

University of Groningen

Klinische toepassing van nabij infrarood fluorescentiebeeldvorming in solide tumoren

Voskuil, Floris

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Oncologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Voskuil, F. (2021). Klinische toepassing van nabij infrarood fluorescentiebeeldvorming in solide tumoren: het verbeteren van chirurgische nauwkeurigheid door het oplichten van tumoren. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*, 18(3). <https://www.ntvo.nl/journal-article/klinische-toepassing-van-nabij-infrarood-fluorescentiebeeldvorming-in-solide-tumoren-het-verbeteren-van-chirurgische-nauwkeurigheid-door-het-oplichten-van-tumoren/>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

University of Groningen

Klinische toepassing van nabij infrarood fluorescentiebeeldvorming in solide tumoren: het verbeteren van chirurgische nauwkeuringheid door het oplichten van tumoren

Voskuil, Floris

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Oncologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Publication date:
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Voskuil, F. (2021). Klinische toepassing van nabij infrarood fluorescentiebeeldvorming in solide tumoren: het verbeteren van chirurgische nauwkeuringheid door het oplichten van tumoren. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*, 100-103.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Klinische toepassing van nabij infrarood fluorescentiebeeldvorming in solide tumoren: het verbeteren van chirurgische nauwkeurigheid door het oplichten van tumoren

Clinical application of near infrared fluorescence imaging in solid cancers: enhancing surgical accuracy by lighting up tumors

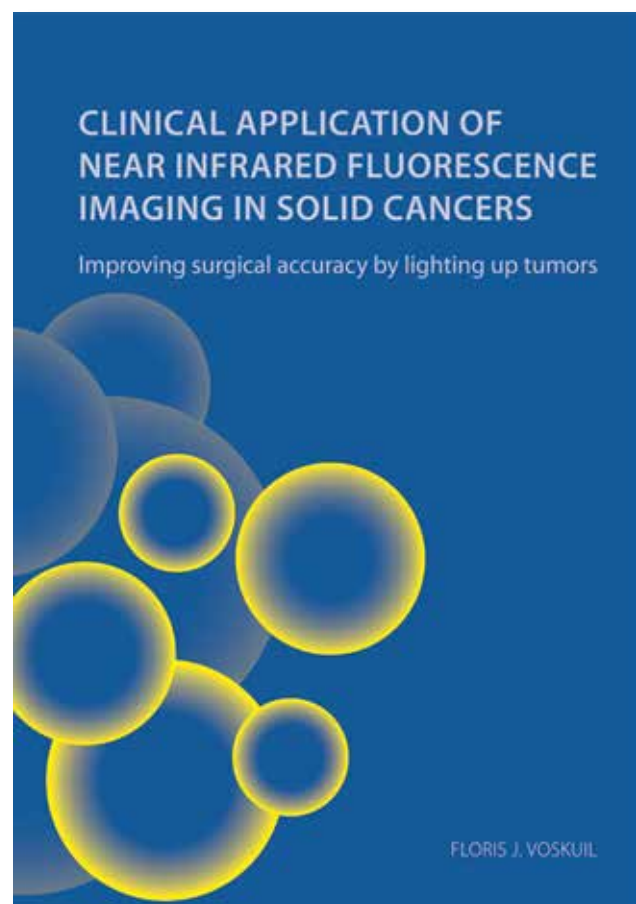
dr. F.J. Voskuil

SAMENVATTING

Op 17 maart 2021 promoveerde F.J. Voskuil aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift getiteld 'Klinische toepassing van nabij infrarood fluorescentiebeeldvorming in solide tumoren - Het verbeteren van chirurgische nauwkeurigheid door het oplichten van tumoren'. Het onderzoek werd uitgevoerd bij Universitair Medisch Centrum Groningen, onder begeleiding van dr. M.J.H. Witjes, prof. dr. G.M. van Dam en prof. dr. W.B. Nagengast. Hieronder staan de belangrijkste bevindingen beschreven. Een digitale versie van het proefschrift is beschikbaar in het digitale archief van de Rijksuniversiteit Groningen: <http://hdl.handle.net/11370/3045ea11-c819-42cc-bc92-dc5afa9570fa>. (NED TIJDSCHR ONCOL 2021;18:100-3)

SUMMARY

On the 17th of March, 2021, F.J. Voskuil successfully defended his thesis entitled 'Clinical application of near infrared fluorescence imaging in solid cancers - Enhancing surgical accuracy by lighting up tumors' at the University of Groningen. The research was performed at the University Medical Center Groningen and supervised by promotors M.J.H. Witjes, MD,



Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. F.J. Voskuil, arts-onderzoeker MKA-chirurgie, afdeling Mondziekten, Kaak- & Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Huispostcode BB70, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 06 02, e-mailadres: f.j.voskuil@umcg.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Dit project werd mede-gefinancierd door KWF Kankerbestrijding.

Trefwoorden: fluorescentiebeeldvorming, snijvlakbepaling, solide tumoren, tumordetectie

Keywords: fluorescence imaging, resection margin assessment, solid tumors, tumor detection

ONTVANGEN 5 JANUARI 2021, GEACCEPTTEERD 12 MAART 2021.

DDS, PhD, prof. G.M. van Dam, MD, PhD, and prof. W.B. Nagengast, MD, PharmD, PhD. This article describes the most important findings. A digital vers-

on of the thesis is available in the digital archive of University of Groningen: <http://hdl.handle.net/11370/3045ea11-c819-42cc-bc92-dc5afa9570fa>.

INLEIDING

De afgelopen decennia heeft de ontwikkeling in de behandeling van patiënten met solide tumoren ertoe geleid dat er betere behandelingsuitkomsten worden gerealiseerd. Significante verbeteringen zijn gerapporteerd in behandelingen met immuuntherapie en protonenbestraling. Helaas zijn er in de recente jaren geen grote innovaties toegepast op het gebied van operatietechnieken die de intra-operatieve detectie van kanker verbeteren. Op dit moment vaart een chirurg tijdens een operatie vooral op expertise en visuele en tactiele informatie om kanker van gezond weefsel te onderscheiden. Het feit dat een patiënt met een solide tumor in veel gevallen op een bepaald moment tijdens de behandeling een chirurgische excisie van de tumor dient te ondergaan, betekent dat een techniek die kan helpen in het onderscheiden van kanker en gezond weefsel tijdens de operatie van groot belang is voor een optimale chirurgische ingreep. Vanzelfsprekend kan een dergelijke techniek worden gebruikt tijdens verschillende fases van de behandeling.

In dit proefschrift is de toepassing van fluorescentiebeeldvorming onderzocht in meerdere fases van de behandeling van solide tumoren. Fluorescentiebeeldvorming is onder andere toegepast tijdens de detectie en follow-up van gastro-intestinale tumoren tijdens gastro- en colonoscopie. Daarnaast is fluorescentiebeeldvorming toegepast tijdens de chirurgische excisie van een aantal typen solide tumoren, onder meer het hoofd-halscarcinoom en mammacarcinoom. Als laatste is aandacht besteed aan de toepassing van fluorescentiebeeldvorming tijdens de histopathologische verwerking van het geëxideerde weefsel, om zo de patholoog te ondersteunen in een betrouwbare en snelle detectie van kanker.

FLUORESCENTIEGELEIDE ENDOSCOPIE

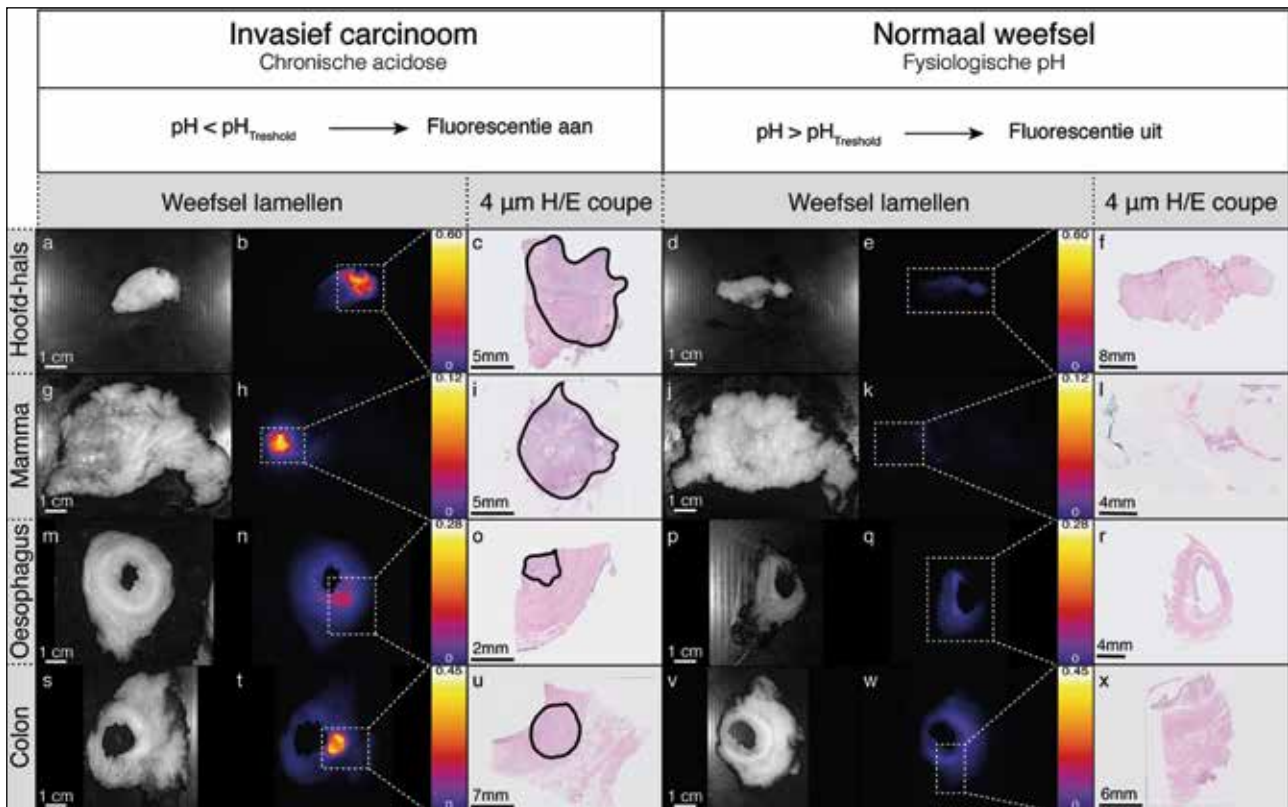
Barrett-oesofagus, een voorstadium van het oesofaguscarcinoom, wordt in de hedendaagse kliniek gediagnosticeerd door het nemen van biopsies over een suspect traject van de oesofagus. Helaas is het met het blote oog vaak lastig onderscheid te maken tussen Barrett-laesies en onaangedaan oesofagusweefsel.¹ Hierdoor is de kans op vals-negatieve bevindingen, met de daarbij behorende gevolgen voor de patiënt, aanwezig.² In dit proefschrift is een studie beschreven waarin is onderzocht of met een fluorescente 'tracer' die specifiek accumuleert in de Barrett-oesofagus deze laesies zichtbaar kunnen worden gemaakt.³

De fluorescente 'tracer' EMI-137, gericht tegen de c-Met-receptor die overexpressie vertoont in de Barrett-oesofagus, is zowel intraveneus als topisch toegediend. Hierdoor konden 16 van de 18 laesies worden gedetecteerd door middel van fluorescentiebeeldvorming. Helaas werden geen additionele laesies opgespoord vergeleken met het reguliere endoscopisch onderzoek. Intraveneuze toediening liet een homogene verdeling van de 'tracer' in de laesies zien. Een topische toediening had een snelle visualisatie van fluorescentie tot gevolg en door lage systemische expositie een lager risico op bijwerkingen. Een nadeel van de topische toediening was de minder homogene verdeling van de 'tracer' in de laesies, waardoor visualisatie tijdens het endoscopisch onderzoek uitdagend bleek. Expressie van c-Met werd ook geobserveerd in gezond weefsel in het overgangsgedebied tussen de oesofagus en de maag. Dit is nadelig, gezien het feit dat juist hier de meerderheid van de Barrett-laesies aanwezig is. Het bereikte contrast met EMI-137, gedefinieerd als de 'tumor to background ratio' (TBR), varieerde van 1,12 tot 1,50.

Tevens werd onderzocht of EMI-137 kan bijdragen in de detectie van poliepen in het colon, die zich kunnen ontwikkelen tot een coloncarcinoom.⁴ In een voorgaand onderzoek is reeds gerapporteerd wanneer drie uur voorafgaand aan de colonoscopie EMI-137 intraveneus wordt toegediend; dit kan helpen in de detectie van additionele poliepen, die met het blote oog niet zichtbaar waren.⁵ Om de klinische toepasbaarheid te vergroten, is in dit proefschrift onderzocht of de tijd tussen intraveneuze toediening en fluorescentiebeeldvorming kon worden gereduceerd, wat kan bijdragen aan eenvoudigere logistiek omtrent de ingreep op de endoscopieafdeling in het kader van screening en follow-up. Dit onderzoek laat zien dat er geen verschil in de TBR is wanneer EMI-137 1,2 of 3 uur voorafgaand aan de colonoscopie wordt toegediend.⁶ Op basis hiervan bevelen wij een interval van één uur aan vanwege de logistiek.

FLUORESCENTIEGELEIDE CHIRURGIE

Een vrij snijvlak is een belangrijke prognostische factor voor locoregionale controle van chirurgisch behandelde solide tumoren. Helaas wordt in een relatief hoog aantal gevallen een positief snijvlak gemeld.⁷ Intra-operatieve fluorescentiebeeldvorming kan de chirurg assisteren om tumorweefsel van aanliggend gezond weefsel te onderscheiden. Recente-



FIGUUR 1. Tumor-generieke fluorescentiebeeldvorming.

Onafhankelijk van het tumortype is er een scherp omlijnde fluorescentie zichtbaar (b,h,n,t) die correleert met invasief carcinoom op de histopathologie (c,i,o,u). Er is geen fluorescentie zichtbaar (e,k,q,w) bij normaal, onaangedaan, weefsel (f,l,r,x). Figuur overgenomen en aangepast uit Voskuil et al.¹¹

lijkt is aangetoond dat fluorescentiebeeldvorming door middel van cetuximab-800CW, gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), een veelbelovende techniek is voor visualisatie van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.⁸ In dit proefschrift is een studie beschreven die onderzoekt wat de optimale dosering cetuximab-800CW is, gekeken naar veiligheid en tumorvisualisatie.⁹ Het bleek dat wanneer gebruik wordt gemaakt van geoptimaliseerde camerasystemen voor de detectie van cetuximab-800CW, een lagere dosis dan eerder gerapporteerd een adequate TBR opleverde om de tumor van aanliggend gezond weefsel te onderscheiden. Voor het eerst werd bij patiënten onderzocht wat het verschil is in TBR tussen een enkele dosis cetuximab-800CW en een doseerschema waarbij een uur voorafgaand aan cetuximab-800CW-toediening een 'koude', oftewel ongelabelde, dosis cetuximab wordt toegediend. Hiermee werd gepoogd 'off-target' de EGFR-receptor te satureren met het ongelabelde cetuximab. Dit onderzoek toonde aan dat een doseerschema van 75 mg cetuximab gevolgd door 15 mg cetuximab-800CW een optimale TBR geeft (2,50 tot 3,06). Daarnaast werd aangetoond dat alle tumor-positieve snijvlakken (4 van de 4)

direct na excisie zichtbaar konden worden gemaakt door cetuximab-800CW-fluorescentie, waar dit met het blote oog niet het geval was. Verder is in dit onderzoek aangetoond dat in-vivo-fluorescentiebeeldvorming kan bijdragen aan detectie van additionele tumorlaesies in de mondholte. Tevens is een nieuw type fluorescente 'tracer' onderzocht (ONM-100), die gebruikmaakt van een zogenoemd 'smart-activatable' fluorescentiemechanisme.¹⁰ Doordat deze 'tracer' zich niet beperkt tot binding aan een enkel type receptor, maar wordt geactiveerd door het zure extracellulaire milieu dat aanwezig is in de overgrote meerderheid van solide tumoren, kan deze 'tracer' worden gezien als tumor-agnostisch en is daardoor mogelijk algemeen toepasbaar bij verschillende kankersoorten. ONM-100 werd voor het eerst bij patiënten onderzocht in vier verschillende kankersoorten (hoofd-hals-, oesofagus-, mamma- en coloncarcinoom).¹¹ In deze studie is aangetoond dat, onafhankelijk van de kankersoort, ONM-100 de kanker scherpomlijnd en homogeen laat oplichten (zie *Figuur 1*). Alle tumor-positieve snijvlakken (9 van de 9) werden binnen één uur na excisie gedetecteerd met fluorescentiebeeldvorming. Daarnaast werd tijdens de chirurgie een additionele in-transit-metastase ge-

vonden, die met het blote oog gemist zou zijn. Dit was ook het geval voor drie additionele laesies die werden gevonden tijdens de histopathologische verwerking van het weefsel. Bij één laesie betrof dit de detectie van een tweede primaire, triple-negatieve borstkankerlaesie, wat van invloed kan zijn op de vervolghandeling.

BESCHOUWING

De bovenstaand beschreven onderzoeken tonen de potentie van fluorescentiebeeldvorming aan in de detectie van solide tumoren in vroege fase I-studies. De volgende stap is om te onderzoeken of fluorescentiebeeldvorming ook daadwerkelijk leidt tot betere behandeluitkomsten in multicenter fase 2/3-studies. Belangrijke aspecten die verder dienen te worden uitgediept zijn standaardisatie van beeldvorming en data-interpretatie, zodat dit gemakkelijk en betrouwbaar implementeerbaar is in de dagelijkse praktijk. Daarnaast dient een slag te worden gemaakt in de ontwikkeling van fluorescentiecamera's, zodat optische informatie betrouwbaar kan worden gekwantificeerd. Dit kan door te corrigeren voor variabelen zoals de optische eigenschappen van het weefsel zelf, de hoek van belichting en de afstand tot het weefsel. Een belangrijke rol lijkt weggelegd voor weefselanalyse direct na uitname (*ex vivo*), waar de nadelen van externe factoren die de beeldvorming beïnvloeden zijn gereduceerd, maar de mogelijkheid om peroperatief te handelen op basis van de vergaarde informatie blijft bestaan.

CONCLUSIE

Dit proefschrift toont aan dat de toepassing van fluorescentiebeeldvorming een veelbelovende techniek is voor het verbeteren van de detectie van kanker en daarmee de klinische besluitvorming kan ondersteunen. Het gebruik van fluorescente 'tracers' tijdens een endoscopische of chirurgische procedure kan 'real-time' informatie bieden om zo direct te kunnen acteren op basis van de vergaarde informatie. Tevens is aangetoond dat de volgende generatie, 'smart-activerbare', fluorescente 'tracers' kan worden gebruikt voor het

ondersteunen van de chirurgische excisie tijdens de operatie. Hierbij geldt dat de fluorescentiebeeldvorming enerzijds kan worden verricht wanneer het weefsel nog *in situ* is. Anderzijds kan dit direct na excisie worden toegepast, waarbij een meer gestandaardiseerde en gedetailleerde beeldvorming kan worden uitgevoerd.

REFERENTIES

1. Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010;138:854-69.
2. Sturm MB, Wang TD. Emerging optical methods for surveillance of Barrett's esophagus. *Gut* 2015;64:1816-23.
3. De Jongh SJ, Voskuil FJ, Schmidt I, et al. C-Met targeted fluorescence molecular endoscopy in Barrett's esophagus patients and identification of outcome parameters for phase-I studies. *Theranostics* 2020;10:5357-67.
4. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845-60.
5. Burggraaf J, Kamerling IM, Gordon PB, et al. Detection of colorectal polyps in humans using an intravenously administered fluorescent peptide targeted against c-Met. *Nat Med* 2015;21:955-61.
6. De Jongh SJ, Vrouwe JP, Voskuil FJ, et al. The optimal imaging window for dysplastic colorectal polyp detection using c-Met-targeted fluorescence molecular endoscopy. *J Nucl Med* 2020;61:1435-41.
7. Orosco RK, Tapia VJ, Califano JA, et al. Positive surgical margins in the 10 most common solid cancers. *Sci Rep* 2018;8:56-86.
8. Rosenthal EL, Warram JM, De Boer E, et al. Safety and tumor specificity of cetuximab-IRDye800 for surgical navigation in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:3658-66.
9. Voskuil FJ, De Jongh SJ, Hooghiemstra WT, et al. Fluorescence-guided imaging for resection margin evaluation in head and neck cancer patients using cetuximab-800CW: a quantitative dose-escalation study. *Theranostics* 2020;10:3994-4005.
10. Zhao T, Huang G, Li Y, et al. A transistor-like pH nanoprobe for tumour detection and image-guided surgery. *Nat Biomed Eng* 2016;1:1-8.
11. Voskuil FJ, Steinkamp PJ, Zhao T, et al. Exploiting metabolic acidosis in solid cancers using a tumor-agnostic pH-activatable nanoprobe for fluorescence-guided surgery. *Nat Commun* 2020;11:3257.