



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Experimental optical imaging during pancreatic cancer interventions

Manen, L. van

Citation

Manen, L. van. (2023, December 13). *Experimental optical imaging during pancreatic cancer interventions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3672215>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3672215>

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

Chapter 13

Nederlandse samenvatting

Alvleesklierkanker is een agressieve vorm van kanker met een slechte prognose, aangezien ongeveer 80% van de patiënten op het moment van de diagnose lokaal gevorderde ziekte of uitzaaiingen heeft. Alleen patiënten met gelokaliseerde tumoren kunnen worden geopereerd, al dan niet voorafgegaan door neoadjuvante (chemo/radio)therapie. De diagnostiek van een patiënt met alvleesklierkanker bestaat uit preoperatieve stadiëring met behulp van specifieke beeldvormingstechnieken, waarvan computertomografie (CT) momenteel de belangrijkste is. Tumormarkers, zoals cancer antigen 19-9 (CA19-9) en carcinoembryonaal antigeen (CEA) kunnen ook worden gebruikt om het biologische gedrag van alvleesklierkanker te voorspellen. In het diagnostisch traject speelt het verkrijgen van histologisch bewijs middels een biopsie tijdens echogeleide endoscopie een belangrijke rol om de diagnose te verkrijgen. Desalniettemin, in het geval van pancreatitis, wat het tumorweefsel vaak omringt, is het soms moeilijk om weefsel met tumorcellen te verkrijgen, ter bevestiging van de diagnose. Intra-operatief moet de alvleesklierchirurg bepaalde uitdagingen het hoofd bieden, zoals een adequate intra-operatieve beoordeling van de omvang van de tumor en/of detectie van uitzaaiingen, waarvan het laatstgenoemde ervoor zorgt dat de operatie afgebroken moet worden. De aanwezigheid van peri-tumorale ontsteking of weefselfibrose na neoadjuvante therapie maakt het onderscheid maken met tumorweefsel nog ingewikkelder. Momenteel is niet bewezen dat intra-operatieve beeldvormingstechnieken een significante toegevoegde waarde hebben, zodat de chirurg moet vertrouwen op visuele inspectie en palpatie, waarvan het laatste alleen mogelijk is bij open chirurgie. De prognose van de patiënt na de operatie hangt voornamelijk af van de volledigheid van de chirurgische resectie. Momenteel voeren alvleesklierchirurgen operaties uit met een hoog risico (5% mortaliteit; 50% grote complicaties) en daarbij tot 75% van de operaties waarbij er (op microscopisch niveau) tumorweefsel achterblijft, wat aantoont dat er verbetering mogelijk is.

Dit proefschrift beschrijft de potentiële rol van tumormarkers en experimentele beeldvormingstechnieken in zowel het diagnostisch als intra-operatieve traject van een patiënt met alvleesklierkanker.

Deel 1 De rol van tumormarkers in de diagnostiek

Deel I bespreekt de klinische implicaties van de tumormarkers CA19-9 en CEA bij patiënten met alvleesklierkanker. **Hoofdstuk 2** beschrijft de diagnostische nauwkeurigheid van deze tumormarkers voor de voorspelling van gevorderd alvleesklierkanker en stelt voor om een combinatie van CA19-9 en CEA serumspiegels te gebruiken als extra hulpmiddel voor het preoperatief inschatten van de resectabiliteit van de tumor tijdens multidisciplinaire teambesprekingen. De combinatie van beide tumormarkers hebben een hoge positief voorspellende waarde van 91% voor het voorspellen van uitgezaaid en/of lokaal gevorderd alvleesklierkanker.

Hoofdstuk 3 analyseert de prognostische waarde van CA19-9 en CEA als tumormarkers voor overleving en recidief in patiënten met alvleesklierkanker in een retrospectieve cohort studie en bovendien zijn deze bevindingen vergeleken met bestaande literatuur. Hieruit werd geconcludeerd dat patiënten met een preoperatief verhoogd CA19-9, die een resectie hebben ondergaan, een verhoogde kans hebben op een vroeg recidief, terwijl een verhoogd preoperatief CEA niet een duidelijke associatie heeft met een vroeg recidief. Zowel een verhoogd CEA als CA19-9 preoperatief zijn wel geassocieerd met een slechtere overleving.

Deel 2 Beeldvorming met exogene contrastmiddelen

Deel II richt zich op optische beeldvorming van alvleesklierkanker met behulp van exogene contrastmiddelen voor intra-operatieve beeldvorming in het nabij-infraroodgebied (NIR).

Hoofdstuk 4 geeft een praktische handleiding, inclusief optimale doses en injectietijden, voor NIR fluorescentie beeldvorming met behulp van fluorescerende stoffen tijdens abdominale (oncologische) chirurgie. Indocyanine groen (ICG) kan gebruikt worden voor visualisatie van schildwachtklieren, galwegen, weefselperfusie en levertumoren. Methyleenblauw is tot op heden beperkt getest voor visualisatie van de ureteren, alhoewel dit klinisch minder goed toepasbaar is vanwege het hoge achtergrondsignaal.

Hoofdstuk 5 toont een voorbeeld van succesvolle intra-operatieve visualisatie van de anatomie van de galwegen en illustreert dat NIR fluorescentie beeldvorming met behulp van ICG tijdens moeilijke robot-geassisteerde chirurgische ingrepen van de galwegen effectief is en daarom ten eerste wordt aanbevolen.

Hoofdstuk 6 bespreekt preklinische studies, lopende klinische studies en de laatste ontwikkelingen op het gebied van moleculaire NIR tracers voor fluorescentie-geleide oncologische chirurgie. De eerste molecuulair gerichte fluorescerende stoffen, waarvan de meeste bestaan uit goedgekeurde therapeutische antilichamen die zijn geconjugeerd aan een fluorescerende stof, zijn geëvalueerd in verschillende klinische studies. Bovendien hebben ontwikkelingen op het gebied van proteïne-engineering en geneesmiddelenontwerp geleid tot de productie van een verscheidenheid aan tracers die geschikt zijn voor moleculaire fluorescentie-geleide chirurgie.

In **hoofdstuk 7** is een CEA-gerichte tracer in de vorm van een nanobody geconjugeerd aan een fluorescente stof (ZW800-1) preklinisch geëvalueerd voor intra-operatieve visualisatie van alvleesklierkanker. Het voordeel van deze fluorescente tracer is dat het snel door de nieren geklaard wordt en ook binnen een paar uur goede opname in de tumor heeft, wat significant sneller is dan bij het gebruik van een monoklonaal antilichaam als target. Bovendien kan deze tracer potentieel ook gebruikt worden voor andere tumoren, zoals dikke darm tumoren, waarbij CEA als tumormarker ook tot overexpressie komt.

Deel 3 Beeldvorming met endogene contrastmiddelen

Deel III beschrijft de optische beeldvorming van alvleesklierkanker met behulp van endogene (lichaamseigen) contrastmiddelen. **Hoofdstuk 8** geeft een overzicht van de klinische bruikbaarheid van optische coherentie tomografie (OCT) tijdens oncologische interventies. In de nabije toekomst zou OCT kunnen worden gebruikt als extra hulpmiddel tijdens bronchoscopische of endoscopische interventies en zou het ook kunnen worden toegepast bij margebeoordeling tijdens (laparoscopische) oncologische chirurgie als een laparoscopisch of handheld OCT-apparaat verder zal worden ontwikkeld om routinematig klinisch gebruik mogelijk te maken.

In **hoofdstuk 9** wordt het gebruik van hoge resolutie (Full-Field) OCT beschreven om onderscheid te maken tussen kwaadaardig en goedaardig alvleesklierweefsel. Vergeleken met conventionele histologie werd er een algemene accuraatheid van 73% voor het aantonen van een maligniteit, wat

verbeterde in patiënten met adenocarcinoom, waarin 97% van de hoge resolutie OCT beelden beoordeeld werden als tumor door tenminste 1 patholoog. Deze studie toont aan dat deze techniek de potentie heeft om intra-operatief gebruikt te worden voor het beoordelen van de resectiemarges.

Hoofdstuk 10 bevat de resultaten van een prospectieve cohort studie, die de diagnostische nauwkeurigheid evalueert van reflectiespectroscopie tijdens echogeleide endoscopie voor het detecteren van alvleesklierkanker. Na analyse van de optische spectra, werd er in een cohort van 45 patiënten met verdenking op alvleesklierkanker een hoge diagnostische accuratesse bereikt van 91% voor het detecteren van alvleesklierkanker.

Hoofdstuk 11 bespreekt de resultaten van een nieuw hyperspectraal snapshot camerasysteem voor detectie van intra-operatieve zuurstofsaturatie. In twee separate onderzoekscentra werd er op afzonderlijke studiedagen zuurstofsaturatie metingen van de huid uitgevoerd met een hoge mate van betrouwbaarheid. Hiermee wordt de weg vrijgemaakt voor toekomstige studies in bijvoorbeeld vaatchirurgie en tevens eventuele implementatie tijdens alvleesklierchirurgie.

Concluderend beschrijft dit proefschrift het nut van het gebruik van tumormarkers in het diagnostisch traject van een patiënt met alvleesklierkanker. Tevens worden er diverse optische technieken besproken, die in de toekomst een essentiële rol kunnen spelen als diagnostisch en intra-operatief hulpmiddel om patiënten met alvleesklierkanker beter te kunnen behandelen.