

Lek. Maciej Jan Mazurek

„Wykorzystanie i walidacja wenografii i limfografii przy pomocy obrazowania fluorescencji w spektrum fali bliskiej podczerwieni dla celów chirurgii onkoplastycznej”

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: dr hab. Grzegorz Mieczysław Panek

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii, Warszawski Uniwersytet
Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Warszawa 2020

Streszczenie:

Szybko rozwijającym się trendem w medycynie jest przyżyciowe wybarwienie tkanek z wykorzystaniem technologii fluorescencji w świetle bliskiej podczerwieni (NIR) przy pomocy odpowiednich fluoroforów (zieleni indocyjaniny – ICG). W chwili obecnej funkcjonuje kilka komercyjnie dostępnych systemów wizualizacji NIR. Żaden z nich nie jest idealny. Z tego powodu, nadal trwają intensywne prace konstrukcyjne nad stworzeniem systemu o najwyższej wydajności obrazowania. W ramach funduszy NCBIR STRATEGMED I opracowano polski system nawigacji MentorEye, umożliwiający fuzję nawigacji NIR z nawigacją optyczną. Celem niniejszej pracy była walidacja modułu NIR systemu MentoEye poprzez dobór odpowiedniego rozpuszczalnika ICG, ocenę możliwości wykrycia i radykalnego usunięcia guzów wybarwionych ICG przy pomocy NIR na modelu fantomów piersi oraz ocenę wenografii i limfografii NIR na modelu zwierzęcym.

Eksperyment podzielono na część in-vitro i in-vivo. Część in-vitro składała się z dwóch etapów. W pierwszym etapie dokonano oceny przydatności wybranych rozpuszczalników ICG (0,9% NaCl, 20% Intralipid i albumina ludzka) i ich rozcieńczeń na intensywność fluorescencji mierzonej jako Signal-to-background ratio (SBR). Drugi etap polegał na resekcji symulowanych guzów piersi na specjalnie skonstruowanych fantomach. Operacje przeprowadzono na 14 fantomach piersi kobiecych wykonując resekcje inkluzji wybarwionych ICG o średnicy 5, 10 i 15 mm. Wykorzystując zjawisko NIR zaobserwowano detekcję inkluzji odpowiednio w 94% i w 100% przypadków. Celem oceny radykalizmu wycięcia, łożę pooperacyjne weryfikowano w NIR. W czasie weryfikacji NIR potwierdzono radykalność resekcji w 100% przypadków dla zmian 5 mm, w 82% dla zmian 10 mm i w 79% dla zmian o średnicy 15 mm. W przypadku podejrzenia nieradykalności wycięcia, poszerzano zakres resekcji. Ocena wtórnego radykalizmu resekcji guzów piersi we wszystkich przypadkach wyniosła 100%. Wizualizacja NIR zwiększyła odsetek radykalnych resekcji zmian o średnicy 10 mm o 21,8% (o 7 zmian usuniętych radykalnie więcej) i o 25,8% zmian o średnicy 15 mm (8 zmian więcej).

Badanie in-vivo zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej na 36 szczurach Sprague-Dawley, płci męskiej, chodu wsobnego Mod/Lod w dwóch grupach: wenografii i limfografii. Osiemnastu zwierzętom podano do żyły udowej (losowo prawej lub lewej) ICG w różnych nośnikach (6 zwierząt otrzymało roztwór 0,9% NaCl, 6 zwierząt roztwór

w 20% Intralipidzie, pozostałe 6 zwierząt w HSA). Do kończyny przeciwstronnej (stanowiącej grupę kontrolną) podano sam rozpuszczalnik (0,9% NaCl, Intralipid lub HSA). Skuteczność wybarwienia żył została oceniona za pomocą analizy zdjęć w formacie TIFF z uwzględnieniem parametru SBR. Kolejnym 18 zwierzętom podano znacznik w odpowiednim rozpuszczalniku (po 6 zwierząt otrzymało odpowiednio: roztwór w 0,9% NaCl, 20% Intralipidzie, i w HSA) do przestrzeni międzypalcowej. Następnie w zaplanowanych interwałach czasowych (co 5 minut do 15 minut) obserwowano tempo spływu chłonnego w wybranych punktach pomiarowych (na stopie, na wysokości stawu skokowego i w pachwinie). W grupie kontrolnej (kończyna kontrlateralna) podano sam rozpuszczalnik. Analizę spływu chłonnego i wybarwienia węzłów chłonnych również przeprowadzono oceniając SBR na zdjęciach w formacie TIFF. Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy pomocy testu ANOVA z wykorzystaniem testu Bonferonnie'go jako oceny post-hoc.

Wykazano znamienne najwyższą wartość SBR w warunkach in-vitro dla roztworu ICG w Intralipidzie ($p < 0,5$). Zaobserwowano, że podczas limfografii NIR, w grupie badanej SBR był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej w czasie pomiarów wykonywanych w: miejscu podania – na stopie szczura (średnie wartości SBR 2,25 vs. -0,03; $p < 0,001$), w dalszym spływie chłonki – w okolicy stawu skokowego (2,25 vs. 0,29; $p < 0,001$), oraz w pachwinie (0,69 vs. -0,11; $p < 0,001$). Wyniki badania potwierdziły, że optymalny czas pomiaru SBR dla oceny węzłów chłonnych pachwiny to 10-15 minuta od podania. Grupa badana uzyskała istotnie wyższy SBR niż grupa kontrolna podczas oceny wenografii NIR w spływie żyły udowej (1,89 vs. 0,48; $p < 0,001$). Najwyższe wartości SBR zarówno dla wenografii jak i limfografii stwierdzono dla roztworu ICG w 20% Intralipidzie. Jest to więc medium optymalne na potrzeby wenografii i limfografii NIR.

Uzyskane wyniki potwierdziły, że system MentorEye jest wiarygodnym i precyzyjnym narzędziem, umożliwiającym obrazowanie NIR śródoperacyjnego spływu chłonnego, naczyń krwionośnych i tkanek barwionych ICG. Obrazowanie NIR umożliwia wykrycie nowotworów wieloogniskowych i śródoperacyjną ocenę radykalności ich resekcji.

Podpis autora

Podpis promotora