

Proiect nr. 238PED/2017 Detecția Precisă Extralumenală a Tumorilor Colorectale folosind Tag-uri Acoperite cu Aur-Platină și Senzori de Proximitate Avansați(LAPSENS)

Prezentare succintă a proiectului.

În proiectul de față ne-am propus să dezvoltăm un sistem complex format din tag-uri metalice ce sunt atașate endoscopic de mucoasa organelor digestive lumenale (colon sau stomac) pentru a fi ulterior detectate de senzori specializați care scanează suprafața seroasă a acestor organe printr-un abord laparoscopic. Interesul față de un astfel de sistem constă în posibilitatea de a marca marginile tumorilor digestive (polip sau cancer colonic / gastric) pentru ca localizarea intraoperatorie a acestora să fie extrem de precisă chiar și în chirurgia laparoscopică al cărei dezavantaj recunoscut este acela al lipsei feedback-ului tactil.

În acest sens, în cadrul proiectului 238 PED am dezvoltat tag-uri metalice constând în clipuri standard de hemostază endoscopică (OLYMPUS No. HX-610-090L) pe care le-am acoperit cu straturi cu grosimi nanometrice de Cu și Zn (între 50 și 1000 nm) al căror rol este de a le crește sensibilitatea de detecție, peste care am adăugat un strat de Au între 5 și 15 nm cu rol de a le asigura biocompatibilitatea (Fig 1).

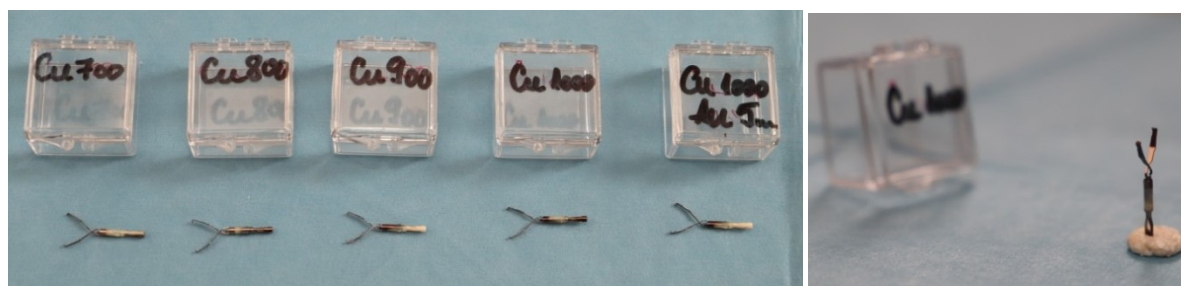


Fig.1. Clipuri de hemostază endoscopică acoperite cu straturi de grosimi diferite de Cu și Au

Simultan, am dezvoltat un sistem de detecție a acestor clipuri, format dintr-un sensor de proximitate inductiv atașat etans la extremitatea distală a unei tije de oțel inoxidabil cu lungime adaptată chirurgiei laparoscopice (36 cm respectiv 45 cm). La capatul proximal al tijeii am realizat conectarea senzorilor la blocul electronic de comandă și control utilizând un manșon customizat, fabricat din teflon și o mufă cu conectare facilă. Blocul electronic a fost construit astfel încât să poată fi scos ușor din camera de oțel pentru a permite sterilizarea instrumentului prin autoclavare, o metodă simplă, ieftină și ușor disponibilă în spitale (Fig.2).

Funcționalitatea acestui sistem de detecție am testat-o inițial în condiții de laborator folosind senzori diferiți și diferite concentrații și grosimi ale straturilor metalice depuse pe clipurile hemostatice. Am determinat distanța maximă de detecție a clipului prin aer și prin diferite tipuri de soluție (NaCl 0.9%, Ringer, Glucoză 5%, Manitol). În acest sens, pentru a obține rezultate foarte precise și a putea compara obiectiv distanțele de detecție, am construit un aparat special de măsură cu o precizie de măsurare a distanței de 0.002 mm (Fig 3).

Combinatia clip-senzor care a obținut distanța maximă de detecție este formată din clipurile acoperite cu Cu/Zn/Au în proporțiile 300nm/48nm/24nm sau Cu/Au în proporțiile 100nm /20nm și senzori cu diametru de 10 mm având indicatorii E59M12C110C02-D1 respectiv IFS290. În urma acestor rezultate, în experimentele ulterioare am folosit preponderent clipuri cu concentrații diferite

de Cu între 100 și 1000, acoperite cu 10 nm Au și senzorul E59M12C110C02-D1. Testele efectuate prin soluții nu au produs modificări majore ale distanței de detecție, deci concluzia a fost că detecția nu este influențată de prezența organelor într-un mediu lichid sau gazos.

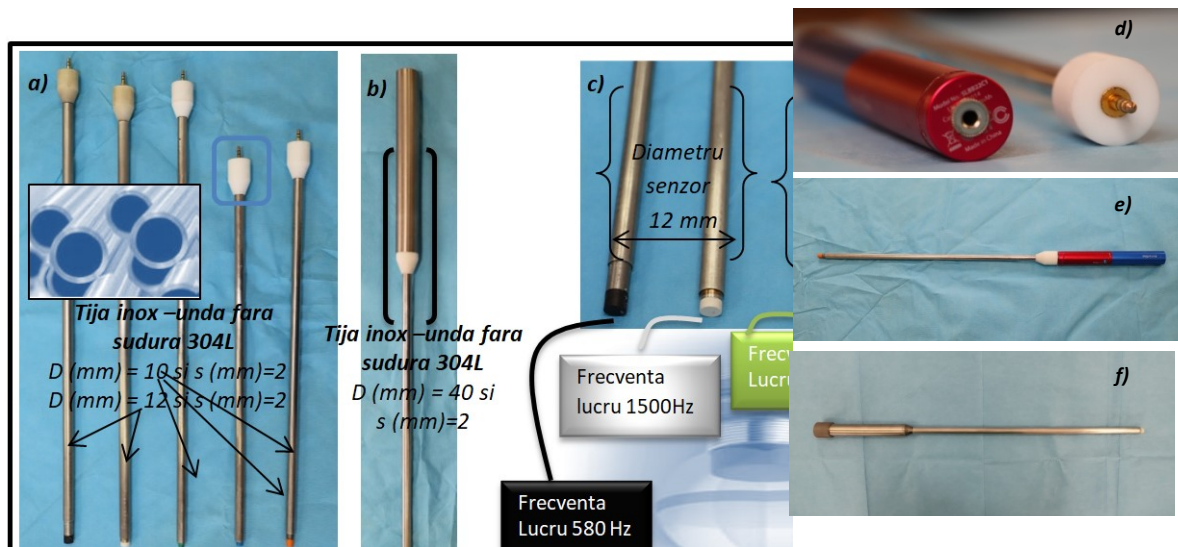


Fig.2. a) Echipament de detecție – partea inferioară; b) Parte superioară încorporată + bloc electronic conectat; c) Caracteristici ale senzorilor, diametre; d) mufe pentru conectare rapidă bloc comanda la senzor; e) detector cu blocul de comanda atasat; f) aspectul final, blocul de comanda protejat de o carcasa sterilizabila

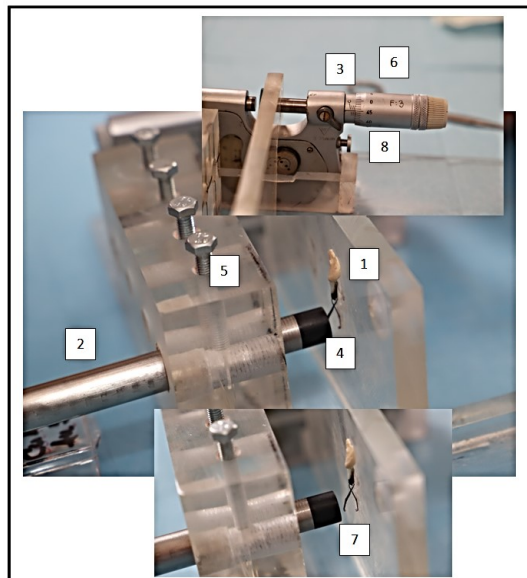


Fig.3 Aparat de măsură distanță detecție în aer și soluții lichide

Protocolul de acționare al mecanismului constă în:

- 1) Lipirea clipului de placă cu o ceară care să permită schimbarea facilă a poziției.
- 2) Introducerea senzorului prin placa de plexiglas.
- 3) Alinierea aparatului de măsură la valoarea 0, de la care se pornește măsurătoarea.
- 4) Apropierea senzorului de clip până la atingere.
- 5) Fixarea senzorului prin strângerea șurubului non-magnetic care fixează poziția tijei.
- 6) Rotirea care distanțează placa de care este lipit senzorul cu o precizie de 0.05 mm.
- 7) Semnalul sonor se oprește când clipul iese în afara sferei de detecție.
- 8) Calcularea distanței dintre senzor și clip.

Sistemul de detecție a fost testat ulterior pe tesuturi animale ex-vivo, interpunând între clip și senzor tesuturi cu proprietăți și grosimi diferite. Astfel am folosit tegument de pui cu grosimea de 1 mm la care am adăugat ulterior mușchi de pui cu grosimi de 2 respectiv 4 mm. S-au folosit de asemenea mușchi de porc cu grosimea de 2 sau 4 mm. Cu cât grosimea tesutului interpus creștea, cu

atat era necesara o presiune mai mare de aplicare a detectorului pe acesta pentru a detecta clipul modificat, valoarea de 4 mm reprezentand pragul de la care detectia devenea improbabila.

Am continuat experimentele pe segmente ex-vivo de intestine subtire, respectiv stomac de vita. Clipul a fost facil detectat de catre sensor cand s-a interpus peretele intestinului subtire cu o grosime de 0.84 mm (Fig. 4) in timp ce interpunerea unui segment de stomac cu grosimea de 3.43 mm a dus la emiterea semnalului de detectie doar daca s-a aplicat o presiune moderata pe seroasa peretelui gastric.

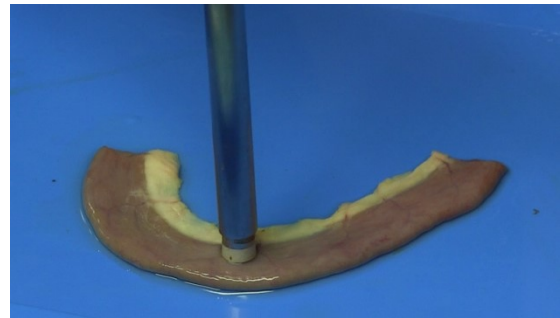


Fig. 4. Detectia segmentului de intestin de vita

Am continuat experimentele pe modele de animal viu (porc de 60 kg) anesteziat, intubat orotraheal cu scopul de a valida modelul de detectie laparoscopica. Accesul in cavitatea peritoneala l-am obtinut prin 3 trocare din care unul de 12 mm pentru insertia instrumentului laparoscopic de detectie. Concomitent am efectuat o endoscopie intraoperatorie prin intermediul careia am dovedit ca aceste clipuri modificate pot fi incarcate si transportate la nivelul cadrului colic si ca pot fi atasate de mucoasa colica sau gastrica la locul dorit. Prin scanarea colonului pe fata sa seroasa cu instrumentul de detectie laparoscopica construit am obtinut semnal de detectie la clipurile modificate (Cu 300 nm + Au 10 nm) in 65-90% din cazuri in functie de situatia locala si nu am obtinut niciodata semnal de detectie la clipul standard nemodificat. Detectia fiecarui clip a fost precisa si individuala, nu au existat interferente intre semnalele date de clipuri cand acestea se aflau la o distanta mai mare de 2 cm unul fata de celalalt. De remarcat ca acuratetea detectiei clipurilor a fost confirmata prin vizualizarea intraoperatorie endoscopica a acestora (Fig 5).

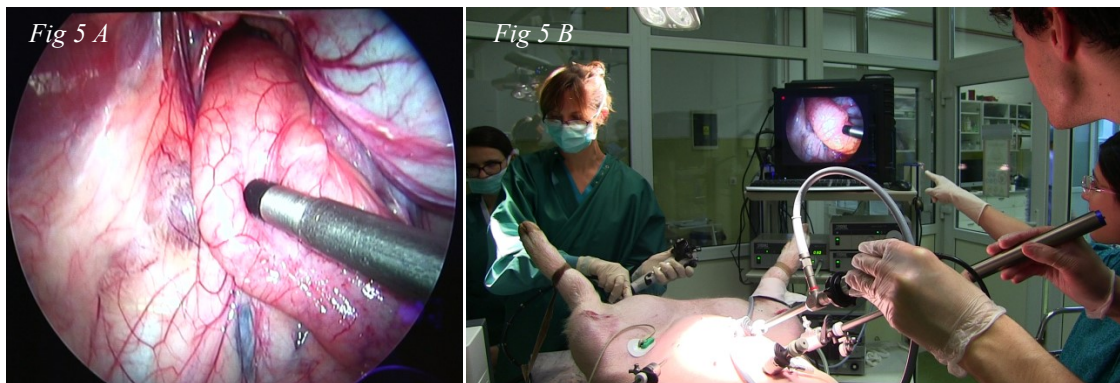


Fig. 5. A. Identificarea pozitiei clipului Cu 300 + Au 10 in colonul animalului prin abord laparoscopic. B. Verificarea endoscopica a pozitiei clipului detectat laparoscopic

Ultima etapa a cercetarii actuale a fost testarea sistemului pe specimene chirurgicale umane proaspete, obtinute la finalul unei interventii chirurgicale standard, interventie chirurgicala care nu a fost in nici un fel alterata de includerea in studiul nostru. In acest scop am obtinut avizul Comisiei de Etica a UMF Cluj Napoca. La finalul operatiei, clipul a fost introdus prin capatul non-tumoral al piesei chirurgicale si atasat la mucoasa fornix-ului gastric sau a colonului. Scanand fata seroasa a peretelui organului respectiv s-a urmarit obtinerea unui semnal de detectie. Acesta a fost obtinut facil in cazul peretelui fornix-ului gastric, care are o grosime de 2.4 mm (rata de detectie de 75%-90%) inasa a fost mai dificil de inregistrat pentru un perete de colon ingrosat pana la 4.12 mm datorita antecedentelor

de diverticulita (rata de detectie de 35%), conditii in care a fost necesara o presiune de scanare crescuta asupra unui plan posterior rigid, care au avut rolul de a reduce distanta clip-senzor (Fig. 5).

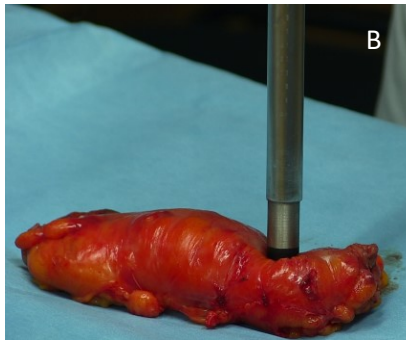
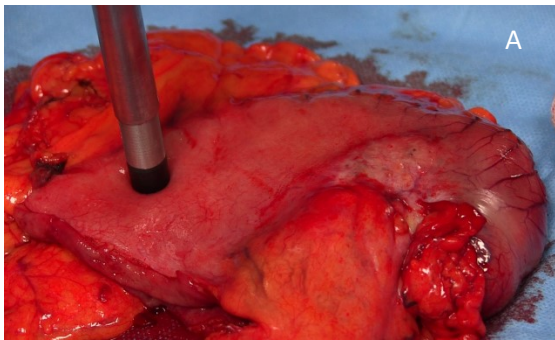


Fig. 5.

A. detectie facila perete fornix gastric.

B. detectie dificila perete ingrosat colon sigmoidian

In concluzie, la finalul acestor exerimente putem afirma ca am reusit sa dezvoltam un sistem de detectie care si-a demonstrat fezabilitatea. Fata de clipurie endoscopice standard de hemostaza care nu sunt deloc detectate, am reusit sa obtinem un semnal acceptabil de detectie prin peretii organelor cavitare cu grosimi de pana la 3 mm, exercitand o presiune usoara asupra fetei seroase a peretilor acestora, ceea ce permite scanarea lor intraoperatorie in conditii confortabile si de siguranta. Cand grosimea tesutului interpus intre clip si senzor ajunge spre 4 mm, detectia devina dificila, necesita o presiune de aplicare crescuta si un plan rigid posterior de sprijin, elemente ce o fac inca improprie pentru practica clinica curenta si reprezinta teme de cercetare pentru viitor.

Cercetarea de fata a demonstrat de asemenea fezabilitatea si utilitatea sistemului de detectie adaptat chirurgiei laparoscopice și functionalitatea sa atat pe cadrul colic intraabdominal cat si in planurile profunde ale pelvis-ului, ceea ce da sperante pentru dezvoltarea in viitor de sisteme de localizare care sa permita identificarea precisa a tumorilor colorectale si gastrice dar si ghidarea progresiei distale a disectiei mezorectale pentru tumorile medio-rectale.

