



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN CHIRURGIA DELL'APPARATO
DIGERENTE**

DIRETTTORE: PROF. FRANCO FILIPPONI

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**IL RUOLO DELLA FLUORESCENZA NELLA
VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE
INTESTINALE IN CHIRURGIA ROBOTICA**

RELATORE

Chiar.mo Prof. Anton Ferdinando Carli

CORRELATORE

Dr. Giuseppe Spinoglio

CANDIDATO

Dr. Giulio Argenio

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

Introduzione	1
Il robot in chirurgia	3
ICG e NIR Fluorescenza: strumentario ed applicazioni	11
FIRE FLY COLORECTAL	
<i>Premesse</i>	20
<i>Materiali e metodi</i>	23
<i>Tecnica chirurgica</i>	24
<i>Variabili misurate</i>	27
<i>Analisi statistica</i>	27
<i>Risultati</i>	28
<i>Discussione</i>	32
<i>Conclusioni</i>	39
Bibliografia	40

Introduzione

Il carcinoma del colon-retto (CRC) rappresenta una delle neoplasie più frequenti al mondo, secondo solo a quello della mammella nelle donne, mentre negli uomini è preceduto unicamente da quelli del polmone e della prostata.¹⁻³ Nonostante i continui progressi scientifici e tecnologici, che hanno portato ad una sua progressiva riduzione d'incidenza (il 22% dal 1975 al 2000), i numeri che lo descrivono rimangono preoccupanti.⁴⁻⁶ Nel 2012 si sono registrati, a livello mondiale, 1.360.602 nuovi casi di CRC, di cui il 33% nella sola Europa e 10,5% negli USA, e 693.933 decessi per malattia, rispettivamente il 31% in Europa ed il 7,5% negli USA.^{1-3,5,6} Le prospettive per il 2015 parlano invece, per quanto concerne i soli USA, di 132.700 nuovi casi (8 % di tutti i nuovi casi di neoplasia) e di quasi 50.000 decessi per CRC (8,4% del totale dei decessi per neoplasia).⁵

Sebbene la terapia del CRC debba essere considerata una “tailored therapy”, il gold standard rimane la chirurgia curativa.⁷⁻⁹ Diversi studi hanno convalidato l'appropriatezza oncologica di un approccio mini-invasivo (MIS)^{10-11,23-25} e, nonostante alcuni lo proponano come opzione da prediligere, indipendentemente da età e comorbidità¹²⁻¹³, la MIS rappresenta solo una ridotta quota della chirurgia coloretale.

Pur risalendo la prima resezione colica laparoscopica al secolo scorso¹⁴, è a partire dal XXI secolo che si è avuto un costante, seppur lento, aumento della diffusione della laparoscopia in ambito coloretale. Se si guarda alla MIS nel CRC, negli Stati Uniti si è registrata, nel periodo 2005-2010, una crescita dal 35% al 51%;^{15, 22,26} all'incirca nello stesso lasso di tempo in Gran Bretagna si è avuto un aumento dal 25% al 40%.¹⁶ All'interno dei singoli paesi si evidenziano ampie differenze nella diffusione della MIS tra i vari ospedali.^{15,17} In Italia i numeri sono minori, ma anche nel nostro paese è presente una progressiva crescita; infatti l'approccio laparoscopico nel trattamento, rispettivamente, del tumore del colon e del retto, è passato dal 21% e 27% del 2010 al 27% e 33% del 2013.¹⁸

Le percentuali non rimangono dello stesso ordine di grandezza se allarghiamo il campo di applicazione della MIS anche al trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (IBD),¹⁹ alla chirurgia d'urgenza²⁰ e alla malattia

diverticolare, che nel periodo 2002-2007 ha visto un approccio laparoscopico solo nell'11,7% dei casi in elezione.²¹⁻²²

Se da un lato voluminosi trials hanno allontanato lo scetticismo che poteva giustificare l'iniziale astensionismo dalla MIS,^{11,23-25} dall'altro la continua ricerca tecnologica ha cercato di ridurre gli inconvenienti e le numerose difficoltà tecniche che sono alla base dei numeri precedentemente descritti, prima su tutte una curva d'apprendimento di circa 50-60 casi in media.²⁷ L'introduzione di laparoscopi ad alta definizione, dispositivi ad ultrasuoni e a radiofrequenza, suturatrici meccaniche, fino ad arrivare alla tecnologia 3D e alla chirurgia robotica, ha spinto i chirurghi verso una MIS avanzata, nemmeno immaginabile sino a 10 anni fa.^{28,33}

Nonostante tali progressi scientifico-tecnologici, sulla chirurgia coloretale gravano ancora importanti complicanze post-operatorie, e, tra queste, la deiscenza anastomotica (AL) risulta una delle principali cause di morbilità e mortalità.^{29,30}

L'apporto della fluorescenza alla MIS, ed alla chirurgia robotica in particolare, al fine di creare una "realtà aumentata" (AR), sembra essere la strada con maggiori potenzialità per giungere ad una significativa riduzione dell'annoso problema della AL.³¹ A dimostrazione del crescente interesse per l'applicazione della fluorescenza in MIS, stiamo assistendo, negli ultimi anni, ad un aumento esponenziale dei lavori scientifici e degli studi clinici che hanno come oggetto ICG, NIRF, MIS e AL.³²

Il robot in chirurgia

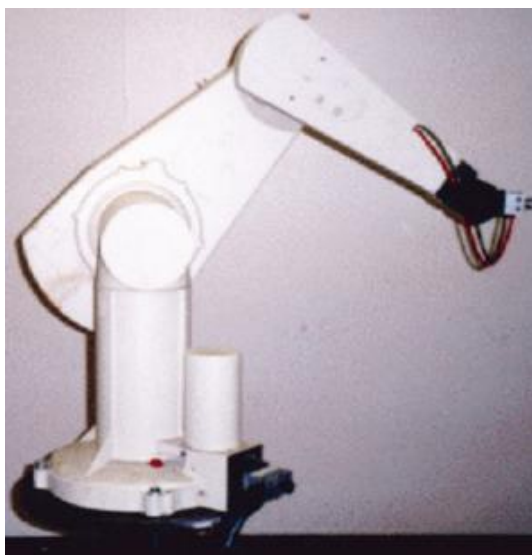
La più grande innovazione degli ultimi trent'anni nel campo della chirurgia è stato l'avvento della MIS, ma le innovazioni richiedono tempo e perseveranza per poter dare un impulso al progresso così da “produrre domande che spostino cattedrali”.^{34,51} Entusiasmo ed evoluzione si accompagnano sempre alla resistenza dei più scettici; la MIS, dalla prima colectomia laparoscopica di Jacobs nel 1990, a causa di quella che oggi definiamo “incomprensione del futuro”, ha infatti impiegato 10 anni e 4 trials di rilevanza internazionale^{10,11,23,24} per essere accettata come una valida opzione in chirurgia oncologica.^{28,33,34} Se poi si riflette sulla riduzione della durata media dei ricoveri chirurgici, e come questa abbia portato ossigeno ad un sistema sanitario costantemente in difficoltà di bilancio, si può facilmente ipotizzare che la storia guarderà alla MIS nella stessa maniera in cui oggi noi guardiamo agli antibiotici e al loro effetto sulla pratica chirurgica.³⁵

La robotica sta affrontando lo stesso insidioso percorso in chirurgia, ma, come affermava il Prof. Satava nel 1991, “solo sfruttando la tecnologia dei computer e della robotica, per assistere e migliorare le performance dei medici, si tragherà la medicina dall'età industriale all'età informatica”.

Era il 1970 quando la NASA, coadiuvata dal Ministero della Difesa (DARPA), iniziò a guardare alla robotica con l'obiettivo di poter “sostituire” il chirurgo nella cura degli astronauti durante le loro missioni e dei soldati direttamente sul campo di battaglia.^{33,34} Bisogna attendere però 10 anni per vedere la prima procedura chirurgica robot-assistita; è infatti il 1983 quando viene effettuato un intervento di chirurgia ortopedica con l'ausilio di ARTHROBOT®.

Nel 1985 Kwoh usò una versione modificata di PUMA (mod.200)®, un robot nato per fini industriali, per eseguire biopsie neurochirurgiche, ottenendo così una precisione maggiore rispetto alla procedura tradizionale.³⁸

PUMA (mod.560)® venne utilizzato anche in chirurgia urologica, come ausilio nella TURP (resezione transuretrale della prostata), mentre la prima prostatectomia robot-assistita avvenne nel 1991 grazie a SARP®, acronimo di “Surgeon-Assistant Robot for Prostatectomy.



PUMA (mod. 560) ® ³⁵

L'evoluzione di SARP® portò alla nascita di PROBOT®, URobot® e SPUD®, rispettivamente abbreviazioni di “Prostate Robot”, “Urology Robot” e “Surgeon Programmable Urological Device”^{46,48}

Nel 1992 vide la luce la prima versione di ROBODOC®, un robot ancora in uso in campo ortopedico per l'artroprotesi d'anca.⁴²

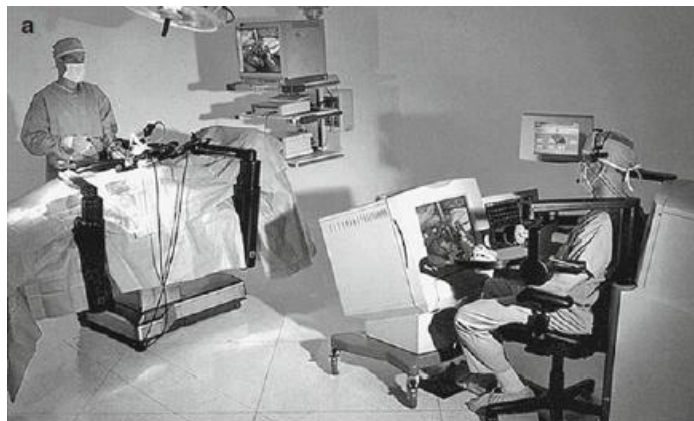
Il primo robot utilizzato in chirurgia generale fu AESOP® (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning), un sistema inventato da Wang nel 1993 e costituito da un braccio articolato, montato su un tavolo, che controllava i movimenti del laparoscopio durante gli interventi; nella versione originale AESOP® veniva regolato tramite controlli manuali o a pedali, successivamente fu integrato un software per il controllo tramite comandi vocali.⁴³



AESOP ® ³⁵

La vera svolta si ebbe però con la generazione di sistemi robotici tipo “master-slave”, frutto dell'evoluzione degli studi iniziati negli anni '70 dalla DARPA. Questi sistemi sono costituiti da una consolle (master), a cui è seduto il chirurgo, che comanda un sistema robotico (slave) attaccato al letto del paziente.

Il primo fu ZEUS® (Computer Motion Inc.), un sistema robotico costituito da AESOP® con l'aggiunta di due braccia operative (dotate di 4 gradi di libertà), utilizzato nel 1998 per un intervento di salpingosalpingoanastomosi ed un anno dopo per un CAG (bypass aortocoronarico).^{44,45} Il sistema robotico ZEUS® deve la sua notorietà all’“Operazione Lindbergh”, il primo caso di telechirurgia al mondo. L'intervento, una colecistectomia robotica, ebbe luogo il 7 Settembre del 2001, e vide Marescaux operare da New York una paziente che si trovava a Strasburgo; il tutto fu possibile grazie alla collaborazione di France Telecom che con una connessione superveloce ridusse al minimo il problema del ritardo di segnale, tutt'ora una delle principali problematiche per una futura telechirurgia extraterrestre.^{33,49}



(a-b) ZEUS Surgical System ® ³⁵

Il primo intervento di chirurgia generale robot-assistita fu una colecistectomia, eseguita da Himens e Cadiere nel 1997, utilizzando un prototipo di quello che sarebbe poi diventato il “da Vinci Standard System™” (Intuitive Surgical, Inc.) .

Autorizzato nel 2000 dalla FDA per l'utilizzo in chirurgia laparoscopica, il da Vinci® è attualmente l'unico sistema robotico in uso in MIS, grazie anche all'acquisizione da parte di Intuitive Surgical della rivale Computer Motion, con conseguente ritiro dal commercio di ZEUS®.

La sua continua evoluzione ha portato al susseguirsi di vari modelli.

Nel 2006 fu il turno del da Vinci® S™, arricchito, rispetto al prototipo di partenza, di un quarto braccio, una più ricca strumentazione, una maggiore ampiezza di movimenti ed un ridotto tempo di setup.

Nel 2009 vide la luce il da Vinci® Si™, modello attualmente più diffuso, se ne contano oltre 2300 in tutto il mondo; le migliorie apportate furono: una visione potenziata 3D full HD, una maggiore ergonomia e la compatibilità per una doppia console, fondamentale per il tutoraggio e l'insegnamento.

L'ultimo arrivato nella famiglia da Vinci® è il modello Xi™ (Aprile 2014), che ha l'enorme vantaggio di possedere un carrello che non necessita di una posizione obbligata a seconda della procedura chirurgica; questo è consentito dal nuovo design delle braccia robotiche, più leggere e maneggevoli, e dalla possibilità di montare il laparoscopio su una qualunque delle suddette.

Tutti i modelli sono costituiti da tre componenti: la console chirurgica, il carrello chirurgico e la colonna videolaparoscopica. La console è la cabina di regia, qui è seduto il chirurgo operatore che, tramite i due “masters” (i joystick impugnati con due dita di ciascuna mano) e la pedaliera, controlla i movimenti delle braccia, la vera anima del carrello, e i vari strumenti chirurgici ad esse collegati. A coadiuvare il lavoro al tavolo operatorio vi è l'assistente chirurgo, che, tramite la colonna videolaparoscopica, segue tutte le manovre dell'operatore. [33.36-41.47](#)



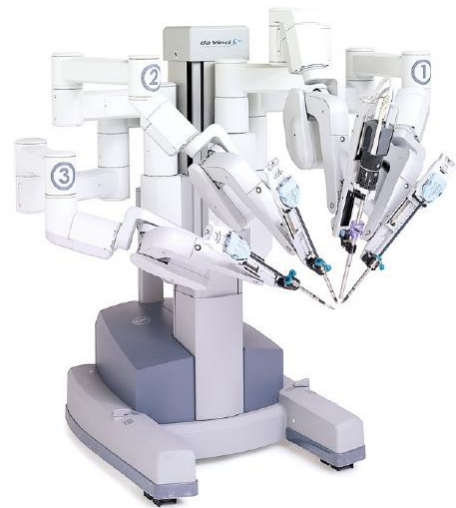
da Vinci S® (consolle)³⁵



da Vinci S® (carrello)³⁵



da Vinci Si® (consolle)³⁹



da Vinci Si® (carrello)³⁹



da Vinci Xi® (consolle)³⁶



da Vinci Xi® (carrello)³⁶

Il sistema da Vinci® ha le potenzialità per superare i limiti intrinseci della laparoscopia tradizionale, esso infatti offre:

- ◆ una visione stereoscopica 3D magnificata, che conferisce la sensazione di totale immersione nel campo operatorio;
- ◆ il controllo del laparoscopio da parte dell'operatore e l'eliminazione del fisiologico tremore umano (grazie al tremor filtering e motion scaling);
- ◆ la tecnologia EndoWrist®, che fornisce agli strumenti chirurgici 7 gradi di libertà (contro i 5 della laparoscopia tradizionale), ricreando movimenti simili a quelli del polso umano, abbattendo così l'effetto fulcro dei trocars e recuperando il normale asse occhio-mano.

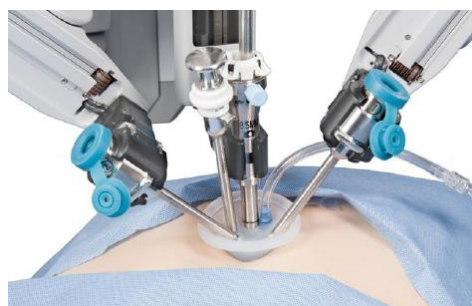
L'avvento del modello Xi™ ha eliminato uno dei principali svantaggi della chirurgia robotica, ovvero l'eccessiva mole di tempo necessaria per il setup di partenza e l'eventuale re-docking durante la procedura. Ulteriori vantaggi derivano dall'introduzione di nuovi strumenti chirurgici “ad hoc”, quali l'EndoWrist® One™ vessel sealer (un dispositivo per la coagulazione e la sezione di vasi e tessuti totalmente controllato dai masters), l'EndoWrist® Stapler 45 (una suturatrice meccanica controllata anch'essa dai masters, che vede quindi aumentata la maneggevolezza e l'angolo di curvatura e ridotto l'involontario e fisiologico tremore derivante dall'attivazione umana, tipico della procedura laparoscopica) ed il ProART™ Robotic Transducer (una sonda ecografica che, integrata con il TilePro™, permette la contemporanea visione dell'immagine radiologica e di quella in chiaro del campo operatorio). [33,36-41,47](#)

Gravano però sulla chirurgia robotica ancora due importanti svantaggi: la mancanza di feedback tattile, su cui comunque sembrano essere a lavoro gli ingegneri della Intuitive, e gli elevati costi di acquisto e gestione.

A tal proposito, numerose aziende ed enti di ricerca sembrano interessati a trasformare il monopolio della chirurgia robotica in un affollato mondo di domanda ed offerta. Quello che appariva come l'avversario più temibile, l'Amadeus Maestro™ della canadese Titan Medical, ha subito un arresto in fase di sviluppo, sembra a causa di conflitti di copyright; l'azienda canadese si è quindi spostata sullo sviluppo di un dispositivo robotico single-site, SPORT™, al momento in fase di test preclinico. Una promettente piattaforma, perché dotata di feedback tattile, è il sistema TELELAP Alf-X® della italiana SOFAR,

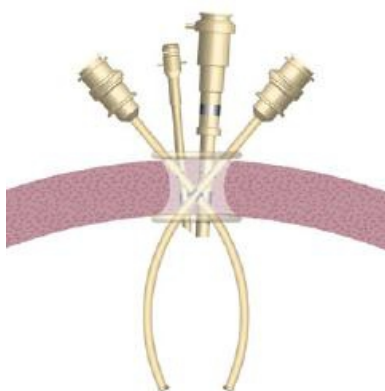
recentemente testato con successo in circa 150 procedure ginecologiche presso il Sacro Cuore di Roma.^{40,52,53} Vi è concorrenza anche in casa, la statunitense AVRA Surgical Robotics sta infatti sviluppando ASRS, un sistema robotico modulare dotato di connettività wireless. Si registra fermento anche in ambito NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery), dove il team di Marescaux (IRCAD, Strasburgo), coadiuvato dalla Storz, sta lavorando a STRAS (Single-access Transluminal Robotic Assistance for Surgeons), un'evoluzione della loro piattaforma endoscopica Isiscope®/Anubiscope®; il progetto risulta al momento in fase di sperimentazione preclinica.^{33,34,57} Sempre dall'Europa proviene ARAKNES (Array of Robots Augmenting the KiNematics of Endoluminal Surgery), un sistema robotico miniaturizzato che, una volta inserito nella cavità peritoneale, rimane ancorato alla parete addominale tramite magneti. Lo stesso gruppo europeo è anche a lavoro su un sistema single-site, SPRINT (Single Port laparOscopy bImaNual roboT), che prevede due braccia robotiche, dotate di 6 gradi di libertà, ed una telecamera stereoscopica, il tutto inserito in addome tramite un introduttore di 3 cm di diametro.

Allo stato attuale però, la chirurgia robotica single-site è monopolio della piattaforma Single-Site™ da Vinci® Si™. Nata nel 2011 con la finalità di facilitare la SILS (Single-Incision Laparoscopic Surgery), è costituita da un port in silicone che, grazie alla sua forma flessibile, può essere facilmente, ed in piena sicurezza, inserito nella parete addominale tramite un'incisione fasciale di 2,5 cm. La presenza di una freccia sul port aiuta ad orientare il dispositivo a seconda dell'organo oggetto della procedura, così da consentire una corretta triangolazione. Attraverso il port vengono introdotti in addome un laparoscopio da 8,5 mm, un trocar da 5 mm (per l'assistente) e due cannule curve da 5 mm (robotiche), in cui vengono inseriti gli strumenti chirurgici il cui comando, grazie al software da Vinci®, viene invertito così da permettere all'operatore di manovrare lo strumento

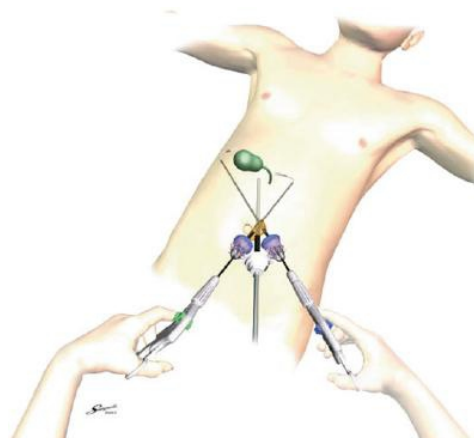


Single-Site™³⁶

nel campo operatorio con la mano omolaterale, eliminando il “cross-handing”, una delle principali difficoltà della SILS. [33,36,39,40,103](#)



Single-Site™ [36](#)



Cross-Handing™ [36](#)

Grande attesa vi è poi per il da Vinci® SP™, una nuova piattaforma robotica articolata single-site, che verrà messa in commercio a fine 2015. Sebbene sia stata approvata dall'FDA solo per procedure urologiche, questo strumento è colui il quale potrà dare il via alla rivoluzione della TAMIS (Transanal Minimal Invasive Surgery). [55,56](#)



da Vinci® SP™ [36](#)

Una delle innovazioni di maggior impatto, sviluppata in seguito al rilascio commerciale del modello Si™, è stata il Firefly Imaging System™, un sistema ottico innovativo che, oltre alla canonica fonte luminosa a luce visibile, ne presenta una con lunghezza d'onda vicina agli infrarossi (NIR), che permette, grazie ad appositi filtri, di eseguire una chirurgia sotto guida “a fluorescenza” (NIRF). [33,36-41,47](#)

ICG e NIR Fluorescenza: strumentario ed applicazioni

Una delle regole cardine della chirurgia è “mai tagliare ciò che non vedi”, e, quando la vista non discrimina, spesso altri sensi corrono in aiuto. In MIS l'assenza di contatto diretto e la visione bidimensionale mettono tale assioma costantemente a dura prova. L'identificazione di strutture che devono essere asportate (tessuto tumorale, linfonodi, etc.) da altre che devono essere risparmiate (nervi, vasi, vie biliari, etc.) è di fondamentale importanza nella quotidiana pratica chirurgica. A volte, anche con il pieno ausilio sensoriale, tale differenziazione risulta estremamente difficile, da ciò la costante ricerca di sistemi diagnostici e di imaging che possano fornire in tempo reale informazioni utili e guidare il chirurgo in quella che possiamo definire “realtà aumentata”. [32,57,58,63,67](#)

La Fluorescenza a lunghezza d'onda vicina agli infrarossi (NIRF) è una tecnica d'imaging di non recentissima introduzione clinica, i primi utilizzi infatti risalgono agli anni 70 in angiografia retinica,⁶¹ ma negli ultimi 5 anni si sta assistendo ad una sua rivalorizzazione, grazie anche al ruolo in MIS, dove rappresenta il sistema di navigazione anatomica con il più alto potenziale. [32,59,60,62](#) La NIRF si basa sul seguente principio: un mezzo di contrasto (fluoroforo), iniettato per via endovenosa, sottomucosa, sottosierosa o intradermica, a seconda delle finalità dello studio, in seguito all'assorbimento di una fonte luminosa NIR (700-900 nm), diventa fluorescente emettendo radiazioni a lunghezza d'onda NIR (circa 800 nm); queste vengono captate e filtrate, tramite una serie di filtri ed un sistema ottico dedicato, permettendo di visualizzare soltanto l'immagine NIR. Applicato in chirurgia questo principio porta alla visualizzazione di strutture anatomiche altrimenti non visibili quando la fonte luminosa ha una lunghezza d'onda che rientra nello spettro della luce visibile (390-700 nm). [32,59,62,64](#)

Firefly Imaging System™ ³⁶



Il verde di indocianina (ICG), sviluppato dalla Kodak nel 1955 per studi fotografici ed approvato appena un anno dopo per fini medici, rispetto a Blu di Metilene e Fluoresceina Sodica, gli altri due mezzi di contrasto fluorescenti attualmente approvati dalla FDA e dall'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali), è quello con le migliori caratteristiche chimico-fisiche per l'utilizzo in NIRF. [58,59,62,84,90](#) Esso infatti presenta:

- ◆ un forte legame con le proteine plasmatiche che lo confina al comparto vascolare (Dopo un intervallo tra i 5-50s dall'iniezione endovenosa raggiunge arterie e vene, dopo un minuto i reni dove vi rimane per circa 20 min (tempo di washout), dopo due minuti il fegato da dove viene eliminato tramite la bile senza ricircolo enteroepatico; se iniettato per via intradermica, sottomucosa o sottosierosa, legandosi sempre a proteine, viene drenato per via linfatica.); [40,58,59,62,64,65](#)
- ◆ una breve emivita (che permette di eseguire somministrazioni ripetute e ravvicinate); [62,64](#)
- ◆ una scarsissima tossicità (legandosi alle proteine plasmatiche non ne modifica la struttura; [64](#) agisce già a dosi minime (0,01 mg) [66](#) e risultano ben tollerate anche dosi 1000 volte superiori (5 mg/kg); [62](#) le reazioni avverse registrate sembrano dovute ad un rilascio di istamina non-immuno mediato (pseudo-allergie); [66](#) inoltre la recente introduzione di una variante senza iodio, l'Infracianina, dovrebbe ulteriormente ridurre la possibilità di reazioni avverse [64,66](#));

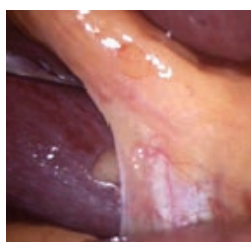
L'ICG è un tracciante aspecifico e nonostante alcuni comportamenti di discriminazione oncologica, come nel caso dei carcinomi a cellule renali e degli epatocarcinomi, ascrivibili per lo più ad alterazioni della normale escrezione biliare, [58,68-70](#) non permette delle resezioni oncologiche basate sull'identificazione tissutale; ma lo sviluppo di mezzi di contrasto fluorescenti “targeted”, cioè mirati a legarsi a precise molecole, rappresenta uno dei principali campi di studio della NIRF. [32,58,65,66,84-85](#) Il primo esempio risale al 2011 quando grazie all'uso della fluorescenza e della folato-FITC (fluoresceina isotiocianato), un fluoroforo endovenoso che si lega ai recettori alfa del folato, sovraespressi sulla superficie delle cellule dei tumori ovarici, si registrò un aumento della sensibilità di circa sette volte nella diagnosi di lesioni secondarie peritoneali. [71](#) Sono attualmente in

fase di studio clinico mezzi di contrasto fluorescenti “targeted” per tumori del collo, della tiroide, della mammella, della prostata e del colon-retto.^{32,123,161}

Una delle caratteristiche della NIRF è la capacità di penetrare in profondità nei tessuti, senza arrecare danni cellulari; inoltre, a differenza della luce ultravioletta (caratterizzata da una lunghezza d'onda inferiore), non presenta una naturale fluorescenza di sottofondo.^{59,79} Allo stato attuale il potere di penetrazione è di circa 1-2 cm, ma, con l'ausilio di fluorofori più potenti (con un più alto “contrast-to-background ratio”) e filtri appositi, si potrebbe aumentare tale valore.^{59,66}

Oltre al Firefly Imaging System™ esistono altri dispositivi per la NIRF, che si differenziano per specifiche caratteristiche tecniche e per l'utilizzo di differenti fonti luminose. Esempi di sistemi per la chirurgia open sono il Photodynamic Eye (PDE), probabilmente il più famoso, utilizzato in molti report Giapponesi,^{72,73} FLARE (da cui è stato poi derivato m-FLARE, un modello sperimentale per la MIS), sviluppato al Beth Israel Deaconess Hospital di Boston,⁷⁴ HEMS (HyperEye Medical System), progettato dal team giapponese di Sato per la valutazione dei graft in chirurgia cardiovascolare,^{41,75} il francese Fluobeam 800, il texano FDPM Imager⁷⁷ e il tedesco IC-View della Pulsion Medical.⁷⁸ Per la MIS il modello più diffuso è il PINPOINT® della Novadaq (Canada), basato sulla tecnologia SPY® Fluorescence Imaging, che permette sia una visualizzazione in fluorescenza pura che sovrapposta alla luce naturale.⁷⁹⁻⁸³ Altre aziende hanno invece realizzato dei prototipi che derivano da modelli già esistenti, ad esempio l'Olympus propone per la NIRF una variazione del noto Viscera Laparoscopic system, mentre la Storz ha modificato il suo PDD (Photodynamic Diagnostic D-Light).^{59,79,81,124} Dei suddetti solo PDE, PINPOINT, Fluobeam, IC-View e il sistema D-Light P (Storz) risultano al momento in commercio.

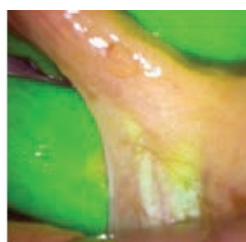
PINPOINT® (Novadaq)



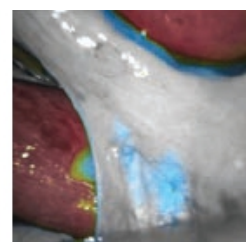
HD white light



SPY fluorescence



PINPOINT Fluorescence



Colorized Fluorescence

Grazie alle sue caratteristiche, la NIRF con ICG trova applicazione in innumerevoli campi della medicina.

In campo oftalmico i primi report di utilizzo risalgono al 1973.⁶¹ Più recente è il report di Keren, con cui si documenta il primo utilizzo in oftalmochirurgia pediatrica; grazie all'ICG risulta facilitata la radicalità nell'asportazione di lesioni cistiche del dotto lacrimale, soprattutto in caso di loro rottura accidentale.⁸⁶

In otorinolaringoiatria il team di Yokoyama è stato il primo a riportare l'utilizzo della NIRF nell'asportazione di tumori del collo e della testa; utilizzando una versione modificata del HEMS, previa iniezione ev di 0,5 mg/kg di ICG, trascorso un intervallo di tempo tra i 30 e 120 minuti, il tessuto neoplastico risultava fluorescente, in contrasto con il tessuto sano circostante. Questo ha reso più sicura e radicale una chirurgia come quella delle neoformazioni parafaringee, dove l'ausilio del tatto e della vista è spesso ridotto.^{87,88}

Comportamento analogo viene descritto anche da Suh nel primo report di NIRF in chirurgia paratiroidea. In uno studio preclinico, condotto su tre cani, somministrando per via endovenosa 18,7 µg/kg di ICG, il team coreano ha registrato, dopo circa 30 secondi, la comparsa di fluorescenza a carico delle paratiroidi. In chirurgia tiroidea l'ipoparatiroidismo iatrogeno può raggiungere quote del 15%, e valori maggiori sono stimati in caso di tiroidectomia robotica, procedura che, dal 2007 ad oggi, risulta in costante aumento in paesi come la Corea del Sud. Come affermano gli stessi autori, l'avvento del Firefly Imaging System™ rappresenta un ottimo input per ridurre tale rischio iatrogeno.⁸⁹

Sostenitore dell'utilità della NIRF in endocrinochirurgia robotica è anche il team di Manny il quale, in quella che risulta essere la prima testimonianza d'utilizzo del ICG in chirurgia surrenalica, riporta un'ipofluorescenza in tre lesioni surrenaliche in altrettanti pazienti. Tale comportamento favorisce il riconoscimento dei margini della lesione durante un'adrenalectomia parziale. Nello stesso lavoro si sottolinea il vantaggio, in termini di ridotto sanguinamento e ridotti tempi operatori, soprattutto in pz con BMI elevato e con masse di notevole dimensione, di un approccio robotico per una procedura "parenchimal-sparing".⁹⁰

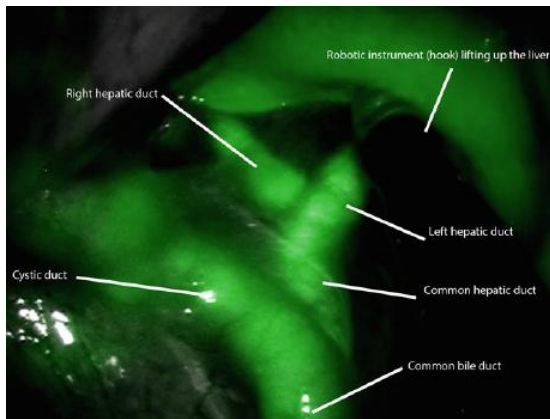
Discriminare tessuto neoplastico da tessuto sano è uno dei ruoli svolti dalla NIRF anche in chirurgia epatobiliopancreatica (HBP). Dopo 24h dalla somministrazione ev di ICG (0,5 mg/kg in media), il parenchima sano ha completato l'eliminazione del contrasto che invece persiste a livello intra e perilesionale, facilitando

l'identificazione di colangiocarcinomi, epatocarcinomi e lesioni secondarie epatiche di origine coloretale e pancreatica.^{58,62,64,68,92,93,95} Il potere diagnostico della NIRF intraoperatoria è risultato in alcuni casi superiore a quello della diagnostica preoperatoria radiologica.^{91,94} Essendo ridotto a circa 1-2 cm il potere di penetrazione dell'attuale NIRF, questa tecnica diagnostica è valida anche per lesioni di piccole dimensioni (5 mm), purché superficiali. A causa della natura aspecifica dell'ICG, una percentuale di falsi positivi è riportata in letteratura, tra cui rientrano noduli di rigenerazione in pazienti cirrotici, cicatrici post-chemioembolizzazione (TACE) e noduli fibrotici infiammatori.^{58,64,68,91,92}

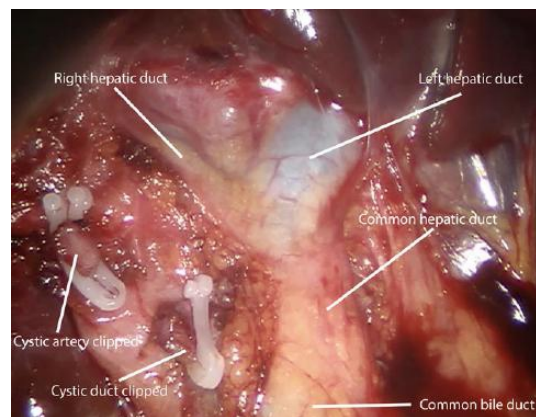
Se iniettato intraoperatoriamente, l'ICG fornisce una “road map” per la chirurgia epatica.^{64,73} Ishizawa riporta l'utilizzo della NIRF in laparoscopica come tecnica di navigazione anatomica durante una segmentectomia.⁹⁶

Uno dei maggiori campi d'applicazione della NIRF con ICG è la visualizzazione dell'anatomia biliare extraepatica (NIRF Cholangiography). Il primo report durante chirurgia open risale al 2008,⁹⁷ ma è in MIS che quest'applicazione acquista rilevanza,^{73,98-102,107} sino a diventare fondamentale nella riduzione delle lesioni iatrogene biliari (BDI) in corso di chirurgia “single access”.^{40,98} Nella sua casistica personale di 120 pazienti trattati con SSRC (colecistectomia robotica single-site), Spinoglio riporta la visualizzazione di almeno una struttura biliare prima della dissezione del triangolo di Calot nel 96,6% dei casi, dopo la quale le percentuali di visualizzazione di dotto cistico, dotto epatico comune e coledoco diventano 95%, 76,6% e 79,2%, con la visualizzazione di almeno una struttura biliare nella totalità dei casi.³⁶ Secondo Buchs l'esecuzione di una colangiografia NIRF riduce la durata della SSRC.¹⁰⁴ Giulianotti e lo stesso Spinoglio riportano due casi di visualizzazione, in corso di colecistectomia robotica, di un dotto biliare aberrante non inizialmente apprezzabile in modalità “white light”.^{36,106} Tali risultati incoraggianti sono alla base dei dubbi nel considerare la colangiografia intraoperatoria (IOC) l'attuale gold standard nella “lotta” alla riduzione delle BDI.^{36,40,59,102,105} Indiscussa rimane invece la superiorità della IOC nella diagnosi della coledocolitiasi.^{64,105}

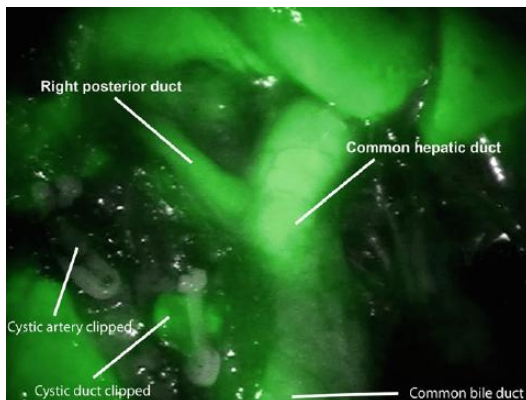
In chirurgia pancreatica, i lavori di Hutteman e di Marescaux riportano un'assenza di demarcazione tumorale dopo somministrazione ev di ICG; sottolineano invece il ruolo della colangiografia NIRF nella riduzione delle BDI sia in chirurgia open che in chirurgia robotica.^{67,108}



Firefly™ NIRF Colangiography (prima della dissezione del Calot)⁴⁰



Visione in luce bianca (dopo dissezione del Calot)⁴⁰

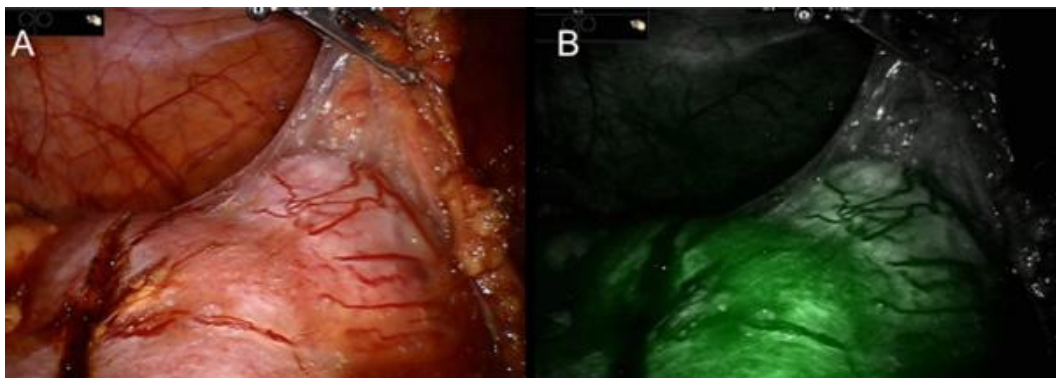


Firefly™ NIRF Colangiography (dopo dissezione del Calot)⁴⁰

La NIRF con ICG ha dimostrato la sua utilità anche in MIS toracica, superando i limiti manifestati dalla VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) nell'approccio unilaterale alla timectomia. Come riporta Wagner nel suo lavoro del 2012, grazie all'ausilio del Firefly Imaging System™, che permette la visualizzazione della vascolarizzazione pericardiofrenica, si ha, rispetto ad una

timectomia robotica standard, una più affidabile e veloce identificazione del nervo frenico controlaterale.¹⁰⁹

Numerosi sono i lavori che descrivono le varie possibilità di utilizzo della NIRF in chirurgia urologica, in modo particolare nell'approccio robotico. Il primo report di Tobis è datato 2011,¹¹⁰ successivamente altri 8 studi hanno convalidato quanto segue: grazie alla somministrazione ev di ICG, e successiva NIRF, è possibile ottenere una discriminazione tra parenchima sano e tessuto neoplastico; è inoltre possibile effettuare una chirurgia “parenchimal sparing” in assenza d'ischemia, grazie al clampaggio arterioso superselettivo.^{69,70,111-119,124} Sono comunque indispensabili ulteriori studi per definire il dosaggio ottimale di ICG.^{118,124}



Neoformazione renale in luce bianca (A) ed in NIRF (B) [dove appare nettamente ipofluorescente]¹¹⁵

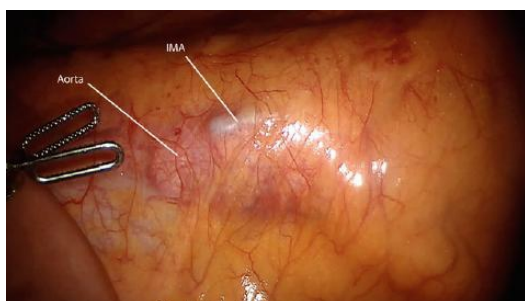
Lee, tramite l'iniezione intraureterale di ICG, descrive nei suoi lavori un metodo innovativo per l'identificazione di stenosi ureterali e successiva ricostruzione robot-assistita.^{120,121} La stessa tecnica viene utilizzata da Siddighi per il riconoscimento dell'uretere onde evitare lesioni iatrogene in corso di chirurgia pelvica robot-assistita.^{122,160}

Goh e Manny sono stati i primi a riportare, nei loro recenti lavori, l'utilità della NIRF con ICG durante cistectomia radicale con confezionamento di neovescica ileale ortotopica totalmente robotica. Mentre il primo utilizza la NIRF solo per valutare l'adeguata perfusione della neovescica, il secondo, tramite iniezione trans-cistoscopica perilesionale, introduce un metodo innovativo per marcare la neoformazione (utile soprattutto durante procedure di cistectomia parziale) e per fornire contemporaneamente una road map linfatica per la successiva identificazione dei LNFs (linfonodo sentinella). Manny sottolinea poi come la tecnica riportata da Goh possa essere alla base di una significativa riduzione delle

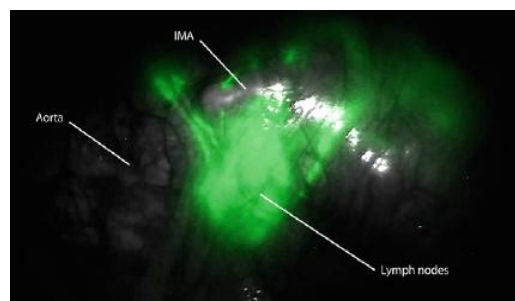
complicanze gastrointestinali, tipiche della diversione urinaria intracorporea robotica, dovute ad un'inadeguata perfusione della neovescica ileale.^{125,126}

Una procedura analoga, che consiste nell'iniezione prostatica bilobulare percutanea robot-assistita di ICG, con conseguente migliore identificazione dell'organo (utile, secondo l'autore, ai fini di una procedura “nerve-sparing”) e successiva linfografia NIRF pelvica (per l'identificazione del LNFs), viene descritta dallo stesso Manny in corso di prostatectomia robotica (FERRP, fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy).¹²⁷

Grazie alla caratteristica di legarsi alle lipoproteine, l'ICG viene utilizzato sin dal 2007 come tracciante negli studi non-invasivi per la valutazione del drenaggio linfatico nelle linfovaskulopatie.^{62,66,85,128-130,158} Da qui uno dei principali utilizzi odierni, ovvero la road map linfatica per l'identificazione del LNFs. Allo stato attuale in letteratura esistono studi a tal riguardo in ambito dermatologico,¹³¹ pneumologico,¹³² urologico,^{133,134} senologico,^{66,135-137} gastrico,^{138,141} coloretale,^{36,40,59,79,138,142-147} e ginecologico,^{148-152,160} ed in molti si sottolinea la superiorità della NIRF ICG rispetto alla normale colorimetria, così come l'assenza di radioattività (presente invece nelle usuali tecniche di medicina nucleare).

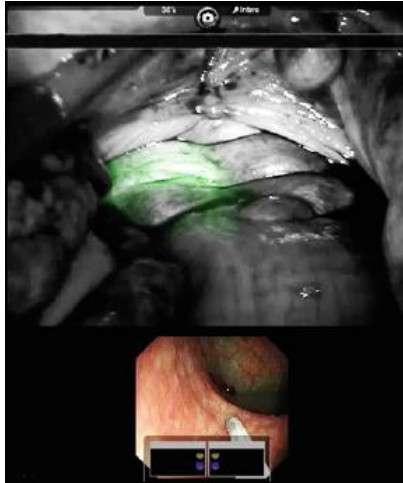


LNF periaortici (luce bianca)⁴⁰



LNF periaortici (Firefly™ NIRF)⁴⁰

In chirurgia oncologica, oltre che come marcatore linfonodale, l'ICG può essere utilizzato come marcatore lesionale, superando i limiti a volte manifestati dall'inchiostro di china (formazione di ascessi paracolici, perforazione intestinale, adesioni, spandimento intraperitoneale e successiva aumentata difficoltà nella dissezione tissutale).^{36,40} Esistono diversi report in letteratura, sia in campo coloproctologico che in chirurgia pancreatico.¹⁵³⁻¹⁵⁷ Takeyama è stato il primo a proporre, per la marcatura, l'utilizzo di una clip endoscopica rivestita di ICG coniugato con albumina, ottenendo ottimi risultati in studi su animali e su cadavere.¹⁵⁹



Tatuaggio lesione colica con ICG⁴⁰

La peculiarità dell'ICG di rimanere confinato all'interno del comparto vascolare è una delle proprietà più sfruttate nelle applicazioni cliniche della NIRF. Come ripete più volte Marescaux nei suoi lavori,^{31,33,34,57,67} l'AR deve essere considerata come il futuro prossimo della MIS; si può infatti considerare la progressiva diffusione dell'angiografia NIRF come la migliore incarnazione di tale comandamento. La possibilità di eseguire in maniera sicura, rapida e riproducibile un'angiografia intraoperatoria è stata sfruttata in innumerevoli campi chirurgici, come la neurochirurgia (qui la prima applicazione risale al 2003¹⁶² e con gli anni è diventata una metodica abituale per la valutazione della circolazione intracranica),⁶² la chirurgia plastica (dove può essere d'aiuto durante la programmazione, l'esecuzione e la successiva valutazione perfusionale dei lembi muscolocutanei),^{58,62,163-165} la cardiocirurgia (dal primo report su animale nel 2002⁶² sino alle applicazioni odierne in cardiocirurgia robotica, la NIRF rimane un utile supporto nel confezionamento e nella valutazione dei CAGB;¹⁶⁶ un recente report ne descrive l'utilità anche in corso di valvuloplastica mitralica robotica),¹⁶⁷ la chirurgia urologica (studi angiografici risultati fondamentali per la nefrectomia parziale con clampaggio superselettivo),^{125,126} la chirurgia dei trapianti (per confermare il flusso intrarenale dopo trapianto),¹⁶⁸ sino ad arrivare alla chirurgia “di guerra” (per valutare la perfusione dei tessuti in caso di complesse ferite riportate sul campo di battaglia).¹⁶⁹

In chirurgia generale, vascularizzazione è sinonimo di perfusione, da qui la naturale idea di utilizzare la NIRF ICG per valutare la perfusione tissutale.

FIRE FLY COLORECTAL

Premesse

Secondo un recentissimo studio, nel 2012, nei soli Stati Uniti, sono stati sottoposti ad un intervento di resezione colica con contemporanea anastomosi oltre 13.000 persone. Purtroppo il 3,8% ha presentato una delle complicanze più comuni e più invalidanti della chirurgia digestiva: la deiscenza anastomotica (AL).¹⁷⁰

Tali valori rientrano in quello che globalmente risulta essere un range molto ampio, che solo per il colon-retto oscilla tra il 3% e il 28%, raggiungendo il 32% se si guarda alla totalità della chirurgia gastrointestinale.^{29,171} Una differenza così importante tra i vari report^{29,30,170-177} è probabilmente imputabile alla mancanza di una definizione univoca di AL.

Snijders, nella sua meta-analisi,¹⁷¹ riporta come, su 22 studi, ben 3 non diano alcuna definizione di AL e, dei restanti 19, solo 14 ne forniscano una descrizione dettagliata, che si basa per lo più su un sospetto clinico fondato sui sintomi espressi dai pazienti. Questi sintomi comprendono segni di peritonite localizzata (10 studi), ascessi (10 studi), secrezioni fecaloidi dalla ferita o dal drenaggio (9 studi), fistole retto-vaginali (6 studi), secrezioni purulente dalla ferita o dal drenaggio associate a leucocitosi sistemica (1 studio), per un totale di 12 differenti definizioni. Ma il record probabilmente viene riportato da Bruce,¹⁷⁸ che nella sua review ne conta ben 29.

Hayden,¹⁷⁵ nel suo studio, sottolinea però come, su 9 pazienti, solo in 5 sia stata diagnostica clinicamente una AL; il riscontro nei restanti 4 è stato accidentale, durante gli studi radiologici effettuati in previsione della chiusura dell'ileostomia temporanea. Infatti, se si considerano anche le deiscenze asintomatiche, alcuni studi arrivano a riportare un'incidenza massima del 50%.^{30,172}

Allo stato attuale, la definizione più corretta rimane quella proposta dall'International Study Group of Rectal Cancer,¹⁷⁹ ovvero: “la presenza di una comunicazione tra il compartimento intra ed extraluminale, dovuta ad un difetto d'integrità della parete intestinale a livello anastomotico”.

Indipendentemente dalla discrepanza sopra riportata, le percentuali di AL descritte risultano elevate,¹⁷² soprattutto in considerazione delle conseguenze che questa

comporta, tanto da meritarsi il titolo di “complicanza più dolorosa e sofferente della chirurgia gastrointestinale”.²⁹

In questa categoria di pazienti risultano infatti significativamente superiori la morbilità, la probabilità di essere nuovamente sottoposti ad una procedura chirurgica (che Midura¹⁷⁰ stima essere 37 volte superiore), la durata del ricovero, la mortalità a 30 giorni, così come a lungo termine, ed una peggiore compliance anoretale.^{29,170,171,172}

Se si guarda al lato economico, Turrentine²⁹ ha stimato che un ricovero chirurgico complicato da AL ha un costo doppio rispetto ad un ricovero standard per la stessa procedura.

Purtroppo, nonostante quasi un secolo di studi sui fattori di rischio e sulle tecniche chirurgiche, non è stata ancora totalmente compresa la patogenesi dell'AL. Di sicuro presenta un'eziologia multifattoriale,¹⁷⁶ ascrivibile in parte al paziente, in parte al chirurgo ed in parte alla malattia (che ha portato all'intervento).

Tra i fattori di rischio imputabili al paziente vi sono uso di nicotina ed alcool, genere maschile, età avanzata, stato di malnutrizione preoperatoria, comorbidità (quali diabete mellito, obesità, diverticolosi, rischio anestesilogico elevato (ASA>3), anemia, patologie del microcircolo, cardiopatia congestizia, broncopneumopatia cronica ostruttiva e malattia neoplastica).^{29,30,170-180}

Fattori di rischio attribuibili alla malattia sono invece uso di steroidi, radiochemioterapia neoadiuvante, occlusione intestinale e procedura eseguita in urgenza.^{29,30,170-180}

Menzione particolare merita poi la sede dell'anastomosi. Se si prende in considerazione l'intero tubo digerente, la probabilità di deiscenza è maggiore in caso di chirurgia esofagea, rettale e pancreatica;²⁹ da notare come nessuno dei suddetti organi sia dotato di sierosa. A livello rettale, le anastomosi extraperitoneali ed i tumori localizzati nel terzo inferiore (tra gli 8 e i 5 cm dalla rima anale) sono caratterizzati da un maggior rischio di deiscenza.^{29,30,173,175,177} Uno studio comparativo tra emicolectomia sinistra e destra evidenzia come nella prima l'AL risulti statisticamente associata ad un aumentato rischio di mortalità; significativa appare inoltre la maggiore probabilità di deiscenza nella resezioni sinistre.³⁰

Un approccio mini-invasivo, il confezionamento di anastomosi meccaniche o manuali ed il posizionamento di un drenaggio non sono fattori di rischio.

Così come non modifica il rischio di AL il confezionamento di un stomia “di protezione”, il cui unico risultato è attenuare le conseguenze cliniche di un'eventuale deiscenza.

Fattori di rischio attribuibili al chirurgo risultano invece essere durata operatoria, tecnica open, eccessive perdite ematiche, tensione tissutale a livello dell'anastomosi, insufficiente perfusione tissutale e mancato “controllo dell'anastomosi” [29,30,170-180](#).

Tra tutti i fattori di rischio sopra citati, la valutazione della perfusione tissutale è sicuramente quella in cui il chirurgo deve e può migliorare, grazie agli odierni progressi scientifici.

Lo scopo del nostro studio è esaminare l'utilità del Firefly Imaging System™ nella valutazione della perfusione intestinale e come questo modifichi la scelta delle linee di sezione, in corso di chirurgia robotica del colon sinistro e del retto, rispetto alla posizione delle linee di sezione in luce bianca.

Materiali e Metodi

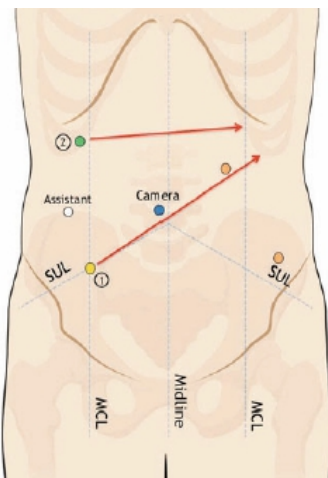
L'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico dell'Azienda Ospedaliera Nazionale “SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo” (Alessandria, Italia) diretta dal Dott. Spinoglio, insieme alla Divisione di Chirurgia Coloretale dell'Università della California (Irvine, California, USA) diretta dal Dott. Pigazzi, alla Divisione di Chirurgia Coloretale del Roper St. Francis Hospital (Charleston, Carolina del Sud, USA) diretta dal Dott. Lagares-Garcia e alla Divisione di Chirurgia Robotica ad Indirizzo Oncologico della BoonShoft School of Medicine della Wright State University (Centerville, Ohio, USA) diretta dalla Dott.ssa Hellan, ha condotto, dall'ottobre 2012 al maggio 2013, uno studio di coorte, prospettico, multicentrico, per valutare l'impatto del Firefly Imaging System™ nello studio della perfusione intestinale e nel cambiamento delle linee di sezione durante gli interventi di chirurgia robotica del colon sinistro e del retto.

Lo studio, denominato “Fire Fly Colorectal”, promosso dalla Intuitive Surgical e approvato dal Comitato Etico Interaziendale in data 10 Ottobre 2012 (D.D. n.84 del 26/10/2012), prevedeva l'arruolamento successivo, da parte della nostra U.O.C., di 5 pazienti su un totale di 40. L'indicazione chirurgica comprendeva sia patologie benigne che maligne, la cui terapia fosse la resezione colica sinistra o la resezione del retto con contemporanea costruzione di anastomosi coloretale o coloanale; erano quindi escluse dallo studio resezioni che non prevedessero l'immediato ripristino della continuità intestinale (ad esempio intervento di Hartmann, amputazione addominoperineale sec. Miles). Ulteriori criteri di esclusione comprendevano allergia conclamata all'ICG, allergia allo iodio o ai crostacei (tra ICG e crostacei è stata descritta solo una resistenza crociata parziale). Come prevede la normativa vigente, tutte le procedure sono state eseguite dopo consenso informato, ottenuto previo colloquio con il chirurgo operatore, in cui venivano fornite tutte le informazioni relative alla procedura e all'uso della NIRF ICG. Gli operatori erano specialisti in chirurgia robotica coloretale, con una casistica personale di oltre 200 interventi, ed utilizzavano routinariamente la NIRF anche al di fuori dello studio in oggetto. Tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite secondo lo standard dell'operatore.

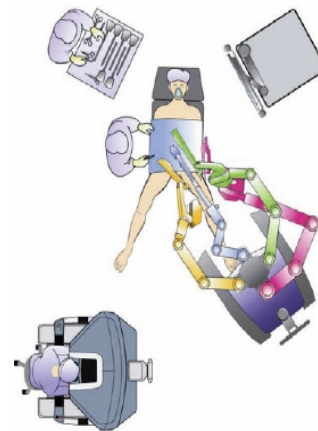
Tecnica chirurgica

A seconda della preferenza dell'operatore, le procedure sono state eseguite con una tecnica totalmente robotica o ibrida laparoscopica robot-assistita.

I pazienti reclutati dalla nostra struttura sono stati tutti sottoposti a procedura full-robotic, che prevede il single-docking (ovvero il carrello viene posizionato una sola volta, con conseguente guadagno temporale) e lo spostamento delle braccia robotiche durante le varie fasi dell'intervento.

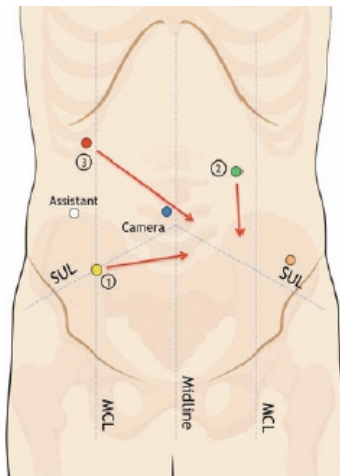


Posizione trocari 1° fase

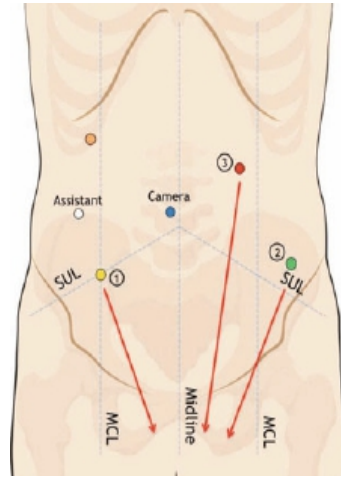


Setup sala operatoria

La prima fase, che consiste nella liberazione della flessura splenica, comporta l'utilizzo soltanto delle braccia 1 e 2. Il legamento gastrocolico viene inciso partendo dall'area di Bouchet per poi proseguire da destra verso sinistra, avendo sempre come punto di riferimento il polo inferiore della milza. Successivamente si incide il peritoneo 1 cm caudalmente al bordo inferiore del pancreas e si procede nella dissezione, separando la fascia di Gerota da quella di Toldt, liberando così colon trasverso, flessura splenica e colon discendente. Noi prediligiamo questo approccio “from top-to-bottom” perchè ci permette un accesso facilitato al piano avascolare, agevola l'abbattimento anche di flessure spleniche molto alte e semplifica il proseguimento della dissezione dopo legatura della IMV (vena mesenterica inferiore).



Posizione trocars 2° fase



Posizione trocars 3° fase

Nella seconda fase, utilizzando anche il terzo braccio, si eseguono le sezioni vascolari:

- ◆ legatura dell'IMV subito sotto il margine pancreatico inferiore
- ◆ legatura dell'arteria mesenterica inferiore (IMA) all'origine, in caso di patologia neoplastica, o legatura dei rami sigmoidei, in caso di patologia benigna.

Si procede poi, tramite dissezione medio-laterale, alla liberazione del colon discendente sino al retto alto.

Modificando la posizione delle braccia si passa alla terza fase, durante la quale, a seconda della natura della patologia e della localizzazione della lesione, si esegue una parziale o totale liberazione del retto e sua sezione, seguendo i principi descritti da Heald nel 1988 (TME).¹⁸¹

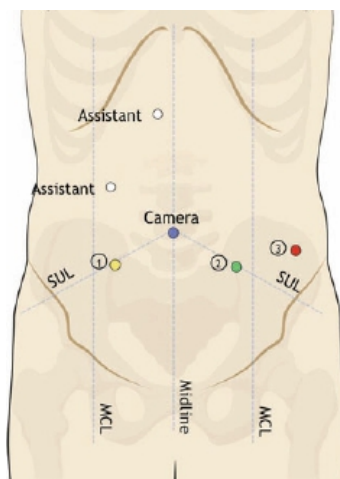
Nella fase successiva si riposizionano le braccia come nella seconda e si completa la divisione intracorporea del mesocolon prossimale sino al punto di sezione scelto in luce bianca, che viene marcato con un repere (clip, ustione elettrica, punto di sutura).

A questo punto l'anestesista somministra via ev 10 mg di ICG, seguito da un bolo di 20 cc di soluzione fisiologica (per essere sicuri che il fluoroforo non rimanga nei tubi). Il chirurgo osserva in modalità fluorescenza il colon discendente e valuta il punto di sezione precedentemente scelto; se, a suo giudizio, grazie alle informazioni fornite dalla NIRF, questo deve essere spostato cranialmente o caudalmente, si provvede a posizionare un nuovo repere. Il moncone di resezione distale (retto/ano) viene valutato in questo momento o al momento del

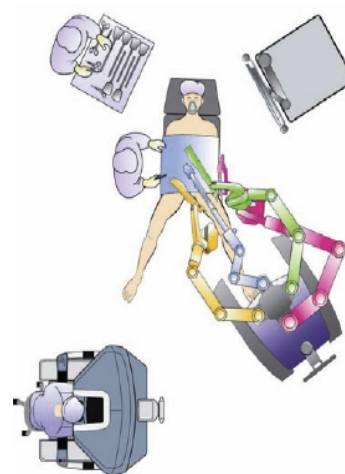
confezionamento dell'anastomosi. Se ritenuto necessario, si può somministrare una seconda dose di ICG. Eventuali variazioni della linea di sezione distale, apportate dopo visualizzazione NIRF, vengono registrate.

Si sgancia quindi il robot dal tavolo e si passa all'ultima fase, ovvero all'esteriorizzazione, tramite incisione sovrapubica sec. Pfannenstiel di circa 5 cm, del colon che dovrà essere asportato. Si valuta nuovamente in luce bianca, ma questa volta al di fuori della cavità addominale, la linea di sezione e si misurano eventuali variazioni tra i reperi precedentemente posizionati; si seziona poi il colon nel punto che il chirurgo ritiene più opportuno, secondo il suo giudizio globale. Si posiziona la testina della suturatrice meccanica nel colon prossimale e lo si ripone in addome. Si re-induce lo pneumoperitoneo, si riaggancia il robot e si rivaluta il moncone rettale/anale (come descritto in precedenza). Si confeziona un'anastomosi intracorporea meccanica latero-terminale o termino-terminale sec. Knight-Griffen.¹⁸² Il confezionamento di un'ileostomia viene da noi effettuato in caso di radioterapia neoadiuvante o resezioni ultrabasse.

La procedura ibrida fu descritta da Pigazzi nel 2006 durante la prima resezione anteriore del retto robot-assistita.¹⁸³ A differenza del nostro, questo approccio prevede l'esecuzione delle prime due fasi in laparoscopia e l'aggancio del robot per eseguire le fasi successive.



Posizione trocar procedura ibrida



Setup sala operatoria procedura ibrida

Variabili misurate

Le caratteristiche dei pazienti (sesso, età, BMI, indicazione chirurgica, localizzazione dell'eventuale lesione, comorbidità e procedure chirurgiche addominali precedenti), i dati operatori (tipo di procedura, tempo operatorio, eventuale conversione, complicanze intraoperatorie, tempo necessario per la decisione in fluorescenza, eventuale somministrazione di una seconda dose di ICG, tempo di somministrazione della seconda dose, cambiamenti delle linee di sezione, distanza tra la linea di sezione in luce bianca e quella in NIRF, distanza delle linee di sezione dalla rima anale) e perioperatori (durata del ricovero, complicanze post-operatorie con follow-up a 30 giorni) sono stati registrati in maniera prospettica, de-identificati e raccolti in un unico database elettronico. Trentacinque procedure sono state videoregistrate correttamente ed i filmati sono stati sottoposti al giudizio di un chirurgo esterno, specialista in chirurgia colorettales, che ha valutato le linee di sezione in luce bianca ed in NIRF.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati centralmente, usando il sistema statistico SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, Carolina del Nord, USA). Le caratteristiche demografiche e i dati perioperatori sono stati riassunti con media, deviazione standard e percentuale, successivamente stratificati per patologia benigna e maligna. Un confronto a coppie è stato eseguito usando il test χ^2 , mentre in caso di piccolo numero di pazienti è stato utilizzato il test esatto di Fisher. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Quaranta pazienti (venti uomini e venti donne) sono stati arruolati nello studio, con un'età media di 63,9 anni, un BMI medio di 27,6 kg/m² ed ASA medio 2,5. Dodici pazienti (30 %) sono stati sottoposti a procedura chirurgica per patologia benigna (per lo più diverticolite), i restanti ventotto (70 %) per patologia neoplastica; di questi, ventisette (68 % del totale) sono stati sottoposti a RCT neoadiuvante. La quasi totalità (90 %) presentava almeno una comorbidità (prevalentemente cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipertrofia prostatica, aterosclerosi plurivasale).

Le procedure eseguite nei quattro centri reclutanti sono state tre emicolectomia sinistre (7,5 %), dieci resezioni segmentali del sigma (25 %) e ventisette resezioni anteriori del retto (67,5 %). Un'ileostomia di protezione (loop ileostomy sec. Brooke) è stata confezionata in ventuno pazienti (ovvero nel 70 % delle procedure per neoplasia). La durata media degli interventi è stata 232 (\pm 127) minuti, ma le procedure per patologia maligna sono state significativamente più durature (278 min vs 128 min, $p=0.008$).

La scelta della linea di sezione prossimale ha interessato otto colon discendenti (20 %) e trentadue sigma (80 %), con un intervallo medio tra la decisione in luce bianca e quella in NIRF di 5,1 (\pm 10,0) minuti; tale dato non ha presentato differenze statisticamente significative tra pazienti con patologia benigna e maligna ($p=0.307$). Solo in un caso è stata necessaria la somministrazione di una seconda dose per valutare la linea di sezione prossimale; tale dose aggiuntiva è stata iniettata dopo quattro minuti dalla prima. In seguito all'acquisizione delle immagini in NIRF è stata modificata la linea di sezione prossimale in sedici pazienti (40 % del totale), di cui uno con patologia benigna (8,3 % delle patologie benigne) e quindici con patologia maligna (53,6 % delle patologie maligne), registrando così una differenza statisticamente significativa, $p=0.012$. Tutte le modifiche hanno portato ad un arretramento della linea di sezione, in media di circa 4 (\pm 7,3) cm. La valutazione in luce bianca al di fuori della cavità addominale è avvenuta in trentotto pazienti (95 %), ed in tutti il chirurgo ha concordato con la linea di sezione interna in modalità NIRF, confermando che avrebbe scelto in tutti i casi questa linea una volta esteriorizzato il colon per

resecare il pezzo anatomico ed inserire la testina della suturatrice. In quattro dei sedici casi (25 %) in cui vi è stata una modifica della linea di sezione, l'operatore ha però affermato che avrebbe scelto, in assenza dell'ausilio del Firefly Imaging System™, una sezione più distale, ma, alla luce delle notizie fornite dalla NIRF, ha preferito la sezione scelta internamente in fluorescenza.

Tabella 1 Valori linea di sezione prossimale

Parametri	Pz con patologia benigna (n=12)	Pz con patologia maligna (n=28)	Tot. pz (n = 40)	p*
Segmento di colon interessato [n (%)]				
Discendente	2 (17)	6 (21)	8 (20)	
Sigma	10 (83)	22 (79)	32 (80)	1,000
Seconda dose ICG [n (%)]	0 (0)	1 (3,6)	1 (2,5)	0,756
Tempo necessario per decisione in NIRF (min; media ± DS)	3,3 ± 3,4	5,9 ± 11,8	5,1 ± 10,0	0,307
Cambiamento della linea di sezione [n (%)]	1 (8,3)	15 (53,6)	16 (40,0)	0,012
Distanza tra linea in luce bianca e linea NIRF (cm; media ± DS)	1,0 ± 0	4,2 ± 7,5	4,0 ± 7,3	n.a.
Distanza linea di sezione e margine anocutaneo (cm; media ± DS)	16,5 ± 8,7	21,7 ± 22,8	20,0 ± 19,1	0,361

* Comparazione tra pz con patologia benigna e maligna (p<0,05=stat. signif.)

Per quanto concerne la valutazione della linea di sezione distale, questa ha interessato otto sigma (20 %) e trentadue retti (80 %). In sette pazienti (17,5 %) è stata somministrata una seconda dose, in media dopo trentanove minuti. Solo in un caso (2,5 %) dopo la visualizzazione in NIRF c'è stata una variazione della linea di sezione; questa è stata spostata distalmente di 2 cm in un paziente sottoposto a resezione del sigma per patologia benigna. La distanza media del margine di resezione distale dalla rima anale è stata 6,3 (± 3,0) cm.

Non sono state riportate complicanze intraoperatorie o reazioni avverse associate all'ICG.

Nelle trentacinque procedure (87,5 %) registrate correttamente su supporto video (i video delle restanti cinque sono stati ritenuti di qualità non sufficiente per una corretta analisi), il revisore esterno ha concordato, sia per la linea di sezione in

luce bianca che per quella in NIRF, nella totalità dei casi per patologia benigna; mentre nelle procedure eseguite per neoplasia vi è stata corrispondenza solo nel 79,2 % delle decisioni in luce bianca, nel 76 % di quelle in modalità fluorescenza ed in generale vi è stata concordanza su entrambe le modalità solo nel 58,3 % dei casi (valore significativamente più basso rispetto alla patologia benigna, $p=0.015$).

Tabella 2 Valori revisione filmati

Parametri	Pz con patologia benigna (n=10)	Pz con patologia maligna (n=25)	Tot. pz (n=35)	p*
Concordanza del revisore esterno con la scelta del chirurgo in luce bianca [n (%)]	10 (100)	19 (79,2) [°]	28 (85,3) [°]	0,291
Concordanza del revisore esterno con la scelta del chirurgo in NIRF [n (%)]	10 (100)	19 (76)	29 (82,9)	0,152
Concordanza del revisore esterno con entrambe le scelte del chirurgo (luce bianca e NIRF) [n (%)]	10 (100)	15 (58,3) [°]	24 (70,6) [°]	0,015

* Comparazione tra pz con patologia benigna e maligna ($p<0,05$ =stat. signif.)

° Un filmato di un pz con patologia maligna non mostrava una chiara valutazione in luce bianca, pertanto n=24 e n. tot.=34

La durata media dei ricoveri è stata 6,6 giorni, durante i quali il tasso delle complicanze perioperatorie è stato del 10 %. In due casi (5%) è stato necessario un nuovo ricovero per gestire delle complicanze associate all'ileostomia, per la precisione un ostruzione ed un'ernia; entrambi i casi hanno richiesto un nuovo intervento chirurgico. Un paziente (2,5 %) ha presentato una deiscenza anastomotica in quindicesima giornata post-resezione anteriore del retto estesa al colon trasverso; tale allargamento è stato reso necessario dalla difficoltà nel reperire una porzione di colon adeguatamente perfusa per l'anastomosi. Il paziente, già portatore di ileostomia, è stato trattato con drenaggio transanale della raccolta. In quarantesima giornata post-operatoria, quindi al di fuori del follow-up previsto dallo studio, è stata diagnosticata poi una deiscenza tardiva in un paziente (2,5 %) che presentava dolore rettale. Il paziente, sottoposto inizialmente ad una doppia procedura, ovvero un'emicolectomia destra più una resezione anteriore del retto, è stato trattato con drenaggio TC-guidato per la presenza di un ascesso presacrale.

In entrambi i pazienti che hanno presentato la deiscenza, la linea di sezione era stata modificata dopo visualizzazione NIRF.

Tabella 3 Complicanze perioperatorie e follow-up a 30 gg

Parametri	Pz con patologia benigna (n=12)	Pz con patologia maligna (n=28)	Tot. pz (n = 40)	p*
Degenza (giorni; media \pm DS)	5,1 \pm 5,4	7,4 \pm 7,7	6,6 \pm 7,0	0,329
Complicanze post-operatorie precedenti la dimissione [n (%)]				
Ileo	1 (8,3)	1 (3,6)		
Ritenzione urinaria		1 (3,6)		
Fibrillazione atriale		1 (3,6)		
Totali	1 (8,3)	3 (10,7)	4 (10)	1,000
Complicanze post-operatorie dopo la dimissione [n (%)]				
Ernia peristomale		1 (3,6)		
Occlusione della stomia		1 (3,6)		
Morte per suicidio		1 (3,6)		
Totali		3 (10,7)	3 (7,5)	0,541
Nuovo ricovero [n (%)]		2 (7,1)	2 (5)	1,583
Nuovo intervento chirurgico [n (%)]		2 (7,1)	2 (5)	1,583
Follow-up (giorni; media \pm DS)	23,5 \pm 8,3	29,5 \pm 9,9	27,6 \pm 9,7	0,076
Deiscenza anastomotica [n (%)]		2 (7,1) ^o	2 (5)	1,000

* Comparazione tra pz con patologia benigna e maligna (p<0,05=stat. signif.)

^o Una deiscenza si è registrata in 40° gg post-operatoria

Discussione

La deiscenza anastomotica (AL) rappresenta la complicanza più temuta dal chirurgo coloretale e nonostante i continui progressi in chirurgia, intesi sia come sviluppo tecnologico che come evoluzione tecnica, ed una più attenta valutazione preoperatoria dei pazienti al fine di ridurre i fattori di rischio, non si è registrata negli ultimi dieci anni una significativa riduzione dei tassi di deiscenza.^{172,177,184}

Tradizionalmente il corretto confezionamento di un'anastomosi si fonda sull'assenza di tensione, una corretta tecnica chirurgica ed un'adeguata perfusione tissutale, la quale viene valutata dal chirurgo su deboli parametri soggettivi quali l'attivo sanguinamento dai margini di sezione, la percezione manuale del flusso arterioso a livello mesenteriale e l'assenza di cambiamento di colore del viscere.¹⁸⁴

Valutare questi indicatori può risultare ingannevole. Ad esempio un aspetto cianotico del viscere può essere dovuto ad una transitoria insufficienza venosa che non compromette la vitalità dell'intestino, mentre una precoce occlusione arteriosa può risultare incolore; così come l'assenza di pulsazione mesenteriale può essere dovuta ad uno spasmo o ad un'ipoperfusione momentanea mentre un intestino già in involuzione ischemica può presentare ancora attività peristaltica.¹⁸⁵

Come dimostrò per la prima volta Karliczek nel suo studio prospettico del 2009,¹⁷³ il giudizio clinico dell'operatore presenta una bassa sensibilità, una bassa specificità e l'accuratezza diagnostica non è associata al grado di preparazione; non vi è infatti differenza significativa tra la capacità predittiva del docente e del discente. Inoltre, se è vero che maggiore è il numero dei fattori di rischio maggiore è la probabilità di sviluppare un AL, l'assenza dei suddetti non esclude a priori tale evenienza. Esempio della mancanza di potere predittivo del chirurgo è l'attribuzione di un rischio minore ai pazienti portatori d'ileostomia “di protezione”, quando è comprovato che la suddetta non ne diminuisca la probabilità.^{29,30,170-180} Karliczek dimostra come questi presentino un rischio statisticamente superiore, probabilmente perché tale procedura viene eseguita in pazienti con anastomosi la cui distanza dalla rima anale è inferiore ai 15 cm, rappresentando quindi un epifenomeno piuttosto che un vero rapporto causale. E' lo stesso autore a sottolineare la necessità di un test predittivo, che possa fornire in tempo reale, durante l'intervento, in maniera semplice e rapida, informazioni circa

lo stato di perfusione dei tessuti, prima e dopo il confezionamento dell'anastomosi. E' infatti dimostrato che il perfezionamento di un'inadeguata perfusione colica, tramite un incremento del flusso collaterale, è improbabile durante i primi cinque giorni post-operatori, perciò la perfusione a livello anastomotico deve essere valutata intraoperatoriamente.¹⁸⁵

Diverse sono le tecniche proposte negli anni per valutare la vitalità intestinale, ma non tutte sono risultate applicabili nella quotidiana pratica chirurgica; tra queste la microdialisi, la valutazione delle proprietà elettriche del tessuto, la misurazione della contrattilità di parete intestinale, lo studio con i radioisotopi, la clearance dei gas d'idrogeno, la microscopia intravitale, la tonometria, la pulsiossimetria intestinale e la misurazione della tensione d'ossigeno tissutale.

Maggiore spazio clinico hanno trovato invece la spettrofotometria a luce visibile (VLS) e la flussimetria laser doppler (LDF); entrambe però presentano diversi svantaggi, infatti la VLS, oltre ad essere gravata da costi troppi alti, richiede una maggiore standardizzazione dei parametri di riferimento e dei dispositivi di misurazione, mentre la LDF risulta troppo dispendiosa di tempo e di non facile utilizzo in MIS.^{185,186}

Numerosi sono invece i lavori che si sono susseguiti, soprattutto negli ultimi 4 anni, sulla fluorescenza. Questa tecnica presenta tutte le caratteristiche richieste da un test ideale per la valutazione della vitalità intestinale: disponibilità, maneggevolezza, facile utilizzo, accuratezza, alta sensibilità e specificità, oggettività, riproducibilità e costo-efficacia.¹⁸⁷

Behrendt fu il primo nel 2004, grazie al sistema IC-View, a dimostrarne la validità nello studio della perfusione intestinale in vivo nei roditori.¹⁸⁸

Kudszus nel 2010 presenta il primo studio retrospettivo sull'utilizzo della fluorescenza in chirurgia coloretale nell'uomo. Utilizzando anch'egli l'IC-View, mette a confronto oltre quattrocento pazienti sottoposti a resezione per patologia neoplastica nel periodo 1998-2008, notando una riduzione del tasso di reintervento per AL del 4 %. Il vantaggio della NIRF si nota soprattutto quando analizza i sottogruppi maggiormente suscettibili, riportando una riduzione del rischio di revisione chirurgica del 64 % nei pazienti ultrasettantenni sottoposti ad intervento in elezione; appare significativamente ridotta anche la degenza media. Nel 2,5 % dei pazienti sottoposti a NIRF, la linea di sezione in luce bianca risultava più prossimale rispetto a quella in fluorescenza, ma l'operatore decise di

non estendere la resezione; il follow-up dei suddetti non evidenziò alcun AL. Il tasso riportato di variazione della linea di resezione in seguito a NIRF è del 13,9 %; maggiore è la percentuale registrata (14,2 %) quando estende l'utilizzo anche a procedure eseguite per patologia benigna. Uno dei vantaggi del sistema IC-View è la possibilità, grazie al programma IC-Calc, di avere un indice di perfusione che permetta un'analisi comparativa fra tessuti.¹⁸⁴

Sherwinter nei suoi studi suggerisce invece un approccio transanale per la valutazione della vitalità della mucosa colica, rettale e perianastomotica. Grazie ad un introduttore di propria invenzione, previa somministrazione ev di 2,5 mg di ICG, utilizza il sistema laparoscopico Pinpoint™ per eseguire una sigmoidoscopia intraoperatoria in venti pazienti sottoposti a resezione anteriore del retto laparoscopica per patologia benigna e maligna. Su quattro che presentano un'anomala perfusione intestinale alla NIRF, solo in due casi viene eseguita un'ileostomia di protezione (in un caso perché l'anastomosi è ultrabassa e in un altro perché presenta caratteristiche cliniche “in luce bianca” compatibili con un quadro di ipovascolarizzazione). Mentre quest'ultimi non presentano complicanze durante il follow-up, i due casi ritenuti in luce bianca “ben vascolarizzati” manifestano segni e sintomi di AL e vengono trattati con drenaggio TC-guidato per una raccolta perianastomotica. Nonostante l'analisi si basi su valutazioni qualitative ed il campione sia ridotto, l'autore conviene che il Pinpoint™ rappresenti un sistema rapido, sicuro ed utile per la valutazione transanale della perfusione della mucosa perianastomotica.^{189,190}

La potenzialità della fluorescenza come mezzo diagnostico nella valutazione della perfusione tissutale in MIS è sottolineato anche da Carus, il quale, riportando un'iniziale esperienza di quarantanove procedure (quarantacinque anastomosi colorettales e quattro sleeve gastrectomy), sottolinea come in caso di immagini NIRF non convincenti sia necessaria una resezione dell'area ipoperfusa.¹⁹¹

Ashitate, nel suo studio sui maiali del 2012, propone l'uso contemporaneo di due traccianti per ridurre al minimo il rischio di AL. Utilizzando il sistema FLARE a doppio canale, dimostra che la clorella, un fluoroforo di origine vegetale, quando somministrato per via orale, risulta superiore al blue di metilene nella valutazione dell'integrità luminale del tubo digerente; se a questo si aggiunge poi l'infusione ev di ICG si ottengono anche preziose informazioni circa il grado di perfusione dell'organo (metodo quantitativo).¹⁹²

In letteratura sono presenti solo altri due lavori che analizzano l'impatto della fluorescenza nella valutazione della perfusione intestinale in chirurgia robotica coloretta.

Bae, riportando i suoi tre casi, i primi in Asia, conferma l'utilità del sistema Firefly™ nell'identificazione dei rami sinistri dell'IMA e nella demarcazione, a livello del moncone rettale, tra la zona ischemica e quella correttamente perfusa.¹⁹³ Interessanti sono anche i risultati dello studio retrospettivo caso-controllo di Jafari.⁸¹ Nella sua casistica di quaranta pazienti sottoposti a resezione anteriore del retto robot-assistita per neoplasia, il tasso di revisione della linea di sezione è stato del 19 % e nessuno dei suddetti ha presentato un AL; l'unica registrata nel gruppo sottoposto a NIRF è avvenuta tardivamente (46° gg post-operatoria) ed è stata trattata con drenaggio transanale di una subcentimetrica raccolta presacrale. Nel gruppo di controllo le deiscenze sono state quattro, due delle quali in portatori di ileostomia “di protezione”. Oltre ad una riduzione del tasso di deiscenza del 12 %, un dato importante che emerge dallo studio di Jafari è la superiorità della fluorescenza rispetto alla semplice visualizzazione in luce bianca. L'autore riporta infatti l'esempio di due pazienti, uno per gruppo, la cui sigmoidoscopia intraoperatoria pone il sospetto di scarsa vascolarizzazione perianastomotica, nonostante una prova pneumatica negativa per entrambi. Il paziente nel gruppo della fluorescenza presenta però una buona vascolarizzazione secondo la NIRF, per tale motivo non viene revisionata l'anastomosi ed il follow-up non fa registrare alcuna complicanza. Anche il paziente nel gruppo controllo non viene sottoposto a revisione dell'anastomosi, ma il suddetto fa poi registrare un deiscenza anastomotica. Variabile tra 6-8 mg la dose di ICG somministrata (per via endovenosa) per l'esecuzione dello studio.



Valutazione della linea di sezione del colon sinistro in luce bianca ed in NIRF³⁶

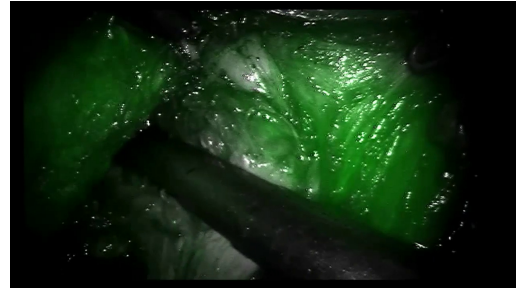
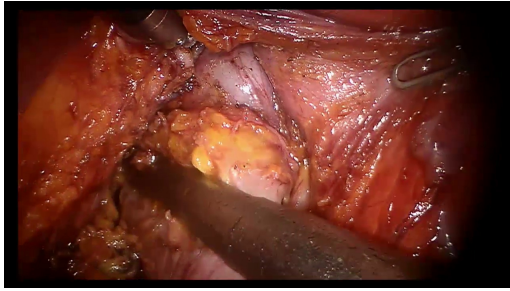
In chirurgia laparoscopica due lavori convalidano il ruolo della fluorescenza in ambito coloretale.

Mortensen, riportando la sua esperienza di trenta casi con il sistema Pinpoint™, comprendenti resezioni destre, sinistre e rettali per patologie sia benigne che maligne, conferma come la fluorescenza sia un sistema rapido (tempo medio d'esecuzione della NIRF 4,5 minuti), sicuro (nessuna complicanza perioperatoria associata all'ICG) ed affidabile (nessun caso di AL). In tre casi il supporto della NIRF nella valutazione della perfusione intestinale è tale da convincere l'autore a non eseguire una deviazione intestinale “di protezione”.⁸⁰

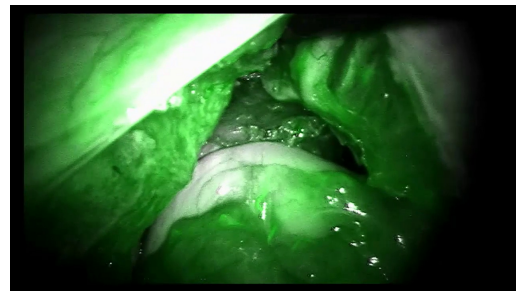
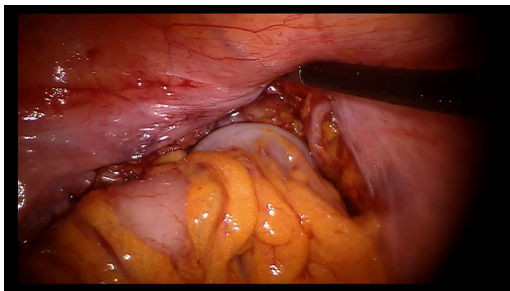
Di rilievo risulta lo studio PILLAR II,⁸² che raggruppa l'esperienza di undici diversi centri americani nell'utilizzo del sistema Pinpoint™ nella scelta della linea di sezione prossimale e nella valutazione endoscopica della mucosa perianastomotica. Su centoquarantasette pazienti arruolati, dieci (6,8 %) hanno subito una revisione del margine di sezione o dell'anastomosi sulla base dei dati forniti dalla NIRF; di questi nessuno ha presentato poi segni o sintomi di AL. In un paziente, la cui anastomosi presentava caratteristiche di dubbia vascolarizzazione in luce bianca, il controllo transanale in fluorescenza, con dimostrazione di un'adeguata perfusione, ha portato l'operatore a non eseguire una deviazione “di protezione”, senza riscontro durante il follow-up di complicanze anastomotiche. Il tasso globale di AL è stato del 1,4 %, inferiore alla media dei valori riportati in letteratura. Anche in questo studio le dosi di ICG somministrate (variabili tra 3,5 e 7,5 mg) differiscono dagli altri lavori.

La sempre maggiore diffusione ed utilità della NIRF è confermata dal recente lavoro di Watanabe,¹⁹⁴ il quale, per dimostrare l'esistenza di casi in cui non vi sia un'anastomosi tra le arterie marginali a livello della giunzione rettosigma, utilizza la fluorescenza per individuare il punto ottimale di sezione in tutte le procedure di chirurgia laparoscopica coloretale (centodiciannove pazienti).

Spinoglio riporta l'utilizzo routinario della NIRF per la valutazione della perfusione tissutale in centoventotto resezioni coloretali multiport robotiche per patologia benigna e maligna. In una casistica che comprende cinquantuno emicolectomie destre, trentanove resezione basse ed ultra basse del retto, trentadue emicolectomie sinistre e sei resezioni segmentali della flessura sinistra, descrive un'affidabilità del sistema Firefly™ del 100 % ed un tasso di AL del 0,8 %.³⁶



Visualizzazione della linea di sezione rettale in luce bianca ed in NIRF (casistica personale Dott. Spinoglio)



Visualizzazione dell'anastomosi in luce bianca ed in NIRF (casistica personale Dott. Spinoglio)

Le informazioni fornite dalla NIRF possono essere di vitale ausilio in situazioni d'urgenza, come dimostrano diversi report. Nitori e Ishizuka descrivono la loro esperienza con la fluorescenza applicata allo studio della perfusione intestinale in corso di NOMI (ischemia intestinale non-occlusiva), sottolineando come questa tecnica d'imaging risulti superiore alla semplice valutazione clinica nella stima dell'adeguata porzione d'intestino da asportare.^{195,196}

Un'ipoperfusione a livello anastomotico può tradursi, oltre che in una deiscenza, in una stenosi cicatriziale.⁹⁴ Inuma descrive nel suo lavoro come un'immagine NIRF ipovascolarizzata, anche se apparentemente ben irrorata in luce bianca, possa evolvere verso una stenosi sintomatica.¹⁹⁷

Come la chirurgia coloretale, anche la chirurgia esofagea è gravata da alte percentuali di AL, che in alcune casistiche raggiungono anche il 30%.¹⁹⁸ Non stupisce quindi l'enorme numero di report e di studi emersi negli ultimi anni a sostegno dell'utilità clinica della NIRF con ICG nella valutazione della vascolarizzazione del tubulo gastrico durante chirurgia ricostruttiva e di come la fluorescenza risulti superiore alla termografia in tale ambito.¹⁹⁸⁻²⁰⁷

Due dei principali svantaggi della NIRF sono la variazione dell'intensità della fluorescenza, a seconda della distanza dell'obiettivo dalla sonda, e l'assenza di un

sistema quantitativo, che permetta una comparazione oggettiva fra due tessuti. Mentre la prima risulta per lo più una problematica tipica della chirurgia open, essendo in MIS lo spazio circoscritto dalla parete addominale, la seconda rimane il maggiore handicap di tale tecnologia. Gli studi pubblicati da Marescaux, [31.208-210](#) oltre a convalidare quella che lui chiama FLER, ovvero l'applicazione della fluorescenza alla chirurgia così da creare una realtà aumentata, pongono le basi per la soluzione di tale annoso problema. Il team dell'IRCAD ha infatti progettato un software (ER-PERFUSION) in grado di generare un cartogramma che, sovra impresso sullo schermo della colonna laparoscopica, fornisce in tempo reale lo stato di vascolarizzazione del tessuto analizzato. Tale analisi quantitativa risulta inoltre indipendente dalla distanza dell'obiettivo.

Conclusione

Il nostro studio conferma i dati emersi dalla recente letteratura a favore della NIRF con ICG quale migliore sistema d'imaging, tra quelli attualmente disponibili, per valutare, in tempo reale, lo stato di perfusione tissutale durante chirurgia mininvasiva.

Tale sistema raggiunge il massimo dell'efficacia in chirurgia robotica, dove la visione stereoscopica magnificata 3D HD e l'Endowrist® riducono le note difficoltà della chirurgia laparoscopica avanzata.

La fluorescenza rappresenta un sistema disponibile, maneggevole, di facile utilizzo, accurato, altamente sensibile e specifico, oggettivo, riproducibile e costo-efficace.

Alcuni dispositivi presentano lo svantaggio di non avere un sistema quantitativo, ma, come dimostrato dal nostro studio, nella quasi totalità dei casi vi è una netta discriminazione tra zona ischemica e zona perfusa.

Oltre al dato prettamente clinico della riduzione delle complicanze ischemiche anastomotiche, non è da sottovalutare l'enorme vantaggio economico che deriverebbe dalla riduzione del numero di reinterventi e della degenza media.

Date le diverse quantità di ICG utilizzate nei vari lavori, ulteriori studi sono indispensabili per standardizzare la dose necessaria per ottenere un'immagine in fluorescenza ottimale, così da ridurre al minimo l'effetto dello smorzamento.

Auspicabile è quindi la maggiore diffusione della fluorescenza e l'istituzione di studi clinici prospettici con un campione maggiore per confermare i dati da noi prodotti.

Bibliografia

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2013.
2. Siegel R, Desantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220–41.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
4. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975- 2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116:544–73.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
6. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society, 2014
7. Poston G, Tait D, et al. National Collaborating Centre for Cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer: full guideline. National Institute for Health and Care Excellence (November 2011)
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer Version 2.2015; National Comprehensive Cancer Network
9. Libutti KS, Saltz LB, Tepper JE. “Colon Cancer”. Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Ed 2008; 39: 1233-1285
10. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, Brown JM; UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of

- laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3061-8
11. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):44-52
 12. Maitra RK, Acheson AG, Gornall C, Scholefield JH, Williams JP, Maxwell-Armstrong CA. Results of laparoscopic colorectal surgery from a national training center. *Asian J Surg.* 2014 Jan;37(1):1-7.
 13. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Ketana N, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. A nationwide analysis of laparoscopy in high-risk colorectal surgery patients. *J Gastrointest Surg.* 2013 Feb;17(2):382-91
 14. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150
 15. Yeo H, Niland J, Milne D, ter Veer A, Bekaii-Saab T, Farma JM, Lai L, Skibber JM, Small W Jr, Wilkinson N, Schrag D, Weiser MR. Incidence of minimally invasive colorectal cancer surgery at National Comprehensive Cancer Network centers. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Dec 19;107(1):362.
 16. Blackmore AE, Wong MT, Tang CL. Evolution of laparoscopy in colorectal surgery: an evidence-based review. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):4926-33.
 17. Cooper MA, Hutfless S, Segev DL, Ibrahim A, Lyu H, Makary MA. Hospital level under-utilization of minimally invasive surgery in the United States: retrospective review. *BMJ.* 2014 Jul 8;349:g4198
 18. Agenzia Nazionale Per I Servizi Sanitari Regionali. Programma Nazionale Esisti (PNE). Edizione 2014
 19. Ross HM et al. (eds.), *Minimally Invasive Approaches to Colon and Rectal Disease: Technique and Best Practices*, DOI 10.1007/978-1-4939-1581-1_13, © Springer Science+Business Media New York 2015
 20. Chand M, Siddiqui MR, Gupta A, Rasheed S, Tekkis P, Parvaiz A, Mirnezami AH, Qureshi T. Systematic review of emergent laparoscopic

- colorectal surgery for benign and malignant disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 7;20(45):16956-63.
21. Masoomi H, Buchberg B, Nguyen B, Tung V, Stamos MJ, Mills S. Outcomes of laparoscopic versus open colectomy in elective surgery for diverticulitis. *World J Surg.* 2011 Sep;35(9):2143-8
 22. Kang CY, Chaudhry OO, Halabi WJ, Nguyen V, Carmichael JC, Stamos MJ, Mills S. Outcomes of laparoscopic colorectal surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample 2009. *Am J Surg.* 2012 Dec;204(6):952-7
 23. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study G. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2050–9.
 24. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five year follow up of MRC CLASSICC trial of laparoscopically assisted verses open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:1638–45.
 25. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD005200
 26. Ozthathil DK, Li Y, Witkowski E, Coyne ER, Alavi K, Tseng JF, Shah SA. Colectomy performance improvement within NSQIP 2005–2008. *J Surg Res.* 2011;171(1):e9–13.
 27. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: a comparison of right sided and left sided resections. *Ann Surg.* 2005;242(1):83–91.
 28. Bardakcioglu O (ed.), *Advanced Techniques in Minimally Invasive and Robotic Colorectal Surgery*, DOI 10.1007/978-1-4899-7531-7_1, © Springer Science+Business Media New York 2015
 29. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, Friel CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Jones RS. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg.* 2015 Feb;220(2):195-206
 30. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM, Fingerhut A, Dziri C; French Associations for Surgical Research. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg.* 2007 Dec;205(6):785-93

31. Diana M, Noll E, Diemunsch P, Dallemagne B, Benahmed MA, Agnus V, Soler L, Barry B, Namer IJ, Demartines N, Charles AL, Geny B, Marescaux J. Enhanced-reality video fluorescence: a real-time assessment of intestinal viability. *Ann Surg.* 2014 Apr;259(4):700-7
32. de Boer E, Harlaar NJ, Taruttis A, Nagengast WB, Rosenthal EL, Ntziachristos V, van Dam GM. Optical innovations in surgery. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(2):e56-72
33. Diana M, Marescaux J. Robotic surgery. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(2):e15-28
34. Marescaux J, Diana M. Next step in minimally invasive surgery: hybrid image-guided surgery. *J Pediatr Surg.* 2015 Jan;50(1):30-6
35. Matteotti R, Ashley SW (eds.). *Minimally Invasive Surgical Oncology*, DOI: 10.1007/978-3-540-45021-4_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011
36. Spinoglio G (Ed). *Robotic Surgery: Current Applications and New Trends. Updates in Surgery* DOI: 10.1007/978-88-470-5714-2_1, © Springer-Verlag Italia 2015
37. Kwon DS, Yoon YS, Lee JJ. ARTHROBOT: A new surgical robot system for total hip arthroplasty. 2001 IEEE/RSJ 1123 - 1128 vol.2
38. Kwoh YS, Hou J, Jonckheere EA, Hayati S. A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988 35(2):153–160
39. Watanabe G (ed.), *Robotic Surgery*, DOI 10.1007/978-4-431-54853-9_1, Springer Japan 2014
40. Kim KC (ed.). *Robotics in General Surgery*, DOI 10.1007/978-1-4614-8739-5_1, © Springer Science+Business Media New York 2014
41. Yoshida M, Furukawa T, Morikawa Y, Kitagawa Y, Kitajima M. The developments and achievements of endoscopic surgery, robotic surgery and function-preserving surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Sep;40(9):863-9
42. Cowley G. Introducing “Robodoc”. A robot finds his calling: in the operating room. *Newsweek.* 1992 120(21):86
43. Unger SW, Unger HM, Bass RT. AESOP robotic arm. *Surg Endosc.* 1994;8:1131.

44. Falcone T, Goldberg J, Garcia-Ruiz A, Margossian H, Stevens L. Full robotic for laparoscopic tubal anastomosis: a case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1999;9:107–13.
45. Reichenspurner H, Damiano RJ, Mack M, et al. Use of the voice-controlled and computer-assisted surgical system ZEUS for endoscopic coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 118(1):11–6.
46. Davies B (2000) A review of robotics in surgery. *Proc Inst Mech Eng H* 214:129–140
47. Inderbitzi RGC et al. (eds.), *Minimally Invasive Thoracic and Cardiac Surgery*, DOI 10.1007/978-3-642-11861-6_1, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012
48. Harris SJ, Arambula-Cosio F, Mei Q et al (1997) The Probot – an active robot for prostate resection. *Proc Inst Mech Eng H* 211:317–335
49. Marescaux J, Leroy J, Rubino F, et al. Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: feasibility and potential applications. *Ann Surg*. 2002;235(4):487–92.
50. Himpens J, Leman G, Cadiere GB (1998) Telesurgical laparoscopic cholecystectomy [Case reports letter]. *Surg Endosc* 12(8):1091
51. RAEIN. Nirvana. Sulla linea dell'orizzonte fra questa mia vita e quella di tutti. Autoprodotto. 2011 Italia
52. Stark M, Pomati S, D'Ambrosio A, Giraudi F, Gidaro S. A new telesurgical platform--preliminary clinical results. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2015 Feb;24(1):31-6.
53. Fanfani F, Monterossi G, Fagotti A, Rossitto C, Alletti SG, Costantini B, Gallotta V, Selvaggi L, Restaino S, Scambia G. The new robotic TELELAP ALF-X in gynecological surgery: single-center experience. *Surg Endosc*. 2015 Apr 4
54. Mori T, Dapri G (eds.). *Reduced Port Laparoscopic Surgery*, DOI 10.1007/978-4-431-54601-6_1, © Springer Japan 2014
55. Althumairi AA, Gearhart SL. Local excision for early rectal cancer: transanal endoscopic microsurgery and beyond. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(3):296-306

56. Bardakcioglu O. Robotic transanal access surgery. *Surg Endosc.* 2013 Apr;27(4):1407-9
57. Marescaux J, Diana M. Inventing the future of surgery. *World J Surg.* 2015 Mar;39(3):615-22
58. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, van der Vorst JR, Kuppen PJ, Löwik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol.* 2011 Sep 1;104(3):323-32
59. 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 J Surg.* 2015 May;39(5):1069-79
60. Schols RM, Bouvy ND, van Dam RM, Stassen LP. Advanced intraoperative imaging methods for laparoscopic anatomy navigation: an overview. *Surg Endosc.* 2013 Jun;27(6):1851-9.
61. Flower RW. Injection technique for indocyanine green and sodium fluorescein dye angiography of the eye. *Invest Ophthalmol.* 1973 Dec;12(12):881-95
62. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätilä T, Spillmann T, Tuchin VV, Venermo M, Välisuo P. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:940585
63. Noonan DP, Elson DS, Mylonas GP, Darzi A, Yang GZ. Laser-induced fluorescence and reflected white light imaging for robot-assisted MIS. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009 Mar;56(3):889-92
64. Marano A, Priora F, Lenti LM, Ravazzoni F, Quarati R, Spinoglio G. Application of fluorescence in robotic general surgery: review of the literature and state of the art. *World J Surg.* 2013 Dec;37(12):2800-11
65. Yi X, Wang F, Qin W, Yang X, Yuan J. Near-infrared fluorescent probes in cancer imaging and therapy: an emerging field. *Int J Nanomedicine.* 2014 Mar 5;9:1347-65
66. Marshall MV, Rasmussen JC, Tan IC, Aldrich MB, Adams KE, Wang X, Fife CE, Maus EA, Smith LA, Sevick-Muraca EM. Near-Infrared Fluorescence Imaging in Humans with Indocyanine Green: A Review and Update. *Open Surg Oncol J.* 2010;2(2):12-25

67. Pessaux P, Diana M, Soler L, Piardi T, Mutter D, Marescaux J. Robotic duodenopancreatectomy assisted with augmented reality and real-time fluorescence guidance. *Surg Endosc.* 2014 Aug;28(8):2493-8
68. Tohyama T, Watanabe J, Fujita T, Mizumoto T, Miyoshi A, Yonenaga Y, Kushihata F, Honda K, Takada Y. A novel intraoperative liver cancer screening method using indocyanine green fluorescence imaging. *Br J Surg* 2010; 97(S4): S59–S121
69. Autorino R, Zargar H, White WM, Novara G, Annino F, Perdonà S, De Angelis M, Mottrie A, Porpiglia F, Kaouk JH. Current applications of near-infrared fluorescence imaging in robotic urologic surgery: a systematic review and critical analysis of the literature. *Urology.* 2014 Oct;84(4):751-9
70. Angell JE, Khemees TA, Abaza R. Optimization of near infrared fluorescence tumor localization during robotic partial nephrectomy. *J Urol.* 2013 Nov;190(5):1668-73
71. Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, Sarantopoulos A, de Jong JS, Arts HJ, van der Zee AG, Bart J, Low PS, Ntziachristos V. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nat Med.* 2011 Sep 18;17(10):1315-9
72. Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A, Abe A, Hamada K, Kubota K, Oyama T. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am J Surg.* 2008 Jun;195(6):850-3
73. Aoki T, Murakami M, Yasuda D, Shimizu Y, Kusano T, Matsuda K, Niiya T, Kato H, Murai N, Otsuka K, Kusano M, Kato T. Intraoperative fluorescent imaging using indocyanine green for liver mapping and cholangiography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Sep;17(5):590-4
74. Troyan SL, Kianzad V, Gibbs-Strauss SL, Gioux S, Matsui A, Oketokoun R, Ngo L, Khamene A, Azar F, Frangioni JV. The FLARE intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in breast cancer sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol.* 2009 Oct;16(10):2943-52

75. Handa T, Katare RG, Nishimori H, Wariishi S, Fukutomi T, Yamamoto M, Sasaguri S, Sato T. New device for intraoperative graft assessment: HyperEye charge-coupled device camera system. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;58(2):68-77
76. Hirche C, Engel H, Kolios L, Cognie J, Hünerbein M, Lehnhardt M, Kremer T. An experimental study to evaluate the Fluobeam 800 imaging system for fluorescence-guided lymphatic imaging and sentinel node biopsy. *Surg Innov.* 2013 Oct;20(5):516-23
77. Sevick-Muraca EM, Sharma R, Rasmussen JC, Marshall MV, Wendt JA, Pham HQ, Bonefas E, Houston JP, Sampath L, Adams KE, Blanchard DK, Fisher RE, Chiang SB, Elledge R, Mawad ME. Imaging of lymph flow in breast cancer patients after microdose administration of a near-infrared fluorophore: feasibility study. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):734-41
78. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg.* 2009 Nov;96(11):1289-94
79. Cahill RA, Ris F, Mortensen NJ. Near-infrared laparoscopy for real-time intra-operative arterial and lymphatic perfusion imaging. *Colorectal Dis.* 2011 Nov;13 Suppl 7:12-7
80. Ris F, Hompes R, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, George B, Cahill RA, Mortensen NJ. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2014 Jul;28(7):2221-6
81. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013 Aug;27(8):3003-8
82. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015 Jan;220(1):82-92
83. Sherwinter DA. Merged Near-Infrared and White-Light Imaging in Minimally Invasive Surgery. *World J Surg.* 2015 Mar 20

84. Roberts HW, Donati-Bourne JF, Wilson VL, Wilton JC. The use of live fluorescence staining techniques in surgery: a review. *J Invest Surg.* 2013 Oct;26(5):283-93
85. Sevick-Muraca EM. Translation of near-infrared fluorescence imaging technologies: emerging clinical applications. *Annu Rev Med.* 2012;63:217-31
86. Keren S, Dotan G, Leibovitch L, Selva D, Leibovitch I. Indocyanine green assisted removal of orbital lacrimal duct cysts in children. *J Ophthalmol.*2015;2015:130215
87. Yokoyama J, Fujimaki M, Ohba S, Anzai T, Yoshii R, Ito S, Kojima M, Ikeda K. A feasibility study of NIR fluorescent image-guided surgery in head and neck cancer based on the assessment of optimum surgical time as revealed through dynamic imaging. *Onco Targets Ther.* 2013 Apr 8;6:325-30
88. Yokoyama J, Ooba S, Fujimaki M, Anzai T, Yoshii R, Kojima M, Ikeda K. Impact of indocyanine green fluorescent image-guided surgery for parapharyngeal space tumours. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Sep;42(6):835-8
89. Suh YJ, Choi JY, Chai YJ, Kwon H, Woo JW, Kim SJ, Kim KH, Lee KE, Lim YT, Youn YK. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc.* 2014 Nov 27
90. Manny TB, Pompeo AS, Hemal AK. Robotic partial adrenalectomy using indocyanine green dye with near-infrared imaging: the initial clinical experience. *Urology.*2013 Sep;82(3):738-42
91. Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, Takahashi H, Eguchi H, Yano M, Ohigashi H, Tomita Y, Miyamoto Y, Imaoka S. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol.*2009 Jul 1;100(1):75-9
92. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer.* 2009 Jun 1;115(11):2491-504

93. Ishizuka M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Kato M, Sawada T. Intraoperative observation using a fluorescence imaging instrument during hepatic resection for liver metastasis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jan-Feb;59(113):90-2
94. Yokoyama N, Otani T, Hashidate H, Maeda C, Katada T, Sudo N, Manabe S, Ikeno Y, Toyoda A, Katayanagi N. Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging: preliminary results of a prospective study. *Cancer*. 2012 Jun 1;118(11):2813-9
95. Harada N, Ishizawa T, Muraoka A, Ijichi M, Kusaka K, Shibasaki M, Yamamoto K, Hasegawa K, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescence navigation hepatectomy by visualization of localized cholestasis from bile duct tumor infiltration. *J Am Coll Surg*. 2010 Jun;210(6):e2
96. Ishizawa T, Zuker NB, Kokudo N, Gayet B. Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy. *Arch Surg*. 2012 Apr;147(4):393-4
97. Mitsuhashi N, Kimura F, Shimizu H, Imamaki M, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Igarashi T, Miyazaki M. Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(5):508-14
98. Buchs NC, Hagen ME, Pugin F, Volonte F, Bucher P, Schiffer E, Morel P. Intra-operative fluorescent cholangiography using indocyanin green during robotic single site cholecystectomy. *Int J Med Robot*. 2012 Dec;8(4):436-40
99. Schols RM, Bouvy ND, Masclee AA, van Dam RM, Dejong CH, Stassen LP. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a feasibility study on early biliary tract delineation. *Surg Endosc*. 2013 May;27(5):1530-6
100. Ishizawa T, Kaneko J, Inoue Y, Takemura N, Seyama Y, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Harada N, Ijichi M, Kusaka K, Shibasaki M, Bandai Y, Kokudo N. Application of fluorescent cholangiography to single-incision laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2011 Aug;25(8):2631-6

101. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2010 Sep;97(9):1369-77
102. Spinoglio G, Priora F, Bianchi PP, Lucido FS, Licciardello A, Maglione V, Grosso F, Quarati R, Ravazzoni F, Lenti LM. Real-time near-infrared (NIR) fluorescent cholangiography in single-site robotic cholecystectomy (SSRC): a single-institutional prospective study. *Surg Endosc*. 2013 Jun;27(6):2156-62
103. Spinoglio G, Lenti LM. Single-port robotically assisted laparoscopic surgery. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):3-4
104. Buchs NC, Pugin F, Azagury DE, Jung M, Volonte F, Hagen ME, Morel P. Real-time near-infrared fluorescent cholangiography could shorten operative time during robotic single-site cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2013 Oct;27(10):3897-901
105. Spinoglio G, Marano A. Is the routine use of intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy really the key to lowering bile duct injuries? *Surg Endosc*. 2013 Dec;27(12):4748-9
106. Calatayud D, Milone L, Elli EF, Giulianotti PC. ICG-fluorescence identification of a small aberrant biliary canaliculus during robotic cholecystectomy. *Liver Int*. 2012 Apr;32(4):602
107. Daskalaki D, Fernandes E, Wang X, Bianco FM, Elli EF, Ayloo S, Masrur M, Milone L, Giulianotti PC. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during robotic cholecystectomy: results of 184 consecutive cases in a single institution. *Surg Innov*. 2014 Dec;21(6):615-21
108. Hutteman M, van der Vorst JR, Mieog JS, Bonsing BA, Hartgrink HH, Kuppen PJ, Löwik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Near-infrared fluorescence imaging in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Eur Surg Res*. 2011;47(2):90-7
109. Wagner OJ, Louie BE, Vallières E, Aye RW, Farivar AS. Near-infrared fluorescence imaging can help identify the contralateral phrenic nerve during robotic thymectomy. *Ann Thorac Surg*. 2012 Aug;94(2):622-5
110. Tobis S, Knopf J, Silvers C, Yao J, Rashid H, Wu G, Golijanin D. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial

- nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol*. 2011 Jul;186(1):47-52
111. Tobis S, Knopf JK, Silvers C, Messing E, Yao J, Rashid H, Wu G, Golijanin D. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging. *J Endourol*. 2012 Jul;26(7):797-802
 112. Krane LS, Manny TB, Hemal AK. Is near infrared fluorescence imaging using indocyanine green dye useful in robotic partial nephrectomy: a prospective comparative study of 94 patients. *Urology*. 2012 Jul;80(1):110-6
 113. Manny TB, Krane LS, Hemal AK. Indocyanine green cannot predict malignancy in partial nephrectomy: histopathologic correlation with fluorescence pattern in 100 patients. *J Endourol*. 2013 Jul;27(7):918-21
 114. Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, Marien TP, Jayaratna I, Krane LS, Stifelman MD. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int*. 2013 Apr;111(4):604-10
 115. Bjurlin MA, Gan M, McClintock TR, Volpe A, Borofsky MS, Mottrie A, Stifelman MD. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):793-801
 116. McClintock TR, Bjurlin MA, Wysock JS, Borofsky MS, Marien TP, Okoro C, Stifelman MD. Can selective arterial clamping with fluorescence imaging preserve kidney function during robotic partial nephrectomy? *Urology*. 2014 Aug;84(2):327-32
 117. Harke N, Schoen G, Schiefelbein F, Heinrich E. Selective clamping under the usage of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in robot-assisted partial nephrectomy: a single-surgeon matched-pair study. *World J Urol*. 2014 Oct;32(5):1259-65
 118. Bjurlin MA, McClintock TR, Stifelman MD. Near-infrared fluorescence imaging with intraoperative administration of indocyanine green for robotic partial nephrectomy. *Curr Urol Rep*. 2015 Apr;16(4):20
 119. Polom W, Markuszewski M, Rho YS, Matuszewski M. Usage of invisible near infrared light (NIR) fluorescence with indocyanine green (ICG) and methylene blue (MB) in urological oncology. Part 1. *Cent European J Urol*. 2014;67(2):142-8

120. Lee Z, Moore B, Giusto L, Eun DD. Use of indocyanine green during robot-assisted ureteral reconstructions. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):291-8
121. Lee Z, Simhan J, Parker DC, Reilly C, Llukani E, Lee DI, Mydlo JH, Eun DD. Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureteral stenosis during robot-assisted ureteroureterostomy. *Urology.* 2013 Sep;82(3):729-33
122. Siddighi S, Yune JJ, Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Oct;211(4):436.e1-2
123. Laydner H, Huang SS, Heston WD, Autorino R, Wang X, Harsch KM, Magi-Galluzzi C, Isac W, Khanna R, Hu B, Escobar P, Chalikonda S, Rao PK, Haber GP, Kaouk JH, Stein RJ. Robotic real-time near infrared targeted fluorescence imaging in a murine model of prostate cancer: a feasibility study. *Urology.* 2013 Feb;81(2):451-6
124. Abaza R (ed.), *Robotic Renal Surgery: Benign and Cancer Surgery for the Kidneys and Ureters*, DOI 10.1007/978-1-4614-6522-5_8, © Springer Science+Business Media New York 2013
125. Goh AC, Gill IS, Lee DJ, de Castro Abreu AL, Fairey AS, Leslie S, Berger AK, Daneshmand S, Sotelo R, Gill KS, Xie HW, Chu LY, Aron M, Desai MM. Robotic intracorporeal orthotopic ileal neobladder: replicating open surgical principles. *Eur Urol.* 2012 Nov;62(5):891-901
126. Manny TB, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology.* 2014 Apr;83(4):824-9
127. Manny TB, Patel M, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1162-8
128. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, Konno H. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg.* 2007 May;45(5):1016-21
129. Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Tanaka H, Konno H. Quantitative lymph imaging for assessment of lymph

- function using indocyanine green fluorescence lymphography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Aug;36(2):230-6
130. Suzuki M, Unno N, Yamamoto N, Nishiyama M, Sagara D, Tanaka H, Mano Y, Konno H. Impaired lymphatic function recovered after great saphenous vein stripping in patients with varicose vein: venodynamic and lymphodynamic results. *J Vasc Surg.* 2009 Nov;50(5):1085-91
 131. van den Berg NS, Brouwer OR, Schaafsma BE, Mathéron HM, Klop WM, Balm AJ, van Tinteren H, Nieweg OE, van Leeuwen FW, Valdés Olmos RA. Multimodal Surgical Guidance during Sentinel Node Biopsy for Melanoma: Combined Gamma Tracing and Fluorescence Imaging of the Sentinel Node through Use of the Hybrid Tracer Indocyanine Green-(99m)Tc-Nanocolloid. *Radiology.* 2014 Dec 17:140322
 132. Khullar OV, Gilmore DM, Matsui A, Ashitate Y, Colson YL. Preclinical study of near-infrared-guided sentinel lymph node mapping of the porcine lung. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):312-8
 133. Liss MA, Stroup SP, Qin Z, Hoh CK, Hall DJ, Vera DR, Kane CJ. Robotic-assisted fluorescence sentinel lymph node mapping using multimodal image guidance in an animal model. *Urology.* 2014 Oct;84(4):982.e9-14
 134. Penna FJ, Freilich DA, Alvarenga C, Nguyen HT. Improving lymph node yield in retroperitoneal lymph node dissection using fluorescent molecular imaging: a novel method of localizing lymph nodes in Guinea pig model. *Urology.* 2011 Jul;78(1):232.e15-8
 135. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Hutteman M, Mieog JS, Lowik CW, Liefers GJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4104-11
 136. Mieog JS, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, van der Vorst JR, Stockdale A, Liefers GJ, Choi HS, Gibbs-Strauss SL, Putter H, Gioux S, Kuppen PJ, Ashitate Y, Löwik CW, Smit VT, Oketokoun R, Ngo LH, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel

- lymph node mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2483-91
137. Hutteman M, Mieog JS, van der Vorst JR, Liefers GJ, Putter H, Löwik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May;127(1):163-70
 138. Kusano M, Tajima Y, Yamazaki K Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: a new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Dig Surg* 2008 25:103–108
 139. Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *Ann Surg Oncol* 2008 15:1640–1643
 140. Kelder W, Nimura H, Takahashi N 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 36:552–558
 141. Miyashiro I, Kishi K, Yano M Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surg Endosc* 2001 25:1672–1676
 142. Hutteman M, Choi HS, Mieog JS, van der Vorst JR, Ashitate Y, Kuppen PJ, van Groningen MC, Löwik CW, Smit VT, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL. Clinical translation of ex vivo sentinel lymph node mapping for colorectal cancer using invisible near-infrared fluorescence light. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1006-14
 143. Cahill RA, Anderson M, Wang LM Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg Endosc* 2012 26:197–204
 144. Hirche C, Mohr Z, Kneif S Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int J Colorectal Dis* 2012 27:319–324

145. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K Fluorescence imaging visualizes three sets of regional lymph nodes in patients with lower rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2012 59:1381–1384
146. Noura S, Ohue M, Seki Y Feasibility of a lateral region sentinel node biopsy of lower rectal cancer guided by indocyanine green using a near-infrared camera system. *Ann Surg Oncol* 2010 17:144–151
147. Nagata K, Endo S, Hidaka E Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res* 2006 26:2307–2311
148. van der Vorst JR, Hutteman M, Gaarenstroom KN, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, Kuppen PJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1472-8
149. Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, Löwik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):89.e1-5
150. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli RL 2nd, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):281-6
151. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, Ahmad S. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*. 2012 Jul;126(1):25-9
152. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, Barakat RR, Levine DA, Leitao MM Jr. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):274-7
153. Hammond DC, Lane FR, Mackeigan JM Endoscopic tattooing of the colon: clinical experience. *Am Surg* 1993 59:205–210

154. Miyoshi N, Ohue M, Noura S Surgical usefulness of indocyanine green as an alternative to India ink for endoscopic marking. *Surg Endosc* 2009 23:347–351
155. Watanabe M, Tsunoda A, Narita K Colonic tattooing using fluorescence imaging with light-emitting diodeactivated indocyanine green: a feasibility study. *Surg Today* 2009 39: 214–218
156. Ashida R, Yamao K, Okubo K Indocyanine green is an ideal dye for endoscopic ultrasound-guided fine-needle tattooing of pancreatic tumors. *Endoscopy* 2006 38:190–192
157. Lee JG, Low AH, Leung JW. Randomized comparative study of indocyanine green and India ink for colonic tattooing: an animal survival study. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Oct;31(3):233-6
158. Zhu B, Sevick-Muraca EM. A review of performance of near-infrared fluorescence imaging devices used in clinical studies. *Br J Radiol.* 2015 Jan;88(1045):20140547
159. Takeyama H, Hata T, Nishimura J, Nonaka R, Uemura M, Haraguchi N, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. A novel endoscopic fluorescent clip visible with near-infrared imaging during laparoscopic surgery in a porcine model. *Surg Endosc.* 2014 Jun;28(6):1984-90
160. Handgraaf HJ, Verbeek FP, Tummers QR, Boogerd LS, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL, Gaarenstroom KN. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: a review of the current state of the art. *Gynecol Oncol.* 2014 Dec;135(3):606-13
161. Hyun H, Park MH, Owens EA, Wada H, Henary M, Handgraaf HJ, Vahrmeijer AL, Frangioni JV, Choi HS. Structure-inherent targeting of near-infrared fluorophores for parathyroid and thyroid gland imaging. *Nat Med.* 2015 Feb;21(2):192-7
162. Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery.* 2003 Jan;52(1):132-9
163. Casey WJ 3rd, Connolly KA, Nanda A, Rebecca AM, Perdakis G, Smith AA. Indocyanine green laser angiography improves deep inferior epigastric

- perforator flap outcomes following abdominal suction lipectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Mar;135(3):491e-497e
164. Liu DZ, Mathes DW, Zenn MR, Neligan PC. The application of indocyanine green fluorescence angiography in plastic surgery. *J Reconstr Microsurg.* 2011 Jul;27(6):355-64
 165. Valerio I, Green JM 3rd, Sacks JM, Thomas S, Sabino J, Acarturk TO. Vascularized osseous flaps and assessing their bipartate perfusion pattern via intraoperative fluorescence angiography. *J Reconstr Microsurg.* 2015 Jan;31(1):45-53
 166. Hassan M, Kerdok A, Engel A, Gersch K, Smith JM. Near infrared fluorescence imaging with ICG in TECAB surgery using the da Vinci Si surgical system in a canine model. *J Card Surg.* 2012 Mar;27(2):158-62
 167. Yaffee DW, Loulmet DF, Fakiha AG, Grossi EA. Fluorescence-guided placement of an endoaortic balloon occlusion device for totally endoscopic robotic mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jan 9. pii: S0022-5223(15)00016-1
 168. Arichi N, Mitsui Y, Ogawa K, Nagami T, Nakamura S, Hiraoka T, Yasumoto H, Shiina H. Intraoperative fluorescence vascular imaging using indocyanine green for assessment of transplanted kidney perfusion. *Transplant Proc.* 2014;46(2):342-5
 169. Green JM 3rd, Sabino J, Fleming M, Valerio I. Intraoperative fluorescence angiography: a review of applications and outcomes in war-related trauma. *Mil Med.* 2015 Mar;180(3 Suppl):37-43
 170. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, Atkinson SJ, Abbott DE, Shah SA, Paquette IM. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Colon Rectum.* 2015 Mar;58(3):333-8
 171. Snijders HS, Wouters MW, van Leersum NJ, Kolfschoten NE, Henneman D, de Vries AC, Tollenaar RA, Bonsing BA. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Nov;38(11):1013-9
 172. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *J Gastrointest Surg.* 2013 Sep;17(9):1698-707

173. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009 May;24(5):569-76
174. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg.* 2006 Mar;202(3):439-44
175. Hayden DM, Mora Pinzon MC, Francescatti AB, Saclarides TJ. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery: Anastomotic complications in rectal cancer. *Ann Med Surg (Lond).* 2014 Dec 13;4(1):11-6
176. Dekker JW, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res.* 2011 Mar;166(1):e27-34
177. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb;208(2):269-78
178. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001 Sep;88(9):1157-68
179. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiret E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010 Mar;147(3):339-51
180. Lin X, Li J, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *J Surg Res.* 2015 Mar 19. pii:S0022-4804(15)00285-1
181. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med.* 1988 Sep;81(9):503-8
182. Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery.* 1980 Nov;88(5):710-4
183. Pigazzi A, Ellenhorn JD, Ballantyne GH, Paz IB. Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer. *Surg Endosc.* 2006 Oct;20(10):1521-5. Epub 2006 Aug 1

184. Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Nov;395(8):1025-30
185. Urbanavičius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg.* 2011 May 27;3(5):59-69
186. Ris F, Buchs NC, Hompes R, Morel P. New imaging modalities in colorectal surgery, the near infrared imaging. *Swiss Knife* 01/2014; 4:7-8.
187. Horgan PG, Gorey TF. Operative assessment of intestinal viability. *Surg Clin North Am.* 1992 Feb;72(1):143-55
188. Behrendt FF, Tolba RH, Overhaus M, Hirner A, Minor T, Kalff JC. Indocyanine green fluorescence measurement of intestinal transit and gut perfusion after intestinal manipulation. *Eur Surg Res.* 2004 Jul-Aug;36(4):210-8
189. Sherwinter DA, Gallagher J, Donkar T. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. *Colorectal Dis.* 2013 Jan;15(1):91-6
190. Sherwinter DA. Transanal near-infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012 Oct;22(5):433-6
191. Carus T, Dammer R. Laparoscop fluorescence angiography with indocyanine green to control the perfusion of gastrointestinal anastomoses intraoperatively. *Surg Technol Int.* 2012 Dec;22:27-32
192. Ashitate Y, Vooght CS, Hutteman M, Oketokoun R, Choi HS, Frangioni JV. Simultaneous assessment of luminal integrity and vascular perfusion of the gastrointestinal tract using dual-channel near-infrared fluorescence. *Mol Imaging.* 2012 Jul-Aug;11(4):301-8
193. Bae SU, Baek SJ, Hur H, Baik SH, Kim NK, Min BS. Intraoperative near infrared fluorescence imaging in robotic low anterior resection: three case reports. *Yonsei Med J.* 2013 Jul;54(4):1066-9
194. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Suwa H, Momiyama M, Ishibe A, Watanabe K, Masui H, Nagahori K, Ichikawa Y, Endo I. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine

- green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Mar;30(3):329-35
195. Nitori N, Deguchi T, Kubota K, Yoshida M, Kato A, Kojima M, Kadomura T, Okada A, Okamura J, Kobayashi M, Sato T, Beck Y, Kitagawa Y, Kitajima M. Successful treatment of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) using the HyperEye Medical System™ for intraoperative visualization of the mesenteric and bowel circulation: report of a case. *Surg Today.* 2014 Feb;44(2):359-62
 196. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Yamagishi H, Tanaka G, Kubota K. Usefulness of intraoperative observation using a fluorescence imaging instrument for patients with nonocclusive mesenteric ischemia. *Int Surg.* 2015 Apr;100(4):593-9
 197. Inuma Y, Hirayama Y, Yokoyama N, Otani T, Nitta K, Hashidate H, Yoshida M, Iida H, Masui D, Manabe S. Intraoperative near-infrared indocyanine green fluorescence angiography (NIR-ICG AG) can predict delayed small bowel stricture after ischemic intestinal injury: report of a case. *J Pediatr Surg.* 2013 May;48(5):1123-8
 198. Pacheco PE, Hill SM, Henriques SM, Paulsen JK, Anderson RC. The novel use of intraoperative laser-induced fluorescence of indocyanine green tissue angiography for evaluation of the gastric conduit in esophageal reconstructive surgery. *Am J Surg.* 2013 Mar;205(3):349-52
 199. Rino Y, Yukawa N, Sato T, Yamamoto N, Tamagawa H, Hasegawa S, Oshima T, Yoshikawa T, Masuda M, Imada T. Visualization of blood supply route to the reconstructed stomach by indocyanine green fluorescence imaging during esophagectomy. *BMC Med Imaging.* 2014 May 22;14:18
 200. Shimada Y, Okumura T, Nagata T, Sawada S, Matsui K, Hori R, Yoshioka I, Yoshida T, Osada R, Tsukada K. Usefulness of blood supply visualization by indocyanine green fluorescence for reconstruction during esophagectomy. *Esophagus.* 2011 Dec;8(4):259-266
 201. Nakano T, Sakurai T, Maruyama S, Ozawa Y, Kamei T, Miyata G, Ohuchi N. Indocyanine green fluorescence and three-dimensional imaging of right gastroepiploic artery in gastric tube cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):369-72

202. Kumagai Y, Ishiguro T, Haga N, Kuwabara K, Kawano T, Ishida H. Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. *World J Surg.* 2014 Jan;38(1):138-43
203. Ishiguro T, Kumagai Y, Ono T, Imaizumi H, Honjo H, Suzuki O, Ito T, Haga N, Kuwabara K, Sobajima J, Kumamoto K, Ishibashi K, Baba H, Ishida H, Kawano T. Usefulness of indocyanine green angiography for evaluation of blood supply in a reconstructed gastric tube during esophagectomy. *Int Surg.* 2012 Oct-Dec;97(4):340-4
204. Saeki H, Yukaya T. [Indocyanine green injection method for evaluating blood flow of gastric tube on esophageal cancer surgery]. *Kyobu Geka.* 2014 Jul;67(8):769-72
205. Ariyoshi Y, Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Ichikawa D, Okamoto K, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Kimura A, Sakakura C, Otsuji E. Minimally invasive surgery for cancer arising in a reconstructed gastric tube after esophagectomy based on evaluation of blood and lymphatic flow by indocyanine green fluorescence imaging. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013 Nov;40(12):2170-2
206. Murawa D, Hünerbein M, Spychała A, Nowaczyk P, Połom K, Murawa P. Indocyanine green angiography for evaluation of gastric conduit perfusion during esophagectomy--first experience. *Acta Chir Belg.* 2012 Jul-Aug;112(4):275-80
207. Ohara M, Ishidate T, Kimura Y, Komuro K, Doumen M, Nakanishi Y. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green(ICG) video-blood perfusion and thermography of gastric tube during esophageal reconstruction. *Br J Surg* 2010; 97(S4): S59–S121
208. Diana M, Dallemagne B, Chung H, Nagao Y, Halvax P, Agnus V, Soler L, Lindner V, Demartines N, Diemunsch P, Geny B, Swanström L, Marescaux J. Probe-based confocal laser endomicroscopy and fluorescence-based enhanced reality for real-time assessment of intestinal microcirculation in a porcine model of sigmoid ischemia. *Surg Endosc.* 2014 Nov;28(11):3224-33

209. Diana M, Halvax P, Dallemagne B, Nagao Y, Diemunsch P, Charles AL, Agnus V, Soler L, Demartines N, Lindner V, Geny B, Marescaux J. Real-time navigation by fluorescence-based enhanced reality for precise estimation of future anastomotic site in digestive surgery. *Surg Endosc.* 2014 Nov;28(11):3108-18
210. Diana M, Agnus V, Halvax P, Liu YY, Dallemagne B, Schlagowski AI, Geny B, Diemunsch P, Lindner V, Marescaux J. Intraoperative fluorescence-based enhanced reality laparoscopic real-time imaging to assess bowel perfusion at the anastomotic site in an experimental model. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(2):e169-76