

'Hoeveelheid gemiste premaligne afwijkingen drastisch omlaag brengen'

Fluorescerende tracers brengen poliepen in beeld tijdens endoscopie

Endoscopie is een belangrijke techniek voor het ontdekken en voorkomen van coloncarcinoom. Maar die techniek kan beter. Dr. W.B. Nagengast, MDL-arts in opleiding, werkt samen met collega-onderzoekers aan een verbeterde endoscoop die is uitgerust met een zogeheten 'NIR-camera'. Die endoscoop brengt, met behulp van een fluorescerende tracer, poliepen in beeld, met als doel dat artsen minder over het hoofd zien.

Een nieuwe endoscopietechniek is volgens Wouter Nagengast hard nodig. 'Uit de literatuur weten we dat tijdens een endoscopie ongeveer 20 tot 35 procent van de premaligne afwijkingen worden gemist, met name afwijkingen kleiner dan 1 cm.' Kleine poliepen zijn niet altijd premaligne. Maar de enkele poliepen die dat wel zijn, moeten zo vroeg mogelijk worden ontdekt en verwijderd. 'Dit is vooral een probleem bij

patiënten met hereditair coloncarcinoom. Bij hen is de kans veel groter dat een kleine poliep zich maligne ontwikkeld.' Als een arts tijdens een endoscopie poliepen aantreft, verwijdert hij deze meestal direct met behulp van de endoscoop. 'Soms is het echter lastig om te beoordelen of het premaligne weefsel volledig is verwijderd, doordat we tijdens een endoscopie alleen maar naar de anatomie kijken en niet naar de tumorkenmerken.'

Gelabelde antilichamen

Nagengast bedacht samen met zijn collega's een nieuwe techniek om poliepen beter te detecteren. Deze techniek is gebaseerd op de techniek die de onderzoeksgroep van internist-oncoloog prof. dr. E.G.E. de Vries aan het UMC Groningen ontwikkelde. De onderzoekers ontwikkelden tracers die tumorweefsel zichtbaar kunnen maken (zie interview met dr. T.H. Oude Munnink in *Medische Oncologie* nummer 6, december 2011). Daarbij maakten zij gebruik van antilichamen die binden aan tumorspecifieke moleculen, zoals de transcriptiefactoren HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) en VEGF (*vascular*



Afbeelding 1. Witlicht, fluorescentie en overlay-beeld verkregen met intra-operatieve camera van NIR-tracer na intraveneuze toediening in intraperitoneaal gemetastaseerd muismodel. Bij de pincet licht een kleine metastase op (met dank aan R.G. Plo(h)ls).



Afbeelding 2. Witlicht, fluorescentie en overlay-beeld verkregen met intra-operatieve camera van NIR-tracer na excisie van de afwijking.

endothelial growth factor A). Deze antilichamen labelden zij met radioactieve isotopen die met een PET-scan zijn waar te nemen. Op deze manier kunnen ze de aard van verschillende tumoren vaststellen en de effectiviteit van behandelingen monitoren. 'Die PET-techniek heeft het voordeel dat het een beeld oplevert van het hele lichaam', vertelt Nagengast. 'Maar er zijn ook nadelen. De resolutie van de beelden is relatief laag, waardoor het signaal wel zichtbaar is, maar moeilijker te lokaliseren in kleine afwijkingen. Bovendien is het een dure techniek die

'De techniek kan ook zinvol zijn voor het ontwikkelen van nieuwe oncolytics'

maar in enkele ziekenhuizen kan worden ingezet.' Zo ontstond het idee om de antilichamen te labelen met een fluorescerende stof, waarbij de PET-scan niet meer nodig is. Deze gelabelde antilichamen worden in de bloedbaan geïnjecteerd en verspreiden zich door het lichaam, waar ze binden aan specifieke tumorcellen. Die tumorcellen krijgen daardoor een fluorescerende 'vlag'. 'We detecteren die fluorescentie niet met gewoon licht, maar met zogenaamd *near infrared* (NIR) licht dat een specifieke golflengte heeft. Bij dit licht heb je minder last van autofluorescentie van bijvoorbeeld bloed. Bovendien komt het licht met deze golflengte dieper in de weefsels, zodat ook afwijkingen onder het slijmvlies zichtbaar worden.'

De techniek is al bij muizen getest met behulp van een intra-operatieve camera. De chirurg zag nu tijdens de operatie op zijn beeldscherm behalve het gewone beeld van de buik ook het fluorescentiebeeld. Daardoor lichtte de tumor op en kon de chirurg zien of hij al het maligne weefsel had verwijderd. 'Zelfs tumoren kleiner dan 1 mm waren op deze manier zichtbaar.' Oncologisch chirurg dr. G.M. van Dam van het UMC Groningen publiceerde afgelopen najaar in *Nature Medicine* de succesvolle resultaten van onderzoek naar de werkzaamheid van deze fluorescentietechniek bij operatieve interventies bij vrouwen met ovariumcarcinoom.

Fluorescentie en endoscopie

Het zou ideaal zijn als de fluorescentie ook zichtbaar is tijdens endoscopische procedures om zo afwijkingen dieper in weefsels te kunnen beoordelen. Daarom is Nagengast in samenwerking met onderzoekers van de Technische Universiteit München bezig met de ontwikkeling van een endoscoop met NIR-camera. 'Zo kunnen we afwijkingen veel sneller detecteren. Daarnaast kan het mogelijk zijn gedetecteerde tumoren inzicht geven in tumorkenmerken door non-invasief informatie te geven over de expressie van bepaalde receptoren.' Het detecteren van tumoren tijdens een endoscopie biedt verschillende nieuwe mogelijkheden. Nagengast noemt er een paar. 'Allereerst kun je met deze techniek realtime-beelden maken. Bij een PET-scan moet je de beelden altijd achteraf op de computer analyseren. Nu kun je tijdens de procedure al controleren of je al het maligne weefsel hebt verwijderd. Dan is de kans dat een behandeling moet worden herhaald een stuk kleiner. Bovendien kun je het weefsel dat je verwijdert direct met DNA-technieken onderzoeken

om na te gaan hoe een tumor reageert op een behandeling. Zo komen endoscopie, moleculaire beeldvorming en DNA-technieken bij elkaar en kun je zowel de anatomie als het gedrag van de tumor onderzoeken.'

De techniek biedt bovendien nieuwe mogelijkheden voor onderzoek. 'Normaal gesproken nemen we een stukje van een tumor weg om dat te onderzoeken. Maar tumoren zijn heterogeen. Het is goed mogelijk dat het stukje weefsel dat je onderzoekt toevallig negatief is voor een bepaalde receptor, terwijl een ander gedeelte wel positief is. Met de fluorescentietechniek worden de verschillen binnen een tumor mogelijk duidelijker zichtbaar.'

'Om deze reden kan de techniek ook zinvol zijn voor het ontwikkelen van nieuwe oncolytics. Stel dat middel A werkt tegen een tumorkenmerk B, dan kunnen fluorescentielabelde antilichamen die binden aan tumorkenmerk B tumoren met die eigenschap zichtbaar maken. Zo kunnen proefpersonen bij klinische trials mogelijk beter worden geselecteerd.'

In de praktijk

De tracers zijn inmiddels ontwikkeld en getest op eventuele toxiciteit. Zodra de NIR-endoscoop klaar is, zal de nieuwe techniek in gebruik worden genomen. 'We gaan dan twee onderzoeken starten. Allereerst gaan we onderzoeken of we bij hoogrisicopatiënten inderdaad meer premaligne afwijkingen kunnen detecteren. Want dat is uiteindelijk het belangrijkste doel: de hoeveelheid gemiste premaligne afwijkingen drastisch omlaag brengen. Daarnaast gaan we in het kader van een studie naar een nieuwe vorm van radiochemotherapie bij rectumcarcinomen kijken of we de eigenschappen van de tumor middels NIR-endoscopie in kaart kunnen brengen.' Daarbij wordt de fluorescentie-endoscopie gebruikt om te voorspellen wie wel of niet op de behandeling gaat reageren. In studieverband worden ook biopten genomen om te zien welke tumor wel of niet reageert en waarom.

Succesvolle samenwerking

De ontwikkeling van deze nieuwe techniek is dus ontstaan uit een simpele gedachte: de PET-techniek vertalen naar een fluorescentietechniek die in de klinische praktijk kan worden gebruikt. 'We krijgen veel vragen hoe het komt dat we dit voor elkaar krijgen, terwijl veel anderen al jaren hieraan werken. Het antwoord lijkt simpel: we doen het samen. Internist-oncologen, oncologisch chirurgen, pathologen, technici, farmacologen, nucleair geneeskundigen en MDL-artsen afkomstig uit Groningen, Utrecht, Twente en München leveren allemaal hun bijdrage. Het is een echte teamprestatie.'

PET en fluorescentie

Is met deze techniek de PET-techniek van farmacoloog Thijs Oude Munnink alweer achterhaald? 'Nee, integendeel. Beide technieken hebben hun eigen voordelen. Met een PET-scan kun je het hele lichaam onderzoeken. Het geeft direct een overzichtsbild. Endoscopie kan alleen worden toegepast in het maag-darmkanaal of bij bijvoorbeeld long- of blaascarcinoom. Het hangt van de vraagstelling af welke techniek moet worden ingezet.'

Christine Dirke, wetenschapsjournalist