



Protocollo di studio

Titolo: LESIONI IATROGENE DELLA VIA BILIARE IN CORSO DI COLECISTECTOMIA. IMPATTO DEL TIPO DI TRATTAMENTO E DEL TIMING DI RIPARAZIONE SUI RISULTATI A DISTANZA: STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO ITALIANO.

Codice identificativo del protocollo: LESioni iatrogene della Via Biliare

Acronimo del protocollo: LES-VB

Versione finale: 1.1 del 15 Giugno 2022

Principal Investigator (PI): Prof. Felice Giuliani

Sub-Investigator (SI): Prof. Francesco Ardito

Unità di Chirurgia Generale e Epatobiliare

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

L.go A. Gemelli, 8

00168 – Roma

Tel.: + 39 06-30155626

e-mail: felice.giuliante@unicatt.it

francesco.ardito@unicatt.it

Data 15.06.2022

Firma _____

Protocollo. Versione 1.1 del 15.06.2022

INTRODUZIONE

La colecistectomia laparoscopica è il trattamento di scelta nei pazienti con calcolosi sintomatica della colecisti e rappresenta uno degli interventi più comunemente eseguiti nel mondo, sia in regime di elezione, che in urgenza.

Le lesioni iatrogene della via biliare rappresentano la complicanza più grave della colecistectomia con una frequenza variabile tra lo 0.4% e l'1.5%. Le lesioni iatrogene possono essere associate a gravi conseguenze postoperatorie in termini di morbilità, mortalità (riportata in letteratura fino al 3.5%), ma anche di qualità di vita a lungo-termine (limitazioni dell'attività lavorativa, gradi di invalidità permanente).

Le lesioni iatrogene possono essere molto complesse con associati danni vascolari sia arteriosi che portalici e quindi, il rapido riconoscimento del danno con una gestione multidisciplinare in Centri di riferimento, che possa offrire il trattamento riparativo adeguato, rappresenta oggi il fattore prognostico più importante per ottenere risultati a lungo-termine.

Oggi sono a disposizione diverse modalità di trattamento della lesione iatrogena, con diversi gradi di invasività, dal drenaggio percutaneo della raccolta biliare eco- o TC-guidata, a varie tecniche di trattamento endoscopico con CPRE, al trattamento chirurgico che può variare dalla semplice sutura biliare su Kehr all'epatico-digiunostomia alla placca ilare, alla resezione epatica, fino al trapianto di fegato. Per tali motivi la gestione multidisciplinare con chirurghi epatobiliari, radiologi, radiologi interventisti, endoscopisti esperti in CPRE complesse e intensivisti, è fondamentale per decidere il trattamento appropriato e il timing della riparazione.

La decisione del tipo di trattamento della lesione iatrogena è in relazione alla gravità della lesione. Il timing di riparazione può essere condizionato dalla presentazione clinica della lesione iatrogena: paziente itterico senza perdita di bile in addome vs. paziente con fistola biliare o con coleperitoneo e sepsi. Tuttavia, in letteratura non c'è un chiaro consenso sul miglior timing di riparazione. Infatti, se la maggior parte dei Centri di Riferimento preferiscono eseguire un trattamento riparativo tardivo nei pazienti con perdita di bile in addome, attendendo la chiusura della fistola biliare e la dilatazione delle vie biliari, altri Centri sostengono l'efficacia di un trattamento riparativo precoce anche nei casi di fistola biliare presente.

DISEGNO DELLO STUDIO: Studio no profit osservazionale, retrospettivo, multicentrico e di popolazione.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- **Obiettivo primario:** Avere una fotografia aggiornata del tipo di trattamento che viene oggi eseguito negli ospedali italiani in caso di lesione iatrogena della via biliare.
- **Obiettivo secondario:** Valutare il timing della riparazione sui risultati a distanza.

ENDPOINTS

- **End point primario:** Identificare il potenziale impatto del tipo di trattamento (chirurgico/endoscopico/percutaneo) della lesione iatrogena biliare sui risultati a distanza anche in relazione alla gravità della lesione.
- **End point secondario:** Individuare la relazione che intercorre tra il timing di riparazione (il timing viene definito come intervallo di tempo, espresso in giorni, tra la comparsa della lesione e la riparazione della stessa presso il centro partecipante allo studio) sui risultati a distanza, anche in funzione della gravità della lesione e alla sua presentazione clinica.

MATERIALI E METODI

Il progetto di ricerca è uno studio osservazionale multicentrico di tipo retrospettivo. Per questo studio verranno inclusi tutti i pazienti ricoverati negli ospedali italiani per lesione iatrogena della via biliare in corso di colecistectomia tra Gennaio 2000 e Dicembre 2020. Si stima di includere 120 pazienti trattati presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Roma e complessivamente 600. La data dell'ultimo follow-up per l'analisi dei risultati a distanza è 31.03.2022.

CRITERI DI INCLUSIONE

- Firma del Consenso Informato
- Pazienti con lesione iatrogena della via biliare in corso di colecistectomia sia open che laparoscopica
- Vengono incluse tutte le lesioni iatrogene della via biliare classificate sec. la classificazione di Strasberg:
Tipo A: fistola biliare da un dotto biliare minore ancora in connessione con la via biliare principale (deiscenza del moncone del dotto cistico o perdite biliari dal letto colecistico);

Tipo B: stenosi di una parte dell'albero biliare (in genere stenosi di un dotto biliare posteriore destro slittato in basso);

Tipo C: fistola biliare da un dotto periferico non più in comunicazione con la via biliare principale (in genere sezione di un dotto biliare posteriore destro slittato in basso);

Tipo D: lesione laterale della via biliare principale;

Tipo E: lesione completa della via biliare principale

E1: sezione della via biliare principale a >2 cm di distanza dalla convergenza biliare

E2: sezione della via biliare principale a <2 cm di distanza dalla convergenza biliare

E3: sezione della via biliare principale a livello della convergenza biliare che è preservata

E4: sezione della via biliare principale a livello della convergenza biliare che è separata

E5: sezione della via biliare principale e di un dotto biliare destro slittato in basso

Per ogni paziente verranno richiesti i seguenti dati:

- Demografica (sesso, età)
- ASA
- BMI
- Epatopatia
- Data colecistectomia
- Tecnica della colecistectomia
- Conversione dell'intervento
- Timing diagnosi lesione iatrogena
- Tipo trattamento intraoperatorio
- Tipo trattamento postoperatorio
- Trattamento percutaneo postoperatorio
- Numero trattamenti percutanei
- Trattamento endoscopico postoperatorio
- Numero trattamenti endoscopici
- Data trasferimento presso il centro partecipante allo studio
- Presentazione clinica della lesione al momento del trasferimento
- Necessità di trattamento del coleperitoneo
- Classificazione della lesione biliare sec. Bismuth

- Classificazione della lesione biliare sec. Strasberg
- Presenza di lesione vascolare e tipo di lesione
- Data trattamento della lesione presso il centro partecipante allo studio
- Tipo di trattamento
- Complicanze postoperatorie
- Mortalità a 90 giorni
- Data ultimo follow-up
- Comparsa di sintomi (ittero/colangite)
- Frequenza/anno dei sintomi
- Necessità di ri-trattamento della lesione
- Tipo di ri-trattamento

ANALISI STATISTICA

Essendo uno studio di popolazione non è necessario definire la dimensione campionaria.

Le caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoriali saranno sintetizzate ricorrendo alle principali tecniche di analisi statistica descrittiva. In particolare, le variabili categoriche verranno espresse come frequenze assolute e relative (percentuali).

In base alla forma distributiva, le variabili continue e normali saranno riportate come media e deviazione standard mentre quelle non gaussiane verranno presentate come mediana e range interquartile.

Le variabili qualitative saranno testate mediante il test di Fisher o il test del chi-quadrato, dove appropriato.

Nel caso di variabili continue gaussiane le differenze verranno testate mediante il test T di Student altrimenti si ricorrerà al test di Mann-Whitney.

Modelli di regressione univariati e/o multipli verranno fittati per individuare i potenziali fattori che influenzano i risultati a lungo-termine dopo il trattamento riparativo della lesione.

In particolare verrà valutato l'impatto del timing di riparazione (riparazione precoce vs. riparazione tardiva) sui risultati a distanza.

Fissato un valore soglia di $p < 0.2$, una stepwise regression verrà effettuata per selezionare le variabili da includere nel modello di regressione multipla finale.

Infine, un modello gerarchico verrà fittato per tener conto di potenziali differenze nel trattamento delle lesioni iatrogene nei diversi ospedali (centri) delle diverse regioni italiane, controllando per eventuali confondenti. A tal fine nel modello verrà incluso un termine di interazione.

Tutti i risultati saranno considerati statisticamente significativi quando il valore di $p < 0.05$.

Tutte le analisi statistiche saranno eseguite utilizzando il software R version 4.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, 2021).

COPERTURA ASSICURATIVA: non applicabile.

ASPETTI ECONOMICI: studio spontaneo non finanziato.

DURATA DELLO STUDIO: 1 anno.

RACCOLTA E GESTIONE DEI DATI

I dati verranno raccolti in forma pseudoanonimizzata e trattati in conformità alla vigente normativa in materia di protezione e sicurezza dei dati [6]. Per la raccolta sarà utilizzato l'applicativo REDCap ospitato presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS - Roma (<https://redcap-irccs.policlinicogemelli.it/>) e gestito dalla research core facility Data Collection-GSTeP (Gemelli Science and Technology Park). REDCap (Research Electronic Data Capture) è un sistema sicuro, basato su un applicativo web progettato specificatamente per supportare l'acquisizione dei dati per gli studi di ricerca, fornendo 1) un'interfaccia intuitiva per l'inserimento di dati convalidati; 2) audit trail per il tracciamento delle procedure di manipolazione ed esportazione dei dati; 3) procedure di esportazione automatizzate per lo scarico dei dati senza soluzione di continuità verso i comuni pacchetti statistici; e 4) procedure per l'importazione di dati da fonti esterne [7-8]. Solo le persone ufficialmente registrate come investigatori dello studio o preposti alla gestione dell'applicativo REDCap riceveranno un accesso autenticato alla piattaforma web e inseriranno/gestiranno i dati. Per lo studio verrà creato un apposito Case Report Form elettronico (eCRF) e gli investigatori avranno la responsabilità di garantire che la CRF sia compilata in modo corretto e completo. Il Centro Promotore valuterà la qualità dei dati e qualora necessario richiederà ai centri partecipanti maggiori dettagli sulla casistica di interesse.

VALUTAZIONE ETICA

Le procedure riportate in questo studio riguardanti la conduzione, lo svolgimento e la documentazione tengono fede ai principi etici riportati nella Good Clinical Practice e nella Dichiarazione di Helsinki e sue revisioni. Lo studio verrà condotto tenendo conto dei requisiti regolatori e degli adempimenti di legge. In particolare, il riferimento normativo è rappresentato dal DL n.211, 24/06/2003 e DM 17/12/2004 sugli studi no profit.

SCHEDA INFORMATIVA/MODULO DI CONSENSO INFORMATO

Lo studio è una analisi retrospettiva che include pazienti con lesione iatrogena della via biliare in corso di colecistectomia dal Gennaio 2000. Per tale motivo ci saranno pazienti che, all'ultimo follow-up eseguito in data 31.03.2022, possono essere deceduti. Il promotore dello studio si impegnerà a raccogliere il consenso informato di tutti i pazienti inclusi nello studio, ricontattabili dai centri partecipanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 101–125.
2. Nuzzo G, Giuliante F, Giovannini I, et al. Advantages of multidisciplinary management of bile duct injuries occurring during cholecystectomy. *Am J Surg* 2008; 195 (6): 763-769.
3. Cho JY, Baron TH, Carr-Locke DL, et al. Proposed standards for reporting outcomes of treating biliary injuries. *HPB (Oxford)* 2018; 20 (4): 370-378.
4. Booij KAC, Coelen RJ, de Reuver PR, et al. Long-term follow-up and risk factors for strictures after hepaticojejunostomy for bile duct injury: An analysis of surgical and percutaneous treatment in a tertiary center. *Surgery* 2018; 163 (5): 1121-1127.
5. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg* 2021; 16 (1): 30.
6. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
7. PA Harris, R Taylor, R Thielke, J Payne, N Gonzalez, JG. Conde, Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81.



8. PA Harris, R Taylor, BL Minor, V Elliott, M Fernandez, L O'Neal, L McLeod, G Delacqua, F Delacqua, J Kirby, SN Duda, REDCap Consortium, The REDCap consortium: Building an international community of software partners, J Biomed Inform. 2019 May 9 [doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208]