

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI CHIRURGIA
Unità Operativa di Chirurgia Generale Provinciale
Direttore Prof. Carlo FEO



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Lagosanto, 31 marzo 2022

TITOLO DELLO STUDIO:

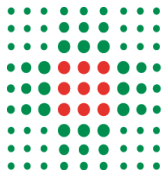
“L’efficacia della colangiografia fluorescente (NIRF-C) durante colecistectomia videolaparoscopica in urgenza nei pazienti affetti da colecistite acuta e nelle colecistectomie difficili”.

1. PREMESSE ALLO STUDIO

L’intervento di colecistectomia videolaparoscopica rappresenta uno degli interventi chirurgici maggiormente eseguiti nel mondo occidentale con più di 750.000 interventi solamente negli Stati Uniti [1]. Le lesioni iatrogene delle vie biliari rappresentano una grave e temibile complicanza, con un significativo incremento della morbilità e mortalità, dei costi sanitari e delle conseguenze medico-legali [2-4]. Nella maggioranza dei casi le lesioni iatrogene delle vie biliari sono legate ad un’alterata percezione della reale anatomia biliare extraepatica, indipendentemente dall’esperienza e dall’età dell’operatore. Da quando l’intervento chirurgico di colecistectomia laparoscopica è diventato il “gold standard” per il trattamento della litiasi biliare sintomatica e della colecistite acuta, l’incidenza delle lesioni iatrogene delle vie biliari è aumentata in misura esponenziale. Il tasso di incidenza delle lesioni biliari maggiori oscilla tra lo 0.25 e l’1% secondo gli ultimi dati riportati in letteratura [2-4].

L’utilizzo della colangiografia intraoperatoria (IOC) rappresenta un modo per visualizzare correttamente l’albero biliare extraepatico (riducendo il rischio di lesioni iatrogene) ed evidenziare una eventuale calcolosi colecisto-coledocica associata. Ancora oggi si discute sull’utilizzo routinario o selettivo della colangiografia intraoperatoria. È senz’altro vero che la metodica presenta un tasso di morbilità non indifferente e necessita di un’attrezzatura adeguata con costi elevati. L’avvento di metodiche alternative meno invasive e, sicuramente, più economiche, come la colangiografia in fluorescenza, potrebbe permettere di ridurre i costi ed eseguire l’intervento con un minore tasso di morbilità. La colangiografia fluorescente si avvale di un sistema ad infrarossi che permette di visualizzare l’albero biliare extraepatico intraoperatoriamente tramite la somministrazione endovenosa di un colorante vitale, il verde indocianina (ICG). L’utilizzo di quest’ultimo per via endovenosa prima degli interventi di colecistectomia videolaparoscopica rientra nella normale pratica clinica e la sua efficacia è stata confermata in diversi studi presenti in letteratura [5-7]. Una corretta identificazione anatomica delle vie biliari permette al chirurgo di operare con maggiore sicurezza, riducendo il rischio di lesioni iatrogene e il tasso di conversione. La metodica è estremamente sicura e senza rischi aggiuntivi per il paziente.

La colecistectomia laparoscopica precoce/ “early” costituisce inoltre il “gold standard” per i pazienti affetti da colecistite acuta lieve (grado I) e moderata (grado II) che non rispondono al trattamento conservativo iniziale, se eseguito entro 24-72 h dall’insorgenza dei sintomi secondo le note Tokyo Guidelines del 2018



[8].

La colangiografia fluorescente può risultare molto indaginosa in un contesto di emergenza, in quanto l'infiammazione e le aderenze del legamento epatoduodenale possono compromettere l'identificazione degli elementi biliari durante la dissezione. Raggiungere la cosiddetta "critical view of safety" (CVS) può essere particolarmente arduo in tali situazioni.

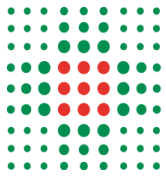
In una recente metanalisi, Dip F *et al.* [9] hanno dimostrato che l'utilizzo della colangiografia fluorescente in corso di colecistectomia in elezione determina una riduzione delle lesioni iatrogene delle vie biliari e del tasso di conversione a chirurgia open rispetto all'intervento tradizionale a luce bianca. Tuttavia, ci sono dati limitati sulla sua fattibilità e sull'impatto clinico nelle colecistiti acute in urgenza. L'identificazione delle strutture biliari può essere difficoltosa, soprattutto nei casi in cui vi sia abbondanza di aderenze e grave infiammazione della parete della colecisti e dei tessuti limitrofi.

Allo stato attuale ci sono poche evidenze riguardo all'efficacia della colangiografia fluorescente in urgenza nelle colecistiti acute, in particolare sono stati pubblicati solo due studi di coorte [10,11], un registro europeo internazionale [12] e uno studio randomizzato controllato (RCT) [13]. In un ampio studio retrospettivo che ha coinvolto 184 pazienti consecutivi, Daskalaki E *et al.* [11] hanno riportato i risultati di 24 pazienti sottoposti a colecistectomia robotica con fluorescenza ICG per colecistite acuta e gangrenosa. Gli autori hanno valutato la percentuale di visualizzazione di quattro strutture biliari, in particolare dotto cistico (CD), dotto epatico comune (CHD), dotto biliare comune (CBD) e giunzione del dotto cistico-epatico comune (CD-CHD). In questo sottogruppo di pazienti, il dotto cistico (CD), CHD, CBD e CD-CHD sono stati visualizzati con successo rispettivamente nel 91,6%, 79,1%, 79,1% e 75% dei casi.

Agnus V *et al.* [12] hanno riportato i risultati del registro europeo Euro-FIGS (Fluorescence-Image Guided-Surgery) proposto dall'IRCAD di Strasburgo in collaborazione con la European Association of Endoscopic Surgery (EAES), che ha arruolato 314 casi da 12 centri chirurgici europei, inclusi pazienti affetti da colelitiasi sintomatica (n= 248) e pazienti con colecistite acuta (n= 58). Una scala Likert a 5 punti è stata utilizzata per valutare la qualità della visualizzazione dell'anatomia biliare prima e dopo la dissezione del triangolo epato-cistico durante la colecistectomia laparoscopica con dispositivi a infrarosso. Messi i due gruppi a confronto (colelitiasi vs colecistite acuta), sono stati ottenuti punteggi di qualità di visualizzazione inferiori nel CD ($2,76 \pm 1,9$ vs $3,54 \pm 1,6$, $P = 0,001$) e nella giunzione CD-CHD ($2,43 \pm 2$ vs $3 \pm 1,9$, $P = 0,04$) prima della dissezione preliminare del Calot. L'impatto dell'infiammazione sulla capacità di visualizzazione dell'albero biliare è stato confermato anche mediante analisi di regressione lineare multivariata.

Dati simili sono stati riportati in uno studio randomizzato controllato in singolo cieco [13] che confrontava l'efficacia della colangiografia fluorescente rispetto alla sola luce bianca. Gli autori hanno dimostrato come il grado di infiammazione colecistica rappresenti la variabile più importante, influenzando non solo la visualizzazione di CD e CBD rispettivamente prima e dopo la dissezione, ma anche della giunzione cistico-infundibolo dopo la completa dissezione.

L'utilità della "near-infrared fluorescent cholangiography" (NIRF-C) è stata confermata anche da Yoshiya S



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI CHIRURGIA
Unità Operativa di Chirurgia Generale Provinciale
Direttore Prof. Carlo FEO



**Università
degli Studi
di Ferrara**

et al. [14] durante LC dopo drenaggio percutaneo transepatico della colecisti in pazienti con colecistite acuta grave. Il gruppo della colangiografia a fluorescenza ICG ha mostrato un tempo operatorio significativamente più breve, un tasso di conversione inferiore e una percentuale inferiore di colecistectomia subtotale [13].

1. SIGNIFICATO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico con un gruppo di controllo retrospettivo, senza l'utilizzo della fluorescenza, di colecistectomie videolaparoscopiche eseguite per colecistite acuta che si proporrà di valutare l'effettiva efficacia della nuova metodica di colangiografia fluorescente nei pazienti affetti da colecistite acuta sottoposti a intervento chirurgico preferibilmente entro le 24-72 h presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale dell'Ospedale del Delta, Azienda USL di Ferrara.

2. POPOLAZIONE IN STUDIO. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.

La popolazione in studio sarà rappresentata dai pazienti affetti da colecistite acuta litiasica e alitiasica.

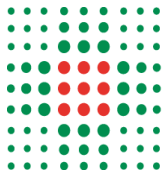
I criteri di inclusione sono i seguenti:

- a) pazienti con diagnosi clinica ed ecografica di colecistite acuta (sia litiasica che alitiasica) da sottoporre a colecistectomia videolaparoscopica preferibilmente entro le 24-72 h
- b) pazienti sottoposti a colecistectomia sequenziale post-ERCP
- c) pazienti operabili (ASA score 0-3)

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- a) pazienti con nota allergia al verde indocianina
- b) ASA score 4-5
- c) Pazienti non operabili con approccio laparoscopico per alto rischio cardio-respiratorio
- d) Precedenti interventi chirurgici sulle vie biliari
- e) Storia di cirrosi epatica o severa epatopatia
- f) Pazienti in stato di gravidanza e/o allattamento

3. DISEGNO DELLO STUDIO E SUA DESCRIZIONE



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI CHIRURGIA
Unità Operativa di Chirurgia Generale Provinciale
Direttore Prof. Carlo FEO



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Obiettivi primari:

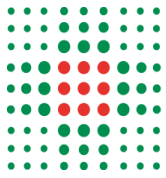
- Tempo di raggiungimento della *critical view of safety* ("*time to reach CVS*"): inteso come tempo intercorso tra l'esposizione e la completa dissezione del triangolo epato-cistico secondo le regole della CVS descritte da Strasberg *et al.* [15] nel 1995;
- Percentuale di corretta visualizzazione delle vie biliari extra-epatiche (CD, CHD, CBD, CD, CHD junction, eventuali dotto accessori o aberranti) nei diversi gradi di colecistite acuta secondo la classificazione AAST, differenziando in particolare le forme gangrenose (gradi IV-V) dalla non-gangrenose (gradi I-III);
- Durata totale dell'intervento;
- Tasso di conversione;
- Lesioni iatrogene delle vie biliari;

Obiettivi secondari:

- Complicanze post-operatorie a breve termine (30 giorni);
- Durata degenza ospedaliera;
- Mortalità a 30 giorni;

Lo studio consisterà nell'utilizzo sistematico della colangiografia fluorescente durante tutti gli interventi di colecistectomia videolaparoscopica per colecistite acuta, previa somministrazione endovenosa 45-60 min prima di ogni intervento del colorante vitale *Verdye* al dosaggio 0.05 mg/kg o 2.5 mg/dL, secondo le recenti linee-guida dell'International Society for Fluorescence Guided-Surgery (ISFGS) e l'ultima consensus conference pubblicata su *Annals of Surgery* 2021 [16]. Il paziente firmerà un consenso informato relativo alla somministrazione del colorante vitale, con tutte le informazioni relative alla metodica, gli eventuali benefici e rischi. E' inoltre prevista la possibilità di uscire dallo studio in qualsiasi momento senza che questo influisca sulle cure da dedicare al paziente. L'apparecchiatura utilizzata sarà la colonna Stryker già in dotazione presso il blocco operatorio dell'Ospedale del Delta dell'Azienda USL di Ferrara. Ciascun operatore, al termine dell'intervento, dovrà compilare un modulo sul quale verranno riportati i seguenti dati:

- a) dati anagrafici del paziente (cognome, nome, età, sesso);
- b) B.M.I. (Body Mass Index);
- c) precedente colangio-RM e/o CPRE;
- d) esperienza dell'operatore (intesa come n° interventi di colecistectomia VLP superiore a 50);
- e) le strutture biliari che vengono visualizzate dopo somministrazione del colorante vitale prima e dopo dissezione del triangolo di Calot;



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI CHIRURGIA
Unità Operativa di Chirurgia Generale Provinciale
Direttore Prof. Carlo FEO



**Università
degli Studi
di Ferrara**

-
- f) l'identificazione di eventuali anomalie delle vie biliari, dotto accessori o aberranti;
 - g) il tempo necessario al raggiungimento della CVS;
 - h) la durata totale dell'intervento;
 - i) eventuale conversione a chirurgia open;
 - j) eventuali lesioni iatrogene minori e/o maggiori sulle vie biliari;
 - k) complicanze post-operatorie;
 - l) durata della degenza post-operatoria;
 - m) mortalità a 30 giorni;

I risultati ottenuti verranno inseriti in un apposito database per la raccolta dati, con successiva anonimizzazione degli stessi allo scopo di tutelare il diritto alla privacy dei pazienti. La dimensione del campione sarà di almeno 120 colecistectomie videolaparoscopiche effettuate con la suddetta metodica. La durata totale dello studio sarà di un anno.

4. ANALISI STATISTICA

Per l'elaborazione dei dati raccolti si utilizzerà il software statistico SPSS versione 26.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation). I dati ottenuti verranno analizzati dapprima mediante un'analisi di tipo descrittivo con riepilogo di tutte le principali caratteristiche anagrafiche e antropometriche dei pazienti, delle caratteristiche riguardanti l'intervento chirurgico eseguito e delle eventuali complicanze.

Le variabili categoriche saranno riassunte utilizzando frequenze e percentuali e i dati continui saranno presentati tramite media e deviazione standard (SD). Il test U di Mann-Whitney sarà utilizzato per le variabili continue, mentre il test χ^2 per le variabili categoriali.

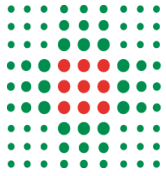
Le variabili con un valore $p < 0,05$ nelle analisi univariate, qualora presenti, saranno successivamente inserite in analisi di regressione logistica multivariata. Le curve ROC verranno inoltre eseguite per determinare il grado di affidabilità dei punteggi valutati. Tutti i valori di $p < 0,05$ sono considerati statisticamente significativi.

5. RISULTATI ATTESI.

Ci aspettiamo di osservare una riduzione dei tempi di intervento e un precoce raggiungimento della CVS, una riduzione del tasso di conversione, e di colecistectomie sub-totali; non ci aspettiamo significative differenze relative a lesioni iatrogene delle vie biliari, complicanze post-operatorie e mortalità.

6. FONTI DI FINANZIAMENTO

Trattandosi di uno studio no profit non ci sono costi a carico dell'Azienda e quindi del SSN.



7. APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO LOCALE

Lo studio sarà condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki, la Direttiva dell'Unione Europea sui Dispositivi Medici (93/42/ECC art.15) e le trasposizioni locali degli Stati membri.

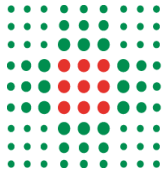
Lo studio verrà condotto in accordo con le linee guida relative agli studi clinici come sottolineato nella EN ISO 14155 ed in accordo con le buone norme di pratica clinica ed inizierà dopo aver ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico locale.

8. RESPONSABILE DELLA GESTIONE E MODALITA' DI VALUTAZIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI

Il responsabile dello studio sarà il Prof. Carlo Feo; la responsabilità della gestione e custodia dei dati sarà della UO di Chirurgia Generale dell'Azienda USL di Ferrara.

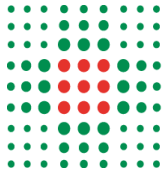
BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. **Way LW**, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, Hunter JG. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg* 2003; **237**: 460-469 [PMID: 12677139 DOI: 10.1097/01.SLA.0000060680.92690.E9]
2. **Nuzzo G**, Giuliani F, Giovannini I, Ardito F, D'Acapito F, Vellone M, Murazio M, Capelli G. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies. *Arch Surg* 2005; **140**: 986-992 [PMID: 16230550 DOI: 10.1001/archsurg.140.10.986]
3. **Pesce A**, Portale TR, Minutolo V, Scilletta R, Li Destri G, Puleo S. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy without intraoperative cholangiography: a retrospective study on 1,100 selected patients. *Dig Surg* 2012; **29**: 310-314 [PMID: 22986956 DOI: 10.1159/000341660]
4. **Pesce A**, Palmucci S, La Greca G, Puleo S. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; **12**: 121-128 [PMID: 30881079 DOI: 10.2147/CEG.S169492]
5. **Pesce A**, Latteri S, Barchitta M, Portale TR, Di Stefano B, Agodi A, Russello D, Puleo S, La Greca G. Near-infrared fluorescent cholangiography - real-time visualization of the biliary tree during elective



laparoscopic cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2018 Jun;20(6):538-545.

6. **Pesce A**, Piccolo G, La Greca G, Puleo S. Utility of fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 7877-7883 [PMID: 26167088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7877]
7. **Pesce A**, Piccolo G, Lecchi F, Fabbri N, Diana M, Feo CV. Fluorescent cholangiography: An up-to-date overview twelve years after the first clinical application. *World J Gastroenterol* 2021; 27(36): 5989-6003 [DOI: 10.3748/wjg.v27.i36.5989]
8. **Okamoto K**, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, Iwashita Y, Hibi T, Pitt HA, Umezawa A, Asai K, Han HS, Hwang TL, Mori Y, Yoon YS, Huang WS, Belli G, Dervenis C, Yokoe M, Kiriya S, Itoi T, Jagannath P, Garden OJ, Miura F, Nakamura M, Horiguchi A, Wakabayashi G, Cherqui D, de Santibañes E, Shikata S, Noguchi Y, Ukai T, Higuchi R, Wada K, Honda G, Supe AN, Yoshida M, Mayumi T, Gouma DJ, Deziel DJ, Liau KH, Chen MF, Shibao K, Liu KH, Su CH, Chan ACW, Yoon DS, Choi IS, Jonas E, Chen XP, Fan ST, Ker CG, Giménez ME, Kitano S, Inomata M, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; **25**: 55-72 [PMID: 29045062 DOI: 10.1002/jhbp.516]
9. **Dip F**, Lo Menzo E, White KP, Rosenthal RJ. Does near-infrared fluorescent cholangiography with indocyanine green reduce bile duct injuries and conversions to open surgery during laparoscopic or robotic cholecystectomy? *Surgery* 2021; **169**: 859-867 [PMID: 33478756 DOI:10.1016/j.surg.2020.12.008]
10. **Di Maggio F**, Hossain N, De Zanna A, Husain D, Bonomo L. Near-Infrared Fluorescence Cholangiography can be a Useful Adjunct during Emergency Cholecystectomies. *Surg Innov* 2020; 1553350620958562 [PMID: 32936054 DOI: 10.1177/1553350620958562]
11. **Daskalaki D**, Fernandes E, Wang X, Bianco FM, Elli EF, Ayloo S, Masrur M, Milone L, Giulianotti PC. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during robotic cholecystectomy: results of 184 consecutive cases in a single institution. *Surg Innov* 2014; **21**: 615-621 [PMID: 24616013 DOI: 10.1177/1553350614524839]
12. **Agnus V**, Pesce A, Boni L, Van Den Bos J, Morales-Conde S, Paganini AM, Quaresima S, Balla A, La Greca G, Plaudis H, Moretto G, Castagnola M, Santi C, Casali L, Tartamella L, Saadi A, Picchetto A,



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI CHIRURGIA
Unità Operativa di Chirurgia Generale Provinciale
Direttore Prof. Carlo FEO



**Università
degli Studi
di Ferrara**

Arezzo A, Marescaux J, Diana M. Fluorescence-based cholangiography: preliminary results from the IHU-IRCAD-EAES EURO-FIGS registry. *Surg Endosc* 2020; **34**: 3888-3896 [PMID: 31591654 DOI: 10.1007/s00464-019-07157-3]

13. Dip F, LoMenzo E, Sarotto L, Phillips E, Todeschini H, Nahmod M, Alle L, Schneider S, Kaja L, Boni L, Ferraina P, Carus T, Kokudo N, Ishizawa T, Walsh M, Simpfendorfer C, Mayank R, White K, Rosenthal RJ. Randomized Trial of Near-infrared Incisionless Fluorescent Cholangiography. *Ann Surg* 2019; **270**: 992-999 [PMID: 30614881 DOI: 10.1097/SLA.00000000000003178]

14. Yoshiya S, Minagawa R, Kamo K, Kasai M, Taketani K, Yukaya T, Kimura Y, Koga T, Kai M, Kajiyama K, Yoshizumi T. Usability of Intraoperative Fluorescence Imaging with Indocyanine Green During Laparoscopic Cholecystectomy After Percutaneous Transhepatic Gallbladder Drainage. *World J Surg* 2019; **43**: 127-133 [PMID: 30105635 DOI: 10.1007/s00268-018-4760-1]

15. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995 Jan;180(1):101-25. PMID: 8000648.

16. Wang X, Teh CSC, Ishizawa T, Aoki T, Cavallucci D, Lee SY, Panganiban KM, Perini MV, Shah SR, Wang H, Xu Y, Suh KS, Kokudo N. Consensus Guidelines for the Use of Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery. *Ann Surg*. 2021 Jul 1;274(1):97-106. doi: 10.1097/SLA.00000000000004718. PMID: 33351457.

Ferrara, 05-11-2021

Il Direttore

U.O.C. Chirurgia Generale Prof. Carlo Feo