



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Advancing surgical guidance: from (hybrid) molecule to man and beyond

Berg, N.S. van den

Citation

Berg, N. S. van den. (2016, November 10). *Advancing surgical guidance: from (hybrid) molecule to man and beyond*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44147>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44147>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44147> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Berg, Nynke van den

Title: Advancing surgical guidance : from (hybrid) molecule to man and beyond

Issue Date: 2016-11-10



SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft hoe de identificatie van laesies tijdens een operatie verbeterd kan worden door de introductie van (hybride) speurstoffen en geoptimaliseerde (hybride) beeldvormingsmodaliteiten die deze speurstoffen kunnen detecteren. In **deel één** van dit proefschrift maakt de lezer kennis met het concept van fluorescentie-geleide chirurgie en de evolutie die daarin plaatsgevonden heeft. Tevens wordt de hybride benadering voor beeldgeleide chirurgie gepresenteerd. **Deel twee** beschrijft de klinische evaluatie van de hybride benadering gebruikmakend van de speurstof indocyanine groen (ICG)-technetium-99m (^{99m}Tc)-nanocolloid. In **deel drie** wordt de ontwikkeling en optimalisatie van verschillende (hybride) beeldvormingsmodaliteiten besproken teneinde de hybride benadering verder te vervolmaken.

DEEL ÉÉN

Hoofdstuk 2 introduceert het concept van fluorescentie-geleide chirurgie aan de hand van de verschillende klinisch gebruikte fluorescente speurstoffen en detectiesystemen binnen het terrein van de urologie. Waar zowel visuele als nabij-infrarode fluorescente speurstoffen gebruikt worden voor onder andere de diagnose van kanker (protoporfyrine IX voorlopers 5-ALA of HAL), (lymfe-)angiografie (fluoresceïne of ICG), visualisatie van de urineleiders (fluoresceïne) of de schildwachtklierbeeldvorming (ICG- ^{99m}Tc -nanocolloid), zijn de meeste commercieel beschikbare fluorescentie camera's alleen geschikt voor de detectie van de nabij-infrarode fluorescente speurstof ICG.

In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de klinisch beschikbare speurstoffen voor de schildwachtklierprocedure, een routine procedure voor stadiëring van patiënten met een vroeg stadium kanker. Radioactieve speurstoffen (bijvoorbeeld ^{99m}Tc -nanocolloid) zijn van grote waarde bij deze procedure omdat ze, na injectie rondom de tumor, de mogelijkheid bieden om op een niet-invasieve manier de schildwachtklieren op te laten lichten. Tijdens de operatie kunnen deze schildwachtklieren dan door middel van radiogeleiding geïdentificeerd worden. Om de schildwachtklieren zichtbaar te maken tijdens de operatie wordt vaak ook nog een blauwe kleurstof of een fluorescente speurstof rondom de tumor toegediend. Met de introductie van hybride speurstoffen, bijvoorbeeld ICG- ^{99m}Tc -nanocolloid, kan integratie van de pre- en intraoperatieve benadering bereikt worden waarbij de preoperatief verkregen informatie direct naar de operatiekamer vertaald kan worden. De hybride benadering voor de schildwachtklierprocedure wordt in dit hoofdstuk geïntroduceerd en vergeleken met de conventionele radiogeleide en blauwe kleurstof-gebaseerde benadering.

DEEL TWEE

Deel twee richt zich op de evaluatie van ICG- ^{99m}Tc -nanocolloid voor de schildwachtklierprocedure bij patiënten met verschillende soorten vroeg stadium kanker teneinde de klinische waarde te bepalen. Hoofdstuk 4 beschrijft de evaluatie van de hybride speurstof in 14 patiënten die de schildwachtklierprocedure ondergingen vanwege

mondholte kanker. De fluorescente handtekening was met name van belang voor de identificatie van schildwachtklieren die zich naast de injectieplaats bevonden. In [hoofdstuk 5](#) wordt de hybride speurstof geëvalueerd in 65 patiënten met penis kanker (119 liezen). Visuele identificatie van de schildwachtklier met behulp van fluorescentie beeldvorming was aantoonbaar beter ten opzichte van de blauwe kleurstof-gebaseerde methode: 96,8% vs. 55,7% ($p < 0,001$). In sommige patiënten werd met fluorescentie beeldvorming de schildwachtklier al door de intacte huid heen waargenomen terwijl dit met de blauwe kleurstof niet mogelijk was. Ex vivo evaluatie van tumor-positieve schildwachtklieren leerde ons ook dat de hybride speurstof zich met name in het gezonde lymfeklierweefsel bevond.

Het belang van de hybride benadering voor de schildwachtklierprocedure in patiënten met een melanoom wordt geëvalueerd in [hoofdstuk 6](#). In 104 patiënten met een hoofd-hals melanoom, een melanoom op de romp of op een arm of been werd lymfatische drainage gezien naar schildwachtklieren in, onder andere, de hals, oksel en lies. Waar tijdens de operatie 93,8% van de schildwachtklieren opgespoord kon worden via radiogeleiding, kon door middel van fluorescentie beeldvorming 96,7% van de schildwachtklieren zichtbaar gemaakt worden. In vergelijking, met blauwe kleurstof werd slechts 61,7% van de schildwachtklieren gevisualiseerd. Fluorescentie beeldvorming was met name van waarde wanneer de blauwe kleurstof niet gebruikt werd, wanneer de schildwachtklieren geen blauwe kleurstof hadden opgenomen (22 patiënten), of wanneer de schildwachtklier niet gedetecteerd kon worden via radiogeleiding (5 patiënten).

Deel twee concludeert dat, in vergelijking met de conventionele radio- en blauwe kleurstof-geleide schildwachtklierprocedure er een duidelijk belang is voor het gebruik van de hybride speurstof voor deze procedure. De waarde van de hybride speurstof werd het grootste gevonden voor de identificatie van schildwachtklieren die zich vlakbij de injectieplek bevonden en op plaatsen met een lastige anatomie, bijvoorbeeld in het parotis gebied.

DEEL DRIE

Om de hybride speurstof in de klinische routine opgenomen te krijgen is verbetering van de huidige beeldvormingsmodaliteiten gewenst. **Deel drie** van dit proefschrift richt zich op het verbeteren van de huidige klinisch beschikbare fluorescentie beeldvormingsmodaliteiten en tevens op de introductie van een nieuwe hybride beeldvormingsmodaliteit. [Hoofdstuk 7](#) beschrijft een prototype draagbare fluorescentie camera voor open chirurgie welke werkt onder normale licht omstandigheden. Deze camera werd vergeleken met zijn voorganger in zeven patiënten die een schildwachtklierprocedure ondergingen gebruikmakend van de hybride speurstof. De prototype camera visualiseerde meer schildwachtklieren en lymfebanen tijdens de operatie, respectievelijk 100% en 7,4% vs. 81,4% en 0%. Ook werden de schildwachtklieren vaker door de intacte huid heen gezien (40,7% vs. 22,2%). In 20 additioneel geïnccludeerde patiënten werd het belang van deze technische verbeteringen verder versterkt. In sommige patiënten was real-time

fluorescentie-geleide schildwachtlier-identificatie en -excisie mogelijk waar de techniek eerder vooral werd gebruikt ter bevestiging van de lokalisatie van de schildwachtlier(en) (deel twee).

Hoofdstuk 8 beschrijft de optimalisatie van laparoscopische fluorescentiebeeldvorming in patiënten met prostaatkanker welke een robot-geassisteerde laparoscopische schildwachtlierprocedure ondergingen (40 patiënten). Optimalisatie van de samenstelling van de hybride speurstof leidde tot een verbetering in schildwachtlieridentificatie van 63,7% naar 85,2%. Dit verbeterde verder naar 93,5% na de introductie van een verbeterde laparoscopische fluorescentiecamera. Vergelijkbaar aan het uiteengezette in hoofdstuk 7, hebben deze verbeteringen er ook toe geleid dat real-time fluorescentiegeleide schildwachtlier-identificatie en -excisie mogelijk werd. Door deze fluorescentiecamera geschikt te maken voor de detectie van meerdere fluorescente signalen, werd intraoperatieve multispectrale fluorescentie beeldvorming mogelijk (beschreven in hoofdstuk 9). In een haalbaarheidsstudie in tien patiënten werd deze multispectrale fluorescentiebeeldvormingsbenadering geëvalueerd gebruikmakend van de lymfe-angiografische kleurstof fluoresceïne (visuele fluorescentie) en de hybride, nabij-infrarode, schildwachtlier speurstof ICG-^{99m}Tc-nanocolloid. Waar de eerste de naar de schildwachtlieren lopende lymfebanen deed oplichten, konden met de hybride tracer ICG-^{99m}Tc-nanocolloid de schildwachtlieren gevisualiseerd worden.

Alternatief aan de optimalisatie van fluorescentie beeldvormingsmodaliteiten, hebben we ook gekeken naar optimalisatie van gamma imaging modaliteiten. Hoofdstuk 10 beschrijft de introductie van een navigatie systeem voor intraoperatieve geleiding. Gebruikmakend van deze navigatie technologie hebben we in vijf patiënten aangetoond dat preoperatieve beeldvorming direct beschikbaar gemaakt kon worden voor de chirurg in de operatiekamer. Een afwijking van $8,5 \pm 2,1$ en $8,0 \pm 5,4$ mm in het coronale en saggitale/axiale vlak werd gevonden wanneer de conventionele gamma probe in augmented- en virtual-reality in 3D preoperatieve SPECT/CT beeldvorming genavigeerd werd in naar de schildwachtlier(en).

In hoofdstuk 11 wordt een hybride modaliteit beschreven die zowel radioactiviteit als fluorescentie kan detecteren. Na een ex vivo haalbaarheidsstudie waarin 150 schildwachtlierweefsels werden geëvalueerd werd een klinische pilot studie uitgevoerd in 9 patiënten die een schildwachtlierprocedure ondergingen gebruikmakend van de hybride speurstof. Tijdens de operatie werden 20 schildwachtlieren met de opto-nuclear probe gemeten waarbij in alle gevallen zowel het radioactieve, als het fluorescentie signaal in de klier gemeten kon worden. Fluorescentie geleiding was hierbij mogelijk onder normale licht omstandigheden.

Concluderend, chirurgische procedures kunnen mogelijk verbeterd worden door optimalisatie van de bestaande beeldvormingsmodaliteiten en/of de introductie van nieuwe hybride modaliteiten zoals beschreven in **deel drie**. Dit kan mogelijk leiden tot opname van deze technieken in de klinische routine. Echter, de hierboven beschreven

studies betreffen allemaal haalbaarheidsstudies waarvan de resultaten eerst nog verder gevalideerd moeten worden in grotere, bij voorkeur multicenter, studies.

PERSPECTIEF

In het **perspectief**, hoofdstuk 12, van dit proefschrift, beschrijven we hoe wij in de nabije toekomst de hybride benadering voor de schildwachtklierprocedure bij prostaatkanker voor ons zien. Ondanks het feit dat dit hoofdstuk zich richt op de schildwachtklierprocedure voor prostaatkanker kan deze benadering ook eenvoudig vertaald worden naar andere maligniteiten en anatomische structuren, bijvoorbeeld zenuwen. We laten zien dat, door gebruik te maken van navigatietechnieken, in combinatie met de hybride benadering, directe vertaling van preoperatieve beeldvormingsinformatie in de operatiekamer mogelijk wordt. De introductie van radio- en fluorescentie detectietechnieken kan hierbij gebruikt worden om schildwachtklier identificatie verder te verbeteren. Hierbij geldt, dat als we voorbij proof-of-principle studies komen, geïntegreerd gebruik van de hierboven beschreven beeldvormingstechnieken (**deel drie**) in combinatie met hybride speurstoffen (**deel één en twee**) mogelijk kan leiden tot (nieuwe) verbeterde chirurgische behandelingen.

