

# Radioguided interventions and surgery

## Interventional nuclear medicine



**D.D.D. Rietbergen, MD, PhD**  
November 21, 2024  
Universiteit Leiden

*Promotor:*  
Prof. F.W.B. van Leeuwen, PhD

*Co-promotores:*  
T. Buckle, PhD  
R.A. Valdés Olmos, MD, PhD

Preoperatieve beeldvorming van solide tumoren is de hoeksteen van adequate stadiëring bij de diagnose van kanker. Patiënten met cN0 of preoperatieve stadiëring-beeldvorming zonder betrokkenheid van de lymfeklieren (iN0M0) ondergaan curatieve chirurgie. Bij solide tumoren helpt de schildwachtklierprocedure (SN) om te bepalen of er micrometastatische lymfeklieren bij betrokken zijn, wat leidt tot adequate stadiëring en geschikte behandelingskeuzes. Tijdens chirurgische ingrepen verkent de chirurg het operatieveld op targetlaesies die van belang zijn; zowel de primaire tumor als de SN. In het bebloede operatieveld

zijn kleine targets, zoals de SN, niet altijd gemakkelijk te vinden. Vooral niet in gebieden met een moeilijke anatomie, hetzij veel gevasculariseerd of zenuwrijk. Het zoeken naar SNs in deze complexe gebieden kan leiden tot onnodige verwijdering van gezond weefsel met bijbehorende morbiditeit, onvolledige resecties (R1-resecties) of een langere duur van de operatie. Nauwkeurige preoperatieve beeldvorming, chirurgische planning en intra-operatieve hulpmiddelen om de chirurg naar de gewenste laesie te leiden, kunnen deze problemen overkomen. Hybride SN-tracers hebben aangetoond dat ze het beste bieden bij zowel pre- als intra-operatieve laesiedetectie.

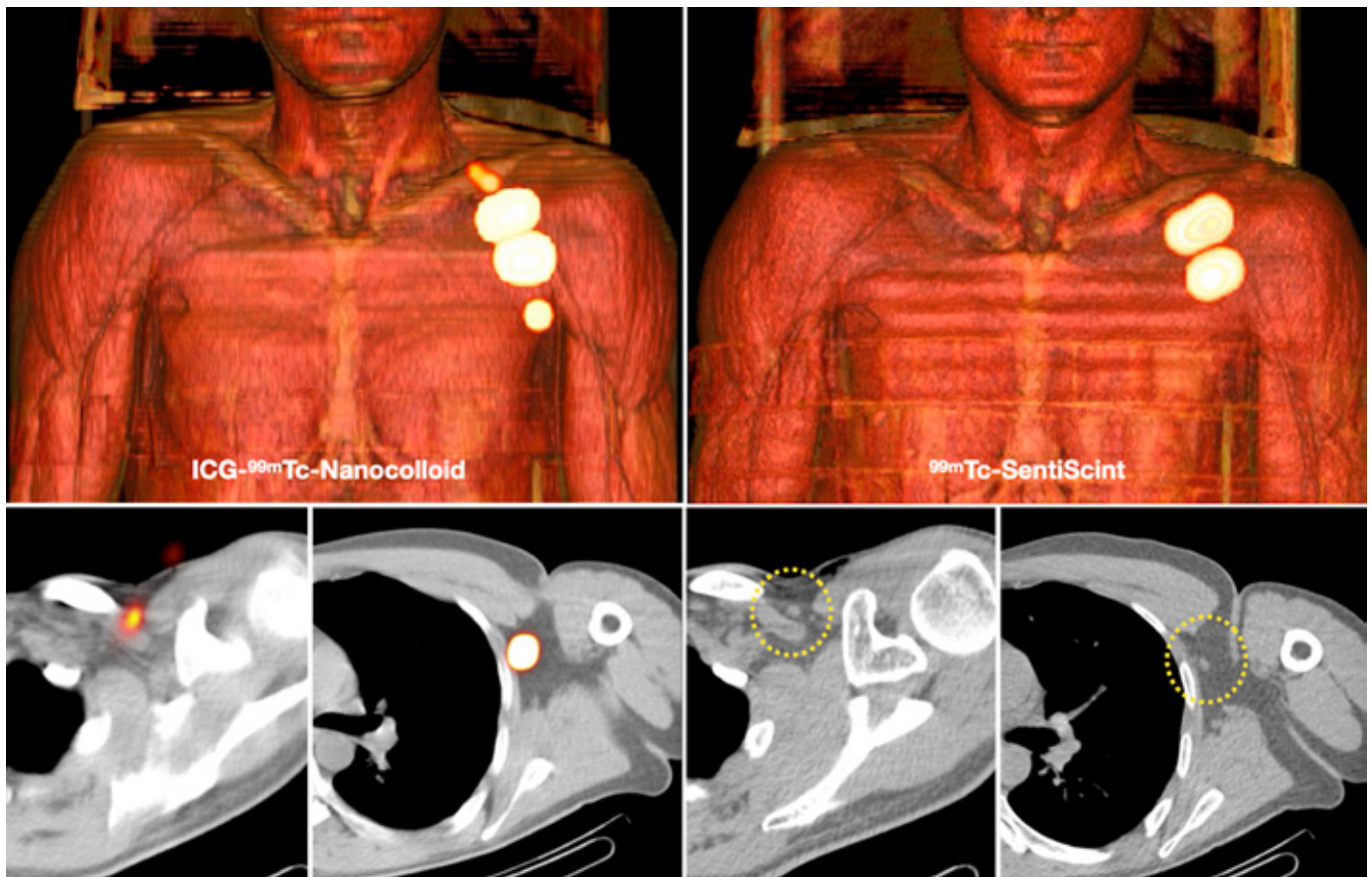
Het eerste deel van dit proefschrift is gericht op klinische toepassing met gecombineerde pre- en intraoperatieve beeldvorming, waarbij gebruik wordt gemaakt van de hybride SN-tracer ICG- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-nanocolloïde, op zich of in vergelijking met andere radioactieve tracers, voor nieuwe potentiële klinische indicaties. In dit deel wordt ook aandacht besteed aan  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Tilmanocept, een SN-tracer van de nieuwe generatie.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van interventionele nucleaire geneeskunde met behulp van bestaande en nieuwe tracers en verschillende detectiemodaliteiten waarin de behoeften aan en de belangrijkste indicaties van radiogeleide chirurgie (bijvoorbeeld lymfatische mapping en gerichte tracerontwikkeling) met betrekking tot chemische en technische initiatieven worden besproken.

In hoofdstuk 3 en 4 worden andere radiocolloïden van verschillende deeltjesgrootte vergeleken met de hybride tracer ICG- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-nanocolloïde, die is gebaseerd op de meest gebruikte colloïddeeltjesgrootte in Europa. In de klinische studie, beschreven in hoofdstuk 3, worden lymfoscintigrafische drainagepatronen, waaronder SN en niet-SN van  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Senti-Scint en de standaard gebruikte tracer ICG- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-nanocolloïde, vergeleken bij patiënten met melanoom van het hoofd-hals gebied en de romp (figuur 1). In hoofdstuk 4 worden drainagepatronen, SN-visualisatie en niet-SN-visualisatie van de nieuwere  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Tilmanocept, een manose receptor bindende radiocolloïd, gepresenteerd en besproken voor SN-procedures bij patiënten met borstkanker en melanoom.

In het tweede deel van het proefschrift worden innovaties op het gebied van radiogeleide chirurgie beschreven.

Op basis van een prospectieve pilotstudie bij patiënten met spierinvasieve blaaskanker, beschrijft hoofdstuk 5 de haalbaarheid van SN-targeting met behulp van de hybride tracer indocyanine groen ICG- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-nanocolloïde voor preoperatieve beeldvorming en gelijktijdige intraoperatieve radiogeleiding en fluorescentiegeleiding. In een preklinische setting (figuur 2) beschrijft hoofdstuk 6 de gevoeligheid van het gebruik van een mobiele (*freehand*) SPECT-gammacamera met 3D-navigatie om  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HDP-positieve laesies bij botsintigrafie te identificeren. Verder wordt het mogelijke gebruik van dit toestel voor toekomstige



*Figuur 1.* Volume rendering (boven) en transaxiale (onder) SPECT/CT beelden van een patiënt met een melanoom links infraclaviculair. In de studie uitgevoerd met ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloïde (links) wordt drainage zowel periclaviculair als axillair links waargenomen. Daarentegen is op de studie met [<sup>99m</sup>Tc]Tc-Senti-Scint (rechts boven) geen migratie te zien.

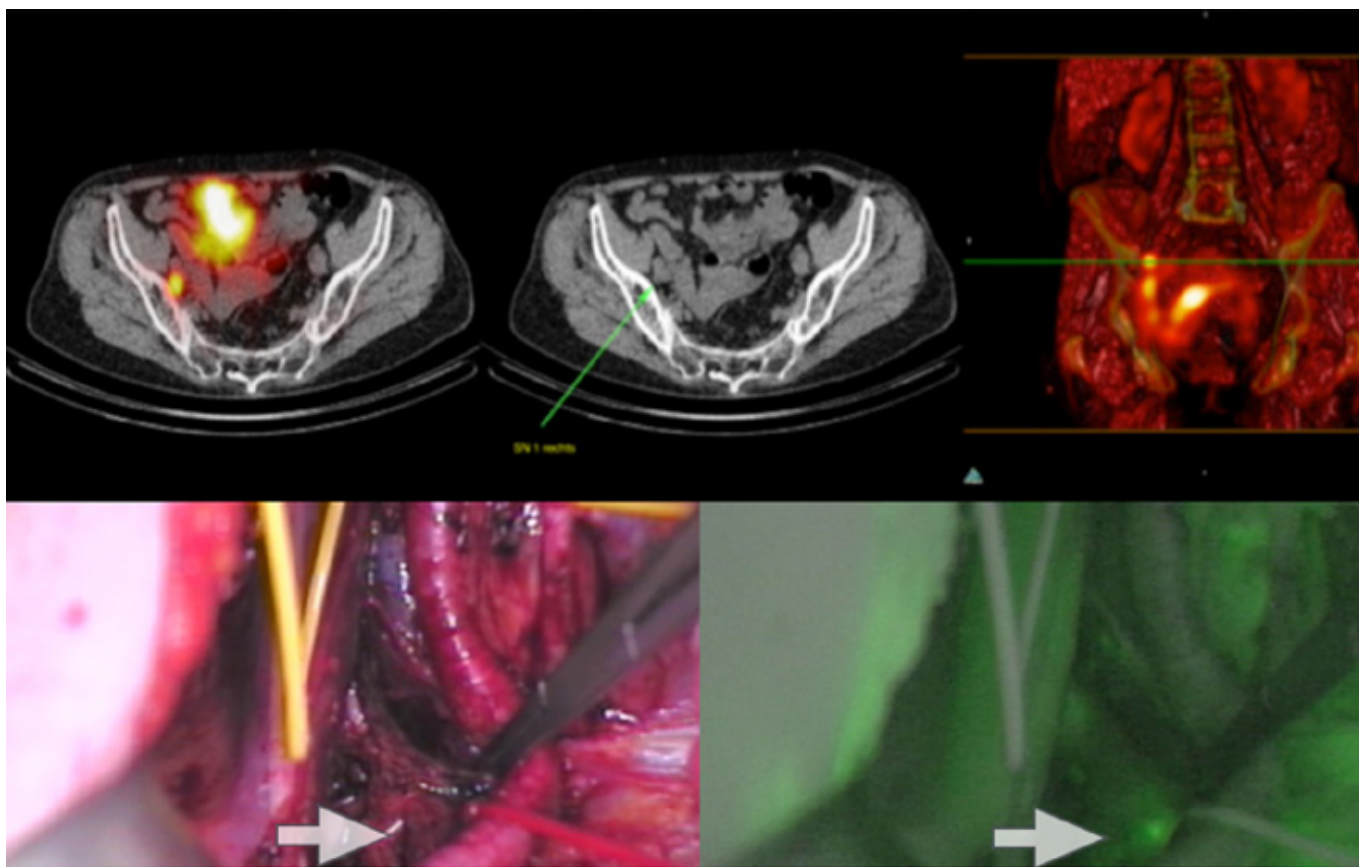
radiogeleide biopsie in ossale en niet-ossale toepassingen besproken.

In hoofdstuk 7 wordt de tracerontwikkeling en preklinische evaluatie van een hybride tracer voor leverchirurgie beschreven. Deze aanpak is gebaseerd op fluorescentiegeleide minimaal invasieve hepatobiliaire chirurgie voor leverkanker, inclusief het gebruik van preoperatieve beeldvorming om de laesies ruim van tevoren te visualiseren.

Toekomstperspectieven in radiogeleide robotchirurgie worden besproken in hoofdstuk 8, dat ook aanvullende suggesties bevat voor uitbreiding van het hybride concept voor beeldgeleide chirurgie. Concluderend, radiogeleide chirurgie

(RGS) heeft geleid tot een betere preoperatieve chirurgische planning en een meer gepersonaliseerde chirurgische aanpak voor de patiënt. De ontwikkelingen op het gebied van zowel tracers als chirurgische instrumenten, voor zowel pre- als intra-operatieve procedures, hebben bijgedragen aan een standaardisering van de SN procedure, ter vervanging van uitgebreide klierdissecties bij talrijke solide tumoren. Dit heeft geleid tot aanzienlijke vermindering van complicaties zoals zenuwbeschadiging, bloedingen, lymfoedeem en lymflekage. RGS staat en valt bij het juiste gebruik van de tracer, zowel voor pre- als intra-operatieve doeleinden. De hybride versie van de radiotracers tonen toegevoegde waarde van

visuele input tijdens operatie naast de preoperatieve beeldvorming en intra-operatieve radiogeleiding. Tegenwoordig geven sommige chirurgen de voorkeur aan fluorescente SN procedure als enkele modaliteit in plaats van de hybride versie. Het gebruik van alleen fluorescentie laat echter een trend zien waarbij, naast de SN, een groter aantal lymfeklieren wordt verwijderd dan nodig is. Het gebruik van de hybride benadering met bimodale detectietechnologie zal de beperking van het gebruik van de fluorescentie oplossen. Desalniettemin zijn technologische ontwikkelingen (op het gebied van apparatuur en tracers) en daaropvolgende klinische validatie noodzakelijk voor het voortdurend verbeteren van radiogeleide precisie



*Figuur 2.* SPECT/CT, CT en volume rendering SPECT (boven) laten een schildwachtklier t.h.v. de rechter obturatorforamen zien (dunne pijlen) in een patiënt met blaaskanker. De intraoperatieve beelden (onder) tonen ook de fluorescerende signalen (rechts) van deze radioactieve lymfeklier (dikke pijlen).

chirurgie in de toekomst.

De in dit proefschrift beschreven resultaten demonstreren de toegevoegde waarde van hybride beeldvorming bij verschillende indicaties en het potentieel van nieuwe hybride tracers en medische apparatuur in de operatiekamer. De huidige uitbreiding van het gebruik bij andere indicaties, de ontwikkeling van (targeted) hybride tracers en intra-operatieve apparatuur zal het terrein van RGS en interventionele nucleaire geneeskunde verder vergroten. De opkomst van image guided robotics biedt het gebied

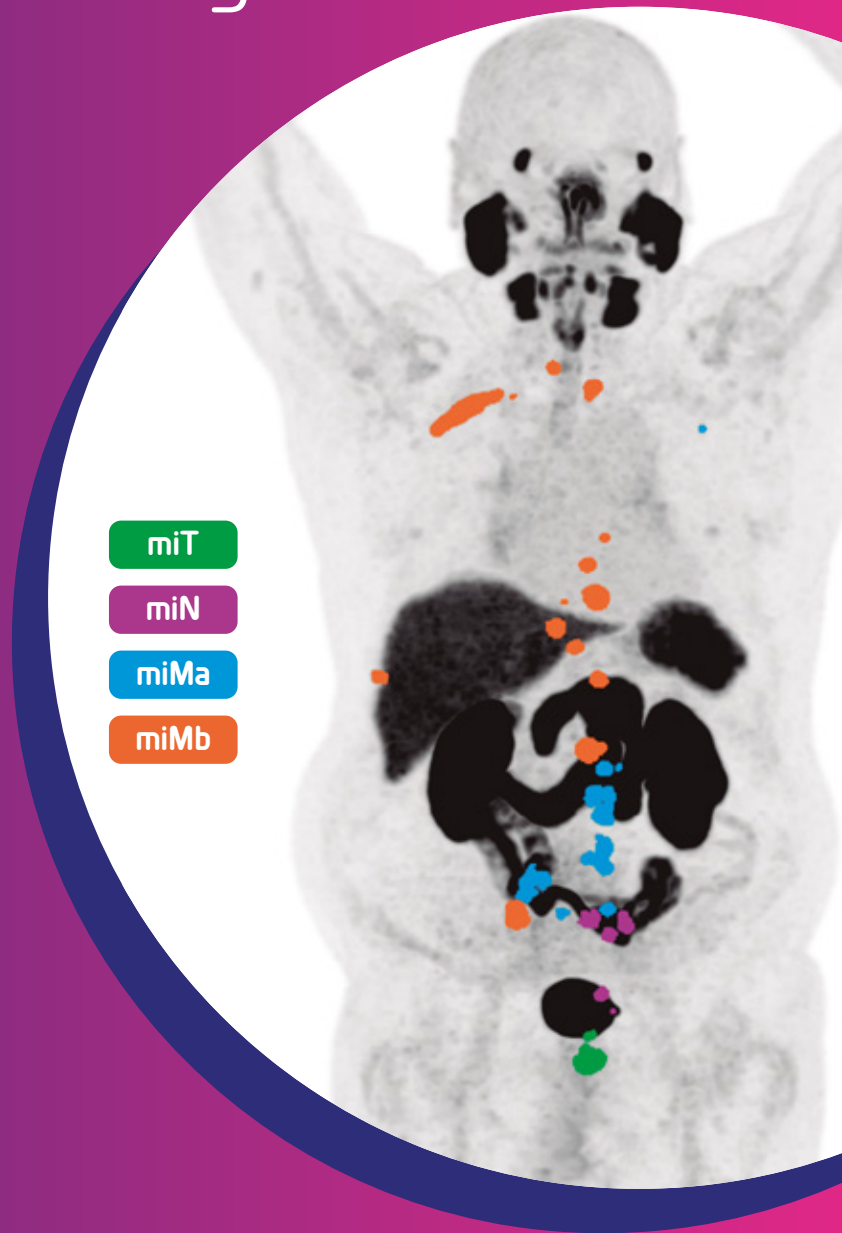
van interventional moleculaire imaging unieke groeimogelijkheden; niet alleen in de traditionele termen van (radio)farmacie, engineering, fysica en groeiende klinische indicaties, maar ook in termen van het omarmen van de opkomende digitale, prestatiegeleide en autonome chirurgische paradigma's. Het verkennen van deze mogelijkheden zal de impact die nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming hebben op de toekomst van de patiëntenzorg vergroten. ♦

# PYLCLARI AI®

CURIUM™  
LIFE FORWARD

## The AI-Powered Assistant for Whole Body Automated PSMA Quantification and Standardised Reporting<sup>1</sup>

- **Quantitative**  
Assess all your patients' whole body PSMA PET/CT scans<sup>1</sup>
- **Reproducible**  
Create robust reports of patients' initial and follow-up scans<sup>1</sup>
- **Standardised**  
A single, comprehensive and standardised report<sup>1</sup>



PYLCLARI AI® is a web application that performs automatic segmentation and quantification of PSMA PET/CT images.<sup>1</sup>

1. EXINI Diagnostics AB. PYLCLARI AI Instructions for Use v2.3. 2023.

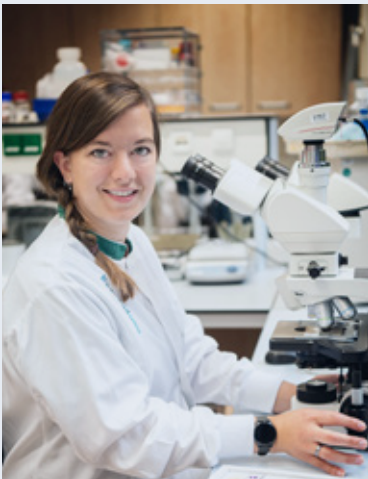
CE  
0123

Source of image: Patient data from the PYTHON study.



Want to try PYLCLARI AI® today?  
Contact us for more information:  
[info@pylclari-ai.com](mailto:info@pylclari-ai.com)

# Build Bridges to Break Barriers Using quantitative imaging to understand pancreas tumor biology



## E. Markus-Smeets, PhD

Januari 31, 2025  
Radboud Universiteit Nijmegen

### Promotores:

Prof. M. Gotthardt, MD, PhD  
F. Ciompi, PhD

### Co-promotores:

E.H.J.G. Aarntzen, MD, PhD  
S.A.M. van Lith, PhD

In dit proefschrift staat pancreas ductaal adenocarcinoom (PDAC) centraal. Patiënten met PDAC hebben een slechte prognose. Dit wordt veroorzaakt door: late diagnose, de chirurgisch ingewikkelde locatie van de alvleesklier en de vele verschillende stofwisselingsstypes die bestaan en geassocieerd zijn met therapie resistentie. Daarnaast heeft PDAC een uitgebreid tumorstroma, dat de toegankelijkheid door therapieën zoals chemotherapie belemmert. In PDAC zijn er twee subtypes geïdentificeerd, namelijk 'klassiek' en 'quasi-mesenchymaal',

waarvan de laatste een slechtere prognose heeft. Deze twee subtypes worden gekenmerkt door een verschillende stofwisseling. Voor PDAC is de kennis over deze tumortypes en de meest efficiënte behandeling beperkt. Daarom is het noodzakelijk dat er nieuwe diagnostische en therapeutische strategieën worden ontwikkeld.

Dit proefschrift heeft twee belangrijke doelstellingen. Ten eerste is het doel om barrières te doorbreken door biologie, kwantitatieve beeldanalyse en AI te combineren, waardoor we meer kennis verkrijgen van PDAC en waardoor we het verschil in biologie kunnen voorspellen. Dit doen we door de ontwikkeling van een nieuwe methodologie voor het bestuderen van PDAC met behulp van PET scans. Het tweede doel is het ontwikkelen van innovatieve behandelingen gericht op het verstoren van de stromale barrière en het toegankelijker maken van tumoren voor de standaardtherapieën.

## Deel 1: Identificatie van metabole subtype bij PDAC

Het identificeren van verschillende subtypes van PDAC kan de behandelingsopties verbeteren. Vanwege de moeilijke anatomische locatie zou een niet-invasieve methode, zoals een PET scan, voordelig zijn voor subtype-identificatie. Om de suikerstofwisseling te visualiseren maken we gebruik van de [<sup>18</sup>F]FDG-PET scan. In de afgelopen tijd is er een groeiend scala aan beeldanalysesoftware beschikbaar gekomen waarmee we informatie halen uit PET scans. Een van de vaak gebruikte technieken zijn

texture features voor het beschrijven van het PET signaal. Het is echter bekend dat deze texture features kunnen worden beïnvloed door de ademhalingsbewegingen. We hebben het effect ademhaling op de texture features gemeten. We vergeleken de texture features uit de standaard scans met scans die gecorrigeerd waren voor de ademhaling. Onze resultaten tonen aan dat het corrigeren voor ademhalingsbewegingen een significante invloed heeft op de kwantificering van metabole texture features. Bij de interpretatie van texture features moet hier rekening mee worden gehouden.

## Identificatie van PDAC subtypen met behulp van [<sup>18</sup>F]FDG-PET en immunohistochemie

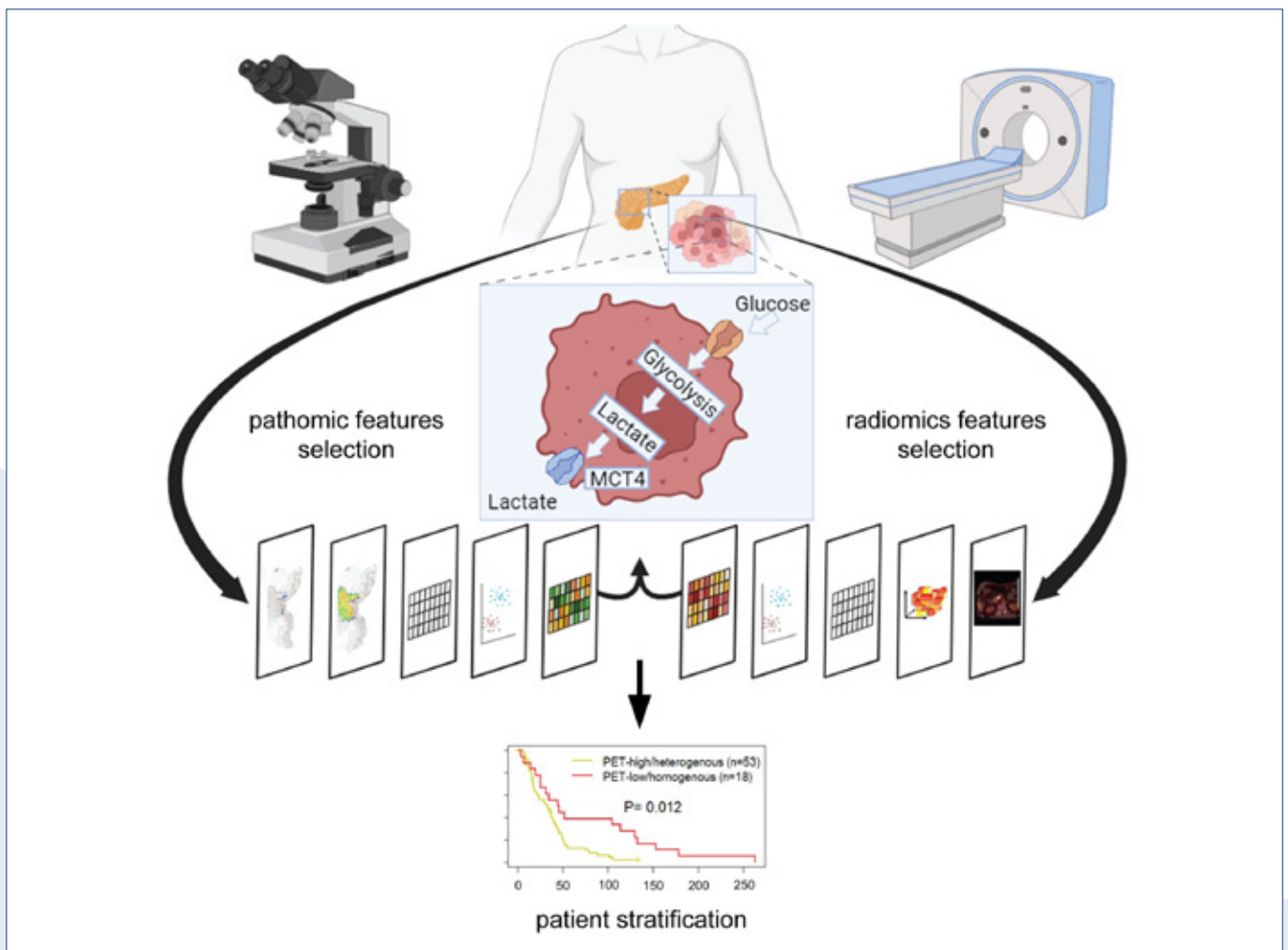
Er is veel onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van texture features. Echter, het ontbreken van een duidelijke biologische basis van deze texture features wordt beschouwd als een obstakel voor verdere klinische implementatie. Om dit probleem aan te pakken hebben we een beeldanalysemethode ontwikkeld die [<sup>18</sup>F]FDG-PET koppelt aan een biologische rationale op basis van immunohistochemie (figuur 1). Bij immunohistochemie kleuren we de MCT4, een lactaat transporter in het weefsel aan. Lactaat kan een eindproduct zijn in de suikerstofwisseling en wordt vaak gebruikt als bepalende factor voor de snelheid van tumor suikerstofwisseling. Daarna visualiseerden we de verdeling van MCT4 met behulp van gedigitaliseerde microscopische beelden. Ook uit deze beelden

konden we pathologische texture features halen. Op basis van deze texture features definieerden we twee verschillende patronen van MCT4-expressie met behulp van kunstmatige intelligentie. Ten tweede, uit de PET scans van dezelfde patiënten, haalden we de PET-texture features. Deze kenmerken maakten het mogelijk subgroepen van alveesklierkankerpatiënten met hoge en heterogene lactaat transporter te identificeren. Daarna hebben we in een onafhankelijk cohort deze specifieke

PET-texture features onderzocht. We hebben deze patiënten op basis van de specifieke PET-texture features in twee groepen verdeeld, waarbij we een groep patiënten hebben geïdentificeerd met een slechtere prognose.

Alveesklierkanker wordt gekenmerkt door een uitgebreid stroma, wat een aanzienlijke invloed heeft op de tumor stofwisseling door belemmering van toevoer van voedingsstoffen. Geactiveerde kanker-geassocieerde

(CAFs) spelen een cruciale rol bij het produceren van het stroma door collageenvezels te vormen. De hoeveelheid collageen is niet gecorreleerd aan de hoeveelheid CAFs. Andere onderzoekers hebben dit onderzocht en hebben de geactiveerde stroma-index (ASI) ontwikkeld om de aanwezigheid van CAFs te meten ten opzichte van de hoeveelheid collageen. Dit hebben ze gedaan met behulp van immunohistochemie. CAFs en ook het stroma hebben invloed



**Figuur 1. Schematische weergave van de beeldanalyse methode, waarbij  $^{18}\text{F}$ FDG-PET wordt gekoppeld aan een biologische rationale op basis van immunohistochemie.** Op basis van de verdeling van lactaattransporters worden pathologische texture features geëxtraheerd. Met behulp van kunstmatige intelligentie worden twee subtypen geïdentificeerd. Parallel hieraan worden  $^{18}\text{F}$ FDG-PET scans van dezelfde patiënten geanalyseerd om radiomische texture features te extraheren. Vervolgens worden deze features geselecteerd om de subgroepen, zoals bepaald via immunohistochemie, te kunnen voorspellen.