



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Molecular imaging of pancreatic and rectal cancer: on a path towards optimized detection and response prediction

Vuijk, F.A.

Citation

Vuijk, F. A. (2024, January 10). *Molecular imaging of pancreatic and rectal cancer: on a path towards optimized detection and response prediction*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3677368>

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/1887/3677368>

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

Nederlandse samenvatting

11

NEDERLANSE SAMENVATTING

In dit proefschrift worden twee oncologische entiteiten besproken: alveesklier- en (colo)rectaalkanker. In **Sectie 1** wordt onderzoek naar alveesklierkanker besproken. Aangezien de overlevingskansen van patiënten met alveesklierkanker momenteel erg laag zijn, moeten er nog grote stappen worden gezet om de uitkomst voor patiënten te verbeteren. Een van de oorzaken van dit lage overlevingspercentage is de late detectie van de ziekte, doordat pas laat in het ziekteproces klachten tot uiting komen. Daarnaast spelen ongunstige biologische kenmerken zoals de hoge hoeveelheid stroma en hoge resistentie tegen therapie ook een rol. Het onderzoek in deze scriptie, zoals beschreven in **Sectie 1**, heeft zich gericht op het verbeteren van de detectie en evaluatie van therapierespons van alveesklierkanker door het onderzoeken van nieuwe targets voor moleculaire beeldvorming en om bijvoorbeeld onderscheid te kunnen maken tussen door therapie veroorzaakte fibrose en resterende vitale tumorcellen na neoadjuvante therapie. Aan de andere kant hebben patiënten met colorectale kanker een veel betere prognose. Het verbeteren van de kwaliteit van leven is momenteel een belangrijke focus op dit gebied, bijvoorbeeld door verbeterde neoadjuvante behandelingsregimes in de behandeling van rectumkanker. Wanneer het aantal patiënten met rectumkanker met een volledige respons van al het tumorweefsel na neoadjuvante therapie toeneemt, kan de noodzaak voor ingrijpende operatieve behandeling met het bijbehorende risico op complicaties worden vermeden. Het onderzoek in deze scriptie, zoals beschreven in **Sectie 2**, heeft zich gericht op het verkennen van nieuwe technieken om respons op neoadjuvante therapie te voorspellen en te monitoren om behandelingschema's te optimaliseren, wat mogelijk kan resulteren in betere uitkomsten voor patiënten.

Alveesklierkanker

Huidige beschikbare beeldvormingstechnieken zijn onvoldoende betrouwbaar bij het beoordelen van de respons op gegeven therapieën. Bovendien kunnen ze geen accuraat onderscheid maken tussen (vitale) tumorcellen en door therapie veroorzaakte fibrose en ontsteking bij patiënten met alveesklierkanker na neoadjuvante therapie. Gerichte moleculaire beeldvorming (bijv. tumorgerichte PET/CT) zou een oplossing kunnen bieden voor dit probleem. **Hoofdstuk 2** biedt een beschrijvend overzicht van het beschikbare wetenschappelijke bewijs over klinisch geteste tumorgerichte PET/CT-tracers voor de detectie van alveesklierkanker. De gevoeligheid van FDG-PET/CT voor het detecteren van alveesklierkanker varieert, maar wordt over het algemeen ervaren als matig tot hoog (70-90%). Het is echter moeilijk om alveesklierkanker te onderscheiden van pancreatitis, dat ook een hoge [¹⁸F]FDG-opname laat zien. Om dit probleem te overwinnen, hebben onderzoekers het gebruik van dual-fase PET/CT-beeldvorming en verschillende niet-FDG- tracers onderzocht om tumorcellen te onderscheiden van pancreatitis, door therapie veroorzaakte fibrose, necrose en ontsteking. [¹⁸F]FLT,

evenals verschillende tracers die fibroblast activerend eiwit (FAP), integrine $\alpha\beta 6$ en prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA) targeten, leken veelbelovend voor het detecteren van alveesklierkanker en als diagnostische hulp bij het onderscheiden van vitale tumorcellen van ontsteking. Het tweede deel van dit overzicht beschrijft de huidige status van radio-isotooptherapie bij alveesklierkanker. Deze omvatten ⁹⁰Y, ¹³¹I en ¹⁷⁷Lu gelabelde tracers gericht op het carcino-embryonaal antigeen (CEA) en MUC1. Helaas hebben klinische onderzoeken tot nu toe tegenstrijdige resultaten laten zien over hun effectiviteit.

Zoals eerder vermeld is de behandeling van alveesklierkanker zeer uitdagend. Dit komt deels door de aanwezigheid van veel stromacellen, die fysieke barrières creëren en voorkomen dat systemische behandeling de tumorcellen adequaat bereikt. Stromacellen maken deel uit van de tumor microenvironment (TME), wat de omgeving rondom tumorcellen beslaat. De TME omvat bijvoorbeeld bloedvaten, immuuncellen, stromacellen en fibroblasten. Om het belang van de TME te illustreren, vertegenwoordigen kwaadaardige cellen slechts ongeveer 30% van de totale tumormassa (afhankelijk van het type kanker). De rest van de tumormassa bestaat bijvoorbeeld uit fibroblasten (25%), immuuncellen (20%), endotheelcellen (5%) en macrofagen (5%)¹⁻⁴. De rol en invloed van de TME op tumorgroei en uitzaaiingen zijn de afgelopen jaren uitgebreid bestudeerd, zowel voor beeldvormings- als therapeutische doeleinden. **Hoofdstuk 3** biedt een uitgebreid overzicht van de verschillende componenten van de TME die kunnen worden gebruikt voor beeldvormingsdoeleinden, zoals vasculatuur geassocieerd met tumoren, immuuncellen zoals macrofagen en T-lymfocyten, kankergerelateerde fibroblasten en de extracellulaire matrix. Zoals beschreven in dit hoofdstuk is er veel klinische data beschikbaar over het gebruik van middelen die gericht zijn op de tumorvasculatuur (bijv. gericht op de RGD-sequentie) voor gebruik in verschillende beeldvormingstechnieken zoals PET/CT of NIR-fluorescentiebeeldvorming. Bovendien is er met toenemend gebruik van immunotherapie voor veel indicaties veel interesse in het afbeelden van immuuncellen om reacties op immunotherapie te voorspellen (bijv. PD-1, PD-L1). Ten slotte is het gerichte FAP-beeldvorming onlangs zeer veelbelovend gebleken en is het onderwerp geweest van meerdere studies. Aangezien FAP veelbelovend lijkt als een target voor veel/alle kankers voor beeldvorming en therapie, zijn verschillende PET- en radio-isotooptherapietracers ontwikkeld en worden deze momenteel getest in klinische onderzoeken over de hele wereld. In de toekomst kan visualisatie van de TME extra informatie opleveren over de potentiële agressiviteit van de tumor of de potentiële therapeutische werkzaamheid van gerichte therapieën.

Hoofdstuk 4 toont de resultaten van een preklinische studie die nieuwe targets onderzoekt voor moleculaire beeldvorming van alveesklierkanker, specifiek na neoadjuvante FOLFIRINOX-therapie, om te helpen bij de eerder genoemde diagnostische uitdagingen.

Expressie van integrine $\alpha\beta6$, carcino-embryonaal antigeen celadhesiemolecuul 5 (CEACAM5), mesotheline, PSMA, urokinase-type plasmin activator receptor (uPAR), FAP, integrine $\alpha5$ en epidermale groeifactorreceptor (EGFR) werden geëvalueerd met behulp van immunohistochemie op weefselcoupes. Immunohistochemische-kleuringen van integrine $\alpha\beta6$, CEACAM5, mesotheline en PSMA vertoonden aanzienlijk hogere expressie bij alveeskliekkanker in vergelijking met tumor geassocieerde pancreatitis en het onaangetaste pre-existente pancreasweefsel. Er werd geen expressie van $\alpha\beta6$, CEACAM5 en mesotheline waargenomen bij door therapie veroorzaakte fibrose. Integrine $\alpha\beta6$ en CEACAM5 maakten detectie van gemetastaseerde lymfeklieren mogelijk met een gevoeligheid en specificiteit van respectievelijk 83-100% en 100%. Concluderend hebben beeldvorming gericht op integrine $\alpha\beta6$, CEA en mesotheline potentie om vitale alveeskliekkercellen te onderscheiden van fibrotisch weefsel na neoadjuvante FOLFIRINOX-behandeling. Integrine $\alpha\beta6$ en CEACAM5 detecteren zowel primaire tumoren als tumor positieve lymfeklieren.

In **Hoofdstuk 5** wordt de volgende stap gezet naar het klinische gebruik van een gerichte PET/CT-tracer bij alveeskliekkanker. Een op PSMA gerichte tracer, [^{18}F]DCFPyL, die normaal gesproken wordt gebruikt voor de beeldvorming van prostaatkanker, werd gebruikt en zijn potentie om primaire colon-, maag- en alveeskliekkanker te detecteren werd onderzocht. In totaal namen 11 patiënten deel aan deze klinische pilotstudie, en allen ondergingen preoperatieve [^{18}F]DCFPyL en [^{18}F]FDG PET/CT en de beeldvormingsresultaten werden vergeleken. De detectie van colon-, maag- en alveeskliekkanker met behulp van [^{18}F]DCFPyL PET/CT was mogelijk, aangezien de primaire tumor werd gedetecteerd bij 7 van de 10 patiënten met [^{18}F]DCFPyL. Echter, een relatief lage opname van [^{18}F]DCFPyL in de tumor en een hoge fysiologische opname in zowel organen als achtergrond bemoeilijkten een duidelijk onderscheid van de tumor bij de meeste patiënten. Als gevolg hiervan was [^{18}F]FDG PET/CT superieur in het detecteren van colon-, maag- en alveeskliekkanker. Naar aanleiding van deze resultaten is verder onderzoek naar het gebruik van [^{18}F]DCFPyL bij deze soorten kanker niet gerechtvaardigd zonder voorafgaande selectie. Een dergelijk selectieproces kan bijvoorbeeld bestaan uit PSMA-specifieke immunohistochemiekleuring van preoperatief biopsiemateriaal, wat mogelijk tumoren met een hoge PSMA-expressie kan detecteren bij patiënten die baat zouden kunnen hebben bij [^{18}F]DCFPyL PET/CT-beeldvorming.

(Colo)rectumkanker

Momenteel wordt de primaire stadiering en restadiering van rectumkanker uitgevoerd met behulp van multiparametrische MRI en endoscopie. Helaas hebben eerdere studies variabele en lage gevoeligheid en specificiteit aangetoond, vooral bij restadiering na neoadjuvante therapie. In **Hoofdstuk 6** toonde een regionale retrospectieve studie bij patiënten met rectumkanker een lage gevoeligheid van MRI aan voor het bepalen

van het T-stadium (48.4-58.0%) en N-stadium (35.5-65.2%). Als gevolg van onjuiste stadiering kreeg een aanzienlijk aantal patiënten onjuiste behandeling vanwege over- of onderschatting (22.2% in de groep met directe chirurgie, 68.8% in de groep met kortdurende radiotherapie). Interessant genoeg was dit in alle gevallen te wijten aan onjuiste N-stadierung. Deze resultaten toonden een trend naar meer overschatting bij lagere T-stadia, onderschatting bij hogere T-stadia, en over het algemeen onderschatting voor N-stadium. Dit onderzoek draagt bij aan het bewijs dat MRI een lage nauwkeurigheid heeft voor zowel T- als N-stadierung bij rectumkanker, en pleit voor toekomstig onderzoek om nauwkeurige stadierung te garanderen, wat beter geïnformeerde behandelbeslissingen mogelijk maakt.

In **Hoofdstuk 7** wordt een overzicht gegeven van het mogelijke gebruik van [^{18}F]FDG PET/CT voor de evaluatie van de behandelingsrespons bij colorectale kanker. Dit overzicht is geschreven voor educatieve doeleinden. Er worden twintig klinische casus met bijbehorende radiologische beelden getoond, en er worden leerpunten besproken voor elke casus. De casus die in dit hoofdstuk worden besproken, omvatten monitoring van respons tijdens en na neoadjuvante chemoradiatie, lokale behandeling van levermetastasen, neoadjuvante behandeling van recidief rectumkanker en palliatieve systemische behandeling van lever- en extrahepatische aandoeningen.

In **Hoofdstuk 8** is de haalbaarheid van voorspelling van respons onderzocht met behulp van digitale [^{18}F]FDG PET/CT en multiparametrische MRI vóór, tijdens en na neoadjuvante chemoradiatiebehandeling bij patiënten met lokaal gevorderde rectumkanker. Naast de anatomische informatie die MRI biedt, kan digitale [^{18}F]FDG PET/CT in de loop van de tijd metabole informatie over de tumor verstrekken. Bovendien biedt digitale PET/CT een hogere resolutie dan conventionele PET/CT-scanners, wat mogelijk de detectie van kleinere tumorknobbels of gemetastaseerde lymfeklieren mogelijk maakt. In deze klinische pilotstudie werden 19 patiënten met rectumkanker opgenomen en ondergingen zowel digitale [^{18}F]FDG PET/CT als multiparametrische MRI vóór, tijdens en na neoadjuvante chemoradiatiebehandeling. Uit deze beeldvormingsstudies werden 57 beeldvormingskenmerken geëxtraheerd op basis van hun vermogen om onderscheid te maken tussen een goede en slechte respons op neoadjuvante therapie. Twaalf kenmerken van beide beeldvormingsmodaliteiten werden als veelbelovend geselecteerd, maar moeten worden onderworpen aan verder onderzoek in een grotere prospectieve proef.

Zoals we weten bij darmkanker kan de analyse van specifieke mutaties in tumorcellen de behandeling van kanker sturen en voorspellen (bijv. voorspelt de KRAS-mutatie de effectiviteit van EGFR-gerichte therapieën). Evenzo zou de analyse van mutaties in preoperatieve biopsie weefsels de potentie kunnen voorspellen van (neo)adjuvante therapie bij patiënten met rectumkanker. Met dit doel voor ogen is het onderzoek

dat beschreven wordt in **Hoofdstuk 9** opgezet. Als een stap naar het voorspellen van respons op basis van mutatieanalyse van biopsie weefsel, moest de herhaalbaarheid van deze methode worden vastgesteld. Zoals we weten leidt tumorheterogeniteit tot verschillende populaties van tumorcellen die zich door de hele tumor verspreiden. Met dit in gedachten, kan het analyseren van slechts één biopsie weefsel dat slechts van de luminale zijde van een tumor is genomen (aangezien dit de enige zijde is die toegankelijk is via endoscopie) mogelijk niet representatief zijn voor alle tumorcelpopulaties in de tumor. Deze studie had tot doel de invloed van deze tumorheterogeniteit op de resultaten van mutatieanalyse van biologisch materiaal te onderzoeken. Resultaten van mutatieanalyse van biopsiemateriaal werden vergeleken met weefsel van 4 andere locaties binnen dezelfde tumor met behulp van next-generation sequencing. Resultaten van deze studie toonden aan dat verschillende mutaties werden gevonden in diverse monsters van één tumor bij 36% van de 11 patiënten. Dit leidde tot de conclusie dat de beoordeling van de mutatiestatus op een enkel preoperatief biopsiemonster onvoldoende accuraat was bij een aanzienlijk aantal patiënten, en het gebruik ervan vereist zorgvuldige interpretatie.

References

1. Puram SV, Tirosh I, Parikh AS, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer. *Cell*. 2017;171:1611-1624.e24.
2. Yu X, Chen YA, Conejo-Garcia JR, et al. Estimation of immune cell content in tumor using single-cell RNA-seq reference data. *BMC Cancer*. 2019;19:715.
3. Smits AJJ, Kummer JA, de Bruin PC, et al. The estimation of tumor cell percentage for molecular testing by pathologists is not accurate. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2014;27:168–174.
4. Lambrechts D, Wauters E, Boeckx B, et al. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment. *Nat Med*. 2018;24:1277–1289.