

نوآوری‌های نوری در جراحی

خلاصه

مقدمه: در دهه گذشته نگاه ویژه‌ای به تصویربرداری نوری به‌خصوص فلورسانس شده است. در جراحی تومور، برداشتن حاشیه مناسب یک عامل مهم در بهبود سرطان محسوب می‌شود. تصویربرداری فلورسانس امکان برداشتن تومور با تعیین مرز مناسب در حین جراحی را به جراح می‌دهد. در روش تصویربرداری فلورسانس با استفاده از سلول‌های بیان‌کننده GFP مثبت، به‌هنگام جراحی به‌صورت همزمان کمترین بافت سالم از بدن بیمار جدا می‌شود.

روش بررسی: در این مقاله استفاده از تصویربرداری نوری برای هدایت و تصمیم‌گیری حین جراحی بررسی شده است. برای تعیین مرز تومور سلول‌های بیان‌کننده GFP مثبت به ۱۰ موش تزریق شد و تصویربرداری و جراحی بر روی هر موش صورت گرفت و حاشیه تومورها برای بررسی به پاتولوژی فرستاده شد.

یافته‌ها: جراحی با کمک تصویربرداری نوری یک ابزار قدرتمند برای مراقبت‌های جراحی و درمان سرطان می‌باشد. از طرفی سلول‌های بیان‌کننده GFP مثبت به‌عنوان یک ماده حاجب غیرهدفمند برای تعیین مرز تومور مناسب می‌باشد.

نتیجه‌گیری: پیشرفت‌های قابل توجه در استراتژی‌های تصویربرداری نوری در زمان واقعی برای تشخیص تومور حین جراحی و ارزیابی حاشیه به‌دست آمده است. تصویربرداری نوری برای دستیابی به بالاترین درصد حاشیه جراحی منفی و در تشخیص زودهنگام متاستازها در دهه آینده حرف‌های زیادی برای گفتن دارد.

واژه‌های کلیدی: تصویربرداری نوری، حاشیه تومور، سلول GFP مثبت

مهیا هندآبادی^۱ مرجانہ حجازی^{۲،۳}

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در ایران، بیمارستان امام خمینی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: مرجانہ حجازی، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۳۹۸۳۱
پست الکترونیک: mhejazi@tums.ac.ir

مقدمه

در روش تصویربرداری مولکولی فلورسنت با استفاده از نشانگرهای فلورسنت، تصویربرداری عملکردی در سطح ژنی، سلولی و ارگان‌ها میسر شده است. در این روش، ماده فلورسنت به داخل ضایعه تزریق می‌شود و سپس با تحریک آن توسط منبع نوری، ماده نشاندار مبادرت به تابش پرتو فلورسنت می‌نماید که توسط دوربین CCD دریافت و مورد بررسی قرار می‌گیرد. اما تزریق ماده فلورسنت در تومور اگر هدفدار نباشد به صورت لوکالایز شده در محل تومور باقی نمی‌ماند و جهت تعیین مرز دقیق تومور مناسب نمی‌باشد زیرا با گذر زمان ماده حاجب پخش می‌شود و به بیرون از تومور نیز نشت می‌کند. لذا می‌توان از تومورهای GFP شده به‌عنوان روش جایگزین تزریق ماده فلورسنت به داخل ضایعه استفاده کرد که پس از بالآمدن تومور دیگر نیازی به تزریق نیست و صرفاً با قرار گرفتن در معرض منبع نوری LED تابش انجام می‌شود و می‌توان حاشیه تومور را تشخیص داد. بنابراین با انجام تحقیقی به بررسی کاربرد روش تصویربرداری نوری جهت تعیین حاشیه دقیق تومور در حین جراحی پرداخته‌ایم [۱۴]. این روش می‌تواند در صورت اثبات به‌عنوان روش جایگزین روش‌های استاندارد معرفی شود.

روش بررسی

مقایسه روش‌های مختلف تصویربرداری در جراحی

روش‌های تصویربرداری زیادی برای پیشگیری قبل از عمل وجود دارد. اولتراسونوگرافی، MRI، CT و PET تأثیر زیادی در پیشگیری از عمل جراحی و تصمیم‌گیری درمانی دارد که به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار گرفته است تا بیماران مبتلا به سرطان درمان و نظارت شوند. متأسفانه، این روش‌ها به‌راحتی در اتاق عمل قابل استفاده نیستند. برای تشخیص ضایعات کوچک، تفکیک CT (میلی‌متر) در مقایسه با دید انسان (تقریباً ۵۰ میکرومتر) کم است. تکنیک‌هایی مانند CT برای رسیدن به وضوح بالا در تصویربرداری کلی بدن نمی‌توانند ضایعات کوچک در زمینه جراحی را در طول عملیات تشخیص دهند. روش‌های تصویربرداری نوری می‌تواند ضایعات کوچک‌تر از ۱۰ میکرومتر را تشخیص دهد. تصویربرداری نوری همچنین می‌تواند بازخورد مستقیم و مرتبط با زمینه جراحی طبیعی را مشاهده کند. با هزینه‌های نسبتاً کم و انعطاف‌پذیری، روش‌های نوری تصویربرداری مناسب‌تر است [۱۵]. سونوگرافی، آشکارسازهای انرژی بالا (یونیزه) قابل حمل از قبیل پروب ۷ دستی یا PET detector دستی و روش‌های نوری مناسب‌تر در تئاتر عمل می‌کنند. تصویربرداری با اشعه ماوراء بنفش می‌تواند با رزولوشن نسبتاً بالا (کمتر از ۳۰ μm) همراه با عمق نفوذ تا چند سانتی‌متر. معایب اولتراسونوگرافی زمینه نسبتاً کوچک دید و نیاز به تماس با بافت است. این اغلب در جراحی کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد و اخیراً در درمان سینه محافظت‌شده و میزان حاشیه‌های مثبت کاهش یافته است [۱۶].

چندین دهه، پزشکان تنها بر روی دیدگاه و اطلاعات چشمی خود برای تشخیص و نظارت بر درمان در طول عمل جراحی تکیه می‌کردند. پس از جنگ جهانی دوم پزشکان شروع به استفاده از عدسی‌ها و میکروسکوپ‌ها در حوزه اپتیک برای افزایش بزرگنمایی در حوزه مورد علاقه در طی یک روش کردند [۱]. به‌صورت همزمان، فلورسین به‌همراه لامپ ماوراء بنفش برای افزایش کنتراست در بافت تومور مورد استفاده قرار گرفت [۲]. از آن زمان تاکنون برای چندین روش در طی عمل جراحی، مانند آمینولولولینیک اسید در جراحی مغز و اعصاب [۳] و رنگ آبی در تشخیص گره‌های لنفاوی مورد استفاده قرار گرفته است.

در طول دهه گذشته علاقه بیشتری به استفاده بالینی از تکنیک‌های نوری تصویربرداری در عمل‌های جراحی افزایش یافته است. چشم و دست جراح ابزار مفید برای تشخیص ساختارهای تشریحی است، اما متأسفانه قادر به تشخیص فرآیندهای دقیق مولکولی مربوط به یک مرحله بیماری خاص نیست. برای مثال، در بیماران مبتلا به متاستاز صفاقی، تمیز بافت سالم زخم از ضایعات بدخیم دشوار می‌باشد. علاوه بر این هیچ اطلاعات علمی در مورد حساسیت و خاصیت در تشخیص سرطان با دیدن و لمس کردن به‌دست نمی‌آید [۴].

موضوع حاشیه‌های مثبت در سرطان‌ها نیز شایع است. به‌عنوان مثال، حاشیه استاندارد ۰/۵ سانتی‌متر برای ملانوم توصیه شده در محل، منجر به ۵۰-۱۴ درصد بیماران حاوی حاشیه‌های مثبت می‌شود که نیاز به دفع مجدد دارند [۵-۷]. بنابراین، تنها استاندارد طلایی هیستوپاتولوژی باقی می‌ماند که در این روش پس از آن که بیمار اتاق عمل را ترک کرده است نتیجه به‌دست می‌آید [۸]. این موارد به‌طور کلی نیازمند عمل جراحی تکراری است که نه تنها گران است، بلکه به‌دلیل دشواری دیدن تومورهای میکروسکوپی یا سلول‌های پخش شده موفقیت کمتری دارد. علاوه بر این، تشکیل بافت زخم نیز برای جراح جهت تشخیص بافت تومور باقی‌مانده مشکل‌تر است. برخی مطالعات نشان می‌دهند که جراحی عامل اصلی تحریک متاستاز در حیوانات آزمایشگاهی و در سرطان سینه می‌باشد [۹]. این مطالعات اهمیت اضافه حذف کامل تومور را در اولین عمل جراحی برجسته می‌کند. بنابراین، تصویب جراحی هدایت تصویری در زمان واقعی ممکن است به کاهش میزان جراحی انکولوژیک و جلوگیری از گسترش تومورهای باقی‌مانده به‌دلیل اختلالات جراحی کمک کند.

در چند مطالعه بالینی از مواد کنتراست‌زا نوری (غیر همدمند و همدمند) در طی مراحل جراحی استفاده شده است. ICG برای تشخیص گره‌های لنفاوی [۱۰]، آنژیوگرافی داخل آندروژنی [۱۱]، عمل جراحی [۱۲] و تجسم متاستاز کبدی [۱۳] استفاده می‌شود. به‌عنوان کارآیی این عامل براساس پرفیوژن یا نفوذ پذیری، این ایدئال برای مشخص کردن تومور خاص نیست.

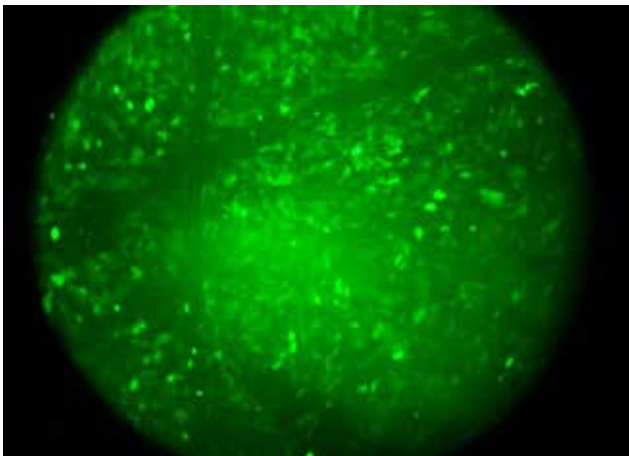
شواهد در مدل‌های حیوانات پیش از موعد ارائه شده است که تشخیص، کنترل حاشیه و بقاء با استفاده از عوامل کنتراست هدفمند و غیرهدفمند تومور [۱۴] با برچسب فلورسانت در انواع مختلف سرطان بهبود می‌یابد [۲۰].

مواد فلورسنت غیر هدفمند

در میان مواد فلورسنت غیر هدفمند که در حال حاضر برای تحقیق و استفاده بالینی در دسترس هستند، فلورسین، ICG، استریت کریسیول بنفش، تولوئیدین آبی و ید لوژول است. ICG دارای خواص نوری (تحریک ۸۰۵ نانومتر، انتشار ۸۳۵ نانومتر) مناسب برای تصویربرداری NIR است، زیرا جذب توسط هموگلوبین و لیپید که جذب‌کننده‌های غالب در محدوده NIR می‌باشد، کمتر است. نتایج چشمگیر برای تصویربرداری از آنژیوزنز، نقشه‌برداری گره لنفاوی و بررسی پیوند خون در ارگان‌های مختلف گزارش شده است [۲۱-۲۳].

به‌تازگی، تقسیم زمان واقعی سرطان‌های نامشخص کبد با استفاده از ICG توصیف شده است، زیرا تصور می‌شود که در بافت‌های سرطانی و غیرسرطانی کبد تحت فشار تومور، ICG دفع ادراری صفراوی را نشان می‌دهد [۲۴]. با این حال، این عوامل به‌طور خاص روی تومور قرار نمی‌گیرند و بنابراین برای تعیین حاشیه دقیق تومور مناسب نمی‌باشند.

GFP یکی از مواد فلورسنت غیرهدفمند می‌باشد که طی بررسی و تحقیق متوجه شدیم برای تعیین مرز مناسب تومور قابل استفاده می‌باشد [۱۴]. همان‌طور که در شکل آمده است، رده سلولی 4T1 پس از پاساژ، ترانسفکت شده و بعد از گذشت حدود یک ماه سلول‌های GFP مثبت بیان شده‌اند.



شکل ۱: تصویر گرفته‌شده از سلول‌های ترانسفکت‌شده توسط میکروسکوپ نوری فلورسنت

این سلول‌ها به بدن موش تزریق شده و بعد از بالا آمدن تومور تصویر برداری و جراحی صورت گرفته است.

این آزمایش بر روی ۱۰ موش انجام شد و برای هر یک از تومورها حاشیه جراحی توسط پاتولوژی اعلام شد.

پروب ۷ می‌تواند برای شناسایی یک هدف با عمق نفوذ بسیار بالاتر استفاده شود، اگرچه با نمایی از چشم انسان یا روش‌های نوری مقایسه نمی‌شود. علاوه بر این، استفاده از ایزوتوپ‌های یونیزه نیاز به روش‌های عملی استاندارد و جلوگیری از نیاز بیش از حد به اشعه برای جراحان که با این بیماران کار می‌کنند خطر بالقوه است. در مقابل، تصویربرداری نوری یا فلورسنت نزدیک دارای ویژگی‌های کامل برای استفاده حین جراحی می‌باشد با چشم‌انداز انسان همبستگی خوبی دارد، غیر یونیزه است و از طرفی سیستم‌های هوای آزاد را می‌توان در لاپاروسکوپی با هزینه‌های نسبتاً پایین ساخت [۱۷].

محدودیت تصویربرداری نوری، عمق نفوذ (۱-۲ سانتی‌متر) برای نور نزدیک مادون قرمز (NIR) به بافت به دلیل پراکندگی و جذب فوتون است. فعالیت‌های سطحی را می‌توان با حساسیت بالا شناسایی کرد که در طول زمان یک عمل جراحی امکان‌پذیر است. مانند حذف متاستازهای صفاقی از سرطان تخمدان و سرطان کولورکتال. اصول این تکنیک در زیر شرح داده شده است.

اصول تصویربرداری نوری حین جراحی

انسان می‌تواند نور را در طیف بصری (۷۵۰-۴۰۰ نانومتر) با وضوح بالا حدود ۵۰ میکرومتر تشخیص دهد. از طرفی عمق را می‌بیند و بنابراین می‌تواند ویژگی‌های شکل و معماری را بازسازی کند، هرچند چشم انسان قادر به تمایز بین طیف‌ها با جدایی کوچک در طول موج نیست. علاوه بر این چشم نمی‌تواند تغییرات مولکولی را تشخیص دهد. برای مثال، در طی جراحی بین رشد تومور و بافتی خوش‌خیم، تشخیص با چشم غیرمسلح دشوار است. همچنین چشم برای تشخیص بافت تومور باقی مانده در محل جراحی و اطراف نیست. نور در محدوده نور مرئی ۷۴۰-۳۵۰ نانومتر عمیق به بافت نفوذ نمی‌کند.

طول موج NIR در محدوده ۷۵۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر با عمق نفوذ ۲ سانتی‌متر است. علاوه بر خواص جذب و پراکندگی نور، اتو فلورسانس ذاتی بافت در نور مرئی در مقایسه با محدوده NIR بازه مشخصی برای تصویربرداری نوری دارد [۱۸]. کاهش جذب بافت، پراکندگی و اتو فلورسانس همراه با الگوریتم بازسازی تصویر باعث ایجاد نسبتی متفاوت شده [۱۹] که موجب بهبود نسبت سیگنال به نویز می‌شود.

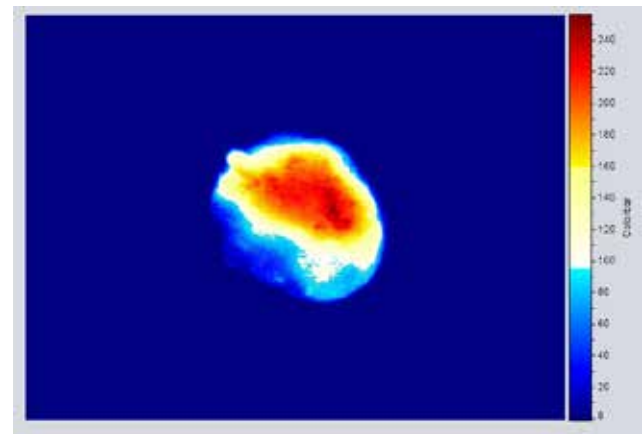
استفاده از تصویربرداری نوری تأثیر زیادی در پیشرفت جراحی داشته است، اما میزان استفاده بستگی به محل تومور دارد. تومورهای سرطانی مانند سرطان سر و گردن، سرطان پوست، ملانوم، سرطان مثانه و متاستازهای پری‌تونال ناشی از سرطان کولورکتال و تخمدان به راحتی قابل تشخیص هستند، در حالی که برای تومورهای عمیق‌تر مانند سرطان سینه و سارکوم به دلیل چسبندگی قابل توجهی از بافت چربی، عضلات یا غدد لنفاوی مورد استفاده قرار نگرفته است. علی‌رغم این موانع، داده‌های تجربی

یافته‌ها

نتایج مربوط به تصویربرداری ex-vivo

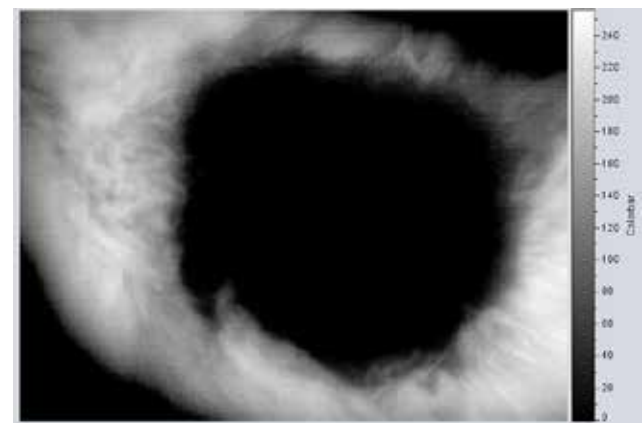
بعد از بالا آمدن هر تومور حاشیة تومور در زیر دستگاه مشخص شد و جراحی صورت گرفت.

تصویر زیر مربوط به یکی از تومورها می‌باشد که با استفاده از نرم افزار Amide (amide 1.0.4, AMIDE's a Medical) Image Data Examiner پردازش شده است.



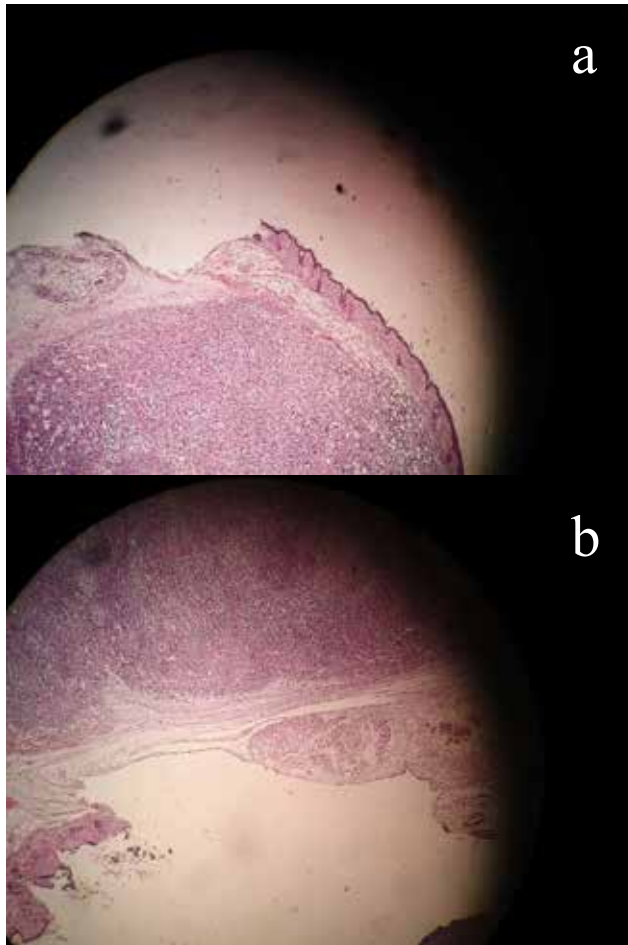
نتایج مربوط به تصویربرداری از موش پس از استخراج تومور

بعد از استخراج تومور جهت اطمینان از برداشتن کامل تومور از موش به صورت جداگانه تصویربرداری شد و نتیجه آن شد که هیچ‌گونه سیگنالی پس از تحریک سطح بدن موش دریافت نشد. بنابراین می‌توان مطمئن شد که تومور به‌صورت کامل و با حاشیة مناسب برداشته شده است. تصویر صفحه بعد حاکی از برداشتن کامل تومور و نبود وجود سیگنال می‌باشد.



نتایج مربوط به پاتولوژی

پس از تهیه لام برای هر تومور توسط پاتولوژیست لام را در زیر میکروسکوپ قرار می‌گیرد و بررسی‌های میکروسکوپی انجام می‌شود.



(a) تصویر مشاهده‌شده در زیر میکروسکوپ از بخش بالایی تومور در تصویربرداری دوم
(b) تصویر مشاهده‌شده در زیر میکروسکوپ از بخش زیرین تومور در تصویربرداری دوم

نتایج مربوط به حاشیة تومور

جدول ۱: اعداد اعلام‌شده برای هر تومور در جدول زیر آمده است

بیشترین مارژین (cm)	کمترین مارژین (cm)	اندازه تومور ارائه‌شده توسط پاتولوژی (cm ³)	موش و شناسه تومور
0.7	0.1	1.5 × 1.8 × 1.5	1
0.5	≤0.1	2 × 1.5 × 1.5	2
0.4	0.2	2 × 1.5 × 2	3
0.5	0.1	2.5 × 1.5 × 1	4
0.5	0.1	2 × 1 × 1.7	5
0.6	≤0.1	2 × 1.5 × 1.6	6
0.5	≤0.1	2 × 1.5 × 1.8	7
0.5	≤0.1	2.5 × 1.5 × 1.6	8
0.5	≤0.1	2.2 × 1.5 × 1.6	9
0.5	0.2	2.3 × 1.4 × 1.5	10
0.52±0.08	0.14±0.04	2.511±0.47	Mean ± SD

بحث و نتیجه‌گیری

جراحی مغز و اعصاب، مفید است. مطالعات اخیر نشان داده است که MRI درمانی کارآمدتر از جراحی معمول در افزایش میزان برانگیختگی چندگانه گلیوبلاستوما، افزایش کیفیت زندگی و طول عمر پس از عمل است [۳۲]. با این حال این سیستم‌ها یک ردیف سخت‌افزاری بزرگ دارند که نیاز به زیرساخت‌های پیچیده، سوئیت‌های تخصصی جراحی دارند و در حال حاضر فقط برای برنامه‌های کاربردی جراحی پیکربندی شده‌اند [۳۳]. با استفاده از MRI یا CT در اتاق عمل، دسترسی جراح به علت ناحیه کوچک در سوراخ اسکندر و سازگاری مورد نیاز دستگاه‌های جراحی با میدان مغناطیسی سیستم به شدت محدود می‌شود. علاوه بر این، دیدگاه پیش از عمل با این روش‌های تصویربرداری مطابق با زمینه دید جراح نیست که می‌تواند جریان گردش جراحی طبیعی را مختل کند. این محدودیت‌ها یک توازن برای سیستم‌های تصویربرداری نوری درون عمل را برای استفاده در اتاق عمل ایجاد کرد. تکنیک‌های تصویربرداری نوری، اطلاعات تشخیصی را از تعاملات بافت نور خارج می‌کند. این پلت‌فرم تصویربرداری دارای ترکیبی از ویژگی‌های جالب است که به صورت منحصر به فرد آن را قابل اعمال به برنامه‌های جراحی می‌کند. این شامل سهولت تشخیص، رزولوشن مکانی و طول عمر و دسترسی به انواع وسیعی از مواد کنتراست است. به همین علت تکنیک‌های مختلف نوری توسعه یافته است [۳۴].

اگرچه روش‌های پراکندگی نور، طیف‌سنجی جذب، طیف‌سنجی رامان، تصویربرداری بیولوژیک و توموگرافی انسجام نوری همچنان به پیشرفت‌های عمده ادامه می‌دهد، اخیراً تکنیک‌های فلورسانس در زمینه عمل جراحی تصویری حین جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرند. جراحی هدایت تصویری در زمان واقعی به دلیل پتانسیل آن برای بهبود نتیجه بیمار تحت جراحی به کار گرفته می‌شود. این روش نه تنها می‌تواند ارزیابی حاشیه جراحی عمل جراحی را انجام دهد، بلکه روش منحصر به فرد برای تشخیص تومورهای میکروسکوپی یا ضایعات باقی‌مانده که در حین عمل جراحی به راحتی از بین می‌رود، می‌باشد. انواع مختلفی از دستگاه‌های تصویربرداری نوری در حال حاضر برای هدایت جراحی در دسترس هستند. با افزایش قابلیت مینیاتوری، سیستم‌های تصویربرداری نوری ساده‌تر، کوچک‌تر و کارآمدتر برای استفاده بالینی در مراکز بالینی و در دسترس می‌باشند [۲۵]. فن‌آوری‌های تصویربرداری مولکولی به‌طور فزاینده ای برای تجزیه و تحلیل سرطان‌ها با رشد سریع در زمینه تصویربرداری فلورسانس *in vivo* مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۵]. رنگ‌های فلورسانس نزدیک به مادون قرمز مانند Cy7 دارای نفوذ بافتی بالا و اتو فلورسانس کم، ساخت آن‌ها برای استفاده در اتاق عمل ایده‌آل است [۳۵]. پیشرفت در تصویربرداری فلورسانس قبلاً برای تشخیص تومور درون عمل در مناطق دیگر آنکولوژی استفاده شده است [۲۴]. به‌طور خاص، آزمایش‌های بالینی نشان می‌دهد نتایج امیدوارکننده‌ای با استفاده از تصویربرداری فلورسانس در تشخیص ضایعات اولیه کبد [۳۶] و متاستاز

در حال حاضر روش‌های تصویربرداری قبل از عمل مانند تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، توموگرافی کامپیوتری (CT) و توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) تصاویر ساختاری یا عملکردی عالی را ارائه می‌دهند که موقعیت سلول‌های سرطانی را برجسته می‌کند. این روش‌ها تشخیص تومور اولیه را بهبود داده و در برنامه‌ریزی بهتر و برنامه‌ریزی قبل از عمل کمک کرده است [۲۵]. متأسفانه، این سیستم‌ها در حال حاضر قادر به استفاده در اتاق عمل نیستند زیرا آن‌ها دارای ریزپردازنده سخت‌افزاری، بازسازی تصاویر آهسته، عدم توانایی تصویربرداری میکروسکوپی، استفاده از تابش یونیزه، هزینه‌های هنگفت و دارای نیاز به اپراتور ویژه هستند [۲۶ و ۲۷]. در حال حاضر، جراحان تنها بر روی چشم خود متکی هستند و لمس می‌کنند تا تومورهای اطراف بافت را تشخیص دهند. چشم انسان نمی‌تواند عمق بیشتری نسبت به سطح بافت را ببیند در حالی که تماس انسان ممکن است قادر به تشخیص گره‌های کوچک توموری از بافت اطراف سالم نباشد. تشخیص تومورهای منتشر از بافت‌های سالم فقط با بازبینی بصری و لمس کردن دشوارتر است. این ممکن است منجر به برداشتن بخشی از تومور یا برداشتن بافت سالم شود. تعریف نادرست از میزان بافت توموری می‌تواند ساختارهای حیاتی مانند اعصاب را به خطر بیندازد که منجر به آسیب زیستی می‌شود. بدون راهنمایی تصویری، شناسایی دقیق تومورها می‌تواند ذهنی باشد و به شدت بر تجربه جراح متکی است این باعث تغییر قابل توجهی در نتایج جراحی می‌شود.

برخی از روش‌های تصویربرداری سنتی در حال حاضر برای جراحی استفاده می‌شود. این شامل فلوروسکوپی و اولتراسونوگرافی درون عمل است. با این حال تکنیک‌های مبتنی بر اشعه ایکس مانند فلوروسکوپی از بسیاری از چالش‌ها از جمله قرار گرفتن در معرض بیماران به تابش یونیزه رنج می‌برند، نیاز به غلظت بالای مواد کنتراست برای جبران حساسیت تشخیص ضعیف، عدم توانایی تشخیص ضایعات میکروسکوپی و مشکل در کوچک‌سازی تجهیزات اشعه ایکس. IUS می‌تواند برای تشخیص تومور براساس مورفولوژی بافت استفاده شود [۳۰-۲۸]. علاوه بر این، IUS یک روش مبتنی بر تماس است که برای تشخیص مرزهای تومور یا تومورهای میکروسکوپی در عمل جراحی باز مفیدتر است و مانع تشخیص تومورهای سطحی و کوچک می‌شود [۳۱]. ابزار پیشرفته‌ای که توسعه داده شده است، در آن تصویر CT یا MR قبل از عمل می‌تواند بر روی ساختارهای تشریحی مناسب پیش‌بینی شود. این سیستم‌ها از محدودیت‌های روش تصویربرداری قبل از عمل رنج می‌برد مانند عدم توانایی بازرسی حاشیه‌های جراحی برای حضور تومورها. نسخه‌های سیستم اینترآکتیو MRI و سیستم‌های CT مورد استفاده قرار گرفته‌اند که برای پیشگیری از عمل جراحی و راهنمایی درمانی در حین برداشتن تومور، به‌ویژه در

کولورکتال به کبد به دست آمده است [۳۷]. تصویربرداری فلورسنت نیز برای شناسایی آدنوم پاراتیروئید با نتایج مثبت مورد استفاده قرار گرفته است [۳۸]. گرچه تصویربرداری فلورسانس هنوز برای مدیریت سرطان انسانی در خارج از نقشه برداری گره نگهداری نشده است، مطالعات *in vivo* در مدل موش در تشخیص حاشیه‌های تومور با سیستم‌های تصویربرداری فلورسانس NIR مؤثر بوده است [۲۳]. روش‌های مشابه را می‌توان به تجزیه و تحلیل تومور سرطان سینه انسان با استفاده از Cy7 تیلانیوتتس اعمال کرد. پس از تزریق داخل صفاقی Cy7 تايل مونوپت تا ۲۴ ساعت قبل از جراحی، سیستم‌های تصویربرداری فلورسانس سیستم ایمنی در سیستم عمل جراحی دستی می‌تواند برای تعریف حاشیه‌های تومور استفاده شود. پس از برداشتن تومور، سیستم نوری نیز می‌تواند برای ارزیابی بستر جراحی برای هر فعالیت فلورسانس باقی مانده باشد که به‌طور بالقوه می‌تواند تومور باقی مانده را نشان دهد.

در نهایت می‌توان گفت تصویربرداری فلورسنت نوری گزینه مناسبی برای استفاده حین جراحی می‌باشد و ماده فلورسنت غیر هدفمند GFP برای تعیین حاشیه دقیق تومور مناسب می‌باشد که البته برای درمان نمونه‌های انسانی باید از مواد فلورسنت هدفدار استفاده کرد.

برای تومورهایی با متوسط اندازه $2.51 \pm 0.47 \text{cm}^3$ حداقل میانگین و حداکثر میانگین حاشیه بدون تومور $0.14 \pm 0.04 \text{cm}$ و $0.52 \pm 0.04 \text{cm}$ به دست آمد. بنابراین با دستگاه استفاده شده در این پروژه حاشیه مناسب تومور با در نظر گرفتن برداشتن کمترین بافت سالم $0.14 \pm 0.04 \text{cm}$ می‌باشد.

References:

1. Kriss TC, Kriss VM. History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 899–907.
2. Moore GE. Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissues. *Science* 1947; 106: 130–1.
3. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998; 42: 518–25.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391–8.
5. Skripinova S, Layfield LJ. Initial margin status for invasive ductal carcinoma of the breast and subsequent identification of carcinoma in reexcision specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010; 134(1): 109-14.
6. Möller MG, Pappas-Politis E, Zager JS, Santiago LA, Yu D, Prakash A, Kinal A, Clark GS, Zhu W, Puleo CA, Glass LF. Surgical management of melanoma-in-situ using a staged marginal and central excision technique. *Annals of surgical oncology*. 2009; 16(6): 1526-36.
7. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66(3): 438-44.
8. Jolesz FA, McDannold NJ. MRI-guided focused ultrasound. In *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy 2014* (pp. 403-412). Springer, New York, NY.
9. Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 47(5): 743-8.
10. Crane LM, Themelis G, Arts HJ, Buddingh KT, Brouwers AH, Ntziachristos V. Intraoperative nearinfrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 291–5.
11. Holm C, Mayr M, Hofter E, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 635–44.
12. Spinoglio G, Priora F, Bianchi PP, Lucido FS, Licciardello A, Maglione V. Real-time near-infrared (NIR) fluorescent cholangiography in single-site robotic cholecystectomy (SSRC): a single-institutional prospective study. *Surg Endosc* 2013; 27: 2156–62.
13. Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Hutteman M, Verbeek FP, Liefers GJ, Hartgrink HH. Near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 2013; 119: 3411–8.
14. Hendabadi M, Hejazi M, Mohammad Nejad Daryani S, Kamyab Hesari K, Ebrahimi M. Implementation and Evaluation of Intraoperative Fluorescence Polarization Imaging for a Tumor Margin Delineation in: ex-vivo Experiences with GFP+ Expressing Cells. *Lasers In Medicine*. 2018; 15(2): 8-17.
15. Frangioni JV. New technologies for human cancer imaging. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4012–22.
16. Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 48–54.
17. Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 1–33.
18. Weissleder R, Ntziachristos V. Shedding light onto live molecular targets. *Nat Med* 2003; 9: 123–8.
19. Vinegoni C, Razansky D, Figueiredo JL, Nahrendorf M, Ntziachristos V, Weissleder R. Normalized Born ratio for fluorescence optical projection tomography. *Opt Lett* 2009; 34: 319–21.
20. Themelis G, Harlaar NJ, Kelder W, Bart J, Sarantopoulos A, van Dam GM. Enhancing surgical vision by using real-time imaging of $\alpha v \beta 3$ -integrin targeted near-infrared fluorescent agent. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3506–13.
21. Kelder W, Nimura H, Takahashi N, Mitsumori N, van Dam GM, Yanaga K. Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG) and infrared ray detection in early gastric cancer: an accurate method that enables a limited lymphadenectomy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 552–8.
22. Liu DZ, Mathes DW, Zenn MR, Neligan PC. The application of indocyanine green fluorescence angiography in plastic surgery. *J Reconstr Microsurg* 2011; 27: 355–64.

23. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, van der Vorst JR, Kuppen PJ, Lowik CW. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol* 2011; 104: 323–32.
24. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 2009; 115: 2491–504.
25. Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*. 2008; 452(7187): 580.
26. Vahrmeijer AL, Hutteman M, Van Der Vorst JR, Van De Velde CJ, Frangioni JV. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nature reviews Clinical oncology*. 2013; 10(9): 507.
27. Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? *British journal of cancer*. 2001; 85(4): 490.
28. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology*. 2010; 78(Suppl. 1): 125-30.
29. Van Vledder MG, Torbenson MS, Pawlik TM, Boctor EM, Hamper UM, Olino K, Choti MA. The effect of steatosis on echogenicity of colorectal liver metastases on intraoperative ultrasonography. *Archives of Surgery*. 2010; 145(7): 661-7.
30. Ukimura O, Okihara K, Kamoi K, Naya Y, Ochiai A, Miki T. Intraoperative ultrasonography in an era of minimally invasive urology. *International journal of urology*. 2008; 15(8): 673-80.
31. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, Saini S, Mueller PR. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology*. 2004; 232(3): 810-4.
32. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *The lancet oncology*. 2011; 12(11): 1062-70.
33. Mondal SB, Gao S, Zhu N, Liang R, Gruev V, Achilefu S. Real-time fluorescence image-guided oncologic surgery. In *Advances in cancer research* 2014; 124: 171-211. Academic Press.
34. Kim T, O'Brien C, Choi HS, Jeong MY. Fluorescence molecular imaging systems for intraoperative image-guided surgery. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2018; 53(2-4): 349-59.
35. Hosseini A, Baker JL, Tokin CA, Qin Z, Hall DJ, Stupak DG, Hayashi T, Wallace AM, Vera DR. Fluorescent-tilmancept for tumor margin analysis in the mouse model. *Journal of surgical research*. 2014; 190(2): 528-34.
36. Park JY, Murakami T, Lee JY, Zhang Y, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescent-antibody targeting of insulin-like growth factor-1 receptor visualizes metastatic human colon cancer in orthotopic mouse models. *PloS one*. 2011; 11(1): e0146504.
37. Schols RM, Connell NJ, Stassen LP. Near-infrared fluorescence imaging for real-time intraoperative anatomical guidance in minimally invasive surgery: a systematic review of the literature. *World journal of surgery*. 2015; 39(5): 1069-79.
38. Mieog JS, Hutteman M, van der Vorst JR, Kuppen PJ, Que I, Dijkstra J, Kaijzel EL, Prins F, Löwik CW, Smit VT, van de Velde CJ. Image-guided tumor resection using real-time near-infrared fluorescence in a syngeneic rat model of primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2011; 128(3): 679-89.