



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

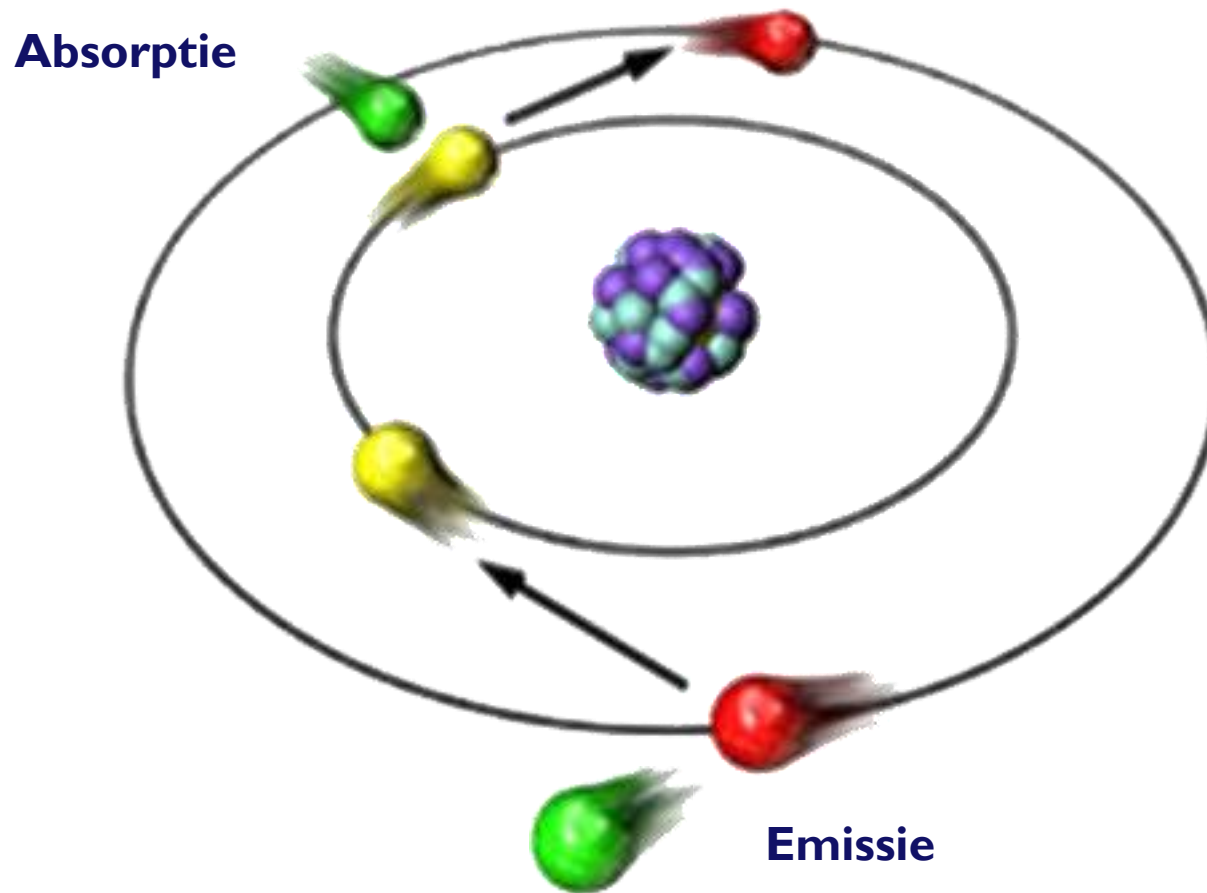
*Nabij-infrarood fluorescentie geleide chirurgie:
Techniek, eerste resultaten en toekomstperspectieven*

Joost van der Vorst

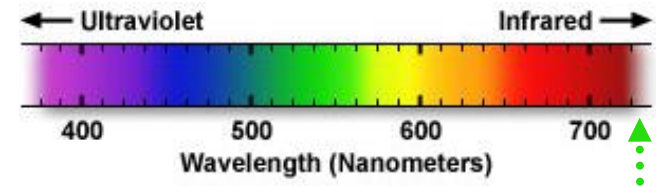
Wontwikkeling

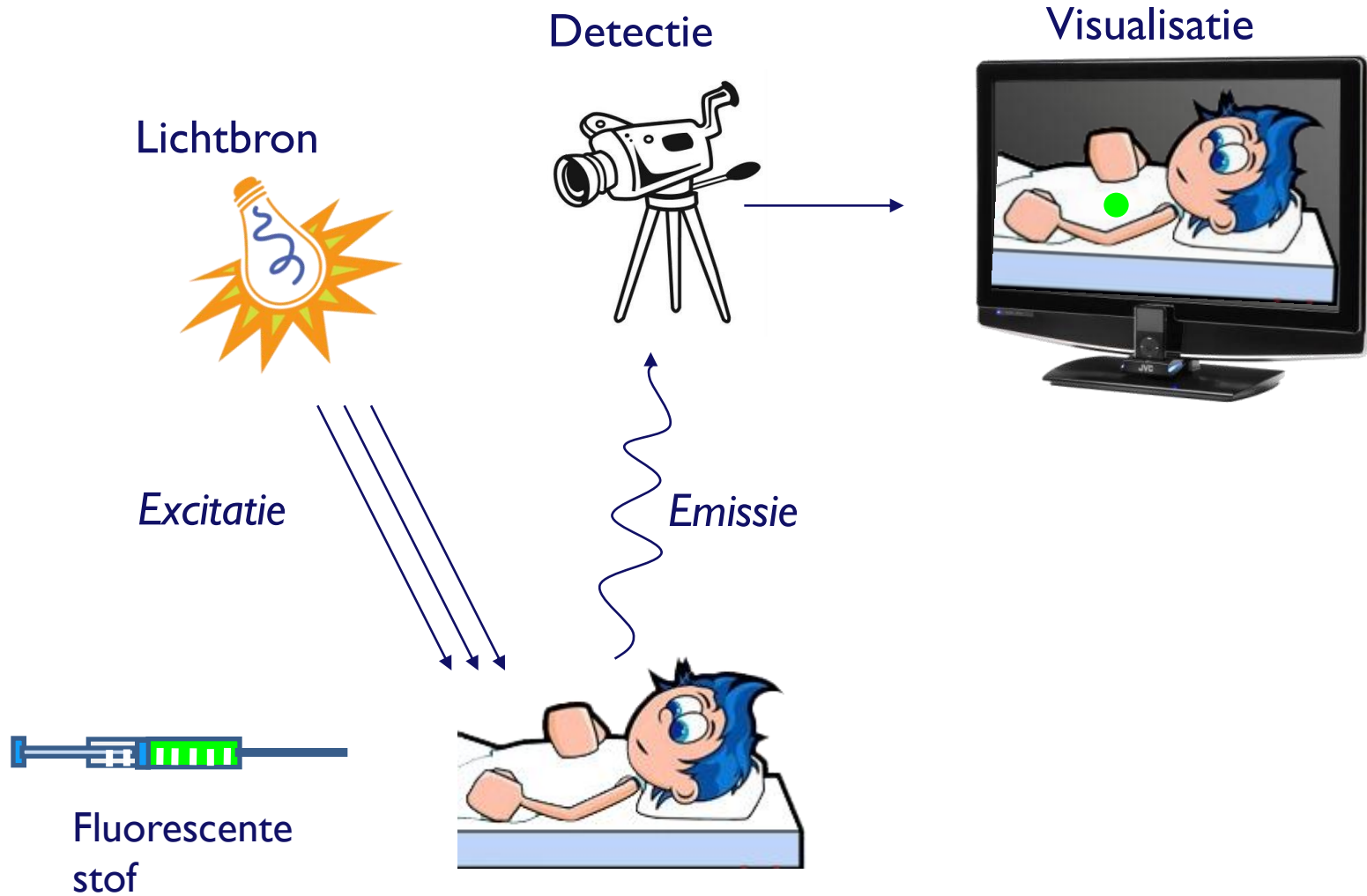
22-11-2011



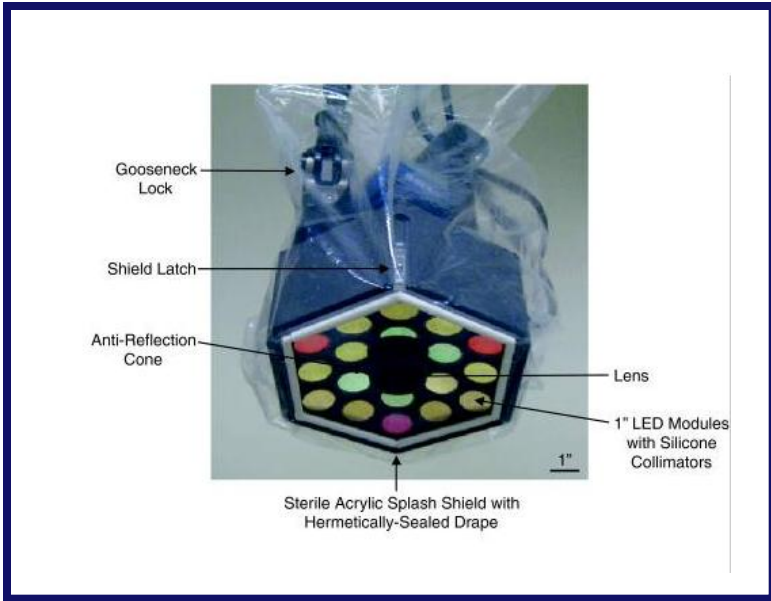


- Voordelen:
 - Relatief **hoge weefselpenetratie**
 ~ 1 cm → percutane visualisatie
 - **Onzichtbaar** voor het menselijk oog
 → Geen verandering operatieveld
 - Relatief **eenvoudig**
 - Contrastmiddel (“probe”)
 - Speciaal camerasysteem

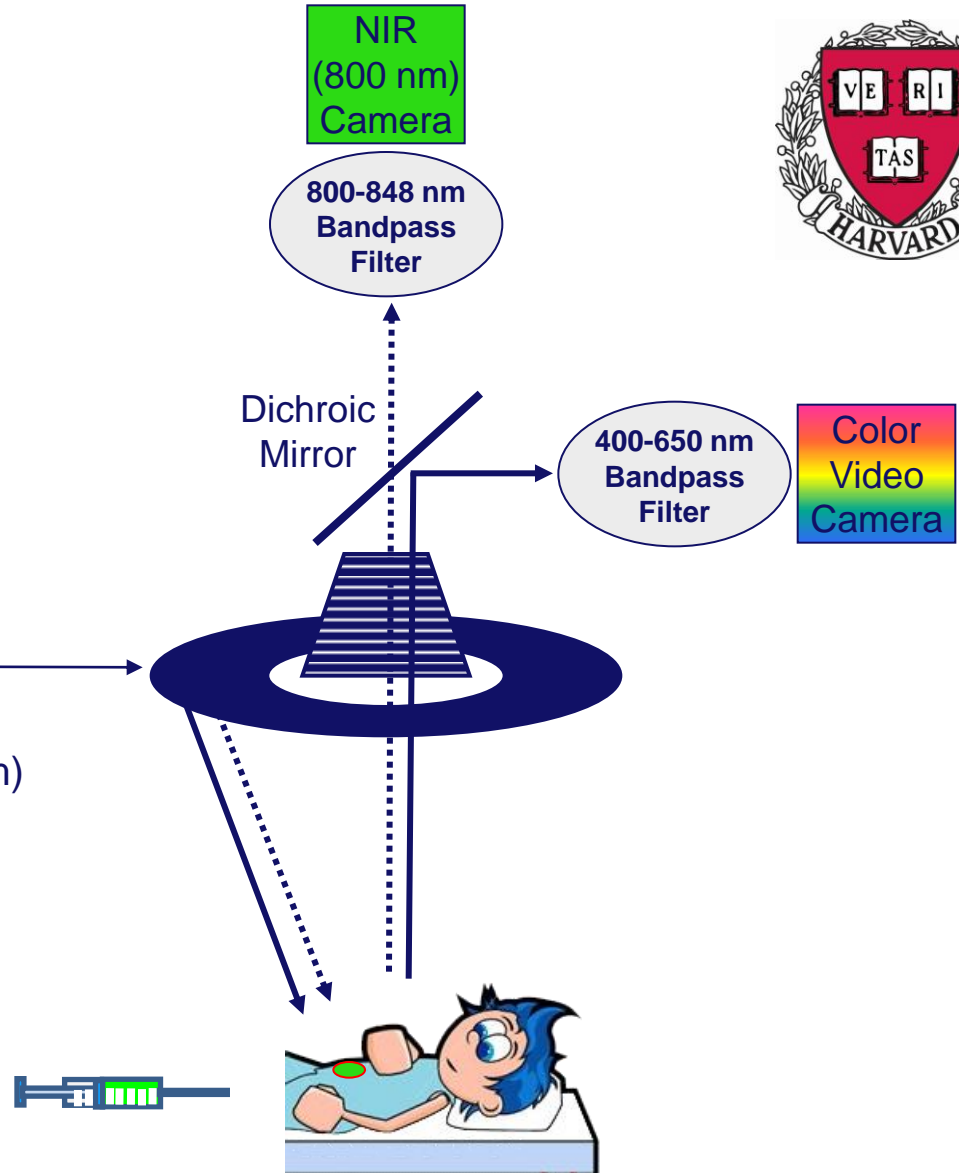




Mini-FLARE™: Schematisch overzicht

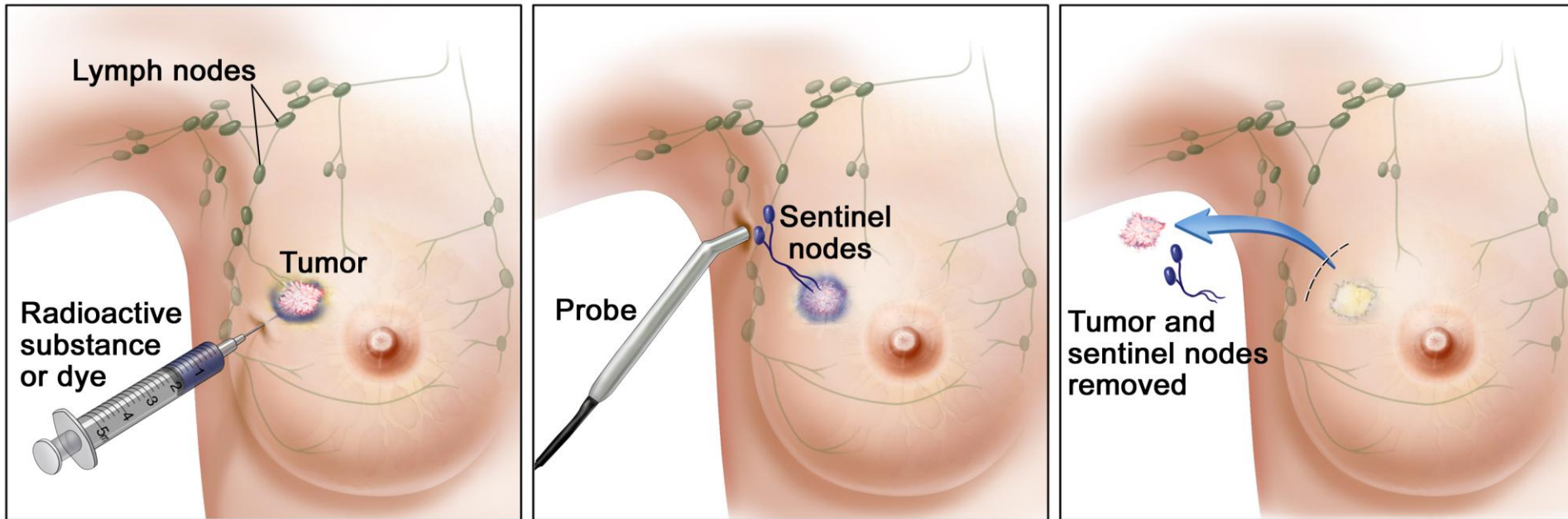


LED Light Source
 White Light (400-650 nm)
 NIR Light (excitation) (745-779 nm)





- Detectie van tumoren tijdens de operatie
 - Tumorspecifieke stoffen nog niet klinisch toepasbaar
- Schildwachtklierprocedure
- Beeldvorming van vitale structuren
- Angiografie



Conventionele techniek:

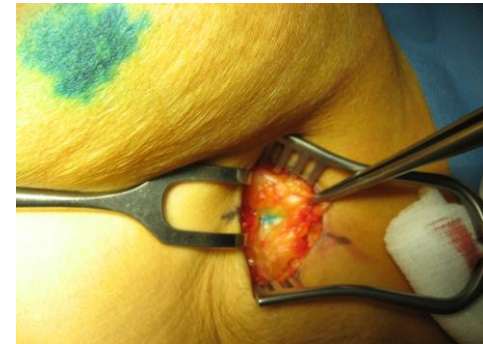
-Blauwe kleurstof

-Radioactieve tracer

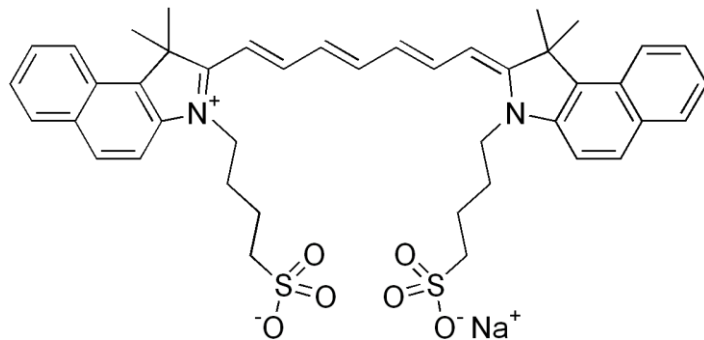
- Standaardbehandeling

- Conventionele techniek:
 - Blauwe kleurstof:
 - Niet percutaan zichtbaar
 - Vervuiling van het chirurgisch veld
 - Tatoeëring van de borst

 - Radiotracer:
 - Logistiek
 - Niet zichtbaar; alleen Geigerteller



- Indocyanine groen (ICG)
- Veelgebruikt in de kliniek (al tientallen jaren)
 - Lever- en hartfunctie testen
- Bijna geen bijwerkingen (allergische reactie in 1:10.000)
- Off label gebruik voor de schildwachtklieerprocedure
- Toevoegen van humaan serum albumine (ICG:HSA)



- Studie 1: Pilot studie met ICG:HSA
- Studie 2: Voordeel van mixen ICG met HSA
- Studie 3: NIR fluorescence beeldvorming met of zonder patent blauw

- *Inclusion criteria:* all patients undergoing SLN procedure
- *Exclusion criteria:* pregnancy, known allergy to jodium, shell fish, ICG

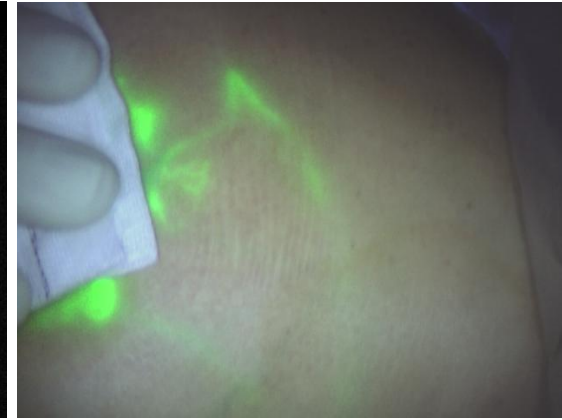
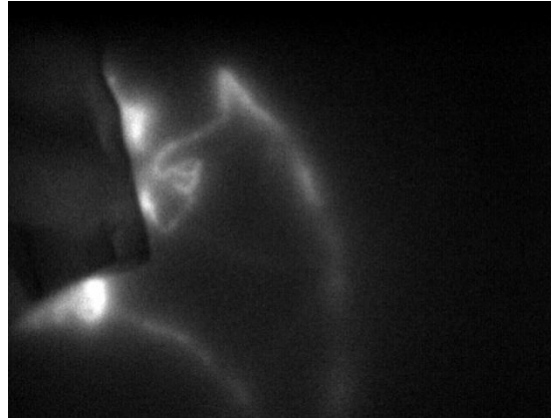
- Pilot studie in borstkanker patienten (N = 24)
- Patienten ondergingen standard of care schildwachtklier-procedure:
 - ^{99m}Tc -nanocolloid een dag preoperatief
 - 1 mL Patent Blue V intraoperatief
- Injectie van 1.6 mL ICG:HSA intraoperatief
- Intraoperatieve imaging met Mini-FLARE™

Kleur

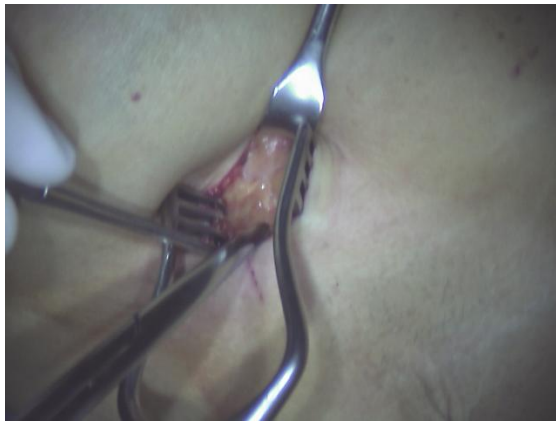
NIR

Kleur-NIR Merge

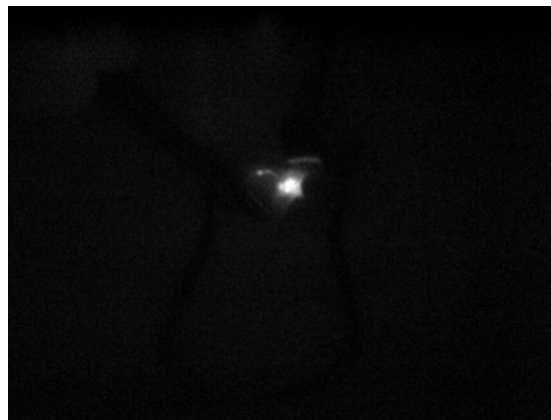
Voor
incisie



Lymfebaan
zichtbaar



Klier
gevonden



Camera COLOR - Wavelength Range: 400-600 nm



2010-03-12 8:50:48:0

Camera I [channel 1]



2010-03-12 8:50:48:0

Camera I [channel 2]



Characteristic	N	%
SLN Detection		
- Number of SLNs Identified	35	
- Average Number of SLNs Identified (range)	1.45 (1-3)	
Method of Detection		
- Radioactive	35	100
- Blue	30	86
- Near-Infrared Fluorescence	35	100
Average Time between Injection of ICG:HSA and Skin Incision (S.D.)	16 minutes \pm 3	
Average Time between Skin Incision and SLN Resection (S.D.)	17 minutes \pm 5	
Histology		
- Negative	26	74
- Isolated Tumor Cells	3	9
- Micrometastases	0	0
- Macrometastases	6	17

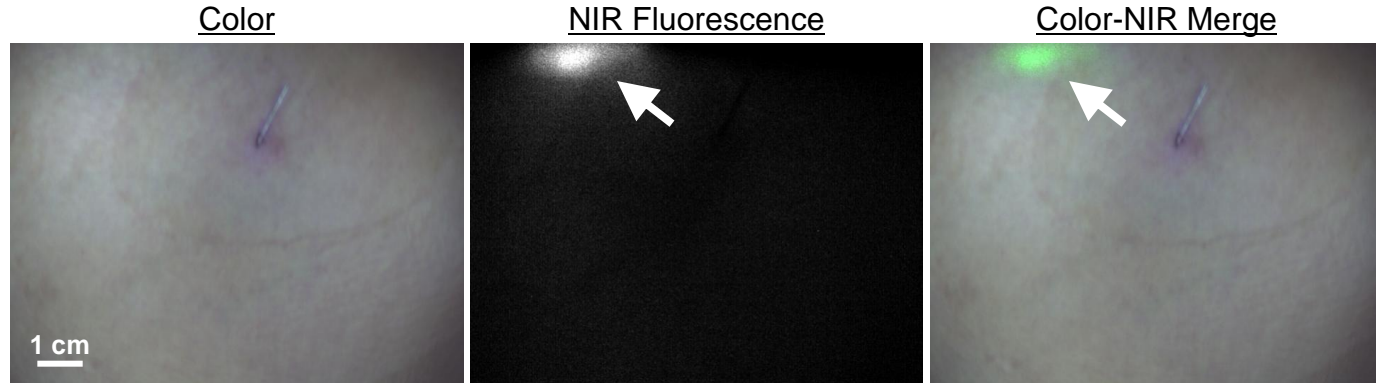
- Nabij-infrarood (NIR) fluorescentie is bruikbaar en makkelijk te implementeren voor de schildwachtklieprocedure
- NIR fluorescentie overtreft Patent Blauw in deze pilot studie
- Snelle translatie naar andere type tumoren
- Geen tatoeëring van de borst

- Werkzaamheid van mixen ICG met HSA in nog onduidelijk
- Klinische studie: 18 borstkanker patienten die een schildwachtklieprocedure ondergaan
- Patienten werden gerandomiseerd tussen
 - 1.6 mL 500 μ M ICG
 - 1.6 mL 500 μ M ICG:HSA
- Chirurg en Mini-FLARE operator werden geblindeerd voor de behandeling

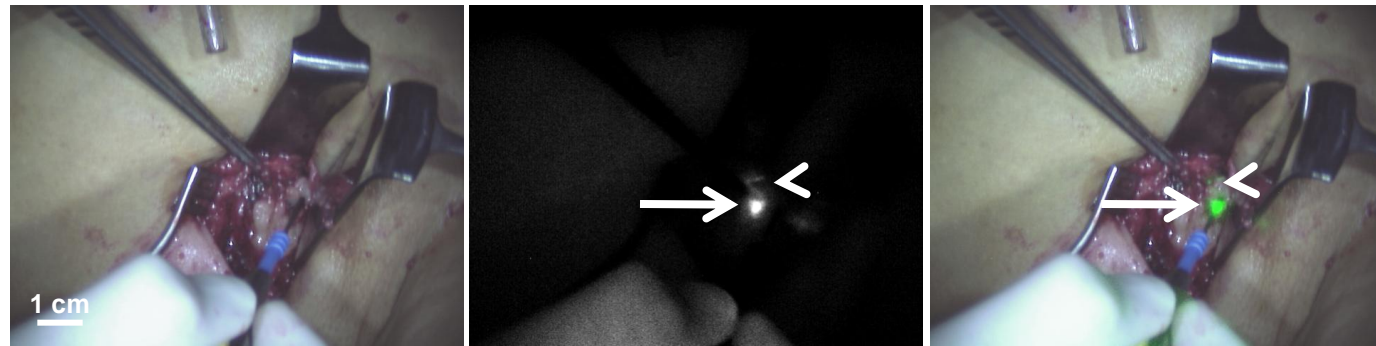


Injection Site ICG:HSA /
No Lymphatic Channels

ICG:HSA

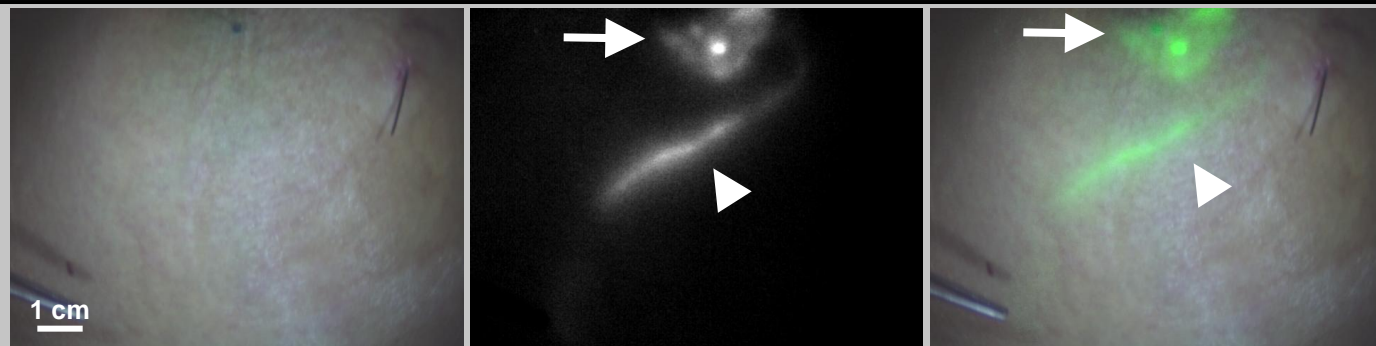


Sentinel Lymph Node

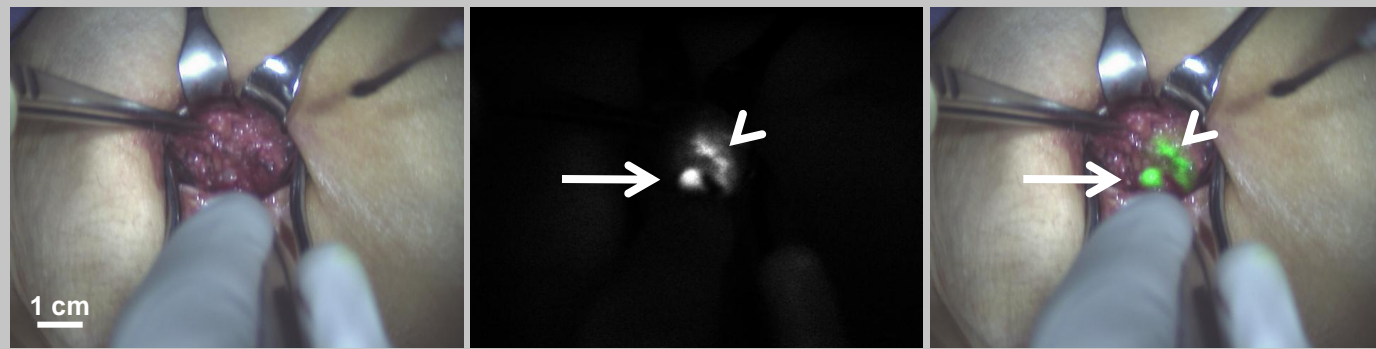


Injection Site ICG /
Lymphatic Channels

ICG

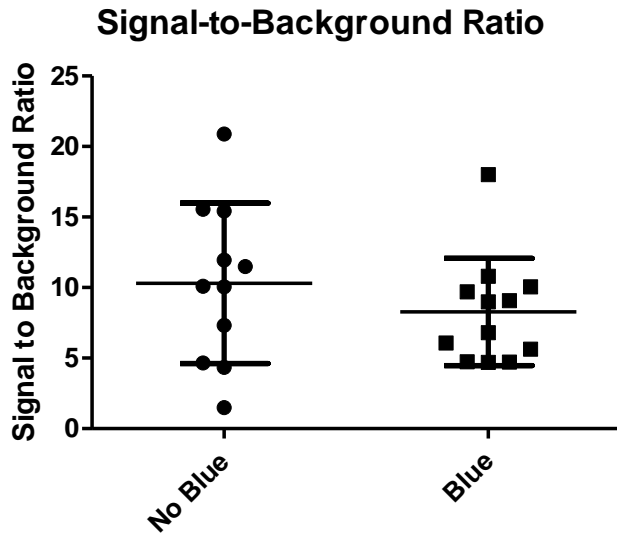


Sentinel Lymph Node



- ICG alleen is vergelijkbaar met ICG:HSA
 - Signal-to-Background ratio gelijk
 - Gemiddelde aantal gevonden klieren gelijk
- ICG: meer lymfebanen zichtbaar door de huid
- Voordeel: faciliteert klinische introductie van deze techniek in landen waar het gebruik van HSA regulatoire hordes geeft

- Klinische studie: 24 borstkanker patienten die een schildwachtklierprocedure ondergaan
- Patienten werden gerandomiseerd tussen
 - 1.6 mL 500 μ M ICG + patent blauw
 - 1.6 mL 500 μ M ICG alone
- Gammaprobe werd niet gebruikt in de eerste vijftien minuten



Characteristic	Total	Blue	No Blue
Number of SLNs Identified	37	19	18
- One SLN	12	7	5
- Two SLNs	9	4	5
- Three SLNs	1	1	
- Four SLNs	1		1
Average Number of SLNs Identified (SD)	1.6 +- 0.8	1.5 +- 0.7	1.7 +- 0.9
Method of Detection			
- Radioactive	35	17	18
- Blue	16	16	0
- Fluorescent	37	19	18

Gammaprobe werd gebruikt in:

Blauw: 2 patienten (Gemiddeld BMI: 28)

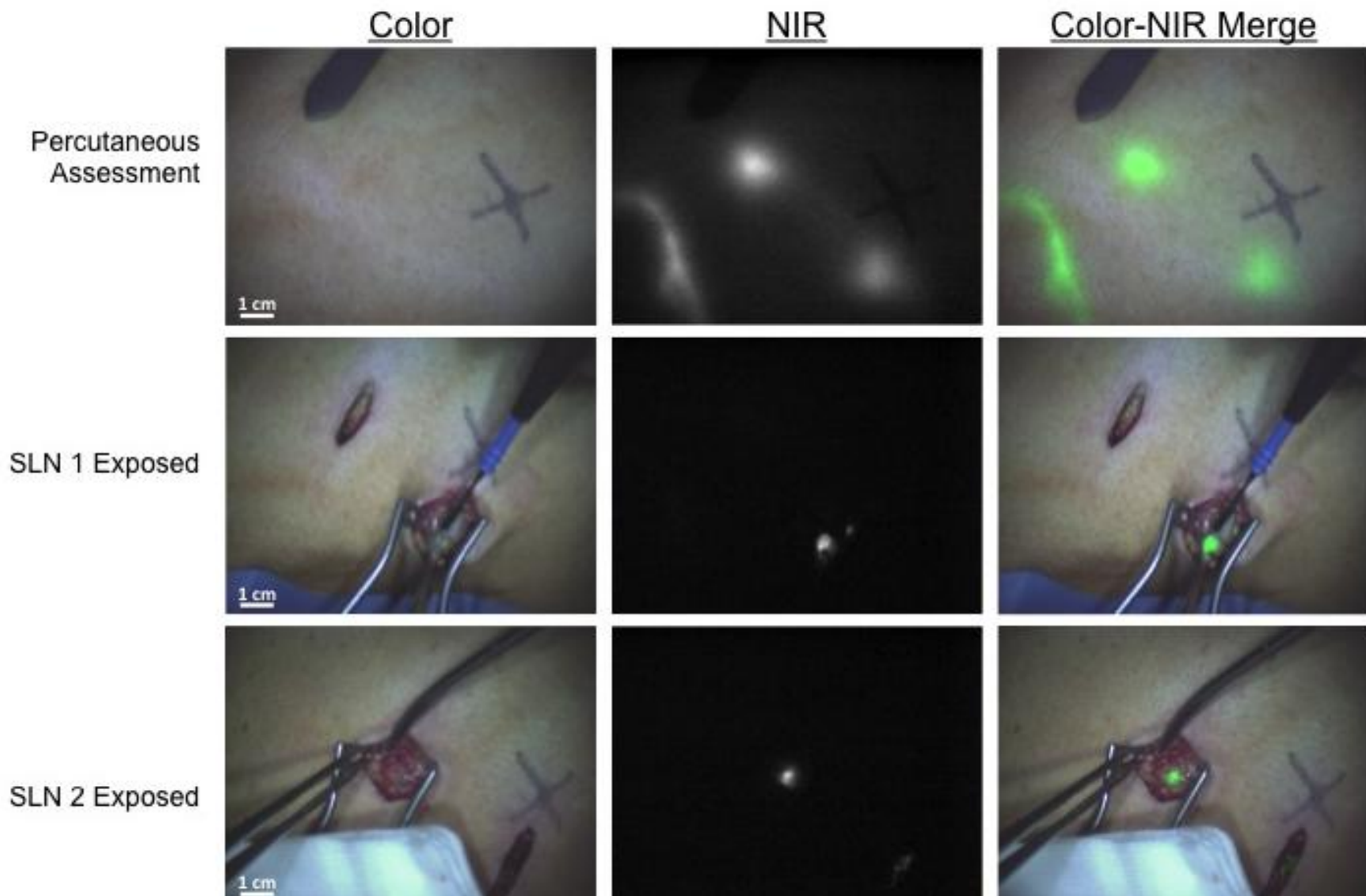
Niet blauw: 4 patienten (Gemiddeld BMI: 32.5)

- Blauwe kleurstof kan weggelaten worden wanneer fluorescentie gebruikt wordt
- Geen effect op Signal-to-Background Ratio
- Gammaprobe noodzakelijk in sommige gevallen

Conclusion

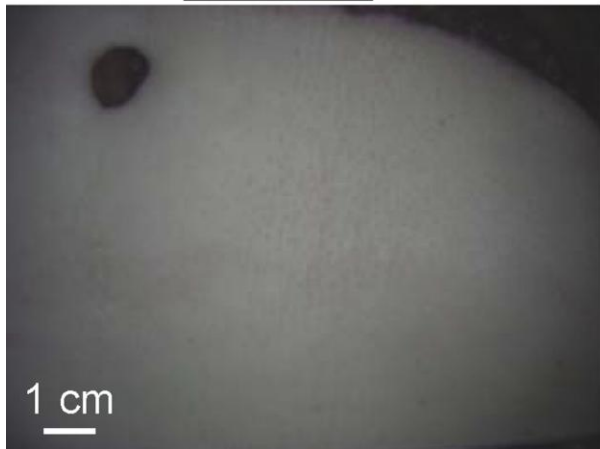
- Succesvolle applicatie in SLN mapping
- Blauwe kleurstof kan vervangen worden
- Snelle vertaling naar andere tumoren: cervixca, vulvaca, blaasca, melanoom, hoofd- hals tumoren, colonca

Schildwachtklierprocedure in melanoom

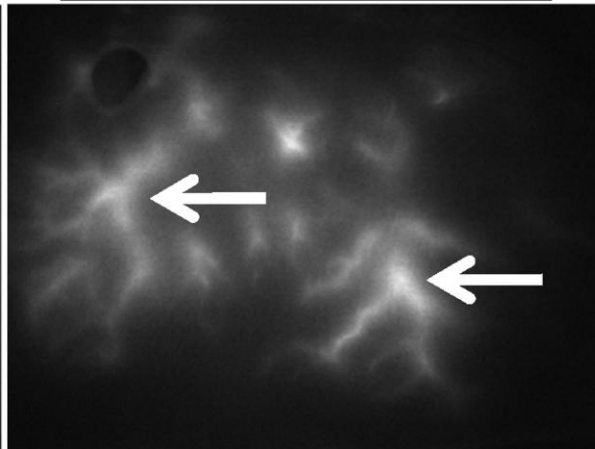


- Fluorescentie angiografie in reconstructieve chirurgie
- Levensvatbaarheid huidflappen na borstchirurgie
 - Conventioneel: temperatuur, capilaire refill, echo-doppler, huidskleur, transcutane zuurstofmeting → Niet optimaal!
- NIR fluorescentie met ICG: arteriele inflow, veneuze return en weefsel perfusie

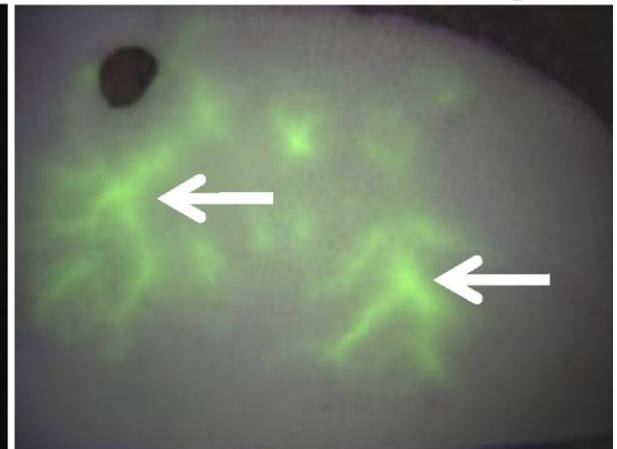
Colour

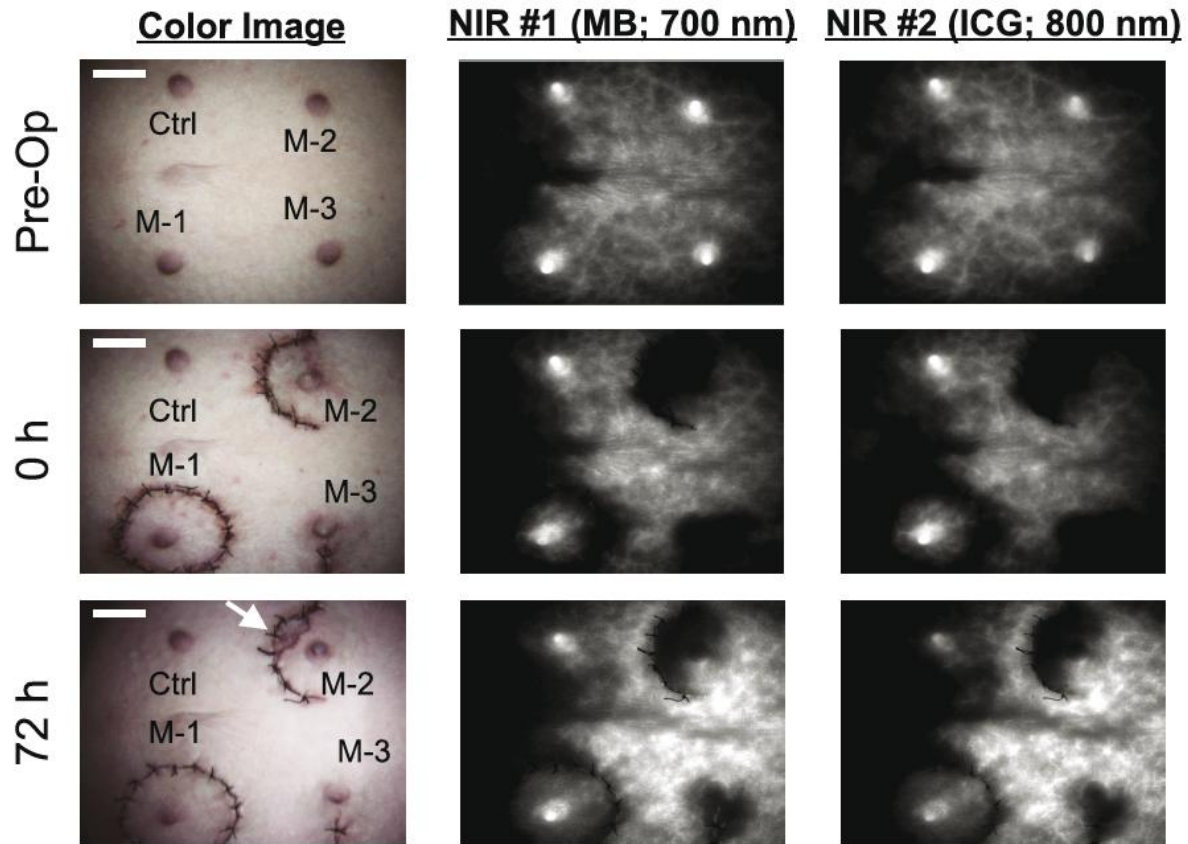


NIR fluorescence

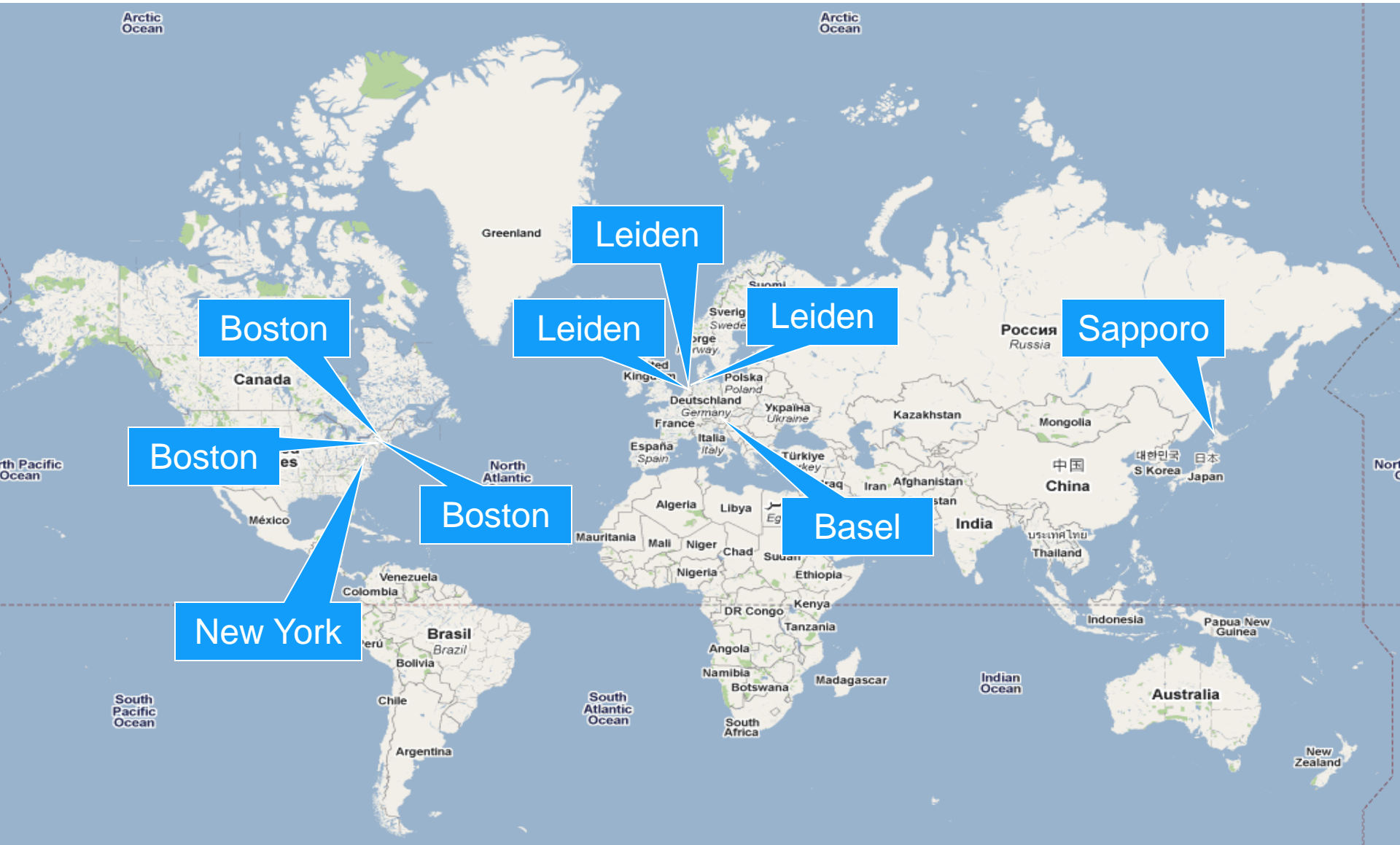


Colour-NIR merge





- Nieuwe NIR stoffen and intraoperatieve camera systemen worden ontwikkeld
 - Verbetering van dieptepenetratie
 - Reductie van achtergrond signaal
- Expected in 2 years:
 - Klinisch beschikbare tumorspecifieke stoffen
 - Klinisch beschikbare geoptimaliseerde stoffen voor de schilwachtlierprocedure



Surgery

Alexander Vahrmeijer
 Cornelis van de Velde
 Peter Kuppen
 Gerrit-Jan Liefers
 Bert Bonsing
 Henk Hartgrink
 Rob Tollenaar
 Sven Mieog
 Merlijn Hutteman
 Bob Schaafsma
 Floris Verbeek
 Kees Sier
 Elly Krol-Warmerdam
 Gemma Ranke

Endocrinology

Clemens Löwik

Gynaecologie

Katja Gaarenstroom
 Baptist Trimbos
 Alexander Peters
 Cor de Kroon
 Margriet Lowik
 Dorien Berends

Pathology

Vincent Smit

*Beth Israel Deaconess Medical Center /
 Harvard Medical School*

John Frangioni
 Hak Soo Choi
 Yoshitomo Ashitate