



# CIRUGÍA ESPAÑOLA

[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)



## Artículo especial

# Fluorescencia y trazadores en cirugía: el futuro que nos viene

Salvador Morales-Conde<sup>a,b</sup>, Laura Navarro-Morales<sup>b</sup>, Francisco Moreno-Suero<sup>b</sup>, Andrea Balla<sup>a,b</sup> y Eugenio Licardie<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Quironsalud Sagrado Corazón, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2024

Aceptado el 23 de mayo de 2024

On-line el 26 de junio de 2024

### Palabras clave:

Verde de indocianina

Imagen

Cuantificación

Autofluorescencia

Cirugía

Trazadores

Angiografía de fluorescencia

## RESUMEN

Las revoluciones de las que estamos siendo testigos en el mundo de la cirugía van a determinar la forma de entender el abordaje quirúrgico en los próximos años. Desde la implantación de la cirugía mínimamente invasiva, constantemente se han desarrollado innovaciones que facilitan que el abordaje laparoscópico llegue más lejos y se aplique cada vez a más procedimientos. En los últimos años estamos inmersos en otra época de revoluciones tales como la cirugía robótica, la aplicación de inteligencia artificial y la cirugía guiada por imagen. Esta última incluye las reconstrucciones 3D para la planificación quirúrgica, la realidad virtual, los hologramas o la cirugía guiada por trazadores, donde la fluorescencia guiada por verde de indocianina (ICG) ha supuesto una forma distinta de enfocar la cirugía.

El ICG se ha utilizado para identificar estructuras anatómicas, para valorar la perfusión de tejidos, para identificar tumores o el drenaje linfático de los mismos. Pero lo más importante, es que esta tecnología ha venido de la mano de un potencial desarrollo de otro tipo de trazadores, que facilitarán la identificación de células tumorales, uréteres, de diferentes haces de luz para identificar estructuras anatómicas, derivando a otro tipo de sistemas para valorar la oxigenación de los tejidos sin uso de trazadores, como las imágenes hiperespectrales. Todo esto aunado a la llegada de la cuantificación del ICG representa una revolución real en el mundo quirúrgico. Con la inminente implementación de este desarrollo tecnológico, es oportuna una revisión de su aplicación clínica en la cirugía general y esta revisión tiene ese objetivo.

© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eugeniolicardie@hotmail.com](mailto:eugeniolicardie@hotmail.com) (E. Licardie).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.05.014>

0009-739X/© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

## Fluorescence and Tracers in Surgery: The Coming Future

### ABSTRACT

#### Keywords:

Indocyanine green  
Imaging  
Quantification  
Autofluorescence  
Surgery  
Tracers  
Fluorescein angiography

The revolution that we are seeing in the world of surgery will determine the way we understand surgical approaches in coming years. Since the implementation of minimally invasive surgery, innovations have constantly been developed to allow the laparoscopic approach to go further and be applied to more and more procedures. In recent years, we have been in the middle of another revolutionary era, with robotic surgery, the application of artificial intelligence and image-guided surgery. The latter includes 3D reconstructions for surgical planning, virtual reality, holograms or tracer-guided surgery, where ICG-guided fluorescence has provided a different perspective on surgery.

ICG has been used to identify anatomical structures, assess tissue perfusion, and identify tumors or tumor lymphatic drainage. But the most important thing is that this technology has come hand in hand with the potential to develop other types of tracers that will facilitate the identification of tumor cells and ureters, as well as different light beams to identify anatomical structures. These will lead to other types of systems to assess tissue perfusion without the use of tracers, such as hyperspectral imaging. Combined with the upcoming introduction of ICG quantification, these developments represent a real revolution in the surgical world. With the imminent implementation of these technological advances, a review of their clinical application in general surgery is timely, and this review serves that aim.

© 2024 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

Actualmente, estamos asistiendo a una época muy especial en el mundo de la cirugía. Las revoluciones de las que estamos siendo testigos van a determinar la forma de entender el abordaje quirúrgico en los próximos años. Si consideramos el concepto de revolución como un cambio determinante en la forma de concebir algo, podemos decir que, desde el inicio de la cirugía, han existido tres grandes revoluciones, la anestesia, ya que permitió realizar los procedimientos que hacemos hoy en día; los trasplantes, como acción mágica de trasladar un órgano a otra persona permitiéndole vivir; y la llegada de la cirugía mínimamente invasiva. Desde la implantación de esta última han surgido constante innovaciones que han facilitado que el abordaje laparoscópico llegue más lejos y se aplique a cada vez más procedimientos.

En los últimos años, estamos inmersos de nuevo en otra época de revoluciones, lideradas fundamentalmente por tres grandes conceptos: el impacto de la robótica, facilitando llegar con ángulos imposibles, de forma ergonómica, a cualquier lugar del cuerpo humano y abriendo el futuro a la automatización de diferentes fases de un procedimiento; la aplicación de la inteligencia artificial, recogiendo datos para la ayuda de la toma de decisiones y facilitar el aprendizaje; y, por último, la cirugía guiada por la imagen, con el objetivo de ver más allá y lo invisible, para obtener mejores resultados.

Esta última incluye diferentes conceptos, entre ellos las reconstrucciones 3D para la planificación quirúrgica, la realidad virtual, los hologramas, o la cirugía guiada por trazadores, donde la fluorescencia guiada por verde de indocianina (ICG) ha supuesto una forma distinta de entender la cirugía, dado el aumento creciente de aplicaciones, los

resultados que ofrece y la ventana de oportunidades que brinda para una creciente implementación en diferentes campos.

El ICG ha sido utilizado para identificar diferentes estructuras anatómicas, para valorar la perfusión de los tejidos, para identificar el drenaje linfático de diferentes tumores o incluso para identificar los mismos. Pero lo más importante es que esta tecnología ha venido de la mano de un potencial desarrollo de otro tipo de trazadores, que facilitarán la identificación de células tumorales, uréteres, de diferentes haces de luz para identificar estructuras anatómicas, derivando a otro tipo de sistemas para valorar la oxigenación de los tejidos sin el uso de trazadores, como las imágenes hiperespectrales. Sin duda, el campo de posibilidades que abre con la expansión del concepto, y las mejoras inminentes en su uso, como la cuantificación, van a suponer un antes y un después en la forma de concebir un quirófano y la cirugía, lo que implica una revolución real en el mundo de la cirugía.

## Bases de la fluorescencia

El ICG es un agente de tinción fluorescente que bajo una visión cercana al infrarrojo (NIR) se utiliza habitualmente como medio de contraste para el diagnóstico médico<sup>1</sup>. Se desarrolló en la Segunda Guerra Mundial como colorante para su uso en fotografía. En 1956 se aprobó por primera vez su uso clínico en humanos y en 1957 se probó su empleo en medicina humana<sup>2</sup>. En 1959 se convierte en el primer colorante NIR aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) para aplicaciones clínicas como la angiografía, imagen linfática, biliar y para la cirugía oncológica guiada por imagen<sup>2</sup>.

El ICG es un colorante aniónico de tricarbocianina hidrosoluble que contiene una cadena p-conjugada de siete carbonos. Su estructura química consiste en elementos policíclicos conectados por una larga cadena de carbono. Mientras que los elementos policíclicos son responsables de las propiedades lipofílicas del ICG, los grupos sulfato le confieren hidrofilia<sup>3</sup>. Tras la administración intravenosa, el ICG se une rápidamente a las proteínas plasmáticas, eliminándose de forma inalterada por la bilis, sin recirculación enterohepática, con una vida media plasmática de tres a cinco minutos y metabolismo hepático<sup>4</sup>. Cuando se inyecta directamente sobre un tejido, el ICG se une a las proteínas y alcanza el ganglio linfático más cercano en pocos minutos, para posteriormente unirse a los ganglios linfáticos regionales después de una a dos horas de su inyección<sup>5</sup>.

En los últimos años, se ha extendido el uso de la fluorescencia de ICG en los ámbitos quirúrgicos, especialmente en cirugía general, sobre todo en los abordajes mínimamente invasivos gracias a la tecnología utilizada en los abordajes laparoscópicos y robóticos.

## Usos actuales de la fluorescencia de verde de indocianina

### Perfusión de tejidos mediante angiografía de fluorescencia con verde de indocianina

La valoración de la vascularización de los tejidos para ver su viabilidad, en especial previamente a la realización de una anastomosis, ha sido demostrada en distintas áreas de la cirugía general, tales como en cirugía colorrectal, esofágica, gástrica, bariátrica, de la hernia y reconstrucción de pared abdominal<sup>6</sup>.

La ventaja más evidente de la técnica de angiografía de fluorescencia con ICG (AF-ICG) es la visualización en tiempo real de la perfusión sanguínea a los tejidos y del flujo sanguíneo relacionado con la vascularización arterial. Sin embargo, no permite evaluar la velocidad del retorno venoso o el lavado de los tejidos. Una vez que los vasos y los tejidos están teñidos, el marcado realce dura unos cinco minutos, hasta que el hígado segrega la ICG en la bilis intacta<sup>4</sup>.

### Cirugía colorrectal

Como ya se ha demostrado en diferentes estudios, el adecuado aporte sanguíneo es uno de los factores más importantes para prevenir la fuga anastomótica (FA)<sup>5-11</sup>. En esa línea se han publicado una serie de artículos en los que se evidencia que la AF-ICG es una herramienta muy útil para ayudarnos a disminuir la tasa de fugas en cirugía colorrectal<sup>5-11</sup>.

En un estudio prospectivo se evaluó la utilidad de la AF-ICG durante la cirugía «sphincter-saving» asistida por robot en pacientes con cáncer de recto. En el estudio se incluyeron 436 pacientes distribuidos en dos grupos<sup>9</sup>. A un grupo de 123 pacientes se les administró vía intravenosa 10 mg antes y después de la anastomosis, y al otro grupo de 313 pacientes no se les realizó AF-ICG. Los resultados mostraron que la tasa de dehiscencia fue significativamente menor en el grupo de ICG comparado con el grupo sin ICG (0,8 vs. 5,4%, respectivamente<sup>9</sup>). Otro estudio analizó el valor del uso de AF-ICG por

tipos de cirugía colorrectal, en relación con el sitio de la línea de sección del colon o recto, concluyendo que el uso del ICG conlleva cambios de la línea de sección inicialmente planteada significativamente mayores en la línea de sección en la hemicolectomía izquierda seguida de resección anterior<sup>12</sup>. Con lo cual, si bien su uso es muy útil, puede que tenga aún más valor en ese tipo de intervenciones, probablemente por la variabilidad de la anatomía vascular y la dependencia de la vascularización de la preservación y el estado de las arcadas vasculares.

Con base en estos resultados, se puede concluir que la AF-ICG es un método eficaz para ayudar a reducir fugas anastomóticas después de una cirugía colorrectal<sup>5-14</sup> (fig. 1).

### Cirugía de esófago

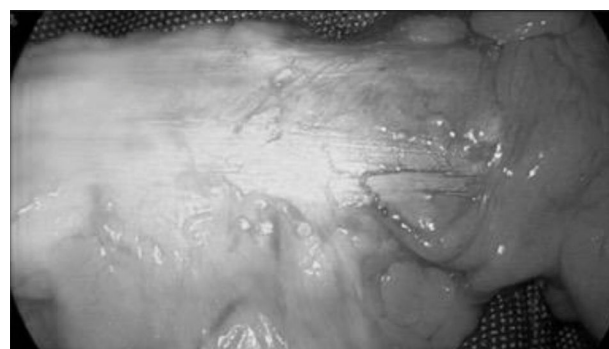
El uso del estómago como plastia para la reconstrucción tras una esofagectomía es una práctica ampliamente utilizada. Las tasas de FA, que oscilan entre 6,2 al 27%, es uno de los principales problemas relacionados con la morbilidad posoperatoria y con el pronóstico de estos pacientes<sup>15-18</sup>.

Una de las áreas deficitarias de vascularización durante estas anastomosis se localiza en la parte superior de la plastia. Con el fin de asegurar una adecuada vascularización a la anastomosis de la plastia gástrica al esófago se ha sugerido realizar AF-ICG, pudiéndose administrar el ICG por vía intravenosa en tres momentos, previo a realizar la plastia gástrica, posterior a efectuarla y previo a colocarla en el tórax y, por último, hay grupos que realizan la AF-ICG una vez ya colocada la plastia en el tórax y previo a la anastomosis<sup>18-20</sup>.

La fluorescencia con ICG es un método prometedor por la reducción del riesgo de FA después de esofagectomía. Ladak et al. publicaron un metaanálisis en el que se describe una reducción hasta del 69% de las FA, cuando al utilizar el ICG se realizó algún tipo de intervención o cambio a la cirugía inicialmente planificada<sup>19</sup>.

### Cirugía de estómago

En el caso de una gastrectomía, la vascularización es un factor importante en el desarrollo de la FA<sup>21-22</sup>. Un estudio prospectivo incluyó a 20 pacientes intervenidos de cáncer gástrico en estadios precoces a los que se le practicó una gastrectomía robótica (14 pacientes) y laparoscópica (seis pacientes) con preservación del piloro<sup>21</sup>. Se administró el ICG al inicio de la cirugía con la intención de identificar la



**Figura 1 – AF-ICG en hemicolectomía izquierda. (Modo SPY Overlay – Stryker 1688®).**

anatomía vascular para realizar la cirugía planeada. La conclusión de este estudio fue que la valoración de la vascularización en tiempo real con fluorescencia de ICG durante una gastrectomía mínimamente invasiva resultó ser factible con mínima complejidad añadida<sup>21</sup>. Los resultados preliminares indican que la imagen vascular intraoperatoria usando la AF-ICG es útil incluso para identificar la anatomía y el origen de pequeños vasos<sup>20-21</sup>.

#### *Cirugía bariátrica*

En la cirugía bariátrica, al realizar una gastrectomía vertical, una de las complicaciones más temidas es la de una fuga gástrica en la línea de sección, que parece estar muy relacionada con problemas isquémicos en el estómago, asimismo en el caso de otro tipo de técnica, el riesgo de un aporte vascular inadecuado a una anastomosis que pudiera derivar en FA<sup>22-24</sup>. Recientemente, se publicó una revisión sistemática intentando valorar la importancia del uso de AF-ICG comparándola con las pruebas de FA y de valoración de perfusión tisular tradicionales, concluyendo que la proporción de pacientes en los que se produjo un cambio de conducta intraoperatoriamente debido a la ICG fue del 3,8%, lo que disminuye el riesgo de complicaciones posoperatorias. La imagen fluorescente ICG en cirugía bariátrica es una herramienta prometedora<sup>24</sup>.

#### *Reconstrucción de pared abdominal*

La fluorescencia con ICG parece ser de utilidad también para disminuir las tasas de complicaciones en casos de hernia y de reconstrucción de la pared abdominal<sup>25-29</sup>. Varios estudios reportan la utilidad de AF-ICG para valorar la vascularización y el aporte sanguíneo bilateral a los colgajos de piel y tejido subcutáneo, con el objeto de valorar si les ayudaba a tomar decisiones durante la intervención, concluyendo la utilidad del colorante tanto para la toma de decisiones, como para reducir las complicaciones derivadas de la herida al evitar tejidos hipoperfundidos o necrosis<sup>25-29</sup>.

#### *Dosis de verde de indocianina para angiografía de fluorescencia con verde de indocianina*

Existe una variabilidad de los autores en cuanto a la dosis y vía de administración, Morales-Conde et al. publicaron una guía en la que sus conclusiones y recomendaciones son el utilizar una dosis estándar para AF-ICG de 15 mg, y para la cirugía bariátrica aumentar esa dosis a 25 mg por vía endovenosa<sup>29</sup>.

#### *Uso del verde de indocianina para la identificación de estructuras anatómicas*

##### *Vía biliar*

La fluorescencia con ICG permite realizar una colangiografía virtual y en tiempo real durante la disección en la colecistectomía laparoscópica, e identificar así, variaciones anatómicas y evitar situaciones de potencial riesgo de lesión de la vía biliar.

El ICG al concentrarse a nivel hepático y excretarse por la bilis, hace posible que se dibuje la anatomía del árbol biliar y la unión entre el cístico y el hepático común<sup>30</sup>.

Uno de los problemas asociados es que la alta fluorescencia del hígado puede impedir o dificultar la identificación del árbol biliar y, especialmente si la inyección ha sido muy reciente,



**Figura 2 – Identificación de estructuras anatómicas en una colecistectomía por laparoscopia (Modo SPY CSF – Stryker 1788®).**

impide la correcta visualización de la vía biliar<sup>31</sup>. Para evitar estos hechos algunos autores han propuesto la inyección preoperatoria más alejada en el tiempo o la inyección directa intravesicular<sup>30,32,33</sup>, aunque resulta una técnica algo engorrosa y no siempre posible. Por los motivos previamente comentados, para una perfecta definición de la vía biliar con menor contraste hepático, el ICG debería administrarse entre tres a ocho horas antes de la cirugía<sup>29-34</sup>, aunque los nuevos sistemas de visión permiten su inyección incluso en la inducción de la anestesia (fig. 2).

##### *Paratiroides*

Las lesiones iatrogénicas de las glándulas paratiroides son la complicación más frecuente tras una tiroidectomía total. La fluorescencia con ICG puede ser de utilidad para la identificación de las glándulas paratiroides durante la cirugía de tiroides, así como para asegurar la vascularización de las mismas tras la tiroidectomía<sup>35-38</sup>. Recientemente, se ha podido observar una alternativa muy interesante, que consiste en la autofluorescencia (AF) de las paratiroides, sin necesidad de administrar ICG. Se ha descrito que la AF puede llegar a tener un 96-98% de eficacia para la identificación de las paratiroides<sup>39-40</sup>. En caso de utilizar ICG, la mayoría de los autores recomiendan una dosis de 5 mg por vía endovenosa, la mayoría posteriormente a movilizar la tiroides. Sin embargo, parece ser que la combinación de la AF con la administración del ICG ha demostrado hasta ahora ser bastante fiable por su sensibilidad que ronda entre el 84-100%<sup>39-40</sup>.

##### *Identificación de uréteres*

La lesión iatrogénica del uréter durante la cirugía colorrectal o una cirugía pélvica es una complicación que asocia un incremento de la estancia en el hospital, costes asociados al proceso y de la morbilidad a corto y largo plazo<sup>41</sup>. La incidencia de lesión ureteral durante una cirugía pélvica se cifra en torno a un 2%, con un rango entre 1 y 10%, siendo detectada en un 80% de los casos tras el procedimiento<sup>41-43</sup>. Se recomienda la identificación y visualización del uréter durante una cirugía pélvica con el fin de evitar dicha lesión. Si embargo, las adherencias, la obesidad o un plano de disección erróneo pueden contribuir a una incorrecta o no identificación del uréter<sup>44-45</sup>. Por este motivo, se utiliza la tutorización mediante catéteres de los uréteres en procedimientos seleccionados

donde se prevé un elevado riesgo de lesión ureteral. Sin embargo, la utilidad que puede tener la colocación de un *stent* ureteral en la cirugía abierta donde se puede reconocer el trayecto del mismo por palpación, no parece igualmente aplicable para la identificación del uréter durante un procedimiento mínimamente invasivo, dada la ausencia de sensación táctil adecuada con los instrumentos laparoscópicos y robóticos<sup>46-47</sup>. Por ese motivo, se han introducido los catéteres ureterales iluminados que, si bien, ayudan a localizar visualmente el trayecto del uréter, tienen los mismos efectos adversos que los tutores comunes. Los resultados publicados acerca de la colocación de catéteres ureterales no muestran una reducción de las lesiones ureterales iatrogénicas durante la intervención, además de prolongar el tiempo quirúrgico por la dificultad que supone en algunos casos<sup>42-43</sup>. Además, cabe resaltar que la colocación de un tutor ureteral no es una acción inocua, ya que puede desarrollar complicaciones como infección del tracto urinario por la manipulación, hematuria, lesiones renales, obstrucción ureteral transitoria y, ocasionalmente, lesiones uretrales. La mayoría de estas complicaciones son transitorias y reversibles, pero aumentan la morbilidad y el costo sanitario del proceso<sup>45,47</sup>.

En este sentido, una de las posibles aplicaciones del ICG descrita es la identificación del uréter mediante este fluoróforo. Para ello, previo a la cirugía, se realiza una cistoscopia identificando el meato ureteral que deseamos, se cateteriza el mismo y se procede a la inyección retrógrada de una dilución de ICG. La unión de esta sustancia a las proteínas del epitelio ureteral permite que posteriormente se identifique el trayecto del uréter mediante el uso de un sistema de fluorescencia de imagen. La dilución utilizada varía según los distintos autores<sup>43,45,47,48</sup>. Varios estudios demuestran que la instilación de ICG ureteral es segura y ayuda a la identificación de este durante las intervenciones a nivel pélvico con una tasa muy elevada de localización del mismo<sup>42,43,45-48</sup>. En la serie de 16 casos de White et al., la tasa de éxito de localización ureteral es del 94% (15/16)<sup>47</sup>, Rodríguez-Zentner et al. logran la identificación del uréter en los 30 casos laparoscópicos realizados, sin lesiones ureterales<sup>43</sup>, mientras que Soriano et al. muestran una tasa de identificación del uréter derecho en el 97% y del izquierdo en el 100% de los 83 procedimientos robóticos recogidos<sup>48</sup>.

Existen diferentes métodos descritos para la inyección de la sustancia fluorescente, desde la simple inyección una vez tutorizado 1 cm el uréter hasta grupos que canalizan 20 cm o dejan puesto el catéter. El tiempo medio de instilación por cistoscopia es corto: 11,5 min (rango 4-21) para White et al.<sup>47</sup> y 22,4 min para Rodríguez-Zentner et al.<sup>43</sup>. La serie de Soriano et al., que compara la simple instilación del ICG con la colocación de un *stent*, evidencia un menor tiempo en los pacientes en los que no se coloca tutor, 4 min (rango 3-8) vs. 13,5 min, (rango 10-21,5 min),  $p < 0,001$ <sup>48</sup>. La simple instilación del ICG en el uréter sin cateterizarlo por completo es suficiente para la identificación del mismo y evita algunas de las complicaciones que conlleva este procedimiento, como demuestran Soriano et al., con una menor tasa de lesiones renales agudas y de hematuria<sup>48</sup>.

Con vistas a futuro, si se pudiera emplear una molécula con características físicas similares al ICG para ser detectada en imagen en tiempo real y cuya eliminación fuese vía renal, sería

más fácilmente utilizable e implantable esta innovación puesto que sería un procedimiento más rápido y evitaría la manipulación de la vía urinaria. En este sentido, nuevos colorantes fluorescentes intravenosos con aclaramiento renal, como la fluoresceína sódica<sup>49</sup> y el IRDye® 800-BK (LI-COR Biosciences)<sup>50</sup>, se han utilizado en modelos experimentales para probar la penetración de la fluorescencia en los uréteres, con resultados prometedores para la práctica quirúrgica. Por otro lado, la formulación liposomal del ICG permite su excreción en la orina en modelos animales y puede suponer un desarrollo en este sentido, con el fluoróforo más popular actualmente<sup>51</sup>.

Por tanto, la inmunofluorescencia aplicada para la identificación ureteral intraoperatoria es segura y eficaz, mostrando buenos resultados con menores efectos secundarios que la tutorización con catéteres habituales. Las nuevas tecnologías en desarrollo con fluorescentes intravenosos permitirían resultados similares evitando la manipulación urológica para su utilización.

### Identificación de tumores

#### Tumores hepáticos

La eliminación hepática de la ICG permite la identificación de las lesiones hepáticas mediante fluorescencia<sup>52</sup>. El tejido hepático sano elimina el ICG en un plazo de dos horas, mientras el tejido tumoral lo podría retener por la compresión que se produce en los conductos biliares<sup>53,54</sup>. Además, los hepatocitos localizados en la zona de transición entre el tumor y el tejido sano no son capaces de excretar el colorante a los conductos biliares, por lo que, en el caso de las metástasis hepáticas, la fluorescencia se configura como un anillo alrededor de la lesión, mientras que el área de fluorescencia de un carcinoma hepatocelular es identificada dentro de la lesión<sup>55</sup>. El ICG puede ayudar a delimitar de una mejor forma los márgenes de resección, ya que en los estudios en los que se ha utilizado la ICG para planificar la resección hepática se consiguió visualizar claramente los márgenes de resección entre 89-100% de las cirugías<sup>54,55</sup>.

Existen dos vías de administración descritas, por vía endovenosa y por vía intraportal, siendo la primera la más utilizada.

#### Tumores pancreáticos

La aplicación de la fluorescencia con ICG ha sido utilizada en la identificación de tumores pancreáticos y, aunque en la actualidad no es empleada de manera rutinaria, parece que su uso en un futuro no muy lejano, es prometedor. En este sentido, se ha utilizado para comprobar la extirpación completa del mesopáncreas en el caso de las pancreatoduodenectomías laparoscópicas, y dado que la extirpación total del margen retroperitoneal en este tipo de tumores es un importante factor pronóstico, podría tener un valor de suma importancia<sup>56</sup>. El tejido pancreático del proceso uncinado es difícil de diferenciar del tejido graso circundante, el cual rodea la arteria mesentérica superior (AMS) y de su plexo nervioso<sup>57-59</sup>. Al inyectar intraoperatoriamente el ICG por vía intravenosa, la fluorescencia inicial de la AMS desaparece mientras que se acumula gradualmente en el páncreas, lo que resulta un claro efecto de contraste entre el proceso uncinado y la AMS demarcando así dicho margen retroperitoneal<sup>58,59</sup>.

### Tumores adrenales

La identificación de las glándulas suprarrenales (GS), así como de sus límites anatómicos puede resultar difícil, por el hecho que están rodeadas de grasa retroperitoneal<sup>60-64</sup>. Con base en la diferencia en la perfusión entre las GS y los tejidos circundantes, dichas glándulas, y los diferentes tipos de tumores localizados en las mismas, pueden ser identificados<sup>60-64</sup>. Los tumores adrenocorticales son reconocidos fácilmente por la mayor fluorescencia, sin embargo, los tumores medulares (feocromocitomas) son hipofluorescentes.

### Metástasis peritoneales

La detección preoperatoria de metástasis peritoneales con frecuencia es difícil con las técnicas de imagen de las que disponemos<sup>64-66</sup>. Un adecuado diagnóstico y estadificación son importantes para la elección de la mejor opción terapéutica<sup>65-66</sup>. La aplicación clínica de la fluorescencia con ICG en la carcinomatosis peritoneal debe reservarse a aquellos pacientes con índice de carcinomatosis menor a 8, ya que en pacientes en los que se ha diagnosticado de manera preoperatoria una amplia diseminación metastásica peritoneal, el valor de la fluorescencia es limitado<sup>66</sup>. El uso del ICG podría tener un futuro prometedor con un papel importante en este tipo de intervenciones, ya que podría ayudar a la toma de decisiones intraoperatoriamente.

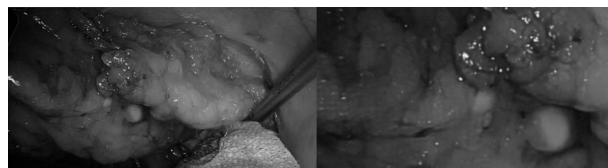
### Uso de verde de indocianina para la identificación del ganglio centinela y mapeo linfático

#### Cirugía colorrectal - mapeo linfático

El uso de ICG en la detección intraoperatoria de ganglios linfáticos en cáncer colorrectal puede utilizarse tanto para detectar el ganglio centinela (GC) como para realizar un mapeo linfático durante la linfadenectomía<sup>67-74</sup>. Varios estudios han concluido que la fluorescencia con ICG proporciona información valiosa para detectar los ganglios linfáticos de drenaje en la cirugía colorrectal, siendo este aspecto especialmente importante, si estos ganglios no están presentes en la zona de disección habitual, lo que cambiaría la estrategia quirúrgica con esta información<sup>68,69</sup>. Por otro lado, el mapeo linfático intraoperatorio también puede ayudar a definir las vías de diseminación linfática en pacientes en los que haya que realizar una segunda intervención y en los que ya se ha resecado tejido linfático previamente<sup>68</sup>.

Por su parte, se ha observado que el ICG podría ser menos fiable en los pacientes con cáncer de recto intervenidos tras terapia neoadyuvante<sup>68</sup>, aunque podría tener un valor interesante en el mapeo de la pared lateral pélvica en el cáncer rectal bajo y medio, pudiendo guiar la linfadenectomía extendida en pacientes en los que esté indicado, y podría ayudar a disminuir la morbilidad de una disección lateral de la pelvis<sup>70</sup>.

La inyección peritumoral de ICG puede realizarse de varias formas, se ha descrito por diferentes grupos la administración por colonoscopia previo al inicio de la intervención, la técnica más habitual es inyectar en los cuatro puntos cardinales alrededor del tumor<sup>67-72</sup>. En este sentido, también se ha administrado de la misma forma en neoplasias de recto medio-bajo por rectoscopia antes de la intervención para la identificación de adenopatías laterales pélvicas, lo que se



**Figura 3 – Identificación de adenopatías en una RAUB, ICG administrado peri lesional previo al inicio de la cirugía (Modo SPY CSF – Stryker 1788®). ICG: verde de indocianina; RAUB: resección anterior ultra-baja.**

puede realizar más cómodamente con una rectoscopia al inicio de la intervención<sup>70-72</sup>. En una línea diferente, el ICG puede administrarse con una inyección subserosa peritumoral al inicio de la intervención por vía laparoscópica, con una adecuada identificación del drenaje linfático al GC y permitiendo, asimismo, ver el mapeo linfático correspondiente a la zona de drenaje del tumor<sup>73,74</sup>. Parece ser que no existen diferencias en cuanto a la forma de administración<sup>67-74</sup>. En cuanto a la dosis, algunos grupos expertos recomiendan una dosis estándar de dos habones a una concentración de 3 cm<sup>3</sup> con 15 mg de ICG con la diferencia de que, si es en el colon, sería en la submucosa al inicio de la intervención y si es en el recto medio-alto, 12 -24 horas antes en la submucosa. En el caso del recto bajo deberá ser al principio de la cirugía con anuscopio<sup>29</sup> (fig. 3).

#### Cirugía de esófago - mapeo linfático

El cáncer de esófago se disemina de una forma multidireccional a través de linfáticos de la submucosa a las estaciones linfáticas regionales, siendo las metástasis linfáticas uno de los factores pronósticos más importantes, por lo que es necesaria la realización de una linfadenectomía extensa para mejorar el pronóstico<sup>75-78</sup>. La fluorescencia con ICG en la linfadenectomía del cáncer de esófago es descrita en varios estudios clínicos. Se realiza la administración del ICG en la submucosa esofágica en los cuatro cuadrantes del tumor, por vía endoscópica o transmural, siendo visibles las adenopatías entre 15-30 minutos tras la inyección<sup>75-78</sup>. Se ha señalado como hipótesis que la albúmina podría ser preferible al agua destilada para efectuar la dilución del ICG, ya que incrementa el tiempo de retención del colorante en los ganglios de drenaje, tiempo necesario para la esofagectomía y linfadenectomía, evitando así que las adenopatías afectas no fueran identificadas en su totalidad<sup>76</sup>. Hachey et al. señalaron la superioridad de este procedimiento de dilución con albúmina en el caso del cáncer de esófago debido a la escasa retención del ICG en los ganglios con el agua destilada<sup>76</sup>. Yuasa et al. demostraron la detección con este sistema del 95% de los ganglios afectos, lo que es muy útil para evitar las linfadenectomías extensas que conllevan una elevada morbilidad<sup>77</sup>. En cuanto a la dosis, 1,25 mg/mL en la submucosa en los cuatro cuadrantes y 0,5 cm<sup>3</sup> peritumoral mediante endoscopia entre 12-24 horas antes de la intervención<sup>29</sup>.

#### Cirugía de estómago - ganglio centinela y mapeo linfático

Entre los estudios publicados en relación con la identificación del GC mediante fluorescencia con ICG en estos tumores, se reportan tasas de identificación de los mismos de entre 90 y

100%, sin embargo, esta tasa se reduce al 0 en caso de tumores T4<sup>79</sup>. Bok et al. demostraron la utilidad del ICG para detectar el GC por vía laparoscópica en tumores T1N0M0, donde el tratamiento estándar había sido la resección submucosa endoscópica, lo que crea nuevas y amplias oportunidades para el uso clínico de la fluorescencia en la identificación del GC en estos estados iniciales y garantizar que no se «escape» algún paciente con adenopatías positivas<sup>79</sup>. Este trabajo describe el cambio de actitud con base en los resultados del estudio intraoperatorio de GC como tal, ya que, en dependencia del resultado de los cortes obtenidos intraoperatoriamente, se cambió de una resección submucosa a una gastrectomía con linfadenectomía D2, lo que sucedió en uno de los 13 pacientes incluidos en este estudio, en el que se detectó la presencia de células tumorales en uno de los GC resecados<sup>79</sup>.

En cuanto al mapeo linfático, La mayoría de los trabajos hablan únicamente del mapeo linfático guiado por fluorescencia con ICG de forma descriptiva, ya que en realidad no se modifica la estrategia quirúrgica planificada inicialmente<sup>80-90</sup>. En relación con la vía de administración y el momento de realizarla se han descrito varias formas, algunos grupos administran por endoscopia en cuatro puntos cardinales peritumorales a nivel submucoso un día antes de la intervención, mientras otros grupos optan por hacerlo por endoscopia, también con inyección submucosa al inicio de la intervención<sup>80-90</sup>. También se ha descrito la administración por laparoscopia, peritumoral en la capa subserosa al inicio de la intervención<sup>80-88</sup>.

En uno de los pocos estudios realizados en nuestro medio, Senent et al. describen una serie de 142 pacientes con adenocarcinoma gástrico que fueron sometidos a gastrectomía laparoscópica en un hospital español entre enero de 2017 y diciembre de 2022. De ellos, 42 pacientes recibieron inyección preoperatoria de ICG para guiar la linfadenectomía. Sus resultados se compararon con una cohorte retrospectiva de 42 pacientes<sup>90</sup>, demostrando las ventajas del uso de esta tecnología. La viabilidad del mapeo linfático con ICG fue del 95,5%. No se observaron complicaciones asociadas a la inyección de ICG. El grupo con ICG tuvo un número significativamente mayor de ganglios linfáticos recuperados que el grupo sin ICG (32,67 vs. 25,14; p = 0,013). En el 47,6% de las pacientes del grupo de ICG, la linfadenectomía se amplió fuera del área de disección D2 estándar en función de la captación de ICG<sup>90</sup>.

Todos los estudios concluyen que las imágenes de fluorescencia de ICG permiten fácilmente tener una alta sensibilidad e imágenes guiadas en tiempo real para la identificación de GC y determinar el mapeo linfático en el cáncer gástrico<sup>81-90</sup>. En cuanto a la dosis, similar al esófago, 1,25 mg/mL en la submucosa en los cuatro cuadrantes, 0,5 cm<sup>3</sup> peritumoral mediante endoscopia entre 12-24 horas antes de la intervención<sup>29</sup>.

#### *Cirugía de mama - ganglio centinela*

La fluorescencia con ICG ha demostrado una elevada sensibilidad en la detección del GC en el cáncer de mama cuando se utiliza el ICG, lo que evitaría el uso de radioisótopos<sup>91-94</sup>. Por otra parte, existe un estudio en el que se valoró la detección del GC administrando 1,6 mL de ICG unido a albúmina (ICG:albúmina sérica humana [HSA]). Esta combi-

nación favorece que el ICG se una rápidamente al drenaje linfático y al GC cuando se inyecta por vía intravenosa, y que la mezcla previa de ICG:HSA mejore la cinética y aumente el brillo tres veces<sup>92</sup>.

Otro estudio realizado en 202 pacientes en estadios IIA que fueron intervenidos de cirugía conservadora de mama, realizó una comparación entre un grupo al que se identificó el GC con ICG y otro grupo utilizando una combinación de ICG más colorante azul de índigo carmín<sup>94</sup>. La combinación entre el colorante e ICG resultó con una tasa de detección del GC significativamente más alta (96,4 vs. 83,7%). Por lo tanto, concluyen ambos estudios que la terapia combinada incluyendo ICG podría ser un método factible y seguro para la identificación del GC<sup>93-94</sup>.

#### *Cirugía de melanoma - mapeo linfático*

La fluorescencia con ICG puede ser útil también para el mapeo linfático en caso de melanoma<sup>95</sup>. La dosis de ICG habitualmente utilizada en el melanoma es de 2 mL, a una concentración de 0,25 mg/mL. Con la administración antes de la cirugía de 2 mL de ICG (2,5 mg/mL), se ha conseguido una tasa de detección de ganglios del 80% con ICG<sup>95</sup>.

### **Avances y necesidades del uso de fluorescencia con verde de indocianina**

La valoración de la AF-ICG en el NIR ha demostrado su utilidad en la prevención de fugas anastomóticas. Sin embargo, la interpretación visual subjetiva de la señal de perfusión por parte del cirujano puede limitar la validez y estandarización de la técnica.

#### *Cuantificación del verde de indocianina*

Las intervenciones quirúrgicas en las que se resecta parte del mesenterio pueden beneficiarse de las imágenes de AF-ICG con NIR. Sin embargo, la cuantificación de las imágenes de fluorescencia NIR es fundamental para la estandarización de la evaluación de la vascularización de los tejidos<sup>96-99</sup>.

En la práctica clínica habitual, el ICG se evalúa mediante una escala visual analógica, en función del aspecto del tejido y de la intensidad que proyecta el verde. Esta evaluación es muy útil, pero es subjetiva, no permitiendo realizar una medición objetiva o independiente del grado de vascularización, lo que podría llevar a una variabilidad de la técnica y dificultar que pueda estandarizarse.

En este sentido, la mayoría de los estudios se enfocan en observar y analizar los diferentes sitios de interés (ROI), para valorar la intensidad del ICG en relación al tiempo de administración del mismo<sup>96-100</sup>.

Faber et al., publicaron un estudio en el que grabaron vídeos con imágenes de fluorescencia estándar. Posteriormente, se cuantificaron los vídeos de fluorescencia dibujando ROI contiguos en el intestino. Para cada ROI, se trazó una curva tiempo-intensidad a partir de la cual se analizaron los parámetros de perfusión. Además, se evaluó la concordancia interobservador de la percepción subjetiva de fluorescencia del cirujano. Se incluyeron en el estudio 20 pacientes sometidos a cirugía colorrectal. A partir de las curvas

tiempo-intensidad, se identificaron tres patrones de perfusión de AF-ICG diferentes. La concordancia interobservadores fue escasa-moderada<sup>96</sup>. Este estudio demostró que la cuantificación de la AF-ICG es un método factible para diferenciar entre distintos patrones de perfusión. Además, la escasa-moderada concordancia de la lectura subjetiva de AF-ICG interobservadores hace aún más evidente la necesidad de una cuantificación objetiva mediante sistemas integrados<sup>96</sup>.

Recientemente Nijssen et al., han publicado un estudio en el que buscaban medir la concordancia en la valoración de AF-ICG entre dos softwares de cuantificación desarrollados de forma independiente. Este análisis retrospectivo incluyó grabaciones de ICG-FA estándar de pacientes sometidos a esofagectomía con reconstrucción del conducto gástrico entre agosto de 2020 y febrero de 2022. Las grabaciones se analizaron mediante dos programas informáticos de cuantificación: AMS y CPH (Python Software Foundation). Se incluyeron en el estudio 70 registros de ICG-FA previos a la anastomosis<sup>97</sup>. El análisis de Bland-Altman indicó una media de diferencia relativa de +58,2% en la medición al comparar el software AMS con el CPH. Ninguna de las dos mediciones tuvo relación significativa con la tasa de FA<sup>97</sup>. Este es el primer estudio que ha demostrado diferencias técnicas en las aplicaciones informáticas que pueden dar lugar a discrepancias en la cuantificación de ICG-FA en casos clínicos. La posible variación entre los métodos de cuantificación realizados por softwares debe tenerse en cuenta al interpretar estudios que informan de parámetros cuantitativos de AF-ICG y los parámetros obtenidos, ya que puede existir una validez externa limitada<sup>97</sup>.

En una revisión sistemática, Pollman et al., después de una búsqueda que incluía la cuantificación de ICG entre otros criterios, se incluyeron 61 estudios. Las principales categorías de cuantificación de ICG fueron cirugía esofágica (24,6%), cirugía reconstructiva (24,6%) y cirugía colorrectal (21,3%). La principal variable de interés fue la FA (41%), seguida de la evaluación de la perfusión del colgajo (23%) y la identificación de estructuras y órganos (14,8%). El análisis se realizó principalmente mediante software «de fabricante» (44,3%) y de «uso libre» (15,6%). El parámetro analizado con más frecuencia fue la intensidad de la AF-ICG a lo largo del tiempo, seguido de la intensidad por sí sola o la relación intensidad/fondo para la identificación de estructuras y órganos. La cuantificación intraoperatoria de ICG podría adquirir mayor importancia con el creciente impacto de la cirugía robótica y los algoritmos de aprendizaje automatizado para el análisis de imágenes y videos<sup>100</sup>.

Por lo tanto, es imprescindible el desarrollo y mejora en el área de cuantificación de AF-ICG de los sistemas integrados que se empiezan a utilizar en los sistemas de NIR que se incluyen en los equipos de ópticas y vídeo que se usan para la cirugía mínimamente invasiva con la intención de estandarizar los criterios para la medición y facilitar su uso rutinario y que sean más reproducibles.

#### Criterios clínicos del uso del verde de indocianina

Existen varios criterios que se deberían de tener en cuenta al utilizar la fluorescencia de ICG de forma sistemática tales como, en qué momento de la llegada del colorante a los tejidos

dar más valor clínico, qué factores podrían alterar o retrasar la llegada del ICG o a qué distancia de los tejidos se debería colocar el sistema de la óptica durante una intervención quirúrgica.

En un estudio experimental Diana et al., concluyen que con el sistema *fluorescence-based enhanced reality* (FLER) el momento en el que tiene más importancia es la primera llegada del ICG, al delimitar una línea de isquemia o una posible línea de sección de cara a una anastomosis<sup>101</sup>. Por otro lado, Serra-Aracil et al., publican un estudio observacional prospectivo en pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica electiva. Se comprobó el tiempo óptimo para el análisis con ICG en una muestra de 20 pacientes y la distancia óptima en 10 pacientes. Se administró ICG por vía intravenosa y se cuantificó la vascularización del colon mediante SERGREEN. Observaron que la intensidad de la fluorescencia tiene un pico alrededor de 1,5 min y que la saturación del ICG es inversamente proporcional a la distancia entre la cámara y el tejido. Concluyen que el tiempo óptimo para determinar ICG en el colon es entre 1,5 y 3,5 min, tanto en el colon derecho como en el izquierdo. La distancia óptima es de 5 cm. Esta información facilitará el poder establecer parámetros de comparación en situaciones normales y patológicas<sup>102</sup>.

Es importante tener en cuenta que existen varios factores, tales como procesos inflamatorios y la obesidad, que pueden hacer que no se visualice adecuadamente el ICG al momento de intentar identificar estructuras anatómicas o al realizar un mapeo linfático; teniendo como ejemplo una colecistitis en un paciente obeso, en la que puede ser más difícil identificar las estructuras biliares<sup>5,31,103</sup>. También se debe de ser cautos cuando se repite la dosis de ICG en poco tiempo, ya que podría acumularse y se ha observado un comportamiento fotodinámico distinto en estas situaciones<sup>100,103</sup>.

### Autofluorescencia y futuras utilizaciones de la fluorescencia sin trazadores

#### Identificación de estructuras basado en ondas de luz sin trazadores

La AF es un caso particular del fenómeno de fluorescencia. Cuando se habla de dicho fenómeno se hace referencia a la capacidad intrínseca que tienen algunos compuestos naturales de los tejidos biológicos y que consiste en la emisión de una luz en el espectro de longitudes de onda comprendidas entre los 500 y 700 nm bajo la influencia de luces con longitudes de onda más cortas. Numerosos estudios, explican cómo en los tejidos biológicos encontramos moléculas que, cuando un tejido se encuentra sano, tienen unos patrones de concentración estándar<sup>104</sup>. Por tanto, sabiendo cuáles son esas concentraciones y sabiendo cómo responden dichas sustancias bajo la presencia de una luz que las excite, podemos detectar cambios en la concentración de estas. Algunos de los ejemplos según el tejido en el que se encuentran son los siguientes.

- La piel: la disminución de la fluorescencia en los melanomas resulta el producto del aumento del colágeno y la hiperpigmentación del tejido bajo una luz de excitación de 335 nm.

Esto puede ser muy útil y eficaz en la detección temprana de alteraciones melanocíticas<sup>105</sup>.

- Los bronquios: gracias a la combinación de la auto fluorescencia emitida en el rango rojo y verde del espectro electromagnético, proporciona alta sensibilidad en la detección de las lesiones neoplásicas intraepiteliales<sup>106</sup>.
- Cirugía del tracto digestivo: la utilidad de la auto fluorescencia en la cirugía de colon bajo combinación de imágenes tomadas con luces de excitación de 330, 370 y 430 nm. Se permite la diferenciación sensible de pólipos adenomatosos e hiperplásicos del tejido normal de colon<sup>107</sup>.
- De igual forma, podemos encontrar utilidad en el tejido neoplásico mamario<sup>108</sup>, el cerebro<sup>109</sup>, en la boca y la laringe se ha observado que tanto las caries como la mucosa bucal responde ante iluminación azul<sup>110</sup>.
- El uso de la AF del fondo de ojo en el diagnóstico de desprendimientos y glaucomas retinianos se ha incrementado de forma considerable en los últimos años<sup>111</sup>.
- Otra de las utilidades más novedosas, es la localización precisa de los nervios en el acto operatorio.

### Identificación de nervios

La identificación de los nervios es de gran importancia tanto en la cirugía como en la anestesia regional. Las técnicas de base óptica pueden identificar el tejido a través de diferencias en las propiedades ópticas, como la absorción y la dispersión de la onda espectral.

En el trabajo de Langhout et al., evaluaron el potencial de la espectroscopia óptica (espectroscopia de reflectancia difusa [DRS]) para la identificación clínica de los nervios *in vivo*. Se incluyeron 18 pacientes sometidos a una resección de los ganglios linfáticos inguinales o a un tumor de tejido blando en la ingle, para medir el nervio femoral o ciático y los tejidos circundantes. Se realizaron mediciones ópticas *in vivo* utilizando espectroscopia de reflexión difusa (400-1.600 nm) en el nervio, el tejido adiposo cercano al nervio, el músculo y la grasa subcutánea. Los parámetros de contenido de agua y grasa mostraron diferencias significativas ( $p < 0,005$ ) entre el nervio y todos los tejidos circundantes<sup>112</sup>.

Las lesiones nerviosas iatrogénicas contribuyen significativamente a la morbilidad posoperatoria y ocurren más frecuentemente de lo que desearíamos. Actualmente, no hay medios clínicamente adoptados para visualizar los nervios intraoperatoriamente más allá de la evaluación visual del cirujano. Por lo tanto, los esfuerzos recientes se han centrado en visualizar los nervios dentro del campo quirúrgico para ayudar a prevenir por completo el daño de los mismos. En el año 2023, Throckmorton et al. proponen el uso de la DRS para la detección y visualización intraoperatoria de los nervios<sup>113</sup>. Inicialmente se identificaron las longitudes de onda óptima para la discriminación nerviosa mediante la preparación del nervio ciático de rata *in vivo*, posteriormente se validó la DRS basada en imágenes para la visualización de los nervios a través de imágenes hiperespectrales, posteriormente se determinaron las fuentes de contraste en longitudes de onda identificadas y se verificó la selección de longitud de onda en sujetos humanos mediante DRS basada en sonda. Finalmente, se validaron las imágenes espectrales ratiométricas para mejorar la visualización intraoperatoria de los nervios<sup>113</sup>.

En general, se trata de un campo pendiente expansión. Un ejemplo de ello es la aplicación en la cirugía endocrina para la localización del nervio laríngeo recurrente después de la tiroidectomía. Se ha podido observar que la aplicación en este procedimiento es 100% sensible y específica, según un trabajo muy reciente de Dip et al. un estudio prospectivo en el que se incluyeron 65 pacientes sometidos a tiroidectomía<sup>114</sup>. Se seleccionaron 30 pares al azar de imágenes de luz blanca y fluorescente y fueron revisados de forma independiente por dos examinadores para comparar la tasa de detección de NLR, el número de ramas y la longitud y el ancho mínimo de los nervios visualizados. Y concluyen que, en 65 pacientes y 81 nervios, la detección del NLR se mejoró de manera marcada y consistente con neuroimagen de AF durante la tiroidectomía, con una sensibilidad y especificidad del 100%<sup>114</sup>.

## Nuevos trazadores

### Nuevos trazadores para la identificación de células tumorales

Algunos estudios han demostrado que los trazadores fluorescentes similares al ICG se pueden etiquetar con anticuerpos creados artificialmente de marcadores tumorales de superficie celular<sup>115-117</sup>. Los agentes fluorescentes más avanzados para la localización de tumores se dividen en dos categorías: anticuerpos o ligandos para proteínas y receptores en superficies de las células cancerosas y sustratos para vías metabólicas específicas del cáncer<sup>116</sup>. Casi todos están etiquetados con ICG o uno de los tintes rojo cianina<sup>116</sup>. Los compuestos basados en ICG son muy atractivos porque pueden detectarse en muchos de los equipos de detección fluorescente disponibles actualmente en los quirófanos<sup>116</sup>. Con modificaciones menores, este equipo también puede detectar cianinas y otros colorantes con fluorescencia cercana al infrarrojo (NIRF)<sup>116</sup>.

Se han desarrollado anticuerpos prometedores contra el antígeno carcinoembrionario (CEA) para el cáncer colorrectal, de mama, de pulmón y gástrico, el antígeno prostático específico para el cáncer de próstata y el antígeno 125 para el cáncer de ovario<sup>115,116</sup>. Por ejemplo, XenoLight CF750, un anticuerpo anti-CEA conjugado con ICG y sonda NIR, pudo detectar depósitos de tumores peritoneales en las cuatro líneas celulares de cáncer gástrico, incluidas micrometástasis  $< 2$  mm en modelos de ratón<sup>117</sup>.

La fluorescencia es más sensible que la visualización e identificación con luz normal en un entorno intraoperatorio<sup>117</sup>. Los estudios de fluorescencia informan la relación de contraste de la señal del tumor y la señal del tejido normal para cuantificar los resultados<sup>118</sup>. El marcado fluorescente de los tumores puede ayudar la visibilidad del margen tumoral y lograr la resección R0 e identificar lesiones metastásicas, con el objetivo final de conseguir menor tasa de recurrencia<sup>119,120</sup>. Además, la posibilidad de detectar enfermedad metastásica es fundamental para planificar el tratamiento quirúrgico más apropiado<sup>121</sup>. En este sentido, se han publicado artículos sobre el uso de trazadores con ICG o nanopartículas de carbón (NC) para detectar la invasión metastásica de ganglios linfáticos en el caso de tumores colorrectales o gástricos<sup>122-125</sup>. También se puede aplicar para el mapeo linfático en varios tipos de cáncer que presentan vías de drenaje aberrantes, que podrían derivar

en recurrencia local cuando no se resecan<sup>122-125</sup>. La laparoscopia diagnóstica se utiliza a menudo para detectar enfermedad metastásica, que puede no detectarse inicialmente y provocar una resección innecesaria del tumor primario, por lo que el diagnóstico y el tratamiento del cáncer podrían mejorar enormemente si se detecta adecuadamente la extensión de la enfermedad con ayuda de esta tecnología<sup>117</sup>.

Estos trazadores aún no están muy extendidos en la práctica clínica, sin embargo, es necesario continuar en esa línea de investigación para que futuros estudios permitan mejorar la tasa de resección R0 y reducir la tasa de recurrencia y metástasis.

## Alternativas a la fluorescencia – la imagen hiperespectral

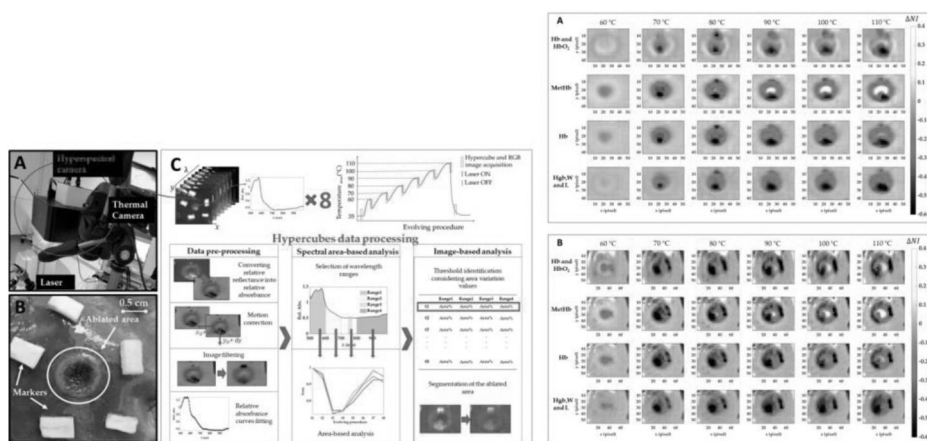
Recientemente la imagen hiperespectral (IH) ha sido desarrollada por su uso en cirugía como alternativa a la fluorescencia<sup>126</sup>. Esta modalidad de imágenes ópticas permite medir información de todo el espectro electromagnético<sup>126</sup>. Para aplicaciones médicas, el rango espectral más interesante e investigado abarca las longitudes de onda entre el visible y rango de infrarrojo cercano (p. ej., de 450 a 1.000 nm)<sup>126</sup>.

La IH posee un gran potencial tanto en áreas diagnósticas como terapéuticas<sup>126</sup>. Por lo tanto, esta innovadora tecnología de imágenes espectrales puede encontrar aplicaciones potenciales en patología, histología y diagnóstico clínico<sup>126</sup>. Además, es una herramienta óptica prometedora para la cirugía guiada por imágenes<sup>127</sup>. Recientemente, diferentes líneas de investigación han utilizado tecnología microscópica hiperespectral para identificar diferencias de color y textura, clasificar tejido patológico sin etiquetas e implementar el diagnóstico de carcinoma con técnicas de «deep learning» o aprendizaje profundo<sup>128,129</sup>.

De hecho, se sabe que la forma en que una estructura biológica o un tejido interactúa con la luz puede revelar el estado en tiempo real de estructuras anatómicas, como la progresión de la enfermedad o el efecto de una terapia

sistémica localizada<sup>126</sup>. La IH se basa en la AF de los cromóforos tisulares para cuantificar y realizar la absorción relativa de compuestos orgánicos endógenos, como la hemoglobina oxigenada y desoxigenada y los anticuerpos, en un amplio rango de longitudes de onda, proporcionando una evaluación intraoperatoria con un gran campo de visión<sup>130</sup>. Al interactuar con la luz, una estructura biológica sufre varios fenómenos, como la absorción y la dispersión<sup>126</sup>. La absorción se debe a la presencia natural de cromóforos en el tejido, como la hemoglobina y el agua, mientras que la dispersión es causada por una estructura no homogénea<sup>131</sup>. Por lo tanto, la luz reflejada y transmitida desde el medio lleva información de diagnóstico cuantitativa sobre el estado y el contenido del medio<sup>126</sup>. La IH es una herramienta no invasiva y sin contraste aplicada recientemente en varios centros médicos y campos de investigación básica<sup>131,132</sup>, al igual que otras nuevas tecnologías emergentes<sup>133,134</sup>. Se están investigando varios enfoques innovadores que exploran la capacidad de la IH para fuera del rango visible, como el reconocimiento de tejido intraoperatorio<sup>135</sup>, la guía terapéutica y la monitorización<sup>126,136,137</sup> (fig. 4).

Un campo importante de aplicación de IH es la detección de cáncer y la biopsia *in situ*<sup>138,139</sup>, junto con la identificación de los límites del tumor para orientación quirúrgica<sup>140</sup>. Hoy en día, la afectación tumoral microscópica (R1) o macroscópica (R2) en los márgenes de resección quirúrgica representa el principal predictor de recurrencia local y acorta la tasa de supervivencia en diversos cánceres<sup>141-143</sup>. Además, la falta actual de sistemas de imágenes comerciales que puedan proporcionar una cuantificación intraoperatoria de anticuerpos marcados para lesiones cancerosas de poca profundidad hace que las imágenes hiperespectrales sean una de las herramientas más interesantes y clínicamente transferibles para probar<sup>126</sup>. Además, la IH puede ser utilizada para la obtención de imágenes cuantitativas de parámetros fisiológicos del tejido y la visualización de estructuras anatómicas. Otras aplicaciones en cirugía pueden ser para diferenciar el colon y su tejido mesentérico del tejido retroperitoneal, para obtener un correcto plano de disección y para cuantificación



**Figura 4 – Montaje experimental de sistema láser, una cámara térmica que registra los valores de temperatura durante todo el procedimiento y una cámara hiperespectral. Detalle de una zona objetivo después del tratamiento<sup>136</sup>.**

**Variación normalizada de imagen hepática para los cuatro rangos espectrales peculiares. Las imágenes se obtienen con respecto a la condición inicial para dos pruebas y para los seis umbrales de temperatura<sup>136</sup>.**

de isquemia intestinal identificando la oxigenación fisiológica del tejido, convirtiéndolo en una herramienta interesante para evaluar la perfusión de anastomosis en cirugía<sup>134,144</sup>.

## Contribuciones de los autores

**Salvador Morales-Conde:** diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de resultados, preparación del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

**Laura Navarro-Morales:** diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de resultados, preparación del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

**Francisco Moreno-Suero:** diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de resultados, preparación del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

**Andrea Balla:** diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de resultados, preparación del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

**Eugenio Licardie:** diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de resultados, preparación del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol*. 1976;40:575-83. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1976.40.4.575>.
2. Fox IJ, Wood EH. Indocyanine green: physical and physiologic properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1960;35:732-44.
3. Carr JA, Franke D, Caram JR, Perkinson CF, Saif M, Askoxylakis V, et al. Shortwave infrared fluorescence imaging with the clinically approved near-infrared dye indocyanine green. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:4465-70. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1718917115>.
4. Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2005;103:982-9.
5. Boni L, David G, Dionigi G, Rauser S, Cassinotti E, Fingerhut A. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc*. 2016;30:2736-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4540-z>.
6. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015;220:82-92.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015>.
7. Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:582-7. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000000320>.
8. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiori R, Boni L, Cassinotti E, et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020;34:53-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-06730-0>.
9. Kim JC, Lee JL, Yoon YS, Alotaibi AM, Kim J. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot*. 2016;12:710-7. <http://dx.doi.org/10.1002/rcs.1710>.
10. Kawada K, Hasegawa S, Wada T, Takahashi R, Hisamori S, Hida K, et al. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc*. 2017;31:1061-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-5064-x>.
11. Hasegawa H, Tsukada Y, Wakabayashi M, Nomura S, Sasaki T, Nishizawa Y, et al. Impact of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography on anastomotic leakage after laparoscopic sphincter-sparing surgery for malignant rectal tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:471-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-019-03490-0>.
12. Morales-Conde S, Alarcón I, Yang T, Licardie E, Camacho V, Aguilar Del Castillo F, et al. Fluorescence angiography with indocyanine green (ICG) to evaluate anastomosis in colorectal surgery: where does it have more value? *Surg Endosc*. 2020;34:3897-907. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-07159-1>.
13. Ishii M, Hamabe A, Okita K, Nishidate T, Okuya K, Usui A, et al. Efficacy of indocyanine green fluorescence angiography in preventing anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:269-75.
14. Watanabe J, Ishibe A, Suwa Y, Suwa H, Ota M, Kunisaki C, et al. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Surg Endosc*. 2020;34:202-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-06751-9>.
15. Luo RJ, Zhu ZY, He ZF, Xu Y, Wang YZ, Chen P. Efficacy of Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Preventing Anastomotic Leakage After McKeown Minimally Invasive Esophagectomy. *Front Oncol*. 2021;10:619822. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.619822>.
16. Lee Y, Fujita H, Yamana H, Kakegawa T. Factors affecting leakage following esophageal anastomosis. *Surg Today*. 1994;24:24-9.
17. Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH Jr, et al. Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1170-6.
18. Sarela AI, Tolan DJ, Harris K, Dexter SP, Sue-Ling HM. Anastomotic leakage after esophagectomy for cancer: a mortality-free experience. *J Am Coll Surg*. 2008;206:516-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.016>.

19. Ladak F, Dang JT, Switzer N, Mocanu V, Tian C, Birch D, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33:384–94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6503-7>.
20. Huh YJ, Lee HJ, Kim TH, Choi YS, Park JH, Son YG, et al. Efficacy of Assessing Intraoperative Bowel Perfusion with Near-Infrared Camera in Laparoscopic Gastric Cancer Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29:476–83. <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2018.0263>.
21. Kim M, Son SY, Cui LH, Shin HJ, Hur H, Han SU. Real-time Vessel Navigation Using Indocyanine Green Fluorescence during Robotic or Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2017;17:145–53. <http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e17>.
22. Ortega CB, Guerrero AD, Yoo JS. The Use of Fluorescence Angiography During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *JSLs.* 2018;22(2). <http://dx.doi.org/10.4293/JSLs.2018.00005.e2018.00005>.
23. Di Furia M, Romano L, Salvatorelli A, Brandolin D, Lomanto D, Cianca G, et al. Indocyanine Green Fluorescent Angiography During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Preliminary Results. *Obes Surg.* 2019;29:3786–90. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-019-04085-y>.
24. Hsu A, Mu SZ, James A, Ibrahim MA, Saber AA. Indocyanine Green in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2023;33:3539–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-023-06801-1>.
25. Cho J, May A, Ryan H, Tsuda S. Intraoperative use of fluorescent imaging with indocyanine green changes management of abdominal wall flaps during open ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2015;29:1709–13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-014-3868-0>.
26. Shao JM, Alimi Y, Conroy D, Bhanot P. Outcomes using indocyanine green angiography with perforator-sparing component separation technique for abdominal wall reconstruction. *Surg Endosc.* 2020;34:2227–36. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-07012-5>.
27. Colavita PD, Wormer BA, Belyansky I, Lincourt A, Getz SB, Heniford BT, et al. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to predict wound complications in complex ventral hernia repair. *Hernia.* 2016;20:139–49. <http://dx.doi.org/10.1007/s10029-015-1411-4>.
28. Wormer BA, Huntington CR, Ross SW, Colavita PD, Lincourt AE, Prasad T, et al. A prospective randomized double-blinded controlled trial evaluating indocyanine green fluorescence angiography on reducing wound complications in complex abdominal wall reconstruction. *J Surg Res.* 2016;202:461–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.01.029>.
29. Morales-Conde S, Licardie E, Alarcón I, Balla A. Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cir Esp (Engl Ed).* 2022;100:534–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cireng.2022.06.023>.
30. Dip F, Roy M, Lo Menzo E, Simpfendorfer C, Szomstein S, Rosenthal RJ. Routine use of fluorescent incisionless cholangiography as a new imaging modality during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2015;29:1621–6. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3853-7>.
31. Agnus V, Pesce A, Boni L, Van Den Bos J, Morales-Conde S, Paganini AM, et al. Fluorescence-based cholangiography: preliminary results from the IHU-IRCAD-EAES EURO-FIGS registry. *Surg Endosc.* 2020;34:3888–96. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07157-3>.
32. Dip F, LoMenzo E, Sarotto L, Phillips E, Todeschini H, Nahmod M, et al. Randomized Trial of Near-infrared Incisionless Fluorescent Cholangiography. *Ann Surg.* 2019;270:992–9. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003178>.
33. Broderick RC, Lee AM, Cheverie JN, Zhao B, Blitzer RR, Patel RJ, et al. Fluorescent cholangiography significantly improves patient outcomes for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2021;35:5729–39. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-08045-x>.
34. Gené Škrabec C, Pardo Aranda F, Espín F, Cremades M, Navinés J, Zárate A, et al. Fluorescent cholangiography with direct injection of indocyanine green (ICG) into the gallbladder: a safety method to outline biliary anatomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405:827–32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-020-01967-z>.
35. Spatalis E, Ntokos G, Georgiou K, Zografos G, Tsourouflis G, Dimitroulis D, et al. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo.* 2020;34:23–32. <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.11741>.
36. Van den Bos J, Van Kooten L, Engelen SME, Lubbers T, Stassen LPS, Bouvy ND. Feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative identification of parathyroid glands during thyroid surgery. *Head Neck.* 2019;41:340–8. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25451>.
37. Razavi AC, Ibraheem K, Haddad A, Saparova L, Shalaby H, Abdelgawad M, et al. Efficacy of indocyanine green fluorescence in predicting parathyroid vascularization during thyroid surgery. *Head Neck.* 2019;41:3276–81. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25837>.
38. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Lyden ML. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg.* 2019;43:1538–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-019-04909-z>.
39. Wolf HW, Grumbeck B, Runkel N. Intraoperative verification of parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism using near-infrared autofluorescence (IOPA). *Updates Surg.* 2019;71:579–85. <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-019-00652-1>.
40. Kose E, Rudin AV, Kahramangil B, Moore E, Aydin H, Donmez M, et al. Autofluorescence imaging of parathyroid glands: An assessment of potential indications. *Surgery.* 2020;167:173–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.072>.
41. Halabi WJ, Jafari MD, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:179–86. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.000000000000033>.
42. Mandovra P, Kalikar V, Patankar RV. Real-Time Visualization of Ureters Using Indocyanine Green During Laparoscopic Surgeries: Can We Make Surgery Safer? *Surg Innov.* 2019;26:464–8. <http://dx.doi.org/10.1177/1553350619827152>.
43. Rodríguez-Zentner H, Cukier M, Montagne V, Arrue E. Ureteral identification with indocyanine green in laparoscopic colorectal surgery. *Asian J Endosc Surg.* 2023;16:312–6. <http://dx.doi.org/10.1111/ases.13149>.
44. Bracale U, Azioni G, Rosati M, Barone M, Pignata G. Deep pelvic endometriosis (Adams IV stage): multidisciplinary laparoscopic treatments. *Acta Chir Iugosl.* 2009;56:41–6. <http://dx.doi.org/10.2298/aci0901041b>.
45. Peltrini R, Podda M, Castiglioni S, Di Nuzzo MM, D'Ambra M, Lionetti R, et al. Intraoperative use of indocyanine green fluorescence imaging in rectal cancer surgery: The state of the art. *World J Gastroenterol.* 2021;27:6374–86. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i38.6374>.
46. Croghan SM, Zaborowski A, Mohan HM, Mulvin D, McGuire BB, Murphy M, et al. The sentinel stent? A systematic review of the role of prophylactic ureteric stenting prior to

- colorectal resections. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:1161-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-019-03314-1>.
47. White LA, Joseph JP, Yang DY, Kelley SR, Mathis KL, Behm K, et al. Intraureteral indocyanine green augments ureteral identification and avoidance during complex robotic-assisted colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2021;23:718-23. <http://dx.doi.org/10.1111/codi.15407>.
  48. Soriano CR, Cheng RR, Corman JM, Moonka R, Simianu VV, Kaplan JA. Feasibility of injected indocyanine green for ureteral identification during robotic left-sided colorectal resections. *Am J Surg.* 2022 an;223:14-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.07.012>.
  49. Dip FD, Nahmod M, Anzorena FS, Moreira A, Sarotto L, Ampudia C, et al. Novel technique for identification of ureters using sodium fluorescein. *Surg Endosc.* 2014;28:2730-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-014-3519-5>.
  50. Al-Taher M, Van den Bos J, Schols RM, Kubat B, Bouvy ND, Stassen LPS. Evaluation of a novel dye for near-infrared fluorescence delineation of the ureters during laparoscopy. *BJS Open.* 2018;2:254-61. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs5.59>.
  51. Friedman-Levi Y, Larush L, Diana M, Marchegiani F, Marescaux J, Goder N, et al. Optimization of liposomal indocyanine green for imaging of the urinary pathways and a proof of concept in a pig model. *Surg Endosc.* 2018;32:963-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5773-9>.
  52. Peloso A, Franchi E, Canepa MC, Barbieri L, Briani L, Ferrario J, et al. Combined use of intraoperative ultrasound and indocyanine green fluorescence imaging to detect liver metastases from colorectal cancer. *HPB (Oxford).* 2013;15:928-34. <http://dx.doi.org/10.1111/hpb.12057>.
  53. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Kiriya S, Shigekawa Y, Yamaue H. Combined use of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography and a fluorescence navigation system for identifying hepatic metastases. *World J Surg.* 2010;34:2953-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-010-0764-1>.
  54. Abo T, Nanashima A, Tobinaga S, Hidaka S, Taura N, Takagi K, et al. Usefulness of intraoperative diagnosis of hepatic tumors located at the liver surface and hepatic segmental visualization using indocyanine green-photodynamic eye imaging. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:257-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.09.008>.
  55. Terasawa M, Ishizawa T, Mise Y, Inoue Y, Ito H, Takahashi Y, et al. Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc.* 2017;31:5111-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5576-z>.
  56. Rho SY, Kim JS, Chong JU, Hwang HK, Yoon DS, Lee WJ, et al. Indocyanine Green Perfusion Imaging-Guided Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Potential Application in Retroperitoneal Margin Dissection. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:1470-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-018-3760-7>.
  57. Hutteman M, van der Vorst JR, Mieog JS, Bonsing BA, Hartgrink HH, Kuppen PJ, et al. Near-infrared fluorescence imaging in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Eur Surg Res.* 2011;47:90-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000329411>.
  58. Newton AD, Predina JD, Shin MH, Frenzel-Sulyok LG, Vollmer CM, Drebin JA, et al. Intraoperative Near-infrared Imaging Can Identify Neoplasms and Aid in Real-time Margin Assessment During Pancreatic Resection. *Ann Surg.* 2019;270:12-20. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003201>.
  59. Paiella S, De Pastena M, Landoni L, Esposito A, Casetti L, Miotto M, et al. Is there a role for near-infrared technology in laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors? Results of the COLPAN "colour-and-resect the pancreas" study. *Surg Endosc.* 2017;31:4478-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5501-5>.
  60. Colvin J, Zaidi N, Berber E. The utility of indocyanine green fluorescence imaging during robotic adrenalectomy. *J Surg Oncol.* 2016;114:153-6. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.24296>.
  61. Arora E, Bhandarwar A, Wagh A, Gandhi S, Patel C, Gupta S, et al. Role of indo-cyanine green (ICG) fluorescence in laparoscopic adrenalectomy: a retrospective review of 55 Cases. *Surg Endosc.* 2018;32:4649-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6309-7>.
  62. Sound S, Okoh AK, Bucak E, Yigitbas H, Dural C, Berber E. Intraoperative tumor localization and tissue distinction during robotic adrenalectomy using indocyanine green fluorescence imaging: a feasibility study. *Surg Endosc.* 2016;30:657-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-015-4256-0>.
  63. Lerchenberger M, Gundoglar U, Al Arabi N, Gallwas JKS, Stepp H, Hallfeldt KKJ. Indocyanine green fluorescence imaging during partial adrenalectomy. *Surg Endosc.* 2020;34:2050-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-06985-7>.
  64. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:597-601.
  65. Veys I, Pop FC, Vankerckhove S, Barbieux R, Chintinne M, Moreau M, et al. ICG-fluorescence imaging for detection of peritoneal metastases and residual tumoral scars in locally advanced ovarian cancer: A pilot study. *J Surg Oncol.* 2018;117:228-35. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.24807>.
  66. Liberale G, Vankerckhove S, Caldron MG, Ahmed B, Moreau M, Nakadi IE. Fluorescence Imaging After Indocyanine Green Injection for Detection of Peritoneal Metastases in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Ann Surg.* 2016;264:1110-5.
  67. Currie AC, Brigid A, Thomas-Gibson S, Suzuki N, Moorghen M, Jenkins JT, et al. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:2044-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.05.026>.
  68. Handgraaf HJ, Boogerd LS, Verbeek FP, Tummers QR, Hardwick JC, Baeten CI, et al. Intraoperative fluorescence imaging to localize tumors and sentinel lymph nodes in rectal cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2016;25:48-53. <http://dx.doi.org/10.3109/13645706.2015.1042389>.
  69. Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, Nakamura S, Ueda T, Inoue T, et al. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol.* 2016;23Suppl2:S266-74. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4509-0>.
  70. Kazanowski M, Al Furajii H, Cahill RA. Near-infrared laparoscopic fluorescence for pelvic side wall delta mapping in patients with rectal cancer-"PINPOINT" nodal assessment. *Colorectal Dis.* 2015 Oct;17 Suppl 3:32-5. <http://dx.doi.org/10.1111/codi.13030>.
  71. Noura S, Ohue M, Seki Y, Tanaka K, Motoori M, Kishi K, et al. 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;17:144-51. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0711-2>.
  72. Zhou SC, Tian YT, Wang XW, Zhao CD, Ma S, Jiang J, et al. Application of indocyanine green-enhanced near-infrared fluorescence-guided imaging in laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection for middle-low rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2019;25:4502-11. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4502>.

73. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, Ishibe A, Masui H, Nagahori K. Evaluation of lymph flow patterns in splenic flexural colon cancers using laparoscopic real-time indocyanine green fluorescence imaging. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:201-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2669-4>.
74. Chand M, Keller DS, Joshi HM, Devoto L, Rodriguez-Justo M, Cohen R. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech Coloproctol.* 2018;22:271-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-018-1773-6>.
75. Jimenez-Lillo J, Villegas-Tovar E, Momblan-Garcia D, Turrado-Rodriguez V, Ibarzabal-Olano A, De Lacy B, et al. Performance of Indocyanine-Green Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping and Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:4869-77. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-021-09617-4>.
76. Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, Harris SE, Hornick JL, Colson YL, et al. Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:546-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.025>.
77. Yuasa Y, Seike J, Yoshida T, Takechi H, Yamai H, Yamamoto Y, et al. Sentinel lymph node biopsy using intraoperative indocyanine green fluorescence imaging navigated with preoperative CT lymphography for superficial esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:486-93. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1922-x>.
78. Schlottmann F, Barbetta A, Mungo B, Lidor AO, Molena D. Identification of the Lymphatic Drainage Pattern of Esophageal Cancer with Near-Infrared Fluorescent Imaging. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27:268-71. <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2016.0523>.
79. Bok GH, Kim YJ, Jin SY, Chun CG, Lee TH, Kim HG, et al. Endoscopic submucosal dissection with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Endoscopy.* 2012;44:953-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1310162>.
80. Ohdaira H, Yoshida M, Okada S, Tsutsui N, Kitajima M, Suzuki Y. New method of indocyanine green fluorescence sentinel node mapping for early gastric cancer. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;20:61-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2017.06.019>.
81. Miyashiro I, Kishi K, Yano M, Tanaka K, Motoori M, Ohue M, et al. Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surg Endosc.* 2011;25:1672-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-010-1405-3>.
82. Lee CM, Park S, Park SH, Jung SW, Choe JW, Sul JY, et al. Sentinel Node Mapping Using a Fluorescent Dye and Visible Light During Laparoscopic Gastrectomy for Early Gastric Cancer: Result of a Prospective Study From a Single Institute. *Ann Surg.* 2017;265:766-73. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001739>.
83. Shoji Y, Kumagai K, Kamiya S, Ida S, Nunobe S, Ohashi M, et al. Prospective feasibility study for single-tracer sentinel node mapping by ICG (indocyanine green) fluorescence and OSNA (one-step nucleic acid amplification) assay in laparoscopic gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2019;22:873-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-018-00919-3>.
84. Tajima Y, Yamazaki K, Masuda Y, Kato M, Yasuda D, Aoki T, et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging in gastric cancer. *Ann Surg.* 2009;249:58-62. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181927267>.
85. Kusano M, Tajima Y, Yamazaki K, Kato M, Watanabe M, Miwa M. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging: a new method for sentinel node navigation surgery in gastrointestinal cancer. *Dig Surg.* 2008;25:103-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000121905>.
86. Tummers QR, Boogerd LS, de Steur WO, Verbeek FP, Boonstra MC, Handgraaf HJ, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node detection in gastric cancer: A pilot study. *World J Gastroenterol.* 2016;22:3644-51. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i13.3644>.
87. Baiocchi GL, Molino S, Molteni B, Quarti L, Arcangeli G, Manenti S, et al. Fluorescence-guided lymphadenectomy in gastric cancer: a prospective western series. *Updates Surg.* 2020;72:761-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s13304-020-00836-0>.
88. Liu M, Xing J, Xu K, Yuan P, Cui M, Zhang C, et al. Application of Near-Infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green in Totally Laparoscopic Distal Gastrectomy. *J Gastric Cancer.* 2020;20:290-9. <http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2020.20.e25>.
89. Chen QY, Xie JW, Zhong Q, Wang JB, Lin JX, Lu J, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020;155:300-11. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2019.6033>.
90. Senent-Boza A, García-Fernández N, Alarcón-Del Agua I, Socas-Macías M, de Jesús-Gil Á, Morales-Conde S. Impact of tumor stage and neoadjuvant chemotherapy in fluorescence-guided lymphadenectomy during laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A propensity score-matched study in a western center. *Surgery.* 2024;175:380-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2023.10.032>.
91. Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:651-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.05.007>.
92. Mieog JS, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, van der Vorst JR, Stockdale A, et al. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2483-91. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1566-x>.
93. Jung SY, Han JH, Park SJ, Lee EG, Kwak J, Kim SH, et al. The Sentinel Lymph Node Biopsy Using Indocyanine Green Fluorescence Plus Radioisotope Method Compared With the Radioisotope-Only Method for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: A Prospective, Randomized, Open-Label Single-Center Phase 2 Trial. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:2409-16. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-07400-0>.
94. Takemoto N, Koyanagi A, Yasuda M, Yamamoto H. Comparison of the indocyanine green dye method versus the combined method of indigo carmine blue dye with indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node biopsy in breast conservative therapy for stage ≤IIA breast cancer. *BMC Womens Health.* 2018;18:151. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-018-0646-5>.
95. Göppner D, Nekwasil S, Jellestad A, Sachse A, Schönborn KH, Gollnick H. Indocyanine green-assisted sentinel lymph node biopsy in melanoma using the "FOVIS" system. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:169-78. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12794>.
96. Faber RA, Tange FP, Galema HA, Zwaan TC, Holman FA, Peeters KCMJ, et al. Quantification of indocyanine green near-infrared fluorescence bowel perfusion assessment in colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2023;37:6824-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-023-10140-8>.
97. Nijssen DJ, Joosten JJ, Osterkamp J, van den Elzen RM, de Bruin DM, Svendsen MBS, et al. Quantification of fluorescence angiography for visceral perfusion

- assessment: measuring agreement between two software algorithms. *Surg Endosc.* 2024;38:2805–16. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-024-10794-y>.
98. Serra-Aracil X, García-Nalda A, Serra-Gómez B, Serra-Gómez A, Mora-López L, Pallisera-Loveras A, et al. Experimental study of the quantification of indocyanine green fluorescence in ischemic and non-ischemic anastomoses, using the SERGREEN software program. *Sci Rep.* 2022;12:13120. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-17395-6>.
  99. Lütken CD, Achiam MP, Svendsen MB, Boni L, Nerup N. Optimizing quantitative fluorescence angiography for visceral perfusion assessment. *Surg Endosc.* 2020;34:5223–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-020-07821-z>.
  100. Pollmann L, Juratli M, Roushansarai N, Pascher A, Hölzen JP. Quantification of Indocyanine Green Fluorescence Imaging in General, Visceral and Transplant Surgery. *J Clin Med.* 2023;12:3550. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12103550>.
  101. Diana M, Agnus V, Halvax P, Liu YY, Dallemagne B, Schlagowski AI, et al. 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;102:e169–76. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9725>.
  102. Serra-Aracil X, Lucas-Guerrero V, Garcia-Nalda A, Mora-López L, Pallisera-Lloveras A, Serracant A, et al. When should indocyanine green be assessed in colorectal surgery, and at what distance from the tissue? Quantitative measurement using the SERGREEN program. *Surg Endosc.* 2022;36:8943–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-022-09343-2>.
  103. Eriksson AG, Montovano M, Beavis A, Soslow RA, Zhou Q, Abu-Rustum NR, et al. Impact of Obesity on Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Newly Diagnosed Uterine Cancer Undergoing Robotic Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2522–8.
  104. Gallegos Hernández JF, Partida O, Ortiz Maldonado AL, Minauro Muñoz GG, Hernández San Juan M, Arias Ceballos H, et al. Resección guiada por fluorescencia en pacientes con cáncer de lengua. *Gac Mex Oncol.* 2016;15:66–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.03.002>.
  105. Kollias N, Gillies R, Cohén-Goïzman C, Phillips SB, Muccini JA, Stiller MJ, et al. Fluorescence photography in the evaluation of hyperpigmentation in photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(2 Pt 1):226–30. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70285-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70285-8).
  106. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest.* 1998;113:696–702. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.3.696>.
  107. Wang TD, Van Dam J, Crawford JM, Preisinger EA, Wang Y, Feld MS. Fluorescence endoscopic imaging of human colonic adenomas. *Gastroenterology.* 1996;111:1182–91. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8898631>.
  108. Mieog JS, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, van der Vorst JR, Stockdale A, et al. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2483–91. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1566-x>.
  109. Andersson-Engels S, Brun A, Kjellén E, Salford LG, Strömblad LG, Svanberg K, et al. Identification of brain tumours in rats using laser-induced fluorescence and haematomorphyrin derivative. *Laser Med Sci.* 1989;4:241–9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02032454>.
  110. Cerquetella M, Spaterna A, Tesei B, Bassotti G, Rossi G. Blue-green endoscopy in a dog presenting chronic vomiting-regurgitation. *Ir Vet J.* 2015;68:17. <http://dx.doi.org/10.1186/s13620-015-0045-2>.
  111. Fernández Martínez C, Martínez Toldos J, Almiñana AA, Hernández Arto F. Actualización en la autofluorescencia retiniana. 2013, Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea, Vol. 067.
  112. Langhout GC, Kuhlmann KFD, Wouters MWJM, van der Hage JA, van Coevorden F, Müller M, et al. Nerve detection during surgery: optical spectroscopy for peripheral nerve localization. *Lasers Med Sci.* 2018;33:619–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-017-2433-1>.
  113. Throckmorton GA, Haugen E, Thomas G, Willmon P, Baba JS, Solórzano CC, et al. Label-free intraoperative nerve detection and visualization using ratiometric diffuse reflectance spectroscopy. *Sci Rep.* 2023;13:7599. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-34054-6>.
  114. Dip F, Falco J, White K, Rosenthal R. Fluorescence imaging to visualize the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy procedures: analysis of 65 cases and 81 nerves. *Surg Endosc.* 2024;38:1406–13. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-023-10627-4>.
  115. Lim ZY, Mohan S, Balasubramaniam S, Ahmed S, Siew CCH, Shelat VG. Indocyanine green dye and its application in gastrointestinal surgery: The future is bright green. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15:1841–57. <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v15.i9.1841>.
  116. Woo Y, Chaurasiya S, O'Leary M, Han E, Fong Y. Fluorescent imaging for cancer therapy and cancer gene therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2021;23:231–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.omto.2021.06.007>.
  117. Turner MA, Lwin TM, Amirfakhri S, Nishino H, Hoffman RM, Yazaki PJ, et al. The Use of Fluorescent Anti-CEA Antibodies to Label, Resect and Treat Cancers: A Review. *Biomolecules.* 2021;11:1819. <http://dx.doi.org/10.3390/biom11121819>.
  118. Mieog JSD, Achterberg FB, Zlitni A, Hutteman M, Burggraaf J, Swijnenburg RJ, et al. Fundamentals and developments in fluorescence-guided cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:9–22. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-021-00548-3>.
  119. Orosco RK, Tapia VJ, Califano JA, Clary B, Cohen EEW, Kane C, et al. Positive Surgical Margins in the 10 Most Common Solid Cancers. *Sci Rep.* 2018;8:5686. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23403-5>.
  120. Hermanek P, Wittekind C. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract.* 1994;190:115–23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80700-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80700-4).
  121. Bouvet M, Hoffman RM. Glowing tumors make for better detection and resection. *Sci Transl Med.* 2011;3:110fs10. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003375>.
  122. Sikkenk DJ, Sterkenburg AJ, Schmidt I, Gorpas D, Nagengast WB, Consten ECJ. Detection of Tumour-Targeted IRDye800CW Tracer with Commercially Available Laparoscopic Surgical Systems. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:1591. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13091591>.
  123. Lucas K, Melling N, Giannou AD, Reeh M, Mann O, Hackert T, et al. Lymphatic Mapping in Colon Cancer Depending on Injection Time and Tracing Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Designed Studies. *Cancers (Basel).* 2023;15:3196. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15123196>.
  124. Koimtzis G, Geropoulos G, Stefanopoulos L, Chalklin CG, Karniadakis I, Alexandrou V, et al. The Role of Carbon Nanoparticles as Lymph Node Tracers in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:15293. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242015293>.
  125. Lu Y, Ai S, Song P, Sun Y, Shen X, Sun F, et al. Dual tracer navigation for lymph node dissection in laparoscopic radical gastrectomy (DANCE trial): a protocol for a prospective, randomized clinical trial. *Trials.* 2023;24:624. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-023-07676-4>.

126. De Landro M, Cinelli L, Marchese N, Spano G, Barberio M, Vincent C, et al. In Vitro Antibody Quantification with Hyperspectral Imaging in a Large Field of View for Clinical Applications. *Bioengineering* (Basel). 2023;10:370. <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering10030370>.
127. Calin MA, Parasca SV, Savastru D, Manea D. Hyperspectral Imaging in the Medical Field: Present and Future. *Appl Spectrosc Rev*. 2014;49:435–47.
128. Li Q, He X, Wang Y, Liu H, Xu D, Guo F. Review of spectral imaging technology in biomedical engineering: achievements and challenges. *J Biomed Opt*. 2013;18:100901. <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.10.100901>.
129. Sun L, Zhou M, Li Q, Hu M, Wen Y, Zhang J, et al. Diagnosis of cholangiocarcinoma from microscopic hyperspectral pathological dataset by deep convolution neural networks. *Methods*. 2022;202:22–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2021.04.005>.
130. Wang Q, Li Q, Zhou M, Sun Z, Liu H, Wang Y. A hyperspectral vessel image registration method for blood oxygenation mapping. *PLoS One*. 2017;12:e0178499. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178499>.
131. Lu G, Fei B. Medical hyperspectral imaging: a review. *J Biomed Opt*. 2014;19:10901. <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.19.1.010901>.
132. Akalin A, Mu X, Kon MA, Ergin A, Remiszewski SH, Thompson CM, et al. Classification of malignant and benign tumors of the lung by infrared spectral histopathology (SHP). *Lab Invest*. 2015;95:697. <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2015.55>.
133. Cinelli L, Felli E, Baratelli L, Ségaud S, Baiocchi A, Okamoto N, et al. Single Snapshot Imaging of Optical Properties (SSOP) for Perfusion Assessment during Gastric Conduit Creation for Esophagectomy: An Experimental Study on Pigs. *Cancers* (Basel). 2021;13:6079. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13236079>.
134. Rodríguez-Luna MR, Okamoto N, Cinelli L, Baratelli L, Ségaud S, Rodríguez-Gómez A, et al. Quantification of bowel ischaemia using real-time multispectral Single Snapshot Imaging of Optical Properties (SSOP). *Surg Endosc*. 2023;37:2395–403. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-022-09764-z>.
135. Sun J, Wu Z, Wang L, Yao Q, Li M, Yao G. Adaptive denoising hyperspectral data for visualization enhancement of intraoperative tissue. *J Biophotonics*. 2022;15. <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.202200083>. e202200083.
136. De Landro M, Espíritu García-Molina I, Barberio M, Felli E, Agnus V, Pizzicannella M, et al. Hyperspectral Imagery for Assessing Laser-Induced Thermal State Change in Liver. *Sensors* (Basel). 2021;21:643. <http://dx.doi.org/10.3390/s21020643>.
137. De Landro M, Felli E, Collins T, Nkusi R, Baiocchi A, Barberio M, et al. Prediction of In Vivo Laser-Induced Thermal Damage with Hyperspectral Imaging Using Deep Learning. *Sensors* (Basel). 2021;21:6934. <http://dx.doi.org/10.3390/s21206934>.
138. Halicek M, Fabelo H, Ortega S, Callico GM, Fei B. In-Vivo and Ex-Vivo Tissue Analysis through Hyperspectral Imaging Techniques: Revealing the Invisible Features of Cancer. *Cancers* (Basel). 2019;11:756. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11060756>.
139. Khoury Y, Dawson J, Coad J, Vona-Davis L. Hyperspectral Imaging and K-Means Classification for Histologic Evaluation of Ductal Carcinoma In Situ. *Front Oncol*. 2018;8:17. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00017>.
140. Manni F, van der Sommen F, Fabelo H, Zinger S, Shan C, Edström E, et al. Hyperspectral Imaging for Glioblastoma Surgery: Improving Tumor Identification Using a Deep Spectral-Spatial Approach. *Sensors* (Basel). 2020;20:6955. <http://dx.doi.org/10.3390/s20236955>.
141. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3811–21. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5446-2>.
142. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18:1665–79. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30700-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30700-3).
143. He F, Zhang W, Shen Y, Yu P, Bao Q, Wen J, et al. Effects of resection margins on local recurrence of osteosarcoma in extremity and pelvis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A):283–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.016>.
144. Okamoto N, Rodríguez-Luna MR, Bencteux V, Al-Taher M, Cinelli L, Felli E, et al. Computer-Assisted Differentiation between Colon-Mesocolon and Retroperitoneum Using Hyperspectral Imaging (HSI) Technology. *Diagnostics* (Basel). 2022;12:2225. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12092225>.