

## LICHT IN DE OPSPORING VAN KANKER

J.R. van der Vorst, A.L. Vahrmeijer en C.J.H. van de Velde\*

**Eén van de belangrijkste doelen van de oncologische chirurgie is het volledig verwijderen van tumoren met een adequate tumorvrije marge. Toch komen irradicale resecties van tumoren helaas nog steeds te vaak voor. Een van de oorzaken hiervan is dat het onderscheid tussen tumor en normaal weefsel tijdens de operatie lastig te maken kan zijn. Met een recent ontwikkelde beeldvormingstechniek, gebaseerd op nabij-infrarode fluorescentie, welke tijdens de operatie gebruikt kan worden, kan dit onderscheid mogelijk wel gemaakt worden. Hiermee kan het aantal irradicale resecties hopelijk omlaag gebracht worden. Ook kan deze techniek ingezet worden om de schildwachtklier tijdens de operatie te identificeren.**

### INLEIDING

Ondanks vele beschikbare preoperatieve beeldvormende technieken, is de chirurg tijdens de operatie voornamelijk aangewezen op zicht en tastzin om te bepalen welk weefsel verwijderd moet worden. Bij de lokale behandeling van het mammacarcinoom bijvoorbeeld, komt een irradicale resectie met regelmaat voor, met alle nadelige consequenties voor de patiënt van dien. Hieruit blijkt dat het bepalen van de grens tussen tumor en normaal weefsel tijdens de operatie erg lastig kan zijn. Er is dus dringend behoefte aan een techniek die deze grens intraoperatief kan visualiseren.

Optische beeldvorming door middel van nabij-infrarode fluorescentie is een techniek die gebruikt kan worden om real-time, intraoperatief

speciale fluorescente kleurstoffen te detecteren. Deze techniek is gebaseerd op het principe van fluorescentie waarbij een stof licht (van een bepaalde golflengte) absorbeert, in een aangeslagen toestand belandt en vervolgens terugvalt naar de grondtoestand onder uitzending van licht van een lagere energie (langere golflengte). Het licht dat hiervoor gebruikt wordt is zoals eerder aangegeven het licht in het nabij-infrarode spectrum (700-900 nm). Dit licht is niet zichtbaar voor het menselijk oog, maar kan gedetecteerd worden met speciaal hiervoor ontwikkelde camerasystemen (Foto 1). Het voordeel van deze techniek is dat er geen gebruik gemaakt wordt van schadelijke straling, maar dat door het gebruik van dit specifieke lichtsignaal tot ongeveer 1cm diep in weefsel gedetecteerd kan worden.

### BEELDVORMING VAN TUMOREN

Wanneer deze fluorescente stoffen gekoppeld worden aan een tumor-specifieke stof zoals een antilichaam, kunnen tumorcellen intra-operatief specifiek gedetecteerd worden. Tot op heden zijn er verschillende tumorspecifieke fluorescente “probes” ontwikkeld, welke in diverse preklinische modellen zijn getest. Met verschillende camerasystemen is aangetoond dat deze stoffen specifiek accumuleren in de tumor en het mogelijk maken een duidelijk onderscheid te maken tussen tumor en gezond weefsel. De resultaten van deze studies zijn hoopvol, echter deze tumorspecifieke stoffen zijn nog niet geregistreerd voor klinische toepassing. Op dit moment zijn er voor klinische toepassingen twee nabij-infrarode fluorescente stoffen



Foto 1. A: Het Mini-FLARE camerasysteem dat in het LUMC op de operatiekamer gebruikt wordt. B: Het camerasysteem in actie tijdens een schildwachtklierprocedure bij een patiënt met een mammacarcinoom

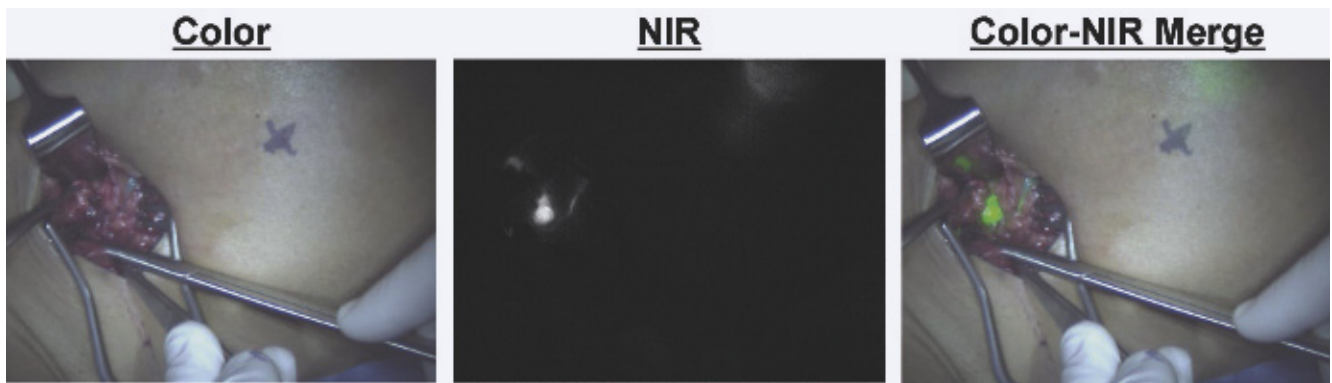


Foto 2. De schildwachtklier wordt middels nabij-infrarood fluorescentie duidelijk tijdens de operatie gevisualiseerd. Dit drieluik omvat links het kleurenbeeld, in het midden het nabij-infrarode beeld en rechts een combinatie van beiden.

geregistreerd, namelijk indocyanine groen en methyleen blauw. Deze twee stoffen worden al decennia gebruikt voor andere toepassingen en worden sinds enkele jaren ook gebruikt binnen de nabij-infrarood fluorescente beeldvorming. Helaas zijn deze stoffen niet tumorspecifiek en hebben ze suboptimale eigenschappen wanneer ze binnen deze techniek gebruikt worden.

### SCHILDWACHTKLIER-PROCEDURE

Een belangrijk onderdeel van de oncologische behandeling is het bepalen van de lymfeklierstatus. Een hiervoor veel gebruikte methode is de schildwachtklierprocedure. Deze procedure heeft een vaste rol in de diagnostiek en behandeling van verschillende vormen van kanker (o.a. mammacarcinoom, melanoom en vulvacarcinoom). De huidige techniek is gebaseerd op het gebruik van een radioactieve tracer en een blauwe kleurstof. Het gebruik van deze stoffen heeft echter een aantal nadelen, zoals de potentieel schadelijke radioactiviteit en blauwe verkleuring van het operatiegebied. Intraoperatieve imaging middels nabij-infrarode fluorescentie heeft deze nadelen niet. Daarbij geeft het de chirurg real-time visuele informatie en kan tot een centimeter door weefsel heen gekeken worden waardoor een verbetering van de schildwachtklierprocedure bewerkstelligd zou kunnen worden.

In verschillende centra in Nederland en de rest van de wereld wordt onderzoek gedaan naar het gebruik

van nabij-infrarood fluorescentie bij de schildwachtklierprocedure. De eerste studies omtrent het gebruik van nabij-infrarode fluorescentie bij de schildwachtklierprocedure zijn veelbelovend. Zowel bij mammacarcinoom, melanoom als vulvacarcinoom patiënten werd deze techniek namelijk succesvol toegepast. In foto 2 is een voorbeeld te zien van een dergelijke schildwachtklierprocedure bij een patiënt met een mammacarcinoom. Bij deze patiënt is de niet tumorspecifieke tracer indocyanine groen gebruikt.

### TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Intraoperatieve imaging middels nabij-infrarode fluorescentie is een potentieel effectieve techniek om de grens tussen normaal weefsel en tumorweefsel tijdens de operatie te kunnen bepalen. Hiermee zou het aantal radicale resecties binnen de oncologische chirurgie verhoogd kunnen worden. Hoewel de preklinische resultaten veelbelovend zijn, is het uitvoeren van grote klinische trials om de meerwaarde van deze techniek voor de patiënt te onderzoeken noodzakelijk. De mogelijkheid deze trials uit te voeren is echter grotendeels afhankelijk van de klinische beschikbaarheid van tumorspecifieke probes en brede beschikbaarheid van betrouwbare camera-systemen. Hiertoe zijn grote investeringen vanuit zowel de farmaceutische industrie als producenten van medische beeldvormende apparatuur essentieel. Verschillende onderzoeksgroepen en bedrijven zijn inmiddels begonnen met de voorbereidingen van klinische trials met

tumorspecifieke fluorescente probes. Ook zijn er in Nederland en andere landen meerdere subsidies toegekend, die als doel hebben deze techniek breed klinisch te testen en valideren. De verwachting is dan ook dat binnen enkele jaren de eerste tumorspecifieke fluorescente probes en eenvoudig toepasbare camera-systemen breed kunnen worden toegepast in klinische trials. Op deze manier kan chirurgie op maat geleverd worden en kan de kwaliteit van de oncologische chirurgie en de kankerzorg in het algemeen op termijn worden verbeterd.

**\* Drs. Joost. R. van der Vorst, dr. Alexander L. Vahrmeijer en prof. dr. Cornelis J.H. van de Velde, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Heelkunde, Leiden.**