



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Diagnostic and intraoperative targeted molecular imaging for pancreatic cancer

Tummers, W.S.F.J.

### Citation

Tummers, W. S. F. J. (2018, November 13). *Diagnostic and intraoperative targeted molecular imaging for pancreatic cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66717>

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/1887/66717>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66717> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Tummers, W.S.F.J.

**Title:** Diagnostic and intraoperative targeted molecular imaging for pancreatic cancer

**Issue Date:** 2018-11-13

**Appendices**

# **Nederlandse samenvatting**

Tot op heden had pancreascarcinoom een zeer slechte prognose met een lange termijn overleving van ongeveer 5%. Door de centralisering van de chirurgie voor pancreascarcinoom en de introductie van het nieuwe chemotherapie schema FOLFIRINOX, is de mediane overleving verbeterd van 6-13% na gemcitabine behandeling, naar ongeveer 20%. Ondanks deze nieuwe behandelmethoden, blijven de behaalde sterftcijfers achter bij andere vormen van kanker. Hierdoor is het nog steeds zo dat radicale resectie met tumor-vrije (R0) resectie marges de patient de beste kans op genezing biedt. Echter, gezien het feit dat de symptomen van pancreascarcinoom zich pas in een laat stadium manifesteren, presenteert het grootste deel van de patiënten zich met inoperabele ziekte. Deze patiënten kunnen wel gebaat zijn bij neoadjuvante therapie, of palliatieve chemotherapie. Dit betekent dat het gedurende het diagnostische proces en de operatie van cruciaal belang is om onderscheid te kunnen maken tussen deze patiënten groepen, om de meeste optimale primaire behandelmodaliteit te selecteren voor de individuele patiënt. Op dit moment kan dat niet gerealiseerd worden aangezien de conventionele beeldvormingsmodaliteiten niet sensitief genoeg zijn om kleine metastasen te identificeren en om het behandel-effect na neoadjuvante therapie te monitoren.

Tumor-specifieke optische beeldvorming, zoals fluorescentie beeldvorming en foto-akoestische echo, heeft de potentie dit gat op te vullen. Deze techniek kan de chirurg tijdens de operatie helpen bij het herkennen en reseceren van tumor weefsel. Een andere vorm van tumor-specifieke beeldvorming is PET-CT, welke een radioactief signaal gebruikt voor het in beeld brengen van het beoogde weefsel. Dit kan gebruikt worden in het perioperatieve proces om verspreiding van ziekte te detecteren, zowel lokaal als op afstand, en om te helpen bij het bepalen van een chirurgische strategie. In dit proefschrift wordt de focus gelegd op de uitdagingen waar een chirurg mee geconfronteerd wordt bij de behandeling van pancreascarcinoom, en de mogelijke verbeteringen die gerealiseerd kunnen worden door het gebruik van tumor-specifieke beeldvorming.

## Deel 1: Ontwikkeling van tumor-specifieke moleculaire beeldvorming voor pancreascarcinoom.

Hoofdstuk 2 beschrijft de huidige stand van zaken rond de beeldvormingsmodaliteiten die worden gebruikt bij de detectie van pancreascarcinoom, en de nieuw ontwikkelde moleculaire beeldvormingstechnieken met focus op tumor-specifieke intra-operatieve beeldvorming. Deze techniek heeft de potentie om een brug te slaan tussen diagnostische en intra-operatieve beeldvorming bij de behandeling van pancreascarcinoom. In dit hoofdstuk wordt ook het belang van een optimale biomarker besproken voor het gebruik van tumor-specifieke beeldvorming, samen met de voor- en nadelen van enkele biomarkers.

Om te zorgen dat een nieuwe techniek, zoals tumor-specifieke beeldvorming, geïmplementeerd wordt in het huidige behandeltraject en te zorgen dat het tot verbetering leidt voor patiënten, is het van het grootste belang dat men beseft waar een dergelijke nieuwe techniek het verschil kan maken. Om dit te onderzoeken is in **hoofdstuk 3** een retrospectieve database studie gedaan naar het effect van tumor-positieve (R1) resectie marges op overleving en kans op recidief. Hierin is aangetoond dat een R1 resectie negatieve invloed heeft op overleving en recidief van de ziekte, vooral als de ziekte zich nog niet heeft verspreid tot in de lymfeklieren (N0).

Zoals reeds eerder werd aangegeven is een goede biomarker van essentieel belang als het gaat om tumor-specifieke beeldvorming. Voor pancreascarcinoom bestaat een ideale biomarker uit een marker die wel voorkomt op pancreascarcinoom, maar niet op ontstekingsweefsel of gezond pancreas weefsel. Dit is van belang aangezien het voorafgaand aan de operatie met de huidige beeldvorming niet mogelijk is dit onderscheid te maken, net als gedurende de operatie. In **hoofdstuk 4** van dit proefschrift worden de resultaten van een immunohistochemie studie gepresenteerd waar een dergelijke biomarker is geselecteerd, die ook tot overexpressie komt op tumor-positieve lymfeklieren en op vitale tumorcellen na neoadjuvante behandeling. In dit onderzoek is geconcludeerd dat zowel integrine  $\alpha\beta6$  als carcinoëen embryonaal antigeen (CEA) veelbelovende biomarkers zijn, vooral wanneer deze in combinatie worden gebruikt. Het voordeel van het gebruik van integrine  $\alpha\beta6$  als biomarker ten opzichte van CEA is dat expressie behouden blijft na neoadjuvante chemoradiotherapie.

## Deel 2: Validatie van tumor-specifieke moleculaire beeldvorming voor pancreascarcinoom.

In **hoofdstuk 5** is een nieuwe fluorescente tumor-specifieke contraststof ontwikkeld gericht tegen integrine  $\alpha\beta_6$ . Deze contraststof bestaat uit een peptide, de cysteine knoop R01-MG, welke is gekoppeld aan de nabij-infrarode fluorescente stof IRDye800. De nieuwe contraststof is gevalideerd in verschillende muismodellen waarbij specifieke binding aan  $\alpha\beta_6$  is aangetoond en een significant hoger signaal in de tumor werd gezien vergeleken met de gezonde pancreas in een genetisch gemodificeerd muismodel. In **hoofdstuk 6** wordt de mogelijkheid tot vroege detectie van kanker besproken door middel van activeerbare contraststoffen in preklinische modellen. Deze stoffen kunnen gebruikt worden bij vroege detectie omdat deze pas een signaal genereren als ze zich in de nabije omgeving van de tumor bevinden, wat leidt tot een dramatische verhoging van het signaal en daarmee de sensitiviteit van de techniek.

## Deel 3: Klinische translatie van tumor-specifieke beeldvorming

Tumor-specifieke beeldvorming is een veelbelovende nieuwe techniek die goedkeuring vereist van overheidsinstanties zoals de FDA en EMA, voordat deze techniek in algemeen gebruik kan worden genomen. In het geval van intra-operatieve tumor-specifieke moleculaire beeldvorming is een uniek aspect de mogelijkheid om in real-time feedback te geven aan de chirurg tijdens de operatie. Dit zorgt ervoor dat goedkeuring van deze techniek gecompliceerd is. Daarnaast is het een feit dat voor deze vorm van beeldvorming zowel een contraststof als een camera of echo apparaat nodig zijn, wat belangrijke overwegingen met zich meebrengt in het proces tot goedkeuring van zowel de contraststof als de camera. In **hoofdstuk 7** worden de uitdagingen die komen kijken bij het goedkeuringsproces in detail besproken. Van belang hierbij is de indicatie die wordt toegekend aan de camera of de stof aangezien die indicatie richting geeft aan alle vervolgstudie die moeten worden verricht. Daarnaast hangt het succes van een contraststof af van de uitgevoerde klinische studies en de gekozen primaire en secundaire eindpunten. Om die reden is het van groot belang kritisch te kijken naar een studie design en zal men zich gedurende het proces bij elke stap moeten afvragen of de uitgevoerde klinische studies het juiste doel dienen. In **hoofdstuk 8** wordt inzicht verschaft in het evaluatie proces van een nieuwe contraststof door de FDA en worden adviezen gegeven

over het optimale design voor een klinische studie met nieuwe tumor-specifieke contraststoffen.

#### **Deel 4: Klinische toepassing van tumor-specifieke moleculaire beeldvorming voor pancreascarcinoom.**

Dit deel van het proefschrift richt zich op het klinische gebruik van tumor-specifieke beeldvorming en beschrijft de eerste klinische studies in pancreascarcinoom patiënten. In de diagnostische fase kan tumor-specifieke PET-CT de detectie van pancreascarcinoom verbeteren en kan het gebruikt worden in het perioperatieve proces om verspreiding van ziekte te detecteren, zowel lokaal als op afstand, en voor het bepalen van een chirurgische strategie zoals getoond in **hoofdstuk 9**. Met gebruik van [18F]FP-R01-MG-F2, gericht tegen integrine  $\alpha\beta_6$ , werd een verhoogd PET signaal in de tumor verkregen vergeleken met het omliggende pancreasweefsel. In **hoofdstuk 10** worden de resultaten getoond van een klinische studie die gebruikt maakt van multimodale moleculaire beeldvorming voor de intra-operatieve detectie van pancreascarcinoom door gebruik te maken van cetuximab-IRDye800, dat is gericht tegen de epidermale groei factor receptor (EGFR). Door middel van fluorescentie beeldvorming kon tumor worden geïdentificeerd met een significant hoger fluorescentie signaal (MFI) vergeleken met gezonde omliggende pancreasweefsel en ontsteking, met een sensitiviteit van 96.1% en een specificiteit van 67.0%. Daarnaast was het foto-akoestische echo signaal in de tumor 3.7x hoger dan in het omliggende weefsel. In **hoofdstuk 11** is een diepte analyse verricht omtrent de mogelijkheid om tumor-specifieke fluorescentie beeldvorming te gebruiken voor de detectie van micrometastasen in lymfeklieren bij pancreascarcinoom. Met het gebruik van cetuximab-IRDye800 konden peritumorale lymfeklieren macroscopisch worden geïdentificeerd met een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 78%. Daarnaast was het met deze techniek ook mogelijk om occulte tumor foci (< 5 mm) te detecteren met een sensitiviteit van 88%.

#### **Deel 5: Toekomstige perspectieven van tumor-specifieke beeldvorming**

**Hoofdstuk 12** van dit proefschrift richt zich op de toekomst van tumor-specifieke beeldvorming. Om ervoor te zorgen dat deze techniek wijdverbreid zal worden, zal er moeten worden aangetoond dat de patiënt baat heeft bij het gebruik, zoals besproken in dit proefschrift. Om dit te bereiken zijn er grote studies nodig met zorgvuldig gekozen eindpunten. Daarnaast is het van

belang dat de resultaten van verschillende klinische studies vergelijkbaar zijn zodat deze in een breder perspectief geplaatst kunnen worden. In hoofdstuk 12 wordt een gestandaardiseerde manier gepresenteerd voor het beschrijven van de resultaten van klinische studies wat hopelijk zal leiden tot een meer gegeneraliseerde manier van rapporteren. In de toekomst kan dit ervoor zorgen dat de resultaten van verschillende klinische studies samengevoegd kunnen worden en op die manier kunnen bijdragen aan de goedkeuring van nieuwe contraststoffen en camera's.