel een injectie in plaats van twee. Daarnaast kan de data van preoperatieve beeldvormende modaliteiten als de lymfoscintigrafieën en de SPECT/CT gerelateerd worden met intraoperatieve bevindingen.

### Deel 3: Klinische translatie: beeldvorming van solide tumoren

Hoofdstuk 11 beschrijft de klinische translatie van **hoofdstuk 2**. In deze studie werd ICG voor de operatie intraveneus toegediend om colorectale levermetastasen intraoperatief te identificeren middels NIR fluorescentie. In 40 patiënten werd een mediane ratio tussen signaal in de tumor en signaal in de lever van 7.0 (bereik 1.9 – 18.7) geobserveerd. Er werden geen verschillen gevonden tussen dosisgroepen en het moment van injectie had geen invloed op de resultaten. Hierdoor werd de laagst geteste dosis van 10mg ICG aanbevolen. In 12.5% van de patiënten werd een additionele metastasen gevonden, welke anders gemist zou zijn. Immunohistochemische kleuringen lieten zien dat ICG ophoopt in immature hepatocyten gelegen rondom de metastasen.

In **hoofdstuk 12** werd getracht het enhanced-permeability and retention (EPR) effect te gebruiken en met ICG en NIR fluorescentie pancreas tumoren te identificeren. Het EPR-effect is gebaseerd op lekkende bloedvaten en verminderde lymfe afvloed, waardoor er passieve accumulatie in tumoren ontstaat. Helaas bleek het met ICG niet mogelijk een adequaat contrast tussen tumor en omliggend pancreasweefsel te bereiken.

De intraoperatieve identificatie van bijschildklieradenomen kan erg uitdagend zijn en resulteert soms in chirurgische complicaties en re-operaties. In het verleden werd methyleen blauw (MB) gebruikt voor macroscopische identificatie van bijschildklieradenomen. Echter, omdat er hoge doseringen nodig voor een goed signaal in het adenoom en dit een risico op toxiciteit met zich mee bracht is het gebruik van MB gestopt. Omdat MB een gemiddeld sterke fluorescente stof is wanneer verdund tot doses die onzichtbaar zijn met blote oog werd in **hoofdstuk 13** het gebruik hiervan in patiënten met een bijschildklieradenoom onderzocht. In 10 van de 12 patiënten bevestigde histologisch onderzoek een bijschildklieradenoom.

In 9 van deze 10 patiënten kon MB en NIR fluorescentie het bijschildklieradenoom intraoperatief duidelijk identificeren. Zeven van deze 9 patiënten had een positieve preoperatieve  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT scan. In 2 patiënten in deze studie werd het bijschildklieradenoom enkel met NIR fluorescentie gevonden.

Zoals besproken in **hoofdstuk 13**, gebaseerd op een onbekend mechanisme, hoopt MB zich op in neuro-endocrien weefsel. **Hoofdstuk 14** beschrijft het succesvol gebruik van MB en NIR fluorescentie in een patiënt met een solitaire fibreuze tumor van het pancreas.

## CONCLUSIE

NIR fluorescentie geleide chirurgie heeft de potentie patiëntenzorg te verbeteren door de demarcatie van tumor en normaal weefsel tijdens de operatie in beeld te brengen. Hiermee zou het aantal irradicale resecties verminderd en de morbiditeit geassocieerd met schade aan vitale structuren beperkt kunnen worden. Dan rest nog 1 vraag, wanneer zal het deel uit gaan maken van de standaard zorg? Zoals we weten van andere veelbelovende beelvormende technieken die brede klinische implementatie hebben gekend, zoals de magnetic resonance imaging (MRI) en computed tomography (CT), zal moeten voldaan worden aan 2 criteria: het kunnen veranderen van patiëntenzorg en klinisch realistisch zijn. Dus, impact op patiëntenzorg zonder de normale workflow te beïnvloeden. Daar overheden en verzekeringsmaatschappijen voortdurend bezig zijn de zorg te 'stroomlijnen' dient een nieuwe techniek daarnaast patiëntenzorg ook snelle, effectiever, goedkoper en beter te maken. Mijns inziens heeft NIR fluorescentie de potentie aan al deze criteria te voldoen en ik verwacht dat de techniek spoedig breed geïmplementeerd zal worden.

## LIST OF PUBLICATIONS

Tummers QR, Verbeek FP, Schaafsma BE, Boonstra MC, **van der Vorst JR**, Liefers GJ, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Towards real-time detection of positive margins in breast cancer: intraoperative near-infrared fluorescence imaging using methylene blue, *Eur J Surg Oncol*, *in press*, 2014

Verbeek FP\*, **van der Vorst JR\***, Tummers QR, Boonstra MC, de Rooij KE, Lowik CW, Valentijn AR, van de Velde CJ, Choi HS, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Near-infrared fluorescent imaging of both colorectal cancer and ureters using a low- dose integrin targeted probe, *Ann Surg Oncol*, 2014 Feb 11.

Verbeek FP, Schaafsma BE, Tummers QR, **van der Vorst JR**, van der Made WJ, Baeten CI, Bonsing BA, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Swijnenburg RJ, Optimization of near-infrared fluorescence cholangiography for open and laparoscopic surgery, *Surg Endosc*. 2013 Nov 14

van Driel PB\*, **van der Vorst JR\***, Verbeek FP, Oliveira S, Snoeks TJ, Keereweer S, Frangioni JV, van Bergen Henegouwen PM, Vahrmeijer AL, Lowik CW, Intraoperative fluorescence delineation of head and neck cancer with a fluorescent anti-epidermal growth factor receptor nanobody, *Int J Cancer*. 2013 Nov 13

Vahrmeijer AL, Hutteman M, **van der Vorst JR**, van de Velde CJ, Frangioni JV, Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence, *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Sep;10(9):507-18

**van der Vorst JR\***, Schaafsma BE\*, Hutteman M, Verbeek FP, Liefers GJ, Hartgrink HH, Smit VJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Near-infrared fluorescence imaging of colorectal liver metastases patients using indocyanine green, *Cancer*. 2013 Sep 15;119(18):3411-8

**van der Vorst JR\***, Schaafsma BE\*, Verbeek FP, Swijnenburg RJ, Hutteman M, Hamming JF, Kievit J, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Intraoperative near-infrared fluorescence imaging of parathyroid adenomas using low-dose methylene blue, *Head Neck*. 2013 May 29.



Schaafsma BE, Verbeek FP, Rietbergen DD, van der Hiel B, **van der Vorst JR**, Tummers QR, Liefers GJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, van Leeuwen FW, Vahrmeijer AL, Combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Br J Surg*. 2013 Jul;100(8):1037-44.

Wong CY, de Vries MR, Wang Y, **van der Vorst JR**, Rothuizen TC, van Zonneveld AJ, Roy-Chaudhury P, Rabelink TJ, Quax PH, Rotmans JI, A novel murine model of arteriovenous fistula failure; unravelling vascular remodeling and intimal hyperplasia, *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):192-201

Verbeek FP, **van der Vorst JR**, Schaafsma BE, Swijnenburg RJ, Gaarenstroom KN, Elzevier HW, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Intraoperative near-infrared fluorescence-guided identification of the ureters using low-dose methylene blue: a first-in-human experience, *J Urol*. 2013 Aug;190(2):574-9

Deneuve S, Rivera C, Carrabin N, Mieog JS, Malyshec N, **van der Vorst JR**, Mordant P, Quality of life of surgical oncology residents and fellows across Europe, 2013, *J of Surg Educ*

Schaafsma BE, Verbeek FP, Peters AW, **van der Vorst JR**, de Kroon CD, van Poelgeest MI, Trimbos JB, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Gaarenstroom KN, Randomized comparison of lymphatic tracers for near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer, *BJOG*. 2013 May;120(6):758-64

Schaafsma BE, Verbeek FP, **van der Vorst JR**, Hutteman M, Kuppen PJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Ex vivo sentinel lymph node mapping in colon cancer combining both blue dye staining and near-infrared fluorescence imaging, *J Surg Res*. 2013 Jul;183(1):253-7

**van der Vorst JR\***, Schaafsma BE\*, Verbeek FP, Swijnenburg RJ, Hutteman M, Liefers GJ, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Dose optimization for near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in melanoma patients, *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):93-8

**van der Vorst JR**, Schaafsma BE, Verbeek FP, Keereweer S, Jansen J, van der Velde LA, Langeveld A, Hutteman M, Lowik CW, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Near-Infrared Fluorescence Sentinel Lymph Node Mapping of the Oral Cavity in Head and Neck Cancer Patients, *Oral Oncol*. 2013 Jan;49(1):15-9.

**van der Vorst JR**, Vahrmeijer AL, Hutteman M, Bosse T, Smit VT, van de Velde CJ, Frangioni JV, Bonsing BA, Near-infrared fluorescence imaging of a solitary fibrous tumor of the pancreas using methylene blue, *World J Gastrointest Surg*. 2012 Jul 27;4(7):180-4.

Schaafsma BE\*, **van der Vorst JR\***, Gaarenstroom KA, Peters AA, Verbeek FP, de Kroon CD, Trimbos JB, Poelgeest MI, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Randomized Comparison of Near-Infrared Fluorescence Lymphatic Tracers for Sentinel Lymph Node Mapping of Cervical Cancer, *Gynecol Oncol*. 2012 Oct;127(1):126-30.

Verbeek FP, **van der Vorst JR**, Schaafsma BE, Hutteman M, van Leeuwen F, Bonsing BA, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Image-guided hepatopancreatobiliary surgery using near-infrared fluorescent light, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Nov;19(6):626-37

**van der Vorst JR**, Schaafsma BE, Verbeek FP, Hutteman M, Mieog JS, Lowik CW, Liefers GJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and <sup>99m</sup>Tc with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients, *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4104-11

van Dam RM, Wong-Lun-Hing EM, van Breukelen GJ, Stoot JH, **van der Vorst JR**, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Lassen K, Dejong CH, The ORANGE II-Trial: an international multicentre randomised controlled trial of optimised surgical recovery after left lateral hepatic sectionectomy: open versus laparoscopic surgery within an enhanced recovery (ERAS) programme, *Trials*. 2012 May 6;13:54.

**van der Vorst JR\***, Hutteman M\*, Gaarenstroom K, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, Kuppen PJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Optimization of Near-Infrared Fluorescent Sentinel Lymph Node Mapping in Cervical Cancer Patients, *Int J of Gyn Can*, 2011, *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1472-8.

Hutteman M\*, **van der Vorst JR\***, Gaarenstroom K, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, Kuppen PJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Optimization of Near-Infrared Fluorescent Sentinel Lymph Node Mapping in Vulvar Cancer Patients, *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jan;206(1):89.e1-5.

Hutteman M\*, **van der Vorst JR\***, Mieog JS, Bonsing BA, Hartgrink HH, Kuppen PJ, Lowik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Near-infrared fluorescence imaging in patients undergoing a pancreatoduodenectomy, *Eur Surg Res.* 2011;47(2):90-7.

Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, **van der Vorst JR**, Kuppen PJ, Lowik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery, *J Surg Oncol.* 2011 Sep 1;104(3):323-32

**van der Vorst JR**, Hutteman M, Mieog JS, de Rooij KE, Kaijzel EL, Löwik CW, Putter H, Kuppen PJ, Frangioni JV, van de Velde CJ and Vahrmeijer AL, Near-Infrared Fluorescence Imaging of Liver Metastases in Rats using Indocyanine Green, *J Surg Res.* 2012 May 15;174(2):266-71

Mieog JS, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, **van der Vorst JR**, Stockdale A, Liefers GJ, Choi HS, Gibbs-Strauss SL, Putter H, Gioux S, Kuppen PJ, Ashitate Y, Löwik CW, Smit VT, Oketokoun R, Ngo LH, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL, Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer, *Ann Surg Oncol.* 2011 Sep;18(9):2483-91

Hutteman M, Mieog JS, **van der Vorst JR**, Liefers GJ, Putter H, Lowik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat.* 2011 May;127(1):163-70.

Hutteman M, Mieog JS, **van der Vorst JR**, Dijkstra J, Kuppen PJ, van der Laan AM, Tanke HJ, Kaijzel EL, Que I, van de Velde CJ, Löwik CW and Vahrmeijer AL, Intraoperative near-infrared fluorescence imaging of colorectal metastases targeting integrin  $\alpha\beta 3$  expression in a syngeneic rat model, *Eur J Surg Oncol*, 2011 Mar; 37(3):252-7.

Hutteman M, Choi HS, Mieog JS, **van der Vorst JR**, Ashitate Y, Kuppen PJK, van Groningen MC, Löwik CW, Smit VT, van de Velde CJ, Frangioni JV and Vahrmeijer AL, Clinical Translation of Ex Vivo Sentinel Lymph Node Mapping for Colorectal Cancer using Invisible Near-Infrared Fluorescence Light, *Ann Surg Oncol*, 2011 Apr;18(4):1006-14.

Mieog JS, Hutteman M, **van der Vorst JR**, Kuppen PJ, Que I, Dijkstra J, Kaijzel EL, Prins F, Löwik CW, Smit VT, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Image-guided tumor resection using real-time near-infrared fluorescence in a syngeneic rat model of primary breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Aug;128(3):679-89

**van der Vorst JR**, van Dam RM, van Stiphout RS, van den Broek MA, Hollander IH, Kessels F, Dejong CH, Virtual Liver Resection and Volumetric Analysis of the Future Liver Remnant using Open Source Image Processing Software. *World J Surg*. 2010 Oct;34(10):2426-33

Mieog JS, Vahrmeijer AL, Hutteman M, **van der Vorst JR**, Drijfhout van Hooff M, Dijkstra J, Kuppen PJ, Keijzer R, Kaijzel EL, Que I, van de Velde CJ, Lowik CW, Novel intraoperative near-infrared fluorescence camera system for optical image-guided cancer surgery. *Mol Imaging*. 2010 Aug;9(4):223-31.

Keereweer S, Kerrebijn JD, van Driel PB, Xie B, Kaijzel EL, Snoeks TJ, Que I, Hutteman M, **van der Vorst JR**, Mieog JS, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ, Baatenburg de Jong RJ, Löwik CW, Optical Image-Guided Surgery - Where Do We Stand? *Mol Imaging Biol*. 2011 Apr;13(2):199-207.

**\*shared first authorship**

## CURRICULUM VITAE

Joost Renier van der Vorst werd geboren op 15 maart 1984 in Geldrop. Na het behalen van het VWO-diploma in 2002 aan het Lorentz Casimir Lyceum te Eindhoven startte hij met de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Maastricht. Gedurende zijn studie werkte hij mee aan diverse onderzoeken naar leverchirurgie bij de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Maastricht onder leiding van Prof. dr. C.H.C. Dejong. Zijn co-assistentenschappen deed hij onder meer bij de afdeling Gynaecologie in het Kalafong ziekenhuis in Pretoria, Zuid-Afrika. In 2009 studeerde hij af. Aansluitend startte hij zijn promotieonderzoek bij de afdeling Heelkunde aan het Leids Universitair Medisch Centrum (promotor: Prof. dr. C.J.H. van de Velde, co-promotor: Dr. A.L. Vahrmeijer) waarvan de resultaten in dit proefschrift zijn beschreven. Gedurende zijn promotieonderzoek werkte hij als research fellow aan het Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School te Boston, Verenigde Staten, onder leiding van Prof. J.V. Frangioni. Sinds 2010 zit hij in het bestuur van de European Society of Surgical Oncology (ESSO) Young Surgeons Club, waarvan hij sinds 2012 voorzitter is. Sinds 2012 zit hij tevens in het bestuur van de Education and Training Committee van de ESSO. In 2011 verkreeg hij een ZonMw assistent-geneeskunde in opleiding tot klinisch onderzoeker (AGIKO) stipendium. Van januari 2013 tot juli 2013 werkte hij als arts-assistent niet in opleiding (ANIOS) Heelkunde in het Medisch Centrum Haaglanden te den Haag en per 1 juli 2013 is hij in opleiding tot chirurg in het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda (opleider: Dr. R.F. Schmitz).

## DANKWOORD

Allereerst ben ik alle patiënten die hebben meegewerkt aan de klinische studies zeer dankbaar. De realisatie van dit proefschrift is een *team-effort* geweest en ik wil iedereen die hierbij geholpen heeft hartelijk danken. Er is bij de totstandkoming van dit proefschrift een aantal mensen die ik in het bijzonder wil noemen.

Prof. van de Velde, vanaf onze eerste kennismaking in 2009 was ik onder de indruk van uw drive en doortastendheid. Ondanks de '*hattrick*' van afspraken die ik vergeten ben dank ik u voor uw begeleiding, geduld en de vele deuren die u voor me geopend heeft.

Dr. Vahrmeijer, beste Alexander, je rust, zakelijk inzicht en mensenkennis zijn uitzonderlijk, jij leerde me dat het soms (lees: vaak) verstandiger en effectiever is om om de muur heen te lopen dan er doorheen te willen gaan. Ik blijf me verbazen over hoe je een groep jonge, ongeremde honden elke dag weer op een natuurlijke wijze in het gareel houdt.

Prof. Frangioni, dear John, thank you for the warm welcome and the guidance you gave me during my research fellowship at your lab in Boston, it was a great experience which I will never forget.

Dan bedank ik het Green Team, een begrip in het LUMC, een dynamische groep mannen die ervoor zorgde dat het promoveren voor mij zelfs nog een paar jaar langer had mogen duren.

Sven, pater familias, je energie en vrolijkheid werkte aanstekelijk, dank voor je altijd teambuïdende initiatieven. Dat wij samen een nieuw ESSO-hoofdstuk zijn begonnen vind ik schitterend!

Merlijn, Hut, ik heb je zien evolueren van oermens tot *uomo universale*, in slechts 3 jaar! Dat we beiden geen 'normale' promotie hebben gehad en dat dit onze band enkel heeft versterkt ben je ongetwijfeld met me eens. Wat hebben we samen een mooie tijd gehad, dank daarvoor!

Bob, hoewel we totaal verschillende persoonlijkheden zijn, vulden we elkaar uitstekend aan en hebben we jarenlang zij aan zij het fort bewaakt. Ik heb enorm met je gelachen, een hoop prijzen met je uitgedeeld en vond het prachtig om ook in de kliniek een tijd met je te werken.

Floris, begonnen als groene onervaren student, maar ontpopt tot een waardig onderzoeker, leid je nu de J3-104. Wat heb je het allemaal snel voor elkaar gebokst! Succes met je co-schappen en ik hoop snel tot ziens bij de chirurgie.

Rutger-Jan, een jaar heb je als *senior researcher* mogen proeven aan het Green Team, je was een uitstekende aanvulling op de groep en bracht een hoop nieuwe plannen en energie!

Quirijn, Q'tje. Je voldoet met je gigantische drive en neusje voor nieuw mogelijkheden prima aan de *green light criteria*. Ik heb er alle vertrouwen in dat je de klus gaat klaren.

Mark, korporaal, chef pre-kliniek, met jouw vechtlust weet ik zeker dat de pre-kliniek hoogtij zal vieren!

Noor, Charlotte en Hein, alle ogen zijn op jullie gericht nu! Ik vind het mooi om te zien dat de trein onder jullie leiding net zo hard doordendert als toen.

Dit proefschrift is alleen tot stand kunnen komen dankzij hulp van velen. Graag wil ik de volgende groepen mensen bedanken voor hun inzet en hulp: chirurgen, gynaecologen, urologen, KNO-artsen en hun arts-assistenten van het LUMC. Verder dank ik het Heelkunde research lab, mede-promovendi, de proefdierversorgers, anesthesie- en ok-medewerkers, de afdelingen LKEB, Pathologie, Moleculaire Celbiologie, Radiologie en de trial apotheek. Ik dank de co-auteurs voor hun immer kritische blik en nieuwe input.

De assistenten en chirurgen van het Medisch Centrum Haaglanden dank ik voor een schitterend begin van mijn klinische carrière. Het vervolg in het Groene Hart Ziekenhuis is, met dank aan de poli-dames, (SEH)-verpleegkundigen, OK-assistentes, assistenten en chirurgen, een feestje gebleken.

Mijn paranimfen, Jan Ten Bosch, Jantje, wat ben er ik ontzettend trots op hoe je het leven aanpakt en wat heb ik stiekem veel van je geleerd. Ik besef dat de vriendschap die wij hebben meer dan bijzonder is. Het gevoel dat ik, wat er ook gebeurt, altijd op je terug kan vallen is iets dat ik koester. Rick van de Langenberg, Face, de knapste van het stel, mijn *partner in crime*. De zomer van 2007 is een schoolvoorbeeld van wat we samen hebben meegemaakt. Het lijkt alsof de vriendschap alleen nog maar hechter wordt. Thijs van Herpt, T\_, jij maakt het viertal compleet, zonder jou geen HS. Elke keer als ik je zie geniet ik weer met volle teugen van je.

Vrienden, jullie zorgen ervoor dat ik altijd met een lach opsta en met een lach ga slapen. Wappie Semi's, Nondejuke, 2003, Koninkies, MELT'13, De échte Boston, 44, Tiki wiki, Lalalalorentz, de Javakade en de ZA posse; ik prijs mezelf elke dag heel gelukkig met zo'n mooie groep mensen om me heen.

Oma, zonder dat je het misschien weet geef je me enorm veel energie. Dat jij me op je 91<sup>e</sup> met je iPad nog *facetimes* is op z'n minst bijzonder te noemen. Het is een geruststellende gedachte dat jij tijdens de verdediging achter me zit.

Laurens en Myrthe, heerlijk hebben jullie het samen en daar ben ik als grote (schoon) broer weer intens gelukkig mee. Laus je inzet de laatste 5 jaar laten zien dat je het altijd al in je hebt gehad, ben enorm trots op wat je hebt bereikt.

Papa en mama, het creëren van een veilige thuishaven, waar alles kan en niets teveel is geeft me nog steeds veel rust. Jullie onvoorwaardelijke liefde, steun en vertrouwen betekenen alles voor me. Zonder jullie was ik nooit zo ver gekomen.











