



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Near-infrared image guidance in cancer surgery

Schaafsma, B.E.

Citation

Schaafsma, B. E. (2017, April 19). *Near-infrared image guidance in cancer surgery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/48097>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/48097>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/48097> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Schaafsma , B.E.

Title: Near-infrared image guidance in cancer surgery

Issue Date: 2017-04-19

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Intraoperatieve beeldvorming middels nabij-infrarode (NIR) fluorescentie is een snel ontwikkelende technologie die de chirurg met real-time visuele informatie voorziet (**Hoofdstuk 1**). De mogelijkheid om lymfeklieren en tumoren te detecteren die chirurgisch verwijderd moeten worden kan de chirurg helpen de duur van de operatie te verkorten, onnodige weefselschade te beperken, en het verbeteren van radicale resecties. Dit proefschrift focust op het introduceren van NIR fluorescente beeldvorming in de kliniek. **Deel 1** van dit proefschrift beschrijft het optimaliseren van NIR fluorescente beeldvorming voor de schildwachtklierprocedure. Hierbij wordt met name gebruik gemaakt van de klinisch beschikbare NIR fluorescente tracer Indocyanine Groen (ICG) bij verschillende typen kanker. Daarbij worden bovendien de beperkingen en de klinisch voordelen van NIR fluorescente beeldvorming bij de schildwachtklierprocedure beschreven. **Deel 2** beschrijft het gebruik van NIR licht (700 – 900nm) voor het detecteren van tumorweefsel. Zo kunnen de optische eigenschappen van weefsel in het NIR lichtspectrum gebruikt worden voor het niet-invasief monitoren van tumor respons op neoadjunvante chemotherapie behandeling bij borstkankerpatiënten. Daarnaast kan NIR fluorescente beeldvorming gebruikt worden om tijdens de operatie tumorweefsel te identificeren, dat anders moeilijk of niet gevonden zou worden.

DEEL 1. Schildwachtklierprocedure

De schildwachtklierprocedure is voor verschillende type tumoren geïntroduceerd als standaard behandeling voor het voorkomen van een complete lymfeklierdissectie. Tevens kan de schildwachtklierprocedure gebruikt worden voor het selecteren van lymfeklieren voor additionele screening op tumorcellen door de patholoog om de lymfeklier stadiëring te verbeteren. Bij de huidige methode voor het detecteren van de schildwachtklier wordt met name gebruik gemaakt van een combinatie van radioactieve colloïden en een blauwe kleurstof. Echter, het gebruik van radioactieve deeltjes vereist de aanwezigheid van een Nucleair Geneeskundige. Daarbij kan het soms lastig zijn tijdens de operatie de schildwachtklier te localiseren met de gamma probe omdat er geen visuele feedback is en er verstoring kan zijn van het radioactieve signaal ter plaatse van de injectie plek. De blauwe kleurstof heeft als nadeel dat deze niet gezien kan worden door de huid of vetweefsel heen. Daarbij migreert de blauwe kleurstof snel voorbij de schildwachtklier naar de 2^e echelon klieren waardoor het differentiëren tussen de schildwachtklier(en) en 2^e echelon klieren bemoeilijkt wordt.

NIR fluorescente beeldvorming maakt het mogelijk om zonder radioactiviteit dieper in weefsel (tot 1 cm) te kijken zonder dat het interfereert met het chirurgisch veld. Daarbij bindt ICG aan grote eiwitten (zoals albumine) wat mogelijk resulteert in

een verbeterde retentie van ICG in de schildwachtklieren. Uit preklinische studies bleek dat het voor injectie mixen van ICG met humaan serum albumine zou leiden tot een toename van de retentie van ICG in de schildwachtklier en een verhoogd fluorescent signaal. In **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** wordt dit voordeel van het mixen van ICG met humaan albumine getest in een klinische gerandomiseerde setting. In patiënten met vulvakanker werd geen verschil gezien tussen de groepen die geïnjecteerd waren met ICG:HSA of ICG alleen wat betreft de mate van fluorescentie ($P = 0.65$) of het aantal gedetecteerde fluorescente schildwachtklieren ($P = 0.06$). Vergelijkbare resultaten werden gezien in patiënten met baarmoederhalskanker, waarbij ook geen verschil werd gezien tussen de 2 groepen wat betreft fluorescentie ($P = 0.72$) en aantal geïdentificeerd fluorescente schildwachtklieren ($P = 0.84$). Dit geeft aan dat het mixen van ICG met humaan serum albumine achterwege kan worden gelaten. Dit is waarschijnlijk het gevolg van dat ICG, zodra het de lymfbanen bereikt, snel bindt aan lichaamseigen eiwitten in de lymfebanen, waardoor deze stap voor injectie overbodig is. Het niet hoeven mixen van ICG met humaan serum albumine maakt de procedure simpeler en vergemakkelijkt de klinische introductie van deze techniek.

Toch heeft eerder onderzoek laten zien dat er een noodzaak is voor het gebruik van radioactieve colloïden voor het detecteren van dieper gelegen schildwachtklieren. Derhalve werd in **hoofdstuk 4** ICG gekoppeld aan het radioactieve Nanocolloid (99mTc-Nannocolloid) om de hybride fluorescente en radioactieve tracer ICG-99mTc-Nannocolloid tracer te vormen waarmee zowel preoperatieve als intraoperatieve beeldvorming mogelijk is. In patiënten met borstkanker kon de schildwachtklier in alle gevallen gedetecteerd worden door zowel fluorescente beeldvorming als radioactiviteit. Ook in deze studie was de identificatieratio van de schildwachtklier hoger middels fluorescentie (100%) dan met de blauwe kleurstof (83%). Een voordeel van deze gecombineerde injectie van ICG aan radioactief Nanocolloid is dat er geen aparte preoperatieve injectie van ICG meer nodig is. Tevens werd gezien dat het verhogen van de concentratie ICG-Nannocolloid partikels niet zorgt voor een verbetering van het fluorescente signaal ($P = 0.59$) of voor het kunnen vinden van meer schildwachtklieren. Op basis van deze resultaten was een dosis van 160 μM (in 200 μL) ICG-99mTc-Nannocolloid optimaal.

Naast de klinisch beschikbare NIR tracer ICG, zijn er meerdere fluorescente tracers in ontwikkeling die betere fluorescente eigenschappen hebben en makkelijker gekoppeld kunnen worden aan andere eiwitten. In **hoofdstuk 5** is de nieuwe fluorescente kleurstof IRDye 800CW, gekoppeld aan humaan serum albumine (complex: HSA800), geëvalueerd als tracer voor de schildwachtklierprocedure. Omdat IRDye 800CW nog niet goed gekeurd is voor klinisch gebruik door de FDA en EMA werd de procedure ex vivo uitgevoerd bij patiënten met darmkanker direct na de resectie hiervan. Na injectie van HSA800 rond de tumor was het mogelijk om middels fluorescente beeldvorming duidelijk de schildwachtklieren te detecteren in het mesenteriale vet en daarbij

was HSA800 van toegevoegde waarde in vergelijking tot de blauwe kleurstof. NIR fluorescente beeldvorming met HSA800 identificeerde meer schildwachtklieren die niet gevonden waren met de blauw kleurstof en het was mogelijk om lymfeklieren die dieper in het mesenteriaal vet lagen direct te detecteren. Daarnaast kan de fluorescente beeldvorming niet verward worden met de blauwe verkleuring van lymfeklieren die optreedt als gevolg van het preoperatief endoscopische markeren van darmtumoren.

DEEL 2. Tumor detectie

Deel II, hoofdstuk 6, beschrijft het gebruik van NIR licht voor de detectie van tumorweefsel waarbij gebruik wordt gemaakt van de optische eigenschappen (absorptie en scattering) van tumorweefsel. Dit kan worden gebruikt voor het meten van de tumor respons op neoadjuvante chemotherapie in patiënten met borstkanker tijdens de behandeling. Middels diffuse optische spectroscopie in het NIR lichtspectrum kan de Softscan weefselparameters berekenen, zoals Hb, HbO₂, %water en %vetweefsel. Omdat tumorweefsel een hoge weefseldichtheid kent (hoog percentage water), weinig normaal borstweefsel (hoog percentage vetweefsel) en een hoge metabolische activiteit heeft, welke veel bloedvoorziening nodig heeft en veel O₂ gebruikt, kan de tumor duidelijk worden onderscheiden van gezond weefsel. Daarbij was het mogelijk om al na 2 tot 3 weken na de eerste gift chemotherapie een accurate voorspelling te doen wat betreft de tumor respons op de therapie. Een goede voorspelling van patiënten die geen baat hebben bij de ingestelde therapie kun je op deze manier mogelijk vroegtijdig een andere therapie bieden, zoals bijvoorbeeld chirurgie. Daarbij kun je voorkomen dat deze patiënten onnodige toxische chemotherapie behandeling moeten ondergaan.

Naast de schildwachtklierprocedure wordt het gebruik van ICG voor NIR fluorescente beeldvorming ook onderzocht voor beeldvorming van solide tumoren. ICG wordt geklaard door de lever en recent onderzoek heeft laten zien dat ICG daarentegen juist accumuleert in de lever rondom colorectale metastasen. **Hoofdstuk 7** focust op het optimaliseren van de dosis en het moment van toediening voor het klinisch gebruik van ICG voor de detectie van colorectale levermetastasen. Daarbij wordt tevens gekeken naar de klinische toegevoegde waarde van deze nieuwe techniek. Er werd geen verschil in de ratio van het fluorescente signaal van de tumor en achtergrond gevonden voor de verschillende behandelgroepen (10 mg 24h, 10mg 48h, 20mg 24h, 20 mg 48h; P = 0.70). Daarom lijkt een dosis van 10mg, toegediend een dag voor de operatie, het meest voor de hand liggend vanuit logistieke redenen en veiligheidsaspecten. Een belangrijke bevinding was dat in 5 van de 40 patiënten (12.5%, 95% CI: 5.0-26.6) additionele kleine oppervlakkige tumoren gevonden werden middels NIR fluorescente beeldvorming, die initieel niet waren gevonden bij de preoperatieve CT, intraoperatieve echografie of door inspectie of palpatie.

Conclusie

NIR fluorescente beeldvorming is een veelbelovend techniek voor de intra-operatieve beeldvorming van tumoren en schildwachtklieren. Naast het proof-of-principle concept levert NIR fluorescente beeldvorming ook een duidelijk klinisch voordeel op ten opzichte van de conventionele technieken. Dit met name vanwege de zeer hoge specificiteit van NIR fluorescente contrastmiddelen en de hogere weefselpenetratie van NIR licht. Hierdoor kunnen met behulp van NIR fluorescente beeldvorming bij de schildwachtklierprocedure meer klieren gevonden worden in vergelijking tot blauwe kleurstof en zou de blauwe kleurstof ook achterwege kunnen worden gelaten. Echter, ondanks dat NIR licht dieper weefsel penetreert dan het licht dat voor de mens zichtbaar is (400nm – 700nm), is de huidige detectie diepte van de beschikbare intra-operatieve camerasystemen voor NIR licht beperkt tot ongeveer 1 cm. Derhalve blijven radioactieve tracers die tot veel dieper te traceren zijn pre- en peroperatief noodzakelijk. Het combineren van NIR fluorescente beeldvorming en radioactieve tracers is dan ook een logische volgende stap. Ook voor de intra-operatieve detectie van tumoren heeft NIR fluorescente beeldvorming evident meerwaarde. Zo is het mogelijk om middels ICG additionele colorectale levermetastasen te vinden die niet werden gezien op conventionele pre- en intra-operatieve beeldvorming. Met de komst van nieuwe tumorspecifieke NIR tracers en de verbetering van intra-operatieve camera systemen zal de meerwaarde alleen maar verder toenemen. Naast de toegevoegde waarde op het operatieve vlak, kan NIR beeldvorming ook gebruikt worden voor niet-invasieve beeldvorming bij het monitoren van de tumor respons op neoadjuvante chemotherapie bij bijvoorbeeld borstkankerpatiënten. Middels deze techniek kunnen patiënten worden geselecteerd die meer baat hebben bij een andere medicinale behandelstrategie, dan wel een vroege operatie.

Voordat deze techniek wijd verspreid geaccepteerd wordt, zullen grotere multicenter studies moeten uitwijzen of NIR fluorescente beeldvorming kosteneffectief is. De kosten voor het gebruik van ICG zijn laag (+/- 100E per patiënt). Derhalve is nu een groot gedeelte van de kosten het aanschaffen van een NIR camerasysteem. Momenteel worden steeds meer operaties middels minimaal invasieve technieken (bv. laparoscopie en robotchirurgie) verricht. Een groot aantal van de leveranciers van deze apparatuur biedt reeds NIR fluorescente systemen aan. De integratie van NIR fluorescente beeldvorming in reeds beschikbare apparatuur zal de introductie NIR fluorescente beeldvorming dan ook alleen maar versnellen.

De behandeling van kanker ontwikkelt snel, zowel op het gebied van nieuwe operatieve mogelijkheden, als medicamenteuze tumorspecifieke therapieën. Deze ontwikkelingen zullen leiden tot een vermindering van morbiditeit en een verbetering van de overleving van kanker. Het goed kunnen visualiseren van de tumor blijft essentieel om de uitgebreidheid van de tumor en/of het effect van de behandeling

te kunnen beoordelen. Het is ook te verwachten dat NIR fluorescente beeldvorming derhalve een belangrijke bijdrage zal leveren aan de behandeling van kanker.

