

Intraoperatieve beeldvorming bij peritonitis carcinomatosa van colorectale origine: een fase 1/2-studie

Intraoperative imaging in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a phase 1/2 trial

drs. F.M.K. Elekonawo¹, drs. J.M. de Gooyer¹, dr. O.C. Boerman², dr. A.J.A. Bremers³, dr. M. Rijkema⁴ en prof. dr. J.H.W. de Wilt⁵

SAMENVATTING

Cytoreductieve chirurgie (CRS) gevolgd door hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) kan de overleving van geselecteerde patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine aanzienlijk verlengen. Dit is onder andere afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Helaas hebben conventionele beeldvormende technieken een te lage sensitiviteit en specificiteit om betrouwbaar de uitgebreidheid van peritoneale ziekte preoperatief vast te stellen. De inschatting van uitgebreidheid van ziekte is tot nu toe alleen mogelijk met behulp van abdominale inspectie tijdens de ingreep of laparoscopische inspectie vooraf. Na aanvang van de CRS-HIPEC-procedure blijkt tot 13% van de patiënten inoperabel te zijn door een te grote hoeveelheid tumorweefsel in de buik. Ook is het door de aanwezigheid van littekenweefsel en adhesies (vaak ten gevolge van eerdere chirurgische ingrepen) vaak lastig om met inspectie en palpatie tumordeposities van benigne afwijkingen te onderscheiden. Tumordeposities van colorectaal carcinoom kunnen in beeld worden gebracht met behulp van het dubbel gelabelde anti-CEA-antilichaam labetuzumab

(¹¹¹In-Labetuzumab-IRDye800CW). Deze tracer bindt aan tumoren die CEA tot expressie brengen en kan zichtbaar worden gemaakt met behulp van 'real-time fluorescence imaging' tijdens een operatie. Daarnaast kan preoperatief de uitgebreidheid van peritoneale ziekte worden geëvalueerd met een ¹¹¹In-Labetuzumab-IRDye800CW SPECT/CT-scan.

Het doel van de studie is om de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van preoperatieve SPECT/CT en intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming na toediening van het dubbel gelabelde labetuzumab te testen. Vijf dagen na injectie van de tracer wordt een SPECT/CT verricht. Een tot twee dagen later vindt de CRS-HIPEC-procedure plaats. Na de resectie wordt met fluorescentiebeeldvorming de buikholte in beeld gebracht en kunnen op basis van het chirurgisch beeld overgebleven verdachte afwijkingen worden geïdentificeerd en verwijderd. De chirurgisch verwijderde weefsels zullen microscopisch, immunohistochemisch (CEA-expressie) en met de gamma-counter kwalitatief en kwantitatief worden geanalyseerd.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:226-30)

¹arts-onderzoeker, afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde & afdeling Chirurgie, ²directeur, Centraal Dierenlaboratorium, ³chirurg Oncoloog, afdeling Chirurgie, ⁴senior onderzoeker, afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, ⁵hoogleraar chirurgische oncologie, afdeling Chirurgie, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. J.M. de Gooyer, arts-onderzoeker, afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde & afdeling Chirurgie, Radboudumc, Geert Groteplein Zuid 10, 6525 GA Nijmegen, tel.: 06 39 79 96 82, e-mailadres: jan-marie.gooyer@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: KWF Kankerbestrijding.

Trefwoorden: beeldgeleide chirurgie, fluorescentiegeleide chirurgie, HIPEC, multimodale beeldvorming, oncologische chirurgie, tumorspecifieke beeldvorming

Keywords: fluorescence-guided-surgery, HIPEC, image guided surgery, multimodal imaging, surgical oncology, tumor-specific imaging

SUMMARY

In patients with peritoneal carcinomatosis (PC) of colorectal origin, survival can be improved by complete cytoreductive surgery (CRS) and subsequent hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Unfortunately, conventional imaging studies cannot reliably assess the degree of intraperitoneal tumor extension. Therefore, patient selection for HIPEC can only be done accurately by abdominal inspection during surgery. Up to 13% of patients are considered inoperable during surgery. Due to the presence of adhesions and scar tissue in the peritoneal cavity (often as a result of previous surgery), cancerous tumor deposits may be difficult to detect or differentiate from benign postoperative changes with the naked eye and/or palpation. Once selected for surgery patients' prognosis depends on the completeness of cytoreductive surgery, which may be improved using intraoperative

imaging. The dual-labelled anti-CEA antibody labetuzumab, ¹¹¹In-Labetuzumab-IRDye800CW, enables both preoperative SPECT/CT imaging to assess the intraperitoneal tumor load preoperatively, as well as intraoperative fluorescence imaging to detect and visualize tumor deposits during surgery. The goal of this trial is to assess the feasibility, accuracy and safety of preoperative SPECT/CT and intraoperative fluorescence imaging after administration of dual-labelled labetuzumab. Five days after administration of the tracer SPECT/CT images will be acquired to determine the intraperitoneal cancer extension. Subsequently, after cytoreductive surgery the abdominal cavity will be imaged with fluorescence imaging. Suspect lesions will be identified and resected. Resected tissue samples will be analysed immunohistochemically and by gamma counting.

INLEIDING

Vier tot tien procent van alle patiënten met een colorectaal carcinoom krijgt tijdens de ziekte te maken met peritoneale metastasen.¹ Sinds de introductie van cytoreductieve chirurgie (CRS) gevolgd door hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) is genezing mogelijk bij geselecteerde patiënten en is de overleving sterk toegenomen.² Met conventionele beeldvormingstechnieken is het nog steeds niet goed mogelijk om preoperatief een betrouwbare inschatting te maken van de intraperitoneale 'tumor load'.^{3,4} De gouden standaard ter evaluatie van peritoneale ziekte is daarom nog steeds intraoperatieve inspectie van het abdomen door de chirurg. Deze inspectie is van cruciaal belang aangezien de uitgebreidheid van peritoneale ziekte, naast complete macroscopische resectie, een van de belangrijkste prognostische factoren is voor het succes van de behandeling. Wanneer de 'tumor load' te groot is, is cytoreductieve chirurgie en HIPEC niet zinvol en zullen verdere therapeutische mogelijkheden palliatief van aard zijn.

Op dit moment ondergaat ongeveer 13% van de patiënten een mediane laparotomie, terwijl ze geen verdere behandeling krijgen, omdat sprake is van te uitgebreide ziekte in het abdomen en cytoreductieve chirurgie niet zinvol is.⁵ Een tweede obstakel bij deze ingreep is het goed kunnen onderscheiden van tumorweefsel. Patiënten die CRS en HIPEC ondergaan zijn meestal in een eerder stadium van de ziekte al geopereerd aan de primaire tumor. Ten gevolge hiervan zal de CRS worden bemoeilijkt door de aanwezigheid van

adhesies en littekenweefsel. Deze zijn met palpatie en inspectie meestal niet met zekerheid te onderscheiden van tumordeposities en zullen daarom in principe altijd worden verwijderd. Fluorescentiegeleide chirurgie is een techniek die het mogelijk maakt om met behulp van lichtemissie structuren zoals tumoren, lymfeklieren en metastasen zichtbaar te maken voor de chirurg. Door fluorescentie te combineren met een tumorspecifiek antilichaam is het mogelijk om tumordeposities te detecteren en te onderscheiden van normaal weefsel. Het humane monoklonale antilichaam labetuzumab is specifiek gericht tegen carcino-embryonaal antigeen (CEA), dat tot overexpressie wordt gebracht in ongeveer 95% van alle colorectale tumoren.⁶ Labetuzumab kan worden gelabeld met IRDye800CW, een fluorofoor met excitatie en emissiegolflengtes in het nabije infrarood lichtspectrum. Met behulp van Labetuzumab-IRDye800CW en een fluorescentiecamera kan onderscheid worden gemaakt tussen gezond en maligne weefsel. Hierdoor kan een preciezere en completere cytoreductie worden uitgevoerd, wat leidt tot een betere prognose. Bovendien kan fluorescentielaparoscopie helpen met het maken van een inschatting van de uitgebreidheid van ziekte. Hiermee zou het ook mogelijk kunnen zijn om het aantal zinloze laparotomieën te reduceren.

Het is mogelijk om het antilichaam te labelen met zowel een fluorofoor als een radionuclide. Door labetuzumab te labelen met indium-111 kunnen intra-abdominale tumordeposities van CEA-expresserende cellen preoperatief in beeld worden gebracht met een SPECT/CT-scan. Dit kan, al dan

niet samen met laparoscopische fluorescentiebeeldvorming, de uitgebreidheid van peritoneale metastasering in beeld brengen. Naast de preoperatieve beeldvorming heeft de chirurg tijdens de ingreep ook de gammaprobe tot zijn/haar beschikking om het labetuzumab dat zich ophoopt in CEA-expresserende tumoren te detecteren. De hier beschreven studie is de eerste klinische studie die de twee genoemde complementaire technieken, fluorescentiebeeldvorming en radiodetectie, tijdens operatie gebruikt in combinatie met een tumorspecifiek contrastmiddel bij patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine.

DOEL VAN DE STUDIE

Evalueren van de veiligheid, uitvoerbaarheid en nauwkeurigheid van preoperatieve SPECT/CT en intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming na toediening van indium-111-Labetuzumab-IRDye800CW bij patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine die cytoreductieve chirurgie gevolgd door HIPEC krijgen.

DOELGROEP

Patiënten met peritoneale metastasen van colorectaal carcinoom, die worden behandeld met cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie.

OPZET VAN DE STUDIE

Deze studie is een 'single center', 'open label', 'single arm' interventiestudie. Negenentwintig patiënten met een peritoneaal gemetastaseerd CEA-expresserend colorectaal carcinoom die gepland staan voor CRS en HIPEC zullen worden geïncludeerd. Patiënten met zeer hoge (>500 ng/ml) serum-CEA-waarden zullen worden geëxcludeerd, omdat zij mogelijk een significante hoeveelheid van het geïnjecteerde antilichaam zullen binden in de circulatie met negatieve gevolgen voor de accumulatie in weefsels. Patiënten van wie bekend is dat de tumor geen CEA expresseert, zullen worden geëxcludeerd. Patiënten krijgen een eenmalige intraveneuze dosering van ¹¹¹In-Labetuzumab-IRDye800CW (100 MBq) toegediend. Bij de eerste 15 patiënten wordt een dosisescalatie verricht waarbij de optimale dosering labetuzumab wordt bepaald (vijf patiënten per dosering).

Op dag 4 of 5 na injectie van de tracer wordt een SPECT/CT-scan gemaakt. Twee onafhankelijke nucleair geneeskundigen zullen op basis van de SPECT/CT-beelden een equivalent van de 'peritoneal cancer index' (PCI) scores. De chirurg wordt geblindeerd voor deze resultaten tot na de ingreep.

De patiënt ondergaat een of twee dagen na de SPECT/CT standaard cytoreductieve chirurgie van de peritoneale uitzaaiingen. Aan het begin van de ingreep bepaalt de chirurg de PCI (gouden standaard). De ingreep wordt eerst uitge-

voerd zonder hulp van fluorescentiebeeldvorming. Na cytoreductie wordt de peritoneale holte geïnspecteerd met de fluorescentiecamera en krijgt de chirurg toegang tot de resultaten van de SPECT/CT. Eventuele nieuwe, door de chirurg op basis van het chirurgisch beeld als verdacht bevonden laesies worden verwijderd. Alle resecties van verdacht weefsel worden gemonitord en geregistreerd door de onderzoekers. Aansluitend ondergaat de patiënt de standaard HIPEC-behandeling.

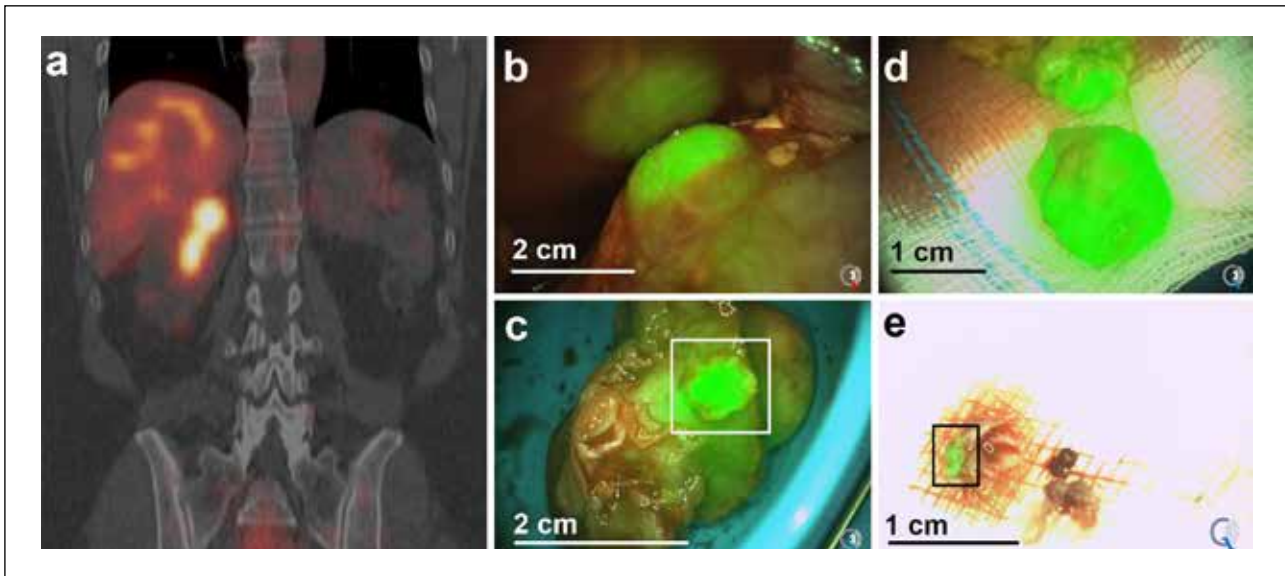
Na de ingreep worden monsters van de chirurgisch uitgenomen weefsels geanalyseerd op de aanwezigheid van de tracer. Met behulp van een gammacounter zal kwantitatieve analyse van de weefselopname van het radioactief gelabelde antilichaam worden verricht, en met behulp van een fluorescentiemicroscopie wordt het fluorescentiesignaal in het weefsel geanalyseerd. Immunohistochemische kleuring wordt verricht om de aanwezigheid van tumorweefsel en CEA-expressie aan te tonen. Veiligheidshalve zullen nierfuncties, leverfuncties, bloedbeeld en vitale functies regelmatig worden gecontroleerd. Indien bijwerkingen of complicaties optreden die niet direct toe te schrijven zijn aan de operatieve ingreep of de HIPEC, zal de studie tot nader order worden geschorst.

TE VERWACHTEN RESULTATEN

De hypothese van de studie is dat ¹¹¹In-Labetuzumab-IRDye800CW een veilige en bruikbare tracer is voor 'real-time' intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming. Dierstudies hebben laten zien dat fluorescentiebeeldvorming de mogelijkheid biedt om adequaat tumor van vitaal weefsel te onderscheiden en de verwachting is dat dit bij patiënten ook mogelijk is.

DISCUSSIE

De laatste decennia heeft zich in de behandeling van peritonitis carcinomatosa uitgaand van colorectaal carcinoom een paradigmaverschuiving voorgedaan. Sinds de introductie van cytoreductieve chirurgie gevolgd door intraperitoneale hypertherme chemotherapie kan colorectale peritonitis carcinomatosa worden beschouwd als een potentieel te genezen aandoening bij geselecteerde patiënten. Indien totale cytoreductie mogelijk is, zijn vijfjaarsoverlevingscijfers tot 46% haalbaar.⁷ Patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine zijn vaak al eerder geopereerd aan de primaire tumor. Ten gevolge van deze operaties is regelmatig sprake van littekenweefsel en adhesievorming in de buikholte. Dit kan een eventuele diagnostische laparoscopie bemoeilijken. Deze adhesies en littekenweefsels zijn vaak moeilijk te onderscheiden van tumordeposities. Dit leidt vaak tot multiële excisies van verdacht weefsel dat achteraf



FIGUUR 1. (A) Preoperatieve SPECT/CT-scan toont een CAIX-expresserend renaalcelcarcinoom. **(B)** Intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming bevestigt hyperfluorescentie van de tumor. **(C)** Evaluatie van het verwijderde preparaat toont fluorescent signaal tot in de resectiemarge verdacht voor irradicaliteit. Dit is histopathologisch bevestigd. **(D)** Fluorescentiebeeldvorming toont hierna aan dat extra verwijderd weefsel nog tumor bevat. **(E)** Met fluorescentiebeeldvorming wordt aangetoond dat in de extra verwijderde structuren nog tumorweefsel aanwezig is. Histopathologie bevestigt dit.¹⁷

benigne blijkt te zijn. Er is behoefte aan nieuwe multimodale beeldvormingstechnieken die kunnen bijdragen aan betere preoperatieve patiëntselectie en intraoperatieve tumordetectie. Een nauwkeurige preoperatieve beeldvormingsmodaliteit kan bijdragen aan het verminderen van het percentage zinloze open-dichtingrepen. De intraoperatieve detectie helpt de chirurg daarna met het identificeren en nauwkeurig afgrenzen van tumordeposities met meer radicale ingrepen en mogelijk langere (ziektevrije) overleving tot gevolg. Tegelijkertijd kan de chirurg met hulp van deze techniek benigne niet-fluorescente afwijkingen in situ laten en daarmee overbehandeling voorkomen. Dit is van grote toegevoegde waarde aangezien uitgebreidere resecties gepaard gaan met aanzienlijke morbiditeit.⁸

Twee technieken die op dit moment beschikbaar zijn voor intraoperatieve beeldvorming zijn gammadetectie en fluorescentiedetectie. Radiogestuurde chirurgie met gammadetectie is een techniek die niet meer is weg te denken bij de chirurgische behandeling van het mammacarcinoom en melanoom.⁹ Radiodetectie voorziet de chirurg van directe informatie over tumorlocatie en uitgebreidheid van ziekte. Fluorescentiegestuurde chirurgie is een nieuwere techniek die de mogelijkheid biedt om in combinatie met een tumorspecifiek contrastmiddel heel nauwkeurig oppervlakkige tumoren te detecteren en te onderscheiden.

De uitvoerbaarheid van tumorspecifieke fluorescentiegestuurde chirurgie is al aangetoond in verschillende tumor-

modellen en klinische studies, waaronder ook bij peritonitis carcinomatosa van colorectale origine.¹⁰⁻¹⁴ De eerste exploratieve klinische studies naar het gebruik van fluorescentiegestuurde chirurgie voor peritonitis carcinomatosa uitgaand van ovariumcarcinoom en colorectaal carcinoom laten in kleine groepen patiënten zien dat deze techniek een unieke mogelijkheid biedt om abdominale metastasering te detecteren.^{13,15} De studie van Harlaar et al. naar peritoneale metastasen van colorectale origine is uitgevoerd met een anti-VEGF-antilichaam.¹⁰ De sensitiviteit in deze studie was uitstekend, maar de specificiteit was lager door een relatief groot aantal valspositieve uitslagen (47%). Deze resultaten illustreren dat de techniek veelbelovend is, maar dat er behoefte is aan tracers met hoge tumorspecificiteit. Recentelijk hebben Boogerd et al. veelbelovende resultaten gepubliceerd van een pilotstudie naar SGM-101.¹⁶ Dit is een fluorescent anti-CEA-antilichaam met een sensitiviteit van 98% en een specificiteit van 62%. De hoge sensitiviteit van deze techniek illustreert het vermogen van deze techniek om tumorweefsel van andere afwijkingen te onderscheiden.

In onze studie combineren we de hierboven genoemde voordelen van fluorescentiebeeldvorming met die van gammadetectie bij patiënten met peritonitis carcinomatosa. De gammastraling biedt de mogelijkheid om met SPECT/CT preoperatie beter te stadiëren en te selecteren. Intraoperatief biedt de gammaprobe de mogelijkheid om dieper gelegen laesies zoals lymfeklieren en tumordeposities te detecteren.

Door dit te combineren met 'real-time' tumordelineatie door middel van fluorescentiebeeldvorming worden de kwaliteiten van beide technieken in één beeldvormingsmodaliteit gebundeld. Omdat zowel de radionuclide als de fluorofoor gebonden zijn aan hetzelfde CEA-specifieke antilichaam, biedt dit het voordeel dat beide signalen uitgaan van dezelfde weefselstructuur en er geen verschillen zijn in biodistributie tussen het fluorescente en radiografische signaal. In het Radboudumc is recentelijk een klinische studie naar multimodale beeldvorming voltooid bij patiënten met een heldercellig renaalcelcarcinoom (zie *Figuur 1*). Hierbij werd gebruikgemaakt van het dubbel gelabelde anti-CAIX-antilichaam girentuximab. Deze studie demonstreert dat de techniek veilig en werkbaar is bij deze groep patiënten.¹⁷ Het hier beschreven onderzoek is voor zover onze kennis reikt de eerste klinische fase 1/2-studie die deze multimodale techniek onderzoekt bij patiënten met peritonitis carcinosomatosa van colorectale origine.

REFERENTIES

1. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 2011;128(11):2717-25.
2. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4224-30.
3. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Res* 2014;34(5):2363-8.
4. De Bree E, Koops W, Kröger R, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol* 2004;86(2):64-73.
5. Courcoutsakis N, Tentes AA, Astrinakis E, et al. CT-Enteroclysis in the preoperative assessment of the small-bowel involvement in patients with peritoneal carcinomatosis, candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Abdom Imaging* 2013;38(1):56-63.
6. Tieman JP, Perry SL, Verghese ET, et al. Carcinoembryonic antigen is the preferred biomarker for in vivo colorectal cancer targeting. *Br J Cancer* 2013;108(3):662-7.
7. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4195-201.
8. Kuijpers AM, Aalbers AG, Nienhuijs SW, et al. Implementation of a standardized HIPEC protocol improves outcome for peritoneal malignancy. *World J Surg* 2015;39(2):453-60.
9. Povoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009;7:11.
10. Hekman MCH, Boerman OC, Bos DL, et al. Improved intraoperative detection of ovarian cancer by folate receptor alpha targeted dual-modality imaging. *Mol Pharm* 2017;14(10):3457-63.
11. Hekman MC, Rijpkema M, Bos DL, et al. Detection of micrometastases using SPECT/fluorescence dual-modality imaging in a CEA-expressing tumor model. *J Nucl Med* 2017;58(5):706-10.
12. Rijpkema M, Oyen WJ, Bos D, et al. SPECT- and fluorescence image-guided surgery using a dual-labeled carcinoembryonic antigen-targeting antibody. *J Nucl Med* 2014;55(9):1519-24.
13. 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. *Nat Med* 2011;17(10):1315-9.
14. Lamberts LE, Koch M, De Jong JS, et al. Tumor-specific uptake of fluorescent bevacizumab-IRDye800CW microdosing in patients with primary breast cancer: a phase I feasibility study. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):2730-41.
15. Harlaar NJ, Koller M, De Jongh SJ, et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(4):283-90.
16. Boogerd LS, Hoogstins CE, Schaap DP, et al. Safety and effectiveness of SGM-101, a fluorescent antibody targeting carcinoembryonic antigen, for intraoperative detection of colorectal cancer: a dose-escalation pilot study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(3):181-91.
17. Hekman MC, Rijpkema M, Muselaers CH, et al. Tumor-targeted dual-modality imaging to improve intraoperative visualization of clear cell renal cell carcinoma: a first in man study. *Theranostics* 2018;8(8):2161-70.

ONTVANGEN 24 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 4 JUNI 2018.