



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Image guided surgery: clinical validation of lesion identification technologies and exploration of nerve sparing approaches**

KleinJan, G.H.

### **Citation**

KleinJan, G. H. (2018, March 8). *Image guided surgery: clinical validation of lesion identification technologies and exploration of nerve sparing approaches*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/61007>

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/1887/61007>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/61007>

**Author:** KleinJan, G.H.

**Title:** Image guided surgery: clinical validation of lesion identification technologies and exploration of nerve sparing approaches

**Issue Date:** 2018-03-08

## SAMENVATTING

De studies beschreven in het proefschrift illustreren de waarde van radio- en fluorescentie geleide chirurgische technieken die helpen om laesies te lokaliseren.

In **deel één** ligt de nadruk met name op de intra-operatieve identificatie van laesies (in dit geval schildwachtklieren), die chirurgisch worden verwijderd. Hierin worden de voordelen van de hybride chirurgische benadering, waarin radio- en fluorescentie-geleide chirurgie worden gecombineerd, beschreven.

Het review gepresenteerd in **hoofdstuk 2** beschrijft de meest gangbare radiogeleide chirurgische benaderingen. Hier worden verschillende radioactieve tracers besproken en de mogelijke hybride (radioactieve en fluorescente) varianten daarvan benoemd. Verder worden verschillende beeldvorming-apparaten beschreven die gebruikt worden tijdens radiogeleide chirurgie en die mogelijk een rol kunnen spelen voor het genereren van hybride beeldvormingsmodaliteiten.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van het gebruik van de hybride tracer (ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid) in 501 procedures voor verschillende soorten kanker beschreven (huidkanker (n=191), vulva kanker (n=21), penis kanker (n=192), mondholte kanker (n=51) en prostaat kanker (n=40)) beschreven. In deze populatie zijn 1643 schildwachtklieren geïdentificeerd aan de hand van gecombineerde gamma detectie (>98%) en fluorescentie (>95%) optische detectie. Intra-operatieve detectie aan de hand van fluorescentie bleek superieur vergeleken met de intra-operatieve detectie met behulp intra-operatief toegediende blauwe kleurstof (22-78%).

In de follow-up van de patiënten zagen we dat het gebruik van de hybride tracer geen negatieve invloed had op het aantal fout-negatieve procedures en andere postoperatieve uitkomsten. Deze studie bevestigde dat, met het gebruik van de hybride tracer, de radio- en optische chirurgische begeleiding tijdens de schildwachtklier procedure op universele wijze kan worden toegepast bij verschillende soorten kanker en op verschillende anatomische locaties.

**Hoofdstuk 4** laat zien dat er door een toename in sensitiviteit en de introductie van anatomische context ook de fluorescentie detectie kan worden verbeterd bij fluorescentielaparoscopie. Dit concept werd onderzocht in drie groepen prostaat kanker patiënten die een schildwachtklier procedure ondergingen. In de eerste groep patiënten (n=11) die voor

een schildwachtklierprocedure waren gepland, werd de standaard concentratie van ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid gebruikt in combinatie met de standaard fluorescentielaparoscoop. In de tweede groep (n=13) werd de geoptimaliseerde concentratie en het volume van ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid toegepast en, in de derde groep (n=16), werd daarnaast een verbeterde fluorescentielaparoscoop geïntroduceerd. De gemiddelde fluorescentie-gebaseerde schildwachtklieridentificatie nam van 63.7% (in groep 1) naar 85.2% (groep 2) toe tot 93.5% (groep 3; p=0.012).

**Hoofdstuk 5** beschrijft een studie van 55 prostaatkankerpatiënten (met een risico op lymfkliermetastasen >5 % gebaseerd op het Briganti nomogram), waarin de robot-geïntegreerde Firefly fluorescentielaparoscoop was gebruikt tijdens robot-geassisteerde radicale prostatectomie. Intra-operatieve fluorescentiebeeldvorming met de standaard gebruikte instelling maakte het mogelijk om 80.4% van de schildwachtklieren aan de hand van fluorescentie te visualiseren (148/184 in 50 patiënten); de *ex vivo* fluorescentie detectie was 97.8%. Preoperatieve SPECT/CT maakt het mogelijk om schildwachtklieren te lokaliseren terwijl het niet mogelijk bleek om *in vivo* fluorescente signaal te detecteren. Door integratie van de beeldvorming van fluorescentielaparoscoop in de robotische operatietechniek, werd er een directe synergie tussen de SPECT/CT beeldvorming en de intra-operatieve fluorescentie beeldvorming gecreëerd en zo werd de beeldgeleide interventie versterkt.

**Hoofdstuk 6** evalueert de relatie tussen de hoeveelheid hybride tracer (ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid) die in de schildwachtklier terecht komt en de intra-operatieve detecteerbaarheid van het fluorescente signaal. Dit werd geëvalueerd bij 20 patiënten met een melanoom gelokaliseerd in het hoofd-hals gebied, bij 40 peniskankerpatiënten en bij 20 prostaatkankerpatiënten. Deze 80 patiënten ondergingen allen een schildwachtklierprocedure ondergingen waarbij gebruik werd gemaakt van de hybride tracer ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid.

Het percentage van de gemigreerde hybride tracer kon direct worden gecorreleerd aan de hoeveelheid van de fluorescente kleurstof indocyanine groen (ICG) (range: 0.003–10.8 nmol) en de concentratie van ICG (range: 0.006–64.6 µM) in een schildwachtklier. Deze studie laat zien dat fluorescentiedetectie met ICG mogelijk is vanaf een concentratie van 0.006 µM.

**Deel twee** beschrijft het gebruik van de chirurgische modaliteiten die worden gebruikt tijdens het hybride chirurgische geleiding concept. In **hoofdstuk 7** wordt de waarde van hybride detectie modaliteiten, waarin zowel radio- als fluorescentiedetectie mogelijkheden

geïntegreerd zijn, geëvalueerd in 11 peniskankerpatiënten waarin een schildwachtklier procedure word toegepast.

Twee verschillende hybride detectiemodaliteiten waren ontworpen door een gamma detectie probe en een mobiele gammacamera te combineren met een exoscoop die fluorescentiedetectie mogelijk maakt tijdens een open chirurgie setting. Beide gecombineerde apparaten werden geëvalueerd tijdens de schildwachtklierprocedure waarin ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid werd gebruikt, respectievelijk in vijf en zes peniskankerpatiënten. Om de gevoeligheid van de individuele detectiemodaliteiten te evalueren werden intra-operatief de radio- en fluorescentiegeleide schildwachtklierdetectie percentages gescoord op werkafstanden van 0, 10, 20 en 30 cm. Deze vergelijkingen lieten zien dat de verschillende detectiemodaliteiten elkaar aanvullen. Over het algemeen was de mobiele gammacamera het meest waardevol in de geteste werkafstanden (10-30cm). Voor de gammaprobe gold, dat deze het meest van waarde was voor de ruwe lokalisatie van de schildwachtklier, terwijl de fluorescentie er voor zorgde dat er tegelijkertijd ook gedetailleerde informatie van de schildwachtklier en omringende anatomie werd verkregen.

**Hoofdstuk 8** beschrijft de mogelijkheid van intra-operatieve positionering door het gebruik van een op nucleair geneeskundig gebaseerde beeldvorming gestuurde navigatie. In deze studie werden vijf peniskankerpatiënten, met schildwachtklieren in de lies, geïnccludeerd. Het navigatieapparaat werd gebruikt om een augmented reality overlap van de SPECT/CT met het beeld van de fluorescentiecamera te realiseren en zo de pre- en intra-operatieve beelden te integreren. Navigatie was succesvol in voor alle twaalf intra-operatief geëvalueerde schildwachtklieren (gemiddelde error: 8,8 mm; range: 0-20mm). De resultaten van deze studie zijn veelbelovend voor toekomstige toegepaste chirurgische applicaties, waar de lokalisatie van laesies lastig kan zijn, bijvoorbeeld bij schildwachtklieren in het kleine-bekkengebied.

In **hoofdstuk 9** werden bij acht patiënten met een melanoom in het hoofd-halsgebied schildwachtklieren gelokaliseerd op basis van een freehandSPECT gebaseerde navigatietechniek. Met deze techniek kon er naar 87% van de schildwachtklieren worden genavigeerd in een 3-dimensionele afbeelding en konden deze vervolgens worden verwijderd onder fluorescentie geleiding. Tevens hielp de fluorescentiebeeldvorming bij de confirmatie van de nauwkeurigheid van de lokalisatie van de freehandSPECT gebaseerde navigatie van de schildwachtklieren. Het gebruik van de gammacamera gebaseerde freehandSPECT

verbeterde de intra-operatieve beeldvorming en hielp daarmee het hybride chirurgische concept te verbeteren.

In **deel drie** is de invloed van intra-operatieve zenuwsparring op de functionele uitkomst geëvalueerd en tevens zijn pre- en intra-operatieve beeldvorming technieken voor zenuwvisualisatie geëvalueerd. Een intraoperatieve score voor kwantificatie van de zenuwpreservatie (fascia preservatie - FP) van toepassing tijdens robot-geassisteerde prostatectomie is gebruikt om de postoperatieve erectiele disfunctie te voorspellen in patiënten met prostaatkanker. Om de visualisatie van perifere zenuwen te verbeteren werden twee mogelijke technieken onderzocht, namelijk D-Prep MRI (preoperatief) en fluorescentie (intraoperatief).

In **hoofdstuk 10** werd de fascia preservatie (FP) score die tijdens robot-geassisteerde prostatectomie wordt gebruikt als indirecte maat van zenuwsparring geëvalueerd in 1241 prostaatkankerpatiënten. De FP score werd gerelateerd aan de postoperatieve international index of erectile function (IIEF) score. Gebaseerd op leeftijd, preoperatieve IIEF score, Charlson comorbidity score index (CCSI), het gebruik van introperatieve clips en de hoeveelheid zenuwsparring (FP score), werd het mogelijk om de postoperatieve erectiele functie na robot-geassisteerde prostatectomie te voorspellen aan de hand van een predictiemodel.

In **hoofdstuk 11** is getracht een gepersonaliseerd anatomische landkaart van de lokalisatie van perifere zenuwen in het hoofd hals gebied te genereren. Een D-Prep magnetic resonance imaging (MRI) sequentie werd gebruikt bij zes vrijwilligers om in het hoofd-halsgebied zenuwen te visualiseren. De technologie liet duidelijk de anatomische variaties zien tussen de verschillende proefpersonen en het was daarbij mogelijk om perifere zenuwen met een diameter van  $>0,7$  mm te visualiseren. Deze MRI sequentie heeft daarnaast nog een unieke eigenschap, namelijk dat zij ook inzicht geeft in de anatomie van het lymfesysteem, zoals het aantal lymfeklieren in het chirurgische gebied ( $23.2 \pm 4$ ), de afmeting van de lymfeklieren (range 21-372 mm<sup>3</sup>) en de afstand van de lymfklieren ten opzichte van belangrijke anatomische structuren.

Vanuit de redenering dat fluorescentie zenuw schade kan voorkomen door het verbeteren van de intra-operatieve identificatie van de zenuwen, is in **hoofdstuk 12** de *in vivo* zenuwkleuring mogelijkheid van lokaal toegediende fluorescent-gelabelde lectine- gebaseerde tracers beschreven. Om fluorescentie beeldvorming mogelijk te maken werden de verschillende

lectinen WGA, PNA, PHA-L en LEL gelabeld met de nabij infrarode fluorescente kleurstof Cy5. De migratie van de lectinen langs de nerves ischiadicus werd geëvalueerd in transgene Thy1-YFP mice (n =12, deze muis modellen hebben YFP-fluorescente zenuwen die werden gebruikt als referentie kader). De gemiddelde afstand vanaf de injectie plaats waarmee de fluorescente lectines de zenuw hielpen te identificeren was 1 cm. Hoewel deze techniek veelbelovend lijkt, is deze techniek nog niet zover dat zij gebruikt kan worden in de klinische setting.

De technieken beschreven in de bovengenoemde hoofdstukken zouden van waarde kunnen zijn bij het verbeteren van de klinische uitkomsten van patiënten met verschillende soorten maligniteiten die worden behandeld met een chirurgische ingreep. Deze technieken kunnen een optimale balans creëren tussen tumor of lymfeklierresectie en het sparen van belangrijke anatomische structuren. Hoewel deze technieken in studieverband al beschikbaar zijn moet de waarde van het gebruik in de klinische routine nogmaals worden bevestigd in toekomstige studies die de postoperatieve uitkomsten van de patiënten evalueren.

## VOORUITZICHTEN EN TOEKOMSTIG PERSPECTIEF

De chirurgische begeleiding technieken beschreven in deze thesis werden in eerste instantie gebruikt voor de pre- en intra-operatieve detectie van specifieke laesies. Bij de optimalisatie van een chirurgische techniek moet rekening worden gehouden met de balans tussen een complete resectie van (potentieel) maligne weefsel en het sparen van omliggend weefsel, zoals bijvoorbeeld zenuwen. Het gebruik van fluorescentie tijdens een chirurgische ingreep kan de intra-operatieve visualisaties van laesies verbeteren, tevens kan het de chirurg helpen te navigeren rondom andere belangrijke structuren om aldus deze te sparen. In prostaatkankerpatiënten kunnen de beschreven chirurgische benaderingen bijvoorbeeld de postoperatieve erectiele functie helpen verbeteren en daarmee ook de kwaliteit van leven van deze patiënten.

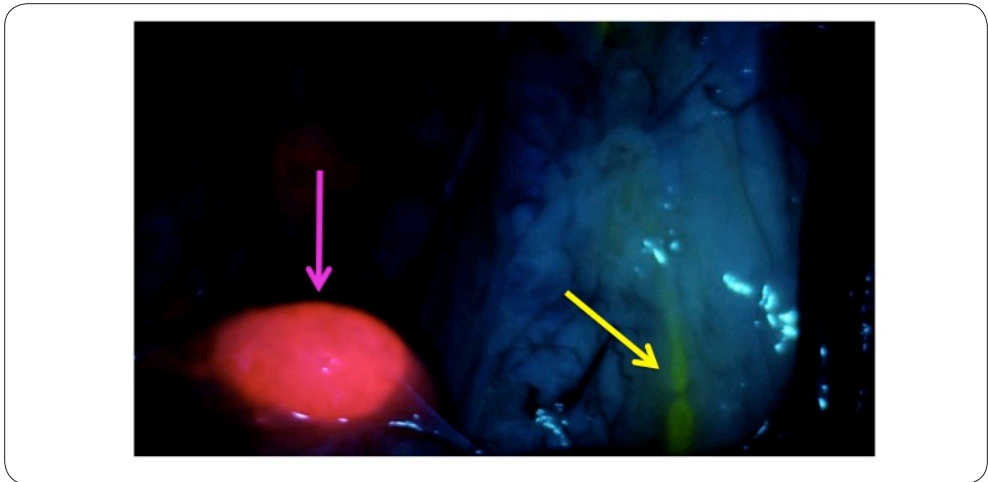
Een combinatie van akoestische, optische en directionele navigatie begeleiding kan toegepast worden in alle chirurgische disciplines om de chirurgische precisie tijdens operaties te verbeteren. Een logische uitbreiding van deze technieken kan worden gevonden in het verbeteren van terugkoppeling van verschillende functies en technieken. In de nabije toekomst zou het gebruik van multikleurenfluorescentie specifieke laesies kunnen identificeren en tegelijkertijd ook onderscheid kunnen maken in de anatomische structuren die moeten worden gespaard. Om dit concept toe te passen is er in preklinische pilot study geëvalueerd of deze multikleurenfluorescentie techniek technisch haalbaar was tijdens een chirurgische ingreep. In deze studie is gekeken of het intraoperatief mogelijk was om schildwachtklieren gerelateerd aan de prostaat te onderscheiden van lymfeklieren die draineren vanuit het bovenbeen. Hier werden twee verschillende kleurstoffen gebruikt met complementaire excitatie en emissiespectra, die ervoor zorgden dat het mogelijk werd om de twee onafhankelijke kleuren tegelijkertijd te visualiseren (lymfedrainage van prostaat versus lymfedrainage van het been, Figuur 1).

Hoewel de intra-operatieve informatie gebaseerd op de (multikleuren)fluorescentie ervoor zorgt dat belangrijke details tijdens een chirurgische operatie zichtbaar worden, is het met deze techniek nog niet mogelijk om non-invasieve preoperatieve informatie zoals CT, MRI en/of gefuseerde technieken SPECT/CT en PET/MRI tijdens de operatie te integreren.

De integratie van verschillende technieken kan bewerkstelligd worden door het gebruik van navigatietechnieken. In een ideale setting wordt de 3-dimensionale informatie gebruikt als een augmented reality overlay op de patiënt tijdens de chirurgische procedure. De



augmented reality overlay kan dan gebruikt worden als een digitale landkaart om de chirurgische instrumenten met nauwkeurigheid te plaatsen. Gecombineerd zouden de bovenstaande beschreven technieken verbeteringen in nauwkeurigheid van de chirurgische techniek bewerkstellingen.



**Figuur 1. Multikleuren lymfeklieridentificatie**

In het roze een schildwachtklier, direct gerelateerd aan de prostaat, met indocyanine groen geïdentificeerd en in geel een lymfebaan die draineert vanuit het been.

