

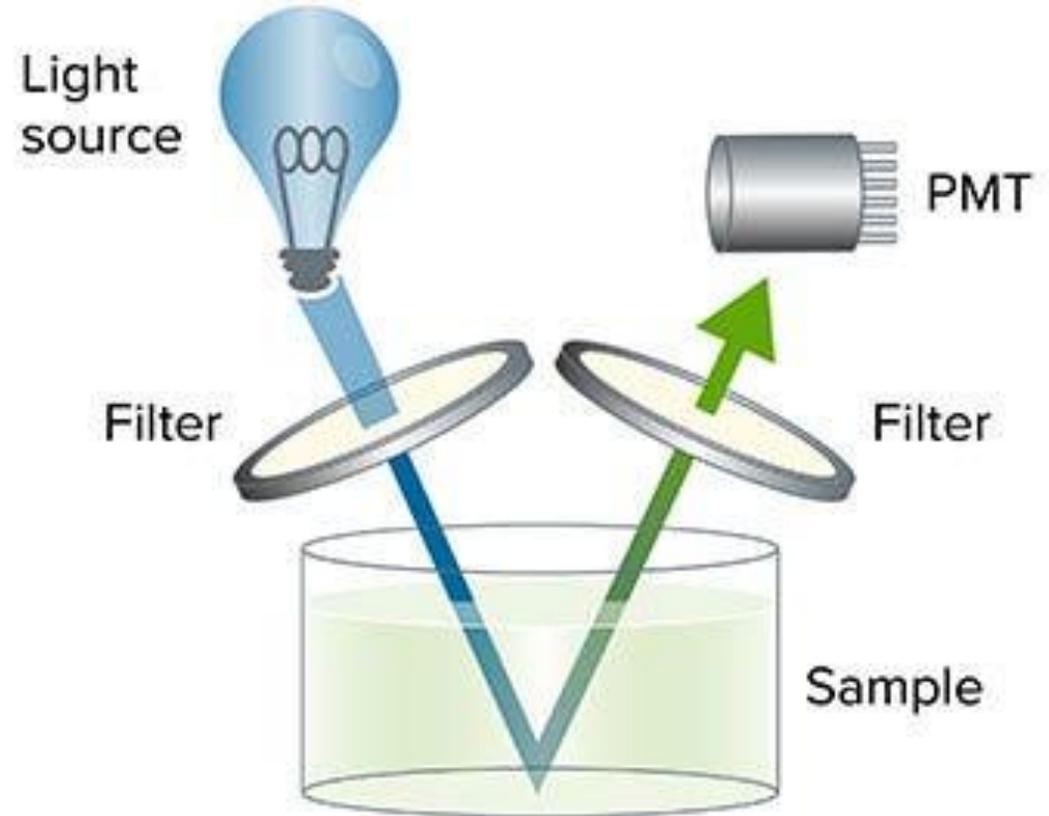


Nuove tecnologie per l'identificazione delle paratiroidi

A. Migliorelli, G. Di Prinzio

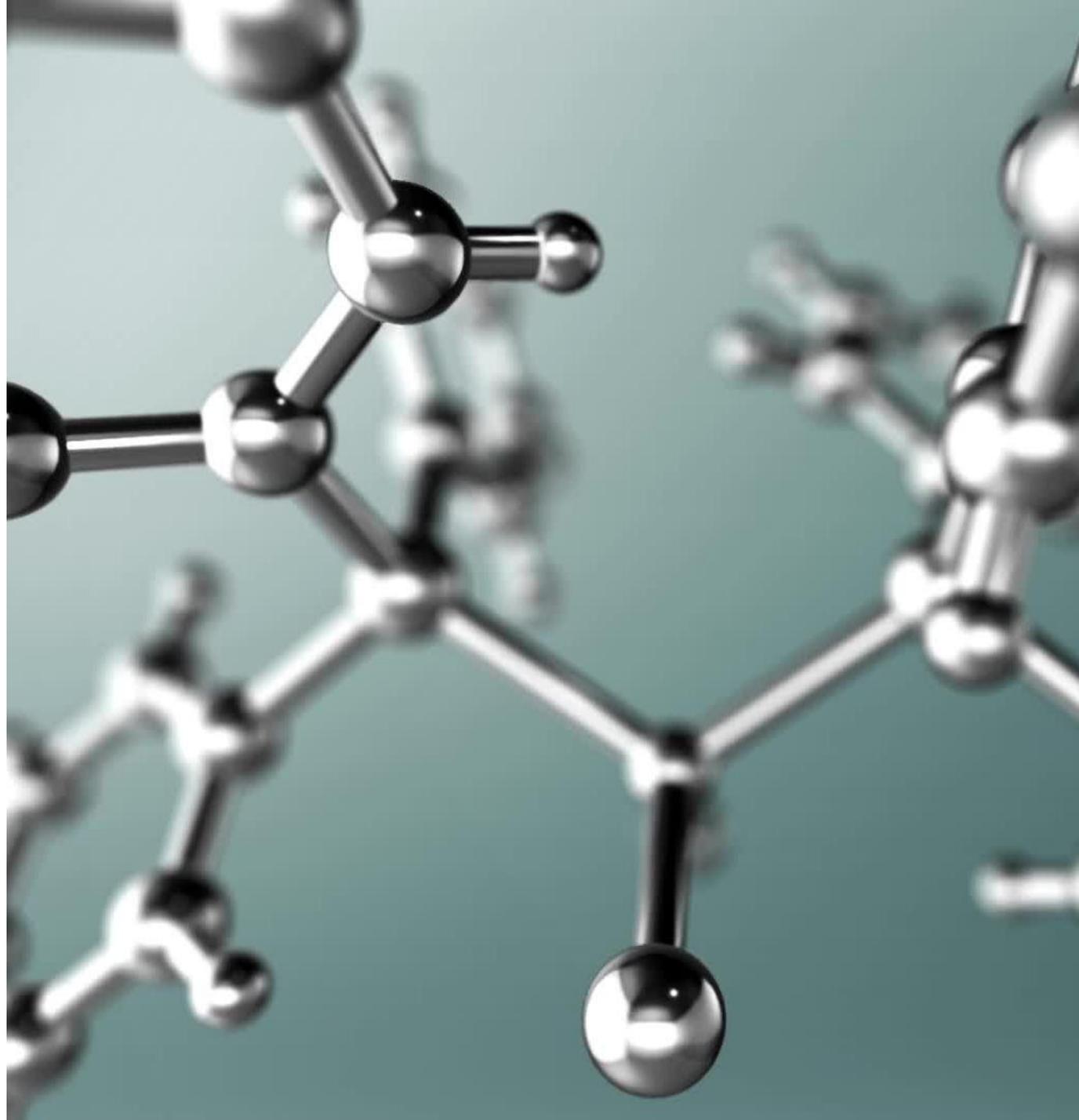
Fluorescenza

La fluorescenza è uno **scambio** di energia **fisico-chimico** in cui fotoni a lunghezza d'onda corta vengono assorbiti da una molecola e riemessi come fotoni a lunghezza d'onda più lunga.



Fluorescenza Intrinseca

- Si basa sull'esistenza di fluorofori biologici intrinseci
- Nelle paratiroidi probabile ruolo dei recettori-sensori del calcio (**CaSR**)
- Le paratiroidi quando attraversate da un raggio luminoso infrarosso (near-infrared autofluorescence – **NIRAF**) di circa **780 nm** emettono a loro volta un raggio luminoso ad una specifica lunghezza d'onda di circa **830 nm** → **1,2-1,8 volte maggiore** rispetto al tessuto circostante



Fluorescenza Indotta

- Prevede utilizzo di fluorofori estrinseci come → mezzo di contrasto, fotosensibilizzanti o nanoparticelle. Questi si basano sul **flusso ematico**
- Per le paratiroidi si utilizza il **verde indocianina**
- Il verde indocianina si lega alle proteine plasmatiche e resta **solo** nello spazio **intravascolare**, viene metabolizzato dal fegato ed escreto dalla bile 8 min dopo la somministrazione.
- Diventa fluorescente se eccitato da una luce infrarossa di **800-820 nm**



Autofluorescenza

Nel **2011** viene pubblicato per la **prima volta** un articolo che descrive la caratteristica dell'**autofluorescenza delle paratiroidi**.

Journal of Biomedical Optics 16(6), 067012 (June 2011)

Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands

Constantine Paras,^a Matthew Keller,^a Lisa White,^b John Phay,^c and Anita Mahadevan-Jansen^{a,d}

^aVanderbilt University, Department of Biomedical Engineering, VU Station B Box 351631, Nashville, Tennessee 37235

^bVanderbilt University, Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, D-4314 MCN, 1161 21st Avenue, Nashville, Tennessee 37232

^cVanderbilt University, Department of Surgery, N924 Doan Hall, 410 West 10th Avenue, Nashville, Tennessee 37232

^dVanderbilt University, Department of Neurological Surgery, T-4224 MSN, 1161 21st Avenue, Nashville, Tennessee 37232

Prima applicazione clinica

- **2013**
- Utilizzo del **NIRAF** per rilevare le paratiroidi in **tempo reale** durante interventi di chirurgia tiroidea e paratiroidea.
- Capacità di rilevare con precisione la paratiroide indipendentemente dallo stato della malattia con **maggiore sensibilità e specificità** rispetto ad altre modalità di imaging, compresa la diagnosi visiva.

A novel optical approach to intraoperative detection of parathyroid glands

Melanie A. McWade, BE, MS^a, Constantine Paras, PhD^a, Lisa M. White, MD, John E. Phay, MD^b, Anita Mahadevan-Jansen, PhD^a, and James T. Broome, MD, FACS^c

^aDepartment of Biomedical Engineering, Vanderbilt University, Nashville, TN

^bDepartment of Surgery, Division of Surgical Oncology, The Ohio State University, Columbus, OH

^cSection of Surgical Sciences, Division of Surgical Oncology and Endocrine Surgery, Vanderbilt University, Nashville, TN

FDA permits marketing of two devices that detect parathyroid tissue in real-time during surgery

Nel **2018 FDA** approva due strumentazioni:

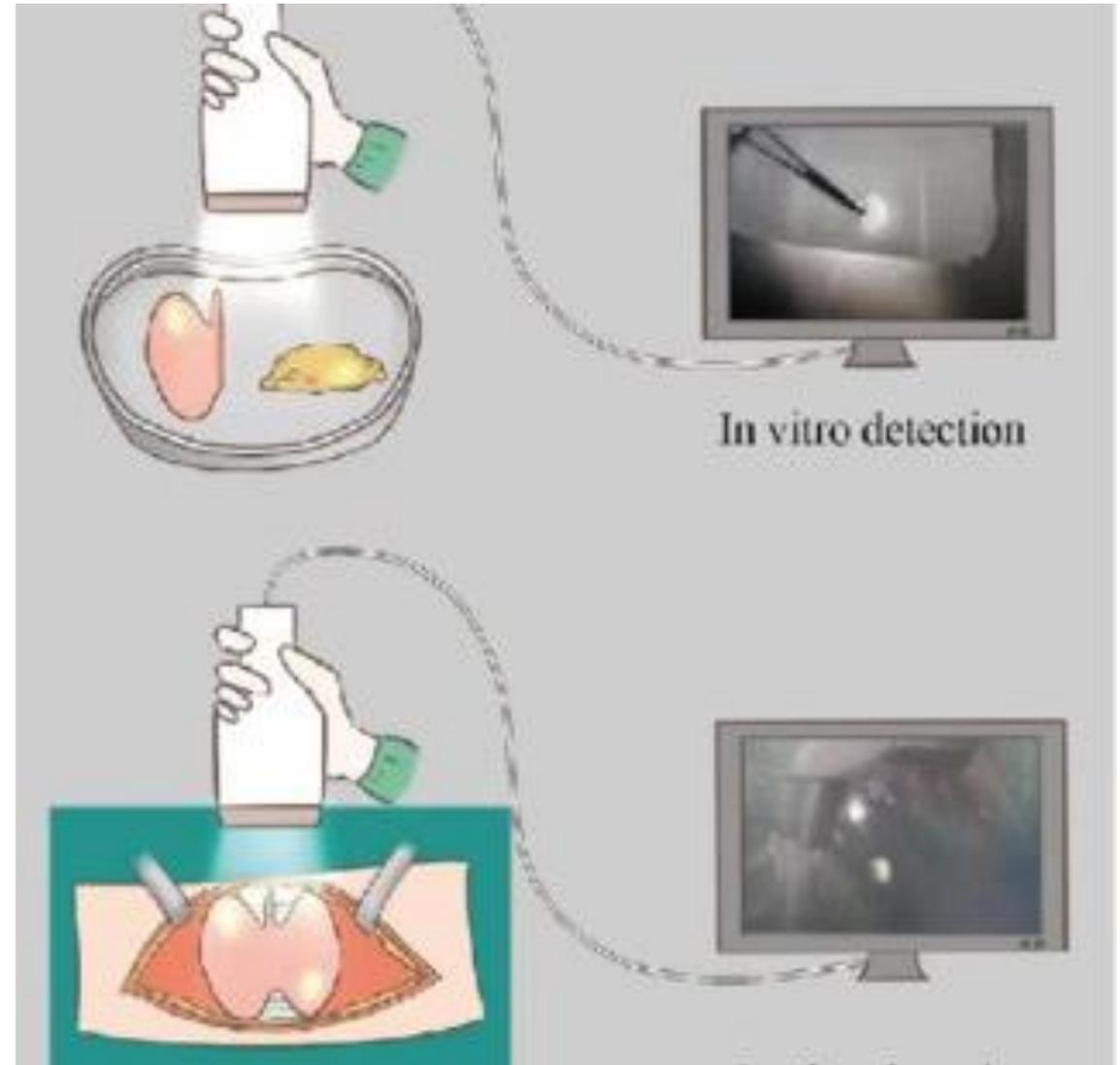
1. Fluobeam 800 (Fluoptics)
→ **Camera-based**
2. Pteye (Medtronic)
→ **Probe-based**

The **Fluobeam 800 Clinic Imaging Device** is used to assist in the imaging of parathyroid glands and can be used as a companion method to assist surgeons in locating parathyroid tissue visually during surgery. Parathyroid tissue emits a fluorescent glow when exposed to the device's light source, avoiding the need for a contrast agent. The device was previously cleared as an imaging system used to capture and view fluorescent images for the visual assessment of blood flow as an adjunctive method for the evaluation of tissue perfusion.

The **Parathyroid Detection PTeye System** aids in detecting parathyroid tissue during surgery by using a probe that emits fluorescence light. Tissue detection is based on how the parathyroid tissue reacts to the fluorescent light. When parathyroid tissue is detected, the system provides an audio and visual display to indicate its presence.

Dispositivi Camera-Based

Implementazione con **software** che processa le immagini e un **display** che permette la visualizzazione **real-time in scala di grigi** → evidenziando le aree di **maggior fluorescenza**



Dispositivi Camera-Based

- Camera che **emette** luce nello spettro infrarosso tra **700-800 nm**
- **Rilevatore** di infrarossi ottimizzato tra **800-830 nm**
- Processore
- Display: permette di osservare il campo chirurgico in **tono di grigi** e quindi una **valutazione qualitativa**



Dispositivi Camera-Based

Pro:

- **Visione diretta** del campo
- Applicabile in **diversi** tipi di **interventi**
- Dimostrazione di **miglioramento outcome post-operatori**
- Rapida curva di apprendimento
- Può essere **combinata con il verde indocianina**

Contro:

- Profondità di detezone in paratiroidi non esposte di **0,3-3 mm**
- La **luce** in S.O. deve essere **spenta**
- **Non** si può utilizzare con **incisioni troppo piccole**
- La valutazione è **qualitativa**, dipende dall'operatore e non è standardizzata
- **Aumento dei costi** rispetto al non utilizzo di strumentazione

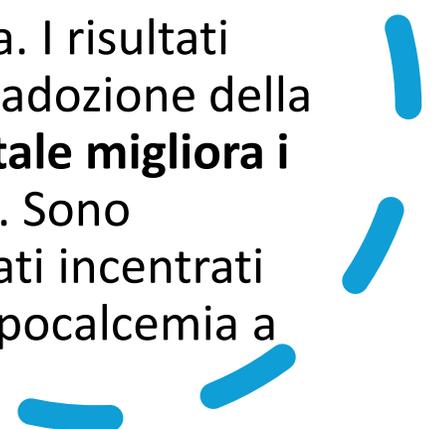


Autofluorescence and Indocyanine Green in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

Diego Barbieri, MD; Pietro Indelicato, MD ; Alessandro Vinciguerra, MD; Federico Di Marco, MD;
Anna Maria Formenti, MD; Matteo Trimarchi, MD ; Mario Bussi, MD

Risultati e stato dell'arte

L'ipocalcemia postoperatoria rappresenta oltre la metà delle complicanze durante la chirurgia tiroidea. I risultati della presente meta-analisi confermano che l'adozione della **NIR-AF e dell'ICG** durante la **tiroidectomia totale migliora i tassi di ipocalcemia a breve e medio termine**. Sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati incentrati sull'impatto di queste tecnologie ottiche sull'ipocalcemia a lungo termine.



Risultati e stato dell'arte

L'uso della tecnologia **NIRAF** camera-based durante chirurgia tiroidea **riduce il rischio di ipocalcemia postoperatoria, disfunzione paratiroidea permanente e resezione accidentale della ghiandola paratiroidea.**



ORIGINAL ARTICLE

Camera-based near-infrared autofluorescence versus visual identification in total thyroidectomy for parathyroid function preservation: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Luca Canali MD, Marika D. Russell MD, Anthea Sistovaris MD, Amr H. Abdelhamid Ahmed MBBCH, MMSc, Michael Otremba MD, Hien T. Tierney MD, Frédéric Triponez MD ... [See all authors](#) ▾

First published: 05 August 2024 | <https://doi.org/10.1002/hed.27900> | Citations: 6

Applicazioni – Riconoscimento paratiroide

- **Conferma di tessuto paratiroideo** → con riscontro di fluorescenza caratteristica
- Non conferma di tessuto paratiroideo → la paratiroide può **confondersi** con grasso, linfonodi o noduli tiroidei



<https://dx.doi.org/10.21037/aot-22-31>

Applicazioni – Durante Tiroidectomia

- Aumento del numero di paratiroidi individuate durante la tiroidectomia
- Il tasso di **identificazione aumenta dal 65 al 76%**
- Inoltre permette la verifica del **letto operatorio** post-intervento e la verifica del **pezzo operatorio**



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymsy

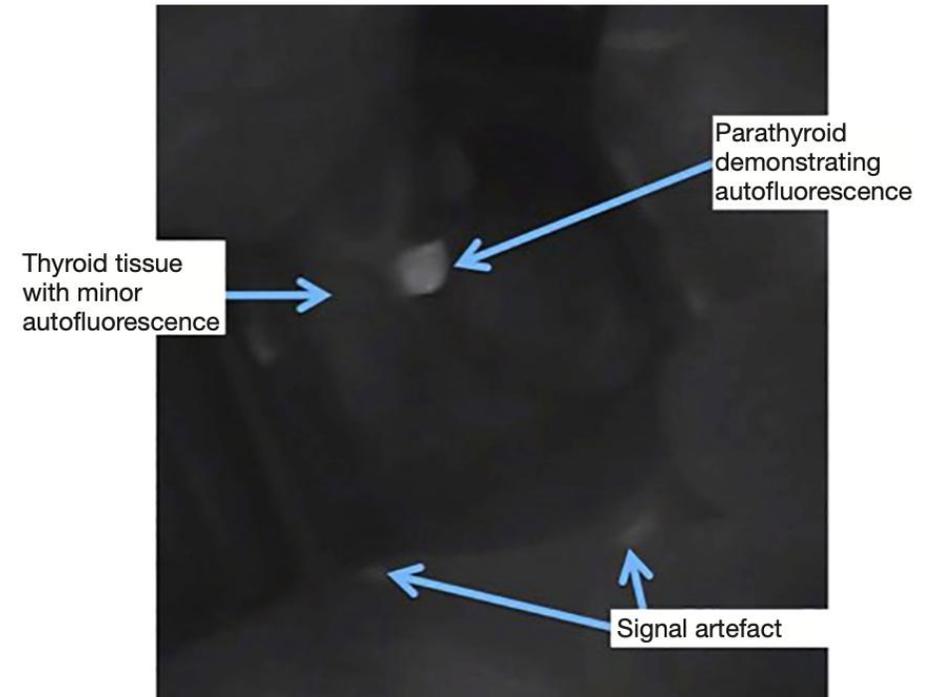
American Association of Endocrine Surgeons

Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study

Fares Benmiloud, MD ^{a,*}, Stanislas Rebaudet, MD, PhD ^b, Arthur Varoquaux, MD, PhD ^c, Guillaume Penaranda, MSc ^d, Marie Bannier, MD ^e, and Anne Denizot, MD ^a

Applicazioni – Durante Tiroidectomia

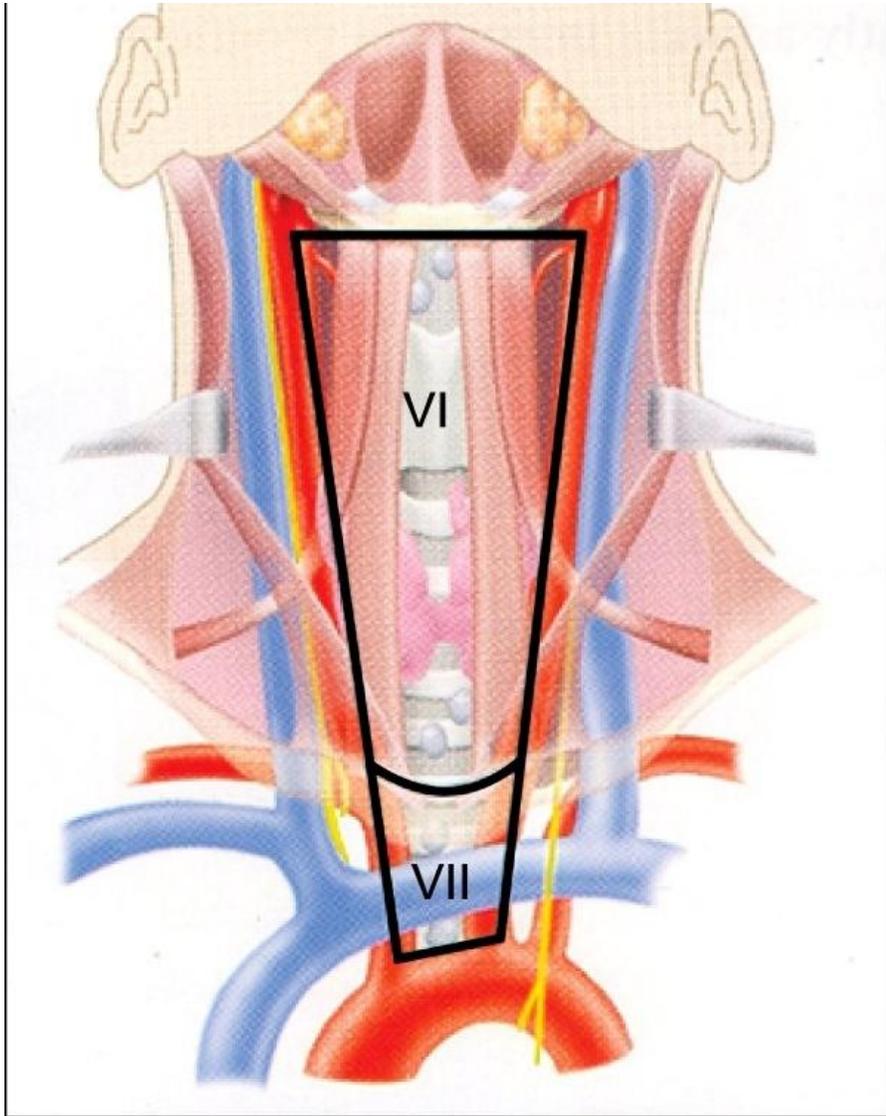
Identificazione durante intervento di tiroidectomia delle **paratiroidi sottocapsulari** → miglior visualizzazione e preservazione direttamente sul letto operatorio andando a preservarne la vascolarizzazione



Applicazioni – Durante svuotamento VI Livello

Aiuto nell'individuare le paratiroidi durante lo svuotamento del VI livello **differenziando le paratiroidi dal grasso e dai linfonodi**

→ alcuni linfonodi metastatici esprimono **autofluorescenza**, soprattutto da **midollare della tiroide**



Possibili utilizzi del verde indocianina

Durante la dissezione utile per valutare la preservazione dei vasi alle paratiroidi durante la tiroidectomia

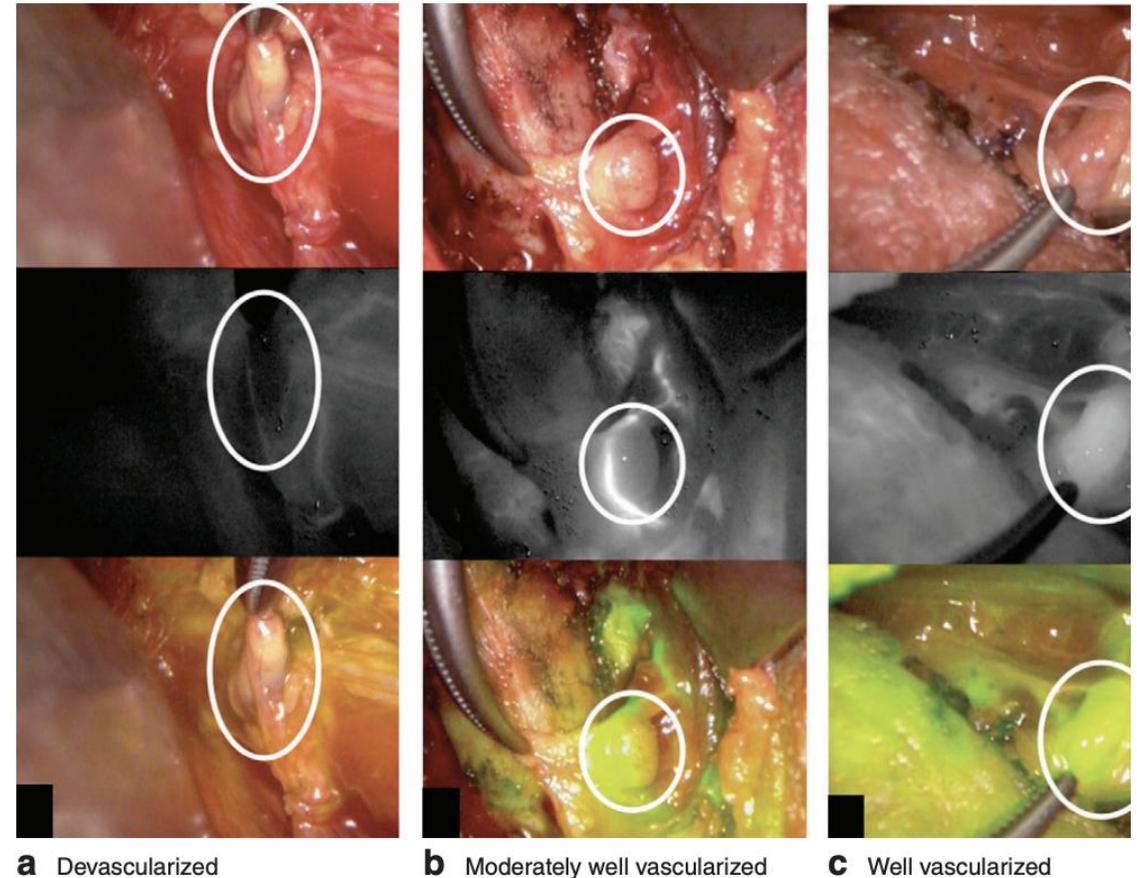
È possibile **ripetere l'iniezione**, anche se il primo set è quello più facile da interpretare perché non vi è colorante residuo

Si può utilizzare uno score per valutare la vascolarizzazione delle paratiroidi:

0 Devascolarizzata

1 Moderatamente vascolarizzata

2 Vascolarizzata



Images of a devascularized (indocyanine green (ICG) score 0), b moderately well vascularized (ICG score 1), and c well vascularized (ICG score 2) parathyroid gland assessed using ICG angiography (Video S1, supporting information). Circles indicate parathyroid gland

Possibili utilizzi del verde indocianina

Pertanto l'utilizzo del verde indocianina viene utilizzato maggiormente per **valutare la vascolarizzazione delle paratiroidi piuttosto che identificarle.**

Limiti:

- Mancanza di distinzione dal tessuto tiroideo circostante
- **Stravasò** del verde se sanguinamento
- Risultati **qualitativi** e non quantitativi
- Si può utilizzare con autofluorescenza → ma dopo aver iniettato il verde non è più possibile valutare l'autofluorescenza

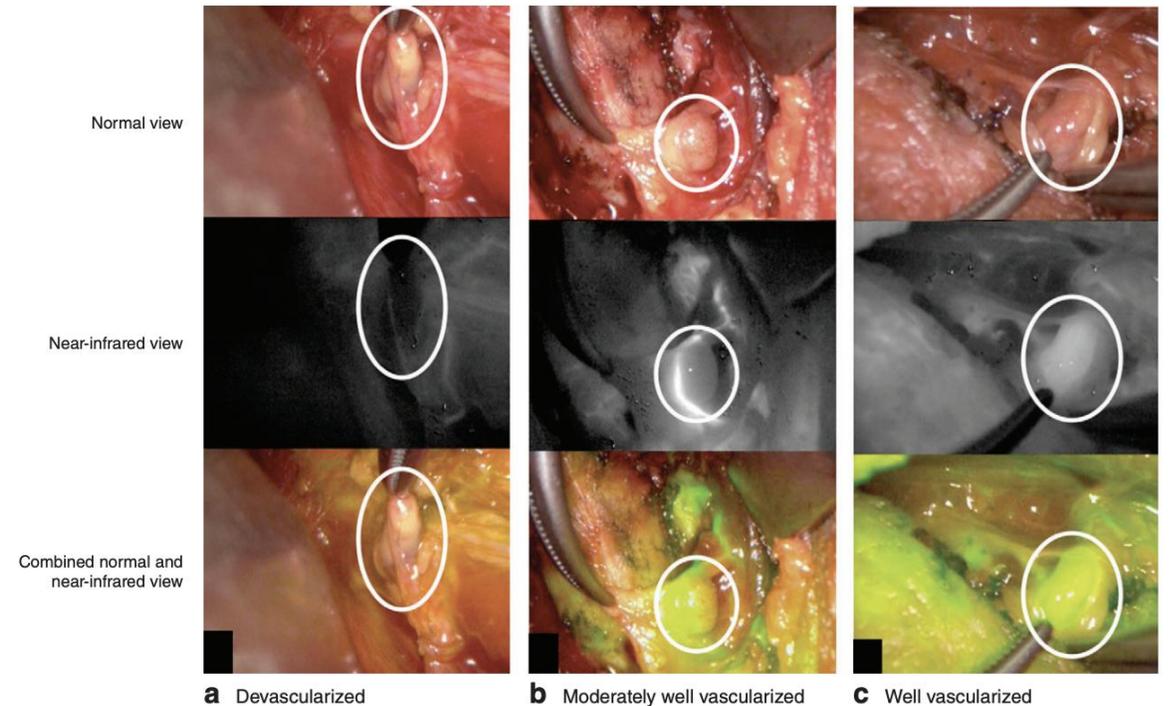


Fig. 1 Representative images of **a** devascularized (indocyanine green (ICG) score 0), **b** moderately well vascularized (ICG score 1) and **c** well vascularized (ICG score 2) parathyroid gland assessed using ICG angiography (*Video S1*, supporting information). Circles indicate the parathyroid gland

Applicazioni nell'iperparatiroidismo

- L'autofluorescenza **non è associata al grado di funzionalità.**
- Sia le paratiroidi normali che patologiche hanno una fluorescenza superiore rispetto al tessuto normale circostante (raramente paratiroidi patologiche non manifestano autofluorescenza)

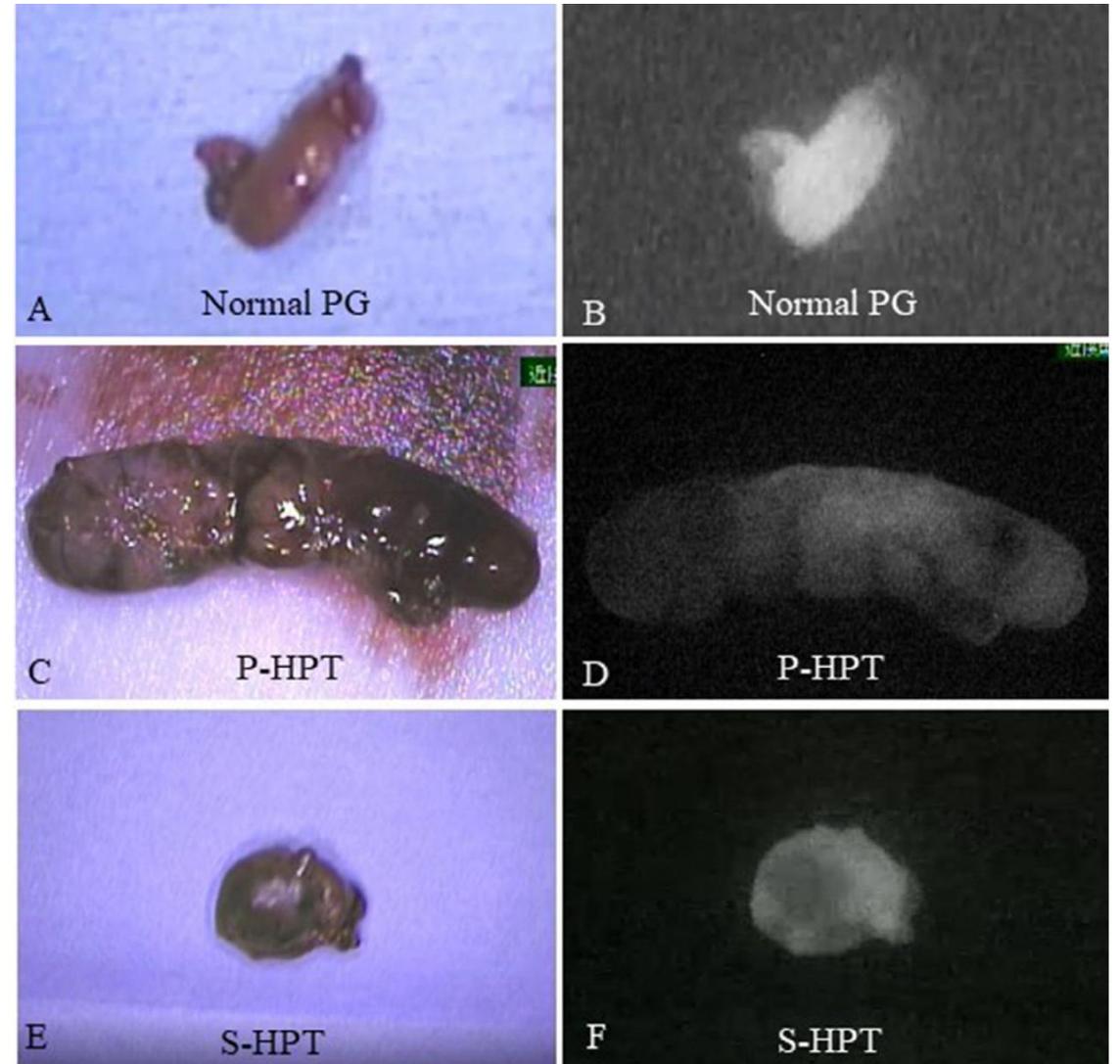




Figure 2. Three different patterns of fluorescence of excised parathyroid adenomas: single well-defined fluorescent area on the top of the specimen (A); heterogeneous (B) and homogeneous hyperfluorescence (C).

Applicazioni nell'iperparatiroidismo

- **L'adenoma ha una eterogeneità diversa** rispetto alle normali paratiroidi
- **L'iperplasia è più omogenea**

Dispositivi Probe-Based

- Console con processore e display integrati
- **Manipo monouso** sterile all'interno del quale sono integrati **l'emettitore laser ad infrarosso (785 nm)** e lo **spettrometro di fluorescenza**
- Pedale per attivazione dell'emettitore del manipo



Dispositivi Probe-Based

Questo sistema necessita di una calibrazione iniziale per definire la **Baseline NIRAF:**

Si stabilisce eseguendo 5 misurazioni sul **tessuto tiroideo** (o su **tessuto muscolare striato**, in caso di pregressa tiroidectomia)



Dispositivi Probe-Based

Quando attivato il manipolo **fornisce dei valori quantitativi** della fluorescenza del tessuto:

- **detection level:** intensità NIRAF del tessuto esaminato
- **detection ratio** ($>1,2 =$ paratoroide)
- **segnale acustico e visivo** a colori corrispondente all'intensità relativa della fluorescenza comparata con la baseline



Dispositivi Probe-Based PRO

Alto tasso di identificazione delle paratiroidi comparate con il solo esame visivo:

- **>95% sensibilità**
- **92-98%** accuratezza intraoperatoria di identificazione delle paratiroidi

Fornisce **valore quantitativo** della fluorescenza

Utilizzabile con piccole incisioni

[> Laryngoscope. 2022 Mar;132\(3\):715-721. doi: 10.1002/lary.29880. Epub 2021 Oct 6.](#)

Parathyroid Gland Autofluorescence Characteristics in Patients With Primary Hyperparathyroidism

Richard H Law ¹, Katherine A Larrabee ¹, Meredith Van Harn ², Michael C Singer ¹

[> J Surg Oncol. 2021 Sep;124\(3\):271-281. doi: 10.1002/jso.26500. Epub 2021 Apr 18.](#)

Initial clinical experiences using the intraoperative probe-based parathyroid autofluorescence identification system-PTeye™ during thyroid and parathyroid procedures

Colleen M Kiernan ¹, Giju Thomas ^{2 3}, Naira Baregamian ¹, Carmen C Solórzano ¹

Dispositivi Probe-Based

CONTRO

Necessaria calibrazione (operatore dipendente)

Il probe va usato in un campo asciutto e direttamente a contatto con il tessuto

No visione con camera

Profondità di rilevamento è limitata a 5mm

Non compatibile con verde indocianina

Manipolo monouso

Bassa autofluorescenza di alcune paratiroidi patologiche (es. adenoma)

Dispositivi Camera-Based

CALIBRAZIONE

Dispositivi Camera-Based

CONTROLLO POST-DISSEZIONE

Probe-based System VS Camera-based system

Autorizzato dalla FDA (PTeye)

Uso intraoperatorio ripetuto

Valutazione quantitativa in tempo reale dei tessuti (detection level, detection ratio, segnale uditivo e visivo)

Riduce ricorso ad esame estemporaneo intraoperatorio

Non necessita contrasto o colorante

Dispositivo compatto, utilizzabile con incisioni anche piccole

Da contatto

Valutazione puntuale (non è influenzato dalla fluorescenza di altre sorgenti)

Autorizzato dalla FDA (Fluobeam 800 e LX)

Uso intraoperatorio ripetuto

Valutazione qualitativa dei tessuti del campo chirurgico in tempo reale

Riduce ricorso ad esame estemporaneo intraoperatorio

Non necessita contrasto o colorante

Setting operatorio e di sala specifico

Non necessita contatto

Valutazione ad ampio campo chirurgico (PG nel contesto dei tessuti circostanti, può essere influenzata dalla fluorescenza di altre sorgenti)

Probe-based System VS Camera-based system



Curva di apprendimento per la **corretta posizione della telecamera** (distanza, angolazione, ecc.)

Può essere combinato con il **sistema ICG**

Probe-based System VS Camera-based system

Near-infrared autofluorescence-based parathyroid glands identification in the thyroidectomy or parathyroidectomy: a systematic review and meta-analysis

Do Hyun Kim¹ • Sunwoo Lee¹ • Jaehoon Jung² • Sohyun Kim² • Sung Won Kim¹ • Se Hwan Hwang² 

Nessuna differenza significativa (sensibilità o specificità)

NIRAF

HOT TOPICS

Mancanza di standardizzazione, sia per il sistema probe-based che per il camera-based

Alterazione del segnale NIRAF in alcune condizioni patologiche (adenoma paratiroideo)

NIRAF NON permette di valutare la **perfusione** delle paratiroidi

Falsi positivi (grasso bruno, tessuto fibroadiposo, linfonodi metastatici, nodulo tiroideo colloidocistico, Filo Vycril)

one more thing...

LASER SPECKLE CONTRAST IMAGING (LSCI)

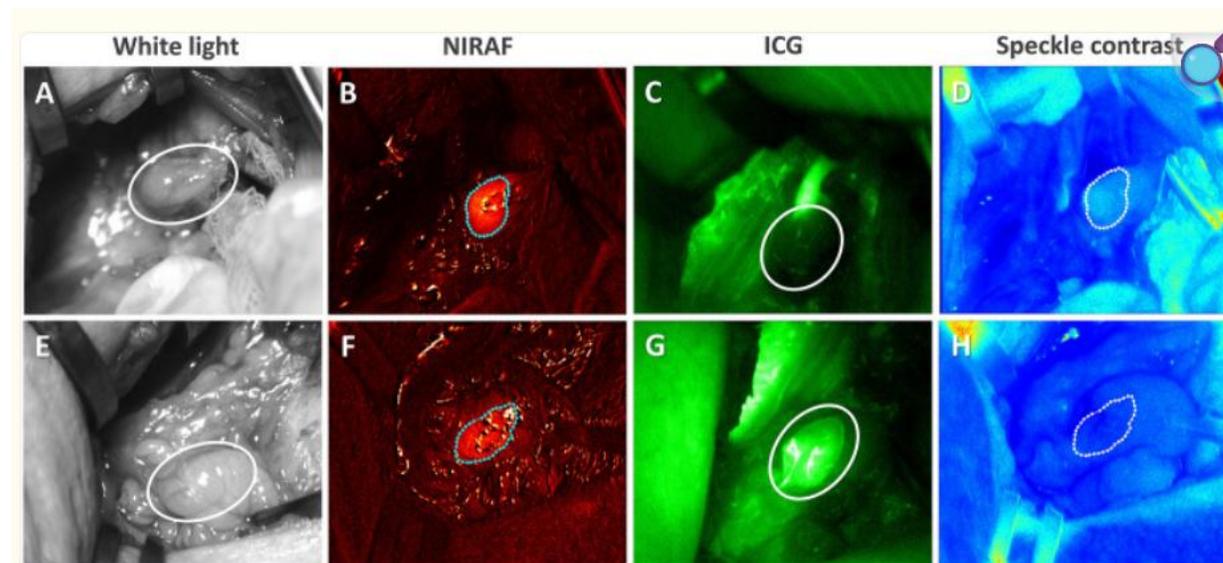
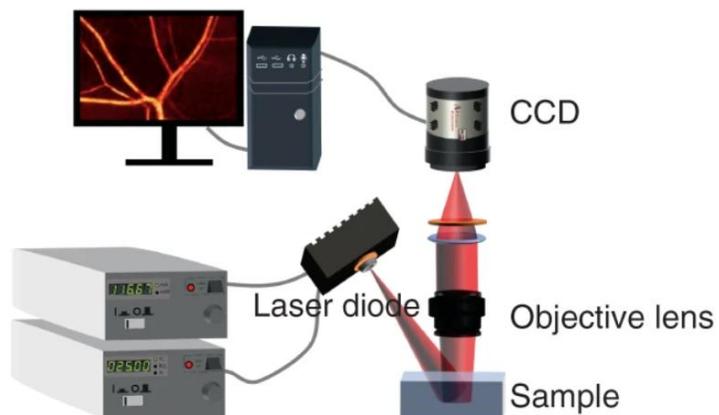
Tecnica angiografica senza contrasto per determinare la vascolarizzazione delle PG intraoperatoriamente



Risultati quantificabili che non interferiscono con NIRAF



Mancanza di apparecchiature LSCI disponibili in commercio



TOMOGRAFIA OTTICA COMPUTERIZZATA(OCT)

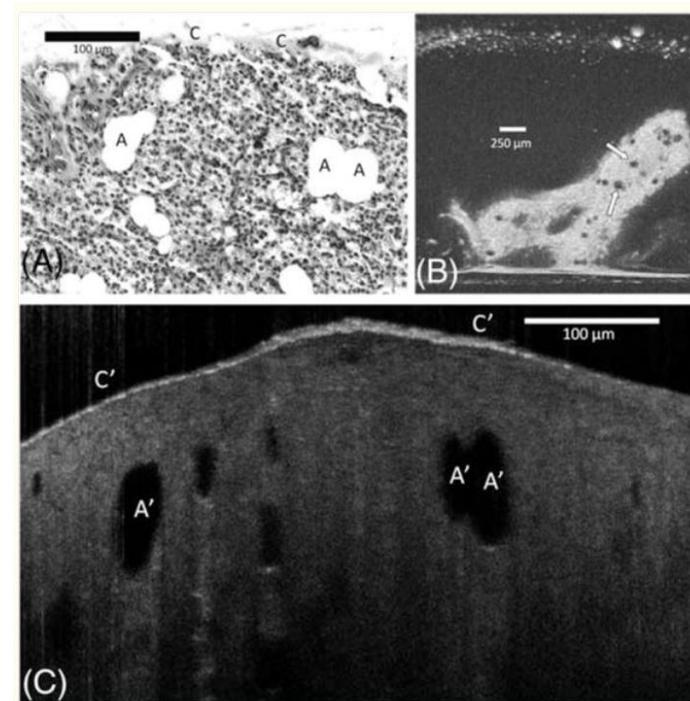
Interferometria della luce infrarossa per generare immagini bidimensionali simili a quelle dell'ecografia, ma con una risoluzione 10 volte superiore.



Studi ex vivo



In vivo



Take home message

- Il NIRAF è un **valido aiuto nella chirurgia della tiroide e delle paratiroidi**: la visualizzazione in tempo reale dell'autofluorescenza tissutale consente un'identificazione più accurata delle paratiroidi, differenziandole dai tessuti circostanti e riducendo il rischio di asportazione o danneggiamento involontario.
- In caso di rimozione accidentale, NIRAF **può facilitare l'identificazione ex vivo e il reimpianto** delle paratiroidi
- La tecnologia sembra ridurre l'incidenza dell'ipoparatiroidismo post-operatorio.
- Sono necessari ulteriori studi per convalidare la tecnologia considerando l'outcome clinico a lungo termine.

Eliminerà l'uso di PTH
intraoperatorio?

