

## **Imagerie en temps réel au bloc opératoire :**

### **Techniques de fluorescence**

La chirurgie représente une technique primordiale dans la prise en charge des cancers. Le principal défi est de réséquer la tumeur dans son intégralité avec des marges saines. Le chirurgien utilise ses principaux sens pour pratiquer l'exérèse de la tumeur : la vue et le toucher. Le chirurgien se réfère à l'imagerie pré-opératoire, mais il existe à l'heure actuelle peu de systèmes permettant de le guider en temps réel. L'imagerie optique utilisant la fluorescence émise dans le proche infrarouge (NIR) est une nouvelle technique qui peut être utilisée pour visualiser des structures en temps réel pendant la chirurgie, des ganglions sentinelles ou de la vascularisation des lambeaux chirurgicaux. Cela nécessite l'utilisation d'un agent de contraste fluorescent et le recours à un système de caméra spécial. Le système NIR pour *Near-Infrared Spectroscopy* comme celle proposée par l'appareil *Quest Spectrum* est un système de détection et de mesure de fluorescence par lumière verte. Il se base sur le principe de l'utilisation de longueurs d'onde proches de l'infrarouge allant de 700 à 900 nm. Cette lumière infrarouge permet une grande pénétration des tissus (1). L'avantage de la technique est que l'œil humain est insensible aux longueurs d'onde NIR, ce qui ne modifie pas le champ chirurgical.

#### **Principe de fonctionnement**

Au bloc opératoire, après injection, l'ICG (vert d'indocyanine) se lie aux protéines du sérum et grâce à son couplage à une nanoparticule, son accumulation dans les tumeurs est rendue possible via sa perméabilité et sa rétention améliorée (effet EPR pour Enhanced and Permeability Retention Effect). L'effet EPR résulte de la faible vascularisation des tumeurs solides et des espaces entre les cellules endothéliales créant des lacs sanguins. Ces deux facteurs combinés permettent la rétention des nanoparticules. L'effet EPR varie en fonction de la taille, du type et de la localisation de la tumeur, ne rendant pas la méthode universelle. Il existe différents types de nanoparticules dans le ciblage passif des tumeurs comme les nanoparticules inorganiques (à base de silice mésoporeuse ou de phosphate de calcium) ou organiques (à base de PLGA ou polyacide lactique-co-glycolique, PEG ou polyéthylène glycol ou de liposomes). Le ciblage actif repose sur la reconnaissance des cibles par la molécule et un ligand de haute sélectivité et affinité pour la cible. Ces nanoparticules peuvent être conjuguées avec de l'acide folique, de l'acide hyaluronique, des anticorps monoclonaux anti EGFR comme le panitumumab (2-4) ou des nanoparticules enrobées de membranes de cellules cancéreuses (5).

Cependant, l'ICG présente quelques limites dans son utilisation. On peut notamment citer la photosensibilité, la forte liaison aux protéines plasmatiques, la faible solubilité dans les solutions aqueuses et le faible rendement quantique de sa fluorescence. Également, l'ICG administré seul est non spécifique des cellules tumorales. Il est donc possible de le coupler avec des nanoparticules (5 à 200 nm) pour augmenter la sélectivité, augmenter le rapport tumeur sur environnement et diminuer la toxicité de la molécule. Ce sont ces nanoparticules qui permettent de rendre le produit plus spécifique de la tumeur. On peut également utiliser du bleu de méthylène ou de la cyanine comme fluorophore. Ces deux autres possibilités présentent les mêmes limites que l'ICG dans leur utilisation.

#### **Cartographie tumorale**

Dans cette indication, l'agent fluorescent est injecté par voie IV. Parce que le tissu sain est très peu fluorescent par rapport au tissu tumoral, il existe un contraste permettant au chirurgien de mieux visualiser la tumeur et ses limites et ce, en temps réel. Elle permet également de mettre en évidence des éléments invisibles à l'œil nu tout en restant une technique non invasive. L'objectif étant d'assurer des marges carcinologiques satisfaisantes, facteur pronostic majeur dans le contrôle de la maladie. Par ailleurs, en délimitant de façon plus précise les limites tumorales, cette technique permet d'épargner des structures nobles et de préserver la fonctionnalité de certains organes.

### **Cartographie du ganglion sentinelle**

Il est également possible d'utiliser cette technique pour la détection de ganglions sentinelles en temps réel (6). Dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale d'un cancer du sein, on peut utiliser la fluorescence pendant la mastectomie avec une exposition directe au NIR ou encore en laparoscopie avec un filtre infrarouge sur la caméra. L'agent fluorescent est directement injecté en intradermique dans la région périaérolaire.

### **Visualisation de la vascularisation**

La technique NIR peut être utilisée en préopératoire pour identifier les vaisseaux perforants des lambeaux et en peropératoire, pour vérifier la qualité des anastomoses vasculaires ainsi que la perfusion, ou encore pour la surveillance du système lymphatique (7).

### **Glandes parathyroïdes**

Lors des thyroïdectomies partielles ou totales, les complications les plus courantes sont les dommages sur le nerf laryngé récurrent ou sur la parathyroïde. À ce jour, la technique principale pour éviter la parathyroïde est l'identification visuelle. La parathyroïde est une glande auto-fluorescente grâce à ses fluorophores intrinsèques. On peut observer cette fluorescence naturelle avec une lumière émise 820 nm et quel que soit le contexte physiologique ou pathologique de la glande. La NIR permet une approche non invasive, sans injection de fluorophores et sans danger pour le patient (8).

En conclusion, la fluorescence au bloc opératoire est une technique de visualisation en temps réel déjà connue et utilisée avec un intérêt diagnostique et thérapeutique. Les récents développements de cette technique permettent une large diffusion et une optimisation de son utilisation. Bien que non invasive et de haute résolution, elle présente des limites notamment dues à sa faible spécificité. Cette technique permet de réduire les risques de complications en augmentant les chances de préservation des organes et les complications telles que la dysphagie ou la rupture de la carotide (5). Elle présente également une alternative aux radiomarquages onéreux et présentant un danger pour les patients comme pour les soignants.

1. Cortese S, Kerrien E, Yakavets I, Meilender R, Mastronicola R, Renard S, et al. ICG-induced NIR fluorescence mapping in patients with head & neck tumors after the previous radiotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020; 31: 101838.
2. Gao RW, Teraphongphom NT, van den Berg NS, Martin BA, Oberhelman NJ, Divi V, et al. Determination of tumor margins with surgical specimen mapping using near-infrared fluorescence. *Cancer Res* 2018; 78(17): 5144-54.
3. Fakurnejad S, Krishnan G, van Keulen S, Nishio N, Birkeland AC, Baik FM, et al. Intraoperative molecular imaging for ex vivo assessment of peripheral margins in oral squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 1476.
4. Nishio N, van den Berg NS, van Keulen S, Martin BA, Fakurnejad S, Zhou Q, et al. Optimal dosing strategy for fluorescence-guided surgery with panitumumab-IRDye800CW in head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2020; 22(1): 156-64.
5. Egloff-Juras C, Bezdetnaya L, Dolivet G, Lassalle HP. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 7823-38.
6. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009; 96(11): 1289-94.
7. Li K, Zhang Z, Nicoli F, D'Ambrosia C, Xi W, Lazzeri D, et al. Application of indocyanine green in flap surgery: A systematic review. *J Reconstr Microsurg* 2018; 34(2): 077-86.
8. Kim SW, Lee HS, Lee KD. Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg* 2017; 6(5): 516-24.