

Oświadczenie konferencji konsensusowej w sprawie powszechnego zastosowania chirurgii wspomagananej obrazowaniem fluorescencyjnym w bliskiej podczerwieni (NIR) i zieleni indocyjaninowej (ICG)

Wyniki zmodyfikowanego badania Delphi

Fernando Dip, MD,*† Luigi Boni, MD,‡ Michael Bouvet, MD,§ Thomas Carus, MD,¶ Michele Diana, MD, Jorge Falco, MD,** Geoffrey C. Gurtner, MD,†† Takeaki Ishizawa, MD, PhD,‡‡ Norihiro Kokudo, MD, PhD,‡‡ Emanuele Lo Menzo, MD,† Philip S. Low, PhD,§§ Jaume Masia, MD,¶¶ Derek Muehrcke, MD, Francis A. Papay, MD,*** Carlo Pulitano, MD, PhD,††† Sylke Schneider-Koraith, MD,‡‡‡ Danny Sherwinter, MD,§§§ Giuseppe Spinoglio, MD,¶¶¶ Laurents Stassen, MD, PhD, Yasuteru Urano, PhD,¶¶¶ Alexander Vahrmeijer, MD,**** Eric Vibert, MD, PhD,†††† Jason Warram, MD,‡‡‡‡ Steven D. Wexner, MD, PhD (Hon),† Kevin White, MD, PhD,§§§§ and Raul J. Rosenthal, MD†✉

Kontekst: Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci możemy zaobserwować gwałtowny wzrost popularności chirurgii wspomagananej obrazowaniem w paśmie bliskiej podczerwieni i fluorescencyjnym w różnych warunkach klinicznych, zarówno w zabiegach otwartych i laparoskopowych, przy towarzyszącej różnorodności w jej praktycznym stosowaniu.

Cel: W pierwszym opublikowanym badaniu ankietowym, przeprowadzonym wśród międzynarodowych ekspertów w dziedzinie chirurgii wspomagananej fluorescencją, staraliśmy się zidentyfikować obszary konsensusu i braku porozumienia w 4 obszarach: podstawowe zagadnienia; selekcja/przygotowanie pacjentów; aspekty techniczne oraz skuteczność i bezpieczeństwo.

Metody: Badanie Delphi zostało przeprowadzone wśród 19 międzynarodowych ekspertów w dziedzinie chirurgii wspomagananej fluorescencją, którzy wzięli udział w jednodniowym spotkaniu konsensusowym we Frankfurcie (Niemcy) w dniu 8 września 2019 r. Eksperti zostali poproszeni o anonimowe oddanie głosów w badaniu ankietowym w dwóch turach głosowania prowadzonego z użyciem telefonów komórkowych, w którym przyjęto *a priori* odpowiednio 70% i 80% próg uzyskania konsensusu i rzetelności głosowania.

Wyniki: Eksperti z 5 kontynentów osiągnęli konsensus w odniesieniu do 41 z 44 stwierdzeń, w tym zdecydowany konsensus, że chirurgia wspomaganą fluorescencją z użyciem bliskiej podczerwieni jest zarówno skuteczna, jak i bezpieczna w wielu różnych warunkach klinicznych, w tym w lokalizacji krytycznych struktur anatomicznych, takich jak naczynia krwionośne, wykrywaniu guzów i węzłów wartowniczych, oceny perfuzji tkanek i przecieków zespoleń, wizualizacji granic narządów segmentowych i lokalizacji przytarczyc.

Choć uznano, że minimalna i maksymalna bezpieczna skuteczna dawka ICG wynosiła odpowiednio od 1 do 2 mg i > 10 mg, niemal jednomyślnie uznano, że ustalenie optymalnej dawki, stężenia oraz drogi i czasu podania ICG powinno być przedmiotem dalszych badań.

Wnioski: Co prawda obrazowanie fluorescencyjne niemal jednogłośnie uznano za skuteczne i bezpieczne w różnych warunkach klinicznych, wskazywano jednak, że konieczne są dalsze badania, aby zoptymalizować stosowanie tej techniki.

Słowa kluczowe: konsensus, badanie Delphi, chirurgia wspomaganą fluorescencją, zieleń indocyjaninowa

(Ann Surg 2020; xx:xxx-xxx)

*Hospital de Clinicas Buenos Aires, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentyna; †Cleveland Clinic Florida, Weston, FL; ‡Department of Surgery, Fondazione IRCCS - Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico University of Milan, Mediolan, Włochy; §University of California San Diego, La Jolla, CA; ¶Elisabeth-Krankenhaus Thuiene, Niemcy; IHU Strasbourg, Institute of Image-Guided Surgery and IRCAD, Research Institute against Cancer of the Digestive System, Strasbourg, Francja; **University Hospital Das Clinicas, Buenos Aires, Argentyna; ††Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; ‡‡National Center for Global Health and Medicine, Tokio, Japonia; §§Purdue University, West Lafayette, IN; ¶¶Clinica Planas, Barcelona, Hiszpania; Flagler Hospital, St. Augustine, FL; ***Cleveland Clinic, Lerner College of Medicine at CaseWestern Reserve University, Cleveland, OH; †††Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; ‡‡‡Klinikum Südost Rostock, Rostock, Niemcy; §§§Maimonides Medical Center, Brooklyn, NY; ¶¶¶FPO Candolo Institute for Cancer Research and Treatment I.R.C.C.S., Turyn, Włochy; Maastricht University Medical Center, Maastricht, Holandia; ****Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia; ††††Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse, Villejuif, Francja; ‡‡‡‡University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; §§§§ScienceRight Research Consulting London, Ontario, Kanada oraz ¶¶¶¶The University of Tokyo, Tokio, Japonia.

✉ rosentr@ccf.org.

Finansowanie: Diagnostic Green; Intuitive; Medtronic; Olympus; Quest Medical Imaging; Stryker: Każdy z ww. podmiotów zapewnił nieograniczone finansowanie spotkania Rady Doradczej Międzynarodowego Stowarzyszenia na rzecz Chirurgii Wspomaganej Fluorescencją (ISFGS) we Frankfurcie, (Niemcy) 8 września 2019 r., podczas którego omówiono konsensus metodą Delphi. Firma Diagnostic Green sfinansowała również zakwaterowanie i wyżywienie.

Nota prawna: Żaden ze sponsorów branżowych nie był aktywnie zaangażowany w proces konsensusu metodą Delphi ani w przygotowywanie, przegląd lub weryfikację manuskryptu.

Wszystkie firmy są sponsorami/członkami Rady Korporacyjnej Międzynarodowego Stowarzyszenia na rzecz Chirurgii Wspomaganej Fluorescencją (ISFGS). Wszyscy autorzy są członkami Rady Doradczej ISFGS.

Ujawnienia: R.J.R.: Konsultant: Diagnostic Green, Medtronic; Udziałowiec: Medica Simulation; K.W.: Konsultant: Diagnostic Green; F.D.: Konsultant: Diagnostic Green, Medtronic; S.D.W.: Tantiemy i opłaty za konsultacje Intuitive, Medtronic, Karl Storz;

Opłaty za konsultacje: Stryker

L.S.: Poprzedni grant badawczy Storz GmbH; Członek Rady Doradczej Diagnostic Green;

L.B.: Konsultant, Karl Storz; A.V.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; D.S.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych;

E.L.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; M.B.: Konsultant, Stryker;

S.S.-K.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; M.D.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; T.C.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; G.S.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; N.K.: Grant badawczy, Hitachi; Wykładowca, Eisai Co; D.M.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; J.W.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; T.I.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; Y.U.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; E.V.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; P.L.: Założyciel i akcjonariusz: On Target Laboratories Inc; G.G.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; J.F.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; J.M.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; F.P.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych; C.P.: Brak istotnych ujawnień informacji finansowych.

Autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów.

Ten artykuł jest dostępny na warunkach licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa – Użycie Niekommercyjne – Bez Utworów Zależnych 4.0 (CCBY-NC-ND), które dopuszczają pobieranie i udostępnianie pod warunkiem prawidłowego cytowania. Artykuł nie może być w żaden sposób zmieniany ani wykorzystywany komercyjnie bez zgody czasopisma.

Prawa autorskie © 2020 Autorzy. Wydane przez Wolters Kluwer Health, Inc.

ISSN: 0003-4932/16/XXXX-0001

DOI: 10.1097/SLA.0000000000004412

Wraz z narodzinami i rozwojem minimalnie inwazyjnych technik chirurgicznych, które wykorzystują zaawansowane urządzenia optoelektroniczne, w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci opracowano i przetestowano wiele różnych narzędzi, aby ułatwić chirurgom wizualizację podstawowych struktur anatomicznych na sali operacyjnej. Wśród tych narzędzi jest również technika śródoperacyjnego obrazowania fluorescencyjnego w zakresie bliskiej podczerwieni, która jest obecnie testowana i stosowana w coraz szerszym zakresie wskazań klinicznych w celu poprawy wyników leczenia i bezpieczeństwa pacjenta.¹⁻⁵

Zieleń indocyjaninowa (ICG) to fluorofor, który reaguje na promieniowanie w bliskiej podczerwieni (NIR), absorbując światło o długości fali od 790 do 805 nm i emitując światło przy długości fali wzbudzenia 835 nm.⁶ Pionierskie badania nad obrazowaniem fluorescencyjnym z użyciem ICG przeprowadzono niemal 50 lat temu dzięki wprowadzeniu angiografii okulistycznej.⁷ Około 3 dekady później śródoperacyjne obrazowanie fluorescencyjne po raz pierwszy zastosowano w chirurgii endoskopowej wątroby i dróg żółciowych.¹ Od tego czasu zastosowanie obrazowania fluorescencyjnego, zwłaszcza z użyciem ICG, rosło wykładniczo.⁵ Obrazowanie fluorescencyjne służy do wykrycia guzów i wertowniczych węzłów chłonnych obejmujących piersi,⁸⁻¹⁰ płuca,^{11,12} wątrobę,^{13,14} okrężnicę,¹⁵ żołądek¹⁶ i miednicę¹⁷⁻¹⁹, do oceny perfuzji tkankowej w narządach trzewnych^{13,20-23} oraz w chirurgii plastycznej, m.in. w przeszczepach twarzy²⁴⁻²⁹, do wykrywania przecieków zespoleń^{13,22,30-33} oraz do lokalizacji niewielkich gruczołów, takich jak przytarczycy w zabiegach resekcji tarczycy i przytarczyc.³⁴ Pomimo szybkiego upowszechnienia tej techniki, istnieje istotna zmienność pod względem dawek, stężenia i dróg podawania ICG w chirurgii wspomaganej fluorescencją, jak również wielu innych aspektów technicznych. Nie rozstrzygnięto na przykład, czy w rozmowach z pacjentami należy nadal określać tego typu obrazowanie jako technikę eksperymentalną, czy i kiedy jej stosowanie należy uznać za przeciwwskazane; pojawiają się też inne wątpliwości, które nie zostały jeszcze uwzględnione w badaniach klinicznych.

Głównym celem tego badania była ocena obecnych praktyk w zakresie stosowania obrazowania fluorescencyjnego, z użyciem ICG lub bez, oraz określenie obszarów konsensusu wśród międzynarodowego panelu chirurgów, którzy są uznanymi i publikującymi ekspertami w dziedzinie chirurgii wspomaganej fluorescencją NIR ICG. Badanie przeprowadzono zmodyfikowaną metodą Delphi, aby umożliwić anonimowe głosowanie, a tym samym do minimum ograniczyć tendencyjność odpowiedzi pod wpływem presji otoczenia. Metoda Delphi i jej liczne warianty zyskują coraz większą popularność i wiarygodność jako sposób na określenie obszarów konsensusu i braku zgody wśród ekspertów z wielu dziedzin medycyny i innych.³⁵

METODY

Zmodyfikowane badanie Delphi zostało przeprowadzone na spotkaniu konsensusowym Międzynarodowego Stowarzyszenia na rzecz Chirurgii Wspomaganej Fluorescencją (ISFGS) we Frankfurcie (Niemcy) w dniu 8 września 2019 roku, zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Keeney i in.³⁵

Latem 2019 roku do wszystkich członków Rady Doradczej ISFGS wysłano pocztą elektroniczną ogólną ankietę, z prośbą o włączenie się w opracowywanie pytań i obszarów zainteresowania w związku z planowanym badaniem. Dwunastu z 27 członków Rady Doradczej odpowiedziało na wiadomość i przesało pytania i/lub listę obszarów zainteresowania. Na podstawie tych odpowiedzi wygenerowano ankietę Delphi Runda 1, która składała się z 10 pytań dotyczących danych demograficznych i ogólnych informacji o praktyce chirurgicznej oraz 45 ogólnych pytań lub stwierdzeń dotyczących stosowania obrazowania fluorescencyjnego, z użyciem ICG lub bez. Na spotkaniu odrzucono jedną z tych 45 pozycji, ponieważ po dyskusji uznano ją za na tyle niejasną, że utrudniałaby interpretację odpowiedzi. Pozostałe 44 pytań lub stwierdzeń uwzględnionych w badaniu podzielono na 4 moduły: podstawowe zagadnienia obrazowania fluorescencyjnego z użyciem ICG ($n = 12$ pytań); selekcja i przygotowanie pacjentów ($n = 6$); techniczne aspekty obrazowania fluorescencyjnego i wykorzystania ICG ($n = 8$) oraz wskazania do stosowania i skuteczność obrazowania fluorescencyjnego z ICG ($n = 18$). Spośród 44 punktów ujętych w ankiecie, 29 było stwierdzeniami, a 15 pytaniami; 29 miało dwie możliwe odpowiedzi, z których 26 miało formę par odpowiedzi twierdzących i przeczących, podczas gdy 15 miało co najmniej 3 opcje odpowiedzi. Wszystkie stwierdzenia i pytania zostały przetestowane w pilotażowym badaniu z udziałem 2 członków zarządu (F.D., R.R.), którzy nie zgłosili żadnych pytań, a następnie zostały zredagowane przez profesjonalnego anglojęzycznego redaktora publikacji medycznych z doświadczeniem w opracowywaniu i sporządzaniu badań Delphi (K.W.).

Za eksperta uznano każdego mianowanego członka Rady Doradczej ISFGS z bogatym doświadczeniem w chirurgii wspomaganej fluorescencją, ewentualnie z dorobkiem w zakresie publikacji naukowych dotyczących jej stosowania, powołanego do Rady przez obecnych członków zarządu. Wszyscy członkowie z prawem głosu musieli również biegle posługiwać się językiem angielskim w mowie i piśmie oraz fizycznie, w pełnym zakresie uczestniczyć w spotkaniu konsensusowym we Frankfurcie.

Głosowanie odbyło się elektronicznie za pośrednictwem telefonów komórkowych lub innych urządzeń przenośnych należących do respondentów, połączonych z oprogramowaniem do głosowania Sli.do, a stwierdzenia/pytania były wyświetlane na dużym ekranie w programie PowerPoint. Przed głosowaniem w każdej turze respondenci mieli możliwość zadawania pytań w celu zapewnienia pełnej jasności. Głosowanie rozpoczęło się dopiero po udzieleniu odpowiedzi na wszystkie pytania i ogłoszeniu przez moderatora rozpoczęcia głosowania. Od tego momentu uczestnicy mieli 30 sekund na oddanie głosu, po czym głosowanie zostało zablokowane. W drugiej turze uwzględniono tylko te stwierdzenia/pytania, w przypadku których nie osiągnięto konsensusu, po czym głosowanie zostało zakończone. Bezpośrednio przed głosowaniem w 2. turze wszystkim respondentom wyświetlono punkt po punkcie wyniki głosowania w turze 1.

Na podstawie opublikowanych wytycznych³⁵ przyjęto *a priori* próg 70% takich samych odpowiedzi oznaczający osiągnięcie konsensusu oraz próg 80% udzielonych odpowiedzi na każde konkretne pytanie jako potwierdzenie rzetelności głosowania. Aby zmniejszyć ryzyko „efektu potakiwania” (*agreement bias*), niektóre stwierdzenia sformułowano jako przychylne, a inne jako nieprzychylne dla obrazowania fluorescencyjnego z użyciem ICG lub bez.

WYNIKI

W spotkaniu konsensusowym we Frankfurcie wzięło udział 20 z 27 członków Rady Doradczej ISFGS. Jeden z tych 20 członków nie był chirurgiem (K.W.), więc końcowy panel ekspertów składał się z 19 osób, w tym 7 uczestników z Europy, 6 z Ameryki Północnej, 4 z regionu Azji i Pacyfiku i 2 z Ameryki Południowej. 6 respondentów pochodziło ze Stanów Zjednoczonych Ameryki (USA), 3 z Japonii, po 2 z Niemiec i Francji, 2 z Argentyny i po 1 z Holandii, Włoch i Australii. Charakterystykę respondentów przedstawiono w Tabeli 1. Należy zauważyć, że 17 z 19 respondentów zajmowało stanowiska akademickie; 1 ekspert zgłosił, że nie korzystał z ICG w ciągu ostatniego roku, ale powszechnie stosował śródoperacyjne obrazowanie fluorescencyjne. Spośród 19 respondentów tylko 2 zgłosiło, że zaobserwowało reakcje niepożądane związane z ICG. W obu przypadkach były to łagodne ogólnoustrojowe reakcje alergiczne.

Wszystkich 19 respondentów odpowiedziało na każde stwierdzenie z wyjątkiem 3 pozycji (tabele 2–5), na 1 pozycję odpowiedziało 18 respondentów (94,7%), a na 2 pozycje odpowiedziało 17 respondentów (89,5%), co oznacza, że wyniki głosowania w odniesieniu do wszystkich 44 pozycji uznano za rzetelne ($\geq 80\%$ ($n \geq 16$) respondentów). Konsensus na poziomie co najmniej 70% osiągnięto w przypadku 41 (93,2%) z 44 pozycji, 39 pozycji w turze 1 i 2 pozycji w turze 2. Dwie pozycje, w odniesieniu do których osiągnięto konsensus w turze 2, po przeprowadzeniu otwartej dyskusji, to: „Stosowanie technologii fluorescencyjnej, z użyciem ICG lub bez, zwiększa, zmniejsza lub nie ma wpływu na całkowity koszt opieki około- i pooperacyjnej pacjenta” – w tym przypadku odsetek odpowiedzi twierdzących wzrósł z 63% do 100%; oraz „Jaka jest maksymalna bezpieczna dawka ICG: <5 mg, 5 mg, 10 mg, > 10 mg lub inna?” – w tym przypadku odsetek odpowiedzi „>10mg” wzrósł z 56,3% do 88,2%.

Stwierdzenia, w przypadku których osiągnięto konsensus, obejmowały wszystkie 12 pozycje w module podstawowych zagadnień chirurgii wspomaganej fluorescencją, 4 z 6 pozycji w module dotyczącym selekcji i przygotowania pacjentów, wszystkie 8 pozycji w module technicznych aspektów obrazowania fluorescencyjnego i stosowania ICG oraz 17 z 18 pozycji w module wskazań do stosowania i skuteczności obrazowania fluorescencyjnego z użyciem ICG. Spośród 26 stwierdzeń, w przypadku których eksperci zostali poproszeni o udzielenie odpowiedzi twierdzącej lub przeczącej, za konsensus uznano udzielenie spójnych odpowiedzi na 20 stwierdzeń (76,9%).

Wśród 41 stwierdzeń/pytań, w których osiągnięto konsensus, przedział konsensusu wynosił od 100% (w przypadku 10 pozycji) do niskiego poziomu 72,2% (13/18 respondentów). Dziesięć stwierdzeń, w przypadku których osiągnięto 100% konsensus, to: „Zasadniczo stosowanie śródoperacyjnego obrazowania fluorescencyjnego należy uznać za bardzo bezpieczne” (wybrana odpowiedź = zgadzam się); „Zasadniczo stosowanie ICG w śródoperacyjnym obrazowaniu fluorescencyjnym należy uznać za bardzo bezpieczne” (zgadzam się); „Stosowanie technologii fluorescencyjnej, z użyciem ICG lub bez, zwiększa, obniża lub nie ma wpływu na całkowity koszt opieki około- i pooperacyjnej pacjenta ” (obniża); „Technologia obrazowania fluorescencyjnego może znacznie ułatwić wiele procedur chirurgicznych” (zgadzam się); „Technologia obrazowania fluorescencyjnego może znacząco poprawić wyniki pacjentów” (zgadzam się); „Obrazowanie fluorescencyjne jest zasadniczo ważnym narzędziem oceny perfuzji tkanek” (zgadzam się); „Czy Twoim zdaniem rola chirurgii wspomaganej fluorescencją w praktyce klinicznej wzrośnie, zmniejszy się, czy nie zmieni się w ciągu następnej dekady?” (wzrośnie); „Czy Twoim zdaniem rola chirurgii wspomaganej fluorescencją w badaniach klinicznych wzrośnie, zmniejszy się, czy nie zmieni się w ciągu następnej dekady?” (wzrośnie); „Obrazowanie fluorescencyjne z użyciem ICG lub bez jest przydatne w szkoleniu rezydentów chirurgii” (zgadzam się) oraz „Obrazowanie fluorescencyjne z użyciem ICG lub bez jest przydatne w chirurgicznej kontroli jakości” (zgadzam się).

Konsensusu nie osiągnięto w 3 następujących pozycjach: „Pacjentów poddawanych zabiegowi z wykorzystaniem technologii fluorescencyjnej należy zasadniczo prosić o wyrażenie świadomej pisemnej zgody”, stwierdzenie, w którym odsetek odpowiedzi twierdzących spadł z 63% w turze 1 do 59% w turze 2; „Pacjentów poddawanych zabiegowi z wykorzystaniem ICG należy zasadniczo prosić o wyrażenie świadomej pisemnej zgody” – w tym przypadku odsetek odpowiedzi twierdzących spadł z 53% do 46%; oraz „Na jakim etapie edukacji należy uczyć przyszłych lekarzy o obrazowaniu fluorescencyjnym: na etapie uniwersytetu czy rezydentury?” – odsetek wskazań uniwersytetu medycznego wzrósł tylko nieznacznie, z 47% do 55% w turze 2.

OMÓWIENIE

Należy przypomnieć, że wyniki każdego badania Delphi stopień konsensusu w opiniach ekspertów, które niekoniecznie są słuszne i zgodne z prawdą. Panel ekspertów wybrany do niniejszego badania składał się z powszechnie uznanych liderów w dziedzinie chirurgii wspomaganej fluorescencją, z dorobkiem naukowym w tej dziedzinie, a 17 z 19 zajmowało stanowiska akademickie. Wszyscy na bieżąco śledzili najnowsze publikacje dotyczące chirurgii wspomaganej fluorescencją i stosowania ICG, co znajduje odzwierciedlenie w udzielonych odpowiedziach, w szczególności w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa obrazowania fluorescencyjnego i stosowania ICG.

19 ekspertów-respondentów zgodziło się (od 84% do 100% konsensusu), że obrazowanie fluorescencyjne z użyciem ICG było przydatne do wizualizacji krytycznych struktur anatomicznych, takich jak tętnice i żyły, oceny perfuzji tkanek, wykrywania zmian nowotworowych, lokalizacji wartowniczych węzłów chłonnych, wizualizacji granic narządów segmentowych, takich jak płuca i wątroba, oraz wykrywania niewielkich narządów, takich jak przytarczycy. Zgodzili się również (100% konsensus), że zarówno obrazowanie fluorescencyjne, jak i stosowanie ICG należy uznać za bardzo bezpieczne. Istnieje wiele publikacji potwierdzających tę tezę, dokumentujących zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo technologii fluorescencyjnej i ICG w szerokim zakresie wskazań i dyscyplin, w tym kilka badań, z których każde dokumentuje przydatność w wykrywaniu guzów i wartowniczych węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem piersi⁸⁻¹⁰, płuc, wątroby^{13,14}, okrężnicy¹⁵, żołądka¹⁶ i miednicy¹⁷⁻¹⁹; oceny perfuzji tkankowej obejmującej narządy trzewne^{13,20-23} i w chirurgii plastycznej²⁴⁻²⁹; rozpoznawania nieszczelności zespoleń, szczególnie podczas zabiegów chirurgicznych przewodu pokarmowego^{13,22,30-32}; oraz lokalizowania przytarczyc w trakcie resekcji tarczycy i przytarczyc, aby uniknąć nieumyślnego uszkodzenia lub resekcji i późniejszej hipokalcemii pooperacyjnej.³⁴ Wśród tych badań są też liczne metaanalizy, z których wszystkie wykazały wyższość ICG w stosunku do alternatywnych rozwiązań lub co najmniej równoważne korzyści, takie jak koszt i łatwość użycia.^{16-19,31,32,36-44} Jedynym opublikowanym randomizowanym badaniem klinicznym dokumentującym skuteczność obrazowania fluorescencyjnego z użyciem ICG jest badanie, które oceniano stosowanie tej techniki w identyfikacji pozawątrobowych struktur dróg żółciowych u pacjentów poddawanych laparoskopowej cholecystektomii⁴⁵; w badaniu wzięło udział 639 pacjentów losowo przydzielonych do cholecystektomii laparoskopowej w świetle białym lub w zakresie NIR po obwodowym podaniu ICG; wizualizacja 7 różnych istotnych pozawątrobowych struktur żółciowych, w tym torbielowatego i przewodu żółciowego torbielowego i wspólnego, przed resekcją pęcherzyka żółciowego była od 2,3 do 3,6 razy bardziej prawdopodobna z użyciem ICG w zakresie NIR. Ponadto nie stwierdzono żadnych reakcji alergicznych ani innych ciężkich reakcji niepożądanych na ICG; jedyne 2 przypadki uszkodzenia dróg żółciowych, powszechnie uważane za najcięższe zdarzenie niepożądane wynikające z cholecystektomii laparoskopowej, wystąpiły w grupie światła białego.

Bezpieczeństwo stosowania ICG w zakresie NIR oceniano w kilku metaanalizach i większych badaniach klinicznych, m.in. w najnowszej metaanalizie oceniającej zastosowanie ICG ze światłem NIR do wykrywania guzów wątroby,⁴⁶ w której przeanalizowano 6 badań obejmujących 587 pacjentów; w tym badaniu częstość powikłań była niższa w grupie hepatektomii wspomaganej fluorescencją w porównaniu ze standardową hepatektomią w świetle białym; nie zgłoszono żadnych ciężkich działań niepożądanych ICG. W innym dużym, nierandomizowanym badaniu z udziałem 847 kobiet z rakiem piersi bez zajęcia węzłów chłonnych, poddanych ocenie wartowniczych węzłów chłonnych,

również nie zgłoszono żadnej reakcji alergicznej ani innych ciężkich działań niepożądanych ICG.⁴⁷ W niedawno opublikowanej metaanalizie 17 badań obejmujących 1059 pacjentów z rakiem miednicy również nie odnotowano żadnych powikłań związanych z ICG.¹⁹ W metaanalizie, w której porównano użycie ICG w zakresie NIR i światła białego, oceniano perfuzję wolnego płata po mastektomii w 5 badaniach obejmujących 902 pacjentki; ogólny wskaźnik powikłań był statystycznie niższy w grupie ICG w zakresie NIR.³⁸

Jednym z celów badań Delphi jest analiza kwestii, które w innym przypadku nigdy nie zostałyby rozstrzygnięte lub ich rozstrzygnięcie byłoby wysoce niepraktyczne w warunkach badań klinicznych lub innych badań eksperymentalnych. W tym ogólnym badaniu ankietowym dotyczącym chirurgii wspomaganej fluorescencją i ICG poruszono kwestie związane m.in. z selekcją i przygotowaniem pacjentów. Ankietowani eksperci zgodzili się na przykład, że przed otrzymaniem ICG pacjentów należy poddać przedoperacyjnym badaniom przesiewowym pod kątem alergii na jod lub skorupiaki, a ponadto pacjenci powinni otrzymać informacje dotyczące technologii fluorescencyjnej i ICG; nie osiągnięto jednak porozumienia co do tego, czy należy prosić pacjentów o udzielenie świadomej pisemnej zgody na użycie technologii fluorescencyjnej lub ICG. Powodem, dla którego respondenci nie wskazywali na konieczność uzyskania pisemnej świadomej zgody, był jednogłośnie postrzegany wysoki stopień bezpieczeństwa związany zarówno z NIR, jak i ICG.

Inną, niedostatecznie rozpoznaną kwestią są koszty. Eksperci biorący udział w tym badaniu nie uznali kosztu za przeszkodę w powszechnym stosowaniu ICG. Wynik ten jest zgodny z wynikami niedawno opublikowanego badania, przeprowadzonego wśród 51 lekarzy specjalizujących się w chirurgii minimalnie inwazyjnej, którzy uczestniczyli w IV Międzynarodowym Kongresie Chirurgii Wspomaganej Fluorescencją w Boca Raton na Florydzie w lutym 2017 r. Zaledwie 7% spośród nich uznało, że koszt stanowi barierę do stosowania obrazowania fluorescencyjnego.⁴⁸ Jednak w tym samym badaniu niemal dwie trzecie respondentów (64%) za barierę uznało dostęp do sprzętu do obrazowania. W tym panelu uzyskano konsensus co do tego, że obrazowanie fluorescencyjne, z użyciem ICG lub bez, nie zwiększa całkowitych bezpośrednich kosztów procedur ani całkowitych kosztów opieki okołoperacyjnej. Po przeprowadzeniu dyskusji respondenci zgodnie wskazywali, że krótszy czas wykonywania zabiegów i niższe wskaźniki powikłań prawdopodobnie równoważą wszelkie dodatkowe koszty związane z dawką i podawaniem ICG. Ten pogląd znajduje potwierdzenie w badaniu klinicznym dotyczącym oceny kosztów, w którym porównano cholangiografię fluorescencyjną wspomaganą fluorescencją w zakresie NIR z wykorzystaniem ICG z radiograficzną cholangiografią śródoperacyjną (IOC) w zabiegu cholecystektomii laparoskopowej (LC) pod względem wskaźnika pomyślnego zakończenia badania, czasu i kosztów badania obrazowego.⁴⁹ W tym prospektywnym, porównawczym badaniu 43 pacjentów (22 mężczyzn, 21 kobiet) poddano LC z zastosowaniem cholangiografii fluorescencyjnej NIR i IOC, przy czym w pierwszym przypadku stwierdzono nieco wyższy wskaźnik pomyślnego zakończenia badania, aczkolwiek nieistotny statystycznie (43 vs 40 / 43; $P = 0,08$), a także znacznie krótszy czas (43 vs 429 sekund, $P < 0,001$) i znacznie niższy koszt (14,10 \$ vs 778,43 \$, $P < 0,001$) badania.

Innym, często pomijanym, choć nie mniej istotnym celem badań Delphi jest pomoc w identyfikacji zagadnień wymagających dalszych badań, szczególnie w obszarach, w których nie można osiągnąć konsensusu. Naszym ekspertom nie udało się osiągnąć konsensusu tylko w przypadku 3 stwierdzeń dotyczących kwestii świadomej pisemnej zgody, zarówno w przypadku obrazowania fluorescencyjnego, a konkretnie ICG, oraz etapu edukacji (uniwersytet lub rezydentura), podczas którego należy rozpocząć szkolenie z chirurgii wspomaganej fluorescencją. Ponadto, choć uzyskano konsensus co do minimalnej skutecznej i maksymalnej bezpiecznej dawki ICG, trzeba było wykluczyć jedno pytanie, które dotyczyło najbardziej użytecznej dawki, ponieważ respondenci byli zgodni co do tego, że najbardziej skuteczna dawka nie została jeszcze określona, a optymalna dawka prawdopodobnie różniła się w zależności od warunków klinicznych. Podczas dyskusji dotyczącej kwestii świadomej zgody, która wywiązała się między turami badania, wykazano, że około 50% do 60% respondentów, którzy wskazywali, że potrzebna jest konkretna zgoda – czy to w przypadku obrazowania fluorescencyjnego, czy ICG – uznało tak nie dlatego, że którakolwiek z tych technik była niebezpieczna, ale z powodów prawnych; eksperci wskazywali również, że świadoma zgoda byłaby tematem dyskusji nawet w przypadku korzystnych wyników randomizowanego badania klinicznego dotyczącego najczęstszych wskazań. Ponadto w kolejnych, przeprowadzonych (jeszcze niepublikowanych) badaniach Delphi dotyczących poszczególnych zabiegów, uzyskano konsensus co do tego, że brak uzyskania świadomej zgody z powodu ograniczeń pacjenta lub problemów językowych nie należy uznawać za bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania obrazowania fluorescencyjnego lub ICG.

Obrazowanie fluorescencyjne z użyciem ICG jest stosunkowo prostym procesem pod względem technicznym: barwnik jest podawany, a po pewnym czasie jego obecność jest wizualizowana w świetle NIR. Obrazowanie fluorescencyjne za pomocą ICG nie wpływa w żaden sposób na aspekty techniczne zabiegu, poza poprawą widoczności określonych docelowych struktur anatomicznych i związanego z tym przebiegu operacji. Różnice zdań pojawiają się jednak przy podejmowaniu decyzji co do drogi podania ICG, a jeszcze częściej w odniesieniu do dawki, stężenia i czasu podania ICG. We własnej metaanalizie dotyczącej stosowania ICG w porównaniu z zastosowaniem limfoscintygrafii z użyciem technetu-99 lub niebieskiego barwnika do wykrywania wartowniczych węzłów chłonnych u pacjentów z pierwotnym czerniakiem skóry wykazano, że podawana dawka ICG wynosiła od 0,2 do 10 mg.⁵⁰ W tym panelu uzyskano 95% konsensus, że zarówno dawka, jak i czas podania ICG są ważne, oraz 90% konsensus, że

stężenie ICG jest istotne. Uzyskano również 95% konsensus, że obecnie głównym priorytetem badawczym powinno być udokumentowanie najbardziej skutecznej dawki i stężenia ICG oraz czasu podania ICG w każdym wskazaniu.

Na koniec badania respondentów zapytano, kiedy i których lekarzy należy szkolić w zakresie obrazowania fluorescencyjnego. Chociaż respondenci byli zgodni co do tego, że nową technologię powinni poznać nie tylko rezydenci chirurgii, ale także lekarze rezydenci szkolący się w innych dziedzinach medycyny, jednak nawet w 2 turze badania nie było zgody co do tego, czy powinno to nastąpić na etapie uniwersytetu, czy na późniejszym etapie edukacji.

Jak wspomniano na początku, niniejsze badanie ma wyraźne ograniczenia, między innymi ograniczenia typowe dla badań, które opierają się na opiniach ekspertów. W żaden sposób nie zastępuje prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych. Ponadto w tym konkretnym badaniu może wystąpić kwestia stronniczości przy wyborze respondentów, biorąc pod uwagę, że wszyscy głosujący eksperci byli członkami Rady Doradczej stowarzyszenia aktywnie promującego chirurgię wspomaganą fluorescencją. Jednak członkowie panelu byli bardzo zróżnicowani pod względem geograficznym (przedstawiciele pięciu kontynentów), długości praktyki, doświadczenia w stosowaniu obrazowania fluorescencyjnego, specjalizacji chirurgicznej oraz zakresu, w jakim wykorzystują obrazowanie fluorescencyjne w swojej praktyce. Ponadto, jako członkowie zarządu, na bieżąco śledzili piśmiennictwo i publikowali własne badania w dziedzinie chirurgii wspomaganej fluorescencją, co należy uznać za mocną stronę badania.

WNIOSKI

W tej badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 19 międzynarodowych ekspertów w dziedzinie chirurgii wspomaganej fluorescencją, stosowanie obrazowania fluorescencyjnego, z użyciem ICG lub bez, zostało uznane za wysoce skuteczne i bardzo bezpieczne w wielu różnych dziedzinach chirurgii i warunkach klinicznych. Konieczne są dalsze badania w celu wyznaczenia optymalnej dawki i stężenia ICG oraz drogi i czasu podania ICG. Choć respondenci nie uznawali obrazowania fluorescencyjnego za technikę eksperymentalną, nie udało się osiągnąć konsensusu co do tego, czy należy prosić pacjentów o udzielenie pisemnej świadomej zgody na użycie tej techniki, czy też na jakim etapie edukacji lekarskiej uwzględnić szkolenie ze stosowania tej nowej technologii.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują firmie Diagnostic Green za wsparcie finansowe w organizacji spotkania konsensusowego we Frankfurcie. Autorzy dziękują również firmom Olympus, Medtronic, Stryker, Intuitive Surgery i Quest Diagnostics za wsparcie.

TABELA 1. Dane demograficzne i informacje o praktyce członków panelu ekspertów

Charakterystyka	n	%
Próba łącznie	19	100,0
Lokalizacja praktyki		
Europa	7	36,8
Ameryka Północna	6	26,3
Azja i Pacyfik	4	21,1
Ameryka Południowa	2	10,5
Typ praktyki		
Akademicka	17	89,5
Inna niż akademicka	2	10,5
Czas trwania praktyki zawodowej (lata)		
<10	2	10,5
10–20	6	31,6
>20	11	57,9
Doświadczenie w FGS (lata)		
<5	3	15,8
5–10	7	36,8
>10	9	47,4
Liczba wykonywanych zabiegów EGS na miesiąc		
<5	3	15,8
5–10	7	36,8
>10	9	47,4
Odsetek zabiegów chirurgicznych wspomaganych fluorescencją		
<10%	5	26,3
10%–29%	3	15,8
30%–49%	6	31,6
≥50%	5	26,3
Odsetek zabiegów chirurgicznych wspomaganych fluorescencją z użyciem ICG		

<10%	0	0,0
10%–50%	2	10,5
51%–99%	4	21,1
100%	12	63,2
Specjalizacja w dziedzinie chirurgii		
Nowotwory	6	31,6
Chirurgia jelita grubego	4	21,1
Chirurgia endokrynologiczna	1	5,3
Chirurgia dróg żółciowych	4	21,1
Chirurgia plastyczna	2	10,5
Inne	2	10,5

FGS oznacza chirurgię wspomaganą fluorescencją.

TABELA NR 2: Moduł I: Podstawowe zagadnienia obrazowania fluorescencyjnego z użyciem ICG

Stwierdzenie/pytanie	Liczba głosów	Odpowiedź	% konsensusu
Zasadniczo stosowanie śródoperacyjnego obrazowania fluorescencyjnego należy uznać za bardzo bezpieczne.	19	Zgadzam się	100
Zasadniczo stosowanie ICG w śródoperacyjnym obrazowaniu fluorescencyjnym należy uznać za bardzo bezpieczne.	19	Zgadzam się	100
Stosowanie technologii fluorescencyjnej, z użyciem ICG lub bez, zwiększa, zmniejsza lub nie ma wpływu na całkowity koszt opieki około- i pooperacyjnej pacjenta.	19	Zmniejsza	100
Obrazowanie fluorescencyjne, z użyciem ICG lub bez, powinno wchodzić w zakres rutynowej praktyki chirurgicznej.	19	Zgadzam się	94,7
Stosowanie ICG należy zasadniczo uznać za eksperymentalne.	19	Nie zgadzam się	94,7
Stosowanie technologii fluorescencyjnej zwiększa/zmniejsza ogólne ryzyko w opiece okołooperacyjnej.	19	Zmniejsza	89,7
Zasadniczo chirurgię wspomaganą fluorescencją należy uznać za eksperymentalną.	19	Nie zgadzam się	84,2
Stosowanie technologii fluorescencyjnej znacznie zwiększa całkowity bezpośredni koszt zabiegu.	19	Nie zgadzam się	84,2
Koszt jest istotną przeszkodą w stosowaniu technologii bliskiej podczerwieni (NIR).	19	Nie zgadzam się	84,2
Stosowanie ICG zwiększa/zmniejsza ogólne ryzyko w opiece okołooperacyjnej.	19	Zmniejsza	79,0
Stosowanie technologii fluorescencyjnej znacznie zwiększa całkowite ryzyko zabiegu.	19	Nie zgadzam się	77,8
Stosowanie ICG znacznie zwiększa całkowity bezpośredni koszt zabiegu.	19	Nie zgadzam się	73,7

TABELA NR 3. Moduł II — Selekcja i przygotowanie pacjentów

Stwierdzenie/pytanie	Liczba głosów	Odpowiedź	% konsensusu
Przed podaniem ICG należy zapytać pacjenta, czy nie jest uczulony na jod.	19	Zgadzam się	89,5
Pacjenci poddawani zabiegowi z wykorzystaniem technologii fluorescencyjnej przed operacją powinni otrzymać szczegółowe informacje na temat tej technologii.	19	Zgadzam się	73,7
Pacjenci poddawani zabiegowi z wykorzystaniem ICG przed operacją powinni otrzymać szczegółowe informacje o leku.	19	Zgadzam się	73,7
Jakie działania niepożądane należy zgłaszać lekarzom i pacjentom jako najczęstsze?	18	Wszystkie są bardzo rzadkie	73,2
Pacjentów poddawanych zabiegowi z wykorzystaniem technologii fluorescencyjnej należy zasadniczo prosić o wyrażenie świadomej pisemnej zgody.		Brak konsensusu	
Pacjentów poddawanych zabiegowi z wykorzystaniem ICG należy zasadniczo prosić o wyrażenie świadomej pisemnej zgody.		Brak konsensusu	

TABELA 4. Moduł III - Techniczne aspekty obrazowania fluorescencyjnego i wykorzystania ICG

Stwierdzenie/pytanie	Liczba głosów	Odpowiedź	% konsensusu
Zasadniczo jak istotna jest podawana dawka ICG: istotna, nieistotna lub zależy od sytuacji?	17	Istotna	94,7
Zasadniczo jak istotny jest czas podania ICG: istotny, nieistotny lub zależy od sytuacji?	19	Istotny	94,7
Jednym z głównych priorytetów badawczych powinny być badania kliniczne mające na celu określenie optymalnej dawki i stężenia podawanego ICG.	19	Zgadzam się	94,7
Jednym z głównych priorytetów badawczych powinny być badania kliniczne	19	Zgadzam się	94,7

mające na celu określenie optymalnego czasu podania ICG.			
Zasadniczo jak istotne jest stężenie ICG: istotne, nieistotne lub zależy od sytuacji?	19	Istotne	89,5
Zasadniczo jak istotny jest czas oczekiwania od podania ICG do zbadania anatomii w bliskiej podczerwieni (NIR) (np. w celu wizualizacji perfuzji tkanek, wartowniczych węzłów chłonnych, struktur gruczołowych): istotny, nieistotny lub zależnie od sytuacji?	19	Istotny	89,5
Jaka jest minimalna skuteczna dawka ICG do obrazowania fluorescencyjnego: 1-2 mg, 3-4 mg, 5 mg czy > 5 mg?	19	1–2 mg	89,5
Jaka jest maksymalna bezpieczna dawka ICG: <5 mg, 5 mg, 10 mg, > 10 mg lub inna?	17	>10 mg	88,2

PIŚMIENNICTWO

1. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585.
2. D'Hallewin MA, Bezdetnaya L, Guillemin F. Fluorescence detection of bladder cancer: a review. *Eur Urol*. 2002;42:417–425.
3. Mizrahi I, Wexner SD. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery—a review. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14:75–82.
4. Mondal SB, Gao S, Zhu N, et al. Real-time fluorescence image-guided oncologic surgery. *Adv Cancer Res*. 2014;124:171–211.
5. Zelken JA, Tufaro AP. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: an update. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(suppl 3):S1271–S1283.
6. Fox I, Wood E. Indocyanine green: physical and physiologic properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1960;7:13.
7. Kusano M, Kokudo N, Toi M, et al. ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery. Tokyo: Springer Japan; 2016.
8. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, et al. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:466–473.
9. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22:11–17.
10. Zhang X, Li Y, Zhou Y, et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0155597.
11. Okusanya OT, Hess NR, Luketich JD, et al. Infrared intraoperative fluorescence imaging using indocyanine green in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:512–518.
12. Pischik VG, Kovalenko A. The role of indocyanine green fluorescence for intersegmental plane identification during video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomies. *J Thorac Dis*. 2018;10(suppl 31):S3704–S3711.
13. Baiocchi GL, Diana M, Boni L. Indocyanine green-based fluorescence imaging in visceral and hepatobiliary and pancreatic surgery: state of the art and future directions. *World J Gastroenterol*. 2018;24:2921–2930.
14. Terasawa M, Ishizawa T, Mise Y, et al. Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc*. 2017;31:5111–5118.
15. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, et al. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2017;116:730–740.
16. Skubleny D, Dang JT, Skulsky S, et al. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy using indocyanine green and infrared or fluorescent imaging in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2018;32:2620–2631.
17. Aoun F, Albisinni S, Zanaty M, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel lymph node identification in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2018;70:361–369.
18. How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Ginecol*. 2018;70:194–214.
19. Wu Y, Jing J, Wang J, et al. Robotic-assisted sentinel lymph node mapping with indocyanine green in pelvic malignancies: a systematic review and metaanalysis. *Front Oncol*. 2019;9:585.
20. Hayami S, Matsuda K, Iwamoto H, et al. Visualization and quantification of anastomotic perfusion in colorectal surgery using near-infrared fluorescence. *Tech Coloproctol*. 2019;23:973–980.
21. Keller DS, Ishizawa T, Cohen R, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:757–766.
22. Santi C, Casali L, Franzini C, et al. Applications of indocyanine green-enhanced fluorescence in laparoscopic colorectal resections. *Updates Surg*. 2019;71:83–88.
23. Shaper E, Hsiung RW. Assessment of anastomotic perfusion in left-sided robotic assisted colorectal resection by indocyanine green fluorescence angiography. *Minim Invasive Surg*. 2019;2019:3267217.
24. Green JM 3rd, Sabino J, Fleming M, et al. Intraoperative fluorescence angiography: a review of applications and outcomes in war-related trauma. *Mil Med*. 2015;180(3 suppl):37–43.
25. Lee BT, Matsui A, Hutteman M, et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging in perforator flap reconstruction: current research and early clinical experience. *J Reconstr Microsurg*. 2010;26:59–65.
26. Malagon-Lopez P, Carrasco-Lopez C, Garcia-Senosai O, et al. When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography in breast reconstruction? *Breast*. 2019;47:102–108.
27. Nguyen JT, Ashitate Y, Buchanan IA, et al. Face transplant perfusion assessment using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Res*. 2012;177:e83–e88.
28. Piwkowski C, Gabryel P, Gasiorowska L, et al. Indocyanine green fluorescence in the assessment of the quality of the pedicled intercostal muscle flap: a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:e77–81.
29. Varela R, Casado-Sanchez C, Zarbakhsh S, et al. Outcomes of DIEP flap and fluorescent angiography: a randomized controlled clinical trial. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145:1–10.
30. Grosek J, Tomazic A. Key clinical applications for indocyanine green fluorescence imaging in minimally invasive colorectal surgery. *J Minim Access Surg*. 2019.

31. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2018;22:15–23.
32. Ladak F, Dang JT, Switzer N, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019;33:384–394.
33. Shen R, Zhang Y, Wang T. Indocyanine green fluorescence angiography and the incidence of anastomotic leak after colorectal resection for colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:1228–1234.
34. Fanaropoulou NM, Chorti A, Markakis M, et al. The use of Indocyanine green in endocrine surgery of the neck: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14765.
35. Keeney S, Hasson FHM. *The Delphi Technique in Nursing and Health Research*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
36. He M, Jiang Z, Wang C, et al. Diagnostic value of near-infrared or fluorescent indocyanine green guided sentinel lymph node mapping in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2018;118:1243–1256.
37. Imboden S, Mereu L, Siegenthaler F, et al. Oncological safety and perioperative morbidity in low-risk endometrial cancer with sentinel lymph-node dissection. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:1638–1643.
38. Liu EH, Zhu SL, Hu J, et al. Intraoperative SPY reduces post-mastectomy skin flap complications: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7:e2060.
39. Moghissi K, Dixon K. Image-guided surgery and therapy for lung cancer: a critical review. *Future Oncol*. 2017;13:2383–2394.
40. Slooter MD, Eshuis WJ, Cuesta MA, et al. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019;11(suppl 5):S755–s765.
41. Ulain Q, Han L, Wu Q, et al. Indocyanine green can stand alone in detecting sentinel lymph nodes in cervical cancer. *J Int Med Res*. 2018;46:4885–4897.
42. Vecchia A, Antonelli A, Hampton LJ, et al. Near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in robot-assisted partial nephrectomy: pooled analysis of comparative studies. *Eur Urol Focus*. 2019;6:505–512.
43. Wu Y, Zhu W, Xu D, et al. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in macular hole surgery: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e48405.
44. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:843–849.
45. Dip F, LoMenzo E, Sarotto L, et al. Randomized trial of near-infrared incisionless fluorescent cholangiography. *Ann Surg*. 2019;270:8.
46. Qi C, Zhang H, Chen Y, et al. Effectiveness and safety of indocyanine green fluorescence imaging-guided hepatectomy for liver tumors: a systematic review and first meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;28:346–353.
47. Sugie T, Kinoshita T, Masuda N, et al. Evaluation of the clinical utility of the icg fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:44–50.
48. Dip F, Sarotto L, Roy L, et al. Incisionless fluorescent cholangiography (IFC): A survey of surgeons on procedural familiarity, practices and perceptions [submitted for publication].
49. Dip FD, Asbun D, Rosales-Velderrain A, et al. Cost analysis and effectiveness comparing the routine use of intraoperative fluorescent cholangiography with fluoroscopic cholangiogram in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2014;28:1838–1843.
50. Dip F, Falco J, Lo Menzo E, et al. Indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node detection in primary cutaneous melanoma: a comparative, systematic review of the literature [submitted].