

Intra-operatieve fluorescente beeldvorming: een nieuwe kijk op oncologische chirurgie

Intraoperative fluorescence imaging: a new approach in surgical oncology

dr. S. Keereweer¹, prof. dr. C.W.G.M. Löwik², dr. A.L. Vahrmeijer³ en prof. dr. R.J. Baatenburg de Jong¹

Samenvatting

Voorafgaand aan een oncologische operatie heeft de oncoloog vele beeldvormende technieken tot zijn beschikking om de uitgebreidheid van een tumor in kaart te brengen. Tijdens de operatie is de chirurg bij het bepalen van de resectiemarge echter aangewezen op het visuele en palpatoire aspect van de tumor. Fluorescente beeldvorming is een nieuwe techniek waarbij tumor-specifieke fluorescente stoffen bij patiënten worden geïnjecteerd die met speciale camerasystemen tijdens de operatie zichtbaar kunnen worden gemaakt. Op die manier kan beter onderscheid worden gemaakt tussen gezond en aangedaan weefsel, wat uiteindelijk kan leiden tot snellere, betere en goedkopere oncologische gezondheidszorg. In dit artikel wordt een overzicht gepresenteerd van de mogelijkheden en de te verwachten ontwikkelingen van fluorescentiegeleide chirurgie voor de dagelijkse praktijk van de oncologisch chirurg.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:182-6)

Summary

Prior to surgery, the oncologist has many imaging techniques available to determine the extent of the malignant disease. However, during the operation, the surgeon has to rely on his eyes and hands to determine adequate tumor-free resection margins. Fluorescence imaging is a new technique that uses preoperatively injected fluorescent targeting agents that can be imaged during the operation using dedicated intraoperative camera systems. This enables better differentiation between healthy and diseased tissues, which is likely to result in faster, cheaper, and better oncologic healthcare. In this review, we present an overview of the possibilities and future developments of fluorescence-guided surgery, relevant for the daily practice of the surgical oncologist.

Inleiding

De oncologische praktijk is de laatste decennia aan vele veranderingen onderhevig geweest, mede door de ontwikkeling van verschillende beeldvormende technieken. Doordat in het diagnostische traject gebruikgemaakt kan worden van echografie, röntgendoorlichting, computertomografie (CT), 'magnetic resonance imaging' (MRI), positronemissietomografie (PET) en/of 'single-photon emission computed tomography' (SPECT) is het door-

gaans goed mogelijk om de uitbreiding van solide tumoren in kaart te brengen.

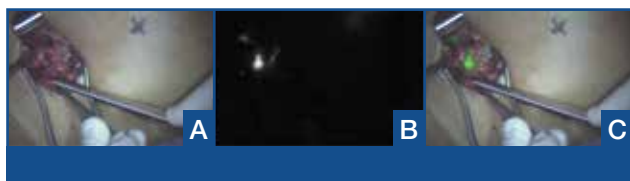
In de operatiekamer is de situatie echter aanzienlijk anders. Hoewel de anatomische locatie van de tumor vooraf nauwkeurig kan worden bepaald met behulp van beeldvorming, is de chirurg tijdens de operatie aangewezen op zijn handen en ogen om palpatoire en visuele veranderingen van tumoreus veranderd weefsel te kunnen herkennen. Het is derhalve goed voor te stellen dat de

¹aios, afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde en Hoofd-hals-chirurgie, Erasmus Medisch Centrum, ²professor, afdeling Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ³chirurg, afdeling Heelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. S. Keereweer, aios, afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde en Hoofd-hals-chirurgie, Erasmus Medisch Centrum, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, tel.: 010 704 01 20, e-mailadres: s.keereweer@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: fluorescente beeldvorming, fluorescentiegeleide chirurgie, intra-operatieve beeldvorming, oncologische chirurgie

Keywords: fluorescence imaging, fluorescence-guided surgery, intraoperative imaging, optical image-guided surgery, surgical oncology



Figuur 1. Schildwachtklierprocedure bij een patiënte met mammacarcinoom. Door middel van fluorescentiegeleide chirurgie kan de schildwachtklier in 'real-time' worden gedetecteerd en verwijderd.

chirurg op deze manier niet altijd voldoende in staat zal zijn om adequaat onderscheid te maken tussen maligne en gezond weefsel, met incomplete tumorresecties of juist onnodig veel verwijderen van gezond weefsel als gevolg. Aangezien radicale resectie een zeer belangrijke prognostische factor is voor overleving, vormt het onderscheiden van gezond en maligne weefsel de kwintessens van oncologische chirurgie. Dat we hier desondanks niet altijd voldoende in slagen, is terug te zien in het percentage positieve resectiemarges bij bijvoorbeeld mammacarcinoom (5-49%) en tongcarcinoom (22%).¹⁻³

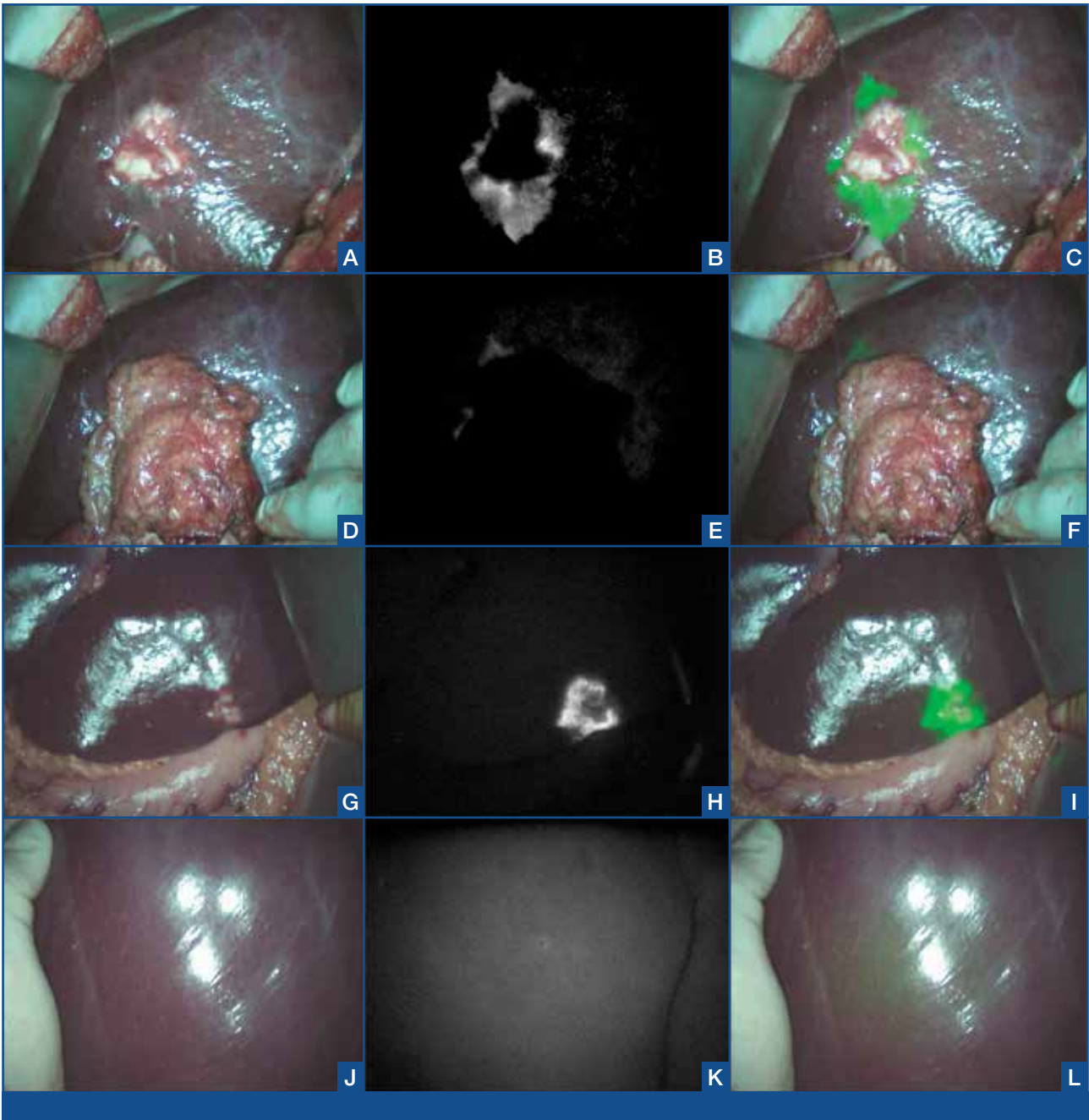
In een poging om de grens tussen kwaadaardig en gezond weefsel beter te kunnen bepalen, zijn verschillende intra-operatieve beeldvormende technieken ontwikkeld waarbij op geleide van MRI of CT tumoren worden geresecteerd.⁴ Dergelijke navigatiesystemen worden met name binnen de neurochirurgie gebruikt en hebben als nadeel dat ze duur zijn, een complexe infrastructuur vereisen en derhalve alleen bij gespecialiseerde centra beschikbaar zijn.

De laatste jaren heeft fluorescentiegeleide chirurgie zijn intrede gedaan in de operatiekamer om een brug te slaan tussen preoperatieve beeldvorming en de intra-operatieve realiteit.⁵⁻⁹ Om de tumor zichtbaar te maken worden fluorescerende tumorspecifieke stoffen bij de patiënt ingespoten, die vervolgens licht geven in het nabij-infrarood spectrum en met speciaal ontworpen camerasystemen worden gedetecteerd (zie *Figuur 1*). De combinatie van geschikte camerasystemen en tumorspecifieke stoffen maakt het mogelijk om gezond en aangedaan weefsel tijdens de operatie in 'real-time' van elkaar te onderscheiden. Hierdoor kan de tumor mogelijk beter in zijn geheel worden verwijderd en wordt gerelateerde morbiditeit geminimaliseerd door het maximaal sparen van gezond weefsel. Introductie van fluorescentiegeleide chirurgie in de dagelijkse oncologische zorgpraktijk zou in de toekomst kunnen leiden tot betere en goedkopere patiëntenzorg.⁹

Het concept van fluorescentiegeleide chirurgie

Vergelijkbaar met het gebruik van radioactieve stoffen bij PET, wordt bij fluorescente beeldvorming gebruikgemaakt

van tumorspecifieke stoffen die fluorescent licht afgeven. Door het gebruik van nabij-infrarood licht (~650 tot 900 nm) zijn de absorptie en verstrooiing van fotonen lager, waardoor deze dieper in het weefsel kunnen penetreren.¹⁰ Daarbij is de intrinsieke fluorescentie van het weefsel lager, waardoor de tumorspecifieke stoffen beter kunnen worden onderscheiden van achtergrondlicht uit het omliggende weefsel. Aangezien er geen gebruik wordt gemaakt van radioactieve stoffen is dit een veilige techniek voor zowel de patiënt als de zorgverlener. Daarbij komt dat nabij-infrarood licht onzichtbaar is voor het menselijk oog, waardoor het normale zicht op het operatieveld niet verandert. Er is derhalve een camera nodig die het operatieveld filmt en in 'real-time' een overlap van het fluorescente beeld over het normale operatiebeeld afbeeldt op een operatiemonitor. De camera corrigeert (grotendeels) voor lichtabsorptie en weerkaatsing van het weefsel om respectievelijk fout-negatieve en fout-positieve signalen te voorkomen. Dergelijke systemen zijn inmiddels beschikbaar voor open chirurgie, laparoscopie, thoracoscopie en robot-geassisteerde chirurgie.¹¹⁻¹⁸ In de afgelopen jaren zijn verschillende fluorescente stoffen ontwikkeld die specifiek zijn voor kankercellen, die kunnen worden gebruikt voor schildwachtklierprocedures of voor het in beeld brengen van neurologische, cardiovasculaire of reumatologische ziekten.^{9,19-24} Daarnaast is het mogelijk gebleken om de ureteren of galblaas af te beelden met behulp van stoffen die worden geklaard door de nieren of de lever.²⁵ De ontwikkeling van zenuwspecifieke stoffen voor klinische toepassingen is nog gaande.²⁶ Momenteel is het merendeel van deze fluorescente stoffen nog niet klinisch inzetbaar. In 2011 ging het onderzoeksveld van fluorescentiegeleide chirurgie echter een nieuwe fase in toen voor het eerst verslag werd gedaan van chirurgische resectie van ovariumcarcinoom bij patiënten op geleide van een tumorspecifiek fluorescentiesignaal.²⁷ Dergelijke stoffen moeten aan uitgebreide voorwaarden voldoen om in de kliniek te mogen worden gebruikt. Momenteel richt men zich voor tumorspecifieke beeldvorming daarom met name op het koppelen van een fluorofoor (het lichtgevende deel van de stof) aan een antilichaam dat al klinisch beschikbaar is.²⁸ Voorbeelden hiervan zijn onder andere bevacizumab, een antilichaam tegen de 'vascular endothelial growth factor' (VEGF), cetuximab, een antilichaam tegen de 'epithelial growth factor receptor' (EGFR), en trastuzumab, een antilichaam tegen HER2.²⁸ Daarnaast kunnen peptiden worden gebruikt om tumoren zichtbaar te maken, zoals door het richten op $\alpha\beta3$ -integrines die verhoogd tot expressie komen bij vele verschillende typen tumoren.²⁹ Gezien de heterogeniteit van vele tumoren en variatie in expressie van antilichamen is het niet mogelijk om alle tumorcellen



Figuur 2. Effect van optische weefseigenschappen tijdens fluorescentiegeleide chirurgie van een patiënt met levermetastasen. Een voorbeeld van een levermetastase is zichtbaar in A-C. Wanneer de laesie wordt bedekt met een dikke laag omentum majus is het fluorescentiesignaal niet meer te detecteren (D-F). Bij een andere patiënt is een tweede levermetastase zichtbaar in G-I. Wanneer de lever echter wordt omgedraaid naar de andere zijde is slechts een onscherp begrensde waas zichtbaar als gevolg van de hoge absorptie van de lever die volledig is gesatureerd met bloed (J-L).

te binden met deze fluorescente stoffen. Een gecombineerd gebruik ('cocktail') van stoffen met verschillende aangrijpingspunten kan daarin verbetering brengen.²⁰ Door de recente overgang van de techniek naar de klinische praktijk is er nog relatief weinig klinische ervaring en kan nog niet worden vastgesteld of fluorescentiegeleide chirurgie inderdaad zal leiden tot radicalere chirurgie met krappere marges. De eerste klinische studies laten echter veelbelovende resultaten zien.^{27,30} Zo werden bij 5 van de

40 patiënten met colorectale levermetastasen additionele kleine en oppervlakkig gelegen laesies gevonden met behulp van nabij-infrarood fluorescentie die waren gemist met preoperatieve CT, intra-operatieve echo en intra-operatieve inspectie en palpatie van de lever.³⁰ Enkele andere voorbeelden van klinische studies die momenteel plaatsvinden betreffen onderzoek naar stoffen die gericht zijn op VEGF voor peritoneale carcinomatose van colorectale origine (www.trialregister.nl; NTR4139),

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Fluorescente beeldvorming is een nieuwe intra-operatieve techniek om de tumor zichtbaar te maken voor de chirurg.**
- 2. Tumorspecifieke fluorescente stoffen worden preoperatief geïnjecteerd en gedurende de operatie met speciale camerasystemen in beeld gebracht.**
- 3. Beter onderscheid tussen gezond en aangedaan weefsel kan uiteindelijk leiden tot snellere, betere en goedkopere oncologische gezondheidszorg.**

rectumcarcinoom (www.clinicaltrials.gov; NCT01972373), (pre)maligne oesofaguslaesies (NCT02129933), indocyanine groen voor het afbeelden van hypofyseadenomen (NTR3656) en niertumoren (NCT01281488), en stoffen gericht op de endotheliale groeifactor bij hoofdhalstumoren (NCT01987375).

De rol van optische weefseleigenschappen

Gezien de stormachtige mondiale ontwikkeling van deze techniek lijkt implementatie in de kliniek niet ver meer van ons af te staan. De vele preklinische onderzoeken, alsmede de eerste klinische studies, schetsen een hoopgevend beeld van de potentiële impact die fluorescentiegeleide chirurgie op de oncologische chirurgische praktijk zou kunnen hebben.²⁷ Toch kleven er ook nadelen aan het gebruik van fluorescente beeldvorming, die niet mogen worden onderschat.¹⁰ Fluorescente beeldvorming is een optische techniek, wat betekent dat het is gebaseerd op detectie van fotonen. Het pad dat de fotonen door de weefsels afleggen wordt echter beïnvloed door verstrooiing en een deel van de fotonen wordt geabsorbeerd door componenten van het weefsel. Deze kenmerken verschillen erg tussen de verschillende typen weefsels en worden de optische eigenschappen van het weefsel genoemd. Daarnaast zijn er fotonen van het weefsel zelf afkomstig (autofluorescentie), waardoor het lastig kan zijn om de van de fluorescente stoffen afkomstige fotonen afzonderlijk te identificeren.

De invloed die deze factoren hebben op de afbeelding wordt bovendien groter naarmate de fluorescente stoffen zich dieper in het weefsel bevinden. In de praktijk betekent dit dat de penetratiediepte van het signaal doorgaans 5-10 mm zal zijn, afhankelijk van de optische eigenschappen van het afgebeelde weefsel (zie *Figuur 2*, pagina 184). In geval van microscopische uitbreiding kan het in specifieke gevallen nodig zijn om aanvullende optische technieken te gebruiken om uitsluitsel te geven over tumorvrije marges.³¹ Een belangrijke overweging daarbij is dat het waarschijnlijk niet noodzakelijk is om de

laatste tumorcel te 'labelen' of te visualiseren om toch tot een nauwkeuriger 'debulking' van de tumor te komen.¹⁰ Naast deze fundamentele beperkingen van optische beeldvorming is de techniek afhankelijk van accurate binding van de (tumorspecifieke) stoffen, van de bio-distributie van deze stoffen en van bepaalde technische eigenschappen van de camerasystemen.¹⁰ Om optimaal voordeel te kunnen behalen in de operatiekamer en maximaal gebruik te maken van de mogelijkheden van fluorescentiegeleide chirurgie, is het belangrijk dat de oncologisch chirurg op de hoogte is van de beperkingen en hoe hij hiermee moet omgaan.¹⁰

Haalbaarheid van klinische implementatie

Het blijft de grote vraag of fluorescentiegeleide chirurgie in staat zal zijn om de experimentele fase te overstijgen en daadwerkelijk onderdeel zal gaan uitmaken van de dagelijkse oncologische praktijk. Vahrmeijer et al. identificeerden hiervoor een drietal voorwaarden waaraan een dergelijke nieuwe techniek zou moeten voldoen.⁹ Ten eerste moet het in staat zijn om de kwaliteit van patiëntenzorg significant te verbeteren, met belangrijke aanpassingen aan de huidige behandelprotocollen tot gevolg. Daarnaast moet het realistisch en haalbaar zijn om de nieuwe techniek in de huidige praktijk in te voeren, waardoor het doorgaans de voorkeur heeft dat het niet teveel aanpassing vereist van de chirurg en het gehele operatieteam. Ten slotte dwingen de huidige omstandigheden ons om de patiëntenzorg ook sneller, beter en goedkoper te maken. Fluorescentiegeleide chirurgie heeft de potentie om aan al deze 3 criteria te voldoen. De toepassing vindt plaats in 'real-time', waardoor de workflow van de operatie niet of nauwelijks wordt beïnvloed. Doordat beter en gemakkelijker onderscheid kan worden gemaakt tussen gezond en aangedaan weefsel kan de operatietijd (op den duur) worden verkort. Wanneer deze techniek ten slotte daadwerkelijk in staat zal blijken om bij te dragen aan een significante afname van het residu- en recidiefpercentage en de daarbij behorende aanvullende

behandeling en zorg, zal de kwaliteit van de oncologische zorg verbeteren en tegelijkertijd de totale kosten van de gezondheidszorg reduceren.

Conclusie

Fluorescentiegeleide chirurgie heeft de potentie om patiëntenzorg te verbeteren door 'real-time' onderscheid mogelijk te maken tussen gezond en aangedaan weefsel. Hierdoor kan een tumor beter en vollediger worden verwijderd en kan gezond weefsel maximaal worden gespaard, wat waarschijnlijk een afname van gerelateerde morbiditeit tot gevolg heeft. Dit laat echter onverlet dat er technische beperkingen zijn aan de intrinsieke capaciteit van deze techniek. Wanneer op de juiste wijze rekening wordt gehouden met de praktische en technische kanten van optische beeldvorming, kan fluorescentiegeleide chirurgie een nieuw tijdperk inluiden van oncologische patiëntenzorg.

Referenties

- Rizzo M, Iyengar R, Gabram SG, et al. The effects of additional tumor cavity sampling at the time of breast-conserving surgery on final margin status, volume of resection, and pathologist workload. *Ann Surg Oncol* 2010;17:228-34.
- McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am* 2013;93:411-28.
- Rusthoven KE, Raben D, Song JI, et al. Survival and patterns of relapse in patients with oral tongue cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:584-9.
- Kubben PL, Ter Meulen KJ, Schijns OE, et al. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:1062-70.
- Frangioni JV. In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol* 2003;7:626-34.
- Frangioni JV. New technologies for human cancer imaging. *J Clin Oncol* 2008;26:4012-21.
- Ntziachristos V. Going deeper than microscopy: the optical imaging frontier in biology. *Nat Methods* 2010;7:603-14.
- Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature* 2008;452:580-9.
- Vahrmeijer AL, Hutteman M, Van der Vorst JR, et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:507-18.
- Keereweer S, Van Driel PB, Snoeks TJ, et al. Optical image-guided cancer surgery: challenges and limitations. *Clin Cancer Res* 2013;19:3745-54.
- Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, et al. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol* 2009;100:75-9.
- Themelis G, Yoo JS, Soh KS, et al. Real-time intraoperative fluorescence imaging system using light-absorption correction. *J Biomed Opt* 2009;14:064012.
- Troyan SL, Kianzad V, Gibbs-Strauss SL, et al. The FLARE intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in breast cancer sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2943-52.
- Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, et al. Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2042-7.
- Hirche C, Engel H, Kolios L, et al. An experimental study to evaluate the fluobeam 800 imaging system for fluorescence-guided lymphatic imaging and sentinel node biopsy. *Surg Innov* 2013;20:516-23.
- Van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol* 2011;60:826-33.
- Yamashita S, Tokuiishi K, Anami K, et al. Video-assisted thoracoscopic indocyanine green fluorescence imaging system shows sentinel lymph nodes in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:141-4.
- Spinoglio G, Piora F, Bianchi PP, et al. Real-time near-infrared (NIR) fluorescent cholangiography in single-site robotic cholecystectomy (SSRC): a single-institutional prospective study. *Surg Endosc* 2013;27:2156-62.
- Keereweer S, Kerrebijn JD, Van Driel PB, et al. Optical image-guided surgery - where do we stand? *Mol Imaging Biol* 2011;13:199-207.
- Keereweer S, Mol IM, Vahrmeijer AL, et al. Dual wavelength tumor targeting for detection of hypopharyngeal cancer using near-infrared optical imaging in an animal model. *Int J Cancer* 2012;131:1633-40.
- Brouwer OR, Klop WM, Buckle T, et al. Feasibility of sentinel node biopsy in head and neck melanoma using a hybrid radioactive and fluorescent tracer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1988-94.
- Hyde D, De Kleine R, MacLaurin SA, et al. Hybrid FMT-CT imaging of amyloid-beta plaques in a murine Alzheimer's disease model. *Neuroimage* 2009;44:1304-11.
- Sosnovik DE, Nahrendorf M, Deliolanis N, et al. Fluorescence tomography and magnetic resonance imaging of myocardial macrophage infiltration in infarcted myocardium in vivo. *Circulation* 2007;115:1384-91.
- Wunder A, Tung CH, Muller-Ladner U, et al. In vivo imaging of protease activity in arthritis: a novel approach for monitoring treatment response. *Arthritis Rheum* 2004;50:2459-65.
- Figueiredo JL, Siegel C, Nahrendorf M, et al. Intraoperative near-infrared fluorescent cholangiography (NIRFC) in mouse models of bile duct injury. *World J Surg* 2010;34:336-43.
- Whitney MA, Crisp JL, Nguyen LT, et al. Fluorescent peptides highlight peripheral nerves during surgery in mice. *Nature Biotechnol* 2011;29:352-6.
- Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-alpha targeting: first in-human results. *Nature Med* 2011;17:1315-9.
- Scheuer W, Van Dam GM, Dobosz M, et al. Drug-based optical agents: infiltrating clinics at lower risk. *Sci Transl Med* 2012;4:134ps11.
- Bunschoten A, Buckle T, Visser NL, et al. Multimodal interventional molecular imaging of tumor margins and distant metastases by targeting alphavbeta3 integrin. *Chembiochem* 2012;13:1039-45.
- Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Hutteman M, et al. Near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 2013;119:3411-8.
- Keereweer S, Van Driel PB, Robinson DJ, et al. Shifting focus in optical image-guided cancer therapy. *Mol Imaging Biol* 2014;16:1-9.

Ontvangen 6 januari 2014, geaccepteerd 20 mei 2014.