



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



# GEARFETTING

---



---

Dit proefskrift beskriuwt hoe't de identifikaasje fan laesies ûnder in operaasje ferbettere wurde kin troch de ynfiering fan (hybride) speurmiddels en optimalisearre (hybride) byldfoarmingsmodaliteiten dy't dy speurmiddels opspoare kinne. Yn **diel ien** fan dit proefskrift komt de lêzer yn de kunde mei it konsept fan fluoressinsje-stjoerde sjirurgie en de evolúsje dêrfan binnen dy sjirurgie. Fierder wurdt it hybride oanpakken foar byldstjoerde sjirurgie presentearre. **Diel twa** fan dit proefskrift beskriuwt de klinyske evaluaasje fan de hybride oanpak mei help fan it speurmiddel indocyanine grien (ICG)-technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc) -nanocolloid. Om de hybride oanpak by sjirurgyske begelieding fierder te ferbetterjen, beskriuwt **diel trije** fan dit proefskrift de ûntwikkeling en optimalisaasje fan ferskillende soarten (hybride) byldfoarmingsmodaliteiten.

## **DIEL IEN**

Haadstik 2 yntrodusearret it konsept fan fluoressinsje-stjoerde sjirurgie oan de hân fan de ferskate klinysk brûkte fluoressinte middels en de wizen fan opspoaren dy't brûkt wurde binnen it mêd fan urology. Wêr't likegoed fisuele as tichteby-ynfrareade fluoressinte middels brûkt wurde foar bygelyks de diagnoaze fan kanker (bygelyks protoporphyrin IX foarrinners 5-ALA of HAL), (lymph-)angiografy (bygelyks fluoresceïne of ICG), fisualisaasje fan de urinelieters (fluoresceïne) of de byldfoarming fan de skyldwachtklier (ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid), binne de measte fan de (kommersjeel) beskikbere fluoressinsje kamera's allinnich geskikt om it tichteby-ynfrareade fluoressinte middel ICG op te spoaren.

Haadstik 3 jout in oersjoch fan de klinysk beskikbere speurmiddels foar de skyldwachtklierproseduere, in rûteproseduere foar it bepalen fan yn hokker fase pasjinten ferkeare yn in ier stadium fan kanker. Radioaktive speurmiddels (bygelyks <sup>99m</sup>Tc-nanocolloid) binne fan grutte wearde om't hja, nei ynjeksje om de tumor hinne, de mooglikheid biede om op in net ynvasive wize de skyldwachtklier opljochtsje te litten. Under de operaasje kinne dy skyldwachtklieren dan troch middel fan radiolieding identifisearre wurde. Om de skyldwachtklieren sichtber te meitsjen ûnder de operaasje wurdt fakentiid ek noch in blauwe kleurstof of in fluoressint middel jûn om de tumor hinne. Mei de yntroduksje fan hybride speurmiddels, bygelyks ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid, kin yntegraasje fan de pre- en ynteroperative oanpak berikt wurde, wêrby't de preoperatyf krigen ynformaasje fuortendaliks nei de operaasjekeamer oerset wurde kin. De hybride oanpak foar de skyldwachtklierproseduere wurdt in dit haadstik yntrodusearre en ferlike mei de konvensjonele radiolate en blauwe kleurstof-basearre oanpak.

## **DIE TWA**

**Diel twa** fan dit proefskrift rjochtet him op de evaluaasje fan it hybride speurmiddel ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid foar de skyldwachtklierproseduere by pasjinten mei ferskate soarten fan kanker yn in betiid stadium, mei as doel de klinyske wearde te bepalen. Haadstik 4 beskriuwt de evaluaasje fan it hybride speurmiddel in 14 pasjinten dy't de skyldwachtklierproseduere ûndergongen fanwegen kanker yn de mûleholte. De

---

fluoessinte hantekening wie benammen fan belang foar de identifikaasje fan skyldwachtklieren dy't njonken it ynjeksjeplak sieten. Yn [haadstik 5](#) wurdt it hybride speurmiddel evaluearre yn 65 pasjinten mei peniskanker (119 ljisken). Fisuele identifikaasje van de skyldwachtklier mei help fan fluoessinte byldfoarming wie oantoanber better dan de methode fan de blauwe kleurstof: 96,8% vs. 55,7% (p <0,0001). Yn guon pasjinten waard mei de fluoessinte byldfoarming de skyldwachtklier al troch de yntakte hûd hinne waarnommen, wylst dat mei de blauwe kleurstof net mooglik wie. Ex vivo evaluaasje fan tumor-positive skyldwachtklieren learde ús ek dat it hybride speurmiddel benammen oanwêzich wie yn it sûne lymfeklierweefsel.

It belang fan de hybride oanpak foar de skyldwachtklierproseduere yn pasjinten mei in melanoom wurdt evaluearre yn [haadstik 6](#). Yn 104 pasjinten mei in holle-halsmelanoom, in melanoom op de romp of op in earm of in foet waard lymfatyske ôfwettering sjoen nei skyldwachtklieren yn ûnder oare de hals, de earmsholte en de ljisk. Wêr't ûnder de operaasje 93,8% fan de skyldwachtklieren opspoard wurde koe fia radiolieding, koe mei fluoessinte byldfoarming 96,7% fan de skyldwachtklieren sichtber makke wurde. Dêr neffens, mei blauwe kleurstof waard mar 61,7% fan de skyldwachtklieren sichtber. Fluoessinte byldfoarming wie benammen fan wearde as de blauwe kleurstof net brûkt waard, wannear't de skyldwachtklieren gjin blauwe kleurstof opnommen hiene (22 pasjinten) of yn it gefal dat de skyldwachtklier net fûn wurde koe fia radiolieding (5 pasjinten).

**Diel twa** konkludearret dat der neffens de konvinsjonele radio- en blauwe kleurstoflate skyldwachtklierproseduere in dúdlik belang is foar it brûken fan it hybride speurmiddel fan dy proseduere. De wearde fan it hybride speurmiddel waard it grutste fûn foar de identifikaasje fan skyldwachtklieren tichteby it ynjeksjeplak en op plakken mei in minne anatomy, bygelyks yn it parotis gebiet.

## **DIEL TRIJE**

Om it hybride speurmiddel yn de klinyske rûttine opnommen te krijen is in ferbettering fan de hjoeddeiske byldfoarmingsmodaliteiten winsklik. **Diel trije** fan dit proefskrift rjochtet him op it ferbetterjen fan de hjoeddeiske klinysk beskikbere fluoessinsje byldfoarmingsmodaliteiten en ek op de yntroduksje fan in nije hybride byldfoarmingsmodaliteit. [Haadstik 7](#) beskriuwt in prototype draagbere fluoessinsje kamera foar iepen sjirurgy, dy't wurket ûnder normale ljochtomstannichheden. Dy kamera waard ferliken mei syn foarrinner yn sân pasjinten dy't in skyldwachtklierproseduere ûndergongen dêr't it hybride speurmiddel by brûkt waard. De prototype kamera fisualisearre mear skyldwachtklieren en lymfebanen ûnder de operaasje, respektivelijk 100% en 7,4% vs. 81,4% en 0%). De skyldwachtklieren waarden ek faker troch de yntakte hûd hinne sjoen (40,7% vs. 22,2%). Yn 20 ekstra pasjinten waard it belang fan dy technyske ferbetterings fierder ûnderstreke. Yn guon pasjinten wie direkte fluoessinsjestjoerde skyldwachtklieridentifikaasje mooglik wêr't de technyk earder benammen brûkt waard om de lokalisaasje fan de skyldwachtklier(en) te befêstigjen (**diel twa**).

---

Haadstik 8 beskriuwt it optimalisearjen fan laparoskopyske fluoressinsjeblydfoarming yn pasjinten mei prostaatkanker, dy't in robot-bystiene laparoskopyske skyldwachtklierproseduere ûndergongen (40 pasjinten). It optimalisearjen fan de gearstalling fan it hybride speurmiddel resultearre yn in ferbettering yn skyldwachtklieridentifikaasje fan 63,7% nei 85,2%. Dat ferbettere fierder nei 93.5% nei de yntroduksje fan in ferbettere laparoskopyske fluoressinsjekamera. Omtrint lykas beskreaun yn haadstik 7, ha dy ferbetterings der úteinlik ek yn resultearre dat direkte fluoressinsjestjoerde skyldwachtklieridentifikaasje mooglik waard. Troch dy fluoressinsjekamera geschikt te meitsjen foar de deteksje fan meardere fluoressinte sinjalen, waard ynteroperative multispektrale fluoressinsje byldfoarming mooglik (beskreaun yn haadstik 9). Yn in helberheidsstúdzje yn tsien pasjinten waard dy multispektrale fluoressinsjeblydfoarmingsbeneiering evaluearre mei gebrûk fan de lymfeangiografyske kleurstof fluoresceïne (fisuele fluoressinsje) en it hybride, tichteby-ynfrareade skyldwachtklier speurmiddel ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid. Dêr't de earste de nei de skyldwachtklieren rinnende lymfebanen opljochtsjen die, koene mei it hybride speurmiddel ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid de skyldwachtklieren sichtber makke wurde.

Alternatyf oan it optimalisearjen fan fluoressinsje byldfoarmingsmodaliteiten hawwe wy ek sjoen nei it optimalisearjen fan gamma byldfoarmingsmodaliteiten. Haadstik 10 beskriuwt de ynfiering fan in navigaasje systeem foar ynteroperative lieding. Mei dy navigaasje technology hawwe wy yn fiif pasjinten oantoand dat preoperative byldfoarming fuortendaliks beskikber makke wurde koe foar de sjirurg yn de operaasjekeamer. In ôfwiking fan  $8,0 \pm 2,1$  en  $8,5 \pm 5,4$  mm yn it koronale en saggitale/aksiale flak waard fûn wannear't de konvinsjonele gamma probe yn augmented- en virtual-reality yn 3D preoperative SPECT/CT byldfoarming navigearre waard nei de skyldwachtklier(en).

Yn haadstik 11 wurdt in hybride modaliteit beskreaun dy't likegoed radioaktiviteit as fluoressinsje opspoare kin. Nei in ex vivo helberensstúdzje dêr't 150 skyldwachtklierweefsels evaluearre waarden, waard in klinyske pilotstúdzje útfierd yn njoggen pasjinten dy't in skyldwachtklierproseduere ûndergongen mei gebrûk fan it hybride speurmiddel. Under de operaasje waarden 20 skyldwachtklieren mei de opto-nuclear probe mjitten, wêrby't yn alle gefallen likegoed it radioaktive as it fluoressinsje sinjaal yn de klier mjitten wurde koe. Fluoressinsje lieding wie dêrby mooglik ûnder normale ljochtomstannichheden.

Konkludearjend, sjirurgyske prosedueres kinne mooglik ferbettere wurde troch it optimalisearjen fan de besteande byldfoarmingsmodaliteiten en/of de yntroduksje fan nije hybride modaliteiten lykas beskreaun yn **diel trije**. Dat kin mooglik liede ta it opnimmen fan dy techniken yn de klinyske rûetine. Mar, de hjir boppe beskreaune stúdzjes binne allegear helberheidsstúdzjes wêrfan't de resultaten earst noch fierder validearre wurde moatte yn gruttere, by foarkar multicenter, stúdzjes.



---

## FOARÚTSICHTEN

Yn haadstik 12, de **foarútsicht** fan dit proefskrift, beskriuwe wy hoe't wy de hybride oanpak foar de skyldwachtklierproseduere by prostaatkanker foar eagen ha yn de takomst deunby. Hoewol't dit haadstik rjochte is op de skyldwachtklierproseduere foar prostaatkanker, kin deselde oanpak ek maklik oerset wurde nei oare maligniteiten en anatomyske struktueren, bygelyks de senuwen. Wy litte sjen dat, troch gebrûk te meitsjen fan navigaasje techniken yn kombinaasje mei de hybride oanpak, direkte oersetting fan preoperative byldfoarmingsynformaasje yn de operaasjekeamer mooglik wurdt. De yntroduksje fan radio- en fluoressinsje opspoaringstechniken kin dêr by brûkt wurde om skyldwachtklieridentifikaasje fierder te ferbetterjen. Dêrby jildt, dat as we fierder komme as proof-of-principle stúdzjes, yntegrearre gebrûk fan de hjir boppe beskreaune byldfoarmingstechniken (**diel trije**) yn kombinaasje mei hybride speurmiddels (**diel ien** en **two**) mooglik liede kin ta (nije) ferbettere sjirurgyske behannelingen.

