



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Engineering precision surgery: Design and implementation of surgical guidance technologies

Oosterom, M.N. van

Citation

Oosterom, M. N. van. (2020, April 22). *Engineering precision surgery: Design and implementation of surgical guidance technologies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/92363>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/92363>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/92363> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Oosterom, M.N. van

Title: Engineering precision surgery: Design and implementation of surgical guidance technologies

Issue Date: 2020-04-22

SAMENVATTING

Strevend naar precieze chirurgie, beschrijft dit proefschrift de introductie van verschillende nieuwe (hybride) detectie- en navigatie-modaliteiten. Al de gepresenteerde technieken focussen op optimale detectie en lokalisatie van kanker-gerelateerd weefsel door gebruik te maken van tracers met complementaire radioactieve of fluorescente eigenschappen, of een combinatie daarvan in een hybride tracer-ontwerp. Deze nieuwe beeldgeleide chirurgie-technologieën zijn geëvalueerd in verschillende omgevingen, variërend van fantoomwerk tot preklinische en zelfs klinische studies.

Deel één van dit proefschrift omvat meerdere chirurgische navigatie-concepten. In **hoofdstuk 2** werden de algemene componenten voor een typisch chirurgisch-navigatie proces geïntroduceerd. De belangrijkste vereisten zijn: 1) een methode van beeldvorming voor het genereren van een 3D-kaart van de door de ziekte aangedane locaties; 2) computerondersteunde planning gebruikmakend van de patiëntenkaart; 3) registratie van de patiëntenkaart met de echte patiënt op de operatietafel; 4) positie- en oriëntatie-tracking van de patiënt en chirurgische instrumenten op de operatiekamer; en 5) navigatie van de chirurgische instrumenten naar de beoogde weefsels in de patiënt. Samen-gevoegd vormen deze stappen een proces waarbij de chirurg precies weet waar zijn instrumenten zijn op de patiëntenkaart, ten opzichte van de vooraf bepaalde weefsels. Naast het gebruik in neurochirurgie, radiotherapie en orthopedische chirurgie, is het gebruik van navigatie tijdens chirurgie nog van experimentele aard. Dit komt voornamelijk doordat huidige navigatiesystemen niet goed genoeg onnauwkeurigheden als gevolg van weefseldeformaties kunnen compenseren. Desondanks scheppen de genoemde studies, in combinatie met de ontwikkeling van de onderliggende technologie, goede hoop dat het gebruik van chirurgische navigatie wijdverspreid zal toenemen in de nabije toekomst.

Hoofdstuk 3 demonstreerde het concept om met behulp van nucleair-gebaseerde navigatie de fluorescentie-laparoscoop te geleiden naar vooraf bepaalde weefsels tijdens robot-geassisteerde laparoscopische chirurgie. Belangrijk onderdeel hierin is de hybride tracer ICG-^{99m}Tc-nanocolloid, welke zowel radioactief als fluorescent is. Fantoom-evaluaties van deze navigatie-opstelling lieten een nauwkeurigheid zien van 2.25 mm (coronaal vlak) en 2.08 mm (sagittaal vlak) wanneer navigatie was gebaseerd op preoperatieve SPECT/CT scans. Met navigatie gebaseerd op freehand SPECT (fhSPECT), waren deze nauwkeurigheden 1.92 mm (coronaal vlak) en 2.83 (sagittaal vlak). In vergelijking met de <1 cm detectie-grens voor fluorescentiebeeldvorming, zou dit betekenen dat de navigatie-onnauwkeurigheden gecompenseerd zouden kunnen worden door gebruik te maken van de nauwkeurige en rechtstreekse fluorescentiebeeldvorming. Daarmee wekt dit fantoom-onderzoek de verwachting dat SPECT-gebaseerde navigatie van de robotische fluorescentie-laparoscoop, fluorescentie-geleide chirurgie kan helpen wanneer laesies diep in de patiënt gepositioneerd zijn.

In **hoofdstuk 4** werd het concept van een genavigeerde fluorescentie-camera verder uitgewerkt naar een systeem dat bruikbaar is voor zowel open als laparoscopische chirurgie, door gebruik te maken van een verwisselbare exo- en laparoscoop. Ook hier werd eerst de navigatie-nauwkeurigheid onderzocht in een fantoom-opstelling, resulterend in een algemene instrument-tot-doel nauwkeurigheid van 2.1 mm (SPECT/CT navigatie) en 3.2 mm (fhSPECT navigatie). Registratie van de augmented reality navigatie-beelden toonde een nauwkeurigheid van 1.1 mm (SPECT/CT navigatie) en 2.2 mm (fhSPECT navigatie). De hierop volgende evaluatie tijdens open chirurgie (peniskanker) en laparoscopische chirurgie (prostaatkanker) was succesvol en accuraat genoeg om de fluorescente weefsels terug te vinden in de patiënten. Hiermee toont deze studie aan dat het hybride navigatie-concept mogelijk van waarde is in verschillende open en laparoscopische chirurgische toepassingen.

In combinatie met eerder gepubliceerd werk van KleinJan et al. [1], lieten hoofdstuk 3 en 4 zien dat dichtbij infrarode optische tracking interfereert met de fluorescentiebeeldvorming voor open chirurgie. In **hoofdstuk 5** werden de verschillende componenten van dit probleem grondig onderzocht en de mogelijke oplossingen hiervoor aangeboden. De verrichte metingen maakten duidelijk dat de interferentie wordt veroorzaakt door een samenspel van: (1) de spectrale overlap tussen het licht dat wordt gebruikt door het optische tracking systeem (OTS) en het detectie-bereik van de fluorescentie-camera, (2) de OTS lichtintensiteit, (3) de OTS arbeidscyclus, (4) de OTS emissie-frequentie, (5) de fluorescentie-camera meet frequentie, en (6) de fluorescentie camera gevoeligheid. Optimalisatie van punten 2-4 gaf al aan dat optische tracking weldegelijk gebruikt kan worden in het kader van de genavigeerde fluorescentie camera, ook voor open chirurgie.

Deel twee van dit proefschrift introduceerde verschillende detectie-modaliteiten, voortbouwend aan de translatie van moleculaire beeldvorming naar intra-operatieve begeleiding. **Hoofdstuk 6** beschreef het ontwerp en de constructie van een multimodale scanner voor moleculaire beeldvorming in dieren. Met de mogelijkheid tot het in beeld brengen van bioluminescentie, fluorescentie en SPECT straling, bood dit systeem een optimaal platform voor de preklinische ontwikkeling van hybride tracers. Fantoom-evaluaties en in vivo muizen-evaluaties onderschreven de kwaliteiten van de drie individuele technieken. Hierbij boden SPECT en bioluminescentie een manier om behaalde resultaten met fluorescente beeldvorming in perspectief te plaatsen, door bijvoorbeeld tracer-opname in achtergrondweefsel zoals de lever en nieren weer te geven (SPECT) en verspreiding van de tumor in kaart te brengen (bioluminescentie). Dit onderstreepte het voordeel van één compleet geïntegreerd systeem waar optimaal gebruik wordt gemaakt van de complementaire-scan eigenschappen om data-collectie en interpretatie te verbeteren in het onderzoek.

Hoofdstuk 7 onderzocht hoe de ontwikkeling van een nieuwe freehand Fluorescence (fhFluo) modaliteit complementair kan zijn aan fhSPECT in een

hybride opstelling. Naast het produceren van fhSPECT scans, gaf dit hybride systeem de mogelijkheid om (pseudo-)3D fluorescentie tomografie-scans te produceren. De beeldvormende resolutie van fhFluo (1 mm) bleek superieur aan die van fhSPECT (6 mm). Echter, de fhFluo beeldvorming was beperkt tot een diepte van 0.5 cm, terwijl fhSPECT beeldvorming bruikbaar was op alle geëvalueerde diepten (≤ 2 cm). Zowel fhSPECT als fhFluo gaven de mogelijkheid tot augmented- en virtual-reality navigatie richting tracer hotspots, zoals gesegmenteerd in de beelden. Beeldvorming in prostaat- en schildwachtklier-weefsels bevestigde de trend: fhSPECT geeft een lagere resolutie met meer diepte-informatie, terwijl fhFluo een superieure resolutie levert voor oppervlakkige signalen. Daarmee liet dit hoofdstuk zien, gebruik makend van radioactieve en fluorescente (hybride) tracers, dat fhFluo complementaire waarde heeft ten opzichte van fhSPECT en een unieke beeldvorming- en navigatie-modaliteit levert.

Hoofdstuk 8 focust specifiek op het verbeteren van de detectie van radioactieve tracers tijdens robot-geassisteerde laparoscopische chirurgie. Voor dit doel is er een bekabelde, kleine en uiterst flexibele DROP-IN gamma probe ontwikkeld welke in de intra-abdominale ruimte opgepakt wordt en welke tijdens scannen optimaal gebruik maakt van de gewrichten in de bestaande (robotische) laparoscopische tangen. In vergelijking met de conventionele laparoscopische gamma probe (die beweging met 4 vrijheidsgraden biedt), bleek de manoeuvreerbaarheid van de DROP-IN gamma probe in combinatie met de robotische tangen veel groter (beweging met 6 vrijheidsgraden). Fantoom-experimenten onderstreepten het belang van deze manoeuvreerbaarheid door te laten zien dat het onderscheiden van een laagradioactieve laesie (bijv. schildwachtklier) ten opzichte van een hoogradioactieve achtergrond (bijv. prostaat) alleen mogelijk was als de detector $\geq 90^\circ$ weggedraaid kon worden van deze hoge achtergrond. Het ontwerp van verschillende prototype DROP-IN behuizingen werd verder beoordeeld in fantoom-studies, ex vivo klinische weefsel-studies (d.w.z. prostaat- en schildwachtklieren) en in vivo varkens studies. Na grondige evaluatie van het oppak-ontwerp, gaf de chirurg de voorkeur aan een grip over 45° distaal gepositioneerd op de probe. Introductie en optimalisatie van de eerste DROP-IN gamma probe prototypes gaf aan dat radiogeleide chirurgie op deze manier beter geïntegreerd wordt met (robot-geassisteerde) laparoscopische chirurgie. Recent heeft de eerste klinische studie inderdaad de potentie van deze vorm van radiogeleide chirurgie laten zien tijdens robotische schildwachtklier procedures in prostaatkanker [2].

In **hoofdstuk 9** van dit proefschrift, **het toekomstperspectief**, werden de geïntroduceerde (hybride) detectie- en navigatie-modaliteiten geplaatst in een overzicht van de algemene wetenschappelijke ontwikkelingen voor virtual- en augmented-reality computerondersteunde procedures binnen de urologie. Veel verschillende benaderingen werden aangehaald voor zowel het urinewegstelsel (inclusief nefrolithotomie en nefrectomie) als het voortplantingssysteem (inclusief primaire tumor laesies en lymfatische uitzaaiingen). Binnen deze verschillende

toepassingen werd de gedetailleerde patiëntenkaart gegenereerd met behulp van pre- of intra-operatieve beeldvorming, waaronder (cone-beam) CT-, MRI-, ultrasound- en SPECT-modaliteiten. Registratie van deze chirurgische 'road-map' en het intra-operatieve veld gebeurde over het algemeen met elektromagnetische-, mechanische-, beeldanalyse- of dichtbij infrarood optische-tracking technieken. Dit wekte de indruk dat een combinatie van deze technieken superieure resultaten geeft. Helaas is gebleken dat zachte-weefsel-deformaties nog steeds één van de grootste obstakels is in dit veld van zachte-weefsel chirurgie, waardoor validatie met intra-operatieve detectie-modaliteiten nodig blijft. Dit heeft echter wel geresulteerd in de introductie van nieuwe intra-operatieve detectie-modaliteiten, zoals de DROP-IN US, transurethraal US, (DROP-IN) gamma probes en fluorescentie camera's. Hoewel de meeste technieken alleen geëvalueerd zijn in kleine patiënten-groepen en er nog veel ruimte is voor verfining, bieden de gepresenteerde navigatie-technieken wel een mogelijke eerste stap in de richting van een veelbelovende toekomst voor computerondersteunde chirurgie binnen de urologie, waarbij chirurgische precisie en medisch resultaten verbeterd worden.

De verschillende detectie en navigatie modaliteiten, zoals ontworpen en onderzocht in dit proefschrift, maakten allemaal gebruik van de complementaire eigenschappen van radioactieve en fluorescente tracers om de chirurg optimaal te begeleiden in het verwijderen van kanker-gerelateerd weefsel. Hopelijk kunnen deze beeldgeleide technieken bijdragen om het chirurgische veld vooruit te brengen richting preciezere, minder ingrijpende en meer effectieve procedures. Hoewel de eerste klinische evaluaties gericht waren op de schildwachtklierprocedure binnen de urologie (d.w.z. prostaat- en peniskanker), zijn al de gepresenteerde technieken van dien aard dat ze met relatief weinig moeite ook overgezet kunnen worden naar vele andere (hybride) tracer-gebaseerde chirurgische procedures. Voorbeelden hiervan binnen de huidige chirurgie zijn de hybride schildwachtklierprocedures in hoofd-halskanker [3,4], baarmoederhalskanker [5] en borstkanker [6] en de radiogeleide lokalisatie van verborgen laesies [7]. Daarnaast openen de recente ontwikkelingen op het gebied van tumor-receptor gerichte hybride tracers de weg naar nog veel meer toepassingen in de (nabije) toekomst, inclusief de lokalisatie van primaire tumor en uitzaaiingen in nierkanker (bijv. met de tracer ^{111}In -girentuximab-IRDye800CW tracer) [8], neuro-endocrine tumoren (bijv. met de tracer $\text{Cy5-}^{111}\text{In}$ -DTPA-Tyr3-octreotate) [9] en prostaat-kanker (bijv. met de tracer PSMA I&F) [10]. Daarnaast laten modaliteiten zoals de geïntroduceerde DROP-IN technologie nu al hun waarde zien binnen de tumor-receptor gerichte chirurgie, in het bijzonder met PSMA-gerichte resectie van lymfeklier-uitzaaiingen bij prostaat kanker [11].

REFERENTIES

1. G. H. KleinJan et al., "Toward (Hybrid) Navigation of a Fluorescence Camera in an Open Surgery Setting", *Journal of Nuclear Medicine* 57(10), 1650-1653 (2016).
2. P. Meershoek et al., "Robot-assisted laparoscopic surgery using DROP-IN radioguidance: first-in-human translation", *Eur J of Nucl Med and Mol Imaging* 1-5 (2018).
3. A. Christensen et al., "Feasibility of real-time near-infrared fluorescence tracer imaging in sentinel node biopsy for oral cavity cancer patients", *Ann Surg Oncol* 23(2), 565-572 (2016).
4. I. Stoffels et al., "Evaluation of a radioactive and fluorescent hybrid tracer for sentinel lymph node biopsy in head and neck malignancies: prospective randomized clinical trial to compare ICG-^{99m}Tc-nanocolloid hybrid tracer versus ^{99m}Tc-nanocolloid", *Eur J of Nucl Med and Mol Imaging* 42(11), 1631-1638 (2015).
5. P. Paredes et al., "Role of ICG-^{99m}Tc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer, a pilot study", *Eur J of Nucl Med and Mol Imaging* 44(11), 1853-1861 (2017).
6. B. E. Schaafsma et al., "Clinical trial of combined radio-and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer", *Br J Surg* 100(8), 1037-1044 (2013).
7. G. KleinJan et al., "Hybrid radioguided occult lesion localization (hybrid ROLL) of 18 F-FDG-avid lesions using the hybrid tracer indocyanine green-^{99m}Tc-nanocolloid", *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 35(5), 292-297 (2016).
8. M. C. Hekman et al., "Targeted dual-modality imaging in renal cell carcinoma: an ex vivo kidney perfusion study", *Clin Cancer Res* 22(18), 4634-4642 (2016).
9. C. Santini et al., "Evaluation of a fluorescent and radiolabeled hybrid somatostatin analogue in vitro and in mice bearing H69 neuroendocrine xenografts", *Journal of Nuclear Medicine* jnumed.115.164970 (2016).
10. M. Schottelius et al., "Synthesis and preclinical characterization of the PSMA-targeted hybrid probe PSMA-I&F for nuclear and fluorescence imaging of prostate cancer", *Journal of Nuclear Medicine* 60(1):71-8 (2018).
11. F. W. B. v. Leeuwen et al., "Minimal-invasive robot-assisted image-guided resection of prostate-specific membrane antigen-positive lymph nodes in recurrent prostate cancer.", *Clin Nucl Med*. 44:580-1 (2019).