

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program v biomedicině

Studijní obor: Experimentální chirurgie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**MUDr. Lukáš Gaduš**

Využití fluorescence při endoskopických výkonech v urologii

Use of fluorescence in endoscopic surgery in urology

Disertační práce

Školitel:

doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D.

Praha, 2024

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 5.5.2024

MUDr. Lukáš Gaduš

Identifikační záznam:

GADUŠ, Lukáš. *Využití fluorescence při endoskopických výkonech v urologii. [Use of fluorescence in endoscopic surgery in urology]*. Praha, 2024. Počet stran 41, 4 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Urologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice Praha. Školitel Heráček, Jiří.

## Poděkování:

Tato disertační práce vznikla pod vedením mého školitele doc. MUDr. Jiřího Heráčka, Ph.D.. Jsem nesmírně vděčný za jeho trpělivost, metodické vedení v průběhu postgraduálního studia, předání cenných zkušeností a pomoci nejen při přípravě vědeckých publikací a disertační práce, ale také při získávání všech odborných a profesních znalostí. Dále bych rád poděkoval všem kolegům z Urologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice za pomoc při sběru dat a publikaci výsledků. V neposlední řadě patří obrovské poděkování mé partnerce a synovi, bez jejichž podpory bych tuto práci nemohl dokončit.

Abstrakt:

V posledních desetiletích můžeme pozorovat významné úsilí rozšířit operační výkony v urologii i jiných chirurgických oborech o metody peroperačního zobrazení s cílem dosažení lepších peroperačních a pooperačních výsledků. Fluorescenční zobrazení s využitím fluorescenčního barviva indocyaninové zeleně je v současnosti v mnoha oblastech využívanou a studovanou metodou peroperační navigace. Předložená disertační práce je založená na čtyřech monotematických publikacích. V úvodu popisuje princip fluorescence, vlastnosti indocyaninové zeleně a možnosti jejího klinického využití. Následující první přehledový článek shrnuje přínosy aplikace indocyaninové zeleně při základních roboticky asistovaných výkonech, a to zejména při roboticky asistované radikální prostatektomii a roboticky asistované resekci nádoru ledviny. Druhý přehledový článek je věnován možnosti využití fluorescence při roboticky asistované resekci nádoru ledviny a přináší konkrétní postupy a cíle aplikace indocyaninové zeleně s navržením možnosti její standardizace v klinické praxi.

V druhé polovině popisuje originální publikace využití indocyaninové zeleně při roboticky asistované resekci nádoru ledvin u prvního uceleného souboru pacientů v České republice, přináší přehled peroperačních, pooperačních, onkologických a funkčních výsledků se závěrem možnosti bezpečného využití indocyaninové zeleně, a to zejména u resekce komplexnějších nádorů. Tím potvrzuje možnost zařazení aplikace indocyaninové zeleně k peroperační vizualizaci cévního zásobení ledviny jako standardního kroku v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny. Druhá originální publikace se věnuje problematice využití indocyaninové zeleně v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledvin u pacientů s anamnézou předchozí břišní operace, kdy využití indocyaninové zeleně u těchto pacientů nepřináší signifikantní snížení krevní ztráty, zkrácení doby teplé ischemie, zlepšení pooperačních funkčních výsledků ani snížení četnosti peroperačních a pooperačních chirurgických komplikací.

Klíčová slova: indocyaninová zeleň, fluorescenční zobrazení, roboticky asistovaná resekce ledviny, předchozí břišní operace

## Abstract:

In recent decades, a significant effort to extend surgical procedures in urology and other surgical fields with intraoperative imaging methods with the aim of achieving better intraoperative and postoperative results can be explored. Fluorescent imaging using the fluorescent dye indocyanine green is a method of intraoperative navigation currently used and studied in many areas. The submitted dissertation, based on four monothematic publications, describes in the introduction the principle of fluorescence, the properties of indocyanine green and the possibilities of its clinical use. The following first review article summarizes the benefits of indocyanine green application in basic robotic urological procedures, especially in robotic radical prostatectomy and robotic kidney tumor resection (partial nephrectomy). The second review article is devoted to the possibility of using fluorescence in robotic partial nephrectomy and presents specific course of action and aims of indocyanine green application with the possibility of its standardization in clinical practice.

In the second half, the first original publication describes the use of indocyanine green during robotic partial nephrectomy in the first comprehensive group of patients in Czech Republic, it provides an overview of intraoperative, postoperative, oncological and functional results with a conclusion of the possibility of safe usage of indocyanine green, especially in the resection of more complex tumors. This confirms the possibility of inclusion of the application of indocyanine green for intraoperative visualization of the vascular supply of the kidney as a standard step during robotic partial nephrectomy. The second original publication deals with the issue of the use of indocyanine green during robotic partial nephrectomy in patients with a history of previous abdominal surgery, when the usage of indocyanine green does not result in a significant reduction in blood loss, a shortening of warm ischemia time, an improvement in postoperative functional results, or a reduction in the frequency of intraoperative and postoperative surgical complications in these patients.

Key words: indocyanine green, fluorescence imaging, robotic partial nephrectomy, previous abdominal surgery

## Obsah:

1. Úvod.....	9
1.1. Fluorescence v medicíně .....	9
1.2. Fluorescenční barviva .....	9
1.3. Indocyaninová zeleň.....	10
2. Využití indocyaninové zeleně v urologii (publikace č. 1).....	11
2.1. Úvod.....	12
2.2. Výsledky .....	12
2.3. Diskuze.....	12
3. Využití indocyaninové zeleně při roboticky asistované resekci nádoru ledviny (publikace č. 2) .....	15
3.1. Úvod.....	15
3.2. Výsledky .....	16
3.3. Diskuze.....	17
4. Hypotézy a cíle práce.....	20
5. Materiál a metody .....	21
5.1. Soubor pacientů.....	21
5.2. Operační postup .....	21
5.3. Vyhodnocení dat a statistická analýza .....	22
6. Výsledky a hodnocení hypotéz .....	23
6.1. Peroperační fluorescenční zobrazení pomocí ICG při roboticky asistované resekci nádoru ledviny je častěji používáno při resekcích nádorů se středním a vysokým skóre podle R.E.N.A.L. skórovacího systému ledvinových nádorů (komplexnějších nádorů) v porovnání s nádory ledvin s nízkým R.E.N.A.L. skóre (publikace č. 3) .....	23
6.1.1. Úvod .....	23
6.1.2. Výsledky.....	23
6.1.3. Diskuze a závěr.....	24

6.2. Aplikace ICG při roboticky asistované resekci ledviny v terénu předchozí operace na ledvině přináší kratší dobu teplé ischemie a menší krevní ztrátu ve srovnání s roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny v totožném terénu bez použití ICG (publikace č. 4).....	25
6.2.1. Úvod .....	25
6.2.2. Výsledky.....	25
6.2.3. Diskuze a závěr.....	27
6.3. Využití ICG v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny u pacientů s anamnézou předchozího operačního výkonu na ledvině umožňuje dosáhnout nižší frekvenci výskytu peroperačních a časných pooperačních komplikací (do 30 dnů) a lepší pooperační funkční výsledky (publikace č. 4) .....	27
6.3.1. Úvod .....	27
6.3.2. Výsledky.....	27
6.3.3. Diskuze a závěr.....	29
7. Souhrn / Summary .....	29
7.1. Souhrn .....	29
7.2. Summary .....	30
8. Zkratky a vysvětlivky .....	31
9. Seznam použité literatury .....	32
10. Přílohy.....	41
Publikace č. 1, přehledový článek: Využití indocyaninové zeleně při robotických výkonech v urologii.	
Publikace č. 2, přehledový článek: Indocyaninová zeleň v urologické praxi: doporučení a využití při resekci ledviny.	
Publikace č. 3, originální práce: Robotic partial nephrectomy with indocyanine green fluorescence navigation.	
Publikace č. 4, originální práce: Transperitoneal laparoscopic and robotic partial nephrectomy for renal cancer in patients with previous abdominal surgery: a single centre experience.	

## 1. Úvod

### 1.1. Fluorescence v medicíně

Využití digitálních technologií v chirurgii umožnilo v posledních dekáдах rozšířit operační výkony o metody peroperačního zobrazení, které slouží k dosažení lepších onkologických a funkčních výsledků. Jednou z metod peroperační navigace je fluorescenční zobrazení, které využívá schopnost vyvolat excitaci elektronů molekul fluorescenčního barviva netermálním světelným zářením s následnou detekcí světelné energie s vyšší vlnovou délkou, uvolněnou při návratu elektronů do původní energetické pozice. Uvolněnou energii je pak možné zachytit a zaznamenat pomocí digitálních zobrazovacích systémů (Kaplan-Marans et al., 2019). Fluorescencí se takto zobrazí důležité anatomické a funkční informace, použitelné při identifikaci nádorů, lymfografii, angiografii nebo při mapování sentinelové lymfatické uzliny (Paraboschi et al., 2022). První záznamy o fluorescenčním zobrazení v medicíně pocházejí ze začátku 20. století, rozvoj v oblasti fluorescence v medicíně se připisuje neurochirurgovi George Mooreovi, který v roce 1947 v časopise Science popsal využití fluoresceinu a fluoroforu při ozřejmání nádorové tkáně v mozku a dále při peroperační resekci pozitivních chirurgických okrajů nádoru (Bates et al., 2016).

### 1.2. Fluorescenční barviva

Vlnová délka vyzařovaného světla při fluorescenci se mezi fluorescenčními barvivy liší – často se nachází v intervalu vlnových délek světla, blízkému infračervenému spektru (například v případě indocyaninové zeleně). Existuje několik exogenních fluorescenčních barviv, pro klinické využití jsou schváleny prekurzory protoporphyrinu IX (kyselina  $\delta$ -aminolevulová a hexylaminolevulinát), hypericin, fluorescein a indocyaninová zeleň (indocyanine green, ICG) (van den Berg et al., 2012).

Kyselinu  $\delta$ -aminolevulovou (ALA) lze podat perorálně, intravenózně nebo intravezikálně, v České republice je její využití schváleno Státním ústavem pro kontrolu léčiv a je hrazeno zdravotními pojišťovny (Babjuk et al., 2003). Kyselinu  $\delta$ -aminolevulovou lze standardně použít při diagnostice karcinomu *in situ* močového měchýře, ale i penisu a karcinomu prostaty – Zaak a kol. prokázali akumulaci protoporphyrinu IX v nádorových buňkách karcinomu prostaty u všech 16 pacientů, kterým byla ALA podána perorálně (Zaak et al., 2008).

Hexylaminolevulinát (HAL) vykazuje v porovnání s ALA intenzivnější fluorescenční signál i při použití menší dávky – jeho intracelulární kapacita a tím i fluorescenční výtěžek na rozdíl od ALA nejsou omezené (Ray et al., 2009). Hypericin je červeně fluoreskující hydroxylovaný derivát fenantropyrylen-chinonu (vlnová délka emitovaného světla je 650 nm), přítomný v rostlině rodu *Hypericum*. Hypericin jako fluorescenční barvivo po podání vykazuje nízkou systémovou toxicitu a obvykle se hromadí v maligní tkáni (Kubin et al., 2008). Klinické studie prokázaly srovnatelnou senzitivitu (82 - 94 %) a vyšší specificitu (91 - 94 %) při detekci karcinomu močového měchýře ve srovnání s ALA a HAL (van den Berg, 2012).

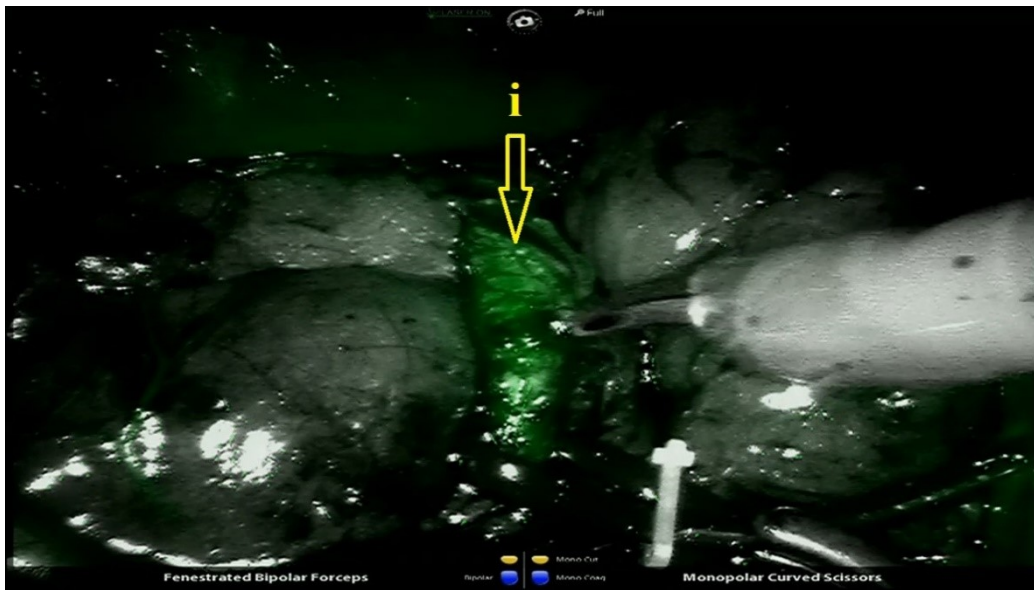
Fluorescein je jasné, světlé syntetické barvivo (vlnová délka emitovaného světla je 530 nm, vizuálně zelená barva), v kombinaci s cystoskopickým bílým světlem umožňuje na základě mikroskopických charakteristik rozlišit normální a benigní změny urotelu močového měchýře od karcinomu močového měchýře (Wu et al., 2011). V současnosti je nejprostudovanějším a nejvyužívanějším fluorescenčním barvivem indocyaninová zeleň, která se využívá u širokého spektra operačních výkonů a slouží zejména k peroperačnímu zobrazení tkání a cévního a lymfatického zásobení (Alander et al., 2012).

### 1.3. Indocyaninová zeleň

ICG je fluorescenční barvivo s molekulovou hmotností 775 daltonů, které se silně váže na bílkoviny v séru (např. na sérový albumin) a tím umožňuje po intravenózním podání pozorovat fluorescenčně značené cévní řečiště. ICG je z těla plně vylučována do žluče pomocí glutathion-S-transferázy, je stabilní při pokojové teplotě a rozpustná ve sterilní vodě (van der Poel et al., 2018). ICG vytvořila v roce 1955 firma Kodak Photography, schválení FDA bylo uděleno v roce 1959 (Bates et al., 2016). Má příznivý bezpečnostní profil, nežádoucí účinky byly v obsáhlé studii zaznamenány v 13 případech (0,34 %), z toho 10 případů nevyžadovalo léčbu, tři případy hypotenze vyžadovaly akutní ošetření (Obana et al., 1994). Podání ICG je bezpečné i u pacientů s anamnézou alergie na jodovou kontrastní látku, přesto byla v roce 2017 zaznamenána anafylaktická reakce (Chu et al., 2017). Po dopadu světla s vlnovou délkou 780 - 800 nm na molekulu ICG můžeme po zpracování signálu příslušným softwarem nitrožilně aplikovanou ICG využít k identifikaci cévního a lymfatického zásobení (vlnová délka emitovaného světla je 820 - 830 nm) (van den Berg et al., 2012). Indocyaninová zeleň jako nejvyužívanější a dobře prostudované fluorescenční barvivo se v urologii používá u širokého spektra operačních výkonů a slouží zejména k

peroperační vizualizaci tkání a cévního zásobení. Proces peroperační angiografie pomocí ICG ilustruje *obrázek 1*.

**Obrázek 1:** Fluorescenční zobrazení hlavní renální tepny (i) po intravenózním podání indocyaninové zeleně v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny. Tepna se po zpracování fluorescenčního signálu počítačovým softwarem zobrazuje zeleně, ledvinový parenchym a okolní tkáň se zobrazuje v šedivé barvě. (Gaduš et al., 2020)



## 2. Využití indocyaninové zeleně v urologii

V urologii lze ICG využít při otevřených, laparoskopických i robotických výkonech. Při robotických výkonech se při fluorescenčním zobrazení využívá technologie Firefly™, která je integrovaná v robotických systémech daVinci. Při laparoskopických výkonech je možné použít endoskopický systém SPY Imaging System® (Tobis et al., 2012). Aplikace ICG má uplatnění při vizualizaci cévního zásobení a anatomických poměrů u širokého spektra urologických výkonů, jakými jsou resekce nádoru ledviny, radikální prostatektomie, nefroureterektomie, adrenalectomie, cystektomie, lymfadenektomie, rekonstrukční operace močového nebo transplantace ledviny (Pathak et al., 2019). Základní využití ICG při robotických výkonech v urologii, které provádíme na našem pracovišti, popisuje přehledový článek (publikace č. 1): **Pacigová, D., Gaduš, L., Heráček, J., Čermák, M., Kočárek, J., 2018. Využití indocyaninové zeleně při robotických výkonech v urologii. Ces Urol. 22, 99-105.**

## 2.1. Úvod

Přehledový článek popisuje základní principy fluorescence, vlastnosti fluorescenčního barviva indocyaninové zeleně a shrnuje poznatky prvních zkušeností využití ICG při základních robotických urologických výkonech, kterými jsou roboticky asistovaná resekce nádoru ledviny a roboticky asistovaná radikální prostatektomie.

## 2.2. Výsledky

Při roboticky asistované resekcí nádoru ledviny lze aplikací ICG zobrazit hypofluorescenční tkáň nádorů (důsledkem enzymatických změn v buněčném systému nádorových buněk), dle pilotních studií se senzitivitou 84 % a pozitivní prediktivní hodnotou 87 % (Manny et al., 2013). Dále lze po podání ICG vizualizovat anatomii cévního zásobení ledviny a ledvinového nádoru, díky tomuto zobrazení je možné selektivně uzavřít přívodnou segmentální arterii, která je větví hlavní renální arterie a zásobuje příslušný segment ledviny s nádorem a uchránit tak zdravý ledvinový parenchym od teplé ischémie (Borofsky et al., 2013). Využití ICG při roboticky asistované resekcí ledviny včetně nových poznatků podrobně rozebírá další samostatná kapitola práce.

Fluorescenci lze využít v průběhu roboticky asistované radikální prostatektomie k mapování sentinelové lymfatické uzliny a při preparaci lymfatických uzlin; dále k zobrazení a následnému šetření nervově-cévních svazků s cílem zachování pooperační kontinence a erekce. Manny a kol. popsali v roce 2014 první klinické zkušenosti s roboticky asistovanou radikální prostatektomií, doplněnou o fluorescenční lymfangiografii a fluorescenční značení nádorové tkáně u 50 pacientů s použitím ICG. Aplikace 0,4 ml roztoku ICG s koncentrací 2,5 mg/ml do každého laloku prostaty vedla k rychlé difuzi barviva do celé prostaty bez viditelné fluorescence periprostatických struktur u všech pacientů. Pomocí ICG bylo možné identifikovat lymfatickou drenáž prostaty včetně potenciální sentinelové uzliny v 76 % případů 30 minut po aplikaci (senzitivita 100 %, specificita 75,4 %, pozitivní prediktivní hodnota 14,6 % a negativní prediktivní hodnota 100 % pro detekci metastáz v lymfatických uzlinách) (Manny et al., 2014). Jiný kolektiv autorů popsal lepší vizualizaci nervově-cévních svazků s ICG při nervy-šetřící roboticky asistované radikální prostatektomii v 30 % případů (Kumar et al., 2015).

## 2.3. Diskuze

Od data publikace přehledového článku byly uveřejněny četné studie, které rozšířily poznatky v oblasti využití ICG při výše uvedených výkonech a přinesly informace o

nových možnostech použití ICG u dalších robotických urologických výkonů, o které se robotická operativa v mezidobí rozšířila.

V oblasti využití ICG při roboticky asistované radikální prostatektomii byly publikovány další práce se zaměřením na peroperační lymfografií; prospektivní randomizovaná klinická studie se 120 pacienty se středně nebo vysoce rizikovým karcinomem prostaty, kteří podstoupili roboticky asistovanou radikální prostatektomii s rozšířenou pánevní lymfadenektomií, rozdělila tyto pacienty do dvou skupin: první skupině byla před operací transrektálně aplikován roztok ICG do prostaty, druhá kontrolní skupina podstoupila rozšířenou pánevní lymfadenektomii bez použití ICG. Autoři dospěli k závěru, že i když použití ICG může být přínosné k preciznější diagnostice a zobrazení lymfatické drenáže, senzitivita postupu není dostatečná k doporučení samostatné ICG-navigované lymfadenektomie jako nadřazeného výkonu před konvenční rozšířenou lymfadenektomií (Harke et al., 2018). Použití hybridních indikátorů (např. ICG-<sup>99m</sup>Tc) s cílem zlepšit preparaci sentinelové lymfatické uzliny při roboticky asistované radikální prostatektomii u pacientů s vysokým rizikem uzlinových metastáz se rozšířilo nejen k mapování sentinelové lymfatické uzliny, ale také k identifikaci nádorových okrajů při preparaci prostaty (Meershoek et al., 2020). Tento postup zatím nedosahuje spolehlivých výsledků, proto jsou v preklinických studiích testována více senzitivní a specifická hybridní fluorescenční barviva. Zejména konjugát inhibitoru prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) s fluorescenčním barvivem (ICG) se osvědčil v preklinických studiích v případě PSMA pozitivního karcinomu prostaty. V blízké budoucnosti má potenciál k lepšímu zobrazení okrajů nádoru a tím ke zlepšení onkologických výsledku, tj. ke snížení četnosti tzv. pozitivních chirurgických okrajů (Paraboschi et al., 2022).

Použití ICG při roboticky asistované adrenalectomii může pomoci při identifikaci a lokalizaci nádoru nadledviny jako i samotné nadledviny, jejího cévního zásobení a také v průběhu excize při nadledvinu šetřících postupech. Nádory nadledvin jsou po aplikaci ICG v literatuře popisovány jako hypofluorescentní (feochromocytom, lipoadenom, lymfoidní hyperplázie). Intravenózní aplikace 1 až 4 ml ICG roztoku s koncentrací 2,5 mg/ml může usnadnit preparaci a excizi nádoru nadledviny při roboticky asistované resekci nádoru nadledviny (Pathak et al., 2019).

Hanna a kol. popsali použití ICG u pěti roboticky asistovaných reimplantacích močovodů pro poškození jejich distálních částí při gynekologických laparoskopických operacích. Peroperační ICG angiografie umožnila ověřit vytvoření dobře vaskularizované

reimplantace bez tahu, ve všech případech proběhlo hojení ureterovezikoanastomózy bez komplikací (Hanna et al., 2021). Aplikace roztoku ICG umožňuje také snadnější identifikaci močovodů během složitých břišních operací s cílem předejít jejich iatrogennímu poškození (Paraboschi et al., 2022).

Vignolini a kol. popsali využití ICG při hodnocení reperfuze štěpu a močovodu v šesti případech roboticky asistované transplantace ledvin od žijících dárců. Autoři došli k závěru, že intenzita fluorescenčního signálu je spolehlivým ukazatelem hodnocení ledvinového parenchymu, močovodu a cévní anastomózy. Ke standardizaci metody jsou ale potřebné další větší studie (Vignolini et al., 2019).

Fluorescenční zobrazení lze během radikální cystektomie nebo resekce močového měchýře pro nádor využít k identifikaci a lokalizaci nádoru, k vizualizaci lymfatické drenáže nebo k hodnocení vitality distální části močovodů. Manny a kol. popsali využití fluorescence při deseti roboticky asistovaných radikálních cystektomiích, kdy intravezikální aplikace roztoku ICG v průběhu operace umožnila identifikaci okrajů nádoru a sentinelové lymfatické uzliny. Následná intravenózní aplikace roztoku ICG pomohla identifikovat dobré prokrvení ileálního konduitu a zbylých segmentů střeva (Manny et al., 2014). Schaafsma a kol. ve své studii aplikovali v průběhu radikální cystektomie ICG navázanou na lidský sérový albumin do okolí nádoru s cílem zobrazit sentinelovou lymfatickou uzlinu, autoři pozorovali fluorescenční zobrazení lymfatických uzlin jen v případě cystoskopické aplikace do sliznice měchýře. Následné naplnění měchýře fyziologickým roztokem po aplikaci na alespoň 15 minut podpořilo drenáž konjugátu do lymfatických uzlin, u 11 z 12 takto studovaných pacientů (92 %) byla identifikována jedna nebo více fluoreskujících lymfatických uzlin (Schaafsma et al., 2014). Doshi a kol. popsali použití indocyaninové zeleně a fluorescenčního zobrazení k posouzení vitality a prokrvení distálních částí močovodů před sešitím močovodů se střevní kličkou při rekonstrukční fázi radikální cystektomie se závěrem, že může snížit riziko vzniku striktury ureteroenteroanastomózy (Doshi et al., 2020).

Využití fluorescence je zkoumáno také při chirurgické léčbě karcinomu a prekancerózních ložisek penisu. Při lokální recidivě onemocnění může fluorescence zvýšit míru detekce neoplázií penisu a nádorových okrajů s cílem kompletního chirurgického odstranění (Schlenker et al., 2011). Dále byl při intraoperační identifikaci sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu penisu zkoumán hybridní indikátor ICG-<sup>99m</sup>Tc. Zejména Brouwer a kol. uvedli výhody ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanokoloidu ve srovnání se standardním zobrazením

(kombinace radiokoloidu s modrým barvivem) u 65 pacientů se spinocelulárním karcinomem penisu. Fluorescenční zobrazení na bázi ICG umožnilo vizualizaci sentinelové lymfatické uzliny v 96,8 % případů, zatímco identifikace sentinelové uzliny při použití modrého barviva byla možná pouze u 55,7 % případů (Brouwer et al., 2014). Podobné výsledky potvrdila i rozsáhlejší studie, ve které byly 266 pacientům aplikovány jak ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanokoloid, tak i modré barvivo. Fluorescenční zobrazení poskytlo o 39 % vyšší míru detekce sentinelové lymfatické uzliny než modré barvivo (Dell'Oglio et al., 2020).

Současné studie a dostupná literatura jsou většinou zaměřeny na využití fluorescence při výkonech u dospělých pacientů. V posledních letech dochází ke zvýšení zájmu o aplikaci fluorescenčního zobrazení také v dětské urologii při resekčních výkonech na ledvinách s cílem identifikace nepravidelné morfologie renálních cév a tím zabránění možnému masivnímu peroperačnímu krvácení. Heminefrektomie s použitím fluorescence jsou spojené s kratším průměrným operačním časem (76 vs. 166 min.) a s nižší mírou výskytu pooperačních komplikací (0 % vs. 19,2 % případů) (Esposito et al., 2020). V jiné studii byly publikovány výsledky 41 mikrovarikokelektomií u dětí, kdy byla u výkonu použita ICG-lymfangiografie. Ve studii byly aplikovány 2 ml roztoku ICG do levého varlete 25 chlapcům s varikokélou II. a III. stupně. Při následné operaci bylo pak možné izolovat a ušetřit lymfatické cévy. Při následném 18-měsíčním sledování nebyla v žádném případě zaznamenána perzistence ani recidiva varikokély a ani vznik pooperační hydrokély (Esposito et al., 2019).

### **3. Využití indocyaninové zeleně při roboticky asistované resekci nádoru ledviny**

Roboticky asistovaná resekce nádoru ledviny je v současné době urologickým operačním výkonem, při kterém se na našem pracovišti aplikace ICG využívá nejčastěji. Základní možnosti využití ICG při roboticky asistované resekci nádoru ledviny v praxi shrnuje přehledový článek (publikace č. 2): **Gaduš, L., Heráček, J., Pacigová, D., Belej, K., 2021. Indocyaninová zeleň v urologické praxi: doporučení a využití při resekci ledviny. Urol praxi. 22, 9-12.**

#### **3.1. Úvod**

Přehledový článek přináší shrnutí základních vlastností ICG, možnosti jejího využití v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny a doporučení konkrétních postupů v praxi při aplikaci ICG s přehledem očekávaných výsledků.

### 3.2. Výsledky

Roztok ICG (Verdye®) k použití při roboticky asistované resekci nádoru ledviny s intravenózní aplikací lze získat naředěním jedné ampule přípravku (25 mg) v 10 ml rozpouštědla na vodním základu – vznikne roztok s koncentrací 2,5 mg/ml, který je určen ke spotřebě do šesti hodin. Údaje o podaném množství ICG při robotické resekci ledviny k získání dostatečně kvalitní angiografie ledviny a nádoru se v literatuře liší (0,75-7,50 mg, medián 3 mg), celková dávka by měla činit méně než 2 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta. Fluorescenční zobrazení cévního zásobení ledviny je pozorovatelné již v první minutě po podání (Gaduš et al., 2021). Následně pak lze identifikovat větve hlavní renální tepny a provést cílené uzavření přítoku krve, tzv. selektivní nasazení cévní svorky. Ten díky snížení objemu tkáně, postižené teplou ischemií, může snížit ischemické poškození normálního renálního parenchymu. K dosažení pozorovatelné rozdílné fluorescence nádorové a nenádorové tkáně je nutné navýšení aplikovaného množství ICG pětinasobně (Ferroni et al., 2018). Možnosti a typy fluorescenčního zobrazení pomocí aplikace ICG při resekci nádoru ledviny, cíle zobrazení, užívané množství připraveného roztoku ICG k nitrožilnímu podání a doporučené postupy při roboticky asistované resekci nádoru ledviny jsou shrnuty v *Tabulce 1*.

**Tabulka 1:** Indikace, cíle zobrazení, používané množství připraveného roztoku ICG k nitrožilnímu podání a doporučené postupy pro resekci ledviny (Gaduš et al., 2020. Upraveno)

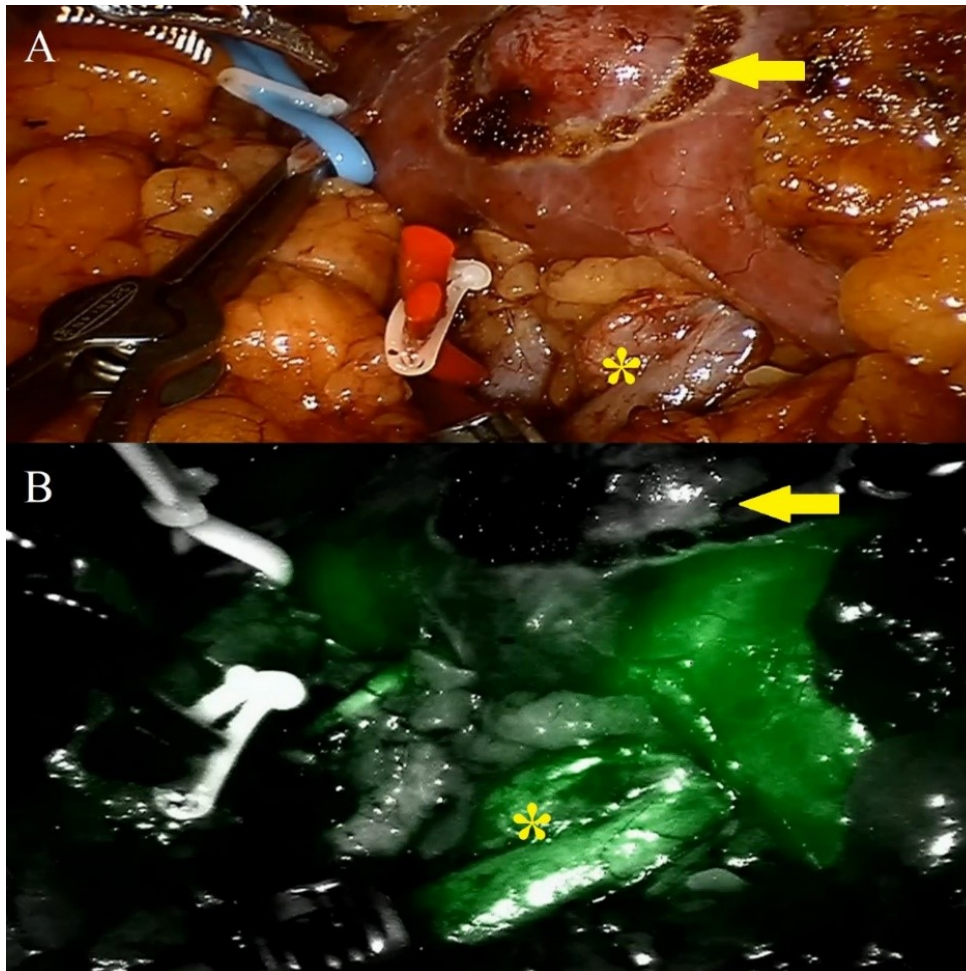
Indikace	Cíl	Množství ICG	Doporučený postup při resekci
Identifikace vaskularizace	Cílené zobrazení a uzavření větve hlavní renální tepny, zásobující nádor, a tím snížení ischemického poškození zdravého parenchymu	0,75-7,50 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preparace hilu ledviny, hlavních cév a arteriálních větví; identifikace arteriální větve, která je pravděpodobným zdrojem krevního zásobení nádoru a její cílený uzávěr svorkou</li><li>• Podání ICG nitrožilně s následným porovnáním</li></ul>

Lokalizace tumoru	Přesné ohraničení nádoru od zdravé tkáně, umožňující provedení kompletní resekce a snížení pravděpodobnosti pozitivních chirurgických okrajů	5,0-7,5 mg	<p>ischemické oblasti s oblastí předpokládané resekce</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uvolnění cévní svorky a ověření, že oblast ischemie odpovídá oblasti nádoru</li> <li>• Opětovný uzávěr příslušné arteriální větve</li> <li>• Preparace ledviny s nádorem, označení předpokládané hranice resekce</li> <li>• Podání ICG nitrožilně; nádorová tkáň se jeví jako hypofluorescentní</li> <li>• Vizuální potvrzení předpokládané hranice resekce, případná změna dle výsledku zobrazení pomocí ICG</li> <li>• Vyhodnocení spodiny po resekci: hypofluorescenční okrsky tkáně by neměly být patrné</li> </ul>
-------------------	--	------------	--

### 3.3. Diskuze

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti molekuly ICG umožňují využít fluorescenci v průběhu resekce nádorů ledvin třemi odlišnými způsoby. Princip první možnosti je založen na zobrazení cévního zásobení ledviny a nádoru ledviny po nitrožilní aplikaci ICG. Barvivo se po podání spojí s bílkovinami plasmy a umožní tím fluorescenční zobrazení cévního řečiště v reálném čase s následnou identifikací segmentálních a subsegmentálních větví hlavní ledvinové tepny a provedení cíleného uzavření přítoku krve, tzv. selektivní nasazení cévní svorky. Tím se sníží objem ledvinové tkáně, postižené teplou ischemií, čímž lze snížit ischemické poškození zdravého ledvinového parenchymu (Ferroni et al., 2018). Zobrazení cévního zásobení ledviny po aplikaci ICG ilustruje *obrázek 2*.

**Obrázek 2:** Větev ledvinové tepny a část parenchymu ledviny v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny v běžném zobrazení (A) a po aplikaci ICG (B), větev renální tepny podvlečena hadičkou a označena (\*), nádor označen šipkou (Gaduš et al., 2020)



První prospektivní studie, která porovnála výsledky 47 pacientů po roboticky asistované resekci nádoru ledviny s využitím ICG se 47 pacienty, kteří podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny bez použití ICG, vyhodnotila dobu teplé ischemie ve skupině s využitím ICG jako významně kratší. Počet pozitivních chirurgických okrajů byla v obou skupinách srovnatelná (Krane et al., 2012).

Druhý způsob využití ICG při resekci nádoru ledviny je založen na schopnosti ICG vytvářet vazbu s transmembránovou bílkovinou, zvanou bilitranslokáza (BLT). Tento protein zajišťuje nitrobuněčný transport molekuly ICG. BLT se nachází ve vysokých koncentracích v proximálních a distálních renálních tubulech, zdravý renální parenchym je tedy schopen intracelulárního hromadění molekul ICG a tím vysílá zaznamatelný

fluorescenční signál (Kaplan-Marans et al., 2019). Nádorové buňky neprodukují BTL, nemají schopnost ukládat ICG uvnitř buněk, ICG se proto z nádorové tkáně rychle vyplavuje a příslušná tkáň nevyzařuje fluorescenční signál (nádorová tkáň je po softwarové rekonstrukci obrazu tmavá). Toto zobrazení vyžaduje asi pětinašobně vyšší dávku ICG ve srovnání s dávkou, nutnou k zobrazení cévního řečiště (Ferroni et al., 2018). Podle pilotních studií hypofluorescenci nádoru ale nelze považovat za spolehlivý způsob určení možné malignity nádoru (senzitivita 84 %, specificita 57 %) (Manny et al. 2013).

Třetím možným způsobem využití ICG při resekci zcela endofytických nádorů je použití směsi lipiodol-ICG, nitrožilně podané před operačním výkonem. Směs ICG-lipiodol se selektivně dostává až do subsegmentálních tepen a tím umožní superselektivní značení nádorové tkáně, následná resekce je pak provedena bez nasazení cévní svorky na hlavní renální tepnu nebo její větve. Výhodou je v tomto případě rychlá peroperační identifikace nádorové tkáně s lepší peroperační kontrolou resekčních okrajů. Lipiodol v této směsi působí proti rychlému vyplavování ICG z nádorových buněk (Simone et al., 2018).

Výzkum v oblasti fluorescence (včetně využití při roboticky asistované resekci nádoru ledvin) je zaměřen také na vývoj nádorově specifických fluorescenčních barviv (kombinace fluorescenčního barviva a nádorově specifické molekuly - monoklonální protilátky, membránového antigenu nebo receptoru vázajícího ligand) k selektivní vizualizaci nádoru a na vývoj hybridních fluorescenčních barviv, vhodných k duálnímu zobrazení (konjugace fluorescenčního barviva s radionuklidem, následované předoperačním zobrazením pomocí PET/CT a peroperačním fluorescenčním zobrazením) s cílem zlepšit zobrazení hluboko uložených struktur vzhledem k limitované penetraci tkání emitovaným světlem při konvenční fluorescenci (KleinJan et al., 2016). V tomto směru Hekman a kol. publikovali první klinickou studii s použitím <sup>111</sup>In-DOTA-girentuximab-IRDye800CW ke zlepšení selektivní peroperační vizualizace světlobuněčného renálního karcinomu. V souboru 15 pacientů pomocí fluorescenčně značené protilátky správně identifikovali 12 případů světlobuněčného karcinomu ledviny, tkáňově specifickým fluorescenčním zobrazením bylo umožněno peroperační hodnocení resekční plochy a ozřejmění případného pozitivního chirurgického okraje (Hekman et al., 2016). Kromě studia indikací aplikace ICG a případně zařazení podání ICG peroperačně mezi standardní kroky vybraných roboticky asistovaných urologických operačních výkonů bude v budoucnu důležitý také další vývoj nádorově specifických ligandů/protilátek, značených ICG, k selektivní vizualizaci nádorů napříč celým onko-urologickým spektrem.

#### 4. Hypotézy a cíle práce

Resekce nádoru ledviny (otevřená, laparoskopická, roboticky asistovaná) je základní léčebnou modalitou u lokalizovaných nádorů ledvin s velikostí  $\leq 7$  cm, pokud je to technicky možné. Za hlavní kritéria úspěšné resekce nádoru ledviny se obecně považuje nepřítomnost peroperačních komplikací vyššího stupně (stupeň 3 a více dle Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací), nepřítomnost pozitivních chirurgických okrajů a minimální pooperační poškození ledvinových funkcí (Brassetti et al., 2020). Dosažení příznivých výsledků v těchto kritériích je technicky náročnější u komplexnějších a endofyticky rostoucích nádorů ledvin. Peroperační fluorescenční zobrazení je metodou, která může pomoci při provedení kvalitní resekce nádoru s dosažením požadovaných výsledků.

Srozumitelně interpretovat a srovnat morfologické vlastnosti nádorů ledvin v klinické praxi při plánování operační léčby umožňuje R.E.N.A.L. nefrometrické skóre. Je to kalkulátor, kterého výpočet je založen na pěti základních parametrech nádorů ledvin, a který vypovídá o anatomických poměrech nádorů včetně možnosti jednotlivé nádory mezi sebou interpretovatelně srovnat. Celkové R.E.N.A.L. skóre dosahuje hodnot 4 až 12, hodnoty jsou rozděleny do tří kategorií: nízké (4-6), střední (7-9) a vysoké (10-12). Nádory, které dosahují střední a vysoké R.E.N.A.L. skóre jsou považované za komplexní nádory, u kterých lze předpokládat technicky náročnější průběh operačního výkonu (Kutikov et al., 2009).

Pacienti, kteří v minulosti podstoupili břišní operaci, jsou kvůli pooperačním změnám vystaveni možnému riziku peroperačních komplikací při následujících břišních operacích. Tato situace platí i pro pacienty s anamnézou předchozí břišní operace a nádoru ledviny, kteří jsou indikováni k jeho operačnímu odstranění – resekci nádoru (Zargar et al., 2015). Fluorescence si i zde klade za cíl pomoci dosáhnout příznivých peroperačních a funkčních výsledků.

Stanoveny byly následující hypotézy:

- I. Peroperační fluorescenční zobrazení pomocí ICG při roboticky asistované resekci nádoru ledviny je častěji používáno při resekcích nádorů se středním a vysokým skóre podle R.E.N.A.L. skórovacího systému ledvinových nádorů (komplexnějších nádorů) v porovnání s nádory ledvin s nízkým R.E.N.A.L. skóre.

- II. Použití ICG při roboticky asistované resekci ledviny v terénu předchozí operace na ledvině přináší kratší dobu teplé ischemie a menší krevní ztrátu ve srovnání s roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny v totožném terénu bez použití ICG.
- III. Využití ICG v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny u pacientů s anamnézou předchozího operačního výkonu na ledvině umožňuje dosáhnout nižší frekvenci výskytu peroperačních a časných pooperačních komplikací (do 30 dnů) a lepší pooperační funkční výsledky.

## **5. Materiál a metody**

### **5.1. Soubor pacientů**

Retrospektivně jsme vyhodnotili soubor 219 pacientů, kteří od roku 2010 do roku 2020 podstoupili na našem pracovišti laparoskopickou nebo roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny. Identifikovali jsme 37 pacientů, u kterých bylo při roboticky asistované resekci nádoru ledviny použito fluorescenční zobrazení pomocí indocyaninové zeleně k vizualizaci cévního zásobení – ICG byla aplikována dle individuálního rozhodnutí operátora při nepříznivých anatomických poměrech, jakým je například komplexní větvení hlavní renální arterie, nebo v případě endofyticky rostoucího tumoru. Z těchto pacientů bylo identifikováno 28 pacientů, kteří podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s využitím ICG s anamnézou předchozí břišní operace. Tato skupina byla statisticky srovnána se skupinou 59 pacientů, kteří měli rovněž v anamnéze předchozí břišní operaci a podstoupili roboticky asistovanou resekci ledviny, ale bez využití ICG.

### **5.2. Operační postup**

Roboticky asistované resekce nádorů ledvin se na našem pracovišti do roku 2013 prováděly na robotickém systému daVinci Standard<sup>®</sup>, od roku 2013 na systému daVinci SI HD<sup>®</sup> s Firefly<sup>®</sup> technologií, umožňující fluorescenční zobrazení. Výkon se provádí v poloze pacienta na kontralaterálním boku, začíná založením kapnoperitonea o tlaku 13 mm Hg pomocí Veressovi jehly. V případě nemožnosti bezpečného zavedení Veressovi jehly pro změny po předchozích výkonech je kapnoperitoneum založeno Hassonovou technikou s následným zavedením 12 mm kamerového portu incizí. Dále jsou pod optickou kontrolou zavedeny dva 8 mm porty pro pracovní nástroje a další 12 mm asistentický port. Případná adheziolýza je provedena ostře robotickými nůžky. Po vypreparování hilových struktur je

kompletně exofyticky rostoucí nádor enukleován nebo ostře resekován bez uzavření renální tepny, v případě částečně nebo kompletně endofyticky rostoucího nádoru je před samotnou resekci provedeno neselektivní, selektivní nebo superselektivní uzavření tepny dle anatomických poměrů dané renální arterie. V případě nepříznivých anatomických poměrů, velkých rozměrů nádoru, komplexního větvení hlavní renální arterie nebo v případě kompletně endofyticky rostoucího tumoru je dle preference operátora použito fluorescenční zobrazení pomocí ICG. Po provedení samotné resekcce nádoru je v případě potřeby suturou uzavřen dutý systém, parenchymový defekt je uzavřen pokračujícím stehem, jištěným klipy, ve dvou vrstvách. Resekovaný nádor je z těla vyjmut v extrakčním sáčku, kapnoperitoneum je zrušeno, porty extrahovány a rány ve fascii a kůži uzavřeny.

V případě využití ICG k fluorescenčnímu zobrazení je anesteziologem nitrožilně aplikováno 1-2 ml čerstvě připraveného roztoku ICG (vznikne naředěním jedné ampule přípravku o hmotnosti 25 mg v 10 ml rozpouštědla na vodním základu – výsledkem je roztok s koncentrací 2,5 mg/ml) před nasazením svorky na renální tepnu nebo její větev. Po aktivaci Firefly® technologie se obraz přepne do fluorescenčního zobrazení a průchod ICG je po 60-75 sekundách pozorován jako zelená oblast nejprve v průběhu hlavní renální arterie, poté v průběhu její větví až nakonec se zeleně jeví celý prokrvený ledvinový parenchym. Pozorovaná ostrá hranice mezi prokrvenou a neprokrvenou tkání umožňuje chirurgovi přemístit cévní svorku na příslušnou větev renální arterie, zásobující nádor, s cílem snížit jak krevní ztrátu, tak i snížit teplou ischemii zdravého ledvinového parenchymu.

### 5.3. Vyhodnocení dat a statistická analýza

U všech pacientů jsme zaznamenali věk, index tělesné hmotnosti (body mass index), index komorbidit (Charlson comorbidity index), rozměry a komplexnost nádorů podle R.E.N.A.L. skórovacího systému. Vyhodnotili jsme průměrný operační čas, dobu teplé ischemie ledvinového parenchymu, krevní ztráty, délku hospitalizace, četnost pozitivních chirurgických okrajů, předoperační a pooperační hodnoty kreatininu a glomerulární filtrace. Dále jsme vyhodnotili četnost peroperačních a pooperačních komplikací podle tzv. Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací. Data byly analyzovány pomocí softwaru STATISTICA (verze 12, Statsoft Inc, Tulsa, CA). Porovnání ve skupinách proběhlo pomocí metody *Student's t-test* testu. Hladina významnosti byla zvolena 0,05.

## 6. Výsledky a hodnocení hypotéz

6.1. Peroperační fluorescenční zobrazení pomocí ICG při roboticky asistované resekci nádoru ledviny je častěji používáno při resekcích nádorů se středním a vysokým skóre podle R.E.N.A.L. skórovacího systému ledvinových nádorů (komplexnějších nádorů) v porovnání s nádory ledvin s nízkým R.E.N.A.L. skóre – problematiku řeší původní, impaktovaná publikace (publikace č. 3): **Gadus, L., Kocarek, J., Chmelik, F., Matejkova, M., Heracek, J., 2020. Robotic Partial Nephrectomy with Indocyanine Green Fluorescence Navigation. Contrast Media Mol Imaging. 2020, 1287530. [IF 3,161].**

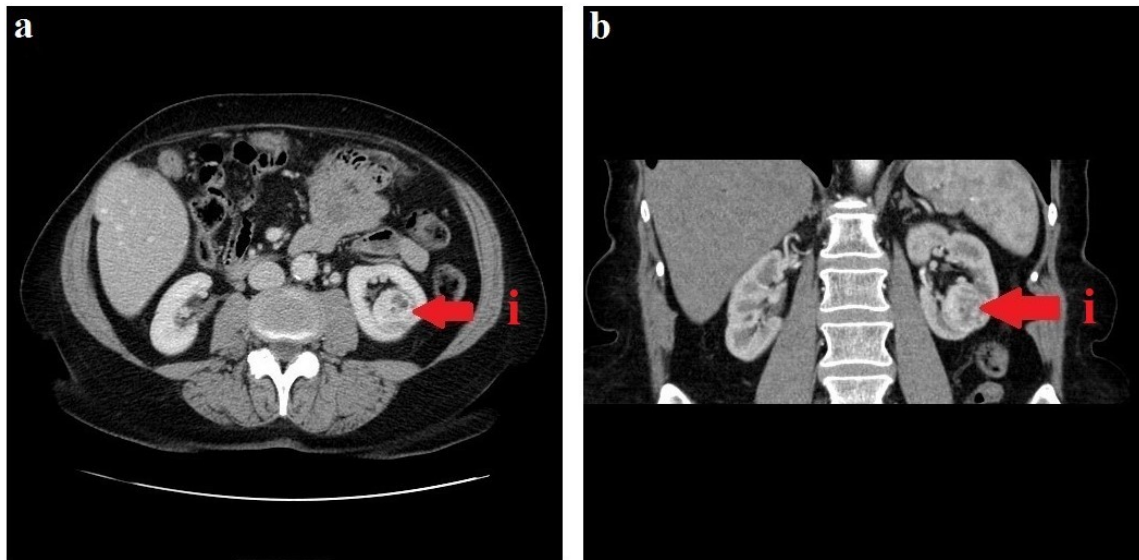
### 6.1.1. Úvod

Článek přináší jako první publikace z prostředí České republiky v zahraničním impaktovaném časopise komplexní přehled peroperačních a pooperačních dat souboru pacientů, kteří na našem pracovišti podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s využitím ICG, včetně analýzy vlastností a komplexnosti resekováných nádorů podle R.E.N.A.L. skórovacího systému.

### 6.1.2. Výsledky

Roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s aplikací ICG podstoupilo 37 pacientů, z toho se v 29 případech (79 %) jednalo o nádory se středním a vysokým R.E.N.A.L. skóre (R.E.N.A.L. skóre 7 a více). Pouze 21 % případů spadalo do kategorie nízkého skóre. Ve většině případů se tedy jednalo o komplexní nádory větších rozměrů, uložených mezoreálně a v blízkosti kalichopánvičkového systému. Průměrný rozměr nádorů byl 31 mm. Aplikace ICG umožnila v průběhu operačního výkonu označit a selektivně uzavřít přívodnou tepnu do nádoru ve 25 případech (68 %). Průměrná doba teplé ischemie byla 14 minut, průměrný operační čas 133 minut. Peroperačně se vyskytly 2 případy komplikací nižšího stupně (krvácení s nutností podání krevní transfuze) a 1 případ komplikace vyššího stupně (poranění bránice s nutností sutury) dle Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací. U dvou pacientů (5 %) došlo pooperačně ke zhoršení ledvinových funkcí (hodnoceno podle hladiny kreatininu v séru a podle glomerulární filtrace). Příklad komplexního, kompletně endofytického nádoru s vyšším R.E.N.A.L. skóre je zobrazen na *obrázku 3*.

**Obrázek 3:** Endofyticky rostoucí nádor levé ledviny stádia T1b a utlačující kalichopánvičkový systém (i) před roboticky asistovanou resekcí na předoperačním CT zobrazení v transverzální (a) a frontální (b) rovině (Gaduš et al., 2020)



### 6.1.3. Diskuze a závěr

R.E.N.A.L. nefrometrické skóre je kalkulátor, kterého výpočet je založen na pěti základních parametrech nádorů ledvin, a který vypovídá o anatomických poměrech nádorů včetně možnosti jednotlivé nádory mezi sebou pro potřeby klinického přístupu srozumitelně a interpretovatelně srovnat. Čtyři z pěti parametrů (největší rozměr nádoru, hloubka invaze nádoru do ledvinového parenchymu, vzdálenost nádoru od kalichopánvičkového systému a umístění nádoru vzhledem k ledvinovým pólům) jsou bodovány na škále od 1 do 3 dle absolutní hodnoty příslušného parametru, pátým parametrem je lokalizace nádoru na přední nebo zadní straně ledvinového parenchymu, podle toho je k výslednému bodovému součtu přiděleno písmeno *p* („posterior“) nebo *a* („anterior“). Celkové R.E.N.A.L. skóre tedy dosahuje hodnot 4 až 12, hodnoty jsou rozděleny do tří kategorií: nízké (4-6), střední (7-9) a vysoké (10-12). Nádory, které dosahují střední a vysoké R.E.N.A.L. skóre jsou považované za komplexní nádory, u kterých lze předpokládat technicky náročnější průběh operačního výkonu (Kutikov et al., 2009).

V analyzovaném souboru pacientů bylo 79 % resekovaných nádorů ledvin vyhodnoceno jako komplexní nádory se středním a vysokým R.E.N.A.L. skóre ve srovnání s 21 % případů nádorů, kdy je jednalo o simplexní nádory s nízkým R.E.N.A.L. skóre, hypotézu lze tedy přijmout. O komplexnějším charakteru nádorů v souboru pacientů svědčí i

samotná velikost nádoru, která byla v průměru 31 mm, relativně vysoké procento nádoru se stádiem pT1b (8 případů, 22 %) a taky větší krevní ztráty v průběhu operace – průměrně 190 ml; v literatuře autoři uvádějí průměrnou krevní ztrátu při roboticky asistované resekci nádoru ledvin od 100 ml do 260 ml (Froghi et al., 2013). Navzdory nutnosti resekovat komplexnější nádory jsme zaznamenali příznivý počet pozitivních chirurgických okrajů (3 případy, 8 %).

6.2. Aplikace ICG při roboticky asistované resekci ledviny v terénu předchozí operace na ledvině přináší kratší dobu teplé ischemie a menší krevní ztrátu ve srovnání s roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny v totožném terénu bez použití ICG – problematiku řeší původní, impaktovaná publikace (publikace č. 4): **Gadus, L., Chmelik, F., Matejkova, M., Heracek, J., 2023. Transperitoneal Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy for Renal Cancer in Patients with Previous Abdominal Surgery: a Single Centre Experience. Indian J Surg. 1-9. [IF 0,4].**

#### 6.2.1. Úvod

Samostatnou kapitolou originální impaktované práce, která srovnává vliv lokalizace předchozí břišní operace (horní kontralaterální břišní kvadrant/horní ipsilaterální břišní kvadrant/dolní břišní kvadranty) a techniku provedení resekce nádoru ledviny (laparoskopická/roboticky asistovaná resekce nádoru ledviny v terénu předchozí břišní operace) na peroperační, pooperační, funkční a onkologické výsledky, je srovnání těchto výsledků u 2 skupin pacientů: v první skupině bylo 28 pacientů, kteří měli v anamnéze předchozí břišní operaci a následně podstoupili pro nádor ledviny roboticky asistovanou resekci nádoru ledvin s využitím ICG; do druhé skupiny bylo zařazených 59 pacientů, kteří měli rovněž anamnézu předchozí břišní operace, ale následná roboticky asistovaná resekce nádoru ledviny byla provedena bez použití ICG. V literatuře již více prací vyhodnotilo vliv přechodí břišní operace na peroperační a funkční výsledky roboticky asistované resekce nádoru ledviny, ale jen minimum publikací se věnovalo peroperačním a funkčním výsledkům v případě, kdy byla roboticky asistovaná resekce rozšířena o ICG-angiografické fluorescenční zobrazení.

#### 6.2.2. Výsledky

Průměrná doba teplé ischemie při roboticky asistované resekci nádoru ledviny s využitím ICG byla 15 minut v porovnání s průměrnou dobou teplé ischemie 14 minut při roboticky

asistované resekci nádoru ledviny bez použití ICG ( $p = 0,483$ ). Průměrná krevní ztráta při resekci nádoru ledviny s využitím ICG byla 212 ml v porovnání s průměrnou krevní ztrátou 177 ml při resekci nádoru ledviny bez využití ICG ( $p = 0,620$ ). Kompletní přehled výsledků včetně dalších sledovaných parametrů shrnuje *tabulka 2*. Průměrný operační čas roboticky asistované resekce nádoru ledviny s využitím ICG byl 132 minut ve srovnání s operačním časem 121 minut při resekci nádoru ledviny bez použití ICG. Průměrná délka hospitalizace 7 dnů byla v obou skupinách stejná. Pozitivní chirurgické okraje byly zaznamenány v jednom případě (4 %) ve skupině ve skupině pacientů po roboticky asistované resekci nádoru ledviny s využitím ICG v porovnání s 6 případy (10 %) ve skupině pacientů, kteří podstoupili resekci nádoru ledviny bez ICG ( $p = 0,296$ ).

**Tabulka 2:** Porovnání charakteristik nádorů a peroperačních výsledků u pacientů s anamnézou předchozí břišní operace, kteří podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s použitím ICG a bez použití ICG (Gaduš et al., 2024. Upraveno)

	Robotická resekce nádoru s využitím ICG (n = 28)	Robotická resekce nádoru bez ICG (n = 59)	<i>p hodnota</i>
<b>CT rozměr nádoru (mm)</b>			
průměr ± směrodatná odchylka	32 ± 13	26 ± 12	<b>0.030</b>
medián (min-max)	28 (13-62)	23 (8-70)	
<b>R.E.N.A.L. skóre (n, %)</b>			
průměr ± směrodatná odchylka	7 ± 1.3	6 ± 1.6	0.121
medián (min-max)	7 (4-10)	6 (4-10)	
<b>Operační čas (min)</b>			
průměr ± směrodatná odchylka	132 ± 32	121 ± 35	0.189
medián (min-max)	123 (85-235)	120 (60-230)	
<b>Doba teplé ischemie (min)</b>			
průměr ± směrodatná odchylka	15 ± 5	14 ± 4	0.483
medián (min-max)	15 (7-27)	15 (7-23)	
<b>Průměrná krevní ztráta (ml)</b>			
průměr ± směrodatná odchylka	212 ± 382	177 ± 250	0.620
medián (min-max)	100 (0-1500)	100 (50-1500)	
<b>Délka hospitalizace (dny)</b>			
průměr ± směrodatná odchylka	7 ± 1	7 ± 2	0.587
medián (min-max)	7 (5-10)	7 (4-16)	
<b>Pozitivní okraje (n, %)</b>			
	1 (4)	6 (10)	0.296

### 6.2.3. Diskuze a závěr

Vzhledem k statisticky nevýznamným rozdílům v průměrných hodnotách doby teplé ischemie a krevních ztrát lze tuto hypotézu zamítnout. Významným parametrem, který může tuto statistiku ovlivňovat, je průměrný rozměr resekovaného nádoru. Předoperačně měřená průměrná velikost nádoru byla ve skupině pacientů, kteří podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s aplikací ICG 32 mm v porovnání s průměrnou velikostí nádoru 26 mm ve skupině pacientů, kteří podstoupili resekci nádoru bez použití ICG, rozdíl v průměrné velikosti nádorů je statisticky významný ( $p = 0,030$ ). Tato skutečnost naznačuje, že ICG-angiografie byla využita v případech větších a objemnějších nádorů, u kterých je předpoklad technicky náročnějšího výkonu. Proti této možnosti vystupuje parametr komplexnosti nádorů - R.E.N.A.L. skóre, které se statisticky signifikantně v těchto skupinách neliší (R.E.N.A.L. skóre 7 ve skupině s využitím ICG v porovnání s R.E.N.A.L. skóre 6 pro skupinu bez použití ICG,  $p = 0,121$ ). Z celkového počtu 28 pacientů, u kterých byla v průběhu resekce nádoru ledviny aplikována ICG, bylo v 19 případech možné při resekci selektivně uzavřít větev renální tepny vyživující nádor. Průměrný operační čas byl delší ve skupině pacientů, kteří podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s využitím ICG, rozdíl ale nebyl statisticky významný ( $p = 0,189$ ).

6.3. Využití ICG v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny u pacientů s anamnézou předchozího operačního výkonu na ledvině umožňuje dosáhnout nižší frekvenci výskytu peroperačních a časných pooperačních komplikací (do 30 dnů) a lepší pooperační funkční výsledky – problematiku rozebírá původní publikace č. 4.

#### 6.3.1. Úvod

Pacienti s anamnézou předchozí břišní operace jsou kvůli pooperačním změnám, jizvám a nitrobřišním adhezím vystaveni možnému riziku peroperačních a časných pooperačních komplikací při dalších břišních operačních výkonech. Publikace si klade za cíl objasnit možný přínos využití ICG při snížení četnosti peroperačních a časných pooperačních chirurgických komplikací roboticky asistované resekce nádoru ledviny u těchto pacientů.

#### 6.3.2. Výsledky

Výskyt peroperačních komplikací nižšího stupně (Clavien-Dindo stupeň I a II) při roboticky asistované resekci nádoru ledviny s využitím ICG jsme zaznamenali v 2

případech v porovnání s žádným případem komplikace nižšího stupně při resekci nádoru ledviny bez použití ICG ( $p = 0,038$ ). Výskyt peroperačních komplikací vyššího stupně (Clavien-Dindo stupeň III-V) při resekci nádoru ledviny s využitím ICG jsme pozorovali v 1 případě ve srovnání s 4 případy komplikací vyššího stupně při resekci nádoru ledviny bez použití ICG ( $p = 0,553$ ). Časné pooperační (do 30 dnů od operačního výkonu) komplikace nižšího stupně (Clavien-Dindo stupeň I a II) při resekci nádoru ledviny s využitím ICG byly zaznamenány v 5 případech v porovnání s 5 případy komplikací nižšího stupně při resekci nádoru ledviny bez použití ICG ( $p = 0,204$ ). Časné pooperační komplikace vyššího stupně (Clavien-Dindo stupeň III-V) při resekci nádoru ledviny s využitím ICG nebyly pozorovány, při resekci nádoru ledviny bez použití ICG byly zaznamenány 2 případy komplikací vyššího stupně ( $p = 0,330$ ). Průměrná pooperační hodnota kreatininu jako ukazatele ledvinových funkcí u pacientů s anamnézou předchozí břišní operace po následné roboticky asistované resekci nádoru ledviny s využitím ICG byla 80  $\mu\text{mol/l}$  v porovnání s hodnotou kreatininu 89  $\mu\text{mol/l}$  u pacientů s totožnou anamnézou po resekci nádoru ledviny bez použití ICG ( $p = 0,427$ ). Přehled výsledků shrnuje *tabulka 3*.

**Tabulka 3:** Porovnání četnosti peroperačních a pooperačních komplikací dle Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací a funkčních výsledků u pacientů s anamnézou předchozí břišní operace, kteří podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s využitím ICG a bez využití ICG (Gaduš et al., 2024. Upraveno)

	Robotická resekce nádoru s využitím ICG (n = 28)	Robotická resekce nádoru bez ICG (n = 59)	<i>p hodnota</i>
Peroperační komplikace (n, %)			
Low-grade (st. I-II)	2 (7)	0 (0)	<b>0.038</b>
High-grade (st. III-V)	1 (4)	4 (7)	0.553
Pooperační komplikace (n, %)			
Low-grade (st. I-II)	5 (18)	5 (8)	0.204
High-grade (st. III-V)	0 (0)	2 (3)	0.330
Předoperační kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )			
průměr $\pm$ směrodatná odchylka	80 $\pm$ 15	94 $\pm$ 63	0.369
medián (min-max)	79 (55-120)	82 (49-452)	
Pooperační kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )			
průměr $\pm$ směrodatná odchylka	80 $\pm$ 21	89 $\pm$ 56	0.427
medián (min-max)	74 (52-123)	76 (45-439)	

### 6.3.3. Diskuze a závěr

V žádné sledované kategorii peroperačních a pooperačních komplikací jsme nezaznamenali statisticky signifikantně nižší četnost komplikací u pacientů s anamnézou předchozí břišní operace, kteří následně podstoupili roboticky asistovanou resekci nádoru ledviny s využitím ICG. Nižší četnost peroperačních low-grade komplikací byla zaznamenána u resekcí nádorů ledvin bez použití ICG. Dosažené pooperační funkční výsledky se statisticky významně v obou skupinách nelišily. Tuto hypotézu lze tedy zamítnout. Vysvětlení může být obdobné, jako u předchozí hypotézy: předoperačně měřená průměrná velikost nádoru byla v skupině pacientů s ICG 32 mm v porovnání s průměrnou velikostí nádoru 26 mm ve skupině pacientů, kteří podstoupili resekci nádoru bez použití ICG, rozdíl v průměrné velikosti nádorů je statisticky významný ( $p = 0,030$ ). Peroperační a pooperační komplikace byly vyhodnoceny na základě Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací, komplikace I. a II. stupně byly označeny jako klasifikace nižšího stupně („low-grade“ komplikace), komplikace III. - V. stupně byly označeny jako komplikace vyššího stupně („high-grade“ komplikace). Mezi peroperační komplikace jsme zařadili ty, které se vyskytly bezprostředně v průběhu operačního výkonu, mezi pooperační komplikace jsme zařadily komplikace, které se objevily do 30 dnů od operačního výkonu. V kategorii peroperačních komplikací nižšího stupně jsme zaznamenali krvácení v průběhu resekce nádoru s nutností podání krevních transfúzí. Peroperační komplikace vyššího stupně zahrnovaly poranění velkých cév, poranění střeva a poranění bránice. Mezi pooperační komplikace nižšího stupně patřily infekce močových cest s nutností podávání antibiotické terapie, perirenální hematom s nutností podání krevní transfúze bez nutnosti chirurgické intervence, paralytický ileus s medikamentózní terapií, a infekce operační rány. Pooperační komplikace vyššího stupně tvořily vznik urinomu s nutností operačního zavedení drenáže dutého systému ledviny a multiorgánové selhání s nutností komplexní léčby včetně oxygenoterapie na jednotce intenzivní péče.

## 7. Souhrn / Summary

### 7.1. Souhrn

Předložený souhrn publikací popisuje využití fluorescence a fluorescenčního barviva indocyaninové zeleně při urologických robotických operačních výkonech. V úvodu je popsán princip fluorescence, vlastnosti indocyaninové zeleně a možnosti jejího klinického využití. První přehledový článek popisuje využití a možné přínosy indocyaninové zeleně

při základních roboticky asistovaných výkonech, a to zejména při roboticky asistované radikální prostatektomii a roboticky asistované resekci nádoru ledviny. V komentáři k prvnímu článku autor podává doplňující informace a aktuální poznatky v dané oblasti včetně výsledků využití indocyaninové zeleně při dalších robotických výkonech. Následující přehledový článek rozšiřuje poznatky a možnosti využití fluorescence při roboticky asistované resekci nádoru ledviny a přináší konkrétní postupy aplikace ICG, očekávané výsledky, dosažitelné v průběhu operačního výkonu s návrhem možné standardizace procesu v klinické praxi. Druhá polovina práce se věnuje dvěma originálními publikacím. První z těchto publikací popisuje využití ICG při roboticky asistované resekci nádoru ledvin u uceleného souboru pacientů, přináší přehled peroperačních charakteristik, dále pooperačních, onkologických a funkčních výsledků se závěrem možnosti bezpečného využití ICG, a to zejména u resekce komplexnějších nádorů s vyšším R.E.N.A.L. skóre. Tím potvrzuje možnost zařazení aplikace ICG k peroperační vizualizaci cévního zásobení ledviny jako standardního kroku v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledviny. Druhá originální publikace se věnuje problematice využití ICG v průběhu roboticky asistované resekce nádoru ledvin u pacientů s anamnézou předchozí břišní operace a klade si za cíl objasnit možný přínos využití ICG-angiografie při snížení krevní ztráty, zkrácení doby teplé ischemie, zlepšení pooperačních funkčních výsledků a snížení četnosti peroperačních a pooperačních chirurgických komplikací u těchto pacientů. Zejména v poslední oblasti je potřeba dalších klinických studií k podložení prezentovaných výsledků.

## 7.2. Summary

The presented monothematic summary of publications describes the use of fluorescence and the fluorescent dye - indocyanine green during urological robotic surgeries. The introduction describes the principle of fluorescence, the characteristics of indocyanine green and the possibilities of its clinical use. The first publication describes the usage and possible benefits of indocyanine green in basic robotic urological procedures, especially in robotic radical prostatectomy and robotic partial nephrectomy. In the commentary to the first article, the author provides additional informations and current findings in the discussed area, including the results of the use of indocyanine green in other robotic surgeries. The following second review article expands the description and possibilities of using of fluorescence during robotic partial nephrectomy and presents specific steps of ICG application and possible standardization in clinical practice with expectable results,

achievable during the surgery. The second half of the work is devoted to the two original publications. The first publication describes the usage of ICG in robotic partial nephrectomy in the first comprehensive group of patients. It provides an overview of intraoperative characteristics, as well as postoperative, oncological and functional results, concluding with the possibility of safe usage of ICG, especially in the resection of more complex tumors with a higher R.E.N.A.L. score. This confirms the possibility of including the application of ICG for intraoperative visualization of the vascular supply of the kidney as a standard step during robotic partial nephrectomy. The second original publication deals with the issue of using ICG during robotic partial nephrectomy in patients with a history of previous abdominal surgery and aims to clarify the possible benefit of using ICG-angiography in reducing blood loss, shortening warm ischemia time, improving postoperative functional results and reducing frequency of intraoperative and postoperative surgical complications in these patients. Especially in the last area, further clinical studies are needed to prove the presented results.

## **8. Zkratky a vysvětlivky**

ALA – kyselina  $\delta$ -aminolevulová

BLT – enzym bilitranslokáza

CT – výpočetní tomografie

FDA (*Food and Drug Administration*) – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických

HAL – hexylaminolevulinát

ICG – indocyaninová zeleň

PET/CT – pozitronová emisní a výpočetní tomografie

PSMA – prostatický specifický membránový antigen

R.E.N.A.L. – nefrometrický skórovací systém ledvinových nádorů

## 9. Seznam použité literatury

- Alander, J. T., Kaartinen, I., Laakso, A., Pätilä, T., Spillmann, T., Tuchin, V. V., Venermo, M., Välisuo, P., 2012. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012, 940585. <https://doi.org/10.1155/2012/940585>
- Angell, J. E., Khemees, T. A., Abaza, R., 2013. Optimization of near infrared fluorescence tumor localization during robotic partial nephrectomy. *J Urol*. 190, 1668-1673. <https://doi:10.1016/j.juro.2013.04.072>
- Babjuk, M., Petřík, R., Soukup, V., Jirsa, M., Sedláček, J., Dvořáček, J., 2003. Fluorescenční cystoskopie s intravezikální instilací kyseliny 5-aminolevulové a její využití k diagnostice nádorů močového měchýře – výsledky 125 vyšetření. *Ces Urol*. 7, 11-14. <https://www.czechurolog.cz/pdfs/cur/2003/01/03.pdf>
- Bates, A. S., Patel, V. R., 2016. Applications of indocyanine green in robotic urology. *J Robot Surg*. 10, 357-359. <https://doi.org/10.1007/s11701-016-0641-5>
- Bjurlin, M. A., Gan, M., McClintock, T. R., Volpe, A., Borofsky, M. S., Mottrie, A., Stifelman, M. D., 2014. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery. *Eur Urol*. 65, 793-801. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.023>
- Boni, L., David, G., Mangano, A., Dionigi, G., Rausei, S., Spampatti, S., Cassinotti, E., Fingerhut, A., 2015. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 29, 2046-2055. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3895-x>
- Borofsky, M. S., Gill, I. S., Hemal, A. K., Marien, T. P., Jayaratna, I., Krane, L. S., Stifelman, M. D., 2013. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int*. 111, 604-610. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11490.x>
- Brassetti, A., Anceschi U., Bertolo, R., Ferriero, M., Tuderti, G., Capitanio, U., Larcher, A., Garisto, J., Antonelli, A., Mottire, A., Minervini, A., Dell'Oglio, P., Veccia, A., Amparore, D., Flammia, R., Mari, A., Porpiglia, F., Montorsi, F., Kaouk, J., 2019. Surgical quality, cancer control and functional preservation: introducing a novel Trifecta for robot-assisted partial nephrectomy. *Minerva Urol Nefrol*. 72, 82-90. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.19.03570-7>

- Brouwer, O. R., van den Berg, N. S., Mathéron, H. M., van der Poel, H. G., van Rhijn, B. W., Bex, A., van Tinteren, H., Valdés Olmos, R. A., van Leeuwen, F. W., Horenblas, S., 2014. A hybrid radioactive and fluorescent tracer for sentinel node biopsy in penile carcinoma as a potential replacement for blue dye. *Eur Urol.* 65, 600-609. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.014>
- Cacciamani, G. E., Medina, L. G., Gill, T., Abreu, A., Sotelo, R., Artibani, W., Gill, I. S., 2018. Impact of Surgical Factors on Robotic Partial Nephrectomy Outcomes: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 200, 258-274. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.086>
- Cacciamani, G. E., Shakir, A., Tafuri, A., Gill, K., Han, J., Ahmadi, N., Hueber, P. A., Gallucci, M., Simone, G., Campi, R., Vignolini, G., Huang, W. C., Taylor, J., Becher, E., Van Leeuwen, F. W. B., Van Der Poel, H. G., Velet, L. P., Hemal, A. K., Breda, A., Autorino, R., Sotelo, R., Aron, M., Desai, M. M., De Castro Abreu, A. L., 2020. 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.* 38, 883-896. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02870-z>
- Dell'Oglio, P., de Vries, H. M., Mazzone, E., KleinJan, G. H., Donswijk, M. L., van der Poel, H. G., Horenblas, S., van Leeuwen, F. W. B., Brouwer, O. R., 2020. Hybrid Indocyanine Green-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid for Single-photon Emission Computed Tomography and Combined Radio- and Fluorescence-guided Sentinel Node Biopsy in Penile Cancer: Results of 740 Inguinal Basins Assessed at a Single Institution. *Eur Urol.* 78, 865-872. <https://doi:10.1016/j.eururo.2020.09.007>
- Doshi, C. P., Wozniak, A., Quek, M. L., 2020. Near-infrared Fluorescence Imaging of Ureters With Intravenous Indocyanine Green During Radical Cystectomy to Prevent Ureteroenteric Anastomotic Strictures. *Urology.* 144, 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.06.026>
- Esposito, C., Coppola, V., Del Conte, F., Cerulo, M., Esposito, G., Farina, A., Crocetto, F., Castagnetti, M., Settini, A., Escolino, M., 2020. Near-Infrared fluorescence imaging using indocyanine green (ICG): Emerging applications in pediatric urology. *J Pediatr Urol.* 16, 700-707. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.07.008>

- Esposito, C., Turrà, F., Del Conte, F., Izzo, S., Gargiulo, F., Farina, A., Severino, G., Cerulo, M., Escolino, M., 2019. Indocyanine Green Fluorescence Lymphography: A New Technique to Perform Lymphatic Sparing Laparoscopic Palomo Varicocelectomy in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 29, 564-567. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0624>
- Ferroni, M. C., Sentell, K., Abaza, R., 2018. Current Role and Indications for the Use of Indocyanine Green in Robot-assisted Urologic Surgery. *Eur Urol Focus*. 4, 648-651. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.07.009>
- Ficarra, V., Novara, G., Rosen, R. C., Artibani, W., Carroll, P. R., Costello, A., Menon, M., Montorsi, F., Patel, V. R., Stolzenburg, J. U., Van der Poel, H., Wilson, T. G., Zattoni, F., Mottrie, A., 2012. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 62, 405-417. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.045>
- Ficarra, V., Novara, G., Secco, S., Macchi, V., Porzionato, A., De Caro, R., Artibani, W., 2009. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 56, 786-793. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.07.040>
- Froghi, S., Ahmed, K., Khan, M.S., Dasgupta, P., Challacombe, B., 2013. Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a). *BJU Int*. 112, E322-E333. <https://doi.org/10.1111/bju.12053>
- Gadus, L., Kocarek, J., Chmelik, F., Matejkova, M., Heracek, J., 2020. Robotic Partial Nephrectomy with Indocyanine Green Fluorescence Navigation. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020, 1287530. <https://doi.org/10.1155/2020/1287530>
- Gadus, L., Chmelik, F., Matejkova, M., Heracek, J., 2023. Transperitoneal Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy for Renal Cancer in Patients with Previous Abdominal Surgery: a Single Centre Experience. *Indian J Surg*. 1-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03743-x>
- Gaduš, L., Heráček, J., Pacigová, D., Belej, K., 2021. Indocyaninová zeleň v urologické praxi: doporučení a využití při resekcii ledviny. *Urol praxi*. 22, 9-12. <https://doi.org/10.36290/uro.2020.041>

- Ghosh, A., Heston, W. D., 2004. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 91, 528-539.  
<https://doi.org/10.1002/jcb.10661>
- Golijanin, D. J., Marshall, J., Cardin, A., Singer, E., Wood, R., Reeder, J., Wu, G., Yao, Jo., Passamonti, S., Messing, E., 2008. Bilitranslocase (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.* 179(suppl), 137.  
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(08\)60394-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(08)60394-8)
- Hanna, B., Lorger, S., Leslie, S., Chung, A., Goolam, A., Winter. M., 2021. Robotic ureteral reimplantation with boari flap in the emergency setting with the use of indocyanine green. *Videourology.* 35. <https://doi.org/10.1089/vid.2020.0091>
- Harke, N. N., Godes, M., Wagner, C., Addali, M., Fangmeyer, B., Urbanova, K., Hadaschik, B., Witt, J. H., 2018. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol.* 36, 1817-1823. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2330-7>
- Hekman, M. C. H., Boerman, O. C., de Weijert, M., Bos, D. L., Oosterwijk, E., Langenhuijsen, H. F., Mulders P. F. A., Rijkema, M., 2016. Targeted dual-modality imaging in renal cell carcinoma: an ex vivo kidney perfusion study. *Clin Cancer Res.* 22, 4634-4642. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2937>
- Huang, W. C., Elkin, E. B., Levey, A. S., Jang, T. L., Russo, P., 2008. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors - is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 181, 55-62.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.09.017>
- Choi, M., Choi, K., Ryu, S. W., Lee, J., Choi, C., 2011. Dynamic fluorescence imaging for multiparametric measurement of tumor vasculature. *J Biomed Opt.* 16, 046008.  
<https://doi.org/10.1117/1.3562956>
- Chu, W., Chennamsetty, A., Toroussian, R., Lau, C., 2017. Anaphylactic Shock After Intravenous Administration of Indocyanine Green During Robotic Partial Nephrectomy. *Urol Case Rep.* 12, 37-38. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2017.02.006>

- Kaplan-Marans, E., Fulla, J., Tomer, N., Bilal, K., Palese, M., 2019. Indocyanine Green (ICG) in Urologic Surgery. *Urology*. 132, 10-17.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.05.008>
- KleinJan, G. H., van den Berg, N. S., Brouwer, O. R., de Jong, J., Acar, C., Wit, E. M., Vegt, E., van der Noort, V., Valdés Olmos, R. A., van Leeuwen, F. W., van der Poel, H. G., 2014. Optimisation of fluorescence guidance during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy for prostate cancer. *Eur Urol*. 66, 991-998.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.014>
- KleinJan, G. H., van den Berg, N. S., de Jong, J., Wit, E. M., Thygessen, H., Vegt, E., van der Poel, H. G., van Leeuwen, F. W., 2016. Multimodal hybrid imaging agents for sentinel node mapping as a means to (re)connect nuclear medicine to advances made in robot-assisted surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 43, 1278-1287.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3292-2>
- Kočárek, J., Chmelík, F., Heráček, J., Matějková, M., Čermák, M., 2016. Selektivní klamping při roboticky asistované resekcii ledviny. *Ces Urol*. 20, 257–258.  
<https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2016/04/14.pdf>
- Krane, L. S., Hemal, A. K., 2014. Surgery: Is indocyanine green dye useful in robotic surgery?. *Nat Rev Urol*. 11, 12-14. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.303>
- Krane, L. S., Manny, T. B., Hemal, A. K., 2012. Is near infrared fluorescence imaging using indocyanine green dye useful in robotic partial nephrectomy: a prospective comparative study of 94 patients. *Urology*. 80, 110-116.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.076>
- Kubin, A., Meissner, P., Wierrani, F., Burner, U., Bodenteich, A., Pytel, A., Schmeller, N., 2008. Fluorescence diagnosis of bladder cancer with new water soluble hypericin bound to polyvinylpyrrolidone: PVP-hypericin. *Photochem Photobiol*. 84, 1560-1563.  
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00384.x>
- Kumar, A., Samavedi, S., Bates, A., Coelho, R., Rocco, B., Marquinez, J., Palmer, K., Patel, V., 2015. Using Indocyanine Green and Near-Infrared Fluorescence Technology to Identify the “Landmark Artery” During Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J. Endourol. B, Videourology*. 29, 150212075533008.  
<https://doi.org/10.1089/vid.2014.0071>

- Kutikov, A., Uzzo, R. G., 2009. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 182, 844-853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
- Liu, W., Li, Y., Chen, M., Gu, L., Tong, S., Lei, Y., Qi, L., 2014. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 28, 567-576. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0562>
- Manny, T. B., Hemal, A. K., 2014. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology.* 83, 824-829. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.11.042>
- Manny, T. B., Krane, L. S., Hemal, A. K., 2013. Indocyanine green cannot predict malignancy in partial nephrectomy: histopathologic correlation with fluorescence pattern in 100 patients. *J Endourol.* 27, 918-921. <https://doi.org/10.1089/end.2012.0756>
- Manny, T. B., Patel, M., Hemal, A. K., 2014. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol.* 65, 1162-1168. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.017>
- Meershoek, P., Buckle, T., van Oosterom, M. N., KleinJan, G. H., van der Poel, H. G., van Leeuwen, F. W. B., 2020. Can Intraoperative Fluorescence Imaging Identify All Lesions While the Road Map Created by Preoperative Nuclear Imaging Is Masked?. *J Nucl Med.* 61, 834-841. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.235234>
- Minn, I., Koo, S. M., Lee, H. S., Brummet, M., Rowe, S. P., Gorin, M. A., Sysa-Shah, P., Lewis, W. D., Ahn, H. H., Wang, Y., Banerjee, S. R., Mease, R. C., Nimmagadda, S., Allaf, M. E., Pomper, M. G., Yang, X., 2016. [64Cu]XYIMSR-06: A dual-motif CAIX ligand for PET imaging of clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 7, 56471-56479. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10602>
- Muselaers, C. H., Boerman, O. C., Oosterwijk, E., Langenhuijsen, J. F., Oyen, W. J., Mulders, P. F., 2013. Indium-111-labeled girentuximab immunoSPECT as a

- diagnostic tool in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 63, 1101-1106.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.022>
- Nakajima, T., Mitsunaga, M., Bander, N. H., Heston, W. D., Choyke, P. L., Kobayashi, H., 2011. Targeted, activatable, in vivo fluorescence imaging of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positive tumors using the quenched humanized J591 antibody-indocyanine green (ICG) conjugate. *Bioconjug Chem.* 22, 1700-1705.  
<https://doi.org/10.1021/bc2002715>
- Novara, G., Ficarra, V., Mocellin, S., Ahlering, T. E., Carroll, P. R., Graefen, M., Guazzoni, G., Menon, M., Patel, V. R., Shariat, S. F., Tewari, A. K., Van Poppel, H., Zattoni, F., Montorsi, F., Mottrie, A., Rosen, R. C., Wilson, T. G., 2012. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 62, 382-404.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.047>
- Obana, A., Miki, T., Hayashi, K., Takeda, M., Kawamura, A., Mutoh, T., Harino, S., Fukushima, I., Komatsu, H., Takaku, Y., 1994. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol.* 118, 749-753.  
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72554-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72554-1)
- Pacigová, D., Gaduš, L., Heráček, J., Čermák, M., Kočárek, J., 2018. Využití indocyaninové zeleně při robotických výkonech v urologii. *Ces Urol.* 22, 99-105.  
<https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2018/02/03.pdf>
- Paraboschi, I., Farneti, F., Jannello, L., Manzoni, G., Berrettini, A., Mantica, G., 2022. Narrative review on applications of fluorescence-guided surgery in adult and paediatric urology. *AME Med J.* 7, 15. <https://doi.org/10.21037/amj-20-194>
- Pathak, R. A., Hemal, A. K., 2019. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery: current status and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 51, 765-771. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02126-0>
- Petros, F. G., Patel, M. N., Kheterpal, E., Siddiqui, S., Ross, J., Bhandari, A., Diaz, M., Menon, M., Rogers, C. G., 2011. Robotic partial nephrectomy in the setting of prior abdominal surgery. *BJU Int.* 108, 413-419. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09803.x>

- Ray, E. R., Chatterton, K., Thomas, K., Khan, M. S., Chandra, A., O'Brien, T. S., 2009. Hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis for multifocal recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Endourol.* 23, 983-988.  
<https://doi.org/10.1089/end.2008.0642>
- Schaafsma, B. E., Mieog, J. S., Hutteman, M., van der Vorst, J. R., Kuppen, P. J., Löwik, C. W., Frangioni, J. V., van de Velde, C. J., Vahrmeijer, A. L., 2011. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol.* 104, 323-332. <https://doi.org/10.1002/jso.21943>
- Schlenker, B., Gratzke, C., Seitz, M., Bader, M. J., Reich, O., Schneede, P., Hungerhuber, E., Stief, C. G., Tilki, D., 2011. Fluorescence-guided laser therapy for penile carcinoma and precancerous lesions: long-term follow-up. *Urol Oncol.* 29, 788-793.  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.10.001>
- Simone, G., Tuderti, G., Anceschi, U., Ferriero, M., Costantini, M., Minisola, F., Vallati, G., Pizzi, G., Guaglianone, S., Misuraca, L., Gallucci, M., 2019. "Ride the Green Light": Indocyanine Green-marked Off-clamp Robotic Partial Nephrectomy for Totally Endophytic Renal Masses. *Eur Urol.* 75, 1008-1014.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.015>
- Tobis, S., Knopf, J., Silvers, C., Yao, J., Rashid, H., Wu, G., Golijanin, D., 2011. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol.* 186, 47-52.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.2701>
- Tobis, S., Knopf, J. K., Silvers, C. R., Marshall, J., Cardin, A., Wood, R. W., Reeder, J. E., Erturk, E., Madeb, R., Yao, J., Singer, E. A., Rashid, H., Wu, G., Messing, E., Golijanin, D., 2012. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology.* 79, 958-964. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.10.016>
- Tobis, S., Knopf, J. K., Silvers, C., Messing, E., Yao, J., Rashid, H., Wu, G., Golijanin, D., 2012. Robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy with near infrared fluorescence imaging. *J Endourol.* 26, 797-802. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0604>
- Tomita, K., Kageyama, S., Hanada, E., Yoshida, T., Okinaka, Y., Kubota, S., Nagasawa, M., Johnin, K., Narita, M., Kawauchi, A., 2017. Indocyanine Green Angiography-

- assisted Laparoendoscopic Single-site Varicocelectomy. *Urology*. 106, 221-225.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.04.027>
- Trehan, A., 2014. Comparison of off-clamp partial nephrectomy and on-clamp partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 93, 125-134.  
<https://doi.org/10.1159/000362799>
- van den Berg, N. S., van Leeuwen, F. W., van der Poel, H. G., 2012. Fluorescence guidance in urologic surgery. *Curr Opin Urol*. 22, 109-120.  
<https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283501869>
- van der Poel, H. G., Grivas, N., van Leeuwen, F., 2018. Comprehensive Assessment of Indocyanine Green Usage: One Tracer, Multiple Urological Applications. *Eur Urol Focus*. 4, 665-668. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.08.017>
- Vignolini, G., Sessa, F., Greco, I., Cito, G., Vanacore, D., Cocci, A., Sessa, M., Grandi, V., Pili, A., Giancane, S., Gacci, M., Sebastianelli, A., Li Marzi, V., Breda, A., Campi, R., Serni, S., 2019. Intraoperative assessment of ureteral and graft reperfusion during robotic kidney transplantation with indocyanine green fluorescence videography. *Minerva Urol Nefrol*. 71, 79-84. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03278-2>
- Wang, H., Li, X., Tse, B. W., Yang, H., Thorling, C. A., Liu, Y., Touraud, M., Chouane, J. B., Liu, X., Roberts, M. S., Liang, X., 2018. Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics. *Theranostics*. 8, 1227-1242.  
<https://doi.org/10.7150/thno.22872>
- Wu, K., Liu, J. J., Adams, W., Sonn, G. A., Mach, K. E., Pan, Y., Beck, A. H., Jensen, K. C., Liao, J. C., 2011. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. *Urology*. 78, 225-231.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.02.057>
- Zaak, D., Sroka, R., Khoder, W., Adam, C., Tritschler, S., Karl, A., Reich, O., Knuechel, R., Baumgartner, R., Tilki, D., Popken, G., Hofstetter, A., Stief, C. G., 2008. Photodynamic diagnosis of prostate cancer using 5-aminolevulinic acid - first clinical experiences. *Urology*. 72, 345-348. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.12.086>
- Zargar, H., Isac, W., Autorino, R., Khalifeh, A., Nemer, O., Akca, O., Laydner, H., Brandao, L. F., Stein, R. J., Kaouk, J. H., 2015. Robot-assisted laparoscopic partial

nephrectomy in patients with previous abdominal surgery: single center experience.  
Int J Med Robot. 11, 389-394. <https://doi.org/10.1002/rcs.1633>

## **10. Přílohy**

Publikace č. 1, přehledový článek: Využití indocyaninové zeleně při robotických výkonech v urologii.

Publikace č. 2, přehledový článek: Indocyaninová zeleň v urologické praxi: doporučení a využití při resekci ledviny.

Publikace č. 3, originální práce: Robotic partial nephrectomy with indocyanine green fluorescence navigation.

Publikace č. 4, originální práce: Transperitoneal laparoscopic and robotic partial nephrectomy for renal cancer in patients with previous abdominal surgery: a single centre experience.