

Journal-Club by *swiss knife*

Dr. med. Philip C. Müller, HPB & Transplant Fellow Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie Universitätsspital Zürich, philip.mueller@usz.ch
 PD Dr. med. Karoline Horisberger, karoline.horisberger@unimedizin-mainz.de

Im Format Journal Club diskutieren wir kürzlich erschienene und alltagsrelevante Publikationen. Die Rubrik hat zum Ziel, ein breites Publikum anzusprechen und mit den Artikeln Fragen der täglichen chirurgischen Routine zu behandeln. Über weitere Einsendungen an die oben genannten Autoren würden wir uns freuen.

Originalpublikation:

«Efficacy of Near-Infrared Fluorescence-Guided Hepatectomy for the Detection of Colorectal Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial». J Am Coll Surg. 2022 Feb 1;234(2):130-137

Hintergrund

In den ersten drei Jahren nach Diagnose eines kolorektalen Karzinoms entwickeln bis zu 50% der Patienten syn- oder metachrone Lebermetastasen (CRLM). Die bestmögliche Behandlung bleibt die kurative Resektion der Metastasen, wobei die Rezidivrate nach Resektion in der Leber mit bis zu 65% relativ hoch ist¹. Die hohe Rezidivrate lässt sich vermutlich auch darauf zurückführen, dass kleine Metastasen sich der intraoperativen Detektion entziehen. Zwar findet bereits routinemässig eine ausgedehnte prä- und intraoperative Diagnostik bestehend aus CT, MRI, Palpation und intraoperativem Ultraschall statt (IOUS). Jedoch haben alle Methoden Untergrenzen der Sensitivität; so ist auch der IIOUS bei Metastasen < 3 mm und solchen direkt unterhalb der Leberoberfläche in der Sensitivität limitiert. Indocyaningrün (ICG) ist ein fluoreszierender Farbstoff, der zur Markierung von Lebertumoren und Evaluation der Leberperfusion mittels Infrarotfluoreszenz-Kamera (IR) verwendet werden kann und über die Galle ausgeschieden wird. Ziel dieser randomisiert-kontrollierten Studie war der Vergleich, ob mit intraoperativer ICG-Darstellung mehr CRLM detektiert werden können als in der Gruppe ohne ICG.

Methoden

Patienten mit potenziell resektablen CRLM wurden am Universitätsspital Zhuhai zwischen 01/2018 und 03/2020 bei offenen und minimal-invasiven Leberresektionen in die zwei Gruppen mit und ohne ICG-Gabe randomisiert. In der ICG-Gruppe wurden 24 h präoperativ 0.5 mg/kg ICG verabreicht. Bei allen Patienten wurde ein intraoperativer Ultraschall durchgeführt. Zudem wurde in der ICG-Gruppe die Leberoberfläche mittels IR-Kamera nach Metastasen abgesucht. Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl intraoperativ detektierter Metastasen gewählt. Als sekundärer Endpunkt wurde der postoperative Verlauf evaluiert.

Ergebnisse

Von 80 möglichen Patienten wurden 72 randomisiert, wovon 64 Patienten in die zwei Gruppen eingeschlossen wurden (je 32 pro Gruppe). Bei den Charakteristika der Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede, insbesondere gab es keinen Unterschied bei der Anzahl Metastasen in der präoperativen Bildgebung. In der ICG-Gruppe wurden präoperativ 64 Läsionen gefunden, intraoperativ mit Ultraschall und ICG-IR 104 Läsionen, wovon 97 durch die Pathologie bestätigt wurden. In der Nicht-ICG-Gruppe wurden präoperativ 65 Läsionen detektiert, intraoperativ 75 Läsionen, wovon 73 durch die Pathologie bestätigt wurden. Die Anzahl intraoperativ detektierter Läsionen war in der ICG-Gruppe signifikant

höher (3.03 vs. 2.28; $p=0.045$). Bezüglich sekundärer Endpunkte zeigte sich kein Unterschied in der Operationsdauer ($p=0.089$), beim Blutverlust ($p=0.124$), in der Reoperationsrate ($p=1.000$), bei postoperativen Komplikationen ($p=0.672$) oder bei der 90-Tage-Mortalität ($p=1.000$). Jedoch war in der ICG-Gruppe der Spitalaufenthalt kürzer (7.5 vs. 10.5 Tage; $p=0.012$) und interessanterweise auch die 1-Jahres-Rezidivrate signifikant niedriger ($n=6$ vs. $n=15$ Rezidive; odds ratio 0.262, 95% Konfidenz Intervall 0.071 bis 0.762; $p=0.017$).

Diskussion

In dieser randomisiert kontrollierten Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass IR-Bildgebung mittels ICG nicht nur sicher und effektiv ist, sondern auch dazu führt, dass sich intraoperativ mehr Metastasen darstellen lassen und die Rezidivrate signifikant gesenkt werden konnte. Gemäss der präsentierten Studie sollte diese Form der Bildgebung den heutigen intraoperativen Standard mit IOUS ergänzen.

Mit der Einführung der minimalinvasiven Leberchirurgie hat die intraoperative IR-Fluoreszenz mittels ICG deutlich an Wert bei der Echtzeit-Orientierung gewonnen. ICG wird vor allem für die Darstellung der Gallenwege, der Leberarterien, von einzelnen Lebersegmenten bei anatomischen Leberresektionen, aber auch zur Tumorvisualisierung, verwendet.

Neben CRLM lassen sich auch hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome mit ICG darstellen, wobei die Läsionen unterschiedliche Fluoreszenzmuster aufweisen. Es wird vermutet, dass es in der näheren Umgebung des Tumorgewebes durch unreife Hepatozyten zu einer veränderten Galleextraktion und vermehrter ICG-Retention kommt². Die Schwächen der ICG-Fluoreszenz betreffen dementsprechend Erkrankungen mit Stauung der Gallenwege bzw. Störung der Galleausscheidung und Zirrhose; all dies erschwert die Tumordetektion. Zudem ist die Darstellung von Läsionen, die mehr als 8–13 mm unterhalb der Leberoberfläche liegen, deutlich vermindert.

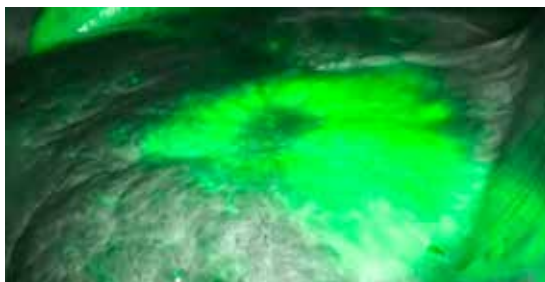
Die Studie von Boogerd et al. zeigte, dass die meisten mit ICG verpassten Läsionen in der Tiefe lokalisiert waren, während mit IOUS verpasste Tumore oberflächlich lagen³. ICG eignet sich besser als IOUS zur Detektion kleiner Metastasen; in einer prospektiven Studie aus Birmingham ergab sich aufgrund der ICG-Bildgebung in 43% aller Patienten ein operativer Strategiewechsel⁴. Zusammengefasst zeigt sich hinsichtlich Grösse und Lage der Metastasen eine komplementäre Rolle der zwei Bildmodalitäten.



Dr. med. Philip C. Müller



PD Dr. med. Karoline Horisberger



Zu sehen ist die Leber (dunkel) sowie ein deutlich leuchtendes hepatozelluläres Karzinom mit zentral nekrotischem Anteil.

Interessanterweise wurden in der aktuell präsentierten Studie in einem Viertel aller Patienten Metastasen nur aufgrund der ICG-Bildgebung gefunden (insgesamt 20 Metastasen). Allerdings muss angeführt werden, dass dieser Unterschied in der bisher grössten vergleichenden Studie mit über 170 Patienten (mit vs. ohne präoperative ICG-Gabe) keinen Unterschied im Langzeit Follow-up zur Folge hatte. Obwohl auch hier im Vergleich zur präoperativen Bildgebung in doppelt so vielen Patienten mittels ICG intraoperativ zusätzliche Metastasen gefunden wurden (25% vs. 13%), fand sich weder bei der leberspezifischen Rezidivrate noch beim Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied⁵.

Zudem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass eine hohe falsch-positive Rate von bis zu 40% ein Problem des ICG-Tests darstellt. Faktoren, die zu falscher Positivität beitragen, sind Leberzirrhose, dysplastische und regenerierende Knoten. In der aktuellen Studie waren lediglich 8% (6/73) der ICG-positiven Läsionen in der histologischen Untersuchung keine CRLM; nichtsdestotrotz gilt es, vor einer Resektion die fluoreszierende Stelle mit dem klinischen Assessment zu korrelieren.

Zusammenfassung: Es lassen sich mit intraoperativer ICG-Bildgebung wohl mehr und vor allem auch kleinere Metastasen auf der Leberoberfläche finden, was sich positiv auf die Rezidivrate auswirkt. Aufgrund der geringen Kosten und des vorteilhaften Sicherheitsprofils der ICG-Anwendung sollte die routinemässige Anwendung in der Leberchirurgie in Betracht gezogen werden.

Referenzen

1. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg.* 2013;100(6):808–18.
2. De Graaf W, Hausler S, Heger M, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of (99 m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol.* 2011;54(4):738–745.
3. Boogerd LSF, Handgraaf HJM, Lam HD, et al. Laparoscopic detection and resection of occult liver tumors of multiple cancer types using real-time near-infrared fluorescence guidance. *Surg Endosc.* 2017;31(2):952–961.
4. Patel I, Bartlett D, Dasari BV, et al. Detection of Colorectal Liver Metastases Using Near-Infrared Fluorescence Imaging During Hepatectomy: Prospective Single Centre UK Study. *J Gastrointest Cancer.* 2022 May 26. doi: 10.1007/s12029-022-00836-w. Online ahead of print.
5. Handgraaf HJM, Boogerd LSF, Höppener DJ, et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: A retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Aug;43(8):1463–1471.

Surgical Research in Switzerland

Möchten Sie im *swiss knife* auch Ihre Publikationen auflisten? Die Redaktion ist dankbar für Einsendungen und Hinweise. Wenden Sie sich bitte per Mail an: beat.moeckli@gmail.com.

A Pilot, Prospective, Observational Study to Investigate the Value of NGS in Liquid Biopsies to Predict Tumor Response After Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: The LiBRCa Study.

Roesel R, Epistolio S, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Valli M, Franzetti-Pellanda A, Deantonio L, Biggiogero M, Spina P, Popeskou SG, Cristaudi A, Mongelli F, Mazzucchelli L, Stefanini FM, Frattini M, Christoforidis D.

Front Oncol. 2022 Jun

The Role of Surgical Expertise and Surgical Access in Retroperitoneal Sarcoma Resection - A Retrospective Study.

Aeschbacher P, Kollár A, Candinas D, Beldi G, Lachenmayer A.

Front Surg. 2022 May

Caffeine for intestinal transit after laparoscopic colectomy: randomized clinical trial (CaCo trial).

Abbassi F, Müller SA, Steffen T, Schmied BM, Warschkow R, Beutner U, Tarantino I.

Br J Surg. 2022 Aug

A new mouse model of radiation-induced liver disease reveals mitochondrial dysfunction as an underlying fibrotic stimulus.

Melin N, Yarahmadov T, Sanchez-Taltavull D, Birrer FE, Brodie TM, Petit B, Felser A, Nuoffer JM, Montani M, Vozenin MC, Herrmann E, Candinas D, Aebersold DM, Stroka D.

JHEP Rep. 2022 May

Bowel recovery after intra- vs extra-corporeal anastomosis for oncologic laparoscopic right hemicolectomy within an ERAS protocol: a retrospective study.

Popeskou SG, Horvath Z, Mongelli F, Roesel R, Cristaudi A, Garofalo F, Christoforidis D.

Langenbecks Arch Surg. 2022 Jun

Artificial Intelligence: Present and Future Potential for Solid Organ Transplantation.

Peloso A, Moeckli B, Delaune V, Oldani G, Andres A, Compagnon P.

Transpl Int. 2022 Jul



Sämtliche Abstracts finden Sie auf:
www.swiss-knife.org