



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΠΡΩΚΤΟΥ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ ΓΙΑ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ  
ΑΓΤΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ  
ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ**

**Ανεστιάδου Ελισσάβητ**

**Ειδικεύομενη Γενικής Χειρουργικής  
Δ' Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Γ.Ν.Θ. Παπανικολάου**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κωτίδης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής**

**ΜΕΛΗ: Πραματευντάκης Μανούσος-Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής**

**Αγγελόπουλος Σταμάτιος, Καθηγητής Χειρουργικής**

**Λάρισα, 2021**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΠΡΩΚΤΟΥ»



“PROSPECTIVE STUDY OF THE USE OF INDOCYANINE GREEN (ICG) IN INTRAOPERATIVE FLUOROSCOPIC ANGIOGRAPHY CONTROL OF ANASTOMOSIS AND REVIEW OF ITS APPLICATIONS IN COLORECTAL SURGERY”



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος .....	6
Περίληψη-Λέξεις Κλειδιά.....	7
Abstract-Keywords .....	8
Εισαγωγή .....	9-12
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Κεφάλαιο 1: Επιπλοκές των αναστομών παχέος εντέρου-ορθού.....	13-17
1.1 Ρήξη.....	13-15
1.2 Αιμορραγία.....	12-16
1.3 Στένωση.....	16-17
1.4 Παθολογία αναστομωτικών διαφυγών.....	16-17
Κεφάλαιο 2: Εκτίμηση της αιμάτωσης των αναστομών παχέος εντέρου-ορθού	
2.1 Εργαλεία εκτίμησης της αιμάτωσης των αναστομών.....	18
Κεφάλαιο 3: Βασικές αρχές φθορίζουσας απεικόνισης	
3.1 Το πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG) .....	19-20
3.2 Τεχνικός εξοπλισμός.....	21
3.3 Βασικές αρχές φθορισμού.....	22-23
3.4 Βασικές αρχές φθορίζουσας αγγειογραφίας.....	23-24
Κεφάλαιο 4: Κλινικές εφαρμογές των απεικονιστικών τεχνικών φθορισμού με χρήση του ICG στην χειρουργική παχέος εντέρου-ορθού	
4.1 Η χρήση φθορίζουσας αγγειογραφίας για την εκτίμηση αιμάτωσης της αναστόμωσης.....	24-26
4.2 Νέες εφαρμογές της φθορίζουσας απεικόνισης στην χειρουργική παχέος εντέρου-ορθού.....	27
4.3 Χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης για την σκιαγράφιση των ουρητήρων.....	27-29
4.4 Χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης για την χαρτογράφηση λεμφαδένων και την ανεύρεση του λεμφαδένα φρουρού σε περιπτώσεις κολο-ορθικού καρκίνου.....	29-30
4.5 Χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης στην ενδοσκοπική σήμανση βλαβών πριν από επεμβάσεις ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής.....	31-33

4.6 Χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης στην αντίχνευση εστίων περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από κολοορθικό καρκίνο.....	33-35
4.7 Χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης στην αντίχνευση ηπατικών μεταστάσεων από κολοορθικό καρκίνο.....	35
4.8 Χρήση φθορίζουσας απεικόνισης με πράσινο της ινδοκυανίνης για διενέργεια ασφαλούς διαπρωκτικής ολικής μεσορθικής εκτομής.....	36
4.9 Εκπαιδευτικές εφαρμογές του διεγχειρητικού αγγειογραφικού ελέγχου με πράσινο της ινδοκυανίνης.....	37
4.10 Περιορισμοί στην χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης.....	37
Κεφάλαιο 5: Ειδικό μέρος	
5.1 Σκοπός μελέτης.....	38
5.2 Πληθυσμός μελέτης και μέθοδοι.....	39-40
5.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	40
5.4 Αποτελέσματα.....	40-42
5.4.1 Μέσος χρόνος φθορισμού.....	42
5.4.2 Μεταβολή της γραμμής αναστόμωσης.....	42-43
5.4.3 Μετεγχειρητική διαφυγή από την αναστόμωση.....	43
5.4.4 Μετεγχειρητικές επιπλοκές.....	43-44
5.4.5 Ενδονοσοκομειακή Νοσηλεία.....	44
5.4.6 Θνητότητα.....	44
5.4.7 Χαρακτηριστικές εικόνες.....	45-46
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση.....	47-50
Κεφάλαιο 7: Μελλοντικές προοπτικές.....	50-51
Παράρτημα.....	52-54
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	55-59

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επαρκής αιματική ροή στην αναστόμωση μετά από επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα μείωσης των ποσοστών μετεγχειρητικής ρήξης και διαφυγής από την αναστόμωση. Μέχρι σήμερα, η διεγχειρητική εκτίμηση της επάρκειας της αιμάτωσης των αναστομώσεων βασιζόταν κυρίως στην υποκειμενική εκτίμηση του χειρουργού. Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί και εφαρμοσθεί με σκοπό την βελτιστοποίηση της αιματικής ροής και την μείωση του ποσοστού μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, η επιλογή της μεθόδου διεγχειρητικού ελέγχου της επαρκούς αιμάτωσης της αναστόμωσης αποτελεί προσωπική επιλογή του χειρουργού. Αρκετές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη προκειμένου να απαντηθούν και άλλα ερωτήματα σχετικά με την καθιέρωση ενός τρόπου ποσοτικής και αντικειμενικής εκτίμησης της επαρκούς αιμάτωσης των εντερικών τμημάτων προς αναστόμωση σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού.

Ο διεγχειρητικός έλεγχος με χρήση ICG αποτελεί χρήσιμο εργαλείο της παγκόσμιας σύγχρονης χειρουργικής κοινότητας, με πληθώρα εφαρμογών. Πολλές μελέτες αναδεικνύουν την χρησιμότητα του στην μείωση των ποσοστών αναστομωτικής διαφυγής μετεγχειρητικά σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού, ενώ νέες εφαρμογές στοχεύουν σε επίτευξη ικανοποιητικού λεμφαδενικού καθαρισμού και στοχευμένη εκτομή μεταστατικών εστιών ήπατος. Αναμένονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες και μετανalύσεις για την μελέτη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της διεγχειρητικής χρήσης ICG στις προαναφερόμενες ενδείξεις, προκειμένου να αποκομισθούν τα μέγιστα για την ασφάλεια των ασθενών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-αντικείμενο: Η χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης στον διεγχειρητικό έλεγχο των ανστομώσεων σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού.

Στόχος: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση της ασφάλειας, της χρησιμότητας και της αποτελεσματικότητας του πράσινου της ινδοκυανίνης στον διεγχειρητικό έλεγχο της αιμάτωσης της αναστόμωσης σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού μετά από ενδοφλέβια έγχυση διεγχειρητικά, καθώς και η επίδραση της τεχνικής στο ποσοστό διαφυγής από την αναστόμωση, θνητότητας, ανάγκης επανεπέμβασης και χρόνου νοσηλείας.

Πληθυσμός μελέτης: Πραγματοποιήθηκε προοπτική καταγραφή του συνόλου των επεμβάσεων παχέος εντέρου-ορθού, που διενεργήθηκαν στη Δ΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ. του Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου από 01/09/20 έως και 31/01/21. Στην μελέτη συμπεριλήφθησαν προοπτικά 20 ασθενείς.

Μέθοδος: Στους 20 ασθενείς που καταγράφηκαν προοπτικά χορηγήθηκε πράσινο της ινδοκυανίνης διεγχειρητικά βάσει πρωτοκόλλου. Χρησιμοποιήθηκε σύστημα λαπαροσκοπικού εξοπλισμού της KARL STORZ (Germany), αποτελούμενο από μια HD camera IMAGE 1 S για την επίτευξη φθορισμού με υπέρυθρο φως και έγινε έλεγχος της αιμάτωσης των εντερικών τμημάτων προς αναστόμωση μετά την διατομή του μεσεντεριου και του εντέρου πριν την αναστομωση του, καθώς και της γραμμής συρραφής.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 69.5 έτη (43-84έτη), ενώ ο μέσος χρόνος που χρειάστηκε για τον έλεγχο της αναστόμωσης με φθορισμό από την στιγμή της ενδοφλέβιας έγχυσης ανέρχεται στα 47,7 δευτερόλεπτα. Δεν παρατηρηθήκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από την ενδοφλέβια χορήγηση ICG. Το ποσοστό μεταβολής της γραμμής αναστόμωσης μετά από χρήση φθορίζουσας αγγειογραφίας ανέρχεται στο 15% (3/20 ασθενείς).

Κύρια συμπεράσματα: Η διεγχειρητική χρήση ICG μας δίνει την δυνατότητα ασφαλούς αναγνώρισης ανατομικών δομών, αγγείων, καθώς και παραλλαγών αυτών, στοιχείο ιδιαίτερα χρήσιμο κατά την λαπαροσκόπηση. Επιπρόσθετα, η βιβλιογραφία έχει αναδείξει σημαντικά οφέλη από την χρήση της για την λήψη διεγχειρητικών αποφάσεων από νέους χειρουργούς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: πράσινο της ινδοκυανίνης, διεγχειρητικός αγγειογραφικός έλεγχος αναστόμωσης, διαφυγή από αναστόμωση

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Use of of indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative anastomosis control in colorectal surgery.

**AIM AND GOALS:** Aim of our study is the evaluation of safety, efficacy and usefulness of ICG imaging during laparoscopic colorectal resections for anastomosis control after intravenous injection intraoperatively, as well as the effect of this technique on anastomotic leak, mortality, reoperation rate and in-hospital stay duration.

**STUDY POPULATION:** This is a prospective analysis of a total of 20 patients who underwent colorectal surgery in the 4<sup>th</sup> Surgical Department of the Aristotle University of Thessaloniki, in the General Hospital “G.Papanikolaou” from 01/09/20 to 31/01/21.

**METHODS:** Indocyanine green (ICG) was administered intraoperatively. A set for ICG-fluorescence-guided laparoscopy by KARL STORZ (Germany) was used, consisted of an HD camera IMAGE 1 S, that can be operated in dual mode for both white light and fluorescence imaging. Control of intestinal perfusion after mesocolon resection, before and after anastomosis construction was conducted.

**Results:** Mean age of patients was 69.5years (43-84 years) and mean time needed from the moment of intravenous injection till anastomosis control with fluorescence angiography was 47,7 seconds. No side effects were noticed, while anastomosis line was changed based on the fluorescence angiography in 15% (3/20 patients).

**Conclusion:** Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography offers the ability of safe recognition of anatomical structures, vessels and variants. This is extremely important during laparoscopic and minimally invasive surgeries. Literature contains also a significant number of studies highlighting ICG intraoperative fluorescence effects on surgical decision making by inexperienced surgeons.

**KEYWORDS:** indocyanine green, fluorescence angiography, anastomotic leak



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη σύγχρονη εποχή, όπου κυριαρχεί η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική, η εφαρμογή μεθόδων που επιτρέπουν την ευκολότερη αναγνώριση και διαφύλαξη ανατομικών στοιχείων, την οριοθέτηση βλαβών και την εκτίμηση της επάρκειας ογκολογικών εκτομών, καθώς και την εκτίμηση της επάρκειας της αιμάτωσης των δημιουργούμενων αναστομών αποτελούν εργαλείο ύψιστης σημασίας. Αυτές οι τεχνικές απόδοσης διεγχειρητικών πληροφοριών, συχνά μη ορατών υπο γυμνό οφθαλμό, αυξάνουν την ακρίβεια και την ασφάλεια των λαπαροσκοπικών χειρουργικών επεμβάσεων.

Οι αναστομές σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά αναστομωτικής ρήξης και διαφυγής, διατηρώντας σε υψηλά επίπεδα τα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας. Στη παγκόσμια βιβλιογραφία η συχνότητα εμφάνισης αναστομωτικής διαφυγής και ρήξης κυμαίνεται στο 1-30% των επεμβάσεων παχέος εντέρου-ορθού, με αυξανόμενη τάση όσο πιο περιφερικά του εντέρου πραγματοποιείται η αναστόμωση. Από τους ασθενείς αυτούς, το 10-35% χρήζει επανεπέμβασης, με ποσοστό θνητότητας 6-22% [1]. Τα ανωτέρω έχουν άμεση επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, η οποία παραμένει σε χαμηλά επίπεδα ακόμη και 36 μήνες μετεγχειρητικά [2], όσο και στο σύστημα υγείας, όπου η οικονομική επιβάρυνση ανερχεται σε 7,3 επιπλέον μέρες νοσηλείας κατά μέσο όρο και €21,500 νοσήλια ανά ασθενή[3].

Ποικίλοι παράγοντες έχουν ταυτοποιηθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την πλημμελή επούλωση της αναστόμωσης. Από αυτούς, η εξασφάλιση επαρκούς αιμάτωσης των τμημάτων του εντέρου που πρόκειται να συρραφούν αποτελεί δυνητικά τροποποιήσιμη παράμετρο διεγχειρητικά[4]. Ανεπαρκής αιμάτωση της αναστόμωσης μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ισχαιμία, νέκρωση και ρήξη της αναστόμωσης, με εικόνα περιτονίτιδας και σήψης. Ωστόσο, η διαφυγή από την αναστόμωση μπορεί να μην γίνει άμεσα αντιληπτή κλινικά, οδηγώντας σε επιπλοκές όπως η στένωση της αναστόμωσης και ο σχηματισμός συριγγίου και αποστήματος.

Το πράσινο της ινδοκυανίνης αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ουσία στην απεικόνιση φθορισμού. Αποτελεί μια μη ιονίζουσα χρωστική χαμηλού κόστους, που σε συνδυασμό με μια ειδική λαπαροσκοπική κάμερα εκπομπής υπέρυθρης ακτινοβολίας NIR/ICG (near infrared / indocyanine green), που είναι εγκατεστημένη στη πλειονότητα των σύγχρονων συστημάτων λαπαροσκόπησης, επιτρέπει διεγχειρητικά την εκτίμηση της επάρκειας αγγείωσης οργάνων, την αναγνώριση της πορείας των εξωηπατικών χοληφόρων, την χαρτογράφηση του λεμφικού συστήματος, καθώς και την διεγχειρητική ανεύρεση και οριοθέτηση όγκων μη ορατών υπό λευκό φωτισμό. Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει πολυάριθμες αναφορές για χρήση των τεχνικών φθορισμού με ICG στην νευροχειρουργική, την

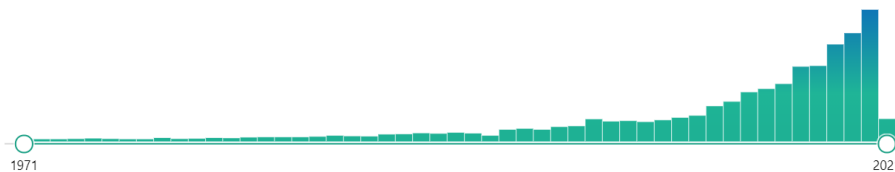
καρδιοχειρουργική, την αγγειοχειρουργική. Επιπρόσθετα, το πράσινο της ινδοκυανίνης έχει χρησιμοποιηθεί στην ογκολογική χειρουργική ήπατος και χοληφόρων, στην διενέργεια λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής με ασφάλεια, στην χειρουργική του οισοφάγου και του ανώτερου πεπτικού, στην επανορθωτική χειρουργική και στην δημιουργία κρημών, στην λήψη μοσχευμάτων από ζώντες δότες και στην χειρουργική των μεταμοσχεύσεων[5]. Επιπλέον, η ικανότητα διείδυσης της υπέρυθρης ακτινοβολίας σε βάθος ως και 1 εκατοστό από την επιφάνεια συμπαγών οργάνων επιτρέπει την ανίχνευση της χρωστικής και την αναεύρεση και οριοθέτηση ενδοπαρεγχυματικών μορφωμάτων.

Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση του ICG στις επεμβάσεις ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής αντικατοπτρίζεται από την υιοθέτηση της λαπαροσκόπησης με την μέθοδο φθορισμού με ICG/NIR από ολοένα και περισσότερα κέντρα παγκοσμίως. Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση της λαπαροσκόπησης με χρήση ICG διαφαίνεται και από τον όγκο που καταλαμβάνουν στην διεθνή βιβλιογραφία σχετικές δημοσιεύσεις. Μια αναζήτηση στην διεθνή βάση ιατρικών δεδομένων του NCBI φανερώνει την έκρηξη στην δημοσίευση σχετικών μελετών, ιδιαίτερα μετά το 2012, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1 και στο Γράφημα 1.

Πίνακας 1: Αριθμός δημοσιεύσεων αναφορικά με την χρήση του ICG στην χειρουργική στην βάση δεδομένων NCBI.

Χρονολογία	Πλήθος	Χρονολογία	Πλήθος
2021	81	2002	49
2020	518	2001	38
2019	424	2000	42
2018	379	1999	38
2017	293	1998	14
2016	290	1997	23
2015	221	1996	26
2014	201	1995	22

2013	188	1994	24
2012	150	1993	20
2011	132	1992	19
2010	94	1991	11
2009	86	1990	12
2008	76	1989	14
2007	69	1988	10
2006	73	1987	8
2005	71	1986	8
2004	80	1985	8
2003	52	1984	7



Γράφημα 1: Τάση δημοσιεύσεων αναφορικά με την χρήση του ICG στην χειρουργική στην βάση δεδομένων NCBI

Στην χειρουργική παχέος εντέρου-ορθού, ο κύριος άξονας μελέτης περιλαμβάνει τον αγγειογραφικό έλεγχο με φορισμό της επαρκούς αιμάτωσης των αναστομώνσεων. Ωστόσο, αυξάνονται συνεχώς οι ενδείξεις εφαρμογής του ICG.

Μέχρι σήμερα, η αποτελεσματικότητα του διεγχειρητικού ελέγχου με χρήση του ICG για την μείωση των αναστομωτικών επιπλοκών είναι αμφισβητήσιμη. Έχουν καταγραφεί ποσοστά μείωσης ως και 60-66% στις επανεπεμβάσεις λόγω αναστομωτικών επιπλοκών μετά από διεγχειρητική χρήση ICG. Αλλαγή της

διεγχειρητικής απόφασης από έμπειρους χειρουργούς αναφορικά με το σημείο αναστόμωσης έχει αναφερθεί στο 4.7 των περιπτώσεων[7].

Μια συνολική κοινή απόφαση για την βελτίωση της τεχνικής, της δόσης και του χρόνου χορήγησης της ICG και τέλος της ερμηνείας και της κλινικής χρησιμότητας, υπολείπονται δεδομένων.

Σκοπός της δικής μας μελέτης είναι να διερευνήσουμε το ρόλο της χρήσης διεγχειρητικού φθορισμού με ICG σε μια ομάδα 20 ασθενών που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού στην κλινική μας. Απώτερος στόχος είναι να αναλύσουμε τα αποτελέσματά μας και να παρατηρήσουμε αν τα αποτελέσματά μας συμβαδίζουν με τα ανάλογα αποτελέσματα άλλων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί αξιοσημείωτα η ασφάλεια στον τομέα της χειρουργικής του παχέος εντέρου και του ορθού λόγω βελτιώσεων στην προεγχειρητική προετοιμασία, της χορήγησης χημειοπροφύλαξης, της βελτιστοποίησης των χειρουργικών τεχνικών και της μετεγχειρητικής φροντίδας. Παρόλα αυτά, οι επεμβάσεις αυτές ακόμη και σήμερα συνδέονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας, ως και 35%, ενδονοσοκομειακής θνητότητας, ως και 3,4%, και θνητότητας εντός 30 ημερών από την επέμβαση, ως 2.9%[8]. Οι κύριες μετεγχειρητικές επιπλοκές που αφορούν την αναστόμωση περιλαμβάνουν την ρήξη, την αιμορραγία, την στένωση και τη δημιουργία συριγγίων.

#### 1.1 ΡΗΞΗ

Τα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής εξαρτώνται από την ανατομική τοποθεσία της αναστόμωσης και κυμαίνονται από 1% ως 20% στις αναστομώσεις του άνω παχέος εντέρου, της κολοπρωκτικές και τις ειλοορθικές αναστομώσεις, από 0 ως 2% στις κολοκολικές αναστομώσεις και από 0,02% ως 4% στις ειλεοκολικές αναστομώσεις[9]. Αποτελεί την σημαντικότερη επιπλοκή των εντερικών αναστομώσεων και έχει συσχετιστεί με μείωση τόσο της επιβίωσης, όσο και της ποιότητας ζωής, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νοπλασματικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο[10]. Επιπρόσθετα, προκαλεί μεγάλη οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, επιμηκύνοντας την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία κατά 7,3 επιπλέον μέρες και αυξάνοντας το κόστος νοσηλείας κατά 21.500 ευρώ κατά ασθενή κατά μέσο όρο[3].

#### Αιτιολογία

Οι παράγοντες που ευθύνονται για πλημμελή επούλωση και, κατά συνέπεια, για ρήξη της εντερικής αναστόμωσης, μπορούν να ταξινομηθούν σε: α) παράγοντες μη τροποποιήσιμους προεγχειρητικά, β) παράγοντες δυνητικά τροποποιήσιμους προεγχειρητικά, γ) διεγχειρητικούς παράγοντες.

Οι μη τροποποιήσιμοι προεγχειρητικά παράγοντες περιλαμβάνουν: το άρρεν φύλο, χαμηλή αναστόμωση που περιλαμβάνει το ορθό, μέγεθος όγκου >3 εκατοστά, προχωρημένο στάδιο καρκίνου ή μεταστατική νόσο, ακτινοθεραπεία, σακχαρώδης διαβήτης, εντερική απόφραξη, νεφρική, αγγειακή ή πνευμονική νόσος, βαθμολογία ASA>II, επείγουσα κολεκτομή, ιστορικό καλνίσματος. Οι δυνητικά τροποποιήσιμοι προεγχειρητικά παράγοντες περιλαμβάνουν: κάπνισμα, παχυσαρκία (αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος), αλκοολισμός, χορήγηση κορτικοστεροειδών/βιολογικών παραγόντων σε συνδυασμό με

κορτικοστεροειδή, χορήγηση Bevacizumab, υποθρεψία, υποπρωτεϊναιμία. Οι διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν: επιμόλυνση του χειρουργικού πεδίου, κακή εγχειρητική τεχνική, ισχαιμία και τάση στην αναστόμωση, χρήση αγγειοσυσπαστικών, διάρκεια επέμβασης >4 ώρες, μεγάλη απώλεια αίματος, ανάγκη μετάγγισης.

Προστατευτικά στην αναστόμωση δρουν: η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη και η διεγχειρητική καρδιαγγειακή παρακολούθηση και προσεκτική χορήγηση υγρών[11].

#### Κλινική συμπτωματολογία

Η πλειονότητα των ευρημάτων που υποδηλώνουν αναστομωτική διαφυγή στερούνται ευαισθησίας και ειδικότητας. Η πιο συχνή εκδήλωση σε ρήξη αναστόμωσης του κόλου ή ενδοπεριτοναϊκής αναστόμωσης του ορθού είναι το αιφνίδιο κοιλιακό άλγος, αρχικά στην περιοχή της αναστόμωσης, με επέκταση στη συνέχεια και στην υπόλοιπη κοιλιακή χώρα. Μετεγχειρητικά, εμφάνιση ταχυκαρδίας, που συχνά αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση, πυρεξίας, είτε ως δεκατική πυρετική κίνηση είτε ως διαλείπων σηπτικός πυρετός, ταχύπνοιας, ολιγουρίας, ή διαταραχών στη νοητική κατάσταση είναι σημεία ενδεικτικά αναστομωτικής διαφυγής, που έχει επιπλακεί με γενικευμένη περιονίτιδα και σηπτική καταπληξία[12]. Σε ρήξη εξωπεριτοναϊκής αναστόμωσης του ορθού, παρατηρείται συχνά εκροή αέρα ή κοπρανώδους περιεχομένου από την παροχέτευση. Η περιχαράκωση της περιεχομένου μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκοιλιακό απόστημα.

#### Διαγνωστική προσέγγιση

Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να αναδείξει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση και άνοδο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Απεικονιστικά, η αναστομωτική διαφυγή ορίζεται ως ανεύρεση συλλογής υγρού, εξαγγείωση σκιαστικού ή ανεύρεση συλλογής πέριξ της αναστόμωσης. Σε απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση, μπορεί να αναγνωριστεί αέρας υποδιαφραγματικά ή εξαφάνιση της σκιάς του ψοίτη σε περίπτωση συλλογής έμπροσθεν αυτού. Ελεύθερο υγρό ή ενδοπεριτοναϊκή συλλογή είναι δυνατό να αναδειχθούν σε υπερηχογράφημα κοιλίας. Ο βαριούχος υποκλυσμός εμφανίζει ευαισθησία και ειδικότητα που ανέρχονται στο 79.9 και στο 95.4%, αντίστοιχα. Η αξονική τομογραφία αποτελεί εξέταση εκλογής, συμβάλλει στην εκτίμηση του μεγέθους της διαφυγής και στον σχεδιασμό αντιμετώπισης, αναδεικνύοντας συλλογή στην περιοχή της αναστόμωσης ή εκροή της σκιαγραφικής ουσίας στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η χορήγηση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας βοηθά στην ανάδειξη αποστημάτων και συλλογών. Η χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας από το ορθό θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Επιπρόσθετα, η πρωκτοσκόπηση/ορθοσκόπηση με άκαμπτο ενδοσκόπιο μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ανεύρεση της τοποθεσίας και της έκτασης της διαφυγής[12].

Η βαρύτητα της αναστομωτικής διαφυγής, ανάλογα με τον τρόπο αντιμετώπισης, ταξινομείται ως: 1<sup>ο</sup> βαθμού, όταν η αναστομωτική διαφυγή διαγιγνώσκεται με απεικονιστικές μεθόδους και δεν απαιτεί παρέμβαση, 2<sup>ο</sup> βαθμού, όταν για την αντιμετώπιση της απαιτείται μέθοδος επεμβατικής ακτινολογίας, χωρίς όμως ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης, και τέλος, 3<sup>ο</sup> βαθμού, όταν χρήζει άμεσης χειρουργικής επέμβασης[10].

#### Θεραπευτική αντιμετώπιση

Σημείο-κλειδί στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της αναστομωτικής ρήξης και διαφυγής αποτελεί ο υψηλός δείκτης υποψίας και η έγκαιρη διάγνωση αυτής. Ανάλογα με την έκταση της διαφυγής, η αντιμετώπιση μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική. Ειδικότερα, η συντηρητική θεραπεία έχει ένδειξη σε περιορισμένη διαφυγή σε σταθερό ασθενή και περιλαμβάνει την διακοπή της από του στόματος σίτισης, την υποστήριξη με παρεντερική εντερικής διατροφή με σκευάσματα στοιχειακής διαίτας ή διαίτας χαμηλού υπολείματος, την κατευθυνόμενη χορήγηση αντιβιοτικών, καθώς και την κατευθυνόμενη παροχέτευση της συλλογής υπό την καθοδήγηση υπερήχου ή αξονικού τομογράφου. Στον αντίποδα, η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται σε περιπτώσεις γενικευμένης περιτονίτιδας, σε περίπτωση μεγάλης διαφυγής από την αναστόμωση, καθώς και επί αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης. Περιλαμβάνει ενδεδεχθή έλεγχο της περιτοναϊκής κοιλότητας, παροχέτευση των αποστηματικών συλλογών, διενέργεια προφυλακτικής κολοστομίας ή ειλεοστομίας ή τελικής κολοστομίας και αποκατάσταση της συνέχειας του εντέρου σε δεύτερο χρόνο[13].

#### 1.2 ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η αιμορραγία αποτελεί σπάνια επιπλοκή και απαντάται συνήθως σε αναστομώσεις που διενεργήθηκαν με χρήση συρραπτικού εργαλείου και κυρίως στις αναστομώσεις λεπτού-παχέος εντέρου. Η αιμορραγία προέρχεται συνήθως από τον βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Σπανιότερα, πηγή της αιμορραγίας αποτελεί ένα υποβλεννογόνιο αιμάτωμα. Τέλος, έχουν περιγραφεί επεισόδια αιμορραγίας ακόμη και μετά από αρκετούς μήνες λόγω ανάπτυξης αναστομωτικών ελκών. Η αιμορραγία από αναστόμωση μπορεί να διακριθεί σε: αυτοπεριοριζόμενη, που δεν χρειάζεται μετάγγιση αίματος ή ενδοσκοπική ή χειρουργική παρέμβαση και σταματά συνήθως εντός 24ώρου. Το ήμισυ περίπου των ασθενών με αυτοπεριοριζόμενη αιμορραγία θα εκδηλώσει νέα μείζονα αιμορραγία και θα χρειαστεί μετάγγιση αίματος. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, μείζονα αιμορραγία θα εκδηλωθεί στο 0.5 έως 4.2% των αναστομώσεων παχέος εντέρου. Για την αιμορραγία από αναστόμωση έχει ενοχοποιηθεί η ανεπαρκής παρασκευή του μεσεντερίου πριν από τον διαχωρισμό και την συρραφή του εντέρου και η αιμορραγική διάθεση του ασθενή[14].

### Κλινική συμπτωματολογία

Η αυτοπεριοριζόμενη αιμορραγία από την αναστόμωση μπορεί να εκδηλωθεί με αποβολή σκουρόχρωμου αίματος μετά την επανέναρξη λειτουργίας του εντερικού σωλήνα. Σε περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας, προέχουν τα σημεία της αιμοδυναμικής αστάθειας.

### Θεραπευτική αντιμετώπιση

Για την αποφυγή της αιμορραγίας από αναστόμωση, διεγχειρητικά είναι απαραίτητη η προσεκτική επισκόπηση της γραμμής συρραφής, η αποφυγή χρήσης διαθερμίας κοντά στην αναστόμωση και η επίτευξη αιμόστασης με χρήση ραμμάτων. Τα σημεία κατασκευής της αναστόμωσης πρέπει να συμπεριλαμβάνουν τα αντιμεσεντερικά χείλη των άκρων, ενώ το μεσεντέρο δεν θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη γραμμή συρραφής. Ενίσχυση της αναστόμωσης με απορροφήσιμα ράμματα είναι μια άλλη μέθοδος που προτείνεται. Σε περίπτωση μαζικής αιμορραγίας, η πρωταρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενή, τη χορήγηση μονάδων αίματος και τη διάθρωση των διαταραχών ηκτικότητας. Σε περίπτωση χαμηλής αναστόμωσης, συνίσταται πρωκτοσκόπηση και αιμόσταση. Για υψηλότερες κολοκολικές και ειλεοκολικές αναστομώσεις, η ενδοσκοπική αντιμετώπιση αποτελεί την πρώτη επιλογή, ενώ έχει προταθεί και η αγγειογραφία με έγχυση βαζοπρεσίνης και ο εμβολισμός. Η τελευταία εγκυμονεί τον κίνδυνο ισχαιμίας και ρήξης της αναστόμωσης. Τέλος, σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης συνίσταται επανεπέμβαση[15].

### 1.3 ΣΤΕΝΩΣΗ

Ως στένωση της αναστόμωσης ορίζεται η αδυναμία ευχερούς διέλευσης του πρωκτοσκοπίου (διαμέτρου 12mm) ή του άκαμπτου κολοσκοπίου από την αναστόμωση και απαντάται συχνότερα μετά από επεμβάσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής, σε ποσοστό από 3 ως 30%. Εμφανίζεται συνήθως μετά από 4-5 εβδομάδες ως και 7 μήνες μετεγχειρητικά[16].

### Αιτιολογία

Αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν η τοπική ισχαιμία, η ρήξη και διαφυγή από την αναστόμωση, η δημιουργία αποστήματος τοπικά, τοπική υποτροπή της νόσου, η προηγηθείσα ακτινοβολία και η μετακινική ίνωση, η συνύπαρξη φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, το άρρεν φύλο, καθώς και η χρήση κυκλικού αναστομωτήρα[16].



### Κλινική συμπτωματολογία

Η επίπτωση των συμπτωματικών στενώσεων κυμαίνεται από 4 ως 10%. Η τυπική εικόνα περιλαμβάνει αλλαγή των συνηθειών του εντέρου, υποτροπιάζοντα επεισόδια ατελούς εντερικής απόφραξης, χρόνια εμμένουσα δυσκοιλιότητα και κολλοειδή κοιλιακά άλγη. Η στένωση της κολοορθικής αναστόμωσης μπορεί να εκδηλωθεί επιπλέον με επεισόδια τεινισμού και πρωκταλγία.

### Διαγνωστική προσέγγιση

Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης μπορεί να αναδείξει την μειωμένη διάμετρο του εντερικού αυλού πέριξ της αναστόμωσης, ενώ η κολοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο αποτελεί το κύριο διαγνωστικό μέσο, επιτρέποντας την εκτίμηση της διαμέτρου του εντερικού αυλού. Σε περίπτωση που η πρωταρχική επέμβαση διενεργήθηκε λόγω νεοπλασίας, αποκλεισμός της τοπικής υποτροπής είναι απαραίτητος. Αυτός περιλαμβάνει εργαστηριακό έλεγχο-καρκινικούς δείκτες, κυρίως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο CEA, απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και σπινθηρογράφημα εκπομπής ποζιτρονίων, ενώ είναι αναγκαία η λήψη βιοψιών από την περιοχή της στένωσης προς ιστοπαθολογική εξέταση.

### Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η στένωση της αναστόμωσης μπορεί να αντιμετωπιστεί, ανάλογα με το βαθμό της στένωσης, συντηρητικά ή χειρουργικά. Αρχικά, η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει ενδοσκοπική διαστολή της στένωσης σε επαναλαμβανόμενες συνεδρίες με μπαλόνι, laser, διαθερμία υπερήχων, τοποθέτηση αυτοδιατενόμενων stents, καθώς και εγχύσεις κορτιζόνης στον βλεννογόνο. Εναλλακτικά, σε περιπτώσεις αντένδειξης ή αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας, προτιμάται η χειρουργική αντιμετώπιση, που περιλαμβάνει α)πλαστική της στένωσης, με επιμήκη διάνοιξη και εγκάρσια συρραφή του παχέος εντέρου στην περιοχή της αναστόμωσης, β)εκτομή της στένωσης και τελικοτελική αναστόμωση, γ) εκτομή του τελικού τμήματος του ορθού και κολοπρωκτική αναστόμωση κατά Soave σε χαμηλές αναστομώσεις ορθού δ) δημιουργία τελικής στομίας[17].

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Η δημιουργία αναστομώσεων σε συνθήκες ελλειπούς αιμάτωσης δύναται να οδηγήσει σε οξεία ή χρόνια ισχαιμία. Ειδικότερα, η οξεία ισχαιμία θα οδηγήσει σε εντερική νέκρωση, με επακόλουθο αναστομωτική διαφυγή και σήψη, ενώ συνθήκες χρόνιας ισχαιμίας ευθύνονται για στένωση της αναστόμωσης, με

επακόλουθο ανάγκη επανεπέμβασης και αύξηση των ημερών νοσηλείας, της νοσηρότητας και της θνητότητας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΕΩΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

### ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΕΩΝ

Μέχρι πρόσφατα, η κατάσταση αιμάτωσης των εντερικών τμημάτων διεγχειρητικά αξιολογούνταν κυρίως βάσει της υποκειμενικής εκτίμησης του χειρουργού, που λάμβανε υπόψην μακροσκοπικά χαρακτηριστικά, όπως το χρώμα, η θερμοκρασία, η παρουσία περίστασης και σφύξεων[4]. Ωστόσο, πρόκειται για υποκειμενική εκτίμηση, που συχνά στερείται ακρίβειας. Επιπρόσθετα, η μακροσκοπική παρατήρηση της αιματικής ροής είναι δυσχερής σε ασθενείς με αυξημένο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους, και επομένως αυξημένου ποσοστού λίπους στο εντερικό τοίχωμα. Ακόμη, η έλλειψη εμπειρίας από τον χειρουργό δυσχεραίνει την διεγχειρητική αξιολόγηση επαρκούς αιμάτωσης, ιδιαίτερα σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Πράγματι, τα σημειούμενα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από λαπαροσκοπική κολεκτομή ήταν σημαντικά χαμηλότερα για τους χειρουργούς με εμπειρία (προηγούμενη ολοκλήρωση τουλάχιστων 40 λαπαροσκοπικών κολεκτομών), σε σχέση με τους χειρουργούς με περιορισμένη εμπειρία. Το ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής για τους έμπειρους χειρουργούς ανερχόταν στο 3-6%, σε σχέση με το 3-20% του συνόλου των χειρουργών[18].

Άλλες τεχνικές που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο με χρήση παλμικής οξυμετρίας, φασματομετρία υπέρυθρου φάσματος, διακοιλιακή ροομετρία με laser Doppler, υπέρηχο Doppler, κάθαρση αερίου υδρογόνου, μελέτες με ραδιοϊσότοπα[7]. Επιπρόσθετα, οι διεγχειρητικές τεχνικές που εφαρμόζονται ως σήμερα, συμπεριλαμβανομένης της διεγχειρητικής ενδοσκοπικής, της δοκιμασίας διαφυγής αέρα και της εκτίμησης των εντερικών δακτυλίων συχνά αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν πρώιμα την αναστομωτική διαφυγή. Παρόλο που η διενέργεια μια στομίας εκτροπής μπορεί να περιορίσει τις επιπλοκές της αναστομωτικής διαφυγής, δεν ελαττώνει την πιθανότητα να συμβεί[19].

Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψη, καθίστανται σαφής η ανάγκη για καθιέρωση μιας αντικειμενικής μεθόδου διεγχειρητικής εκτίμησης της επάρκειας αιμάτωσης.

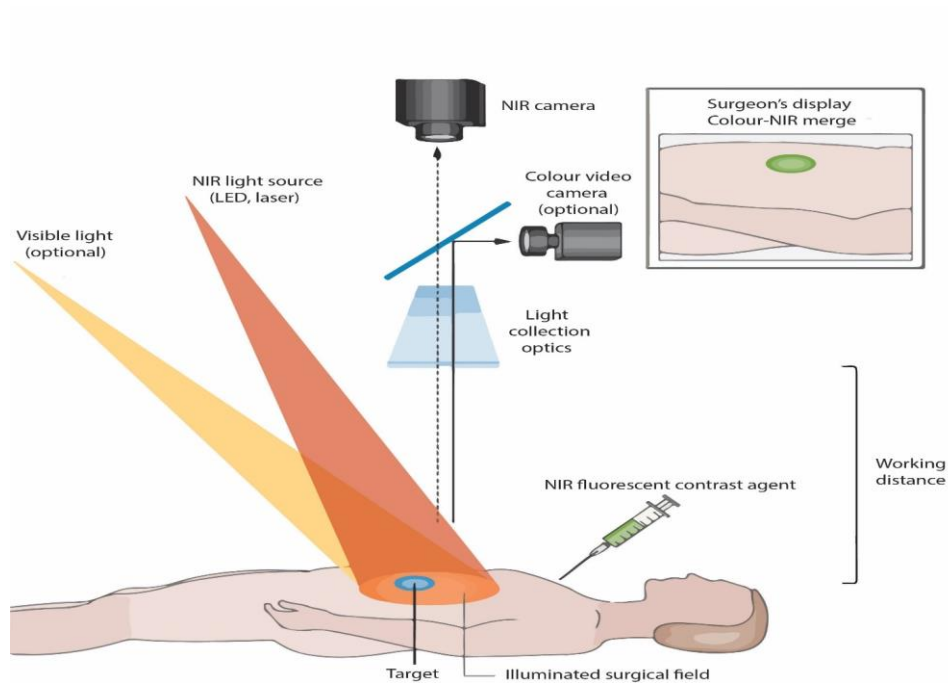
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

### 3.1 ΤΟ ΠΡΑΣΙΝΟ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ

Η φαρμακευτική ουσία η οποία μελετάται είναι το πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG), μια ανιοντική ουσία που έχει την ιδιότητα να φθορίζει όταν εκτίθεται σε υπέρυθρο φως και σε μήκη κύματος 830~845 nm. Πρώτη χρήση του ICG σημειώνεται από την KODAK research laboratories το 1955, ένα χρόνο μόλις πριν την πρώτη του εφαρμογή στην κλινική πράξη. Οι αρχικές του χρήσεις περιελάμβαναν τον προσδιορισμό της καρδιακής παροχής, την αγγειογραφία του αμφιβληστροειδή χιτώνα και τον προσδιορισμό του σχετικού υπολειπόμενου όγκου ήπατος μετά από ηπατεκτομές [5]. Πρόκειται για υδατοδιαλυτή ουσία, αποτελούμενη από μόρια τρικαρβοκυανίνης με μοριακό βάρος 775g/mol και χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 3-5 λεπτά. Παρουσιάζει ικανότητα διείσδυσης στους ιστούς σε βάθος μέχρι 5 mm και απεκκρίνεται στα χοληφόρα μετά από 15-20 λεπτά, ιδιότητα που την καθιστά ιδανική για επανειλημμένη χορήγηση σε ανάγκη επανέλεγχου[20]. Συνδέεται σε ποσοστό 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος[21], δεν μεταπηδά στον διάμεσο χώρο και παραμένει ενδαγγειακά μέχρι την απέκκριση της, προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και απεκκρίνεται εξ ολοκλήρου στην χολή από τα χοληφόρα, χωρίς να δίνει γνωστούς μεταβολίτες και χωρίς να εισέρχεται στον εντεροηπατικό κύκλο.

Το πράσινο της ινδοκυανίνης διατίθεται σε μορφή ενέσιμου διαλύματος των 25 και 50 mg ανά φιάλη. Τα φυαλίδια φυλάσσονται σε σκιερό μέρος και σε θερμοκρασία δωματίου. Έχοντας λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) το 1959 ως φθορίζον σκιαγραφικός παράγοντας, το ICG έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως σήμερα για τον έλεγχο της λειτουργικότητας του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος μετά ηπατεκτομή, στον έλεγχο της καρδιακής παροχής, καθώς και στα πλαίσια αγγειογραφίας του αμφιβληστροειδή. Στην κλινική πράξη, η χορηγούμενη δοσολογία καθορίζεται βάσει του είδους του χειρουργείου και του σωματικού βάρους του ασθενή και κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 0,1-0,5 mg/kg. Ως ανώτερο όριο ασφαλείας έχει προσδιοριστεί η δόση των 5 mg/kg/ημέρα. Η χορήγηση γίνεται συνήθως βραδέως ενδοφλέβια από περιφερική είτε από κεντρική γραμμή, καθώς και πέριξ των νεοπλασματικών μαζών για την χαρτογράφηση της λεμφαδενικής διασποράς. Μελέτες αναφορικά με την τοξικότητα του ICG σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους ανέδειξαν εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας[4]. Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει ελάχιστες αναφορές άλγους στο σημείο της έγχυσης, υποτασικών επεισοδίων, κνησμού. Σπάνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναφυλακτικού σοκ. Στη συνέχεια, τα μόρια του ICG διεγείρονται από μια φωτεινή πηγή εκπομπής ακτινοβολίας σε μήκος κύματος κοντά στο φάσμα του εγγύς υπέρυθρου, με αποτέλεσμα τον φθορισμό τους (Εικόνα 1). Ο

φθορισμός οπτικοποιείται με χρήση ειδικής κάμερας και προβάλλεται σε μια οθόνη εντός της χειρουργικής αίθουσας.



Εικόνα 1: Ο μηχανισμός λειτουργίας των συστημάτων απεικόνισης φθορισμού NIR

(Ανατύπωση από: Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, van de Velde CJ, Frangioni JV. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. Nat Rev Clin Oncol. 2013 Sep;10(9):507-18. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.123. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23881033; PMCID: PMC3755013)

### 3.2 ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό συστημάτων απεικόνισης φθορισμού NIR για χρήση σε επεμβάσεις ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής. Παρά τις διαφορές στα επιμέρους τεχνικά χαρακτηριστικά τους, όλα παρέχουν υψηλής ποιότητας εικόνες μέσω του NIR μη ορατές δια γυμνού οφθαλμού.

Στην Δ' Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Θ. Παπανικολάου, όπου διεξήχθη η παρούσα μελέτη, χρησιμοποιείται ο λαπαροσκοπικός εξοπλισμός της KARL STORZ. Ο τελευταίος *απαρτίζεται από:*

1) μια HD camera IMAGE 1 S, με δυνατότητα ταυτόχρονης διεγχειρητικής απεικόνισης σε συνθήκες λευκού φωτός και φθορίζουσας ακτινοβολίας.

2) ICG-λαπαροσκόπιο το οποίο διαθέτει ειδικά φίλτρα για βέλτιστη αναπαραγωγή της εικόνας που προκύπτει μετά την έγχυση του ICG. Η εναλλαγή της διεγχειρητικής εικόνας από την συμβατική του λευκού φωτός στην υπέρυθρη (NIR) γίνεται με χρήση ενός πεντάλ, με δυνατότητα, επίσης, σύγκρισης και παράλληλης προβολής των δύο εικόνων. Αντίστοιχο σύστημα απεικονίζεται στην Εικόνα 2.

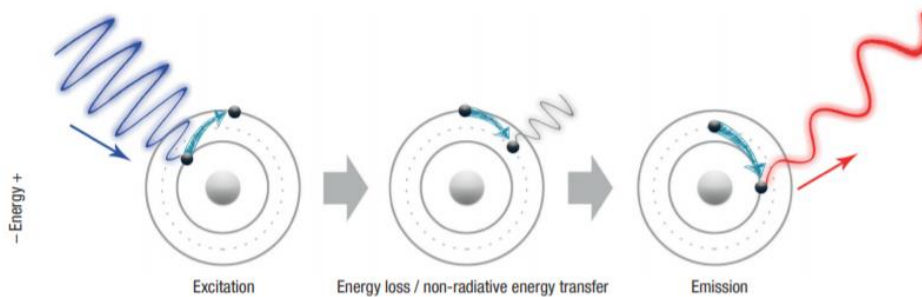
Εικόνα 2: Ο λαπαροσκοπικός εξοπλισμός απεικόνισης φθορισμού της KARL STORZ (Ανατύπωση από: ICG-Enhanced Fluorescence-Guided Laparoscopic Surgery, 2<sup>nd</sup> edition, Boni et al, EndoPress)



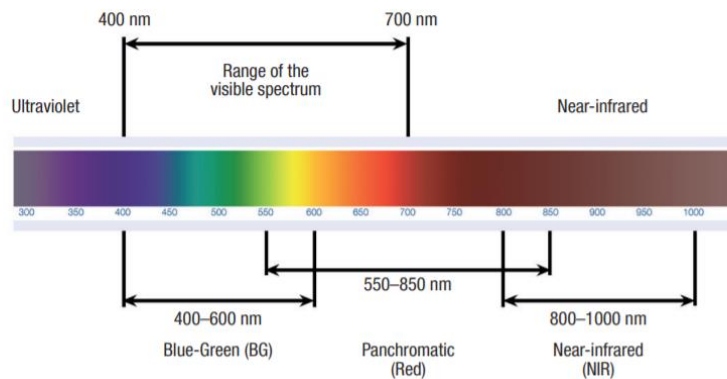
### 3.3 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ

Η τεχνική φθορισμού με βάση το ICG βασίζεται στις αρχές του φθορισμού. Κρίνεται, επομένως, αναγκαία μια σύντομη αναδρομή στις βασικές αρχές φθορισμού, προκειμένου να γίνουν κατανοητές οι ιδιότητες και οι προοπτικές που προσφέρει στην εγχειρητική τεχνική. Αρχικά, ως φθορισμός ορίζεται μία φυσική διαδικασία που συμβαίνει σε συγκεκριμένα μόρια, που ονομάζονται φθορισμοφόρα (fluorophores ή fluorescent dyes).

- Κατά τη φάση της διέγερσης, τα φθορισμοφόρα απορροφούν ενέργεια μετά από διέγερση με ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παροδική μετακίνηση των ηλεκτροδίων τους σε υψηλότερη ενεργειακή στοιβάδα (Εικόνα 3)
- Κατά την φάση φθορισμού, συμβαίνει επαναφορά των ηλεκτρονίων αυτών στη βασική στοιβάδα και εκπέμπεται ακτινοβολία μεγαλύτερου μήκους κύματος και μικρότερης ενέργειας. Επομένως, το εκπεμπόμενο φως είναι διαφορετικού χρώματος σε σχέση με το φως που απορροφήθηκε. (Εικόνα 4)
- Ακολούθως το φθορίζον μόριο επανέρχεται στην χαμηλή αρχική ενεργειακή του κατάσταση (groundstate). Η διαδικασία του φθορισμού μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές[5].



Εικόνα 3: Διαγραμματική απεικόνιση των φάσεων διέγερσης και φθορισμού (Ανατύπωση από: ICG-Enhanced Fluorescence-Guided Laparoscopic Surgery, 2<sup>nd</sup> edition, Boni et al, EndoPress)



Εικόνα 4: Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα ακτινοβολίας, με έμφαση στα μήκη κύματος του οπτικού και του υπέρυθρου φάσματος ακτινοβολίας. (Ανατύπωση από: ICG-Enhanced Fluorescence-Guided Laparoscopic Surgery, 2<sup>nd</sup> edition, Boni et al, EndoPress)

### 3.4 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΑΣ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η χρήση τεχνικών φθορισμού (Fluorescence Imaging -FI) αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες μορφές απεικόνισης ιστών. Παρουσιάζει πληθώρα πλεονεκτημάτων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται:

- 1) Αυξημένη αντίθεση και σχέση σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio -SNR), που βοηθάει στην οπτικοποίηση του στόχου, αλλά όχι του υποβάθρου
- 2) Αυξημένη ευαισθησία, απαιτώντας χαμηλές συγκεντρώσεις χρωστικής για οπτικοποίηση του στόχου
- 3) Χαμηλό κόστος
- 4) Ευκολία στην χρήση
- 5) Νέες προοπτικές και δυνατότητες έρευνας. [5]

Τα συστήματα φθορίζουσας αγγειογραφίας λειτουργούν ως ένα συμβατικό σύστημα λαπαροσκόπησης υπό λευκό φωτισμό, αλλά υπό υπέρυθρο φωτισμό και μετά από έγχυση ICG, οι ιστοί που προσλαμβάνουν ICG φθορίζουν, έναντι του υποστρώματος που διατηρεί μαύρο χρώμα. Υπάρχουν πολυάριθμα συστήματα φθορίζουσας αγγειογραφίας, τόσο ανοικτής, όσο λαπαροσκοπικής χειρουργικής, με τα δεύτερα ωστόσο να υπερέχουν σε διακριτική ικανότητα των πρώτων. Χαρακτηριστικά αναφέρεται το the D-Light

NIR/ICG (Karl Storz, Tuttlingen, Germany), που χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Η ασφάλεια των παραπάνω συστημάτων έχει διασφαλιστεί από πολυάριθμες μελέτες. [20].

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ICG

##### 4.1 Η ΧΡΗΣΗ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΑΣ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ

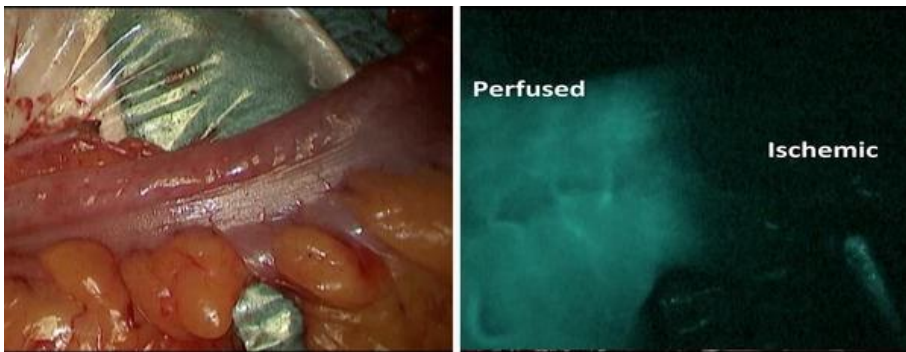
Όπως έχει τονιστεί ως τώρα, η αναστομωτική διαφυγή και ρήξη αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της χειρουργικής παχέος εντέρου, επιβαρύνοντας τόσο τον ασθενή όσο και τα συστήματα υγείας, λόγω συνακόλουθης αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας. Παρά την πολύπλευρη επίτευξη προόδου και την βελτιστοποίηση των τεχνικών μέσων, τα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής παραμένουν υψηλά, περιπλέκοντας το 3–20% των ασθενών. Οι διαθέσιμες διαγνωστικές μέθοδοι, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, αδυνατούν να παρέχουν έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση της διαφυγής, ώστε να εξασφαλιστεί άμεση αντιμετώπιση.

Η φθορίζουσα αγγειογραφία αποτελεί χρήσιμο εργαλείο ελέγχου της εντερικής αιμάτωσης διεγχειρητικά σε πραγματικό χρόνο, τόσο μετά την διατομή του μεσεντερίου, όσο και πριν και μετά τη δημιουργία της αναστόμωσης. Διεγχειρητικά, χορηγείται διάλυμα ICG συγκέντρωσης 2-5 mg/mL βραδέως ενδοφλεβίως. Μετά την πάροδο 30-60 δευτερολέπτων, ανάλογα με την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή παροχή του ασθενή, οι ιστοί που έχουν προσλάβει χρωστική φθορίζουν κάτω από υπέρυθρο φωτισμό, δίνοντας τη δυνατότητα ελέγχου της αιμάτωσης των ορίων εκτομής πριν και μετά την διενέργεια της αναστόμωσης[35]. Σημαντική είναι η εκτίμηση της αιμάτωσης σε μη ανατομικές εκτομές. Πολλές βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν πως η χρήση φθορίζουσας αγγειογραφίας μεταβάλλει τη λήψη διεγχειρητικών αποφάσεων και την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών. Πράγματι, πρόκειται για μια μέθοδο απλή, με μέση διάρκεια 5 λεπτών στο σύνολο της, εύκολα εφαρμόσιμη σε επεμβάσεις λαπαροσκοπικής και ρομποτικής χειρουργικής. [20].

Ο Boni και οι συνεργάτες του, αναφέρουν τα αποτελέσματα μιας μελέτης που περιελάμβανε 107 λαπαροσκοπικές επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού, μεταξύ των οποίων 40 δεξιές κολεκτομές, 10 τμηματοεκτομές αριστερής κοιλικής καμπής, 35 αριστερές κολεκτομές και 22 χαμηλές πρόσθιες εκτομές, που περιελάμβαναν έλεγχο της αναστόμωσης με φθορίζουσα αγγειογραφία με ICG. Πλημμελής αιμάτωση



των εντερικών άκρων παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς. Μετά από νεαροποίηση και επανακατασκευή της αναστόμωσης, δεν εμφανίστηκε μετεγχειρητικά διαφυγή από την αναστόμωση σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς[36] (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Μετά από διατομή του μεσεντερίου κατά τη διάρκεια χαμηλής πρόσθιας εκτομής, υπό λευκό φωτισμό διαφαίνεται υγιές το εντερικό τοίχωμα. Υπό υπέρυθρο φωτισμό, διαφαίνεται η πλημμελής αιμάτωση του εντέρου (Ανατύπωση από: Boni L, David G, Dionigi G, Rausei S, Cassinotti E, Fingerhut A. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. Surg Endosc. 2016 Jul;30(7):2736-42. doi: 10.1007/s00464-015-4540-z. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487209; PMCID: PMC4912584.)

Η φθορίζουσα αγγειογραφία με ICG αποτελεί σημαντικό εργαλείο διεγχειρητικής εκτίμησης της εντερικής αιμάτωσης και κατά τη διάρκεια ρομποτικών κολορθικών επεμβάσεων, όπως φαίνεται από μια σειρά βιβλιογραφικών αναφορών. Ειδικότερα, ο Jafari και η ομάδα του πραγματοποίησαν 16 ρομποτικά υποβοηθούμενες επεμβάσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής υπό καθόδηγηση με ICG φθορίζουσα αγγειογραφία. Αναθεώρηση των εντερικών άκρων προς αναστόμωση αποφασίστηκε στο 19% των ασθενών. Μετεγχειρητικά, σημειώθηκε μια μόνο περίπτωση διαφυγής από την αναστόμωση, σε σύγκριση με τους 4 ασθενείς που εμφάνισαν αναστομωτική διαφυγή στην ομάδα των ασθενών μαρτύρων[37].

Επιπρόσθετα, η φθορίζουσα αγγειογραφία με ICG δίνει την δυνατότητα ενδοσκοπικού ελέγχου της αιμάτωσης της αναστόμωσης διεγχειρητικά. Ειδικότερα, ο Stamos και οι συνεργάτες του, σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 147 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ή

ρομποτική αριστερή κολεκτομή ή χαμηλή πρόσθια εκτομή, πραγματοποίησαν ενδοσκοπική διεγχειρητική αγγειογραφία φθορισμού με ICG με χρήση ενός άκαμπτου ενδοσκοπίου που προωθήθηκε μέχρι την γραμμή της αναστόμωσης (Εικόνα 6). Ακολούθως ελέγχθηκε ο βλεννογόνος πέριξ της αναστόμωσης υπό φθορίζοντα φωτισμό. Αλλαγή του χειρουργικού πλάνου αποφασίστηκε σε 11 ασθενείς (7,9%) και το συνολικό ποσοστό αναστομωτικών διαφυγών στην μελετη αυτή ανέρχεται στο 1,4%, ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο από το αναφερόμενο στην διεθνή βιβλιογραφία. Αξίζει να σημειωθεί πως οι 11 ασθενείς για τους οποίους αποφασίστηκε αλλαγή του χειρουργικού πλάνου είχαν ανεπίπλεκτη μετεγχειρητική πορεία[38].

Πρέπει, ωστόσο, να τονιστούν δυο σημαντικοί παράγοντες που περιορίζουν την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα των σύγχρονων συστημάτων φθορισμού: η υποκειμενική εκτίμηση της έντασης του φθορισμού και η απουσία εργαλείου για ποσοτική εκτίμηση της ιστικής αιμάτωσης[20].



Εικόνα 6: Το σύστημα ενδοσκοπικής απεικόνισης φθορισμού PINPOINT (Ανατύπωση από: PINPOINT ENDOSCOPIC FLUORESCENCE PERFUSION ASSESSMENT OF COLORECTAL ANASTOMOSES – WILL THIS IMPACT OUTCOMES? THE PILLAR II STUDY)

#### 4.2 ΝΕΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

Παρότι η φθορίζουσα αγγειογραφία με χρήση ICG αποτελεί καθιερωμένο εργαλείο για την εκτίμηση της αιμάτωσης του εντέρου και των αναστομάσεων κατά τη διάρκεια κολεκτομών, μια ποικιλία νέων εφαρμογών έχει αναδυθεί τα τελευταία χρόνια, στοχεύοντας στην μεγιστοποίηση της διεγχειρητικής ασφάλειας του ασθενή και στην βελτίωση του εγχειρητικού αποτελέσματος[20]. Ειδικότερα, η είσοδος και καθιέρωση της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής στην σύγχρονη χειρουργική πράξη δημιούργησε την ανάγκη για νέες διεγχειρητικές τεχνικές απεικόνισης που θα υποκαθιστούν την αίσθηση της ψηλάφησης και του μακροσκοπικού ελέγχου των ορίων μιας βλάβης, θα βοηθούν στην αναγνώριση και την διαφύλαξη σημαντικών ανατομικών δομών, όπως νευραγγειακά στελέχη, ουρητήρες και χοληφόρα.

#### 4.3 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΤΟΥ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΗΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΗΤΗΡΩΝ

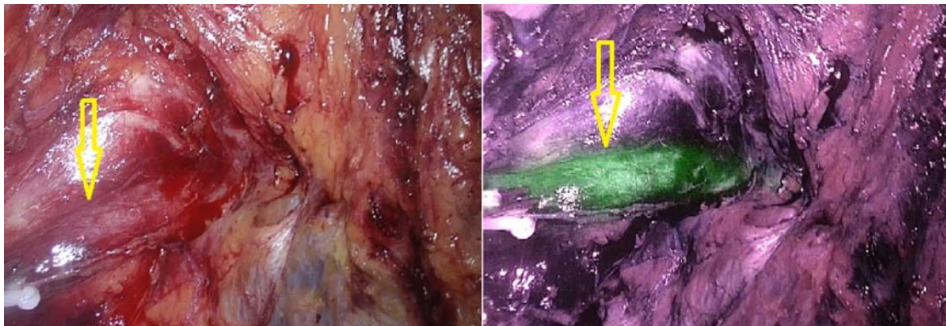
Η ιατρογενής κάκωση του ουρητήρα αποτελεί σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή και απαντάται κυρίως σε γυναικολογικές επεμβασεις, καθώς και σε επεμβάσεις στην ελάσσονα πύελο. Οι επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού αποτελούν την δεύτερη αιτία ιατρογενούς κάκωσης ουρητήρα, με επίπτωση 0,24-1,95% του συνόλου των επεμβάσεων, αυξανόμενη στο δεύτερο μισό της δεκαετίας 2000-2010[22]. Η κάκωση του ουρητήρα μπορεί να συμβεί ως σύνθλιψη, περιέδεση, διατομή, γωνίωση και απόφραξη, ισχαιμία λόγω απαγωγείωσης, θερμική κάκωση ή τέλος πλήρη εκτομή του[23]. Ως παράγοντες κινδύνου έχουν ταυτοποιηθεί η μεταστατική νόσος, με λεμφαδενική επέκταση και απομακρυσμένες μεταστάσεις, πρόσφατη απώλεια σωματικού βάρους, υποπρωτεϊναιμία, μακροχρόνια χρήση στεροειδών, η εκλεκτική επέμβαση, ο καρκίνος του ορθού ως ένδειξη χειρουργείου, η μετατροπή της επέμβασης από λαπαροσκοπική σε ανοικτή, η παρουσία ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων, και τέλος, οι επεμβάσεις αριστερής κολεκτομής, χαμηλής πρόσθιας εκτομής και οι κοιλιοπερινεϊκές εκτομές. Οι ιατρογενείς κακώσεις ουρητήρα έχουν συσχετιστεί με παρατεταμένο διάστημα και αυξημένο κόστος νοσηλείας, λόγω αυξημένης μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας. Ειδικότερα, έχει περιγραφεί συσχέτιση με αναπνευστική ανεπάρκεια, διαφυγή από την αναστόμωση, οξεία νεφρική βλάβη, λοιμώξεις της ουροποιητικής οδού, επιπλοκές από το τραύμα και μετεγχειρητική αιμορραγία[22].

Ο αριστερός ουρητήρας πορεύεται πλαγίως του σιγμοειδούς και έμπροσθεν του ψοίτη, διασταυρούμενος με κλάδους της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Έπειτα, τείνει προς τη μέση γραμμή, περνάει πάνω από τον διχασμό των αριστερών λαγονίων αγγείων και εισέρχεται στην πύελο. Ο δεξιός ουρητήρας πορεύεται

παράλληλα στο μεσεντέριο του δεξιού κόλου, έμπροσθεν του ψοίτη, έπειτα προς την μέση γραμμή, όπου διασταυρώνεται με των διχασμό των δεξιών λαγόνιων αγγείων. Η περιγραφείσα ανατομική πορεία των ουρητήρων μπορεί να μεταβληθεί από προϋπάρχουσες ανατομικές παραλλαγές, φλεγμονή, προηγηθείσα ακτινοβολία ή χειρουργική επέμβαση, ενώ επιπρόσθετα, η παχυσαρκία, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, οι ευμεγέθεις όγκοι και η επανεπέμβαση δυσχεραίνουν την διεγχειρητική αναγνώριση και προφύλαξη των ουρητήρων.

Η προφυλακτική χρήση ουρηθρικών stents αποτελεί ασφαλή επιλογή, που συνοδεύεται ωστόσο από πιθανές επιπλοκές, όπως μακροσκοπική αιματοουρία, αύξηση του χειρουργικού χρόνου και του διαστήματος νοσηλείας [24]. Έχει βρεθεί πως τα ουρηθρικά stents βοηθούν σε ευχερέστερη διεγχειρητική αναγνώριση των ουρητήρων, αλλά δεν έχουν μειώσει σημαντικά τα ποσοστά ιατρογενούς κάκωσης αυτών. Η φθορίζουσα κυστεοσκόπηση με ICG αποτελεί ασφαλές και βοηθητικό μέσο για την διεγχειρητική σκιαγράφιση των ουρητήρων σε πραγματικό χρόνο, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια επεμβάσεων ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής. Αξιοποιώντας την ιδιότητα του ICG να συνδέεται αναστρέψιμα με πρωτεΐνες του επιθηλίου των ουρητήρων, επιτυγχάνεται φθορισμός της έσω στιβάδας του τοιχώματος τους υπό υπέρητρο φωτισμό και σκιαγράφιση τους στο χειρουργικό πεδίο. Με τον τρόπο αυτό, είναι δυνατή η σκιαγράφιση των ουρητήρων σε όλο το μήκος τους, ακόμη και πλησίον σημείων ίνωσης. Επίσης, είναι δυνατή η αναγνώριση διατοιχωματικών θερμικών και ισχαιμικών βλαβών με την παρατήρηση διαφύγης ICG στο χειρουργικό πεδίο. Έχει περιγραφεί αναλυτικά η τεχνική σκιαγράφισης των ουρητήρων σε λαπαροσκοπικές και ρομποτικές επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού, με το σύστημα da Vinci Firefly[20]. Αυτή περιλαμβάνει την διάλυση 5 mg ICG σε 2 mL Water For Injection και την αργή χορήγηση του μέσω ουρηθρικού καθετήρα, ακολουθούμενη από bolus χορήγηση 10 cc Water For Injection. Με παρόμοια μέθοδο γίνεται σκιαγράφιση του ετερόπλευρου ουρητήρα[23]. Η μέγιστη ένταση φθορισμού σημειώνεται μεταξύ 9 και 20 λεπτών μετά την χορήγηση, ενώ ο φθορισμός συνεχίζει καθόλη την διάρκεια του χειρουργείου, με μέση διάρκεια χειρουργείου τα 160 λεπτά. Δεν έχουν αναφερθεί διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές[20]. Ο πράσινος χρωματισμός των ούρων μετεγχειρητικά υποχωρεί 8 ώρες μετά το πέρας της επέμβασης. Ο Mandonra και η ομάδα του, μελετώντας ένα δείγμα 30 ασθενών που υποβλήθησαν σε πυελικές επεμβάσεις και εφαρμόζοντας την τεχνική σκιαγράφισης των ουρητήρων με ICG, παρατήρησαν πως ο διεγχειρητικός φθορισμός των ουρητήρων με ICG ήταν επιτυχής στο 100% των ασθενών (30/30 ασθενείς), συμβάλλοντας ωστόσο με επιτυχία στην αναγνώριση των ουρητήρων στο σύνολο των ασθενών που αυτοί δεν ήταν εμφανείς με τον συμβατικό λευκό φωτισμό (10/30 ασθενείς) (Εικόνα 7). Το οικονομικό κόστος της παρέμβασης ανερχόταν στο ποσό των US\$22 για την ουσία του πρασίνου της ινδοκυανίνης, ενώ ο χειρουργικός χρόνος παρατάθηκε κατά 7 λεπτά κατά

μέσο όρο. Περισσότερες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση των αναφερόμενων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, διαφαίνεται πως η σκιαγράφιση των ουρητήρων με ICG κατά τη διάρκεια επεμβάσεων πυέλου αποτελεί εύκολα εφαρμόσιμη, ασφαλή, ευαίσθητη και οικονομικά συμφέρουσα επιλογή[23].



Εικόνα 7: Ανεύρεση και διαφύλαξη του αριστερού ουρητήρα με την βοήθεια φθορίζουσων τεχνικών με ICG κατά τη διάρκεια χαμηλής πρόσθιας εκτομής (Ανατύπωση από: Mandovra P, Kalikar V, Patankar RV. Real-Time Visualization of Ureters Using Indocyanine Green During Laparoscopic Surgeries: Can We Make Surgery Safer? Surg Innov. 2019 Aug;26(4):464-468. doi: 10.1177/1553350619827152. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30734638.)

#### 4.4 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΤΟΥ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΟΛΟ-ΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Στον κολορθικό καρκίνο, ο κίνδυνος υποτροπής και η μετεγχειρητική επιβίωση των ασθενών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την επαρκή ογκολογική εκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό. Ως σήμερα, δεν υπάρχει καθιερωμένο πρωτόκολλο λεμφαδεκτομής, με το όριο των 12 λεμφαδένων στο ιστολογικό παρασκεύασμα να δρα ως κατώτερο όριο επαρκούς ογκολογικής εκτομής[19].

Η χαρτογράφηση λεμφαδένων διεγχειρητικά αποσκοπεί στην μεγιστοποίηση της ακρίβειας των ογκολογικών εκτομών, με την ανεύρεση και αφαίρεση πιθανά διηθημένων λεμφαδένων, καθώς και στην

βέλτιστη σταδιοποίηση του όγκου, με σκοπό την εξατομικευμένη επικουρική θεραπεία μετεγχειρητικά. Για την απεικόνιση του λεμφαγγειακού δικτύου, το ICG εγχύεται περίξ του όγκου και μετά από περίπου 15 λεπτά συγκεντρώνεται στον πλησιέστερο λεμφαδένα που αρδερύει τον όγκο, τον λέμφαδένα φρουρό. Μετά από πάροδο 1-2 ωρών, εναποτίθεται σε όλους τους περιοχικούς λεμφαδένες δεσμευμένο στα μακροφάγα, όπου παραμένει ως και τρεις ώρες μετά την χορήγηση του. Επιπρόσθετα, η διάλυση του ICG με 20% αλβουμίνη βελτιώνει την διάχυση του στο λεμφαγγειακό σύστημα[25].

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως η λεμφαγγειογραφία φθορισμού με χρήση του ICG διευκολύνει την ανεύρεση μικρομεταστατικής νόσου και διηθημένων λεμφαδένων σε περιπτώσεις κακοήθειας παχέος εντέρου-ορθού, την αναγνώριση και βιοψία του λεμφαδένα φρουρού (SLN) καθώς και πως βελτιώνει την ογκολογική επάρκεια της εκτομής[26]. Αξίζει να σημειωθεί πως η αξιοπιστία αυτής της μεθόδου χαρτογράφησης είναι περιορισμένη σε περιπτώσεις καρκίνου του ορθού όπου έχει προηγηθεί νεοεπικουρική θεραπεία[27]. Επιπρόσθετα, η χρήση του ICG υπό NIR φωτισμό σε ασθενείς με νεοπλασία κατώτερου ορθού αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην απόφαση για διενέργεια εκτεταμένης πυελικής λεμφαδενεκτομής, μειώνοντας τις επιπλοκές και τη νοσηρότητα που προκύπτει από αυτήν, ενώ η ανεύρεση και ταχεία ιστοπαθολογική εξέταση του λεμφαδένα φρουρού σε διορθικές ενδοσκοπικές επεμβάσεις μπορεί να φανερώσει την ανάγκη για διενέργεια πιο ριζικής εκτομής[20]. Ο Cahill και οι συνεργάτες του μελέτησαν 18 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική κολεκτομή για νεοπλασία παχέος εντέρου-ορθού με χρήση διεγχειρητικού φθορισμού με ICG, επιτυγχάνοντας σε όλους επιτυχή χαρτογράφηση του λεμφαδενικού δικτύου. Ωστόσο, σε 4 από τους 18 ασθενείς ανευρέθησαν διηθημένοι λεμφαδένες και εκτός του αρχικού εγχειρητικού πλάνου εκτομής, οδηγώντας στοχευμένα σε ριζικότερη εκτομή[25]. Παρόμοια, ο Nishigori και οι συνεργάτες του, σε παρόμοια μελέτη με χρήση λεμφαγγειογραφίας ICG σε 21 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική εκτομή λόγω κολοορθικού καρκίνου, αναφέρουν πως σε 23,5% των συμμετεχόντων ήταν απαραίτητη η επέκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού και σε 16,7% ήταν αναγκαία η αλλαγή του πλάνου εκτομής[28]. Η μετανάληυση των Emile SH et al, συμπεριλαμβάνοντας συνολικά 12 μελέτες και 248 ασθενείς, αναδεικνύει ακρίβεια 75,7%, ευαισθησία 71% και ειδικότητα 84,6% για την λεμφαγγειογραφία φθορισμού με χρήση του ICG[29].

Περαιτέρω τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την καθιέρωση της λεμφαγγειογραφίας φθορισμού με χρήση του ICG ως διεγχειρητικό εργαλείο σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που έχει προηγηθεί νεοεπικουρική θεραπεία.

#### 4.5 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ICG ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΣΗΜΑΝΣΗ (ENDOSCOPIC TATTOOING) ΒΛΑΒΩΝ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Προεγχειρητικά, η ταυτοποίηση της ακριβούς θέσης του όγκου σε κολοορθικούς καρκίνους γίνεται κατά τη διάρκεια κολοσκόπησης. Ειδικότερα, γίνεται περιγραφή της θέσης του όγκου σε σχέση με σημαντικά ανατομικά σημεία, όπως η ειλεοτυφλική βαλβίδα, η ηπατική ή η σπληνική καμπή. Το μήκος μέχρι το οποίο προωθείται το ενδοσκόπιο σε σχέση με τον πρωκτικό δακτύλιο αποτελεί επίσης μέθοδο εκτίμησης της θέσης του όγκου. Είναι εμφανής ο εγγενής περιορισμός των παραπάνω τεχνικών, ιδίως σε περιπτώσεις ανατομικών παραλλαγών. Ανακριβείς μετρήσεις οδηγούν σε λανθασμένο προεγχειρητικό σχεδιασμό, εκτομή μη πάσχοντος τμήματος εντέρου, μετατροπή της λαπαροσκοπικής σε ανοικτή επέμβαση και ανεπαρκές ογκολογικό αποτέλεσμα. Επομένως, μια ακριβής μέθοδος διεγχειρητικού εντοπισμού του όγκου είναι αναγκαία.

Η προεγχειρητική ενδοσκοπική σήμανση των όγκων σε περιπτώσεις κολοορθικού καρκίνου περιγράφηκε αρχικά το 1975[30]. Κύρια ένδειξη του αποτελεί η ευχερής και ακριβής διεγχειρητική εντόπιση του όγκου, που καθίσταται ακόμη πιο σημαντική με την καθιέρωση των μεθόδων ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής. Πράγματι, η απώλεια της αφής διεγχειρητικά καθιστά δυσχερή την εντόπιση μικρών ενδοαυλικών όγκων. Επιπρόσθετα, μέχρι σήμερα δεν έχει καθιερωθεί κάποιο πρωτόκολλο προεγχειρητικής σήμανσης και η απόφαση για σήμανση βασίζεται στην επιλογή του ενδοσκόπου. Η κύρια ουσία που χρησιμοποιείται σήμερα είναι το Indian Ink. Παρόλα αυτά, η ενδοσκοπική σήμανση με tattoo εμφανίζει κάποια μειονεκτήματα, μεταξύ των οποίων οι επιπλοκές από την χρήση χρωστικής, η μειωμένη ποιότητα σκιαγράφησης του όγκου διεγχειρητικά, η μη ακριβής σήμανση των ορίων της βλάβης που καθιστά απαραίτητη τη διεγχειρητική ενδοσκόπηση, οδηγώντας έτσι σε παρατάση του χειρουργικού χρόνου και μη επαρκή ογκολογική εκτομή[23]. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάτρησης, περιτονίτιδας, δημιουργίας ενδοκοιλιακών αποστημάτων, φλεγμονωδών ψευδοόγκων και συμφυτικού ειλεού[20].

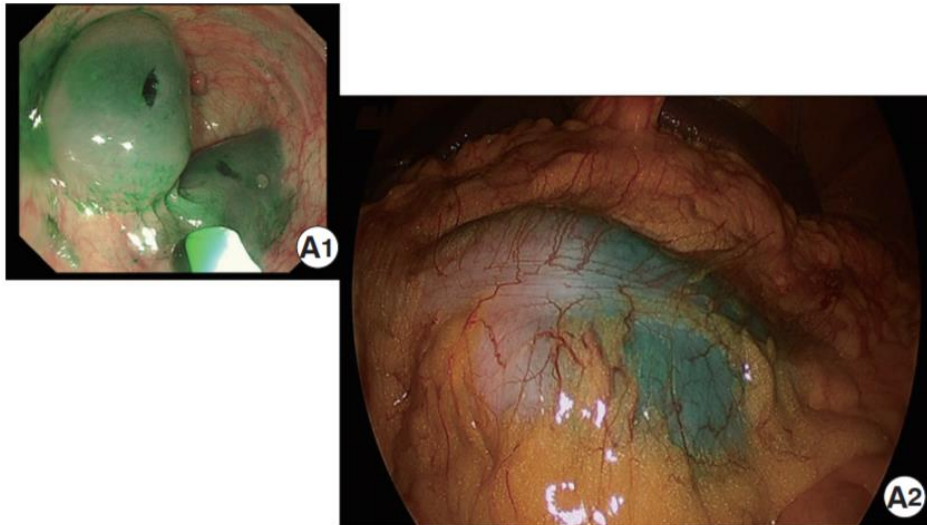
Πολυάριθμες μελέτες αναφέρουν χρήση του πρασίνου της ινδοκυανίνης στην προεγχειρητική ενδοσκοπική σήμανση κολοορθικών όγκων. Ο Lee και η ομάδα του μελέτησαν αναδρομικά τις περιπτώσεις ενδοσκοπικής σήμανσης με ICG πριν από επεμβάσεις κολοορθικού καρκίνου. Μελετήθηκαν 174 ασθενείς, με σήμανση 184 σημείων ενδοσκοπικά. Περιγράφεται η έγχυση 1 mL φυσιολογικού ορού στον υποβλεννογόνο χιτώνα με σκοπό την ανύψωση αυτού (saline test injection method), ακολουθούμενη από έγχυση 1-1,5mL πρασίνου της ινδοκυανίνης σε 2 αντιδιαμετρικά σημεία στο εγγύς

και άπω πέρας του όγκου προεγχειρητικά. Διεγχειρητικά, έγινε επιτυχής αναγνώριση 172 βλαβών (93,5%), ενώ για τις 12 βλάβες που δεν αναγνωρίστηκαν, διενεργήθηκε διεγχειρητική κολοσκόπηση. Προτείνεται η σήμανση να γίνει εντός δύο ημερών από την ημέρα της επέμβασης. Πράγματι, η σήμανση με ICG ήταν εμφανής διεγχειρητικά στο 95% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ενδοσκοπική σήμανση εντός δύο ημερών προεγχειρητικά, αλλά μόνο στο 40% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε σήμανση πριν από 3 ή περισσότερες ημέρες. Αξίζει να σημειωθεί πως τα ποσοστά επιτυχούς ανεύρεσης του όγκου με βάση την ενδοσκοπική σήμανση με ICG διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του εντέρου, με τα υψηλότερα ποσοστά εντόπισης να αφορούν το σιγμοειδές και τα χαμηλότερα το ανιόν, το ορθό και την ορθοσιγμοειδική συμβολή. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (Εικόνα 8)[30].

Η προσθήκη υπέρυθρου φωτισμού διεγχειρητικά σε συνδυασμό με προεγχειρητική σήμανση με ICG αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της σχεδόν στο 100%, ανευρίσκοντας και βλάβες που δεν είναι εμφανείς μετά από σήμανση αποκλειστικά με Indian ink, όπως κατέληξε η συγκριτική μελέτη των Nagata et al. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία ίνωσης, φλεγμονής, νέκρωσης ή δημιουργίας μικροαποστημάτων το σημείο έγχυσης του ICG, ενώ στο σημείο έγχυσης της μελάνης Indian ink παρατηρήθηκε τοπικά αγγείτιδα, νέκρωση, οίδημα και διήθηση του εντερικού τοιχώματος από ουδετερόφιλα. Σημειώνεται παράλληλη αύξηση στο κόστος της μεθόδου, ισοδύναμο με 1,5 φορές το κόστος της χρήσης μελάνης Indian ink[31].

Συνοψίζοντας, προκύπτει πως προεγχειρητική ενδοσκοπική σήμανση με πράσινο της ινδοκυανίνης σε συνδυασμό με χρήση υπέρυθρου φωτισμού διεγχειρητικά αποτελεί αποτελεσματική, ασφαλή και ευαίσθητη μέθοδο σήμανσης κολοορθικών βλαβών. Είναι απαραίτητη, βέβαια, η διενέργεια τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για την καθιέρωση ενός πρωτοκόλλου σημείου, χρόνου προεγχειρητικά και συγκέντρωσης έγχυσης του ICG[30].





Εικόνα 8: A1: Ενδοσκοπική εικόνα μετά από σήμανση μάζας με ICG και A2: Διεγχειρητική απεικόνιση του όγκου κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικής εκτομής, μετά την πάροδο μιας ημέρας από τη σήμανση. (Ανατύπωση από Lee SJ, Sohn DK, Han KS, et al. Preoperative Tattooing Using Indocyanine Green in Laparoscopic Colorectal Surgery. Ann Coloproctol. 2018;34(4):206-211,doi:10.3393/ac.2017.09.25)

Με σχόλια [EA1]:

#### 4.6 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ICG ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΕΣΤΙΩΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΑΠΟ ΚΟΛΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ο κολορθικός καρκίνος εμφανίζεται με σύγχρονη περιτοναϊκή διασπορά στο 5-10% των διαγνωσθέντων ασθενών, ενώ το 20-50% των ασθενών με υποτροπή της νόσου θα εμφανίσουν μετάχρονη περιτοναϊκή διασπορά. Συνοδεύεται από από πολύ μικρά ποσοστά 12μηνιας επιβίωσης. Η κυτταρομειωτική χειρουργική σε συνδυασμό με υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) αποτελούν την βάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, με υποσχόμενα αποτελέσματα. Ειδικότερα, η κυτταρομειωτική χειρουργική έγκειται στην ριζική εκτομή όλων των μακροσκοπικά ορατών ενδοπεριτοναϊκών μεταστάσεων. Προεγχειρητικά, το φορτίο ενδοπεριτοναϊκής νόσου εκτιμάται με χρήση του περιτοναϊκού καρκινικού δείκτη (Peritoneal Cancer Index, PCI), ενώ η αποτελεσματικότητα της εκτομής με βάση τον δείκτη αποτελεσματικότητας κυτταρομείωσης (completeness of cytoreduction - CC score), που εκτιμά τον βαθμό υπολειμματικής νόσου[32]. Οι δύο παραπάνω δείκτες αντιστοιχούν στην

προεγχειρητική σταδιοποίηση και την αποτελεσματικότητα της νόσου και είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες[20], καθώς μη επαρκής ογκολογικά εκτομή συνδέεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπής.

Η χρήση ICG σε συνδυασμό με υπέρυθρο φωτισμό διεγχειρητικά σε μήκη κύματος 700-900 nm μπορεί να συμβάλει στην ακριβή εκτίμηση των ορίων κακοήθειας και στην ανεύρεση πειτοναϊκών εμφυτεύσεων μη ορατών υπό άμεση όραση ή με την αφή. Το παραπάνω αποτελεί κλινική εφαρμογή του φαινομένου ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (Enhanced Permeability and Retention Effect, EPR) στους συμπλεγείς όγκους, σύμφωνα με το οποίο η ελαττωματική αρχιτεκτονική των αιμοφόρων αγγείων του όγκου και η κακή λεμφική παροχέτευση του όγκου οδηγεί στην κατακράτηση των συστατικών, όπως μακρομόρια εντός του όγκου[33].

O Barabino και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη δέκα ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινώματωση από κολορθικό καρκίνο και μελέτησαν την αποτελεσματικότητα διεγχειρητικής εντόπισης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων μετά από έγχυση 0.25 mg/kg ICG βραδέως ενδοφλεβίως 24 ώρες πριν από επεμβάσεις κυτταρομειωτικής χειρουργικής. Συνολικά αναγνωρίστηκαν 88 βλάβες, ενώ η ιστολογική εξέταση ανέδειξε 58 μεταστατικές εστίες και 30 βλάβες μη κακοήθους χαρακτήρα. Η ελάχιστη διάμετρος βλάβης που αναγνωρίστηκε κάτω από τον υπέρυθρο φωτισμό ήταν 1 mm. Διεγχειρητικά, με τη χρήση υπέρυθρου φωτισμού, 42 από τις 58 κακοήθεις εμφυτεύσεις (72,4%) αναγνωρίστηκαν με ακρίβεια, καθώς και 12 από τις 30 μη κακοήθεις βλάβες (60%). Το υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών καταγραφών αποδόθηκε στην προεγχειρητική θεραπεία των ασθενών αυτών με bevacizumab, παράγοντα που μειώνει την νεοαγγειογένεση μέσα στον όγκο και επομένως και την πρόσληψη ICG. Καταληκτικά, η χρήση ICG και διεγχειρητικού φθορίζοντος φωτισμού έχει υψηλή ευαισθησία αλλά στερείται ειδικότητας[34].

Προκειμένου να επιτευχθεί υψηλότερη ευαισθησία, ο Liberale και η ομάδα του μελέτησε 14 ασθενείς με 78 ενδοπεριτοναϊκές βλάβες συνολικά, προερχόμενες από κολορθικό καρκίνο. Τελικά, στην μελέτη συμπεριλήφθησαν 63 βλάβες, εκ των οποίων 54 ήταν κακοήθους αιτιολογίας (84%) και 10 καλοήθους (16%). Διεγχειρητικά έγινε ενδοφλέβια χορήγηση. Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα πως υπήρχε σημαντικά εντονότερος φθορισμός των κακοήθων εστιών, σε σχέση τις καλοήθεις βλάβες, συγκριτικά με το υπόστρωμα. Επιπρόσθετα, η χρήση της μεθόδου διεγχειρητικά οδήγησε σε αλλαγή των διεγχειρητικών αποφάσεων στο 29% των ασθενών λόγω εντόπισης τεσσάρων επιπρόσθετων βλαβών που δεν έγιναν αντιληπτές με την άμεση όραση και την αφή, επιτυγχάνοντας βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα[21].

Εν κατακλείδι, είναι αναγκαία η ανάπτυξη και καθιέρωση νέων μεθόδων κατευθυνόμενης χειρουργικής εκτομής στην κυτταρομειωτική χειρουργική των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων από κολορθικό καρκίνο, καθώς έτσι θα μειωθούν τα ποσοστά μη επαρκούς ογκολογικής εκτομής και τοπικών υποτροπών. Μέχρι σήμερα, ο εντοπισμός ενδοπεριτοναϊκών εμφυτεύσεων με χρήση ICG και υπέρηθρου φωτισμού έχει μελετηθεί κυρίως από την ενδοπεριτοναϊκή διασπορά από καρκίνο των ωοθηκών, ενώ ελάχιστες μελέτες πραγματοποιούνται την ενδοπεριτοναϊκή νόσο από κολορθικό καρκίνο. Περιορισμένος φαίνεται ο ρόλος της μεθόδου σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ενδοπεριτοναϊκής νόσου, καθώς και για περιπτώσεις όπου η πρωταρχική εστία είναι βλεννώδεις νεόπλασμα. Ωστόσο, πρόσθετες τυχαίοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για την καθιέρωση πρωτοκόλλου που θα αυξήσει την ευαισθησία της μεθόδου[21].

#### 4.7 ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ICG ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΗΠΙΑΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΕΣΤΙΩΝ ΑΠΟ ΚΟΛΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η διεγχειρητική χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης είχε εφαρμοστεί ευρέως στη χειρουργική του ήπατος και τον χοληφόρων για την εκτομή καλοηθών και κακοηθών βλαβών, αρκετές δεκαετίες πριν την είσοδο του στην χειρουργική παχέος εντέρου-ορθού. Πρόκειται για ένα διεγχειρητικό εργαλείο που συμβάλλει σημαντικά στην ασφαλή διεγχειρητική εντόπιση και λαπαροσκοπική εκτομή μεταστατικών εστιών, παρά την απουσία της αίσθησης της αφής και την αδυναμία χρήσης διεγχειρητικού υπερήχου. Παρόλο που η διεισδυτικότητα του σήματος του πράσινου της ινδοκυανίνης υπό φθορίζοντα φωτισμό περιορίζεται σε βάθος 5–8 mm από την επιφάνεια του ήπατος εντός του ηπατικού παρεγχύματος, η τεχνική χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία στον εντοπισμό βλαβών μη ορατών υπό λευκό φωτισμό, αυξάνοντας την ακρίβεια της χειρουργικής εκτομής και της διεγχειρητικής σταδιοποίησης. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο καθορισμού των τεχνικών λεπτομερειών, συμπεριλαμβανομένης της δόσης και του χρόνου χορήγησης του ICG, για τον εντοπισμό μεταστάσεων από κολορθικό καρκίνο. Πρέπει να τονιστεί όμως πως ο διεγχειρητικός φθορισμός με ICG δεν αποτελεί μέθοδο ειδική για κακοήθεις εστίες, με το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων να κυμαίνεται στο 40%. Λόγω του υψηλού αυτού ποσοστού, βλάβες νεοεντοπιζόμενες διεγχειρητικά με χρήση του ICG είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθούν ψηλαφητικά ή υπερηχογραφικά πριν από την εκτομή τους. Έχει προταθεί η αποφυγή χορήγησης ICG την ημέρα προ του χειρουργείου, ιδίως σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία λόγω κίρρωσης ή νεοπλασματικής χημειοθεραπείας. Αναμένεται η ανάπτυξη παραγόντων φθορισμού με υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για μεταστατικές εστίες από κολορθικό καρκίνο[20].

#### 4.8 ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΟ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ ΓΙΑ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΔΙΑΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΟΛΙΚΗΣ ΜΕΣΟΡΘΙΚΗΣ ΕΚΤΟΜΗΣ

Η Διαπρωκτική Ολική Εκτομή του Μεσοορθού (TaTME) είναι μια νέα τεχνική που περιγράφηκε την τελευταία δεκαετία και βρίσκει εφαρμογή σε καρκίνους του μέσου ή κατώτερου τριτημορίου του ορθού. Συνδυάζοντας διαπρωκτική και λαπαροσκοπική κοιλιακή προσέγγιση, παρέχει μειωμένο χειρουργικό χρόνο και μειωμένο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών. Απαιτεί, ωστόσο, ειδική εκπαίδευση του χειρουργού, καθώς ο τελευταίος καλείται να χειριστεί διαφορετικά χειρουργικά πλάνα σε σχέση με την κοιλιακή προσέγγιση. Αυξάνεται, έτσι, η πιθανότητα διεγχειρητικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας, της κάκωσης νευρικών στελεχών ή της μεμβρανώδους μοίρας της ουρήθρας σε άρρενες ασθενείς. Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει αναφορές για αξιοποίηση των τεχνικών φθορίζουσας απεικόνισης με χρήση ICG για διεγχειρητική διευκόλυνση στην ανεύρεση του ορθού εγχειρητικού πλάνου, με σκοπό την ελαχιστοποίηση των διεγχειρητικών επιπλοκών[20]. Περιγράφεται η διενέργεια διαπρωκτικής ολικής εκτομής του μεσοορθού από τον Dargi και τους συνεργάτες του με χρήση τεχνικών φθορίζουσας απεικόνισης και με έγχυση ICG πέριξ του όγκου σε μια 69χρονη ασθενή με αδενοκαρκίνωμα κατώτερου τριτημορίου ορθού. Αναφέρεται ευχερής ανεύρεση του ενδοαυλικού χειρουργικού πλάνου και της προϊεράς περιτονίας και ανεπίπλεκτη μετεγχειρητική πορεία[39]. Ενσωμάτωση της τεχνικής αυτής σε προσομοιωτές εκπαίδευσης στην Διαπρωκτική Ολική Εκτομή του Μεσοορθού δύναται να βελτιώσει την διεγχειρητική ασφάλεια, να μειώσει τις παρατηρούμενες επιπλοκές, αμβλύνοντας παράλληλα την καμπύλη εκμάθησης αυτής[20].

#### 4.9 ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΟ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ

Ο Dong-hyun Kim και η ομάδα του μελέτησαν την επίδραση της χρήσης ICG στην διεγχειρητική λήψη αποφάσεων από μια ομάδα φοιτητών ιατρικής και μια ομάδα νέων χειρουργών. Ειδικότερα, μετεγχειρητικά οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν για την επάρκεια αιμάτωσης της γραμμής συρραφής, αρχικά με βάση τις συμβατικές εικόνες της λαπαροσκόπησης υπό λευκό φωτισμό και έπειτα με βάση τις εικόνες από τον έλεγχο μετά την χορήγηση ICG υπό ερυθρό φωτισμό. Η ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα πως ο διεγχειρητικός φθορισμός με ICG βοήθησε στην επιλογή διενέργειας αναστόμωσης με ικανοποιητική αιμάτωση στο 81.8% των περιπτώσεων από μη έμπειρους χειρουργούς και φοιτητές, σε αντίθεση με το 39.4% σε περίπτωση συμβατικής λαπαροσκόπησης υπό λευκό φωτισμό. Αλλαγή διεγχειρητικά στην γραμμή συρραφής αποφασίστηκε στο 14.3% των περιπτώσεων από τους έμπειρους χειρουργούς μετά τον διεγχειρητικό φθορισμό με ICG[4]. Η παραπάνω μελέτη καταδεικνύει την συμβολή του διεγχειρητικού φθορισμού με ICG στην άμβλυνση της καμπύλης εκμάθησης των κολεκτομών από νέους χειρουργούς, μεγιστοποιώντας παράλληλα την ασφάλεια για τον ασθενή.

#### 4.10 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ

Η διεγχειρητική φθορίζουσα αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης, παρά τα πολλά υποσχόμενα οφέλη, εμφανίζει μια σειρά περιορισμών. Ειδικότερα:

- η ένταση φθορισμού παραμένει στην υποκειμενική εκτίμηση του χειρουργού
- η ένταση φθορισμού επηρεάζεται από παράγοντες όπως η δόση και η χρονική στιγμή χορήγησης του ICG
- η ποιότητα και η αξιοπιστία του φθορισμού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα των συστημάτων οπτικοποίησης
- χαρακτηριστικά του ασθενή, όπως η αρτηριακή πίεση, η αθηροσκλήρυνση, ο δείκτης μάζας σώματος, δύναται να επηρεάσουν το αποτέλεσμα φθορισμού[7].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5.1 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο γενικό μέρος, η διάσπαση και η διαφυγή από την αναστόμωση σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού αποτελεί μια από τις συχνότερες και πιο σοβαρές επιπλοκές, με συχνότητα εμφάνισης 1-19% του συνόλου των επεμβάσεων, αυξάνοντας σημαντικά την περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα. Ένας μεγάλος αριθμός διεγχειρητικών δοκιμασιών έχει προταθεί, με σκοπό την επιβεβαίωση επαρκούς αιμάτωσης των άκρων της αναστόμωσης.

Η φθορίζουσα αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG) παρέχει την δυνατότητα αξιολόγησης σε πραγματικό χρόνο της επαρκούς αιμάτωσης της αναστόμωσης. Ωστόσο, περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων αυτής της μεθόδου στις επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού και στην ανάδειξη των επεμβάσεων-τύπων εκτομής που αυτή έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό αποτέλεσμα.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα της χρήσης του πράσινου της ινδοκυανίνης στον διεγχειρητικό έλεγχο της αιμάτωσης της αναστόμωσης σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού μετά από ενδοφλέβια έγχυση διεγχειρητικά.

Συγκεκριμένα, πρωτεύον στόχος μας είναι η μελέτη των διεγχειρητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης, μέσω της καταγραφής της ένταση φθορισμού κάθε τμήματος της αναστόμωσης, καθώς και της γραμμής συρραφής θα καταγραφεί από τον χειρουργό βάσει μιας Κλίμακας Φθορισμού (fluorescence score -FS), καθώς και η καταγραφή των περιπτώσεων μεταβολής του αρχικού πλάνου επέμβασης βάσει της εκτιμώμενης με την χρήση της ICG αιμάτωσης της αναστόμωσης.

Ως δευτερεύοντες στόχους ορίζουμε τη μελέτη της άμεσης μετεγχειρητικής πορείας, των περιπτώσεων μετεγχειρητικής διαφυγής από την αναστόμωση σε διάστημα ενός μηνός μετεγχειρητικά και των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Απώτερος σκοπός μας είναι, αφού αναλύσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης μας, να τα συγκρίνουμε με τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας.

## 5.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη διεξαγωγή της έρευνας, πραγματοποιήθηκε προοπτική καταγραφή του συνόλου των επεμβάσεων παχέος εντέρου-ορθού, που διενεργήθηκαν στη Δ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Α.Π.Θ. του Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου από 01/09/20 έως και 31/01/21.

Κριτήρια αποδοχής των συμμετεχόντων αποτελούσαν :1. Οι λαπαροσκοπιές και ανοικτές, εκλεκτικές και επείγουσες επεμβάσεις, με αναστόμωση σε ένα χρόνο, όσο και οι επεμβάσεις αποκατάστασης συνέχεια εντέρου μετά από κατάσταση στομιάς. 2. Ηλικία>18 ετών, 3. ASA grade 1~2 , 4. ECOG grade 0~2, 5.Συγκατάθεση του ασθενή. Κριτήρια αποκλεισμού για συμμετοχή στο πρωτόκολλο αποτέλεσαν η κύηση, η κίρρωση ήπατος η γαλουχία και η αναφερόμενη αλλεργία στο ιώδιο ή στα σκιαγραφικά μέσα, η αιμοδυναμική αστάθεια, η ενδοπεριτοναϊκή λοίμωξη και το περιβάλλον σήψης. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που καταγράφηκαν ανέρχεται σε 20.

Σε όλες τις επεμβάσεις της μελέτης, ο πρώτος χειρουργός είναι ειδικός Γενικός Χειρουργός.

Οι επεμβάσεις διενεργήθηκαν με χρήση λαπαροσκοπικού εξοπλισμού της KARL STORZ (Germany), αποτελούμενο από HD camera IMAGE 1 S η οποία διαθέτει την δυνατότητα ταυτόχρονης απεικόνισης σε συνθήκες λευκού φωτός αλλά και φθορίζουσας ακτινοβολίας. Με την διάλυση του πράσινου της ινδοκυανίνης σε 10ml φυσιολογικού ορού, προκύπτει διάλυμα συγκέντρωσης 2,5 mg/ml. Η προετοιμασία του διαλύματος γινόταν στην χειρουργική αίθουσα. Μετά την διατομή του μεσεντερίου και προ της διατομής του εντέρου χορηγούνται βραδέως δια περιφεριακής ενδοφλέβιας γραμμής 0,3ml/Kg διαλύματος πράσινου της ινδοκυανίνης και γίνεται μετάβαση σε υπέρυθρο φωτισμό, ώστε να βρεθεί το καλύτερα αγγειούμενο τμήμα για διατομή και αναστόμωση. Μετά την δημιουργία της αναστόμωσης, επανελέγχεται η γραμμή συρραφής και οι ασθενείς παρακολουθούνται στενά για εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ουρτικάρια, υπόταση ή σημεία αναφυλακτικής καταπληξίας. Ειδικότερα, η αιμάτωση των τμημάτων πέριξ της αναστόμωσης αξιολογούνταν αρχικά από τον χειρουργό πρώτα με βάση τις συμβατικές μεθόδους (ερυθρότητα-θερμοκρασία ιστού, αιμορραγία από τα χείλη εκτομής, κτλ). Στη συνέχεια, ελέγχεται η αναστόμωση μετά την πάροδο 30-60 δευτερολέπτων, μετά από έκθεση σε υπέρυθρο φωτισμό. Η ένταση φθορισμού στην γραμμή αναστόμωσης, καθώς και στα εγγύς και άπω τμήματα της αναστόμωσης αξιολογήθηκε από 1 ως 5 με βάση την Κλίμακα Έντασης Φθορισμού (FS). Καταμετράται ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή της έγχυσης μέχρι τον φθορισμό των αγγείων του μεσεντερίου και του εντερικού τοιχώματος. Μετά την δημιουργία της αναστόμωσης, διενεργείται σε όλους τους ασθενείς Δοκιμασία Διαφυγής Αέρα (Air Leak Test) και γίνεται έλεγχος μακροσκοπικά της ακεραιότητας των αναστομωτικών δακτυλίων.

Μετά το πέρας της επέμβασης, ο χειρουργός απαντά το ακόλουθο ερωτηματολόγιο (Παράρτημα) αναφορικά με την χρησιμότητα της χρήσης του πράσινου της ινδοκυανίνης διεγχειρητικά.

Κατά τη νοσηλεία των ασθενών, κλινική υποψία διαφυγής ή και ρήξης από την αναστόμωση ελέγχεται με διενέργεια Αξονικής Τομογραφίας Κοιλίας.

### 5.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Πρωταρχικός άξονας της μελέτης ήταν η ασφάλεια των συμμετεχόντων. Στην μελέτη μας, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράγοντες που συνετέλεσαν σε αυτό αποτελούν πιθανότητα ο πολύ αργός ρυθμός και η χαμηλή συγκέντρωση χορήγησης, ο αποκλεισμός ατόμων με ιστορικό αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων.

### 5.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 20 επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού με χρήση διεγχειρητικής αγγειογραφίας με ICG στο διάστημα 01/09/20 έως και 31/01/21.. Ειδικότερα, η κατανομή των ασθενών ανάλογα με το είδος του χειρουργείου παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Δεκαπέντε επεμβάσεις διενεργήθηκαν λαπαροσκοπικά, τρεις ανοιχτά, ενώ υπήρχαν δυο μετατροπές από λαπαροσκοπική επέμβαση σε ανοιχτή. Στις 15 επεμβάσεις που διενεργήθηκαν λαπαροσκοπικά, η αναστόμωση πραγματοποιήθηκε στο χέρι εξωπεριτοναϊκά.

Πίνακας 2: Αριθμός ασθενών ανάλογα με το είδος επέμβασης παχέος εντέρου-ορθού στο διάστημα 01/09/20 έως και 31/01/21

Είδος επέμβασης	Αριθμός ασθενών
Δεξιά κολεκτομή	4
Αριστερή κολεκτομή	7
Χαμηλή πρόσθια εκτομή	4
Σιγμοειδεκτομή	5
Σύνολο	20



Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 69.5 έτη (43-84έτη) και η αναλογία ανδρών/γυναικών 12:8. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, άμεσα διεγχειρητικά όσο και στην απώτερη μετεγχειρητική περίοδο. Το μέσο χρονικό διάστημα από την ενδοφλέβια χορήγηση του ICG μέχρι τον φθορισμό του εντερικού τοιχώματος ήταν τα 47.7 δευτερόλεπτα (εύρος, 30-78). Το ποσοστό μεταβολής της διεγχειρητικής απόφασης για αλλαγή του σημείου εκτομής και αναστόμωσης μετά από τον φθορισμό με πράσινο της ινδοκυανίνης ανέρχεται στο 15% των περιπτώσεων (3/20 ασθενείς).

Τα δημογραφικά και προεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών καταγράφονται στον ακόλουθο πίνακα 3.

Πίνακας 3: Δημογραφικά και προεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΦΥΛΟ (ΑΝΔΡΕΣ/ΓΥΝΑΙΚΕΣ)	12:8 (60%)
	ΗΛΙΚΙΑ (Μ.Ο)	69,5 ΕΤΗ
	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	8/20 (40%)
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	11/20 (55%)
	ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	3/20 (15%)
	ΧΡΗΣΗ ΜΣΑΦ	2/20 (10%)
ΕΝΔΕΙΞΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ	14/20 (70%)
	ΕΚΚΟΛΠΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	3/20 (15%)
	ΑΔΕΝΩΜΑΤΑ	2/20 (10%)
	ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ	1/20 (5%)

ΛΗΨΗ ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ		7/14 (50%)
ΣΤΑΔΙΟ pT	pT1	2/14 (14,28%)
	pT2	4/14 (28,57%)
	pT3	5/14 (35,71%)
	pT4	3/14 (21,42%)
	pN+	4/14 (28,57%)
	pM+	0
ΕΙΔΟΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ	ΜΕ ΟΠΛΟ- ΣΥΡΡΑΠΤΙΚΟ	17/20 (75%)
	ΣΤΟ ΧΕΡΙ	3/20 (15%)
ΕΙΔΟΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ	ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΑ	15/20 (75%)
	ΑΝΟΙΚΤΑ	5/20 (25%)

#### 5.4.1. ΜΕΣΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ

Το μέσο χρονικό διάστημα από την ενδοφλέβια χορήγηση του ICG μέχρι τον φθορισμό του εντερικού τοιχώματος ήταν τα 47.7 δευτερόλεπτα (εύρος, 30-78). Μέγιστη ένταση φθορισμού παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο μετά από 55.8 δευτερόλεπτα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ICG, ενώ σε περίπτωση αβεβαιότητας ως προς την αιμάτωση της αναστόμωσης, κρίθηκε απαραίτητη η αναμονή γιατριά ακόμη λεπτά, προκειμένου να αποκλεισθεί η πιθανότητα καθυστερημένου φθορισμού. Σε δύο περιπτώσεις κρίθηκε απαραίτητη η χορήγηση και δεύτερης δόσης χρωστικής μετά από ην πάροδο είκοσι λεπτών.

#### 5.4.2 ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ

Η ένταση φθορισμού στην γραμμή αναστόμωσης, καθώς και στα εγγύς και άπω τμήματα της αναστόμωσης αξιολογήθηκε από 1 ως 5 με βάση την Κλίμακα Έντασης Φθορισμού (FS), όπου 1: δεν παρατηρείται φθορισμός και 5: παρατηρείται μέγιστος φθορισμός. Σε 17 από τους 20 ασθενείς ο

φορισμός κρίθηκε ικανοποιητικός και αντιπροσωπευτικός επαρκούς αιμάτωσης της γραμμής αναστόμωσης (FS 4-5). Σε 3/20 ασθενείς ο φορισμός της αναστόμωσης έφτασε σε μη ικανοποιητικό μέγιστο φορισμό (FS 2-3), οπότε αποφασίστηκε νεαροποίηση της αναστόμωσης και η εκ νεου δημιουργία αναστόμωσης και επανέλεγχος αυτής με φορισμό ICG.

#### 5.4.3 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΦΥΓΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Σε κάθε ασθενή με αναστόμωση παχέος εντέρου-ορθού είναι πιθανό να υπάρχει μια υποκλινική διαφυγή χωρίς εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας από τον ασθενή. Στους ασθενείς που καταγράφηκαν στη μελέτη μας, διερεύνηση διενεργήθηκε στους ασθενείς που εμφάνισαν κλινικά και απεικονιστικά κάποια ένδειξη διαφυγής από την αναστόμωση ή ρήξη αυτής.

Κλινικά σημαντική μετεγχειρητική ρήξη και διαφυγή από την αναστόμωση (Dindo–Clavien III) παρατηρήθηκε σε έναν από τους 20 ασθενείς. Ο ασθενής εκδήλωσε δεκατική πυρετική κίνηση και λευκοκυττάρωση την 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα και υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία, που ανέδειξε οπισθοπεριτοναϊκό απόστημα, σε επικοινωνία με το σημείο της αναστόμωσης. Για την αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής, ο ασθενής υποβλήθηκε σε διαδερμική παροχέτευση υπό καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας. Ο ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία, χωρίς περαιτέρω επιπλοκές.

#### 5.4.4 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Στον πίνακα... φαίνεται η κατανομή των εμφανιζόμενων μετεγχειρητικών επιπλοκών

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΠΛΟΚΗ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΙΛΕΟΣ	2/20
ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ	1/20
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	2/20
ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ	2/20
ΛΟΙΜΩΞΗ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ	2/20

ΕΠΙΣΧΕΣΗ ΟΥΡΩΝ	0/20
ΔΙΑΦΥΓΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ	1/20
ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΗ	0/20
ΆΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	6/20
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	0/20

#### 5.4.5 ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ

Ο μέσος όρος νοσηλείας των ασθενών ανέρχεται στις 9 ημέρες (7-13)

#### 5.4.6 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

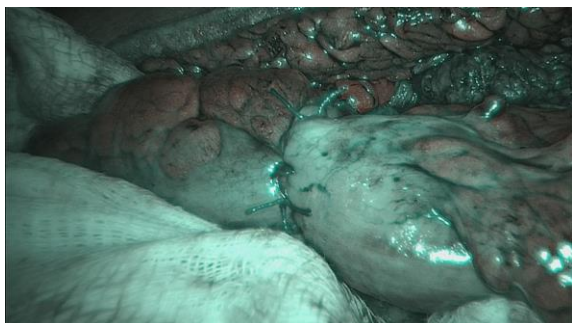
Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι στην ομάδα μελέτης

#### 5.4.7 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

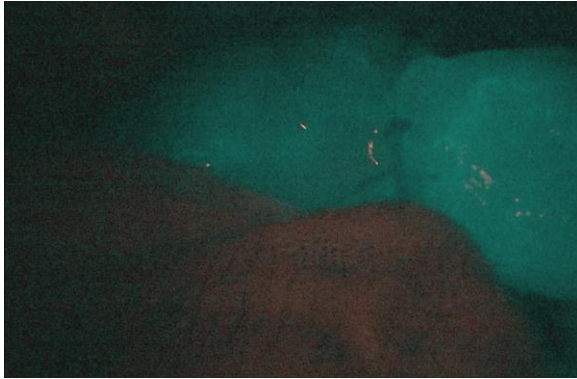
Στη συνέχεια παρατίθενται κάποιες χαρακτηριστικές εικόνες από την μελέτη μας.



Εικόνα 9: Επέμβαση δεξιάς κολεκτομής, όπου μετά από διατομή του μεσεντερίου του ειλεού αποφασίστηκε νεαροποίηση του άκρου προς αναστόμωση.



Εικόνα 10: Ασθενής που υποβλήθηκε σε σιγμοειδεκτομή. Μακροσκοπική εικόνα αναστόμωσης στα 20 δευτερόλεπτα



Εικόνα 11: Στον ασθενή της εικόνας 10, διεγχειρητική λήψη υπό υπέρυθρο φωτισμό μετά την πάροδο 40 δευτερολέπτων. Παρατηρείται ικανοποιητικός φθορισμός της αναστόμωσης.



Εικόνα 12: Παρατηρείται πλημμελής αιμάτωση του κεντρικού εντερικού τμήματος. Ακολούθησε νεαροποίηση και επαναδημιουργία της αναστόμωσης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά τις ραγδαίες εξελίξεις στις τεχνικές λαπαροσκοπικής χειρουργικής, τα ποσοστά διαφυγής από την αναστόμωση σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού παραμένουν υψηλά και κυμαίνονται από 3% ως 20% [35]. Μέχρι πρόσφατα, η κύρια μέθοδος αξιολόγησης της αιμάτωσης των ιστών γινόταν διεγχειρητικά από την χειρουργική ομάδα βάσει του χρώματος, της θερμοκρασίας και της τάσης για αιμορραγία των σημείων εκτομής. Ο Karliczek και οι συνεργάτες του μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της διεγχειρητικής εκτίμησης της ακεραιότητας της αναστόμωσης από την χειρουργική ομάδα βάσης μιας οπτικής αναλογικής κλίμακας (visual analogue scale -VAS) και την συνέκριναν με τα ποσοστά διαφυγής μετεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλή προγνωστική αξία, ευαισθησία και ειδικότητα για την διεγχειρητική εκτίμηση βασισμένη στα ανωτέρω χαρακτηριστικά, καθιστώντας αναγκαία την καθέρωση διεγχειρητικών αντικειμενικών τεχνικών εκτίμησης της ασφάλειας της αναστόμωσης [40].

Διεγχειρητικές τεχνικές εκτίμησης της επάρκειας αιμάτωσης της αναστόμωσης που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν την φασματοσκοπία οξυγόνου, την διακοιλιακή ροομετρία με laser Doppler και τον υπέρηχο με Doppler. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών παραμένουν διφορούμενα, ενώ η κλινική αποτελεσματικότητα και δυνατότητα εφαρμογής τους είναι μειωμένη, ιδιαίτερα στην ελάχιστη επεμβατική χειρουργική [7].

Η χρήση του πράσινου της ινδοκυανίνης δίνει την δυνατότητα φθορίζουσας αγγειογραφίας και ελέγχου της αιματικής ροής των αναστομών σε πραγματικό χρόνο. Πρόκειται για μέθοδο εύκολα αναπαραγώγιμη, με χαμηλή οικονομική και χρονική επιβάρυνση, με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, υψηλή ευαισθησία και απουσία επιβάρυνσης του ασθενή με ακτινοβολία. Η τεχνική αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για διεγχειρητική εκτίμηση της επάρκειας διεγχειρητικά κατά τη διενέργεια κολεκτομών, αλλά και την ανεύρεση και εκτομή διηθημένων λεμφαδένων. Επιπρόσθετα, το πλεονέκτημα της φθορίζουσας αγγειογραφίας με ICG έγκειται στην δυνατότητα ελέγχου της αιμάτωσης των άκρων προς αναστόμωση σε ένα χρόνο πριν τη διενέργεια αυτής. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις επεμβάσεις ελάχιστη επεμβατικής χειρουργικής, όπου η αξιολόγηση της αναστόμωσης είναι δύσκολη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ενδοσωματικής κατασκευής αυτής [41].

Η βιβλιογραφία περιλαμβάνει αναφορές για μείωση της επίπτωσης επανεπέμβασης λόγω επιπλοκών από την αναστόμωση σε ποσοστό ως και 60-66% μετά από διεγχειρητική χρήση φθορισμού με ICG [4].

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, το ποσοστό μεταβολής του αρχικού πλάνου εκτομής και αναστόμωσης μετά από χρήση φθορισμού με ICG ανέρχεται στο 5-7%, παρόλου που η πλειονότητα των μελετών περιλαμβάνει ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αριστερή κολεκτομή ή χαμηλή πρόσθια εκτομή [35].

Σε επεμβάσεις δεξιάς κολεκτομής, οι πιθανές χρήσεις των τεχνικών φθορισμού με χρήση του ICG περιλαμβάνουν: έλεγχο της αιματικής ροής, αναγνώριση των εμβρυολογικών πλάνων και χαρτογράφηση του λεμφαγγειακού δικτύου. Πράγματι, ο Keller και οι συνεργάτες του προτείνουν την έγχυση 1 mL ICG συγκέντρωσης 5 mg/10 mL κάτω από τον ορογόνο χιτώνα του εντερικού τοιχώματος, προκειμένου να διευκολυνθεί η ανεύρεση του μεσεντερικού πλάνου. Πρόκειται, σαφώς για τεχνική, τα αποτελέσματα της οποίας βρίσκονται ακόμη υπό μελέτη[42]. Επιπρόσθετα, σε επεμβάσεις ρομποτικής δεξιάς ημικολεκτομής για κολορθικό καρκίνο, σημεία κλειδιά στην βελτίωση του χειρουργικού αποτελέσματος αποτελούν η ελαχιστοποίηση του κινδύνου αναστομωτικής διαφυγής και η επαρκής λεμφαδενεκτομή. Το 2019, ο Kobiela και η ομάδα του, αξιοποιώντας την λειτουργία Firefly του Vinci Xi® συστήματος, περιγράφουν την χρήση φθορίζουσας απεικόνισης με ICG για ταυτόχρονη απεικόνιση του λεμφαγγειακού δικτύου και της εντερικής αιματικής ροής κατά την διενέργεια τροποποιημένης ολικής μεσοκολικής εκτομής (mCME) σε επεμβάσεις ρομποτικής δεξιάς κολεκτομής με κεντρική απολίνωση των αγγείων. Προεγχειρητικά, έγινε ενδοσκοπικά υποβλεπνογονία έγχυση ICG περίξ του όγκου, ενώ η εκτίμηση της αιματικής ροής έγινε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ICG διεγχειρητικά. Καταλήγουν στο συμπέρασμα πως πρόκειται για μια ασφαλή τεχνική σε περιπτώσεις ρομποτικά διενεργούμενων δεξιών κολεκτομών, που βοηθά στην διενέργεια τυπικής mCME λεμφαδενεκτομής με ασφάλεια και διευκολύνει την απόφαση για διενέργεια εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η ασφάλεια λόγω εκτίμησης της επαρκούς αιμάτωσης της αναστόμωσης σε πραγματικό χρόνο[41]

Ο κύριος όγκος των μελετών που συνιστούν την παγκόσμια βιβλιογραφία αναφορικά με την χρήση φθορίζουσων τεχνικών απεικόνισης πραγματεύονται τις αριστερές κολεκτομές και τις εκτομές ορθού. Ο Yanagita και η ομάδα του μελέτησαν προοπτικά 197 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αριστερή κολεκτομή ή χαμηλή πρόσθια εκτομή με τη χρήση φθορίζουσας διεγχειρητικής απεικόνισης με ICG (ομάδα ICG) και την συνέκριναν με μια αναδρομική καταγραφή 187 ασθενών που υποβλήθηκαν σε παρόμοια επέμβαση χωρίς διεγχειρητική χρήση ICG. Αναστομωτική διαφυγή σημειώθηκε σε 6/197 ασθενείς (3.3%) στην ομάδα ICG, σε σύγκριση με την αναδρομική ομάδα, όπου αναστομωτική διαφυγή σημειώθηκε σε 17 ασθενείς (10.7%)[43].

Οι επεμβάσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής (Low Anterior Resection-LAR) για νεοπλάσματα του ορθού χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής διαφυγής, που ανέρχονται στο 3-21%, με ακόλουθα ποσοστά θνητότητας ως και 22%[44]. Οι Boni et al, το 2016, μελέτησαν προοπτικά την χρησιμότητα της φθορίζουσας αγγειογραφίας με πράσινο της ινδοκυανίνης σε 42 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χαμηλή πρόσθια εκτομή και ολική εκτομή μεσοορθού (TME) και την συνέκριναν με μια ομάδα 38 ασθενών μαρτύρων που χειρουργήθηκαν για την ίδια ένδειξη από τον ίδιο



χειρουργό, χωρίς όμως χρήση ICG. Αλλαγή του διεγχειρητικού πλάνου και ανακατασκευή της αναστόμωσης σε επαρκώς αιματούμενα εντερικά τμήματα αποφασίστηκε σε 2 από τους 42 ασθενείς της πρώτης ομάδας (4.7 %) λόγω πλημμελούς αιμάτωσης του άπω άκρου του κατιόντος κόλου. Τα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής για τις δυο ομάδες ήταν 0 και 5.2 %, αντίστοιχα. Παρόλου που δεν μπορεί να αποδειχθεί με στατιστικές μεθόδους πως η χρήση του ICG ευθυνόταν για την απουσία μετεγχειρητικής διαφυγής στην πρώτη ομάδα, η εφαρμογή της ίδιας χειρουργικής τεχνικής και από τον ίδιο χειρουργό και στις δυο ομάδες συνηγορεί στο συμπέρασμα αυτό[7]. Η αντίστροφη σχέση έχει αποδειχτεί από τον Sherwinter και την ομάδα του το 2013. Ειδικότερα, μετά την δημιουργία αναστόμωσης σε επεμβάσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής, έγινε ενδοφλέβια έγχυση ICG και διορθικός έλεγχος της αναστόμωσης με υπέρυθρο φωτισμό. Η αγγειογραφία ανέδειξε πλημμελή αιμάτωση σε τέσσερις από τους 20 συμμετέχοντες, και 2 υποβλήθηκαν σε διενέργεια προφυλακτικής ειλεοστομίας σε ένα χρόνο, ενώ για τους άλλους δυο αποφασίστηκε μη αλλαγή του διεγχειρητικού πλάνου. Η παρακολούθηση των ασθενών με πλημμελή αιμάτωση της αναστόμωσης αλλά μη κατασκευή προφυλακτικής ειλεοστομίας ανέδειξε διαφυγή από την αναστόμωση, που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, επιβεβαιώνοντας την χρησιμότητα του πράσινου της ινδοκυανίνης στην αξιολόγηση επαρκούς αιμάτωσης της αναστόμωσης σε χαμηλές πρόσθιες εκτομές[45].

Επιπρόσθετα, η διεγχειρητική χρήση του ICG δύναται να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για τους νέους χειρουργούς, που στερούνται της αναγκαίας κλινικής εμπειρίας για αξιολόγηση της αιμάτωσης του σημείου εκτομής και αναστόμωσης υπό άμεση όραση[4].

Σε μια προοπτική μελέτη των Morales-Conde και της ομάδας του, αποδείχθηκε πως η φθορίζουσα αγγειογραφία για έλεγχο της αναστόμωσης διεγχειρητικά οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αλλαγής του εγχειρητικού πλάνου και της γραμμής αναστόμωσης σε περιπτώσεις αριστερής κολεκτομής (25.9%) ακολουθούμενης από επεμβάσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής (25,7%)[46]. Τέλος, μια πρόσφατη μεταανάλυση των Zhang et al που περιελάμβανε 22 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 7 μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με αντικείμενο την χρήση της φθορίζουσας αγγειογραφίας με ICG αποδεικνύει σημαντική μείωση του ποσοστού αναστομωτικής διαφυγής με χρήση της απεικόνισης με ICG. Ωστόσο, τονίζεται πως το ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλαγή εγχειρητικού πλάνου και αναθεώρηση της αναστόμωσης ήταν μεγαλύτερο σε σχέση τους ασθενείς στους οποίους δεν διενεργήθηκε μεταβολή της γραμμής αναστόμωσης. Στο σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διεγχειρητικό έλεγχο της αιμάτωσης της αναστόμωσης σημειώθηκαν χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών, σοβαρών επιπλοκών και επανεπεμβάσεων σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε ICG υποβοηθούμενη επέμβαση (RR = 0.79, 95% CI 0.67-0.92, P = 0.002; RR =

0.67, 95% CI 0.47-0.96, P = 0.03; RR = 0.53, 95% CI 0.29-0.96, P = 0.04, αντίστοιχα), ενώ πρώτη φορά καταδεικνύεται η υψηλότερη επίπτωση μετεγχειρητικού ειλεού μετά από διεγχειρητική χρήση ICG. Καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η διεγχειρητική αγγειογραφία με ICG είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανεύρεση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση αναστομωτικής διαφυγής[47].

Στον αντίποδα των παραπάνω μελετών, η βιβλιογραφία περιλαμβάνει αναφορές για στατιστικά μη σημαντική επίδραση της διεγχειρητικής αγγειογραφίας με ICG στη μείωση της μετεγχειρητικής διαφυγής σε επεμβάσεις παχέος εντέρου-ορθού. Σύμφωνα με τους Blanco-Collino et al, υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση των ποσοστών αναστομωτικής διαφυγής όταν ένδειξη του χειρουργείου αποτελεί ο κολορθηκός καρκίνος, ενώ σε μελέτες που συμπεριλαμβάνουν κολορθηκούς καλοήθειες και κακοήθειες σαν ένδειξη χειρουργείου, δεν σημειώνεται στατιστικά σημαντική μείωση των ποσοστών αναστομωτικής διαφυγής [48]. Ο Kiri και η ομάδα του διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή και αναστόμωση σε ένα χρόνο, με ή χωρίς διενέργεια προφυλακτικής ειλεοστομίας. Η μια ομάδα ασθενών υποβλήθηκε διεγχειρητικά σε αγγειογραφία και αλλαγή του διεγχειρητικού πλάνου βάσει της αιμάτωσης σε ποσοστό 5% και εμφάνισε μετεγχειρητική διαφυγή από την αναστόμωση σε ποσοστό 7.5%, ενώ η ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε διεγχειρητική αγγειογραφία εμφάνισε αναστομωτική διαφυγή σε ποσοστό 6.4%. Επομένως, δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά με την χρήση της φθορίζουσας αγγειογραφίας στην μείωση του κινδύνου αναστομωτικής διαφυγής. Ωστόσο, οφείλουμε να υπογραμμίσουμε τις αδυναμίες που περιορίζουν την αξιοπιστία του αποτελέσματος αυτού, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος, η αναδρομική φύση της μελέτης και σφάλματα κατά την επιλογή των συμμετεχόντων[49].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί ως τώρα καταδεικνύουν την ασφάλεια του ICG. Ωστόσο, η καθιέρωση της χρήσης του στην καθ' ημέρα κλινική πράξη καθιστά αναγκαία την συνεργασία χειρουργών θεραπόντων και αναισθησιολόγων για την θεσμοθέτηση πρωτοκόλλων ασφαλείας για την συστηματική καταγραφή και πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών[4]. Επιπρόσθετα, είναι αναγκαία η πραγματοποίηση μελετών που θα καθιερώσουν την ελάχιστη ένταση φθορισμού, που θα εξασφαλίζει την ακεραιότητα της αναστόμωσης[7]. Επιπρόσθετα, ενσωμάτωση του φθορισμού με ICG σε σεμινάρια εκπαίδευσης στην χειρουργική παχέος εντέρου-ορθού δύναται να συμβάλλει σημαντικά στην κριτική ικανότητα και εκτίμηση της αιμάτωσης των προς αναστόμωση τμημάτων του εντέρου από τους νέους χειρουργούς και να αμβλύνει την καμπύλη εκμάθησης των μεθόδων ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής[4]. Τέλος, ως

σήμερα, οι κύριες ουσίες που χρησιμοποιούνται ως χρωστικές φθορίζουσων τεχνικών διεγχειρητικά περιλαμβάνουν το πράσινο της ινδοκυανίνης και το μπλε του μεθυλενίου. Ωστόσο, καμία από τις δυο ουσίες δεν παρουσιάζει βέλτιστο προφίλ ειδικότητας και ευαισθησίας. [20]. Επομένως, η ανεύρεση και μελέτη νέων φθορισμοφόρων, ιδανικά υδατοδιαλυτών, ελάχιστα αντιδραστικών και με εκπομπή εντός του NIR φάσματος αποτελεί σημαντικό βήμα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΤΗΣ ΙΝΔΟΚΥΑΝΙΝΗΣ ΓΙΑ  
ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΕΩΝ ΠΑΧΕΟΣ  
ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

Α.Μ. ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΗΛΙΚΙΑ:

ΦΥΛΟ:

ASA SCORE:

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ:

BMI:

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ/ΧΡΗΣΗ ΜΣΑΦ/ΚΑΠΝΙΣΜΑ:

ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

ΣΤΑΔΙΟ pT:

ΕΝΔΕΙΞΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ:

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ:

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΕΝΤΕΡΟΥ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ:

ΑΠΟΣΤΑΣΗ/ΣΗΜΕΙΟ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ:

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΑΕΡΑ (AIR LEAK TEST) (N/O):

ΑΚΕΡΑΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΤΕΜΑΧΙΑ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ (Complete anastomotic doughnuts):

ΑΛΛΑΓΗ ΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΠΛΑΝΟΥ (N/O):

ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ:

ΕΝΤΑΣΗ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ (1-5)<sup>1</sup>:

ΕΓΓΥΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ

ΑΠΩ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ

ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΥΡΡΑΦΗΣ

ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΓΙΣΤΟΥ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ:

ΔΙΑΔΟΧΗ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ:

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ:

ΣΙΤΙΣΗ

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (ΗΧΟΙ/ΑΕΡΙΑ/ΚΕΝΩΣΗ)

ΕΞΙΤΗΡΙΟ

ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΗ

ΔΙΑΦΥΓΗ

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

ΆΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

FOLLOW UP 1 ΜΗΝΟΣ:

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:

---

<sup>1</sup> ΚΛΙΜΑΚΑ ΕΝΤΑΣΗΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ (FS) 1-5, ΟΠΟΥ 1: ΔΕΝ ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΦΘΟΡΙΣΜΟΣ, 5: ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΜΕΓΙΣΤΟΣ ΦΘΟΡΙΣΜΟΣ

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999;189:554–9. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(99\)00207-0](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(99)00207-0).
- [2] Brown SR, Mathew R, Keding A, Marshall HC, Brown JM, Jayne DG. The impact of postoperative complications on long-term quality of life after curative colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2014;259:916–23. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000407>.
- [3] Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The Burden of Gastrointestinal Anastomotic Leaks: An Evaluation of Clinical and Economic Outcomes. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1176–85. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2506-4>.
- [4] Kim D, Son GM, Kwon MS, Baek S, Park B-S, Kim H. Educational Benefits of Intraoperative Indocyanine Green Angiography for Surgical Beginners During Laparoscopic Colorectal Surgery. *J Minim Invasive Surg* 2018;21:25–30. <https://doi.org/10.7602/jmis.2018.21.1.25>.
- [5] Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätälä T, Spillmann T, Tuchin V V., et al. A Review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/940585>.
- [6] Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: A noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg* 2010;395:1025–30. <https://doi.org/10.1007/s00423-010-0699-x>.
- [7] 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;31:1836–40. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5181-6>.
- [8] Alves A. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Arch Surg* 2005;140:278. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.3.278>.
- [9] Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: It's later than you think. *Ann Surg* 2007;245:254–8. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000225083.27182.85>.
- [10] Battersby N, Bhangu A, Chaudhri S, El-Hussuna A, Frasson M, Nepogodiev D, et al. Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal

resection: an international snapshot audit. *Color Dis* 2017;19:e296–311.

<https://doi.org/10.1111/codi.13646>.

- [11] McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462–79. <https://doi.org/10.1002/bjs.9697>.
- [12] Thomas MS, Margolin DA. Management of Colorectal Anastomotic Leak. *Clin Colon Rectal Surg* 2016;29:138–44. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580630>.
- [13] Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, Park JJ, Marecik S, Harrison JL, et al. Management of anastomotic leak: Lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014;38:985–91. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2340-y>.
- [14] Perez RO, Sousa A, Bresciani C, Proscurshim I, Coser R, Kiss D, et al. Endoscopic management of postoperative stapled colorectal anastomosis hemorrhage. *Tech Coloproctol* 2007;11:64–6. <https://doi.org/10.1007/s10151-007-0330-5>.
- [15] Martínez-Serrano MA, Parés D, Pera M, Pascual M, Courtier R, Egea MJG, et al. Management of lower gastrointestinal bleeding after colorectal resection and stapled anastomosis. *Tech Coloproctol* 2009;13:49–53. <https://doi.org/10.1007/s10151-009-0458-6>.
- [16] Chen TA, Hsu WL. Successful Treatment of Colorectal Anastomotic Stricture by Using Sphincterotomes. *Front Surg* 2014;1:20–2. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00022>.
- [17] Riditid W, Siripun A, Rerknimitr R. Stricture at colorectal anastomosis: to dilate or to incise. *Endosc Int Open* 2018;06:E340–1. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122495>.
- [18] Charles L. Bennett, MD, PhD; Steven J. Stryker, MD; M. Rosario Ferreira, MD; John Adams, PhD; Robert W. Beart Jr M. for Colorectal. *Jama* 1997;132:1279–80.
- [19] Chand M, Keller DS, Joshi HM, Devoto L, Rodriguez-Justo M, Cohen R. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech Coloproctol* 2018;22:271–7. <https://doi.org/10.1007/s10151-018-1773-6>.
- [20] Keller DS, Ishizawa T, Cohen R, Chand M. Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:757–66. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30216-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30216-9).
- [21] Liberale G, Vankerckhove S, Gomez Caldon M, Ahmed B, Moreau M, El Nakadi I, et al. Fluorescence imaging after indocyanine green injection for detection of peritoneal metastases in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A pilot study. *Ann Surg* 2016;264:1110–5. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001618>.
- [22] Halabi WJ, Jafari MD, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, et al. Ureteral injuries in



colorectal surgery: An analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum* 2014;57:179–86.

<https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000033>.

- [23] Mandovra P, Kalikar V, Patankar R V. Real-Time Visualization of Ureters Using Indocyanine Green During Laparoscopic Surgeries: Can We Make Surgery Safer? *Surg Innov* 2019;26:464–8. <https://doi.org/10.1177/1553350619827152>.
- [24] Yellinek S, Krizzuk D, J. Noguera J, D. Wexner S. Ureteral Injury During Colorectal Surgery: Two Case Reports and a Literature Review. *J Anus, Rectum Colon* 2018;2:71–6. <https://doi.org/10.23922/jarc.2017-052>.
- [25] Hutteman M, Mieog JSD, Van Der Vorst JR, Liefers GJ, Putter H, Löwik CWGM, et al. Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:163–70. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1419-0>.
- [26] Ushijima H, Kawamura J, Ueda K, Yane Y, Yoshioka Y, Daito K, et al. Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Sci Rep* 2020;10:1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71215-3>.
- [27] Handgraaf HJM, Boogerd LSF, Verbeek FPR, Tummers QRJG, Hardwick JCH, Baeten CIM, et al. Intraoperative fluorescence imaging to localize tumors and sentinel lymph nodes in rectal cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2016;25:48–53. <https://doi.org/10.3109/13645706.2015.1042389>.
- [28] Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, Nakamura S, Ueda T, Inoue T, et al. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol* 2016;23:266–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4509-0>.
- [29] Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, Sakr A, Sileri P, Laurberg S, et al. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2017;116:730–40. <https://doi.org/10.1002/jso.24701>.
- [30] Lee SJ, Han KS, Kim BC, Hong CW, Park SC, Kim MJ, et al. Preoperative tattooing using indocyanine green in laparoscopic colorectal surgery. *Ann Coloproctol* 2018;34:206–11. <https://doi.org/10.3393/ac.2017.09.25>.
- [31] Nagata J, Fukunaga Y, Akiyoshi T, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, et al. Colonic Marking with Near-Infrared, Light-Emitting, Diode-Activated Indocyanine Green for Laparoscopic Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2016;59:e14–8.

<https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000542>.

- [32] Nadler A, McCart JA, Govindarajan A. Peritoneal Carcinomatosis from Colon Cancer: A Systematic Review of the Data for Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:234–46. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564431>.
- [33] Shi Y, van der Meel R, Chen X, Lammers T. The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy. *Theranostics* 2020;10:7921–4. <https://doi.org/10.7150/thno.49577>.
- [34] Barabino G, Klein JP, Porcheron J, Grichine A, Coll JL, Cottier M. Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging using indocyanine green in colorectal carcinomatosis surgery: Proof of concept. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1931–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.389>.
- [35] Macina S, Boni L, Porta M Della, Baldari L, Cassinotti E. What is the added value of intraoperative indocyanine-green in right colectomy for cancer? *Ann Laparosc Endosc Surg* 2019;4:52–52. <https://doi.org/10.21037/ales.2019.05.09>.
- [36] Boni L, David G, Dionigi G, Rausei S, Cassinotti E, Fingerhut A. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2016;30:2736–42. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4540-z>.
- [37] Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, et al. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 2013;27:3003–8. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2832-8>.
- [38] 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;220:82-92.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015>.
- [39] Dapri G, Cahill R, Bourgeois P, Liberale G, Galdon Gomez M, Cadière GB. Peritumoural injection of indocyanine green fluorescence during transanal total mesorectal excision to identify the plane of dissection – a video vignette. *Color Dis* 2017;19:599–600. <https://doi.org/10.1111/codi.13698>.
- [40] Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:569–76. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0658-6>.
- [41] Kobiela J, Bertani E, Petz W, Crosta C, De Roberto G, Borin S, et al. Double indocyanine green technique of robotic right colectomy: Introduction of a new technique. *J Minim Access Surg* 2019. [https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS\\_127\\_18](https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_127_18).
- [42] Keller DS, Joshi HM, Rodriguez-Justo M, Walsh D, Coffey JC, Chand M. Using fluorescence

- lymphangiography to define the ileocolic mesentery: proof of concept for the watershed area using real-time imaging. *Tech Coloproctol* 2017;21:757–60. <https://doi.org/10.1007/s10151-017-1677-x>.
- [43] Yanagita T, Hara M, Osaga S, Nakai N, Maeda Y, Shiga K, et al. Efficacy of intraoperative ICG fluorescence imaging evaluation for preventing anastomotic leakage after left-sided colon or rectal cancer surgery: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08230-y>.
- [44] Sneider E, Maykel J. Management of anastomotic leak after low anterior resection with transanal endoscopic microsurgical (TEM) debridement and repair. *J Surg Case Reports* 2012;2012:1–1. <https://doi.org/10.1093/jscr/2012.9.1>.
- [45] Sherwinter DA, Gallagher J, Donkar T. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: A feasibility study. *Color Dis* 2013;15:91–6. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03101.x>.
- [46] Morales-Conde S, Alarcón I, Yang T, Licardie E, Camacho V, Aguilar del Castillo F, et al. Fluorescence angiography with indocyanine green (ICG) to evaluate anastomosis in colorectal surgery: where does it have more value? *Surg Endosc* 2020;34:3897–907. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07159-1>.
- [47] Zhang W, Che X. Effect of indocyanine green fluorescence angiography on preventing anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *Surg Today* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02195-0>.
- [48] Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2018;22:15–23. <https://doi.org/10.1007/s10151-017-1731-8>.
- [49] Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum* 2015;58:582–7. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000320>.