



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Near-infrared fluorescence imaging in colorectal cancer and its metastases

Meijer, R.P.J.

Citation

Meijer, R. P. J. (2025, June 24). *Near-infrared fluorescence imaging in colorectal cancer and its metastases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4250643>

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/1887/4250643>

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

APPENDICES

Nederlandse samenvatting

Met bijna 2 miljoen nieuwe gevallen per jaar is het colorectaal carcinoom een van de meest voorkomende vormen van kanker wereldwijd. Ondanks screening-programma's en verbeterde niet-invasieve behandelingsopties blijft chirurgie de hoeksteen van de behandeling. Twee belangrijke factoren bepalen het succes van chirurgie: complete tumorresectie inclusief metastasen en het minimaliseren van chirurgische complicaties.

DEEL I: NIR-FLUORESCENTIEBEELDVORMING BIJ ONCOLOGISCHE COLORECTALE CHIRURGIE

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op de toepassing van nabij-infrarood (NIR) fluorescentiebeeldvorming bij oncologische colorectale chirurgie. Dit deel begint met een uitgebreide literatuurreview, gevolgd door klinische studies waarin zowel niet-specifieke (non-targeted) als tumor-specifieke (targeted) fluorescentiemiddelen worden onderzocht.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de huidige klinische toepassingen van fluorescentiegeleide chirurgie bij colorectale kanker. De besproken toepassingen omvatten beeldvorming van primaire en recidiverende tumoren, schildwachtklierprocedures, visualisatie van peritoneale en levermetastasen, zenuw- en urinewegbeeldvorming, en beoordeling van weefselperfusie. De eerste klinische studies tonen aan dat deze technieken bijdragen aan veranderingen in het chirurgisch beleid. Toekomstig onderzoek moet zich richten op patiëntgerelateerde uitkomsten zoals kwaliteit van leven, complicaties, ziektevrije overleving en algehele overleving.

Hoofdstuk 3 richt zich op NIR-fluorescentiebeeldvorming voor schildwachtklierdetectie in colorectale chirurgie. De conventionele methoden, zoals patent blauw en radiocolloïden, hebben beperkingen door respectievelijk een beperkte weefselpenetratie en logistieke uitdagingen. NIR-fluorescentie kan de schildwachtklier nauwkeurig identificeren en de lymfeklierstadiëring verbeteren. Technische uitdagingen, zoals de noodzaak van endoscopische injectie en een lage negatief voorspellende waarde, beperken echter de implementatie in de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 4** wordt een casusstudie beschreven waarin de interpretatie van fluorescentiesignalen bij darmperfusie wordt onderzocht. Bij vier patiënten met een mogelijk verminderde darmperfusie na mesenteriale resectie blijkt dat subjectieve beoordeling van fluorescentiesignalen kan leiden tot variatie in behandelstrategieën. Dit hoofdstuk benadrukt het belang van een

gestandaardiseerde en kwantitatieve benadering van fluorescentiesignalen voor een beter onderbouwde chirurgische besluitvorming.

Hoofdstuk 5 introduceert een protocol voor een multicenter, gerandomiseerde klinische studie waarin de effectiviteit van indocyanine groen (ICG)-fluorescentiebeeldvorming bij het verminderen van naadlekkage in colorectale chirurgie wordt onderzocht. In de uiteindelijke studie werden 931 patiënten gerandomiseerd tussen een fluorescentiegeleide anastomosegroep en een conventionele anastomosegroep. Hoewel er geen significant verschil werd gevonden in het totale percentage naadlekkages, toonde subgroepanalyse een lager risico bij patiënten die een linkszijdige colorectale resectie ondergingen, vooral bij rectosigmoidresecties.

DEEL II: INTRA-OPERATIEVE BEELDVORMING MET SGM-101; EEN TUMOR-SPECIFIEKE NIR-FLUOROFOOR

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de klinische resultaten van SGM-101, een fluorescerend antilichaam dat zich specifiek richt op het carcino-embryonaal antigeen (CEA). Dit middel wordt voornamelijk gebruikt voor de beeldvorming van colorectale kanker, maar er wordt ook onderzoek gedaan naar toepassingen bij andere maligniteiten.

Hoofdstuk 6 beschrijft de klinische vertaling van SGM-101 van laboratoriumonderzoek naar toepassing in klinische trials. SGM-101 heeft de potentie om de detectie en complete resectie van CEA-positieve tumoren te verbeteren door middel van intra-operatieve fluorescentiegeleide chirurgie.

In **hoofdstuk 7** wordt het vermogen van SGM-101 om levermetastasen van een pancreas- of coloncarcinoom te detecteren onderzocht. In een pilotstudie werden alle klinisch verdachte metastasen geïdentificeerd met fluorescentiegeleide chirurgie, wat suggereert dat SGM-101 kan bijdragen aan nauwkeurigere tumorresecties.

Hoofdstuk 8 richt zich op de haalbaarheid van NIR-fluorescentiegeleide chirurgie met SGM-101 voor de detectie van colorectale longmetastasen. De detectiegraad *in vivo* bleek lager (31%) dan bij levermetastasen, waarschijnlijk door het gebruik van minimaal invasieve NIR-systemen. Dit resultaat suggereert dat verbeterde laparoscopische NIR-systemen en een zorgvuldige patiëntselectie nodig zijn om het volledige potentieel van SGM-101 te benutten.

In **hoofdstuk 9** wordt de eerste klinische studie beschreven waarin SGM-101 wordt gebruikt voor moleculaire beeldvorming bij longkanker. De resultaten tonen aan dat SGM-101 zich specifiek richt op CEACAM5-positieve tumoren met een hoge tumor-achtergrond ratio. Deze bevindingen bevestigen de

haalbaarheid van SGM-101 als intraoperatieve fluorescerende tracer en vormen de basis voor verdere klinische trials.

DEEL III: IDENTIFICATIE VAN NIEUWE BIOMARKERS VOOR FLUORESCENTIEGELEIDE CHIRURGIE

Het laatste deel van dit proefschrift richt zich op de toekomst van NIR-fluorescentiebeeldvorming en de ontwikkeling van nieuwe biomarkers.

In **hoofdstuk 10** wordt een data-gedreven methode geïntroduceerd voor het selecteren van nieuwe moleculaire doelwitten voor fluorescentiegeleide chirurgie. Met behulp van meer dan 275 multi-omics databases worden potentiële biomarkers voor het niet-kleincellig longcarcinoom geïdentificeerd. Dit resulteert in de selectie van tien kandidaat-biomarkers, waarvan epithelial cell adhesion molecule (EPCAM), carbonic anhydrase 9 (CAIX) en collagen type XVII alpha 1 chain (COLLAGEN XVII) als veelbelovende doelen worden aangemerkt. Dit hoofdstuk benadrukt dat bio-informatica kan bijdragen aan een snellere en efficiëntere ontwikkeling van nieuwe fluorescentiemiddelen.

CONCLUSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

Dit proefschrift laat zien dat NIR-fluorescentiegeleide chirurgie een veelbelovende techniek is voor het verbeteren van chirurgische precisie en oncologische uitkomsten bij het colorectaal carcinoom. Zowel niet-specifieke als tumor-specifieke fluorescentiemiddelen dragen bij aan een betere intra-operatieve detectie van tumoren, verbeterde beoordeling van weefselperfusie en optimalisatie van chirurgische beslissingen. De studies tonen aan dat technieken met SGM-101 en ICG waardevolle hulpmiddelen kunnen zijn, maar dat verdere standaardisatie en validatie in grootschalige klinische trials noodzakelijk is.

Toekomstige onderzoeken moeten zich richten op de integratie van geavanceerde beeldvormingssystemen, zoals verbeterde minimaal invasieve NIR-camera's, en de ontwikkeling van nieuwe biomarkers die nog beter onderscheid maken tussen tumor- en gezond weefsel. Daarnaast zal kwantitatieve analyse van fluorescentiesignalen bijdragen aan een meer objectieve en reproduceerbare interpretatie van de beeldvorming.

Hoewel er nog uitdagingen bestaan, bieden de bevindingen uit dit proefschrift een solide basis voor verdere klinische implementatie van NIR-fluorescentiegeleide chirurgie. De uiteindelijke doelstelling is om deze technologie te integreren in de standaardzorg, zodat patiënten profiteren van nauwkeurigere operaties, minder complicaties en verbeterde oncologische uitkomsten.