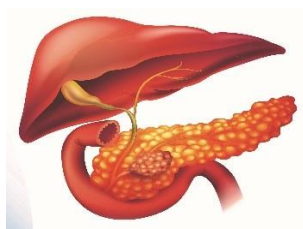




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ICG ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ
ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ"**

υπό

ΙΩΑΝΝΗ ΚΑΤΣΑΡΕΛΑ

Ειδικευόμενου Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Συμεωνίδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Συμεωνίδης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Ζαχαρούλης Δημήτριος, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
3. Πουλτσίδα Αντιγόνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά:

Use of ICG intraoperatively in detecting liver metastases in pancreatic cancer.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρακολούθηση ενός υψηλού επιπέδου Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών αποτελεί ένα ταξίδι γεμάτο γνώση , κατάληξη του οποίου είναι η παρούσα διπλωματική εργασία στην οποία συνέβαλλαν αρκετά άτομα τα οποία θα ήθελα με την σειρά μου να ευχαριστήσω.

Αρχικά τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας κ. Συμεωνίδη Δημήτριο , Επίκουρο Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής, που με τις καίριες συμβουλές του και την υποστήριξη του αποτέλεσε καταλυτικό παράγοντα στην συγγραφή της.

Τον διευθυντή της Χειρουργικής Κλινικής του Π.Γ.Ν.Α καθώς και του Π.Μ.Σ , καθηγητή Χειρουργικής κ. Ζαχαρούλη Δημήτριο όπως και του υπόλοιπους διδάσκοντες του προγράμματος, για την παροχή προχωρημένου επιπέδου γνώσεων σε ένα ολοένα και αυξανόμενης εμφάνισης και επίπτωσης νόσημα που καλείται και θα κληθεί να αντιμετωπίσει ένας ιατρός.

Τέλος την οικογένεια και τους κοντινούς μου ανθρώπους για την υπομονή, την συμπαράσταση και την στήριξη τους στην προσπάθεια μου αυτή.

Περίληψη

Εισαγωγή: Μια από τις πιο απειλητικές κακοήθειες νόσους είναι ο καρκίνος του παγκρέατος και κυρίως το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα, με ολοένα και αυξημένη επίπτωση παγκοσμίως. Οι περισσότεροι ασθενείς στους οποίους τίθεται η διάγνωση της νόσου είναι ήδη προχωρημένου σταδίου και αρκετοί εξ' αυτών με μεταστάσεις. Σε κάποιους από τους ασθενείς αυτούς, η διασπορά της νόσου γίνεται δυστυχώς εμφανής κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Είναι λοιπόν υψίστης σημασίας η ακριβής σταδιοποίηση των ασθενών αυτών και ο καθορισμός της κατάλληλης θεραπείας στην οποία πρόκειται να υποβληθούν αλλά και, ενδεχομένως, να γλυτώσουν μία μη απαραίτητη χειρουργική επέμβαση.

Σκοπός-Μέθοδοι: Η παρακάτω ανασκόπηση έχει ως σκοπό την παρουσίαση της ερευνητικής λαπαροσκόπησης και της χειρουργικής καθοδηγούμενης από φθορισμό με χρήση του ICG, αλλά και δημοσιευμένων άρθρων στην βιβλιογραφία σχετικά με τις εφαρμογές που βρίσκει στην χειρουργική του καρκίνου του παγκρέατος όσο αφορά την ανίχνευση διεγχειρητικά, ηπατικών μεταστάσεων που δεν είναι εμφανείς με τα τυπικά απεικονιστικά μέσα σταδιοποίησης, μειονεκτήματα της μεθόδου και πιθανές λύσεις, αλλά και να αναδειχθούν νέες ανάγκες για έρευνα στο πεδίο αυτό.

Συμπέρασμα: Η χρήση του ICG φαίνεται να προσφέρει στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων που δεν είναι εμφανείς στον προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο. Ωστόσο δεν έχει παγιωθεί ο ακριβής τρόπος χρήσης της μεθόδου ούτε και συγκεκριμένα χαρακτηριστικά βλαβών ύποπτων για κακοήθεια. Επίσης δεν είναι σαφές το ποιοι ασθενείς θα επωφεληθούν τα μέγιστα από μια ερευνητική λαπαροσκόπηση με ή χωρίς ICG. Θα πρέπει να σχεδιαστούν και να διενεργηθούν περισσότερες μελέτες στο πεδίο αυτό.

Λέξεις - Κλειδιά: Καρκίνος του παγκρέατος, ηπατικές μεταστάσεις, πράσινο της ινδοκυανίνης, ICG, διεγχειρητική απεικόνιση, χειρουργική καθοδηγούμενη από φθορισμό.

Abstract

Introduction: One of the most threatening malignant diseases is pancreatic cancer, especially pancreatic adenocarcinoma with increasing incidence worldwide. Most patients are diagnosed with advanced disease and the majority have metastases. In some patients the spread of the disease is evident during surgery. Accurate staging of these patients is of paramount importance in order for them to get the best treatment possible and to possibly spare them of an unnecessary surgical procedure.

Aim-Methods: The following review aims in presenting staging laparoscopy and fluorescence – guided surgery with ICG, and published articles regarding its use in pancreatic cancer surgery when it comes in detecting radiologically occult hepatic metastases, downsides of this procedure and possible solutions, and to highlight needs for future research in this particular field.

Conclusion: ICG use can contribute in detecting hepatic metastases which are not evident in preoperative imaging. Despite the above mentioned, neither the exact use of this method nor features of possible metastatic lesions in the intraoperative imaging with ICG have yet to be consolidated. Also, which patients could benefit the most from a staging laparoscopy with or without ICG remains unclear. More studies in this particular field have to be designed and carried out.

Key – Words: Pancreatic cancer, hepatic metastases, Indocyanine Green, ICG, intraoperative imaging, fluorescence – guided surgery.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	7
1.1 Καρκίνος Παγκρέατος: Γενικά στοιχεία, σταδιοποίηση και χειρουργική αντιμετώπιση.....	7
1.2 Διαγνωστική Λαπαροσκόπηση, Fluorescence – guided surgery και χρήση του ICG.....	11
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	15
2.1 Στόχος.....	15
2.2 Κριτήρια ένταξης μελετών.....	16
2.3 Κριτήρια αναζήτησης.....	16
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας.....	16
Κεφάλαιο 3 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	17
3.1 Παρουσίαση μελετών.....	17
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση - Αποτελέσματα.....	25
Κεφάλαιο 5 Συμπέρασμα.....	26
Κεφάλαιο 6 Βιβλιογραφία.....	27

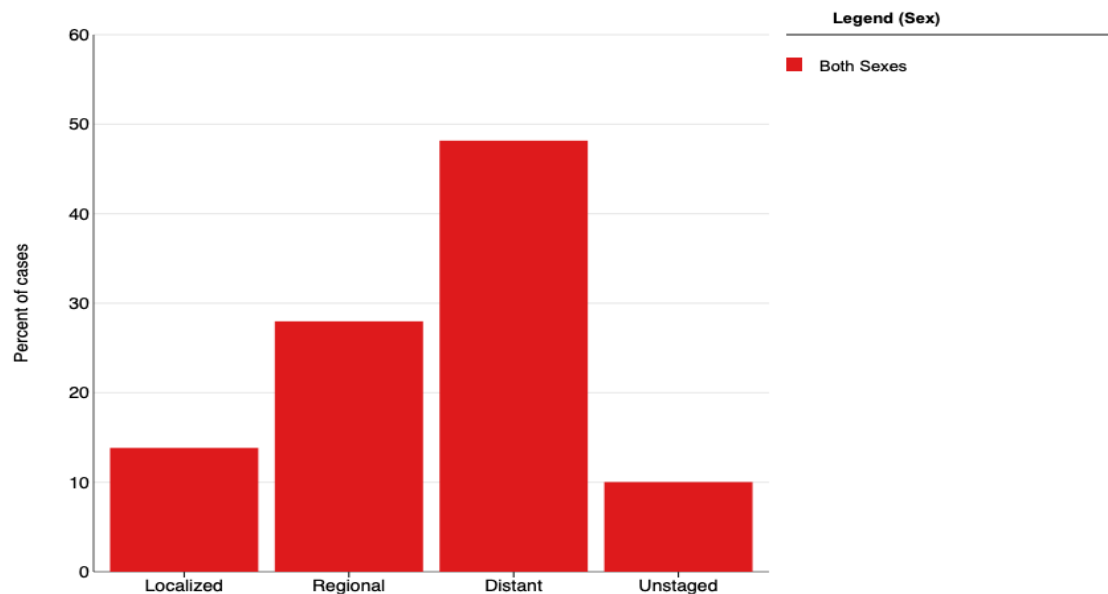
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος παγκρέατος: Γενικά στοιχεία, σταδιοποίηση και χειρουργική αντιμετώπιση

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την 12η σε επίπτωση¹ και 7η σε θανάτους κακοήθεια παγκοσμίως με αυξανόμενη τάση που με βάση ορισμένες μελέτες θα αποτελέσει την δεύτερη σε θανάτους κακοήθεια έως το 2030². Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης³ είναι περίπου 13% ενώ ακόμα και για σταδίου I η 5ετής επιβίωση είναι στο 44% κυρίως λόγω της καθυστέρησης στην διάγνωση απόρροια της άτυπης συμπτωματολογίας στα αρχικά στάδια της νόσου, της μεγάλης πολυμορφικότητας του καρκίνου αυτού, ενώ το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα που αποτελεί το 95% των καρκίνων του παγκρέατος έχει μια άκρως επιθετική βιολογική συμπεριφορά και δεν ανταποκρίνεται σε μεγάλο βαθμό σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία⁴. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια παγκρεατίτιδα, η παχυσαρκία κ.α., ενώ μη τροποποιήσιμοι παράγοντες αποτελούν η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό και κάποια κληρονομούμενα γενετικά σύνδρομα⁵. Συμπτώματα της νόσου γενικά αποτελούν αδυναμία, απώλεια βάρους, ίκτερος, ανορεξία, επιγαστραλγία ή άλγος στην οσφύ, υπέρχρωση ούρων, αποχρωματισμός κοπράνων κ.α., τα περισσότερα από τα οποία είναι μη ειδικά για την νόσο και δεν εμφανίζονται τυπικά σε πρωταρχικό στάδιο.

Στην πλειονότητα των ασθενών, κατά την διάγνωση, η νόσος είναι ήδη συστηματική λόγω περιοχικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων (Εικόνα 1) και η αντιμετώπιση της είναι πολυπαραγοντική με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης, νέο - επικουρικής χημειοθεραπείας και επικουρικής χημειοθεραπείας ενώ εξετάζονται και άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Σε ασθενείς με νόσο που δεν κρίνεται εξαιρεσίμη μπορεί να προσφερθεί παρηγορική χημειοθεραπεία, αναλγητική αγωγή, πιθανώς ERCP και τοποθέτηση stent για την αντιμετώπιση του ίκτερου αλλά και τεχνικές τοπικής καταστροφής του όγκου (IRE, RFA, HIFU κ.α.).

**Pancreas
Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2012-2021
By Sex, All Races / Ethnicities, All Ages**



Data Source:
• SEER Incidence Data, November 2023 Submission (1975-2021), SEER 22 registries [<https://seer.cancer.gov/registries/terms.html>].

Methodology:
• Estimates reflect the proportion of cases in each SEER Summary Stage [<https://seer.cancer.gov/tools/ssm/>] group for the selected series.

Race/Ethnicity Coding:
• For more details on SEER race/ethnicity groupings, please see Race and Hispanic Ethnicity Changes [https://seer.cancer.gov/seerstat/variables/seer/race_ethnicity/].
• Rates for American Indians/Alaska Natives only include cases that are in a Purchased/Referred Care Delivery Area (PRCDA).
• Incidence data for Hispanics and Non-Hispanics are based on the NAACCR Hispanic Latino Identification Algorithm (NHIA).

Cancer Site Coding:
• See SEER*Explorer Cancer Site Definitions [<https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/cancer-sites.html>] for details about the cancer site coding used for SEER Incidence data.
Created by <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/> on Thu May 02 2024.

Εικόνα 1. Pancreas Stage Distribution of SEER Incidence Cases, 2012-2021

Μοναδική περίπτωση ίασης προσφέρει μια χειρουργική εκτομή του όγκου με μικροσκοπικά υγιή όρια (R0 resection margins). Οι συνήθως διενεργούμενες χειρουργικές επεμβάσεις για το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα είναι: ⁶

- Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple procedure): Διενεργείται για τους όγκους δεξιά των μεσεντέριων αγγείων. Το 60-70% του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος έχει ως εντόπιση την κεφαλή του παγκρέατος. Περιλαμβάνει την εκτομή της κεφαλής και της αγκιστροειδούς αποφύσεως του παγκρέατος, του δωδεκαδακτύλου, του πυλωρού και του κοινού χοληδόχου πόρου. Περιλαμβάνει 3 αναστομώσεις: χολοπεπτική, γαστρονηστιδική και παγκρεατονηστιδική. Παραλλαγή της αποτελεί η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού (Pylorus preserving pancreatoduodenectomy)
- Περιφερική παγκρεατεκτομή (Distal Pancreatectomy) : Περιλαμβάνει την εκτομή του σώματος/ουράς του παγκρέατος και του σπληνός . Παραλλαγή της αποτελεί η RAMPS με στόχο μεγαλύτερο λεμφαδενικό καθαρισμό και αυξημένη πιθανότητα για R0 εκτομή.
- Ολική παγκρεατεκτομή διενεργείται σε περίπτωση κατάληψης μεγάλου μέρους του παγκρέατος από τον όγκο εκατέρωθεν των μεσεντέριων αγγείων ή σε περιπτώσεις που απαιτείται αρτηριακή ανακατασκευή. Η εκτομή περιλαμβάνει ολόκληρο το πάγκρεας, δωδεκαδάκτυλο, κοινό χοληδόχο πόρο, σπλήνα.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος γίνεται με την χρήση αξονικής παγκρεατογραφίας με λήψη εικόνων σε 3 “φάσεις” μετά την χορήγηση του σκιαγραφικού την αρτηριακή, την παγκρεατική, και την πυλαία αφού η κάθε μια εξυπηρετεί διαφορετικό σκοπό. Χρήσιμη είναι και η MRI / MRCP είτε από μόνη της είτε συμπληρωματικά της CT αξιολογώντας μικρές βλάβες, μη υποαγγειούμενες ή βλάβες ήπατος. Απαραίτητο συμπλήρωμα στις μέρες μας αποτελεί ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS) προς αξιολόγηση και λήψη βιοψίας μη τυπικών απεικονιστικά βλαβών.^{6,7}

Ο καρκίνος στο πάγκρεας αξιολογείται ως προς την εξαιρεσιμότητα του με βάση την απεικονιστική σχέση του όγκου με σημαντικά αγγεία που βρίσκονται σε στενή ανατομική σχέση με το πάγκρεας σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1) ενώ θεωρείται εξαρχής μη εξαιρεσίμος σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων.⁸

NCCN Criteria for CT Resectability of Pancreatic Cancer	
Resectable	Artery: no contact with the celiac axis, SMA, or CHA Vein: no contact or abutment with the SMV or PV
Borderline resectable	Artery: Head or uncinate process Abutment or encasement of the common hepatic artery without extension to the celiac axis or hepatic artery bifurcation or abutment to the SMA or variant artery [‡] Body or tail Abutment to the celiac axis or encasement of the celiac axis without involvement of the aorta, GDA, and SMA Vein: encasement of the SMV or PV or abutment to the IVC
Unresectable (locally advanced)	Artery: encasement of the SMA or celiac axis, abutment or encasement of the first jejunal SMA branch, or abutment of the celiac axis and aortic involvement Vein: occlusion or tumor thrombosis of SMV or PV or abutment or encasement of the first jejunal SMV branch
Unresectable (metastatic)	Distant metastasis including nonregional lymph node metastasis

Πίνακας 1. NCCN criteria for PDAC resectability status at diagnosis based on pancreatic CT ⁸

Κατά την διάγνωση μόνο ένα 10-20% ³ των όγκων θεωρούνται εξαιρεσιμοί με βάση τα απεικονιστικά κριτήρια (σχέση όγκου-αγγείων, απομακρυσμένες μεταστάσεις). Από τους παραπάνω ασθενείς, κατά την διάρκεια της λαπαροτομίας ή μιας staging λαπαροσκόπησης ένα σημαντικό ποσοστό της τάξης του 10-20% (έως και 38% σε κάποιες μελέτες) ⁹ κρίνονται μη εξαιρεσιμοί παρά την πρόοδο των νέο-επικουρικών χειρισμών και της χειρουργικής τεχνικής κυρίως λόγω ηπατικών μεταστάσεων και περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διενέργεια μιας άσκοπης λαπαροτομίας σε ασθενείς που δεν θα επωφεληθούν από το χειρουργείο με πιθανές επιπλοκές, επιβάρυνση της ψυχολογίας τους, καθυστέρηση χημειοθεραπειών κ.α. Έχει φανεί σε μελέτες ότι ασθενείς με κακοήθεια στην κοιλιακή χώρα που υπεβλήθησαν σε staging laparoscopy είχαν παρόμοια ποσοστά ανακάλυψης πιθανών μη εμφανών μεταστάσεων, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μικρότερο χρονικό διάστημα από την παρέμβαση μέχρι την χημειοθεραπεία. ^{10,11}

Γενικότερα ο καρκίνος του παγκρέατος πέρα από μετάσταση σε περιφερικούς λεμφαδένες, κατά 70% δίνει ηπατικές μεταστάσεις και σε μικρότερη συχνότητα περιτοναϊκές μεταστάσεις, μεταστάσεις στους πνεύμονες κ.α. ¹²

1.2 Διαγνωστική λαπαροσκόπηση, Fluorescence – guided surgery και χρήση του ICG.

Παρότι έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος των απεικονιστικών τεχνικών, η σταδιοποίηση της νόσου καθώς και η κρίση της εξαιρεσιμότητας της πρωτοπαθούς εστίας δεν είναι πάντα εφικτή, είτε λόγω αδυναμίας ανίχνευσης μικρό-μεταστάσεων και της αγγειακής συμμετοχής της πρωτοπαθούς εστίας, είτε σε περίπτωση χορήγησης νέο - επικουρικής χημειοθεραπείας, σε οριακά εξαιρεσίμους όγκους, η διαφοροποίηση μεταξύ βιώσιμου ή μη καρκινικού ιστού καθώς και η αξιολόγηση διαφοροποίησης του μεγέθους της πρωτοπαθούς εστίας. Λόγω των παραπάνω, έχει προταθεί η διενέργεια ερευνητικής λαπαροσκόπησης, ή η διεγχειρητική απεικόνιση προς ανίχνευση πιθανών μεταστάσεων ή ίσως τοπικής υποτροπής της νόσου με σκοπό την αποφυγή ενός μείζονος χειρουργείου. Οι οδηγίες του NCCN το 2017 προτείνουν την διενέργεια λαπαροσκόπησης σταδιοποίησης σε ασθενείς που δεν έχουν ακτινολογική εικόνα μεταστάσεων όμως έχουν υψηλά επίπεδα CA 19-9 και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο που θα μπου σε διαδικασία νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας με σκοπό το downstaging και πιθανό μελλοντικό χειρουργείο.¹³

Η τεχνική για σταδιοποίηση μέσω λαπαροσκόπησης που προτείνεται από ένα group μελετών στο Memorial Sloan - Kettering Cancer Center στην Νέα Υόρκη, Η.Π.Α^{9,14,15} είναι η εξής: Υπό γενική αναισθησία γίνεται μια τομή κατά μήκος της τομής που θα πραγματοποιούνταν για την λαπαροτομία. Εισάγεται ένα trocar 10mm και δημιουργείται πνευμοπεριτόναιο με πίεση 15mmHg. Εισάγεται ένα λαπαροσκόπιο 30° και επισκοπείται η περιτοναϊκή κοιλότητα, η πύελος, η επιφάνειες του ήπατος, η πύλη του ήπατος, το εγκάρσιο μεσόκολο και ο ηπατογαστρικός σύνδεσμος. Συνήθως χρειάζονται άλλα 2 trocar των 5mm για την ιδανική έκθεση των δομών με την βοήθεια λαπαροσκοπικών εργαλείων. Η κύρια χρησιμότητα της μεθόδου είναι η ανακάλυψη επιφανειακών μεταστάσεων, ενώ συχνά δεν είναι εύκολα εφικτή η απεικόνιση βαθύτερων ανατομικών δομών.

Πιθανές επιπλοκές της μεθόδου, αν και σπάνιες, αποτελούν αιμορραγία στην θέση του trocar, διαπύση τραύματος, επιπλοκές από την χορήγηση γενικής αναισθησίας, αν και η πιο σημαντική επιπλοκή μάλλον είναι ιατρογενής τραυματισμός του εντέρου κατά την είσοδο των trocar.⁹

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος της τεχνολογίας αλλά και νέες τεχνικές που έρχονται στο προσκήνιο δίνουν την δυνατότητα λαπαροσκόπησης με ευκρινή απεικόνιση ανατομικών δομών σε πραγματικό χρόνο. Πέρα όμως από τα συστήματα απεικόνισης που υπόκεινται σε βελτιώσεις, γίνεται και χρήση τεχνικών από παλαιότερα γνωστών σε συνδυασμό με την λαπαροσκόπηση όπως η πλύσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας και η αναρρόφηση του υγρού για κυτταρολογικό έλεγχο, το λαπαροσκοπικό υπερηχογράφημα κ.α.

Μια ακόμα τέτοια τεχνική αποτελεί η απεικόνιση διεγχειρητικά με την χρήση φθορισμού σε εγγύς υπέρυθρο φάσμα (Near-infrared fluorescence – NIRF) μέσω ενός λαπαροσκοπίου. Η απεικόνιση με NIRF χρησιμοποιεί παράγοντες αντίθεσης με χαρακτηριστικά φθορισμού στο εγγύς φάσμα του υπέρυθρου φωτός, σε μήκη κύματος (λ) δηλαδή του εύρους 700-900 nm, που απεικονίζονται σε πραγματικό χρόνο στους χειρουργούς, με κάμερες που είναι εξοπλισμένες με λειτουργία σε αυτό το φάσμα υπέρυθρου φωτός (NIR camera systems).

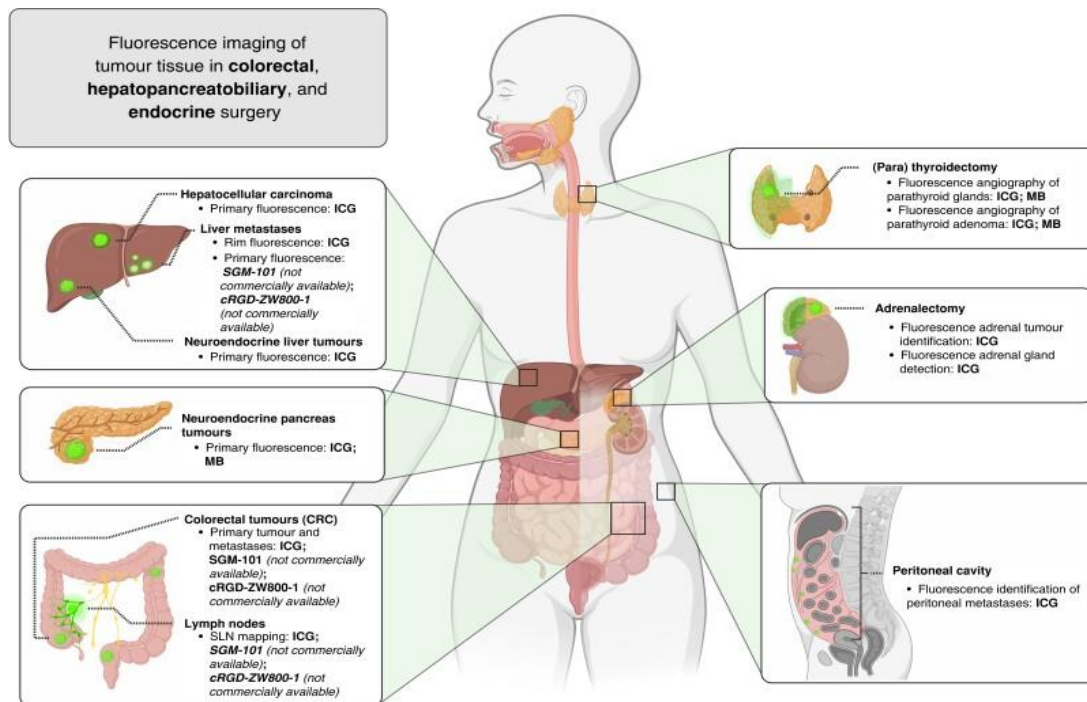
Η χειρουργική καθοδηγούμενη από φθορισμό (Fluorescence guided surgery - FGS), έχει τα πλεονεκτήματα της ανακάλυψης πιθανών εστιών του όγκου (πρωτοπαθών ή μεταστατικών) ή και διηθημένων λεμφαδένων, της αξιολόγησης των ορίων της εκτομής της βλάβης καθώς και την ανατομική απεικόνιση σημαντικών αγγειακών δομών και την απεικόνιση της άρδευσης των ιστών (πχ αναστομώσεις). Η θεραπεία των συμπαγών όγκων του γαστρεντερικού και όχι μόνο παραμένει η ριζική εκτομή σε μικροσκοπικά αρνητικά όρια, με όσο το δυνατόν μικρότερη ιστική καταστροφή. Εκεί έγκειται και η πιθανότητα χρήσης της FGS έχοντας ως απώτερο σκοπό βελτίωση των ογκολογικών εκτομών και βελτίωση της επιβίωσης. Η FGS μπορεί να είναι στοχευμένη ή μη.

Στην στοχευμένη FGS, γίνεται σήμανση με παράγοντες φθορισμού, ειδικών ‘ανιχνευτών’ για τον εκάστοτε όγκο (αντισώματα, πεπτίδια, πρωτεΐνες κ.α.) που συνδέονται με υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων που δεν εκφράζονται από τα γειτονικά υγιή κύτταρα. Αυτοί οι ανιχνευτές στόχευσης είναι συζευγμένοι με ένα φθοροφόρο που εκπέμπει φως στην περιοχή NIR . Ένας ιδανικός ανιχνευτής NIRF θα συνδεόταν με υψηλή εκλεκτικότητα σε όλα τα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος, συμπεριλαμβανομένων των προσβεβλημένων λεμφαδένων και των απομακρυσμένων μεταστάσεων, αλλά όχι σε φυσιολογικά, φλεγμονώδη, νεκρωτικά ή ινωτικά κύτταρα ιστού. Ακόμα και σήμερα δεν έχει παγιωθεί ένας τέτοιου είδους ανιχνευτής που να επιτρέπει τα παραπάνω με συνέπεια να μην μπορεί να παγιωθεί η στοχευμένη FGS ως μέρος της θεραπευτικής προσέγγισης του παγκρεατικού καρκίνου.

Στην μη στοχευμένη FGS, η οποία είναι και ευρέως διαθέσιμη και σε εφαρμογή, γίνεται χρήση κατά κύριο λόγο του πράσινου της ινδοκυανίνης (Indocyanine Green – ICG) και σε μικρότερο βαθμό το μπλε του μεθυλενίου (Methylene Blue – MB). Το ICG είναι ένα υδατοδιαλυτό βάμμα που συνδέεται με την αλβουμίνη και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ με συνέπεια να εντοπίζεται στην χολή. Το ICG απορροφά υπέρυθρο φως στα 800nm και εκπέμπει φθορισμό στα 820 - 830nm.¹⁷ Μετά την έγκριση της χρήσης του το 1956 χρησιμοποιείται ευρέως στην χειρουργική γενικότερα, ενώ ιδιάζουσας σημασίας είναι και στην FGS όπου και γίνεται χρήση για χαρτογράφηση-σήμανση φρουρού λεμφαδένα (καρκίνοι μαστού , πνεύμονα ,ήπατος και παχέος εντέρου), αξιολόγηση της αιμάτωσης των ιστών, έλεγχος αναστομών. Αυξανόμενη χρήση παρατηρείται και στην απεικόνιση όγκων είτε του γαστρεντερικού είτε ενδοκρινών κ.α.¹⁷ (Εικόνα 2.1). Βέβαια υπάρχουν περιορισμοί στην χρήση του ICG στην ανίχνευση των όγκων αυτών κυρίως λόγω της μη ειδικότητας του για τον εκάστοτε όγκο καθώς και την μη ειδική δέσμευση του.¹⁸

Ένα πεδίο στο οποίο γίνεται μεγάλη χρήση του ICG είναι η απεικόνιση ηπατικών όγκων είτε πρωτοπαθών είτε μεταστατικών (κυρίως από ορθοκολικό καρκίνο) λόγω της απέκκρισης του ICG από το ήπαρ. Οι πρωτοπαθείς όγκοι εκπέμπουν φθορισμό με έντονο σήμα στο μέρος του όγκου ενώ σε περίπτωση μεταστάσεων φαίνεται δακτυλιοειδές σχήμα λόγω της απορρόφησης του ICG από το ήπαρ αλλά όχι από τον ίδιο τον όγκο. Αρκετές μελέτες κάνουν λόγο για την ικανότητα της FGS με ICG στην ανίχνευση μη εμφανών

ακτινολογικά ηπατικών όγκων με τα αναφερόμενα ποσοστά που ανιχνεύθηκαν αποκλειστικά με τον τρόπο αυτό να είναι 12% περίπου.^{17,19,20}



Εικόνα 2.1 Overview of clinical applications of fluorescence-guided surgery in colorectal, hepatopancreatobiliary, and endocrine surgery. Sutton PA, van Dam MA, Cahill RA, Mieog S, Polom K, Vahrmeijer AL, van der Vorst J. Fluorescence-guided surgery: comprehensive review. BJS Open. 2023 May 5;7(3):zrad049

Τα παραπάνω οδήγησαν σε μια προσπάθεια εφαρμογής της FGS και στην χειρουργική του παγκρέατος.²¹ Μελέτες διενεργήθηκαν σχετικά με την χρήση του ICG, που είναι το ευκολότερα διαθέσιμο βάμμα καθώς και το μόνο με εγκεκριμένη χρήση, στην FGS του παγκρέατος και την απεικόνιση των πρωτοπαθών όγκων, με τα αποτελέσματα να μην είναι

ιδιαίτερα ικανοποιητικά επειδή οι παγκρεατικοί όγκοι στην πλειονότητα τους, λόγω του ότι είναι υπό - αγγειούμενοι, δεν προσλαμβάνουν το ICG σε σημαντική ποσότητα και δεν υπάρχει ικανοποιητική αντίθεση στην απεικόνιση.^{20,22} Βέβαια σε άλλη μελέτη, οι Newton AD et al. χορήγησαν αυξημένη δόση ICG 24 ώρες πριν το χειρουργείο και 4/4 ασθενείς είχαν φθορισμό στον όγκο.²³ Πρόβλημα αποτελεί επίσης ο διαφορετικός φθορισμός του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος σε σχέση με νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος.¹⁶ Άλλες χρήσεις του ICG στην παγκρεατική χειρουργική περιλαμβάνουν την απεικόνιση της χολοπεπτικής αναστόμωσης, την αξιολόγηση της αιμάτωσης των σπλάγχχνων σε organ – preserving techniques όπως η Warshaw, spleen – preserving distal pancreatectomy κ.α. καθώς και την ανακάλυψη πιθανών μεταστάσεων κυρίως στο ήπαρ.¹⁶

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

2.1 Στόχος

Στόχος αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην εφαρμογή του πράσινου της ινδοκυανίνης στην καθοδηγούμενη από φθορισμό χειρουργική με σκοπό την ανεύρεση ηπατικών μεταστάσεων μη εμφανών από τα τυπικά χρησιμοποιούμενα απεικονιστικά μέσα που χρησιμοποιούνται στην παρακολούθηση και την σταδιοποίηση του παγκρεατικού καρκίνου, η αξιολόγηση των έως τώρα δημοσιευμένων μελετών και η εξαγωγή συμπερασμάτων όσο αφορά την χρησιμότητα και τις δυσκολίες της μεθόδου καθώς και το πως θα μπορεί να αξιοποιηθεί από τον σύγχρονο χειρουργό παγκρέατος με στόχο την βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών και της ποιότητας ζωής τους.

2.2 Κριτήρια ένταξης μελετών

Αναζητήθηκαν και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος στους οποίους διενεργήθη διαγνωστική λαπαροσκόπηση πριν ή κατά την λαπαροτομία με χρήση NIRF με ICG και έγινε σύγκριση των ευρημάτων ως προς τον εντοπισμό ηπατικών μεταστάσεων σε σχέση με τις προεγχειρητικές ακτινολογικές εικόνες με στόχο πιθανή παγίωση της μεθόδου ως ρουτίνα.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Διεξήχθη εκτεταμένη αναζήτηση σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων (MEDLINE, Cochrane Library, Google Scholar) . Εφαρμόστηκε γλωσσικός περιορισμός με μόνο την αγγλική γλώσσα να περιλαμβάνεται στα κριτήρια αναζήτησης και επιλογής. Αναζητήθηκαν άρθρα που δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαπενταετία (2009-2024), αφορούσαν την χρήση του ICG ως προς την ανίχνευση μεταστάσεων και όχι άλλων εφαρμογών του, οι υπό μελέτη ασθενείς να είχαν διαγνωσμένο καρκίνο παγκρέατος και όχι κάποια άλλη νεοπλασία, ενώ συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους και όχι σε πειραματόζωα. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά (MeSH-terms): ‘pancreatic cancer’, ‘PDAC’, ‘hepatic metastases’, ‘liver metastases’ , ‘ICG’, ‘indocyanine green’, μόνοι τους ή σε συνδυασμό αλλά και χρησιμοποιώντας τους όρους AND και OR προς περιορισμό των αποτελεσμάτων ώστε να περιλαμβάνουν τα συγκεκριμένα κριτήρια αναζήτησης. Ελήφθησαν υπόψη μόνο δημοσιευμένες εργασίες ενώ δεν συμπεριλήφθηκαν κεφάλαια βιβλίων ή μεμονωμένα περιστατικά.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Οι μελέτες που ανακτήθηκαν χαρακτηρίστηκαν αρχικά από τον συγγραφέα και την ημερομηνία δημοσίευσής τους. Τα δεδομένα που συλλέξαμε ήταν: 1) Η χώρα διενέργειας της μελέτης, 2) το είδος της μελέτης, 3) ο αριθμός των ασθενών και τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, 4) η χρονική στιγμή και η ποσότητα χορήγησης ICG προ της λαπαροσκόπησης 5) η ανίχνευση ή μη πιθανών ηπατικών μεταστάσεων προ της λαπαροσκόπησης ή της λαπαροτομίας, 6) η ιστοπαθολογική έκθεση από βιοψία των

βλαβών που ανιχνεύθηκαν και τα χαρακτηριστικά τους στο εγγύς υπέρυθρο κατά την λαπαροσκόπηση και 7) πιθανές επιπλοκές από την διενέργεια της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης με την χρήση του ICG.

Κεφάλαιο 3. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

3.1 Παρουσίαση μελετών

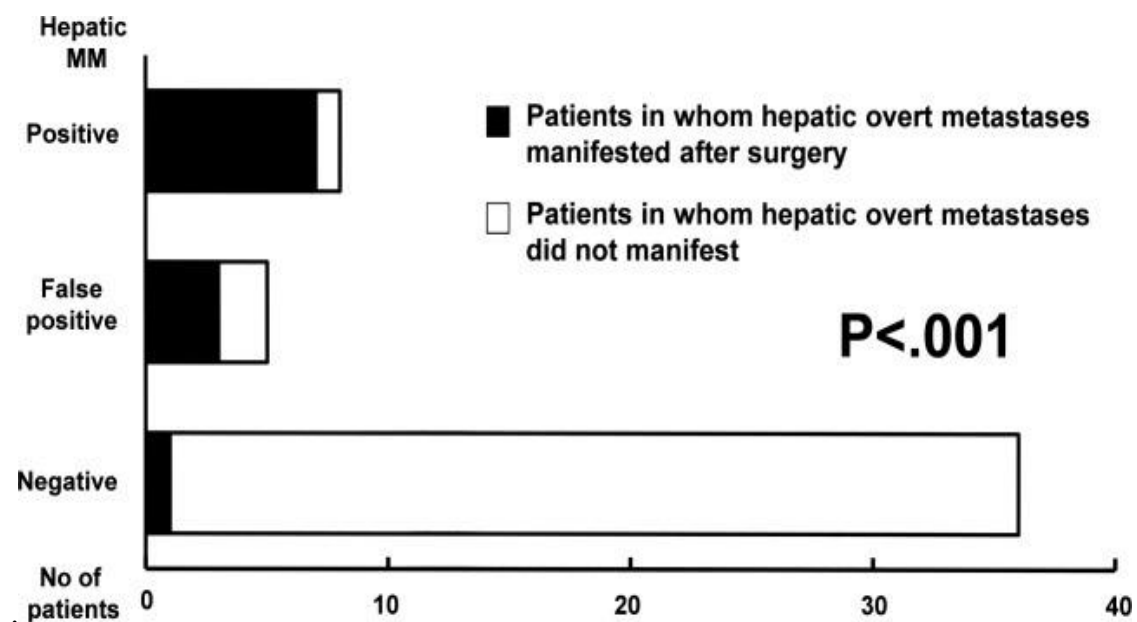
Το 2011 οι Yokohama et al.²⁴ στην Niigata, Japan σε μια προοπτική μελέτη ,παρουσίασαν μια σειρά 49 ασθενών με διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος οι οποίοι αξιολογήθηκαν για πιθανές ηπατικές μικρο-μεταστάσεις. Κανένας από τους ασθενείς τους δεν είχε λάβει νέο-επικουρική χημειοθεραπεία, 2 είχαν λάβει χημειοθεραπεία με gemcitabine λόγω stage IV του όγκου και κανένας δεν είχε παρουσιάσει προεγχειρητικά σε CT ή MRI εμφανείς ηπατικές μεταστάσεις.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε διάλυμα με ICG σε συγκέντρωση 2.5mg/ml (25 mg ποσότητας) σε περιφερική φλέβα μια μέρα πριν το χειρουργείο. Κατά την λαπαροτομία που διενεργήθη, το λαπαροσκόπιο τέθηκε σε απόσταση 15-20 εκατοστών από την επιφάνεια του ήπατος για επισκόπηση για πιθανές μεταστάσεις.

Σε 13 ασθενείς υπήρξε μη φυσιολογικός ηπατικός φθορισμός εκ των οποίων στους 8 επιβεβαιώθηκε ιστολογικά ηπατική μικρο-μετάσταση ενώ στους 5 δεν υπήρχε ιστολογική επιβεβαίωση. Στους 6 μήνες ή νωρίτερα επί ενδείξεων διενεργήθη CT όπου υπήρχαν εμφανείς μεταστάσεις σε 10 από τους 13 ασθενείς(7/8 και 3/5) ενώ δεν υπήρχαν στους υπόλοιπους 3 (1/8 και 2/5). Από τους ασθενείς με φυσιολογικό φθορισμό κατά την

λαπαροσκόπηση μόνο ένας είχε εμφανή μετάσταση στους 6 μήνες ενώ οι υπόλοιποι 35 ήταν αρνητικοί (Εικόνα 3.1). Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε επιπλοκές από την χορήγηση ICG ενώ δεν υπήρξαν επιπλοκές που να σχετίζονται με την λαπαροσκόπηση.

Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν η συσχέτιση μη φυσιολογικού φθορισμού με την εμφάνιση μεταστάσεων στην CT στους 6 μήνες ακόμα και σε αρνητική βιοψία αλλά κυρίως η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία σε ασθενείς με φυσιολογικό φθορισμό κατά την λαπαροτομία όπου μόνο 1 στους 36 εμφάνισε ηπατική μετάσταση . Επίσης συσχέτισαν την πιθανότητα μικρο-μεταστάσεων αναλόγως του μεγέθους της πρωτοπαθούς εστίας (μικρο-μεταστάσεις μόνο σε T3 ή T4) αλλά και αναλόγως των επιπέδων του CA 19-9 (υψηλότερο όσοι εμφάνισαν μικρό-μεταστάσεις) εύρημα που είχε ήδη προταθεί και συμφωνεί και με άλλες μελέτες.^{25,26} Η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου για την ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων ήταν 77% ενώ η αρνητική προγνωστική αξία 97%.



Εικόνα 3.1:²⁴ Manifestation of hepatic overt metastases on follow-up computed tomography studies within 6 months after surgery is illustrated. The fluorescent status of patients was categorized as 1) positive fluorescence with histologically confirmed micrometastases (MM), 2) false-positive fluorescence without MM, or 3) negative fluorescence. **Yokoyama, Naoyuki et al.** “Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging: preliminary results of a prospective study.” Cancer vol. 118,11 (2012): 2813-9

Η δεύτερη μελέτη που θα παρουσιαστεί είναι αυτή των Handgraaf et al.²⁷ που διενεργήθη στο Leiden, Netherlands. Οι συγγραφείς σχεδίασαν την μελέτη με έναν αριθμό 25 ασθενών με καρκίνο κεφαλής παγκρέατος ή φύματος Vater οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί για θεραπευτική χειρουργική αντιμετώπιση. Στους ασθενείς διενεργήθη ερευνητική λαπαροσκόπηση με συνδυασμό της χρήσης τόσο του λαπαροσκοπικού υπερήχου όσο και τεχνικής φθορισμού με χρήση ICG. Στους ασθενείς χορηγήθη προεγχειρητικά 4ml διαλύματος ICG με συγκέντρωση 2.5 mg/ml (10mg συνολικά) 1 ημέρα προ του χειρουργείου ενώ σε ασθενείς με χολόσταση η δόση του ICG δόθηκε 2 μέρες προεγχειρητικά. Τοποθετήθηκαν τρία trocar, ένα των 10mm κάτωθεν του ομφαλού και δύο των 5mm κατά μήκος της τομής που θα πραγματοποιούνταν στην λαπαροτομία. Με βάση προηγούμενες εμπειρίες των συγγραφέων αλλά και της βιβλιογραφίας σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, θεώρησαν ύποπτες περιοχές φθορισμού στο ήπαρ αυτές με δακτυλιοειδή εμφάνιση (ring – like appearance). Επίσης κατηγοριοποίησαν την ποιότητα της απεικόνισης με φθορισμό σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα: (Πίνακας 3.2)

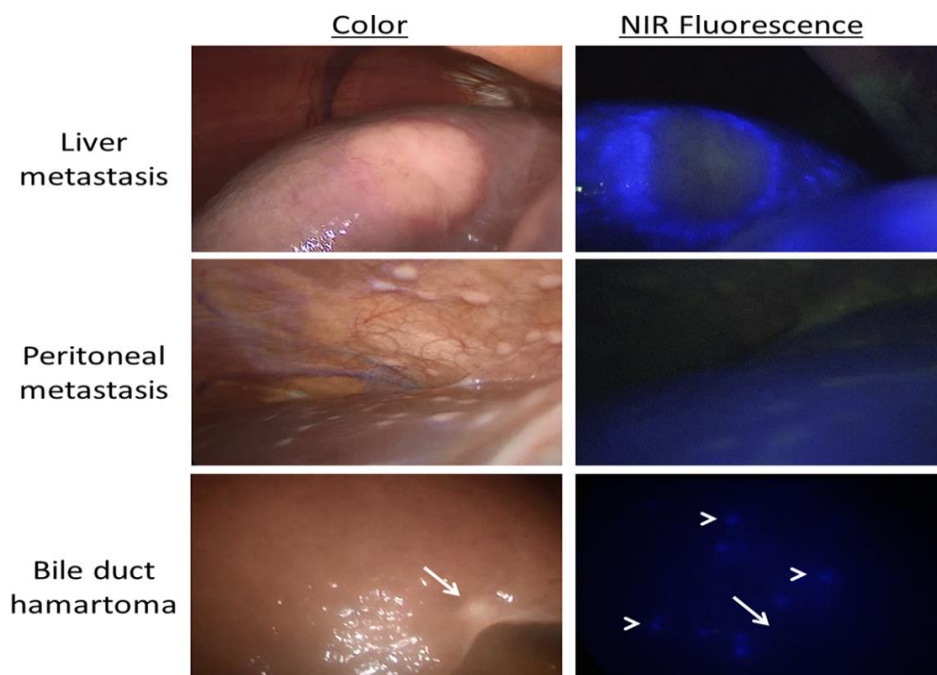
ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΚΑΛΗ	ΥΓΙΕΣ ΗΠΑΡ:ΣΚΟΥΡΟ ΧΟΛΗΦΟΡΑ/ΕΝΤΕΡΟ:ΠΛΗΡΗΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΣ
ΜΕΤΡΙΑ	ΥΓΙΕΣ ΗΠΑΡ:ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΣ
ΚΑΚΗ	ΥΓΙΕΣ ΗΠΑΡ:ΣΚΟΥΡΟ Ή ΠΛΗΡΗΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΑ/ΕΝΤΕΡΟ: ΧΩΡΙΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟ

Πίνακας 3.2: Κατηγοριοποίηση ποιότητας απεικόνισης στην παραπάνω μελέτη των Handgraaf et al.²⁷

Οι συγγραφείς θεώρησαν ικανοποιητικό φθορισμό μόνο αυτόν της πρώτης κατηγορίας. Από τους 15 ασθενείς που έλαβαν ICG μια μέρα προ της επέμβασης, ικανοποιητικός φθορισμός θεωρήθηκε στους 10, ενώ στους 9 ασθενείς που έλαβαν ICG δύο μέρες προεγχειρητικά ικανοποιητικό φθορισμό παρουσίασαν οι 8. Κάθε βλάβη με υπόνοια κακοήθειας εξετάστηκε κατόπιν εκτομής ή βιοψίας ιστοπαθολογικά. Όλοι οι ασθενείς εξετάζονταν κάθε 3 μήνες μετά την ερευνητική λαπαροσκόπηση και διενεργήθη CT μόνο σε υπόνοια μετάστασης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι σε 4 ασθενείς εκ των οποίων 2 με ηπατικές μεταστάσεις δεν προχώρησαν σε ογκολογική χειρουργική επέμβαση. Ο ένας εξ αυτών είχε μια ύποπτη βλάβη στο ήπαρ με βάση την επισκόπηση και τον λαπαροσκοπικό υπέρηχο όχι όμως φθορίζουσα με την χρήση της NIRF. Η ταχεία βιοψία έκανε λόγο για πιθανό αδενοκαρκίνωμα, κατόπιν όμως αναθεωρήθη με την χρήση ανοσοϊστοχημείας σε αδένωμα χοληφόρων και έτσι ο ασθενής υπεβλήθη σε χειρουργική εκτομή χωρίς εμφανή ηπατική μετάσταση στους 4.5 μήνες μετεγχειρητικά. Έτσι αποφεύχθηκε μια άσκοπη λαπαροτομία σε συνολικά τρεις ασθενείς, αποτυγχάνοντας το όριο των έξι ασθενών που είχαν θέσει ως στόχο οι συγγραφείς. Όσο αφορά την χρήση της laparoscopic fluorescence imaging (LFI), δεν υπήρχαν ψευδώς θετικά αποτελέσματα ενώ η θετική προγνωστική αξία ήταν 100% (2/2) και η αρνητική προγνωστική αξία 80% (4/5 αν και δεν απεικονίστηκε η περιτοναϊκή μετάσταση του ενός ασθενή, πράγμα ούτως η άλλως μη αναμενόμενο).

Στο follow-up των ασθενών που προχώρησαν σε χειρουργείο, πέντε εξ αυτών ανέπτυξαν ηπατικές μεταστάσεις μετεγχειρητικά (δύο στο εξάμηνο). Δύο από τους ασθενείς είχαν μη φυσιολογικό φθορισμό, όχι όμως την δακτυλιοειδή εμφάνιση της βλάβης που άλλωστε ήταν και το κριτήριο των συγγραφέων (Εικόνα 3.3)²⁷



Εικόνα 3.3:²⁷ Laparoscopic near-infrared fluorescence imaging. Laparoscopic near-infrared fluorescence imaging could demarcate liver metastases (note the characteristic fluorescent rim), but not peritoneal metastases. Furthermore, discrimination between malignant and benign lesions such as bile duct hamartoma was clear due to the absence of fluorescence in the latter (arrow). In two patients, abnormal fluorescent spots were visible, without a characteristic rim (arrow heads). These lesions were not biopsied, but the patients developed liver metastases within 3 months after surgery.

Handgraaf HJM, Sibinga Mulder BG, Shahbazi Feshtali S, Boogerd LSF, van der Valk MJM, et al. (2018) Staging laparoscopy with ultrasound and near-infrared fluorescence imaging to detect occult metastases of pancreatic and periampullary cancer. PLOS ONE 13(11): e0205960.

Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι ίσως η NIRF ίσως είχε μεγαλύτερη συμβολή στην ανακάλυψη μεταστάσεων αν δεν έκριναν μόνο την δακτυλιοειδή εμφάνιση της βλάβης ως “ύποπτη” ενώ και σε αυτή την μελέτη υπογραμμίστηκε η σημασία της αρνητικής προγνωστικής αξίας της μεθόδου. Καμία βλάβη που ήταν καλοήθεια παρότι θεωρήθηκε πιθανή μετάσταση από τις άλλες μεθόδους δεν ήταν φθορίζουσα. Παραδέχονται ότι πιθανώς οι παραπάνω ασθενείς δεν ήταν η κατάλληλοι για την διενέργεια της παραπάνω μελέτης μιας και μόνο σε 3 / 25 (12%) βρέθηκαν μεταστάσεις κατά την λαπαροσκόπηση ωστόσο αν εφαρμόζονταν τα κριτήρια μιας συστηματική ανασκόπησης και μέτα-ανάλυσης 24 μελετών θα υπήρχε αύξηση του παραπάνω ποσοστού σε 21% δηλαδή 3 / 14. Τα κριτήρια αυτά είναι: 1) Επίπεδα CA 19-9 > 150 U/L, 2) Μέγεθος πρωτοπαθούς εστίας > 3cm. ²⁸

Η τρίτη μελέτη που θα παρουσιαστεί είναι αυτή των A Oba et al.²⁹ με έδρα το Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan που δημοσιεύθηκε τον Δεκέμβριο του 2022. Οι συγγραφείς είχαν ως στόχο να αξιολογήσουν την σημασία της λαπαροσκόπησης σε συνδυασμό με τον λαπαροσκοπικό υπέρηχο με μέσο αντίθεσης (CE - IOUS) και με την απεικόνιση με φθορισμό με χρήση του ICG (ICG-FI) προς ανίχνευση μη εμφανή ακτινολογικά μεταστατικού παγκρεατικού καρκίνου (Radiologically occult metastatic pancreatic cancer – ROMPC). Ο ορισμός που οι ίδιοι έδωσαν σε άλλη μελέτη για τον ROMPC ήταν³⁰ :Παγκρεατικός καρκίνος με απομακρυσμένη μετάσταση που ανιχνεύεται κατά το χειρουργείο ή στους 6 μήνες μετεγχειρητικά.

Αποφάσισαν να μελετήσουν τις μεταστάσεις στο ήπαρ λόγω του ότι αποτελεί το πλέον αναμενόμενο σημείο απομακρυσμένης μετάστασης και λόγω του ότι έχει κάκιστη πρόγνωση.³¹

Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη που παρουσιάστηκε, οι Oba et al. έθεσαν ως κριτήρια επιλογής ασθενών τόσο τα επίπεδα του CA 19-9 (>300 U/L) όσο και το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου στο πάγκρεας (>3 cm) σε ασθενής που είχαν κριθεί απεικονιστικά με εξαιρετική ή οριακά εξαιρετική νόσο. Με βάση τα αναμενόμενα αποτελέσματα τους αλλά και την προηγούμενη εμπειρία τους, κρίθηκε ότι απαιτούνται 31 ασθενείς για στατιστική επιβεβαίωση της αξίας της ICG - FI (ICG – fluorescence imaging) και του CE - IOUS (Contrast enhanced - intraoperative ultrasound) προς ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων σε 17,2% των ασθενών.

Στις 2 εβδομάδες προ της λαπαροσκόπησης έγινε IV έγχυση του ICG σε δόση 0.5mg/kg. Κατά την ερευνητική λαπαροσκόπηση, χρησιμοποιήθηκαν 3 trocar, ένα των 12mm κάτωθεν του ομφαλού και 1 των 10mm και ένα των 5mm στην δεξιά και αριστερή οσφυϊκή χώρα και έγινε επισκόπηση της κοιλιακής χώρας. Σε έξι ασθενείς εντοπίστηκαν ηπατικές μεταστάσεις μη εμφανείς προεγχειρητικά από την CT και την MRI. Στην έρευνα βιοψίες πάρθηκαν μόνο από τις εμφανείς βλάβες στον CE-IIOUS κυρίως λόγω των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της πρώτης μελέτης που παρουσιάσαμε των Yokohama et al.²⁴

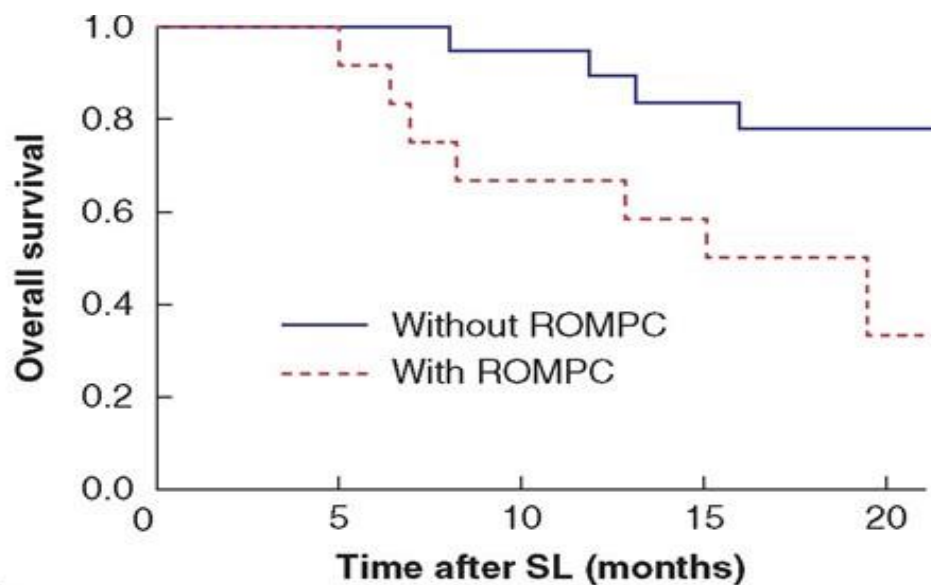
Από τις 6 βλάβες που αναγνωρίστηκαν , 4 εντοπίστηκαν κυρίως από την απεικόνιση με ICG και 2 εντοπίστηκαν κυρίως από τον υπέρηχο με μέσο αντίθεσης (Εικόνα 3.4)²⁹

Η ερευνητική λαπαροσκόπηση έγινε σε όλους τους ασθενείς χωρίς κάποια επιπλοκή και οι 20 εξ' αυτών συνέχισαν τις χημειοθεραπείες σε διάστημα 2 εβδομάδων.



Εικόνα 3.4: Ανίχνευση ηπατικής βλάβης στο τμήμα 5 του ήπατος κοντά στην χοληδόχο κύστη με την χρήση του ICG. 62 ετών ασθενής με όγκο 5cm στην ουρά του παγκρέατος που είχε κριθεί εξαιρεσιμος . Η ταχεία βιοψία έδειξε αδενοκαρκίνωμα.²⁹ **A Oba, Y Inoue, Y Ono, N Ishizuka, M Arakaki, T Sato, Y Mise, H Ito, A Saiura, Y Takahashi,** Staging laparoscopy for pancreatic cancer using intraoperative ultrasonography and fluorescence imaging: the SLING trial, British Journal of Surgery, Volume 108, Issue 2, February 2021, Pages 115–118

Αξίζει να σημειωθεί η διαφορά στην επιβίωση που παρατηρήθηκε στο ένα και στα δύο έτη μετά την λαπαροσκόπηση ανάμεσα σε ασθενείς με η χωρίς ROMPC (Εικόνα 3.5).²⁹ Η συνολική επιβίωση ήταν 67% και 89% αντίστοιχα στον έναν χρόνο και 33% και 78% στα δύο χρόνια.



No. at risk

Without ROMPC	19	19	18	15	8
With ROMPC	12	11	8	6	2

Εικόνα 3.5: Kaplan–Meier analysis of overall survival after staging laparoscopy. A Oba, Y Inoue, Y Ono, N Ishizuka, M Arakaki, T Sato, Y Mise, H Ito, A Saiura, Y Takahashi, Staging laparoscopy for pancreatic cancer using intraoperative ultrasonography and fluorescence imaging: the SLING trial, British Journal of Surgery, Volume 108, Issue 2, February 2021, Pages 115–118²⁹

Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι οι δύο μέθοδοι είναι συμπληρωματικές. Από την μια η ευκολία της απεικόνισης με χρήση ICG και η δυνατότητα της στην ανίχνευση βλαβών στην επιφάνεια του ήπατος αλλά με μεγίστου βάθους στο παρέγχυμα 10mm³², ενώ από την άλλη ο CE-IOUS και η δυνατότητα του στην απεικόνιση βαθύτερων βλαβών του ήπατος. Όπως και παραπάνω βρέθηκε χρησιμότητα στην ερευνητική λαπαροσκόπηση για την ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων που δεν είναι εμφανείς στον προεγχειρητικό έλεγχο ιδιαίτερα σε επιλεγμένους ασθενείς ενώ έδωσαν σημασία και στην χρήση της σε ασθενείς με οριακά εξαιρεσίμους ή τοπικά προχωρημένους όγκους ώστε να βελτιστοποιηθεί η νέο-επικουρική θεραπεία και να αυξηθούν οι R0 εκτομές.

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση - Αποτελέσματα

Η εκτίμηση της διασποράς του παγκρεατικού καρκίνου , περιοχικής ή απομακρυσμένης, είναι μείζονος σημασίας λόγω του ότι αποτελεί συνήθως συστηματική νόσο κατά την στιγμή της διάγνωσης. Καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση, την πιθανότητα ίασης, και, κυρίως, την πορεία και το είδος της θεραπείας που πρόκειται να λάβει ο κάθε ασθενής. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ύπαρξη ηπατικών μεταστάσεων, που αποτελεί και την συχνότερη εντόπιση μετάστασης, έχει δυσμενή πρόγνωση, όμως παρά τον εκτεταμένο έλεγχο προ της θεραπείας, ακόμα και με τα πιο σύγχρονα μέσα απεικόνισης, σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν ανιχνεύονται ηπατικές μεταστάσεις παρά την ύπαρξη τους. Αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε ένα μείζον χειρουργείο που δεν τους προσφέρει βελτίωση στην επιβίωση ενώ καθυστερεί και η επικουρική χημειοθεραπεία, πέρα από τις πιθανές επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης. Εκεί έγκειται ο ρόλος της ερευνητικής λαπαροσκόπησης με την χρήση του ICG .

Στην παραπάνω ανασκόπηση, ανακτήθηκαν και παρουσιάστηκαν μελέτες της χρήσης της παραπάνω μεθόδου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Μειονέκτημα της ανασκόπησης αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπήρχαν αρκετές μελέτες δημοσιευμένες στην βιβλιογραφία με τα κριτήρια αναζήτησης που τέθηκαν, ενώ κάποιες δεν ήταν διαθέσιμες και δεν συμπεριελήφθησαν. Επίσης οι μελέτες που ανακτήθηκαν δεν αφορούσαν μεγάλο αριθμό ασθενών και 2 εξ 'αυτών σχολίασαν συνδυασμό μεθόδων και όχι αποκλειστικά την FGS με ICG. Ύστερα υπήρχαν διαφορές ως προς την χορήγηση του ICG , των συστημάτων κάμερας που διέθετε κάθε ομάδα, την μορφολογία του φθορισμού που θεωρούνταν ύποπτη για πιθανή μεταστατική εστία και στα κριτήρια επιλογής των ασθενών. Πιθανές εξηγήσεις είναι η μικρή εξοικείωση με την χρήση του ICG στην χειρουργική του παγκρέατος λόγω της μη ειδικότητας του στην πλειονότητα των όγκων αυτών. Περαιτέρω μειονεκτήματα της FGS είναι το μικρό βάθος διείσδυσης στους ιστούς και ο φθορισμός και άλλων ανατομικών δομών στο υπόβαθρο.¹⁶ Επίσης δεν έχει παγιωθεί η χρήση της ερευνητικής λαπαροσκόπησης στην σταδιοποίηση του παγκρεατικού καρκίνου παρά το γεγονός η

SAGES³³ και άλλες ομάδες μελέτης^(25,26) είναι υπέρ της χρήσης της σε ασθενείς με συγκεκριμένα κριτήρια. Σε Delphi consensus statement, για την χρήση της NIRF, που δημοσιεύθηκε στο Cancers (2023) και αποτελούνταν από πρωτοπόρους χειρουργούς παγκρέατος, υπογραμμίστηκαν τα πολλά πλεονεκτήματα και η ευκολία χρήσης της μεθόδου ενώ συμφώνησαν και στην ικανότητα της μεθόδου να απεικονίζει ηπατικές μεταστάσεις.¹⁶

Από την ανάλυση των μελετών που ανακτήθηκαν φαίνεται οριακό όφελος στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς με νόσο που αρχικά είχε χαρακτηριστεί εξαιρέσιμη, χωρίς πάντα να έχουν την τυπική εμφάνιση που έχουν οι αντίστοιχες μεταστάσεις στον ορθοκολικό καρκίνο (ring – like appearance), πεδίο στο οποίο η FGS με ICG έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί εκτενέστερα. Το σημαντικότερο ίσως χαρακτηριστικό που προσφέρει η μέθοδος φαίνεται να είναι η αρνητική της προγνωστική αξία όσο αφορά ύποπτες για κακοήθεια βλάβες μιας και οι μελέτες συμφωνούσαν ότι βλάβες που δεν είχαν αφύσικο φθορισμό είχαν μικρή πιθανότητα κακοήθειας.

Κεφάλαιο 5. Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η FGS με ICG φαίνεται να έχει θέση στην διάγνωση ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος παρά την μικρή εφαρμογή της μεθόδου προς το παρόν. Σίγουρα δεν είναι σαφές ακόμα το ποιοι ασθενείς θα επωφεληθούν τα μέγιστα από μια ερευνητική λαπαροσκόπηση προ του χειρουργείου με αμφιλεγόμενες απόψεις στην βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά η έρευνα το αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα πρέπει να επικεντρωθεί στην ανάπτυξη κριτηρίων τόσο επιλογής των ασθενών αλλά και παγίωσης απεικονιστικών χαρακτηριστικών πιθανών βλαβών του ήπατος σε ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο, όπως και σε άλλες κακοήθειες. Είναι φανερό πως μια ερευνητική λαπαροσκόπηση με ICG δεν επηρεάζει αρνητικά την έκβαση των ασθενών, ενώ αποτελεί μια εύκολη στην χρήση μέθοδο. Η FGS γενικότερα είναι ένα πεδίο που θα κληθεί να αποκτήσει οικειότητα οποιοσδήποτε χειρουργός ειδικά με την προσπάθεια που γίνεται προς ανάπτυξη και της στοχευμένης μορφής της με ειδικά μόρια - ανιχνευτές για την κάθε κακοήθεια, σε μια αναβάθμιση της ποιότητας της χειρουργικής θεραπείας των ασθενών.

Είναι όμως μεγάλης σημασίας και η αξιοποίηση της μεθόδου στο έπακρο ακόμα και με τα διαθέσιμα εργαλεία του σήμερα προς εξασφάλιση της μέγιστης ποιότητας ζωής και της ενδεδειγμένης θεραπείας στους ανθρώπους που πάσχουν από αυτή την δύσκολα ιάσιμη νόσο.

Κεφάλαιο 6. Βιβλιογραφικές Αναφορές - References

1. **World Cancer Research Fund International** (2020). *Pancreatic cancer statistics*. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics/>
2. **Rahib, L., Smith, R.D., Aizenberg, R. et al.** “Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States”, *Cancer Res.*, 2014;74(11):2913–2921.
3. **Bethesda MD**, SEER Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. National Cancer Institute (2022). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
4. **Hruban RH, Adsay NV.** Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol.* 2009;40:612–623
5. **Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V.** Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019 Feb;10(1):10-27.
6. **Sarfaty E, Khajouinejad N, Zewde MG, Yu AT, Cohen NA.** Surgical management of pancreatic ductal adenocarcinoma: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023 Sep 7;8:39
7. **Granata V, Fusco R, Catalano O, Setola SV, de Lutio di Castelguidone E, Piccirillo M, Palaia R, Grassi R, Granata F, Izzo F, Petrillo A.** Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update. *Infect Agent Cancer.* 2016 Nov 15;11:57

8. **National Comprehensive Cancer Network.** The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), NCCN Guidelines Version 2.2022 Pancreatic Adenocarcinoma.
9. **Gaujoux S, Allen PJ.** Role of staging laparoscopy in peri-pancreatic and hepatobiliary malignancy. *World J Gastrointest Surg.* 2010 Sep 27;2(9):283-90
10. **Velanovich V, Wollner I, Ajlouni M.** Staging laparoscopy promotes increased utilization of postoperative therapy for unresectable intra-abdominal malignancies. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:542–546
11. **Jarnagin WR, Bodniewicz J, Dougherty E, Conlon K, Blumgart LH, Fong Y.** A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:34–43
12. **FengCao, FeiLi(2023)** Laparoscopic intraoperative restaging for pancreatic cancer. *Translational Surgical Oncology*
13. **Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al.** Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(8):1028-1061
14. **Corvera CU, Weber SM, Jarnagin WR.** Role of laparoscopy in the evaluation of biliary tract cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002;11:877–891
15. **Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, Coit DG, Turnbull AD, Brennan MF.** The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg.* 1996;223:134–140
16. **de Muynck, L.D.A.N.; White, K.P.; Alseidi, A.; Bannone, E.; Boni, L.; Bouvet, M.; Falconi, M.; Fuchs, H.F.; Ghadimi, M.; Gockel, I.; et al.** Consensus Statement on the Use of Near-Infrared Fluorescence Imaging during Pancreatic Cancer Surgery Based on a Delphi Study: Surgeons' Perspectives on Current Use and Future Recommendations. *Cancers* 2023, 15, 652
17. **Sutton PA, van Dam MA, Cahill RA, Mieog S, Polom K, Vahrmeijer AL, van der Vorst J.** Fluorescence-guided surgery: comprehensive review. *BJS Open.* 2023 May 5;7(3):zrad049
18. **Lim C, Vibert E, Azoulay D, Salloum C, Ishizawa T, Yoshioka Ret al..** Indocyanine green fluorescence imaging in the surgical management of liver cancers: current facts and future implications

19. **Boogerd, Leonora S F et al.** “Laparoscopic detection and resection of occult liver tumors of multiple cancer types using real-time near-infrared fluorescence guidance.” *Surgical endoscopy* vol. 31,2 (2017): 952-961
20. **Ishizawa, Takeaki et al.** “Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging.” *Cancer* vol. 115,11 (2009): 2491-504.
21. **Lwin, Thinzar M et al.** “The development of fluorescence guided surgery for pancreatic cancer: from bench to clinic.” *Expert review of anticancer therapy* vol. 18,7 (2018): 651-662.
22. **Hutteman M, van der Vorst JR, Mieog JSD, et al.** Near-infrared fluorescence imaging in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Eur. Surg. Res. Eur. Chir. Forsch. Rech. Chir. Eur* 2011;47:90–97
23. **Newton AD, Predina J, Mizelle J, et al.** Intraoperative Near-Infrared Imaging with Second Window Indocyanine Green for Pancreatic Adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg* 2017;225:S193
24. **Yokoyama, Naoyuki et al.** “Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging: preliminary results of a prospective study.” *Cancer* vol. 118,11 (2012): 2813-9
25. **Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al.** Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;**15**: 3512-3520.
26. **Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL.** Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; **24**: 2897-2902
27. **Handgraaf HJM, Sibinga Mulder BG, Shahbazi Feshtali S, Boogerd LSF, van der Valk MJM, et al.** (2018) Staging laparoscopy with ultrasound and near-infrared fluorescence imaging to detect occult metastases of pancreatic and periampullary cancer. *PLOS ONE* 13(11): e0205960.
28. **De Rosa A, Cameron IC, Gomez D.** Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2016;18(1):13–20

29. **A Oba, Y Inoue, Y Ono, N Ishizuka, M Arakaki, T Sato, Y Mise, H Ito, A Saiura, Y Takahashi,** Staging laparoscopy for pancreatic cancer using intraoperative ultrasonography and fluorescence imaging: the SLING trial, *British Journal of Surgery*, Volume 108, Issue 2, February 2021, Pages 115–118,
30. **Oba A , Inoue Y, Ono Y, Irie S, Sato T, Mise Y et al.** Radiologically occult metastatic pancreatic cancer: how can we avoid unbeneficial resection? *Langenbecks Arch Surg* 2020;405:35–41
31. **Tanaka M , Mihaljevic AL, Probst P, Heckler M, Klaiber U, Heger U et al.** Meta-analysis of recurrence pattern after resection for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2019;106:1590–1601
32. **Ishizawa T , Saiura A, Kokudo N.** Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5:322–328
33. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), GUIDELINES FOR DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY(2010). Available at: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/>