

Indocyaninová zeleň v urologické praxi: doporučení a využití při resekci ledviny

MUDr. Lukáš Gaduš^{1,3}, doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D., MBA^{1,2}, MUDr. Darina Pacigová¹,
MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA^{1,2}

¹Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Urologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Fluorescence je metodou peroperačního zobrazení, která přispívá k dosažení lepších pooperačních funkčních výsledků v mnoha chirurgických oborech. Nejvýznamnějším a nejprostudovanějším fluorescenčním barvivem, využívaným v urologii, je indocyaninová zeleň. Toto barvivo je možné využít v průběhu širokého spektra operačních urologických výkonů při vizualizaci cévního a lymfatického zásobení a anatomických poměrů tkání. V současnosti je celosvětově i v České republice v centru vědeckého zájmu zejména nitrožilní aplikace indocyaninové zeleně při resekci ložiskových změn ledvin. Farmakologické vlastnosti, indikace a přínos indocyaninové zeleně při resekci ledviny jsou v současné době v literatuře dobře definované. Práce přináší praktická doporučení využití indocyaninové zeleně při resekci nádorů ledviny.

Klíčová slova: indocyaninová zeleň, fluorescenční zobrazení, resekce ledviny, nádor ledviny.

Indocyanine green in urological practice: recommendations and use during partial nephrectomy

Fluorescence is a method of intraoperative imaging that helps to achieve better postoperative functional outcomes in different surgical disciplines. The most important and well-studied fluorescent dye used in urology is indocyanine green. This dye can be used during a wide range of urological procedures for angiography and lymphography and for visualization of anatomical features of tissues. Nowadays, the focus of research worldwide and also in the Czech Republic is the intravenous application of indocyanine green during partial nephrectomy. The pharmacological properties, indications and contributions of indocyanine green during partial nephrectomy are currently well-defined. This article provides an overview of recommended steps for the use of indocyanine green during partial nephrectomy.

Key words: indocyanine green, fluorescence imaging, partial nephrectomy, renal tumor.

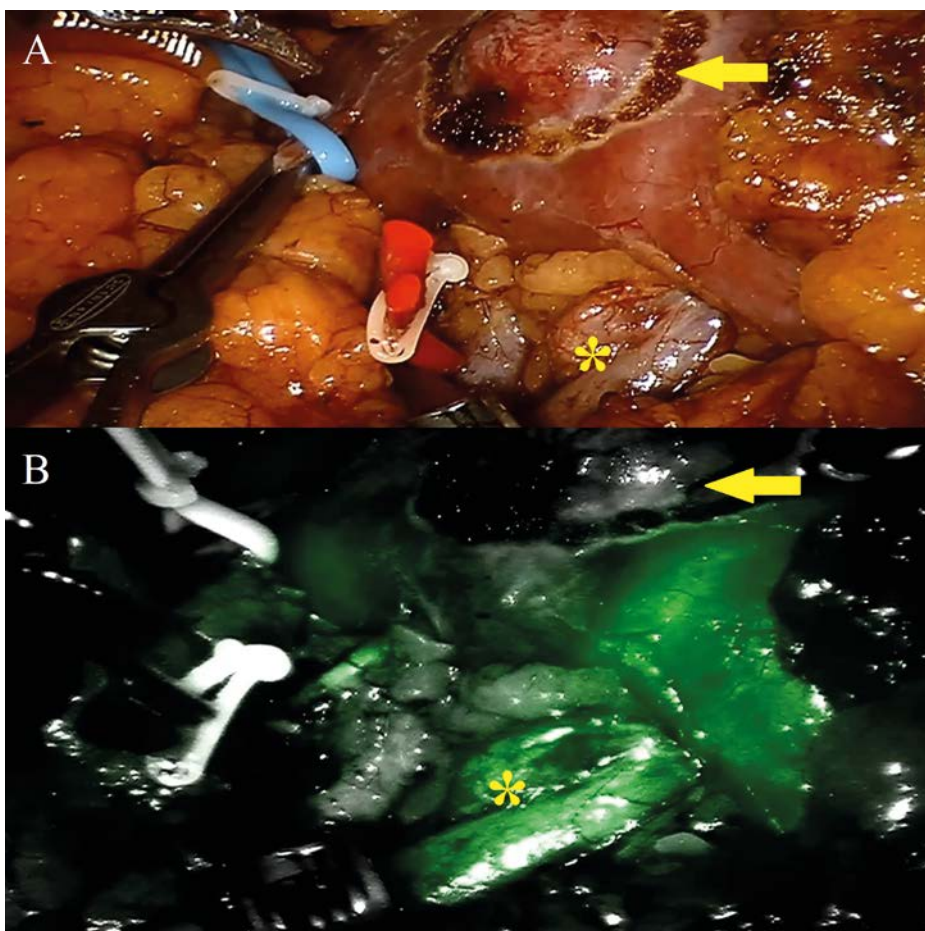
Úvod

Propojení chirurgických postupů s moderními počítačovými a digitálními technologiemi umožnilo rozšířit chirurgické výkony o metody peroperační navigace a zobrazení s cílem dosažení lepších funkčních výsledků. Jednou z metod peroperačního zobrazení je fluorescence s využitím světla o vlnové délce blízké infračervenému spektru. Metoda využívá schopnost vyvolat excitaci molekul netermálním světelným zářením a detekovat

emisi světelné energie o vyšší vlnové délce, která doprovází návrat elektronů do výchozí energetické pozice. Vyzářenou energii je pak možné zachytit pomocí digitálních zobrazovacích systémů (1). Fluorescence a fluorescenční barviva mají v medicíně dlouhou historii využití. První zmínky o použití fluorescence se datují na začátek 20. století (2), významný pokrok v této oblasti přinesl v roce 1946 George Moore, který popsal rozlišení nádorové a nenádorové tkáně s pomocí fluorescence (3).

V současné době je nejvyužívanějším a nejprostudovanějším fluorescenčním barvivem indocyaninová zeleň (indocyanine green, ICG). Indocyaninová zeleň se používá u širokého spektra operačních výkonů v urologii, v gynekologii (především při diagnostice a léčbě metastatického postižení lymfatických uzlin u nádoru prsu, dělohy a děložního čípku), dále v kolorektální chirurgii, oftalmologii, dermatologii a kardiologii a slouží zejména k peroperační vizualizaci tkání a cévního zá-

Obr. 1. Větev renální tepny a část parenchymu levé ledviny v průběhu robotické resekce nádoru ledviny v běžném zobrazení (A) a po aplikaci ICG (B) v dávce 5 mg; větev renální tepny, podvlečena a označena (*), nádor před odstraněním, označen šipkou, s hranicí resekce (převzato se svolením z 9)



sobení nebo k provedení lymfografie s ICG-navigovaným zobrazením sentinelové uzliny (2). Jinou metodou využití ICG v lokální léčbě nádorů je aplikace ICG v rámci fototerminální protinádorové terapie, která je založena na principu vytváření volných kyslíkových radikálů a lokální hypertermie po dopadu světla s příslušnou vlnovou délkou na molekulu ICG, čímž dochází k lokální destrukci nádorových buněk. Tato experimentální léčebná modalita je studována u širokého spektra nádorových onemocnění, její limitace jsou dány biochemickými vlastnostmi molekuly ICG (4).

Indocyaninová zeleň v urologii

Indocyaninová zeleň je cyaninové barvivo s molekulovou hmotností 775 daltonů, které se silně váže na bílkoviny v séru (např. na lidský sérový albumin). Tato vazba umožňuje po nitrožilním podání pozorovat fluorescenci cévního řečiště. Indocyaninová zeleň je z těla plně vylučována do žluče pomocí glutathion-S-transferázy. ICG je stabilní při pokojové teplotě a rozpustná ve sterilní

vodě (2, 5). Indocyaninovou zeleň vyvinula v roce 1955 firma Kodak Photography, schválení FDA (U.S. Food and Drug Administration) získala v roce 1959 (6). ICG má příznivý bezpečnostní profil, Obana a kol. zaznamenali nežádoucí účinky v 13 případech (0,34 %), z toho 10 případů nevyžadovalo léčbu, 3 případy hypotenze vyžadovaly akutní ošetření. Podání ICG je bezpečné i u pacientů s anamnézou alergie na jodovou kontrastní látku (7), přesto byla v roce 2017 zaznamenána anafylaktická reakce po podání ICG (8). Po dopadu světla s vlnovou délkou 803 nm na molekulu ICG pomocí kamery s vysokým rozlišením a po zpracování signálu příslušným softwarem můžeme intravenózně aplikovanou ICG využít k identifikaci cévního zásobení a k rozlišení denzity tkáně. V urologii lze ICG využít při otevřených, laparoskopických i robotických výkonech (9, 10, 11). Při robotických výkonech se v zobrazení fluorescenční energie uplatňuje technologie Firefly™, integrovaná do robotických systémů da Vinci. Při laparoskopických výkonech Tobis a kol.

popsali využití endoskopického systému SPY Imaging System (Novadaq Technologies), schopného detekce emitované fluorescenční energie (10). Při otevřených výkonech Tobis a kol. využili zobrazovací systém SPY, který je složený ze dvou kamer a připevněný na pohyblivé rameno, sterilně kryté a ovládané manuálně chirurgem (10). Aplikace zeleně může pomoci při vizualizaci cévního zásobení a anatomických poměrů u širokého spektra operačních urologických výkonů, jakými jsou nefrektomie, nefroureterektomie, adrenalektomie, resekce ledviny, radikální prostatektomie, cystektomie, retroperitoneální a inguinální lymfadenektomie, rekonstrukční operace močového traktu nebo transplantace ledviny (12). Využití ICG-lymfografie s ICG-navigovaným zobrazením sentinelové uzliny a eventuálním doplněním o lymfadenektomii se uplatňuje hlavně při diagnostice a léčbě metastatického postižení uzlin u nádorů penisu, prostaty nebo močového měchýře (2). Aktuálně se výzkum celosvětově i v rámci České republiky soustřeďuje především na využití ICG při resekci ledviny (13).

Indocyaninová zeleň a resekce ledviny

Na základě farmakokinetických a farmakodynamických vlastností molekuly ICG existuje několik možností využití fluorescence v průběhu resekce ledviny. První je založena na zobrazení cévního zásobení ledviny nebo nádoru ledviny po intravenózním podání ICG. Indocyaninová zeleň se po aplikaci rychle spojí s plazmatickými proteiny a umožní tím okamžitou fluorescenční vizualizaci cévního řečiště (obrázek 1). Díky tomuto jevu lze identifikovat větve hlavní renální tepny a provést cílené uzavření přítoku krve pro příslušný ledvinový segment, tzv. selektivní clamping, nebo provést cílené uzavření arterie, vyživující nádor, tzv. superselektivní clamping. Tyto techniky díky snížení objemu tkáně, postižené teplou ischemií, napomáhají snížit ischemické poškození normálního renálního parenchymu (9, 13). Krane a kol. v roce 2012 publikovali první prospektivní studii, ve které porovnali výsledky 47 pacientů po robotické resekci ledviny s využitím ICG se 47 pacienty, léčenými robotickou resekci ledviny bez použití ICG. Doba teplé ischemie byla ve skupi-

Tab. 1. Indikace, cíle zobrazení, používané množství ICG a doporučené postupy pro resekci ledviny (upraveno podle 5, 19, 21, 22)

Indikace	Cíl	Množství ICG	Doporučený postup	Očekávané výsledky
Identifikace vaskularizace	Cílené uzavření tepny, snižující ischemické poškození zdravého parenchymu	0,75–7,50 mg ICG	<ul style="list-style-type: none"> ■ Preparace hilu ledviny, hlavních cév a arteriální větve prvního řádu; identifikace arteriální větve, která je pravděpodobným zdrojem krevního zásobení nádoru a její cílený uzávěr svorkou ■ Podání ICG nitrožilně s následným porovnáním ischemické oblasti s oblastí předpokládané resekce ■ Uvolnění cévní svorky a ověření, že oblast ischemie odpovídá oblasti nádoru ■ Opětovný uzávěr příslušné arteriální větve svorkou, případně změna polohy svorky/změna řádu arterie, uzavřené svorkou, dle pozorované ischemické oblasti 	Pokles odhadované glomerulární filtrace po resekci o 1,8 % při cíleném selektivním uzavření tepny po podání ICG ve srovnání s 14,9 % poklesem při použití konvenčního uzavření tepny svorkou (21)
Lokalizace tumoru	Přesné ohraničení nádoru od zdravé tkáně, umožňující provedení kompletní resekce a snížení pravděpodobnosti pozitivních okrajů	5,0–7,5 mg ICG	<ul style="list-style-type: none"> ■ Preparace ledviny s nádorem, označení předpokládané hranice resekce ■ Podání ICG nitrožilně; nádorová tkáň nekonzcentruje molekuly ICG, jeví se jako hypofluorescentní ■ Vizuální potvrzení předpokládané hranice resekce, případná změna dle výsledku zobrazení pomocí ICG ■ Vyhodnocení spodiny po resekci: hypofluorescenční okraje tkáně by neměly být patrné 	Rozdílná fluorescence nádorové a nenádorové tkáně po podání ICG je dosažitelná v 82 % případů (22)

ně s využitím ICG významně kratší. Četnost pozitivních chirurgických okrajů byla v obou skupinách podobná (14). V České republice mezi prvními autory popsali zobrazení vaskularizace ledviny pomocí ICG při resekci ledviny Kočárek a kol. v roce 2016 (15). Druhá možnost využití ICG při resekci ledviny je založena na vlastnosti ICG vytvářet chemickou vazbu s transmembránovým proteinem, zvaným bilitranslokáza (BLT). Tato bílkovina zajišťuje intracelulární transport molekuly ICG. Bilitranslokáza se nachází ve vysokých koncentracích v proximálních a distálních renálních tubulech (16). Zdravý renální parenchym je tedy schopen intracelulárního hromadění molekul ICG a při dostatečné intracelulární koncentraci ICG vysílá zaznamatelné fluorescenční záření. Buňky nádorů ledvin neexprimují BTL, nejsou schopny ukládat ICG intracelulárně. Molekuly ICG se proto z nádorové tkáně rychle vymyjí a příslušná tkáň neemituje fluorescenční záření (nádorová tkáň se po rekonstrukci obrazu softwarem jeví jako tmavší). Toto zobrazení vyžaduje podání vyšší dávky ICG ve srovnání s dávkou nutnou k zobrazení cévního řečiště (13). Tobis a kol. v roce 2011 jako první popsali hypofluorescenci renálních tumorů při robotické resekci ledviny s využitím ICG (17). Ferroni a kol. v roce 2018 publikovali práci, ve které uvedli nutnost použití přibližně pětinasobně vyšší dávky ICG k dosažení rozdílné fluorescence nádorové a nenádorové tkáně (5,0–7,5 mg ICG) (13). Třetí a novou metodou využití ICG při resekci zcela endo-

fytických nádorů, kterou v roce 2018 popsali Simone a kol., je použití směsi lipiodol-ICG, intravenózně aplikované před operačním výkonem. Samotná resekce poté probíhá bez omezení nebo úplného přerušení tepenného řečiště. Princip je založen na předoperační angiografii, kdy se směs ICG-lipiodol selektivně dostává až do tepen terciárního řádu, a tím umožní superselektivní značení nádorové tkáně. Mezi hlavní výhody patří rychlá intraoperační identifikace nádorové hmoty se zlepšenou vizualizací a lepší kontrolou resekčních okrajů v reálném čase. Lipiodol v této směsi působí proti rychlému vymývání ICG z nádorové tkáně (18). Indocyaninovou zeleň lze využít nejen při robotické, ale i při otevřené a laparoskopické resekci ledviny (10, 11).

Praktická doporučení k aplikaci ICG při resekci ledviny

Roztok ICG (Verdy®) získáme zředěním jedné ampule (25 mg) v 10 ml rozpouštědla na vodní bázi – vznikne roztok o koncentraci 2,5 mg/ml. Každá ampule s ICG a ředidlem na bázi vody je určena ke spotřebě do šesti hodin. Údaje o podaném množství ICG při robotické resekci ledviny k dosažení přiměřené kvality zobrazení vaskularizace ledviny a tumoru se v literatuře liší (0,75–7,50 mg, medián 3 mg), celková dávka by měla činit < 2 mg/kg celkové tělesné hmotnosti pacienta (19). Fluorescenční efekt je pozorovatelný již v první minutě po podání. Publikovali jsme práci, kde k dosažení požadovaného zobrazení vaskularizace bylo

aplikováno 5 mg ICG nitrožilně (20). K dosažení pozorovatelné rozdílné fluorescence nádorové a nenádorové tkáně je potřebné nitrožilně podané množství ICG navýšit pětinasobně (13). Cacciamani a kol. publikovali rozsáhlou analýzu, kde uvádějí podrobná doporučení a postupy při ICG-navigovaných robotických výkonech v urologii, včetně jednotlivých kroků při robotické resekci ledviny s využitím ICG (19). Jednotlivé možnosti zobrazení, cíle zobrazení, užívané množství ICG a doporučené postupy jsou shrnuty v tabulce 1.

Závěr

Indocyaninovou zeleň můžeme použít v mnoha oblastech urologické operativy, přičemž největší výhodou aktuálně přináší při resekci ledviny. Vizualizace vaskularizace resekabilních nádorů ledvin pomocí ICG snižuje ischemii zdravého parenchymu, a tím zlepšuje pooperační funkční výsledky. Rozdílné fluorescenční zobrazení nádorové a nenádorové tkáně umožňuje přesnější ohraničení tumoru od zdravého parenchymu, a tím provedení kompletní resekce nádoru se snahou o snížení pravděpodobnosti výskytu pozitivních chirurgických okrajů. Farmakodynamika, farmakokinetika, bezpečnostní profil molekuly ICG, dávka a indikace využití ICG jsou v současnosti dobře definované a v budoucnosti by peroperační využití ICG mohlo být standardní součástí operační léčby resekabilních nádorů ledvin.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Lightabsorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol* 1976; 40(4): 575–583.
2. Kaplan-Marans E, Fulla J, Tomer N, et al. Indocyanine green (ICG) in urologic surgery. *Urology* 2019; 132: 10–17.
3. Moore GE. Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissues. *Science* 1947; 106(2745): 130–131.
4. Wang H, Li X, Tse BW, et al. Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics. *Theranostics* 2018; 8(5): 1227–1242.
5. van der Poel HG, Grivas N, van Leeuwen F. Comprehensive assessment of indocyanine green usage: one tracer, multiple urological applications. *Eur Urol Focus* 2018; 4(5): 665–668.
6. Brooker LGS, Heseltine DW, Inventors. Eastman Kodak Co, assignee. Tricarbocyanine infrared absorbing dyes. United States Patent 2895955A; 1959.
7. Obana A, Miki T, Hayashi K, et al. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol* 1994; 118(6): 749–753.
8. Chu W, Chennamsetty A, Toroussian R, Lau C. Anaphylactic shock after intravenous administration of indocyanine green during robotic partial nephrectomy. *Urol Case Rep* 2017; 12: 37–38.
9. Pacigová D, Gaduš L, Heráček J, Čermák M, Kočárek J. Využití indocyaninové zeleně při robotických výkonech v urologii. *Ces Urol* 2018; 22(2): 99–105.
10. Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology* 2012; 79(4): 958–964.
11. Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging. *J Endourol* 2012; 26(7): 797–802.
12. Pathak RA, Hemal AK. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 765–771.
13. Ferroni MC, Sentell K, Abaza R. Current role and indications for the use of indocyanine green in robot-assisted urologic surgery. *Eur Urol Focus* 2018; 4(5): 648–651.
14. Krane LS, Manny TB, Hemal AK. Is near infrared fluorescence imaging using indocyanine green dye useful in robotic partial nephrectomy: a prospective comparative study of 94 patients. *Urology* 2012; 80(1): 110–116.
15. Kočárek J, Chmelík F, Heráček J, Matějková M, Čermák M. Selektivní klamping při roboticky asistované resekci ledviny. *Ces Urol* 2016; 20(4): 257–258.
16. Golijanin DJ, Marshall J, Cardin A, et al. Bilirubinase (BTL) is immunolocalised in proximal and distal renal tubules and absent in renal cortical tumors accurately corresponding to intraoperative near infrared fluorescence (NIRF) expression of renal cortical tumors using intravenous indocyanine green (ICG). *J Urol* 2008; 179(suppl): 137 (abs. 386).
17. Tobis S, Knopf J, Silvers C, et al. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol* 2011; 186(1): 47–52.
18. Simone G, Tuderti G, Anceschi U, et al. Ride the green light: indocyanine green-marked off-clamp robotic partial nephrectomy for totally endophytic renal masses. *Eur Urol* 2018; 75(6): 1008–1014.
19. Cacciamani GE, Shakir A, Tafuri A, et al. Best practices in near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green (NIRF/ICG) guided robotic urologic surgery: a systematic review based expert consensus. *World J Urol* 2020; 38(4): 883–896.
20. Gadus L, Kocarek J, Chmelik F, Matejkova M, Heracek J. Robotic partial nephrectomy with indocyanine green fluorescence navigation. *Contrast Media Mol Imaging* 2020; 2020: 1287530.
21. Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int* 2013; 111(4): 604–610.
22. Angell JE, Khemees TA, Abaza R. Optimization of near infrared fluorescence tumor localization during robotic partial nephrectomy. *J Urol* 2013; 190(5): 1668–1673.