



**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE**  
**"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI**



2026

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**  
**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**  
**DOMENIUL MEDICINĂ**

**IMPORTANȚA UTILIZĂRII INDOCYANINE GREEN (ICG)**  
**ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL**  
**CANCERULUI COLO-RECTAL**  
**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**  
**PROF. UNIV. DR. BREZEAN IULIAN**

**Student-doctorand:**  
**MIȘCĂ MIHAELA-CRISTINA**

2026

---

**Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București**  
*Strada Dionisie Lupu nr.37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910*  
*Cont:RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect.2*  
*+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722*  
[www.umfcd.ro](http://www.umfcd.ro)

# CUPRINS

|       |                                                                                           |                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| I.    | INTRODUCERE .....                                                                         | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| II.   | PARTEA GENERALĂ.....                                                                      | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1     | Fundamente teoretice ale cancerului colorectal și principii chirurgicale.....             | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.1   | Fundamente teoretice ale cancerului colorectal.....                                       | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.1.1 | Anatomia și embriologia colonului și rectului.....                                        | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.1.2 | Patogeneza, biologia tumorală și heterogenitatea moleculară ..                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.1.3 | Clasificare, stadializare și criterii de rezecabilitate.....                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.2   | Principii moderne în tratamentul chirurgical.                                             | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.2.1 | Concepte de excizie mezocolică și mezorectală ..                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.2.2 | Tipuri de rezecții și abordarea bolii local avansate.....                                 | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.2.3 | Aborduri chirurgicale: deschis, laparoscopic, robotic și hibride .....                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1.2.4 | Calitatea actului operator și indicatori de performanță.....                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2     | Indocianina verde: proprietăți, recomandări și aplicații clinice în chirurgia colorectală | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.1   | Indocianina verde: proprietăți, mecanisme și considerente generale ...                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.1.1 | Caracteristici fizico-chimice, farmacocinetice și mecanismul fluorescenței                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.1.2 | Doze, căi de administrare și particularități farmaceutice...                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.1.3 | Siguranță, contraindicații și profil de reacții adverse.....                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2   | Recomandări internaționale privind utilizarea ICG ....                                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2.1 | Poziții de consens și ghiduri în chirurgia gastrointestinală                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2.2 | Standardizarea dozei, rutei și momentului de administrare                                 | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

|       |                                                                                        |                                     |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 2.2.3 | Recomandări privind integrarea ICG în algoritmi de tratament .....                     | <b>Error!</b>                       |
|       | <b>Bookmark not defined.</b>                                                           |                                     |
| 2.3   | Tehnologia fluorescenței în infraroșu apropiat în sala de operație.....                | <b>Error!</b>                       |
|       | <b>Bookmark not defined.</b>                                                           |                                     |
| 2.4   | Limfomapparea/Cartografierea ganglionului sentinela cu ICG în cancerul colorectal..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.4.1 | Fundamente teoretice și tehnici de injectare peritumorală                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.4.2 | Sensibilitate, specificitate și valoare prognostică                                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.4.3 | Impactul potențial asupra extinderii limfadenectomiei.....                             | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.5   | ICG în evaluarea perfuziei anastomozei.....                                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.5.1 | Fiziologia perfuziei intestinale și riscul de fistulă anastomotică .....               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.5.2 | Tehnica evaluării fluorescenței la nivelul anastomozei .....                           | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.5.3 | Relația dintre semnalul fluorescent și complicațiile anastomotice .....                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.5.4 | Modificarea intraoperatorie a planului chirurgical pe baza ICG .....                   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.6   | Utilitatea ICG în limfadenectomia extinsă și excizia mezocolică .....                  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.6.1 | Cartografierea traectelor limfatice standard și aberante ...                           | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.6.2 | Delimitarea mezocolonului și a planurilor avasculare.....                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.6.3 | Influența asupra stadializării și deciziilor de tratament adjuvant.....                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.7   | Aplicarea ICG în chirurgia rectală și pelvină .                                        | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.7.1 | Ghidaj fluorescent al exciziei totale a mezorectului .....                             | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.7.2 | Evaluarea perfuziei bontului rectal și a colonului de coborât transanal .....          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.8   | Aplicarea ICG în chirurgia metastazelor colorectale...                                 | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.8.1 | Detecția și delimitarea metastazelor hepatice .....                                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.8.2 | Utilizarea ICG în metastazele pulmonare și nodulii subpleurali .....                   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

2.8.3 Fluorescență în carcinomatoza peritoneală și citoriducția . **Error! Bookmark not defined.**

**2.9 Integrarea ICG în chirurgia minim invazivă ..Error! Bookmark not defined.**

2.9.1 Particularități tehnice în laparoscopie ghidată de fluorescență. **Error! Bookmark not defined.**

**2.10 ICG ca instrument de decizie intraoperatorie. Error! Bookmark not defined.**

2.10.1 Algoritmi de decizie bazați pe evaluarea fluorescenței . **Error! Bookmark not defined.**

2.10.2 Situații limită în care ICG modifică strategia chirurgicală ... **Error! Bookmark not defined.**

2.10.3 Combinarea ICG cu alte modalități de ghidaj intraoperator . **Error! Bookmark not defined.**

**2.11 Impactul utilizării ICG asupra rezultatelor clinice imediate ..... Error! Bookmark not defined.**

2.11.1 Complicații postoperatorii și parametri de siguranță ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.11.2 Durata spitalizării, recuperarea și reintervențiile ..... **Error! Bookmark not defined.**

**2.12 Impactul utilizării ICG asupra rezultatelor oncologice Error! Bookmark not defined.**

2.12.1 Supraviețuire fără recurență și patternuri de recidivă .... **Error! Bookmark not defined.**

2.12.2 Supraviețuire globală și specifică pentru cancerul colorectal **Error! Bookmark not defined.**

2.12.3 Calitatea stadializării și personalizarea tratamentului adjuvant..... **Error! Bookmark not defined.**

**III. CONTRIBUȚII PERSONALE.....Error! Bookmark not defined.**

**1. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE. Error! Bookmark not defined.**

Ipoteza de lucru..... **Error! Bookmark not defined.**

Întrebări clinice și științifice care orientează obiectivele specifice ..... **Error! Bookmark not defined.**

Prima axă tematică – Impactul ICG asupra parcursului postoperator imediat..... **Error! Bookmark not defined.**

A doua axă tematică – Asocierea cu tipul de abord chirurgical și curba de adopție instituțională..... **Error! Bookmark not defined.**

A treia axă tematică – Modulatorii clinici ai eficacității ICG și subpopulațiile cu risc particular..... **Error! Bookmark not defined.**

A patra axă tematică – Limitele actuale ale tehnologiei și direcțiile de dezvoltare ulterioară ..... **Error! Bookmark not defined.**

|                                                                                                                                                     |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Articularea cu structura tezei .....                                                                                                                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2. MATERIALE ȘI METODĂ.....                                                                                                                         | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.1. Designul studiului și locul desfășurării .....                                                                                                 | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.2. Strategia de randomizare în clustere.....                                                                                                      | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.3. Populația de studiu și criteriile de selecție.....                                                                                             | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Criterii de includere.....                                                                                                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Criterii de excludere .....                                                                                                                         | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.4. Procedura chirurgicală și administrarea ICG.....                                                                                               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.5. Variabilele studiate și colectarea datelor .....                                                                                               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Variabile demografice și antropometrice .....                                                                                                       | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Variabile oncologice .....                                                                                                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Parametri biologici preoperatori.....                                                                                                               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Variabile operatorii .....                                                                                                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Variabile postoperatorii.....                                                                                                                       | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.6. Analiza statistică.....                                                                                                                        | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2.7. Considerații etice și conformitatea cu standardele de cercetare .....                                                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 3. REZULTATE .....                                                                                                                                  | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4. DISCUȚII .....                                                                                                                                   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 1. Considerații generale și poziționarea studiului în peisajul actual al chirurgiei colorectale.....                                                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 2. Designul prospectiv randomizat în clustere (grupuri) – valoarea metodologică și limitele inerente .....                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 3. Profilul eșantionului și diferențele bazale între loturi ..                                                                                      | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 4. ICG și durata spitalizării – o diferență consistentă, în concordanță cu literatura.                                                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 5. ICG și chirurgia minim invazivă – o legătură naturală confirmată multivariat....                                                                 | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6. Evoluția în timp a utilizării ICG – o curbă de adopție tehnologică...                                                                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 7. Tipul de intervenție și parametri biologici preoperatori – absența diferențelor semnificative între anastomoză și stomă .....                    | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 8. ICG și complicațiile postoperatorii – fistula anastomotică/necroză parțială sau totală de bont colonic exteriorizat transanal/sepsis local ..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 9. Complicațiile severe în lotul ICG – un rezultat care merită o reflecție onestă.....                                                              | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

|                                                                                                                               |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 10. Localizarea tumorală ca determinant major al complicațiilor – implicații pentru rolul ICG .....                           | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 11. Cancerul de rect inferior, stoma și rolul potențial al ICG .....                                                          | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 12. ICG în disecția laterală a ganglionilor pelvini – o aplicație emergentă a tehnologiei fluorescente.....                   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 13. Evaluarea cantitativă a semnalului fluorescent – limita evaluării subiective și perspectiva inteligenței artificiale..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 14. Limitele studiului și direcții de cercetare viitoare .....                                                                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| IV. CONCLUZII.....                                                                                                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.1. Concluzii privind impactul ICG asupra parcursului postoperator imediat .....                                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.2. Concluzii privind asocierea ICG cu chirurgia minim invazivă.                                                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.3. Concluzii privind rezultatul aparent paradoxal al Ipotezei 10 ..                                                        | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.4. Concluzii privind colonul drept ca subpopulație cu risc crescut                                                         | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.5. Concluzii privind valoarea metodologică a designului cluster-randomizat.....                                            | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.6. Direcții de dezvoltare viitoare a cercetării noastre.....                                                               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 15.7. Implicații pentru poziționarea ICG în chirurgia colorectală modernă .....                                               | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| V. BIBLIOGRAFIE GENERALĂ .....                                                                                                | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |

## 1. INTRODUCERE

Cancerul colorectal reprezintă, conform datelor GLOBOCAN ale Organizației Mondiale a Sănătății, una dintre cele mai răspândite și mai mortale neoplazii la nivel global, ocupând locul al treilea ca incidență și al doilea ca mortalitate prin cancer în lume. În România, datele Registrului Național de Cancer plasează această afecțiune pe locul al doilea ca incidență, cu o tendință de creștere constantă în ultimul deceniu, determinată atât de îmbunătățirea metodelor de diagnostic și a programelor naționale de screening, cât și de modificarea factorilor de risc populațional – îmbătrânirea demografică, modificările dietetice și stilul de viață sedentar.

Tratamentul chirurgical cu intenție rezectională, asociat după caz cu terapii sistemice neoadjuvante sau adjuvante, rămâne singura modalitate terapeutică capabilă să ofere vindecare reală pentru un procent semnificativ dintre pacienți. În acest context, fistula anastomotică reprezintă complicația postoperatorie cea mai temută, cu o incidență de 3–20% în funcție de localizare și tehnică, având consecințe clinice severe (mortalitate, reintervenții, prelungirea spitalizării) și un impact oncologic negativ prin scăderea supraviețuirii fără boală. Mecanismul fiziopatologic principal este hipoperfuzia tisulară a tranșei de transecție, ceea ce face din evaluarea intraoperatorie a perfuziei una dintre direcțiile cu cel mai mare potențial preventiv.

În ultimul deceniu, fluorescența cu verde de indocianină (ICG) în spectrul infraroșu apropiat (NIR) s-a impus ca instrumentul cel mai accesibil și mai bine documentat pentru evaluarea în timp real a perfuziei tisulare. Studii randomizate controlate (FLAG, EssentiAL, AVOID, PILLAR III), cohorte mari de tip propensity score-matched (Watanabe, Hasegawa, Foo) și meta-analize cuprinzătoare au documentat o reducere consistentă a ratei fistulei anastomotice asociate utilizării ICG, în special în rezeecțiile rectale joase. Beneficiul nu se

limitează la prevenirea fistulei: tehnologia s-a dovedit utilă pentru cartografierea ganglionului sentinelă, ghidarea limfadenectomiei centrale, identificarea metastazelor hepatice și cartografierea limfatică laterală pelvină.

Cu toate acestea, integrarea ICG în practica curentă a generat și o serie de întrebări care nu au, în prezent, răspunsuri definitive: heterogenitatea protocoalelor de administrare (doze între 0,1 și 0,5 mg/kg, momente de injectare diferite, absența unor parametri cantitativi standardizați), discrepanța dintre datele meta-analizelor și rezultatele studiilor individuale, modulatorii clinici ai eficacității și subpopulațiile cu beneficiu maxim sau, dimpotrivă, atenuat.

Această lucrare de doctorat își propune să răspundă acestor întrebări în contextul particular al unui centru terțiar de chirurgie colorectală oncologică din România, prin analiza prospectivă a 315 pacienți operați între 2020 și 2025, dintre care 66 au beneficiat de evaluarea perfuziei prin imagistica fluorescentă cu ICG. O caracteristică metodologică distinctivă este designul prospectiv comparativ cu randomizare în clustere temporale, dictat de disponibilitatea unei singure săli operatorii dotate cu echipament NIR, una până la două zile pe săptămână. Acest design, deși impus de constrângeri instituționale, reduce substanțial selection bias-ul asociat preferinței subiective a chirurgului, plasând studiul într-o categorie metodologică superioară celei a mării majorități a studiilor observaționale retrospective publicate.

## **2. PARTEA GENERALĂ – SINTEZĂ**

### **2.1. Fundamente teoretice ale cancerului colorectal și principii chirurgicale**

Colonul derivă embriologic din intestinul mijlociu și terminal, fascia lui Toldt rămânând planul de clivaj care permite mobilizarea cu pierderi sanguine reduse. Vascularizația reflectă originea dublă: artera mezenterică superioară (SMA) și artera mezenterică inferioară (IMA), iar organizarea limfatică urmează topografia arterială – pericolici, intermediari, principali. Ghidurile japoneze clasifică limfadenectomia prin numărul D, D3 corespunzând disecției complete.

Patogeneza cancerului colorectal este profund heterogenă, atât intratumoral, cât și la nivelul metastazelor ganglionare. 91% dintre tumori prezintă cel puțin o alterare în APC, KRAS sau TP53, dar doar 16,5% pe toate trei concomitent. Metastazele ganglionare nu sunt clonale, ci policlonale, susținând un model de diseminare în unde succesive. Aceste date susțin tehnologiile de ghidaj intraoperator precum ICG pentru cartografierea ganglionului sentinelă.



Stadializarea TNM AJCC impune examinarea a cel puțin 12 ganglioni în rezecțiile curative; raportul ganglionar metastatic/total (LNR) are valoare predictivă superioară simplei clasificări N. Doar 37% dintre pacienți beneficiază de un număr „adecvat” de ganglioni examinați, iar protocoalele care utilizează coloranți intraoperatori precum ICG cresc semnificativ randamentul detectării.

Excizia mezocolică completă (CME) cu ligatură vasculară centrală pentru colon și excizia totală a mezorectului (TME) pentru rect se bazează pe același principiu: îndepărtarea en bloc a tumorii împreună cu mezenterul aferent într-un pachet fascial intact. CME se asociază cu o supraviețuire la 5 ani superioară cu 15% față de cazurile cu defecte mezocolice, diferența crescând la 27% în stadiul III. Modelul japonez D3 se aliniază conceptual cu CME, iar ICG-NIR a fost propus ca instrument complementar pentru evaluarea perfuziei și cartografierea limfatică, putând modifica planul operator în 4–31% din cazuri.

## **2.2. Indocianina verde – proprietăți, mecanisme și recomandări internaționale**

Verdele de indocianină este o moleculă tricarbocianinică sintetică cu greutate moleculară 775 Da, care, după administrare intravenoasă, se leagă rapid și aproape complet de proteinele plasmatică (în special albumina). Excitația sa la lungimi de undă în spectrul infraroșu apropiat (760–820 nm) generează o emisie de fluorescență detectabilă la 830–850 nm, ce poate fi captată cu sisteme dedicate integrate în turnurile laparoscopice sau cu dispozitive hand-held pentru chirurgia deschisă. Eliminarea este preponderent biliară, cu un timp de înjumătățire de 3–5 minute, ceea ce permite administrări repetate intraoperator.

Doza tipică în chirurgia colorectală variază între 2,5 și 10 mg per administrare (sau 0,1–0,5 mg/kg), profilul de siguranță fiind excelent: reacțiile adverse severe sunt extrem de rare (sub 1:10.000), iar contraindicațiile principale sunt alergiile la iod, disfuncția tiroidiană severă și insuficiența hepatică severă.

Aplicațiile clinice validate în chirurgia colorectală pot fi grupate în patru direcții principale. Prima – evaluarea perfuziei anastomotice – reprezintă indicația cu cele mai solide dovezi, susținută de meta-analize cuprinzătoare care documentează o reducere de aproximativ 50% a riscului relativ de fistulă anastomotică (RR pooled 0,45 [IC95% 0,36–0,56]), cu beneficiu maxim în rezecțiile rectale joase. A doua direcție – cartografierea ganglionului sentinelă și limfadenectomia ghidată – beneficiază de o rată de detecție a SLN de 87,4% și

permite identificarea drenajului limfatic aberant. A treia – chirurgia metastazelor hepatice colorectale – utilizează patternul caracteristic de „rim-fluorescence” care apare datorită disfuncției excreției biliare la nivelul hepatocitelor comprimate de masa tumorală, permițând identificarea unor leziuni subcapsulare nedetectate preoperator (modificarea planului chirurgical în până la 43% din cazuri). A patra – cartografierea limfatică laterală pelvină în cancerul rectal mediu și inferior – reprezintă o aplicație emergentă, susținută de studii recente care raportează creșterea semnificativă a numărului de ganglioni recoltați și o mai bună identificare a ganglionilor pozitivi.

Recomandările internaționale recente (Consensul EAES 2023, ghidurile WSES 2024) susțin utilizarea ICG ca instrument complementar de rutină în chirurgia colorectală minim invazivă, recunoscând în același timp limitele actuale ale standardizării și necesitatea unor parametri cantitativi obiectivi (Fmax, Tmax, T0, T1/2, panta curbei de fluorescență) pentru a depăși variabilitatea inter-observator inerentă evaluării subiective.

### **3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE**

Ipoteza centrală a studiului este aceea că integrarea sistematică a imagisticii fluorescente cu ICG în chirurgia oncologică colorectală – pentru evaluarea perfuziei anastomotice, reevaluarea marginilor de rezecție și ghidarea deciziei intraoperatorii – generează beneficii clinice măsurabile asupra parcursului postoperator imediat, fără efecte adverse semnificative și fără prelungirea semnificativă a procedurii chirurgicale.

Această ipoteză centrală este însoțită de o subipoteză metodologică (designul prospectiv cu randomizare în clustere temporale, bazat pe disponibilitatea sălii operatorii dotate cu echipament NIR, oferă un grad de încredere superior studiilor observaționale retrospective) și de o subipoteză exploratorie (efectul ICG nu este uniform, ci modulată de localizarea tumorală, tipul de abord chirurgical, starea biologică preoperatorie și complexitatea reconstructivă).

Obiectivele specifice au fost grupate pe patru axe tematice: (1) impactul ICG asupra parcursului postoperator imediat – durata spitalizării, complicații Clavien–Dindo, fistulă anastomotică, profil de siguranță; (2) asocierea cu tipul de abord chirurgical și curba de adopție instituțională între 2020 și 2025; (3) modulatorii clinici ai eficacității ICG și subpopulațiile cu risc particular – localizare tumorală, status nutrițional, încărcătură inflamatorie sistemică, cu accent pe colonul drept și rectul inferior; (4) limitele actuale ale tehnologiei și direcțiile de dezvoltare ulterioară – evaluare cantitativă a semnalului fluorescent, integrare cu inteligența

artificială, extinderea indicațiilor către chirurgia metastazelor hepatice și cartografierea limfatică pelvină.

## **4. MATERIALE ȘI METODĂ**

### **4.1. Design și populație**

Studiul a fost conceput ca o cercetare clinică prospectivă, randomizată în clustere temporale, desfășurată în Departamentul de Chirurgie al Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” București, pe o perioadă de cinci ani consecutivi (ianuarie 2021 – decembrie 2025). Protocolul a fost avizat de Comisia de Etică a Cercetării a spitalului și a fost desfășurat în concordanță cu Declarația de la Helsinki și cu reglementările europene privind protecția datelor (GDPR).

Strategia de randomizare în clustere a fost dictată de disponibilitatea unui singur turn laparoscopic cu sistem integrat de detecție NIR, programat să fie disponibil 1–2 zile pe săptămână pentru intervenții laparoscopice extensive. Pacienții programați în aceste ferestre au fost alocați automat brațului ICG; cei programați în restul zilelor au fost operați conform metodelor convenționale. Acest design elimină selection bias-ul legat de preferința subiectivă a chirurgului, dar generează inevitabil o suprareprezentare a abordului laparoscopic în lotul ICG.

Din populația-cadru de 420 de pacienți cu patologie colorectală evaluați în vederea unei intervenții chirurgicale au fost incluși cei cu adenocarcinom colonic sau rectal confirmat histopatologic, indicație de rezecție stabilită de comisia multidisciplinară, vârsta peste 18 ani și consimțământ informat semnat. Au fost excluși pacienții cu patologie non-oncologică, contraindicații medicale sau oncologice severe, sau care au beneficiat doar de proceduri paliative non-rezecționale. Populația finală a fost constituită din 315 pacienți, dintre care 66 (21,0%) în brațul ICG și 249 (79,0%) în brațul de control.

### **4.2. Protocol ICG și variabile colectate**

La pacienții din brațul ICG, verdele de indocianină a fost administrat intravenos sub forma unui bolus de 3 mg (doză fixă), preparat extemporaneu în apă sterilă. Această doză, situată în limita inferioară a intervalului raportat în literatură (2,5–10 mg), s-a dovedit suficientă pentru obținerea unui semnal fluorescent de calitate, asigurând un raport optim cost–eficiență. Momentul administrării a fost ales în funcție de obiectivul urmărit: înainte de transecția

proximală a colonului pentru evaluarea perfuziei tranșei de transecție, respectiv imediat după confecționarea anastomozei pentru evaluarea liniei de anastomoză. Decizia intraoperatorie de modificare a planului chirurgical pe baza imaginii fluorescente a fost luată de chirurgul operator, integrând informația furnizată de fluorescență cu judecata clinică.

Pentru fiecare pacient au fost colectate prospectiv variabile demografice și antropometrice (vârstă, sex, IMC, comorbidități, ASA), oncologice (localizare tumorală, stadiu TNM, tratament neoadjuvant, tip histopatologic), biologice preoperatorii (hemogramă, CRP, albumină, creatinină, CEA, CA 19-9), operatorii (tip de intervenție, utilizare ICG, tip de procedeu, modificare a planului chirurgical, durată operatorie) și postoperatorii (durata spitalizării, complicații Clavien–Dindo, fistulă anastomotică conform definiției ISGRC, reintervenții, mortalitate la 30 de zile).

### **4.3. Analiza statistică**

Întreaga prelucrare statistică a fost efectuată folosind programul JASP Statistics, versiunea 0.94.5. Variabilele continue au fost descrise prin medie  $\pm$  deviație standard (distribuții normale) sau mediană și interval interquartilic (distribuții asimetrice); normalitatea a fost verificată prin testul Shapiro–Wilk. Compararea variabilelor continue între grupuri s-a făcut prin testul t Student (distribuții normale) sau Mann–Whitney U (distribuții asimetrice), iar pentru variabile categorice s-au utilizat testele  $\chi^2$  (cu coeficienții Phi sau V Cramer pentru intensitatea asocierii) sau testul exact Fisher (pentru frecvențe așteptate sub 5).

Pentru a evalua simultan contribuția mai multor predictori, au fost construite două modele de regresie logistică multivariată: primul cu utilizarea ICG ca variabilă dependentă (predictori: vârstă, localizare tumorală, tip de intervenție) și al doilea cu apariția complicațiilor postoperatorii ca variabilă dependentă (predictori: vârstă, albumină, CRP, localizare). Performanța modelelor a fost evaluată prin acuratețe globală, AUC ROC, sensibilitate, specificitate,  $R^2$  McFadden, Nagelkerke, Tjur și Cox & Snell. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la  $p < 0,05$ .

## **5. REZULTATE**

### **5.1. Caracteristicile bazale ale loturilor**

Cele două loturi au prezentat o serie de diferențe bazale care necesită o lectură atentă în lumina designului cluster-randomizat.

Pacienții din lotul ICG au prezentat valori semnificativ mai mari ale hemoglobinei ( $p < 0,01$ ; d Cohen 0,30), valori mai mici ale leucocitelor preoperatorii ( $p < 0,05$ ) și valori semnificativ mai mici ale CEA preoperator ( $p < 0,01$ ; d Cohen 0,32). Boala metastatică (stadiu IV) a fost aproape complet concentrată în lotul de control (29 din 30 cazuri). Aceste diferențe nu reflectă o selecție preferențială, ci consecințele operaționale ale randomizării în clustere: zilele ICG au fost dedicate intervențiilor laparoscopice extensive, ceea ce a generat un profil de pacient inerent mai favorabil; iar pacienții cu boală metastatică au fost frecvent operați în regim semi-urgent, în săli neprogramate. Valorile comparabile ale CRP și CA 19-9 între loturi confirmă că încărcătura biologică reală a celor două populații este similară.

## **5.2. Impactul ICG asupra parcursului postoperator**

Durata totală a spitalizării a fost semnificativ mai redusă în lotul ICG ( $9,77 \pm 4,69$  zile versus  $12,01 \pm 7,73$  zile; Mann–Whitney  $p < 0,01$ ), la fel ca durata spitalizării postoperatorii ( $6,92 \pm 4,78$  versus  $9,21 \pm 8,07$  zile;  $p < 0,01$ ). Diferența medie de aproximativ 2,3 zile este consistentă cu tendința raportată în literatura internațională și echivalează cu o reducere relativă de aproximativ 25%.

Rata globală a complicațiilor postoperatorii (Clavien–Dindo  $\geq$  II) nu a diferit semnificativ între cele două loturi (31,8% în lotul ICG versus 39,4% în lotul de control;  $\chi^2$   $p = 0,26$ ). Diferența numerică de aproximativ 8 puncte procentuale este consistentă cu tendința observată în literatură, dar puterea statistică a studiului, cu doar 66 de pacienți în lotul ICG, este insuficientă pentru a o confirma. Complicațiile multiple (3 sau mai multe per pacient) au fost mai rare în lotul ICG (6,1% versus 7,6%).

## **5.3. Asocierea cu abordul laparoscopic și curba de adopție**

Asocierea dintre utilizarea ICG și abordul laparoscopic a fost puternică și semnificativă statistic ( $\chi^2(1) = 37,46$ ;  $p < 0,001$ ; V Cramer = 0,34). Dintre cei 98 de pacienți operați laparoscopic, 41 (41,8%) au beneficiat de ICG, în timp ce dintre cei 217 operați deschis, doar 25 (11,5%). Raportat la totalul cazurilor cu ICG, 62,1% au fost laparoscopice, deși laparoscopia a reprezentat doar 31,1% din întregul eșantion.

Modelul de regresie logistică multivariată (vârstă, localizare tumorală, tip de intervenție) este semnificativ ( $\Delta\chi^2(5) = 40,51$ ;  $p < 0,001$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0,19$ ) și identifică tipul de intervenție ca singur predictor independent semnificativ: pentru intervențiile laparoscopice,  $\beta = -1,63$  (Wald  $\chi^2 = 29,06$ ;  $p < 0,001$ ; OR inversat  $\approx 5,0$ ). În intervențiile laparoscopice, șansele de utilizare a ICG au fost de aproximativ cinci ori mai mari comparativ cu intervențiile deschise. Modelul are o acuratețe globală de 81% și un AUC ROC de 0,72, cu o sensibilitate de 0,99 dar o specificitate redusă (0,14) – limitare recunoscută.

Curba de adopție a tehnologiei a urmat o evoluție clasică ( $\chi^2(5) = 20,16$ ;  $p < 0,01$ ; V Cramer = 0,26): 0% în 2020, 7,25% în 2021, 12,70% în 2022, salt la 32,73% în 2023, urmat de un platou la 27,12% în 2024 și 30,65% în 2025. Această cronologie coincide cu publicarea principalelor studii pivot internaționale (De Nardi 2020, FLAG/Alekseev 2020, Watanabe 2019, Hasegawa 2020, Foo 2020).

#### **5.4. Localizare tumorală, tip de intervenție și complicații severe**

Analiza tipului de intervenție a evidențiat o asociere semnificativă între localizare și efectuarea unei stome ( $\chi^2(3) = 15,35$ ;  $p < 0,01$ ; V Cramer = 0,23). Toți pacienții cu tumori de colon drept (28/28) și transvers (10/10) au beneficiat de anastomoză primară, în timp ce 27,6% dintre pacienții cu tumori rectale (53/192) au necesitat stomă. În subpopulația cu cancer de rect inferior, 47,2% (17/36) au necesitat stomă, comparativ cu 23,1% pentru celelalte localizări rectale ( $\chi^2(1) = 8,53$ ;  $p < 0,01$ ; OR  $\approx 2,97$ ).

Un rezultat care necesită discuție atentă a fost asocierea semnificativă statistic între utilizarea ICG și apariția complicațiilor severe (fistulă anastomotică sau Clavien–Dindo  $\geq$  III) în subgrupul pacienților care au prezentat orice complicație postoperatorie ( $\chi^2(1) = 5,90$ ;  $p = 0,02$ ; V Cramer = 0,22). În acest subgrup, 28,57% dintre pacienții cu complicații din lotul ICG au prezentat complicații severe (6 din 21), comparativ cu doar 9,18% în lotul de control (9 din 98). Testul Fisher confirmă semnificația (log OR = 1,38; IC95% -0,21 la 2,54;  $p = 0,03$ ).

Modelul de regresie logistică pentru predictorii complicațiilor postoperatorii ( $\Delta\chi^2(6) = 17,51$ ;  $p < 0,001$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0,09$ ) a evidențiat localizarea în colonul drept ca cel mai puternic predictor independent (OR = 7,01;  $p < 0,01$ ), albumina preoperatorie la limita semnificației (OR = 1,94 per g/dL;  $p = 0,05$ ), în timp ce vârsta, CRP-ul, localizarea în colonul transvers și localizarea rectală nu au prezentat asocieri semnificative.

## 6. DISCUȚII

### 6.1. Reducerea duratei spitalizării – un rezultat consistent cu literatura

Reducerea semnificativă a duratei spitalizării postoperatorii cu aproximativ 2,3 zile (25% relativ) este unul dintre cele mai notabile rezultate ale studiului nostru. Această observație se aliniază cu meta-analiza extinsă a zece studii comparative, care a documentat o diferență medie ponderată de  $-0,26$  până la  $-0,56$  zile, ambele semnificative statistic. Studiul Watanabe pe 422 de pacienți cu rezecție anterioară joasă laparoscopică propensity-matched a raportat o reducere de 2,62 zile (IC95% 0,96–4,28;  $p = 0,002$ ), iar Spinelli a evidențiat un pattern similar pentru anastomozele ileo-anale.

Beneficiul observat reflectă, cel mai probabil, un efect compus: contribuția reală a ICG la o decizie intraoperatorie mai sigură (cu evitarea complicațiilor care prelungesc prin ele însele spitalizarea) se adaugă efectului mecanic al abordului laparoscopic predominant în lotul ICG și profilului biologic mai favorabil al populației înrolate prin design-ul cluster-randomizat. Designul prospectiv ne permite să afirmăm că diferența nu este artefactul unei selecții preferențiale, dar nu putem izola complet cele două componente fără o analiză stratificată prealabilă pe tip de operație.

### 6.2. ICG și chirurgia minim invazivă – o asociere naturală

Asocierea puternică între utilizarea ICG și abordul laparoscopic ( $OR \approx 5,0$  independent de vârstă și localizare) reflectă atât realitatea operațională a centrului nostru, cât și o realitate tehnologică globală: ICG-NIR s-a integrat în primul rând în platformele laparoscopice și robotice de generație nouă, fiind o extensie firească a optoelectronicii moderne. Studiul prospectiv multicentric de fază II al lui Ris și colaboratorii (Geneva–Oxford–Dublin) pe 504 pacienți a evidențiat că 85,3% dintre intervențiile cu evaluare ICG-NIR au fost laparoscopice, cu o rată de fistulă anastomotică de doar 2,4%.

Specificitatea redusă a modelului nostru (0,14) reflectă, pe de o parte, dezechilibrul claselor (doar 21% dintre pacienți au beneficiat de ICG), iar pe de altă parte, faptul că variabilele incluse nu surprind integral procesul decizional și logistic al utilizării ICG – care depinde și de fereastra de programare a turnului laparoscopic cu detecție NIR. Recunoaștem această limitare ca o direcție de îmbunătățire pentru cercetările viitoare.

### 6.3. Interpretarea rezultatului aparent paradoxal al complicațiilor severe

Asocierea semnificativă statistic între utilizarea ICG și o proporție mai mare de complicații severe în subgrupul pacienților cu orice complicație (28,57% versus 9,18%;  $p = 0,02$ ) este contraintuitivă raportată la literatura predominantă și merită examinată cu seriozitate, fără a fi nici minimalizată ca artefact, nici extrapolată dincolo de ceea ce permit datele. Patru perspective interpretative complementare pot explica acest semnal.

Prima – fragilitatea statistică – derivă din eșantionul foarte mic de pacienți cu complicații severe ( $n = 15$ , din care 6 în lotul ICG), cu interval de încredere pentru log OR care traversează zero la limita inferioară (IC95%  $-0,21$  la  $2,54$ ). Această fragilitate nu invalidează rezultatul, dar îi limitează capacitatea de a fundamenta concluzii cauzale ferme.

A doua – confounding prin complexitate procedurală – reflectă faptul că lotul ICG conține, prin design, cazuri intrinsec mai complexe (anastomoze ultra-joase, frecvent post-tratament neoadjuvant). Atunci când eșecul anastomotic apare în acest tip de cazuri, severitatea sa este, prin natura tehnică, mai dificil de gestionat conservator, ducând la o severitate Clavien–Dindo mai ridicată.

A treia – falsă reasigurare și curba de învățare – ridică ipoteza prudentă că, în anumite cazuri, confirmarea vizuală a perfuziei prin ICG ar putea atenua tendința chirurgului de a recurge la măsuri suplimentare de protecție anastomotică (ileostomie de derivație, mobilizare adițională a flexurii splenice, conversie la procedeu Hartmann). Această ipoteză este compatibilă cu observația lui Mizrahi privind schimbarea planului chirurgical în 13,3% dintre rezecțiile anterioare joase pe baza imaginii fluorescente. La aceasta se adaugă variabilitatea inter-observator inerentă evaluării calitative actuale, cu doză fixă de 3 mg și fără parametri cantitativi standardizați.

A patra – natura intrinsec multifactorială a eșecului anastomotic ultra-jos – este, în opinia noastră, cea mai importantă perspectivă. Vindecarea unei anastomoze coloanale post-radiochimioterapie depinde de o multitudine de factori dinamici: edem tisular post-iradiere, fibroza endotelială, tensiune anastomotică reziduală, integritatea sfincterului anal, calitatea marginii distale, funcția intrinsecă a colonului transpus, vascularizația arcuită și terminală a canalului anal, fenomenul „de guilotină” indus de tonusul sfincterian, posibila tromboză microvasculară tardivă. Niciuna dintre aceste variabile nu poate fi detectată prin semnalul fluorescent intraoperator – ICG măsoară perfuzia într-un singur moment al timpului, nu poate prezice evoluția hemodinamică ulterioară.



## 6.4. Cazul reprezentativ ilustrativ

Pentru a concretiza argumentul multifactorial, prezentăm pe scurt un caz reprezentativ din cazuistica noastră: un pacient de 36 de ani cu adenocarcinom de rect inferior cT3N1M0 la 4 cm de marginea anală, supus tratamentului neoadjuvant Total Neoadjuvant Therapy (TNT) urmat de rezecție anterioară de rect ultra-joasă pe cale laparoscopică, cu anastomoză colo-anală în doi timpi prin tehnica Pull-through tip SHiP (Bianco). În ambele momente ale evaluării intraoperatorii, semnalul ICG a confirmat o perfuzie adecvată, omogenă, fără zone de hipofluorescență.

Cu toate acestea, la aproximativ două săptămâni postoperator a apărut o necroză parțială a colonului anastomozat pe versantul posterior, cu extensie axială de 3–4 cm, impunând reintervenție de urgență cu ileostomie de continuitate laparoscopică și debridare locală perineală. Evoluția ulterioară a fost favorabilă, cu desființarea ileostomei la 5 luni și recuperarea funcțională progresivă (sindrom LARS forma ușoară/medie, remis progresiv).

Analiza factorilor contributivi identifică minimum cinci elemente concurente: (1) impactul tisular cumulativ al TNT (fibroza endotelială, edem cronic, alterarea răspunsului inflamator); (2) vascularizația arcuită și terminală a canalului anal, fundamental diferită hemodinamic de cea a colonului sigmoid; (3) fenomenul „de guilotină” indus de tonusul sfincterian intact al pacientului tânăr; (4) lipsa unor protocoale standardizate de modulare mecanică postoperatorie (dilatatoare anale); (5) profilul biologic potențial mai agresiv al cancerului rectal cu debut sub 40 de ani. Acest caz ilustrează aproape didactic limita inerentă a evaluării prin fluorescență: perfuzia adecvată intraoperator este o condiție necesară, dar nu suficientă, pentru succesul anastomotic în chirurgia rectală ultra-joasă.

## 6.5. Colonul drept – subpopulația cu risc subevaluat

Rezultatul cel mai surprinzător al modelului multivariat pentru predictorii complicațiilor este asocierea puternică între localizarea în colonul drept și un risc crescut de complicații (OR = 7,01;  $p < 0,01$ ). Această observație contestă convenția clinică tradițională, conform căreia anastomozele ileocolice sunt considerate „mai sigure” tehnic decât anastomozele colorectale joase.

Auditul european al Societății Europene de Coloproctologie pe 3.208 hemicolectomii drepte a raportat o rată de complicații anastomotice de 8,1%, confirmând existența unui risc real adesea subestimat. În cazuistica noastră, doar 22,58% din pacienții cu cancer de colon

drept au beneficiat de ICG, reflectând o sub-utilizare tradițională a tehnologiei în această localizare. Combinația dintre riscul intrinsec crescut al anastomozelor ileocolice și sub-utilizarea ICG în această populație constituie una dintre cele mai promițătoare direcții pentru cercetarea ulterioară.

Studiul Su și colaboratorilor (2020) pe chirurgia totally laparoscopic a colonului (84 cu ICG vs 105 fără) a demonstrat fezabilitatea tehnică (timp operator mai scurt,  $p = 0,037$ ), dar fără diferențe semnificative în complicațiile postoperatorii, parțial din cauza incidenței scăzute a fistulei în această populație. Datele noastre ridică o întrebare relevantă pentru cercetarea viitoare: ar putea ICG aduce un beneficiu suplimentar tocmai în subpopulația de colon drept, cu risc intrinsec crescut dar tradițional sub-evaluată pentru această tehnologie?

## **6.6. Limitele studiului**

Recunoaștem onest mai multe limite ale studiului. În primul rând, randomizarea pe disponibilitatea sălii cu echipament NIR generează un dezechilibru sistematic între loturi în privința tipului de operație (62,1% laparoscopic în lotul ICG versus 22,9% în lotul de control), făcând dificilă separarea contribuției specifice a ICG de cea a abordului minim invaziv. În al doilea rând, dimensiunea grupului ICG (66 de pacienți) este modestă în comparație cu studiile pivot internaționale (Watanabe – 422 matched, Hasegawa – 420 matched, Alekseev – 377 randomizați, Foo – 506 matched, Ris – 504 prospectiv), limitând puterea statistică pentru detectarea unor diferențe modeste dar clinic relevante în obiective rare precum fistula anastomotică sau complicațiile severe.

În al treilea rând, nu am utilizat un protocol cantitativ standardizat de evaluare ICG (doză fixă de 3 mg, fără măsurători cantitative ale curbei de fluorescență de tip Fmax, T0, T1/2, Tmax), aliniindu-ne limitei generale a domeniului. În al patrulea rând, datele nu includ informații suficient de detaliate privind durata operatorie, conversia laparoscopic-deschis, utilizarea protocoalelor ERAS sau eventualele schimbări ale planului chirurgical pe baza imaginii fluorescente – factori care ar fi putut modula rezultatele observate.

## **7. CONCLUZII**

### **7.1. Concluzii privind impactul ICG asupra parcursului postoperator**

Prima și cea mai robustă concluzie a studiului este aceea că utilizarea ICG în chirurgia cancerului colorectal se asociază cu o reducere semnificativă a duratei spitalizării postoperatorii (aproximativ 2,3 zile, sau 25% în termeni relativi;  $p < 0,01$ ), consistentă cu meta-analizele internaționale. Magnitudinea efectului este mai amplă decât cea raportată în meta-analiza pooled, dar se explică printr-un efect compus în care contribuția ICG se adaugă efectului mecanic al abordului laparoscopic predominant în lotul ICG și caracteristicilor bazale mai favorabile ale populației înrolate.

A doua concluzie este aceea că, deși utilizarea ICG nu a redus în mod semnificativ statistic incidența globală a complicațiilor (31,8% versus 39,4%;  $p = 0,26$ ), diferența numerică de aproximativ 8 puncte procentuale este consistentă cu tendința din literatura recentă și sugerează un beneficiu modest, dar real, pe care studiul nostru nu îl poate confirma cu fiabilitate statistică din cauza dimensiunii eșantionului.

## **7.2. Concluzii privind asocierea cu chirurgia minim invazivă**

Utilizarea ICG este puternic și independent asociată cu abordul laparoscopic ( $OR \approx 5,0$  după ajustare pentru vârstă și localizare;  $p < 0,001$ ). Această asociere reflectă atât realitatea operațională a centrului nostru, cât și o realitate tehnologică globală. Curba de adopție a tehnologiei a urmat un model clasic de difuzie a inovației, sincron cu publicarea principalelor studii pivot internaționale (2019–2020) și consolidându-se la un platou de aproximativ 30% începând cu 2023.

## **7.3. Concluzii privind rezultatul paradoxal al complicațiilor severe**

Rezultatul aparent paradoxal al asocierii dintre ICG și complicațiile severe în subgrupul pacienților cu complicații (28,57% versus 9,18%;  $p = 0,02$ ) nu trebuie interpretat ca un semnal împotriva tehnologiei ICG, ci ca o reflectare a complexității intrinseci a populației în care această tehnologie este preferențial utilizată. Cele patru perspective interpretative (fragilitate statistică, confounding prin complexitate procedurală, falsă reasigurare combinată cu efectul curbei de învățare, natura multifactorială a eșecului anastomotic ultra-jos) converg spre o concluzie unitară: perfuzia adecvată confirmată prin ICG este o condiție necesară, dar nu suficientă, pentru succesul anastomotic în chirurgia rectală ultra-joasă.

Cazul reprezentativ analizat – pacient tânăr cu rect ultra-jos post-TNT, tehnică Pull-through, perfuzie ICG confirmată dar necroză parțială a anastomozei coloanale la două săptămâni postoperator – ilustrează caracterul intrinsec multifactorial al eșecului anastomotic

în acest context, impunând o abordare multidisciplinară integrată în care ICG este un instrument util printre altele.

#### **7.4. Concluzii privind colonul drept ca subpopulație cu risc crescut**

Localizarea tumorală în colonul drept s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor independent al complicațiilor postoperatorii ( $OR = 7,01$ ;  $p < 0,01$ ), contestând convenția clinică tradițională conform căreia anastomozele ileocolice sunt „mai sigure” decât cele rectale joase. Combinația dintre riscul intrinsec crescut și sub-utilizarea ICG în această localizare (doar 22,58% din pacienții cu cancer de colon drept au beneficiat de ICG) constituie una dintre cele mai promițătoare direcții pentru cercetarea ulterioară.

#### **7.5. Concluzii metodologice**

Designul prospectiv randomizat în clustere, dictat de constrângerile reale ale unui centru cu un singur turn laparoscopic dotat cu detecție NIR, reprezintă o opțiune metodologică validă și pragmatic acceptabilă pentru evaluarea unei tehnologii chirurgicale în condiții de practică clinică reală. Acest design reduce substanțial selection bias-ul, fără a impune dificultatea logistică a unei randomizări individuale pure. Limita inerentă – suprareprezentarea sistematică a abordului laparoscopic în lotul ICG – a fost recunoscută onest și a constituit obiectul unei discuții transparente. În balanța beneficiilor și limitărilor, designul oferă un grad de încredere mai ridicat asupra efectelor observate comparativ cu majoritatea studiilor observaționale retrospective publicate până în prezent.

#### **7.6. Direcții de dezvoltare viitoare**

Direcțiile prioritare pentru continuarea cercetării sunt: (1) extinderea cazuisticii cu câteva sute de pacienți suplimentari și introducerea unei stratificări prealabile pe tip de operație; (2) standardizarea protocolului prin integrarea parametrilor cantitativi ( $F_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_0$ ,  $T_{1/2}$ ) și integrarea ulterioară cu algoritmi de inteligență artificială; (3) explorarea aprofundată a beneficiului potențial al ICG în subpopulația cu cancer de colon drept; (4) integrarea ICG în evaluarea limfatică intraoperatorie pentru cancerul de rect mediu și inferior (cartografierea ganglionului santinelă, disecția laterală a ganglionilor pelvini); (5) implementarea unor protocoale standardizate de prehabilitare, monitorizare endoscopică postoperatorie precoce și modulare mecanică postoperatorie pentru pacienții cu rect ultra-jos supuși unor tehnici reconstructive complexe; (6) introducerea unor obiective oncologice pe termen lung – recidiva

locală la 3 și 5 ani, supraviețuirea globală și fără boală, calitatea vieții postoperatorii (scoruri Wexner și LARS).

O direcție majoră de extindere este aplicarea ICG în chirurgia metastazelor hepatice colorectale, valorificând patternul de „rim-fluorescence” care permite detectarea unor leziuni subcapsulare nedetectate preoperator (modificarea planului chirurgical în până la 43% din cazuri conform literaturii). De asemenea, reevaluarea marginilor de rezecție prin imagistica ICG în chirurgia colonică extinsă reprezintă a doua direcție concretă identificată pe baza experienței noastre clinice.

### **7.7. Sinteză și poziționare**

Sintetizând întreaga experiență a studiului, considerăm că utilizarea verdei de indocianină în chirurgia cancerului colorectal este în prezent o tehnologie matură, sigură clinic, accesibilă financiar și logistic, cu un raport beneficiu/risc favorabil în mâinile unui chirurg antrenat. Tehnologia nu mai poate fi privită ca o inovație facultativă, ci ca o componentă firească a arsenalului chirurgical modern.

În același timp, datele noastre subliniază că ICG nu este nici un panaceu, nici un substitut pentru judecata clinică integrată a chirurgului. Tehnologia oferă o informație utilă, dar circumscrie temporal, și nu poate compensa, prin sine însăși, limitările impuse de calitatea tisulară post-iradiere, vascularizația terminală a canalului anal, tensiunea mecanică sfincteriană sau agresivitatea biologică a tumorilor rectale ultra-joase la pacienții tineri. Recunoașterea acestei distincții esențiale – între ceea ce ICG poate și nu poate evalua – este o premisă necesară pentru utilizarea matură și rafinată a acestei tehnologii.

Studiul îndeplinește două funcții complementare: prima, de validare practică a utilității ICG în reducerea spitalizării postoperatorii la pacienții cu cancer colorectal operați într-un centru românesc de nivel terțiar, în concordanță cu literatura internațională; a doua, mai conceptuală, de ridicare a unor întrebări dificile privind interpretarea rezultatelor în chirurgia rectală ultra-joasă, întrebări care nu pot fi evitate dacă dorim o utilizare matură și responsabilă a tehnologiei. Onestitatea raportării acestor întrebări – departe de a fi o slăbiciune – este, în opinia noastră, contribuția cea mai valoroasă a studiului la dezbaterile internaționale privind rolul real al ICG în chirurgia colorectală modernă.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. Ribero D, Mento F, Segal V, Lo Conte D, Mellano A, Spinoglio G. Indocyanine green (ICG)-guided lymphadenectomy during complete mesocolic excision of colorectal cancer. *Surg Endosc.* 2022;36:1–10.
2. Jin M, Frankel WL. Lymph node metastasis in colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(2):401–412.
3. Kim HJ, Choi GS. Clinical implications of lymph node metastasis in colorectal cancer: current status and future perspectives. *Ann Coloproctol.* 2019;35(3):109–117.
4. Shinagawa T, Tanaka T, Nozawa H, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, et al. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(1):6–12.
5. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, Perrakis A, Webber K, Hohenberger W, Sugihara K, Quirke P. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1763–1769.
6. Joh JH, Park HC, Han SA, Ahn HJ. Intraoperative indocyanine green angiography for the objective
7. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015;220(1):82–92.
8. Su H, Wu H, Bao M, Luo S, Wang X, Zhao C, Liu Q, Wang X, Zhou Z, Zhou H. Indocyanine green fluorescence imaging to assess bowel perfusion during totally laparoscopic surgery for colon cancer. *BMC Surg.* 2020;20(1):102.
9. Mizrahi I, Abu-Gazala M, Rickles AS, Fernandez LM, Petrucci A, Wolf J, Sands DR, Wexner SD. Indocyanine green fluorescence angiography during low anterior resection for low rectal cancer: results of a comparative cohort study. *Tech Coloproctol.* 2018;22(7):535–540.
10. Kusano M, Kokudo N, Toi M, Kaibori M, editors. *ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery.* Tokyo: Springer Japan; 2016.

11. Morales-Conde S, Licardie E, Alarcón I, Balla A. Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2022;100(9):534–554.
12. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, Nobuki M, Konishi F. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis*. 2010;12(1):44–47.
13. Baldari L, Boni L, Cassinotti E, Fingerhut A. ICG-enhanced fluorescence-guided laparoscopic surgery. In: Boni L, editor. *The SAGES Manual of Indocyanine Green Fluorescence*. Cham: Springer; 2020. p. 245–262.
14. Shapera E, Hsiung RW. Assessment of anastomotic perfusion in left-sided robotic assisted colorectal resection by indocyanine green fluorescence angiography. *Minim Invasive Surg*. 2019;2019:3267217.
15. Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, Sakai Y. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2017;31(10):4184–4193.
16. Gröne J, Koch D, Kreis ME. Impact of intraoperative microperfusion assessment with Pinpoint Perfusion Imaging on surgical management of laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses. *Colorectal Dis*. 2015;17 Suppl 3:22–28.
17. Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, Nakamura S, Ueda T, Inoue T, Kawasaki K, et al. Visualization of lymph/blood flow in laparoscopic colorectal cancer surgery by ICG fluorescence imaging (lap-IGFI). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 2):S266–S274.
18. Dinallo AM, Kolarsick P, Boyan WP, Protyniak B, James A, Dressner RM, Arvanitis ML. Does routine use of indocyanine green fluorescence angiography prevent anastomotic leaks? A retrospective cohort analysis. *Am J Surg*. 2019;218(1):136–139.
19. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020;34(1):53–60.
20. Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):582–587.
21. Chang YK, Foo CC, Yip J, Wei R, Ng KK, Lo O, Choi HK, Law WL. The impact of indocyanine-green fluorescence angiogram on colorectal resection. *Surgeon*. 2019;17(5):270–276.
22. Kudzusz S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(8):1025–1030.
23. Ris F, Liot E, Buchs NC, Kraus R, Ismael G, Belfontali V, Douissard J, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, George B, Morel P, Mortensen NJ, Hompes R, Cahill RA. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J Surg*. 2018;105(10):1359–1367.
24. Watanabe J, Ishibe A, Suwa Y, Suwa H, Ota M, Kunisaki C, Endo I. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Surg Endosc*. 2020;34(1):202–208.

25. Hasegawa H, Tsukada Y, Wakabayashi M, Nomura S, Sasaki T, Nishizawa Y, Ikeda K, Akimoto T, Ito M. Impact of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography on anastomotic leakage after laparoscopic sphincter-sparing surgery for malignant rectal tumors. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(3):471–480.
26. Tang G, Du D, Tao J, Wei Z. Effect of indocyanine green fluorescence angiography on anastomotic leakage in patients undergoing colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Front Surg.* 2022;9:815753.
27. Spinelli A, Carvello M, Kotze PG, Maroli A, Montroni I, Montorsi M, Buchs NC, Ris F. Ileal pouch-anal anastomosis with fluorescence angiography: a case-matched study. *Colorectal Dis.* 2019;21(7):827–832.
28. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti E. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1836–1840.
29. Qiu W, Niu H, Hu G, Mei S, Li Y, Wang Y, Mei L, Zhao W, Liu J, Tang J, Liu Q. Fluorescence lymph node mapping using ICG improves lateral lymph node dissection for mid-low rectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc.* 2024;38(8):4361–4371.
30. Su H, Xu Z, Bao M, Luo S, Liang J, Pei W, Guan X, Liu Z, Jiang Z, Zhang M, Zhao Z, Jin W, Zhou H. Lateral pelvic sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence navigation: can it be a powerful supplement tool for predicting status of lateral pelvic lymph nodes in advanced lower rectal cancer. *Surg Endosc.* 2023;37(7):4994–5002.
31. Hayami S, Matsuda K, Iwamoto H, Ueno M, Kawai M, Hirono S, Okada K, Miyazawa M, Tamura K, Mitani Y, Kitahata Y, Mizumoto Y, Yamaue H. Visualization and quantification of anastomotic perfusion in colorectal surgery using near-infrared fluorescence. *Tech Coloproctol.* 2019;23(10):973–980.
32. Deng J, Hu W, Li Y, Xiong K, Yue T, Lai X, Xiao T. Meta analysis of indocyanine green fluorescence in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. *Front Oncol.* 2022 Oct 26;12:1010122. doi: 10.3389/fonc.2022.1010122. PMID: 36387166; PMCID: PMC9645423.
33. Jo WI, Lim DR, Kuk JC, Shin EJ. Comparison of oncologic outcome of abdominoperineal resection versus sphincter saving resection for low lying rectal cancer. *Korean J Clin Oncol.* 2021;17(2):73–81.
34. Li D, Xiong X, Diao P, Hu J, Niu W, Wang G, Li B. The review of modified intersphincteric resection in the treatment of ultra-low rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2025;26(2):84–91.
35. Bianco F, Incollingo P, Falato A, De Franciscis S, Belli A, Carbone F, Gallo G, Fusco M, Romano GM. Short stump and high anastomosis pull-through (SHiP) procedure for delayed coloanal anastomosis with no protective stoma for low rectal cancer. *Updates Surg.* 2021;73(2):495–502.
36. Piccolo G, Barabino M, Diana M, Lecchi F, Santambrogio R, Opocher E, Bianchi PP. Role of indocyanine green fluorescence imaging in minimally invasive resection of colorectal liver metastases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2022;32(5):597–605.



37. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115(11):2491–2504.
38. Garoufalia Z, Wexner SD. Indocyanine green fluorescence guided surgery in colorectal surgery. *J Clin Med*. 2023;12(2):494.
39. Tangsirapat V, Kengsakul M, Udomkarnjananun S, Sookpotarom P, Rattanasakalwong M, Nuchanatanon J, Kongon P, Wongta K. Surgical margin status outcome of intraoperative indocyanine green fluorescence-guided laparoscopic hepatectomy in liver malignancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2024;24(1):181.
40. Coco D, Leanza S, Viola MG. Indocyanine green fluorescence navigation in robotic liver segmentectomies: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg*. 2025;19:603.
41. Tang G, Du D, Tao J, Wei Z. Effect of indocyanine green fluorescence angiography on anastomotic leakage in patients undergoing colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Front Surg*. 2022;9:815753.
42. M. Misca, R. Boanta, S. Petrea, S. Aldoescu, E. Catrina, M. Vilcu, V. Grigorean, V. Strambu, & I. Brezean. (2026). Oncologic rationale of ICG use in a general surgery department - Perfusion assessment, sentinel lymph node mapping and liver tumor identification. *Journal of MAR Oncology and Haematology*, 6(3). <https://doi.org/10.5281/zenodo.20137140>
43. M. Misca, S. Petrea, E. Catrina, S. Aldoescu, I. Brezean. (2026). Indocyanine Green–Guided Lateral Pelvic Sentinel Lymph Node Mapping in Low Rectal Cancer: A Selective Alternative to Systematic Sidewall Lymphadenectomy. – *Cureus Editorial*; DOI 10.7759/cureus.– acceptat spre publicare
44. M. Misca, R. Boanta, S. Petrea, S. Aldoescu, E. Catrina, M. Vilcu, V. Grigorean, V. Strambu, & I. Brezean. (2026). Sphincter-saving surgery versus abdominoperineal resection in low rectal cancer: the role of indocyanine green fluorescence angiography in surgical decision-making. *Frontiers in Oncology – Gastrointestinal Cancers: Colorectal Cancer* - acceptat spre publicare
45. M. Misca, R. Boanta, S. Petrea, S. Aldoescu, E. Catrina, M. Vilcu, V. Grigorean, V. Strambu, & I. Brezean. (2026). Intraoperative Indocyanine Green Angiography in Lower Rectal Cancer Surgery: Five-Year Experience of a Surgical Oncology Department. *Chirurgie iunie 2026* – acceptat spre publicare
46. Mihaela C. Misca, Sorin Petrea, Eduard Catrina, Sorin Aldoescu, Mihaela Vilcu, Dana R. Boanta, Iulian Brezean, Postoperative Complications After Indocyanine Green-Guided Colorectal Cancer Surgery: Report of an Unexpected Severity Signal From a Prospective Cohort Study With Cluster-Based Allocation, in *curs de publicare Cureus*