



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



RESUMEN

El trabajo descrito en esta tesis muestra cómo la identificación intraoperatoria de lesiones puede ser mejorada a través de la introducción de trazadores (híbridos) y de técnicas (híbridas) optimizadas de imagen capaces de detectarlos. En la **primera parte** de esta tesis, se introduce al lector en el concepto de la cirugía guiada por la fluorescencia y la evolución de la misma para efectuarla. Al mismo tiempo, se presenta el enfoque híbrido de la cirugía guiada por la imagen. En la **segunda parte** de esta tesis se describe la evaluación clínica del trazador híbrido verde de indocianina (ICG)-tecnecio-99m (^{99m}Tc)-nanocoloide. En la **tercera parte** de esta tesis se describe el desarrollo y la evaluación de diferentes tipos de modalidades de formación de imágenes híbridas para perfeccionar la cirugía radioguiada.

PRIMERA PARTE

En el capítulo 2, el concepto de guía por imágenes de fluorescencia se introduce mediante la descripción de los diferentes trazadores de fluorescencia y las modalidades de detección utilizadas en el campo de la urología. Aunque tanto los trazadores de fluorescencia visible como los de infrarrojo cercano se utilizan comúnmente para el diagnóstico de cáncer (por ejemplo, precursores de protoporfirina IX (5-ALA o HAL), la (linfa)angiografía (fluoresceína o ICG), la visualización del uréter (fluoresceína) y el mapeo del ganglio centinela (ICG- ^{99m}Tc -nanocoloides), la mayoría de las cámaras de fluorescencia (comercialmente) disponibles sólo pueden detectar la señal de fluorescencia de infrarrojo cercano del ICG.

El capítulo 3 proporciona una panorámica general de los trazadores clínicamente disponibles para biopsia del ganglio centinela, un procedimiento clínico de rutina en la estadificación de los pacientes con cáncer en fase temprana. Los radiotrazadores (por ejemplo el ^{99m}Tc -nanocoloide) han demostrado ser de gran valor para permitir tanto el mapeo del ganglio centinela preoperatorio en forma no invasiva, así como la cirugía radioguiada. Para permitir la detección óptica intraoperatoria de los ganglio centinelas, en general, colorantes vitales como el azul o compuestos fluorescentes del infrarrojo cercano (ICG), se utilizan como entidades separadas. Con la introducción de trazadores híbridos, como por ejemplo el ICG- ^{99m}Tc -nanocoloide, la integración de los componentes pre- e intraoperatorio ha sido facilitada permitiendo la transferencia directa de la información de las imágenes preoperatorias al teatro de operaciones. Además en este capítulo, sobre la base del ICG- ^{99m}Tc -nanocoloide se introduce el procedimiento híbrido para la biopsia del ganglio centinela y se lo coloca en perspectiva con respecto a la cirugía radioguiada convencional basada en la utilización del azul.

SEGUNDA PARTE

La **segunda parte** de esta tesis se centra en la evaluación del trazador híbrido ICG- ^{99m}Tc -nanocoloide en la determinación de su valor clínico para varias indicaciones de la biopsia del ganglio centinela. En el capítulo 4, la tecnología se evalúa en 14 pacientes con carcinoma de cavidad oral. Para este objetivo el componente fluorescente del trazador híbrido

demonstró ser de particular valor para la identificación de ganglios centinelas próximos al sitio de inyección. En el [capítulo 5](#) se evalúa la factibilidad del procedimiento de la biopsia del ganglio centinela basado en el trazador híbrido en un gran cohorte de pacientes con cáncer de pene (n=65; 119 ingles). El componente fluorescente del trazador híbrido permitió intraoperatoriamente la identificación óptica del 96,8% de los ganglios centinela, mientras que con el colorante azul sólo un 55,7% de los ganglios centinela pudo ser visualizado (p <0,0001). En comparación con el azul la fluorescencia permitió en el pabellón de operaciones una mayor visualización de ganglios centinela a través de la piel intacta en algunos pacientes debido a su mejor penetración en el tejido. La evaluación ex vivo de cuatro ganglios centinela con infiltración tumoral positiva también reveló que el trazador híbrido estaba presente principalmente en la parte no afectada del tejido linfático del ganglio centinela.

En el [capítulo 6](#) se evalúa el procedimiento con el trazador híbrido en 104 pacientes con melanoma (localizado en cabeza/cuello, tronco o extremidades), con drenaje cervical, axilar e inguinal. En el quirófano el componente radioguiado permitió solo la identificación de un 93,8% de los ganglios centinela, mientras que con la fluorescencia del mismo trazador se llegó a una tasa de detección del 96,7%. Contrastando con esto, el colorante azul solo pudo visualizar un 61,7% de los ganglios centinela. Las imágenes de fluorescencia pudieron proporcionar una orientación muy útil cuando no se utilizó colorante azul o cuando los ganglios centinela no se tiñeron de azul (n=12 pacientes), o en caso que los ganglios centinela no pudieron ser localizados utilizando la detección de rayos gamma (n=5 pacientes).

A partir de lo expuesto en la segunda parte, se puede concluir que existe un valor agregado concreto del trazador híbrido en la biopsia del ganglio centinela en comparación con la detección ya sea convencionalmente radioguiada o basada exclusivamente en el colorante azul. Además, los resultados de los estudios descritos anteriormente ilustran que este valor parece ser mayor cuando los ganglios centinela están ubicados en la proximidad de la zona de inyección y/o en lugares de anatomía compleja (como por ejemplo la región de la glándula parótida).

TERCERA PARTE

Para lograr la incorporación definitiva del trazador híbrido a la práctica clínica habitual se requiere mejorar su visualización en el pabellón quirúrgico. La **tercera parte** de esta tesis se centra en cómo refinar los equipos actuales de generación de imágenes clínicas intraoperatorias así como en la introducción de una nueva modalidad de imagen híbrida. En el [capítulo 7](#) se presenta el prototipo de una nueva cámara, para el uso manual en cirugía abierta, que permite visualizar la fluorescencia bajo condiciones de luz ambiental. En una comparación intraoperatoria directa con su predecesora en 7 pacientes este prototipo de cámara de fluorescencia logró identificar un mayor número de ganglios centinela (100% versus 81,4%), visualizar más ganglios centinela transcutáneamente

(40,7% vs. 22,2%), así como más ductos linfáticos (7,4% vs. 0%). En otros 20 pacientes, el valor de las mejoras técnicas realizadas se acentuó; en algunos pacientes la exéresis del ganglio centinela guiada por la fluorescencia fue posible en tiempo real cuando antes las imágenes de fluorescencia se utilizaban principalmente para confirmar la localización del ganglio centinela (ver segunda parte).

En el [capítulo 8](#) se discute como la imagen de fluorescencia laparoscópica mejora la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de próstata planificados para la biopsia del ganglio centinela mediante laparoscopia asistida por robot (n = 40). En esto, la optimización de la formulación tanto del trazador híbrido como de su inyección resultó en un mejoramiento de la identificación del ganglio centinela intraoperatorio de 63,7% a 85,2%, aumentando al 93,5% cuando se mejoró el laparoscopio para las imágenes de fluorescencia. De manera similar a como se describe en el capítulo 7, estas mejoras dieron lugar a permitir la utilización de la fluorescencia para la escisión del ganglio centinela en tiempo real.

En el [capítulo 9](#) este mismo laparoscopio fue perfeccionado para permitir la detección intraoperatoria de dos señales de fluorescencia complementarias (la de ICG del ICG-^{99m}Tc-nanocoloide y la de la fluoresceína) mediante un método de visualización multiespectral. En un estudio piloto incluyendo 10 pacientes el trazador híbrido pudo ser utilizado para visualizar el ganglio centinela, mientras que la fluoresceína fue utilizada para delinear los ductos linfáticos que afluyen hacia el ganglio centinela. Los resultados de este estudio mostraron que las imágenes multiespectrales intraoperatorias por fluorescencia son clínicamente factibles.

Como alternativa o complemento de la optimización de las tecnologías de imágenes de fluorescencia, el mejoramiento de las técnicas de imagen gamma también puede ser explorado. En el [capítulo 10](#) se presenta la introducción de una tecnología de navegación como instrumento de guía quirúrgica. Con esta tecnología de navegación, utilizando un modelo de realidad virtual aumentada y mixta, la información de las imágenes tomográficas preoperatorias se coloca directamente a disposición del cirujano en el quirófano. Utilizando este método, errores promedios de 8,0±2,1 mm y 8,5±5,4 mm en el plano coronal y sagital/axial fueron encontrados al navegar con la sonda gamma convencional en un entorno 3D obtenido con la SPECT/CT preoperatoria en la búsqueda de ganglios centinela en la ingle (n=5 pacientes).

Las modalidades de imágenes híbridas capaces de detectar ambos componentes del ICG-^{99m}Tc-nanocoloide pueden mejorar aún más la aplicación clínica de los trazadores híbridos. El [capítulo 11](#) describe la evaluación de una modalidad que permite el rastreo combinado de las señales radioactivas y fluorescentes. La factibilidad de un prototipo de sonda opto-nuclear para la identificación combinada del ganglio centinela tanto radioactivamente como guiada por fluorescencia fue demostrada ex vivo en muestras clínicas de ganglios linfáticos (no)centinela (n=150) y en un estudio piloto incluyendo pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello o cáncer de pene (n=9). En este último

estudio, de los 20 ganglios centinela que fueron evaluados durante la operación, la sonda prototipo opto-nuclear detectó la señal de los componentes radioactivos y fluorescentes en todos ellos. El rastreo de la fluorescencia pudo realizarse en condiciones de luz ambiental.

La conclusión general de la tercera parte de esta tesis es que tanto la introducción de nuevas modalidades de imagen como el mejoramiento de los equipos existentes en la actualidad requeridos para la cirugía radioguiada y/o guiada por fluorescencia tiene el potencial para perfeccionar los procedimientos quirúrgicos existentes en la actualidad. Los estudios anteriormente descritos representan muestras piloto por lo que los resultados tendrán que ser validados en estudios mayores preferentemente multicéntricos.

PERSPECTIVAS

En el capítulo 12 se entregan las **perspectivas** de esta tesis, describiéndose cómo visualizamos el enfoque híbrido para la biopsia del ganglio centinela en cáncer de próstata en un futuro próximo. Aunque este capítulo se centra en la biopsia del ganglio centinela para el cáncer de próstata, el mismo enfoque puede ser fácilmente extrapolado a otros tumores malignos y de aplicación con otros fines, como por ejemplo, nervios. A través de la introducción de las tecnologías de navegación en el concepto de orientación híbrida la información de las imágenes preoperatorias puede ser directamente relacionado con los hallazgos en la sala de operaciones. Adicionalmente, la introducción de nuevas tecnologías para generar imágenes gammagráficas y de fluorescencia puede ayudar a optimizar aún más la identificación intraoperatoria del ganglio centinela. Cuando se pase de los estudios de validación metodológica a los multicéntricos, el uso integrado de las tecnologías propuestas (**tercera parte**) en combinación con los trazadores híbridos (**parte uno y dos**) puede llevar a nuevos paradigmas de tratamiento quirúrgico.

