

Protocollo VERDEDT 2.0

Identificazione del dotto toracico mediante l'utilizzo del verde d'indocianina nei pazienti sottoposti ad esofagectomia

Codice Eudract
2020-003974-33

Studio di Fase II

Promotore

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Presidio Ospedaliero Santa Maria della Misericordia

Sperimentatori

dott. Massimo Vecchiato

SOC Chirurgia Generale – Presidio Ospedaliero Universitario “S. Maria della Misericordia”, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

dott. Antonio Martino

SOC Chirurgia Generale – Presidio Ospedaliero Universitario “S. Maria della Misericordia”, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

1. Introduzione	6
2. Obiettivi dello studio	7
3. Piano dello studio	7
3.1 Disegno dello studio	7
3.2 Popolazione dello studio	11
3.3 Consenso informato dei Soggetti coinvolti nello studio	11
3.4 Terapie concomitanti permesse e proibite	15
3.5 Criteri di interruzione dello studio	15
3.6 Schema visite/procedure e valutazioni	17
3.7 Beneficio/rischio	17

3.8 Segnalazione eventi avversi e valutazione della sicurezza del farmaco	18
3.8.1 Attribuzione/Valutazione della Causalità	20
3.8.2 Criteri di severità	20
3.8.3 Farmacovigilanza	21
4 IMP	22
4.1 Confezionamento	23
4.2 Etichettatura	23
4.3 Conservazione	24
4.4 Allestimento	24
4.5 Somministrazione	24
4.6 Contabilità	24
5. Gestione dei dati ed analisi statistica	24
5.1 Dati Registrati	25

5.2 Variabili di studio	25
5.3 Dimensione campionaria	25
5.4 Analisi Statistica	26
6. Durata dello studio	26
7. Considerazioni etiche/privacy	26
8. Bibliografia	28

LISTA ACRONIMI

AE	Evento avverso
ADR	Reazione avversa
ASA	American Society of Anesthesiologists
CRF	Schede di raccolta dati
FDA	Food and Drug Administration
GEJ	Giunzione gastro-esofagea
IC	Intervallo di confidenza
ICG	Verde d'indocianina
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	Institutional Review Board
MdC	Mezzo di Contrasto
NIR	Vicino infrarosso
OS	Somministrazione orale
pTNM	Pathological Tumor-node-metastasis
SNR	Rapporto segnale/rumore
SUSAR	Reazioni avverse serie inattese
TD	Dotto Toracico
yTNM	Clinical (yc) or Pathological (yp) Tumor-node-metastasis following systemic or radiation therapy

1. INTRODUZIONE

Il chilitorace è una grave complicanza post-operatoria, che si verifica nel 2-12% dei pazienti sottoposti ad esofagectomia (1). Ritarda l'alimentazione per os., aumenta la degenza ospedaliera e influisce negativamente sulla sopravvivenza globale. Inoltre, la lesione del dotto toracico (TD) porta a una riduzione dei fluidi corporei e dell'albumina con conseguente ipovolemia (1) e può causare la deplezione dei linfociti T (2-3). Il chilitorace è anche associato a polmonite con conseguente difficoltà respiratoria (1), che determina anche un aumento del rischio di sepsi (24%) (1). Il trattamento conservativo è associato ad un alto tasso di mortalità (82%); d'altra parte, il trattamento chirurgico espone un paziente fragile a un'ulteriore toracotomia o toracoscopia, con possibili complicanze respiratorie, che incidono quindi sulla sopravvivenza globale (6).

Una chiara identificazione intraoperatoria di TD è la misura profilattica più ragionevole per prevenire le sue lesioni. Tuttavia, l'identificazione intraoperatoria del decorso TD o della sede di leakage è spesso difficile. Il TD attraversa lo iato aortico tra la vena azygos e l'aorta, quindi attraversa la linea mediana nella 4a-5a vertebra toracica ed entra nella giunzione giugulare-succlavia sinistra (2). Sono stati proposti numerosi strumenti per identificare meglio il TD intraoperatoriamente (6-8). Una ricostruzione anatomica preoperatoria da linfangiografia e linfoscintigrafia è difficile da trasferire in campo operatorio. Un metodo tradizionale per identificare TD e ridurre il danno iatrogeno è la somministrazione orale di crema pesante o olio prima dell'intervento chirurgico (8).

Tuttavia, nella nostra esperienza, tale tecnica consente di visualizzare TD solo in una piccola percentuale di pazienti (circa il 10%, dati preliminari). Negli ultimi decenni la notevole diffusione della chirurgia mininvasiva è stata supportata da un progresso tecnologico nelle tecniche di imaging intraoperatorio. Nella chirurgia esofagea minimamente invasiva, l'uso intraoperatorio del verde d'indocianina (IGC) con fluorescenza nel vicino infrarosso (NIR) è una tecnica emergente per la valutazione della perfusione del tubulo gastrico (12). In letteratura, l'uso intraoperatorio della fluorescenza di IGC è stato riportato anche in chirurgia a cielo aperto per rilevare il TD e la sua lesione in pazienti con chilitorace dopo esofagectomia (14; 17) o dopo chirurgia polmonare (20-21). In questi casi l'indocianina veniva iniettata bilateralmente per via sottocutanea nella regione inguinale o nel mesentere dell'intestino tenue (12-13).

Asithate et al., attraverso l'iniezione sottocutanea di ICG nell'inguine, nella coscia (vicino alla grande vena safena rilevata dall'ecografia o palpazione) e nello stinco (vicino alla grande vena safena) in modelli animali, hanno ottenuto la visualizzazione intraoperatoria dell'anatomia del TD durante la toracotomia e la chirurgia toracoscopica video assistita, con luce fluorescente NIR, dimostrando un'alta sensibilità della tecnica (9).

Un'applicazione clinica di questo imaging intraoperatorio mediante l'utilizzo di ICG e NIR è descritta in un recente studio in cui gli autori hanno identificato il TD durante la dissezione laterale del collo (11).

Questo studio intende di dimostrare la fattibilità dell'utilizzo del verde d'indocianina in toracoscopia o in toracotomia guidata dalla fluorescenza nel vicino infrarosso (NIR) per identificare l'anatomia del TD e verificare la presenza di lesioni intraoperatorie durante l'esofagectomia.

2. OBIETTIVI

Obiettivo principale:

Valutare se l'uso di ICG guidata dalla NIR durante l'esofagectomia permette l'identificazione intraoperatoria del TD.

Obiettivi secondari:

Valutare l'incidenza di reazioni avverse, dolore, lesioni iatogene e/o complicanze nel sito di iniezione di ICG.

L'outcome principale è:

- tasso di identificazione intraoperatoria del dotto toracico, espresso come percentuale sul totale dei pazienti arruolati. (tempo di rilevazione: identificazione durante il tempo toracoscopico e/o toracotomico dell'intervento di esofagectomia)

Gli outcome secondari sono:

- tasso di incidenza di reazioni avverse, dolore, lesioni iatogene e/o complicanze nel sito di iniezione, espresso come percentuale di eventi sul totale di pazienti arruolati. (tempo di rilevazione: valutazione dell'endpoint secondario nell'immediato postoperatorio durante tutta la degenza del paziente)
- durata media di degenza post-operatoria in giorni.
- tasso di mortalità, espresso come percentuale di decessi sul totale dei pazienti arruolati.

PIANO DELLO STUDIO

3.1 Disegno dello studio

Studio interventistico, diagnostico, multicentrico, in aperto senza randomizzazione, con disegno a singolo braccio, no profit.

Tutti i pazienti con diagnosi di carcinoma dell'esofago verranno sottoposti a visita chirurgica (valutazione anamnesi patologica remota e prossima), test di gravidanza (se donne potenzialmente fertili e/o sospetto clinico/anamnestico), rivalutazione chirurgica dopo eventuale chemio radioterapia neoadiuvante. Nel contesto dell'ultima visita chirurgica verranno valutati i criteri di inclusione e di esclusione dello studio in oggetto, e se risultati idonei, ai pazienti verrà richiesta in tale contesto la firma al consenso informato alla partecipazione.

Se il paziente verrà sottoposto a chemio e/o radioterapia neoadiuvante, l'intervento di esofagectomia toracoscopica o toracotomica verrà effettuato dopo 8/9 settimana dalla fine terapia neoadiuvante, previa ristadiiazione al termine delle 6 settimane dalla fine della terapia.

Prima del tempo toracoscopico o toracotomico verrà effettuata la tecnica VERDEDT e verrà valutata l'identificazione del dotto toracico e dei suoi dotti aberranti ed afferenti, insieme alla valutazione di eventuali eventi avversi.

Successivamente il paziente seguirà il normale terapeutico previsto per tutti i pazienti sottoposti ad intervento di esofagectomia, verrà effettuata quotidianamente visita chirurgica, valutazione qualitativa e quantitativa del drenaggio toracico, valutazione degli esami di laboratorio (emocromo, creatinina, PCR, albuminemia).

Solo in caso di drenaggio toracico con output > 1000 ml/24h o con aspetto lattescente verrà effettuata un'analisi biochimica del liquido del drenaggio.

In 7° o 8° giornata postoperatoria verrà eseguito una radiografia con transito di MdC nelle prime vie digestive. In caso di referto negativo per spandimenti di MdC attraverso l'anastomosi esofago-gastrica ed in assenza di alterazioni quantitative e qualitative del liquido pleurico il drenaggio toracico verrà rimosso.

Dopo valutazione nutrizionale e adeguata ripresa dell'alimentazione per os il paziente verrà dimesso e solo in questo caso terminerà il percorso di quel paziente all'interno dello studio.

La fine dello studio coinciderà con l'ultima dimissione dell'ultimo paziente arruolato.

Tecnica chirurgica

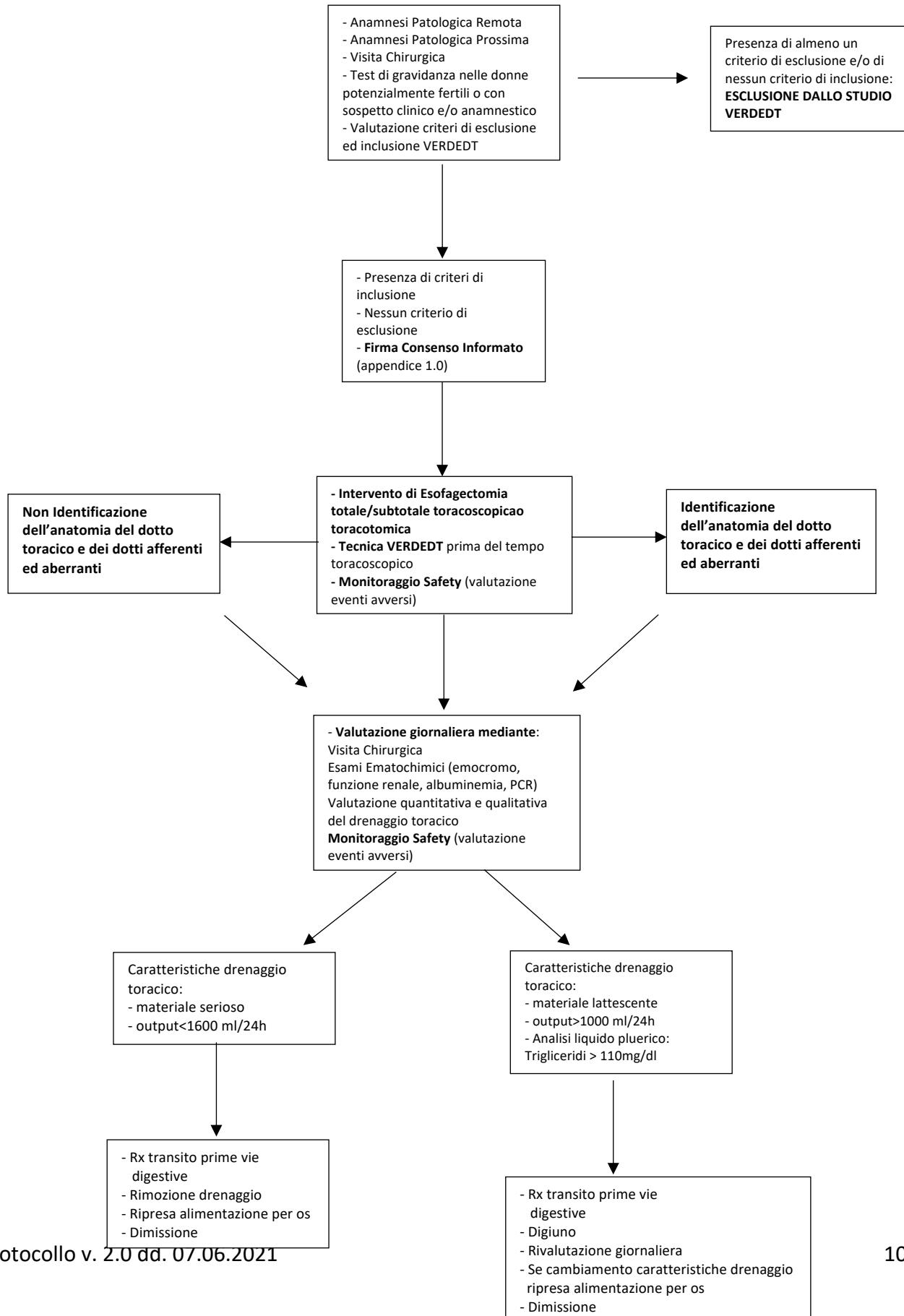
L'esofagectomia totale toacoscopica viene eseguita con la tecnica che abbiamo descritto nella nostra precedente pubblicazione (22). Dopo intubazione endotracheale a lume singolo i pazienti vengono messi in posizione prona o semiprona. Viene creato uno pneumotorace destro a 8 mmHg con una porta all'apice della scapola. Due o tre trocar operativi vengono inseriti nel 5° e nel 9° spazio intercostale destro. Il legamento polmonare e la pleura mediastinica vengono divisi. La vena azygos viene isolata e divisa a livello del suo arco usando una suturatrice vascolare. La dissezione dell'esofago con il tessuto periesofageo e la linfoadenectomia in blocco vengono eseguite caudalmente allo iato diaframmatico e cranialmente alla cupola pleurica o all'arco azygos in caso di esofagectomia subtotale, usando un uncino coagulante. La medesima procedura può essere eseguita attraverso toracotomia destra con esclusione polmonare. Il tubulo gastrico viene creato in laparoscopia o laparotomia. Dopo la mobilizzazione dello stomaco con conservazione dei vasi, il tubulo gastrico viene costruito con più suturatrici lineari. I linfonodi celiaci vengono sezionati. Viene eseguita la cervicotomia sinistra e l'esofago superiore viene isolato e sezionato. Viene confezionata un'anastomosi cervicale termino-laterale utilizzando una suturatrice circolare. Nella tecnica sec. Ivor-Lewis, la dissezione esofagea segue il tempo laparoscopico: la parte distale dell'esofago viene legata con un loop e l'esofago viene quindi diviso con una forbice per elettrocauterizzazione. Nel moncone esofageo prossimale viene creata una borsa di tabacco con un Prolene 2/0 e l'incidine della suturatrice circolare viene introdotta nel moncone esofageo.

L'incisione del trocar inferiore viene ingrandita e viene inserito un dispositivo di protezione/retrazione della ferita chirurgica. Viene quindi eseguita un'anastomosi esofago-gastrica intratoracica. Non viene eseguita la legatura preventiva del dotto toracico e dopo l'esofagectomia vengono lasciati nel torace uno o due drenaggi toracici.

Lo studio interventistico in oggetto prevede l'utilizzo del verde diagnostico / verde indocianina, VERDYE 5 mg / ml codice ATC V04CX.

L'ICG venne approvato per uso clinico dal 1959 dalla FDA. In questo studio, vengono iniettati 0,5 mg / kg di ICG ricostituito in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, in ciascun paziente per via percutanea, nel centro germinativo dei linfonodi inguinali superficiali bilaterali prima della toracoscopia e toracotomico nell'esofagectomia totale e dopo il tempo laparoscopico e laparotomico nell'esofagectomia subtotale sec. Ivor-Lewis. Viene utilizzata la tecnologia KARL STORZ OPAL1® per NIR potenziato con ICG. Con il pedale o il pulsante sinistro della telecamera possiamo passare dalla modalità standard alla modalità NIR durante il funzionamento e possiamo controllare l'anatomia (condotto tributario e aberrante) e le potenziali lesioni intraoperatorie del TD. Verranno registrati la dose di ICG, il tempo di visualizzazione, gli eventi avversi intraoperatori e post-operatori.

Flow Chart



3.2 Popolazione dello studio

La popolazione in studio sarà costituita da circa 197 pazienti (considerando una media di circa 20 pazienti per centro) che arriveranno presso i centri partecipanti allo studio mediante visita ambulatoriale o ospedalizzazione con diagnosi di carcinoma dell'esofago.

Criteri di inclusione

1. Pazienti ≥ 18 anni con diagnosi di neoplasia dell'esofago o GEJ sottoposti a esofagectomia toracoscopica e toracotomica.
2. Classe I, II o III dell'American Society of Anesthesiologists (ASA)
3. Chirurgia elettiva
4. Capacità di esprimere il consenso informato alla partecipazione allo studio

Criteri di esclusione

1. Classe IV-V dell'American Society of Anesthesiologists (ASA)
2. Pazienti con ipertiroidismo e/o adenomi autoimmuni della tiroide
3. Allergia al mezzo di contrasto, ipersensibilità allo iodio, al verde d'indocianina o allo ioduro di sodio.
4. Pazienti che non possono essere sottoposti a esofagectomia transtoracica
5. Gravidanza o allattamento o test di gravidanza positivo (da eseguire nelle donne potenzialmente fertili)
6. Grave insufficienza renale (GFR stimata < 30 mL/min/1,73 m² al momento dello screening)
7. Partecipazione ad uno studio clinico in cui è stato somministrato un farmaco sperimentale entro 30 giorni o 5 emivite del farmaco in studio
8. Qualsiasi condizione clinica che a giudizio dello sperimentatore renderebbe il paziente non idoneo per lo studio
9. Pazienti che rifiutano di dare il proprio consenso scritto alla partecipazione allo studio

3.3 Consenso informato dei Soggetti coinvolti nello studio

A tutti i pazienti che giungeranno a visita presso il nostro nosocomio, dopo dettagliata anamnesi, patologica remota e patologica prossima, e visita chirurgica ed inserimento in lista per intervento di esofagectomia, verrà valutato presentino i criteri di inclusione dello studio VERDEDT o non presentino nessuno dei criteri di esclusione dello studio in oggetto. Successivamente verrà illustrato loro le caratteristiche dello studio e solo dopo parere positivo del paziente verrà richiesta la firma del consenso informato dello studio in oggetto.

Nell'ottenere e documentare il consenso informato, lo sperimentatore deve ottemperare alle disposizioni normative applicabili e deve aderire alla good clinical practice ed ai principi etici che

hanno la loro origine nella “dichirazione di Helsinki”. Prima di iniziare lo studio, lo sperimentatore deve avere approvazione/parere favorevole per iscritto dell’IRB/IEC sul modulo di consenso informato scritto e di ogni altra informazione scritta da fornire ai soggetti.

Il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra informazione scritta che verranno forniti ai soggetti, devono essere riveduti ogni volta che divengano disponibili nuove informazioni importanti pertinenti per il consenso del soggetto. Qualsiasi modulo di consenso informato scritto e le informazioni scritte modificati devono ricevere l’approvazione /parere favorevole dell’IRB/IEC prima di essere usati. Il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto saranno informati tempestivamente qualora divengano disponibile nuove informazioni rilevanti per la volontà del soggetto a continuare la sua partecipazione allo studio. La comunicazione di queste informazioni deve essere documentata.

Né lo sperimentatore né il personale che partecipa allo studio devono esercitare alcuna coercizione od influenza indebita su un soggetto per indurlo a partecipare od a continuare a partecipare ad uno studio.

Nessuna delle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, dovrà contenere un linguaggio che costringa il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto a rinunciare, anche solo apparentemente, ad eventuali diritti legali oppure che esoneri o sembri esonerare lo sperimentatore, l’istituzione, lo sponsor od i loro rappresentanti dalla responsabilità per negligenza.

Lo sperimentatore, o una persona da lui designata, informerà con completezza il soggetto o, se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, il suo rappresentante legalmente riconosciuto, di tutti gli aspetti inerenti lo studio, inclusi le informazioni scritte e parere favorevole/approvazione dell’IRB/IEC.

Il linguaggio usato nelle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, sarà il più possibile pratico, non tecnico e dovrà essere comprensibile per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto e per il testimone imparziale, ove applicabile.

Prima che possa essere ottenuto il consenso informato, lo sperimentatore od una persona da lui designata lascierà al soggetto, od al suo rappresentante legalmente riconosciuto, tutto il tempo necessario e la possibilità di informarsi in merito ai particolari dello studio prima di decidere se

partecipare o meno ad esso. A tutte le domande relative allo studio sarà data una risposta soddisfacente per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto.

Prima della partecipazione del soggetto allo studio, il modulo di consenso informato scritto dovrà essere firmato e datato personalmente dal soggetto, o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto, e dalla persona che ha condotto la discussione relativa al consenso informato.

Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato. Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che: il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati al soggetto o ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto; il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio; il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi e che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.

Sia la discussione sul consenso informato che il modulo di consenso informato scritto ed ogni altra eventuale informazione scritta che deve essere fornita al soggetto comprenderà una spiegazione di quanto segue:

- a) Che lo studio implica ricerca.
- b) Lo scopo dello studio.
- c) Il/I trattamento/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti.
- d) Le procedure dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive.
- e) Le responsabilità del soggetto.
- f) Quegli aspetti dello studio che siano sperimentali.
- g) I benefici ragionevolmente previsti. Qualora non vi è alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole.

- h) La/e procedura/e o il/i ciclo/i di trattamento alternativi che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi importanti.
- i) L'indennizzo e/o il trattamento disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio.
- j) L'eventuale rateizzazione prevista del pagamento dell'indennità/rimborso per il soggetto che partecipa allo studio.
- k) Che la partecipazione del soggetto allo studio è volontaria e che il soggetto può rifiutarsi di partecipare allo studio o può ritirarsi dallo studio, in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici di cui il soggetto ha comunque diritto.
- l) Che allo/agli addetti al monitoraggio, o allo/agli addetti alla verifica, all'IRB/IEC ed alle autorità regolatorie sarà consentito l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una verifica delle procedure dello studio clinico e/o dei dati, senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che, firmando un modulo di consenso informato, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso.
- m) Che le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute riservate e, nella misura permessa dalle leggi e/o dalle regolamentazioni applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili. Se i risultati dello studio vengono pubblicati, l'identità del soggetto resterà segreta.
- n) Che il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, sarà informato tempestivamente, qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo studio.
- o) La/e persona/e da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e chi contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio.
- p) Le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta.
- q) La durata prevista della partecipazione del soggetto allo studio.
- r) Il numero approssimativo di soggetti che partecipano allo studio.

Prima della partecipazione allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia del modulo di consenso informato scritto firmata e datata ed ogni altra informazione scritta fornita ai soggetti. Durante la partecipazione del soggetto allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia firmata e datata degli aggiornamenti del modulo di consenso informato ed una copia di eventuali modifiche delle informazioni scritte fornite ai soggetti.

In situazioni d'emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con l'approvazione/parere favorevole documentato dell'IRB/IEC, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario.

3.4 Terapie concomitanti permesse e proibite

L'uso concomitante di alcuni medicinali e di iniettabili può alterare l'assorbimento. L'assorbimento è ridotto dagli iniettabili contenenti sodio bisolfito.

Medicinali e sostanze che possono ridurre l'assorbimento:

- Anticonvulsivanti
- Bisolfiti
- Aloperidolo
- Eroina
- Meperidina
- Metamizolo
- Metadone
- Morfina
- Nitrofurantoina
- Alcaloidi dell'oppio
- Fenobarbital
- Fenilbutazone

Medicinali e sostanze che possono aumentare l'assorbimento:

- Ciclopropano
- Probenecid
- Rifamicina
-

Tutte le terapie che non includono i sopracitati medicinali e/o sostanze sono permesse.

3.5 Criteri di interruzione dello studio

Il paziente ha diritto di ritirare in qualsiasi momento il consenso alla partecipazione allo studio.

In qualsiasi momento avrà la possibilità di ritirarsi senza addurre alcuna motivazione e senza subire alcuna conseguenza o perdita dei benefici.

Il soggetto coinvolto nello studio verrà informato che il rifiuto a conferire i dati personali non gli consentirà di partecipare allo studio.

Se il paziente deciderà di non partecipare allo studio non verrà attuata nessuna modifica del percorso terapeutico del paziente, senza pregiudicare le cure mediche né i diritti legali e senza che tale scelta modifichi in alcun modo i miei rapporti con il personale medico e sanitario della struttura.

Verranno inoltre, valutati ed adottati i seguenti **criteri di discontinuazione** per la interruzione prematura dei pazienti dallo studio:

- Evidenze di inefficacia dell'IMP
- Insorgenza di reazioni avverse significative precedentemente sconosciute
- Reazioni avverse di intensità inaspettata
- Incidenza inaspettatamente elevata di reazioni avverse note

Il Promotore si riserva la facoltà di interrompere lo studio nel rispetto del benessere dei pazienti.

Inoltre verranno valutati ed adottati dal Promotore i seguenti **stopping criteria** per la interruzione prematura dei pazienti dallo studio:

- Decisione di interruzione del promotore secondo cui la prosecuzione dello studio non è più giustificata per motivi clinici o etici
- Scarso arruolamento di soggetti che completano lo studio improbabilmente entro un intervallo di tempo accettabile
- Ritiro dell'IMP dal mercato per motivi di sicurezza

La sperimentazione inoltra potrebbe essere conclusa o sospesa su richiesta delle Autorità Sanitarie.

3.6. Schema visite/procedure e valutazioni

Visite/procedure/valutazioni	Selezione Basale (giorno-15/0)	Giorno 0 (basale)	Da Giorno 1 a Giorno N (dimissione)
Visita chirurgica	X	X	X
Criteri di incl./escl.	X	X	
Consenso informato	X		
Test di gravidanza (solo nelle donne potenzialmente fertili o con sospetto clinico anamnestico)	X		
Esami di laboratorio (emocromo, coagualazione, albuminemia, funzionalità renale)	X	X	X
Valutazione caratteristiche qualitative/quantitative drenaggio toracico			X
Tecnica VERDEDT		X	
Eventi avversi		X	X
Reazioni avverse		X	X

3.7 Beneficio/rischio

Il verde d'indocianina presenta diverse proprietà cliniche eccellenti, che sono state accuratamente verificate durante il suo lungo uso clinico.

- E' un medicinale non tossico e non ionizzante
- Si lega efficacemente alle lipoproteine del sangue, non fuoriuscendo dalla circolazione e quindi è ideale per l'angiografia
- Breve tempo di vita nella circolazione sanguina che consente applicazioni ripetute
- Buon rapporto segnale/rumore (SNR)
- Servono dispositivi di imaging semplici ed economici per poter rilevare la fluorescenza

Una chiara identificazione intraoperatoria di TD è la misura profilattica più ragionevole per prevenire le sue lesioni. Tuttavia, l'identificazione intraoperatoria del decorso TD o della sede di leakage è spesso difficile. Sono stati proposti numerosi strumenti per identificare meglio il TD intraoperatoriamente. Una ricostruzione anatomica preoperatoria da linfangiografia e linfoscintigrafia è difficile da trasferire in campo operatorio inoltre esponendo il paziente a

radiazioni ionizzanti. Un metodo tradizionale per identificare TD e ridurre il danno iatrogeno è la somministrazione orale di crema pesante o olio prima dell'intervento chirurgico.

Tuttavia, nella nostra esperienza, tale tecnica consente di visualizzare TD solo in una piccola percentuale di pazienti (circa il 10%, dati preliminari).

Per tali motivi l'utilizzo del verde d'indocianina permetterebbe di utilizzare un medicinale con relativi bassi rischi e bassi costi, permettendo di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti con un'alta percentuale di successo.

3.8 Segnalazione eventi avversi e valutazione della sicurezza del farmaco

In pazienti con o senza storie di allergia agli ioduri sono state riportate reazioni anafilattiche o orticarie dopo la somministrazione di verde d'indocianina.

In casi molto rari è stato descritto anche spasmo dell'arteria coronaria.

È noto che in casi molto rari l'iniezione di preparazioni di verde indocianina può causare nausea e reazioni anafilattoidi o anafilattiche (<1/10000). In pazienti con insufficienza renale terminale la possibilità di verificarsi di una reazione anafilattica sembra essere aumentata. I sintomi che devono essere ricordati sono: agitazione, sensazione di calore, prurito, orticaria, accelerazione del battito cardiaco, caduta della pressione sanguigna e riduzione del respiro, broncospasmo, rossore, arresto cardiaco, laringospasmo, edema facciale, nausea. Insieme alla reazione anafilattoide può manifestarsi ipereosinofilia.

Se contrariamente alle aspettative, si manifestano i sintomi di anafilassi, bisogna immediatamente prendere le seguenti misure di sicurezza:

- interrompere l'ulteriore somministrazione di VERDYE lasciando il catetere o la cannula nella vena
- tenere libere le vie aeree
- iniettare 100–300 mg di idrocortisone o di una preparazione simile con iniezione endovenosa rapida
- ripristinare il volume con soluzione isotonica di elettroliti
- dare ossigeno, monitorare la circolazione
- somministrare lentamente antistaminici per via endovenosa

In caso di shock anafilattico sono indicate le seguenti misure aggiuntive:

- mettere il paziente in posizione supina con le gambe in alto
- ripristinare rapidamente il volume con ad es. soluzioni elettrolitiche isotoniche (infusione pressoria), plasma expanders
- somministrare immediatamente 0.1–0.5 mg di adrenalina diluita a 10 ml con lo 0.9% soluzione salina per via endovenosa (ripetere dopo 10 minuti)

se necessario) Molto raramente (<1/10000) si manifestano reazioni orticariche della pelle.

Nello studio in oggetto onde evitare e ridurre al minimo il rischio del paziente ad andare incontro agli effetti indesidarti sopra descritti si è deciso di escludere dalla studio tutti i pazienti con diagnosi di carcinoma dell'esofago ma che presentino i seguenti criteri di esclusione:

- Pazienti con ipertiroidismo e/o adenomi autoimmuni della tiroide
- Allergia al mezzo di contrasto, ipersensibilità allo iodio, al verde d'indocianina o allo ioduro di sodio
- Grave insufficienza renale (GFR stimata < 30 mL/min/1,73 m² al momento dello screening)

Si definisce evento avverso (AE) (articolo 2, lettera m, direttiva 2001/20/CE) qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesti in un paziente della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto casuale con questo trattamento.

Si definisce reazione avversa (ADR) qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata. La definizione comprende anche gli errori di medicazione e le utilizzazioni non previste nel protocollo, compresa la cattiva utilizzazione o l'abuso del prodotto. Inoltre, suggerisce la ragionevole eventualità di un nesso causale tra l'evento e il medicinale sperimentale. (*Direttiva 2001/20/CE; Guida CT-3*).

Si definisce evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR) (articolo 2, lettera 0, direttiva 2001/20/CE) qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenita o un difetto alla nascita.

Le notifiche che apportano informazioni significative sulla specificità, l'aumento della frequenza o la gravità di un effetto serio indesiderato conosciuto e già documentato costituiscono eventi inattesi. Si definisce reazione avversa inattesa (articolo 2, lettera p, direttiva 2001/20/CE) quella reazione avversa la cui natura o gravità non concorda con le informazioni relative al prodotto.

Si definisce sospetto di reazioni avverse serie inattese (SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) una reazione avversa la cui natura o gravità non concorda con le informazioni relative al prodotto (come il dossier per lo sperimentatore per un prodotto in fase di sperimentazione non autorizzato o, nel caso di un prodotto autorizzato, il foglietto illustrativo allegato al sunto delle caratteristiche del prodotto) (*Direttiva 2001/20/CE; Guida CT-3*).

3.8.1 Attribuzione/Valutazione della Causalità

L'attribuzione/valutazione della causalità è una determinazione che descrive la relazione o associazione del prodotto in studio con un eveno avverso.

Lo sperimentatore fornisce la valutazione della causalità o della relazione tra eventi avversi e studio del farmaco.

I criteri includono:

- 1) Relazione temporale tra evento avverso e la somministrazione del farmaco;
- 2) Se è stata identificata un'eziologia alternativa;
- 3) Se è stata identificata una plausibilità biologica.

Le categorie di valutazione della causalità utilizzate in questo studio sono descritte in seguito.

Valutazioni in causalità considerate non correlate al farmaco in studio:

- Nessuno: l'evento è correlato a un'eziologia diversa dal farmaco in studio. L'alternativa l'eziologia dovrebbe essere documentata.
- Improbabile: l'evento è improbabile che sia correlato allo studio del farmaco e probabilmente correlato a fattori diversi dal farmaco studiato. Una spiegazione alternativa è più probabile (ad esempio, uso concomitante di droghe o malattie concomitanti), o la relazione temporale suggerisce che la relazione è improbabile.

Valutazioni di causalità considerate correlate al farmaco in studio:

- Possibile: esiste un'associazione tra l'evento e l'amministrazione del studio del farmaco e esiste un meccanismo plausibile per l'evento da correlare allo studio droga; ma potrebbe esserci anche un'eziologia alternativa, come le caratteristiche del stato clinico o malattia di base del paziente.
- Probabile: esiste un'associazione tra l'evento e la somministrazione del farmaco in studio; esiste un meccanismo plausibile affinché l'evento sia correlato al farmaco ma non possono essere ragionevolmente spiegati da caratteristiche note dello stato clinico del paziente o un'eziologia alternativa non sono evidenti.
- Definito: esiste un'associazione tra l'evento e la somministrazione del farmaco; esiste un meccanismo plausibile affinché l'evento sia correlato al farmaco in studio, cause diverse dal farmaco in studio sono escluse e / o l'evento è riapparso dopo la riesposizione al farmaco in studio.

3.8.2 Criteri di severità

La valutazione della gravità degli eventi avversi sarà effettuata da NCI CTCAE v5.0.

Per eventi non contenuti nel CTCAE, l'investigatore può assegnare l'intensità in base al Protocollo v. 2.0 dd. 07.06.2021

seguente scala di classificazione CTCAE generica:

- Grado 1: lieve; sintomi asintomatici o lievi, solo osservazioni cliniche o diagnostiche; intervento non indicato.
- Grado 2: Moderato; indicato intervento minimo, locale o non invasivo; attività strumentali limitate adeguate all'età della vita quotidiana (ADL).
- Grado 3: grave o clinicamente significativo ma non immediatamente pericoloso per la vita; ricovero o prolungamento del ricovero indicato; invalidante.
- Grado 4: conseguenze potenzialmente letali; indicato un intervento urgente.
- Grado 5: Morte correlata ad AE

3.8.3 Farmacovigilanza

La valutazione della sicurezza consisterà nel monitoraggio e nella registrazione delle reazioni avverse al farmaco (SAR), evento avverso, eventi avversi seri (SAE), delle reazioni avverse sospette inattesi gravi, degli eventi avversi inattesi e degli eventi avversi gravi.

La notifica di sospetti di reazioni avverse serie inattese all'autorità competente verrà effettuata sia direttamente che attraverso lo Eudravigilance Clinical Trials Module.

Lo Sperimentatore:

- notifica immediatamente al promotore qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata. Alla notifica immediata seguono dettagliate relazioni scritte. In tale notifica, come nelle relazioni successive, i soggetti della sperimentazione sono identificati tramite un codice. La notifica immediata dovrebbe essere effettuata dallo sperimentatore entro un termine molto breve, che non deve in ogni caso superare le 24 ore dopo che sia venuto a conoscenza dell'evento avverso serio.

Nel caso in cui la notifica non sia richiesta immediatamente, effettua la notifica entro un termine adeguato, tenendo conto delle specificità della sperimentazione e dell'evento avverso serio, nonché di eventuali indicazioni del protocollo o dell'opuscolo dello sperimentatore.

- notifica al promotore gli eventi avversi non seri e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza, in conformità agli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.

Il Promotore:

- registra tutti gli eventi avversi notificatigli dal/dagli sperimentatori;

- garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospetti di reazioni avverse serie inattese (SUSAR), che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o siano

potenzialmente letali, vengano registrate e notificate al più presto alle autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati, nonché al comitato etico, e comunque entro sette giorni da quando lo sponsor è venuto a conoscenza del caso, e che informazioni pertinenti sulle conseguenze siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.

Le altre SUSAR sono notificate alle autorità competenti interessate e al comitato etico interessato al più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore ne è venuto a conoscenza per la prima volta;

- informa anche gli altri sperimentatori;
- elabora una relazione annuale di sicurezza per l'autorità nazionale competente e il comitato etico.

Modalità di notifica delle SUSAR da parte del Promotore:

- all'autorità competente mediante l'Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM);
- al comitato etico che esprime il parere unico trasmissione di tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della sperimentazione clinica. I Comitati Etici non hanno accesso all'EVCTM.

La valutazione della serietà e della causalità è generalmente valutata dallo sperimentatore. La valutazione della prevedibilità è generalmente valutata dal Promotore.

Le responsabilità del Promotore vanno considerate attentamente quando questo ruolo è svolto dall'ASUFC.

4. IMP

Trattamento sperimentale

A tutti i pazienti arruolati nello studio clinico sono somministrati 0,5 mg/kg di Verde Indocianina ricostituito in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, in ciascun paziente per via percutanea, nel centro germinativo dei linfonodi inguinali superficiali bilaterali prima della toracoscopia o toracotomia nell'esofagectomia totale e dopo il tempo laparoscopico o laparotomico nell'esofagectomia subtotale.

E' prevista la somministrazione di un unico bolo il giorno 0. Successivamente alla somministrazione del farmaco i paziente verrà preparato come previsto dalla tecnica toracoscopica o toracotomica per l'esofagectomia presso il centro partecipante.

4.1 Confezionamento

Verde indocianina è fornito dalla Farmacia Ospedaliera. Trattandosi di studio clinico no-profit il costo del farmaco è a carico del fondo studi spontanei dell’Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, istituito ai sensi del DM 17/12/2004.

La specialità medicinale impiegata è VERDYE 5 mg/mL, fiale da 25 mg. Il principio attivo è Verde Indocianina (2- λ 7[1,1-dimetil-3-(4-solfobutil)-1H-benzen[e]indolin-2-ilidene]-1,3,5-epatatrienil λ -1,1-dimetil-3-(solfobutil)-1H-benzen[e]-indolo idrossido, sale interno, sale sodico). La formula molecolare è C43H47N2NaO6S2.

Verde indocinina è una polvere per soluzione iniettabile che successivamente alla ricostituzione con acqua per soluzioni iniettabili assume un colore verde scuro.

Ogni flaconcino contiene 25 mg di verde indocianina polvere per soluzione iniettabile. Il medicinale non contiene eccipienti.

4.2 Etichettatura

Il confezionamento primario e secondario è ri-etichettato in accordo alle Good Manufacturing Practice (GMP) - Annex XIII, utilizzando la scheda di etichettatura dedicata (allegato 1) La rietichettatura deve essere eseguita da un operatore e verificata da un farmacista.

Le etichette devono contenere i campi previsti dalle GMP, come riportato nell’esempio di etichetta seguente.

Studio clinico VERDEDT 2.0

EudraCT:

Promotore: Presidio Ospedaliero-Universitario “S. Maria della Misericordia” –

Udine

Sperimentatore Principale: Massimo Vecchiato

Verde indocianina 25 mg

Somministrare come indicato nel protocollo

Codice paziente _____

Data di dispensazione _____

Sperimentatore – Centro – n. tel: 3473130368: 0432552490

SOLO PER Sperimentazione Clinica

Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Assumere secondo le indicazioni del medico

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

4.3 Conservazione

Conservare il farmaco a temperatura inferiore a 30 °C, nell'imballaggio esterno per tenerli al riparo dalla luce.

4.4 Allestimento

Ciascun flaconcino di Verde indocianina 25 mg deve essere ricostituito immediatamente prima dell'uso, aggiungendo 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Si ottiene una soluzione iniettabile verde scuro con una concentrazione di 5 mg/ml (0.5% peso/volume).

Se la soluzione ottenuta risulta opaca, deve essere eliminata. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. Usare solo soluzioni chiare senza particelle visibili. Ciascuna fiala è per uso singolo ed è destinata ad un solo paziente.

Il medicinale non deve essere diluito con soluzioni contenenti sali (saline, soluzioni ringer, etc.) dal moneto che può portare a precipitazione del colorante.

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente e tenuta a riparo dalla luce.

L'allestimento del farmaco è effettuato dallo sperimentatore o da personale qualificato e adeguatamente formato, individuato dallo sperimentatore principale, sotto la supervisione dello stesso in accordo alla Procedura interna per l'allestimento sicuro dei farmaci parenterali.

4.5 Somministrazione

La somministrazione del farmaco sarà effettuata dallo sperimentatore o da personale qualificato e adeguatamente formato, individuato dallo sperimentatore principale, sotto la supervisione dello stesso.

La somministrazione è effettuata immediatamente dopo la ricostituzione del farmaco.

4.6 Contabilità

Lo sperimentatore (o un suo delegato) è responsabile della contabilità, riconciliazione e registrazione del farmaco (es: ricezione, somministrazione, distruzione fiale usate e non utilizzate). Saranno registrati i dati relativi al calcolo della dose, alla somministrazione e al regime posologico. (Allegato 2)

5. GESTIONE DEI DATI ED ANALISI STATISTICA

Tutti i dati saranno registrati in modo prospettico in apposite schede di raccolta dati (CRF) anonimizzate attraverso l'uso di un numero progressivo identificativo dei pazienti arruolati nello studio.

5.1 Dati registrati

Saranno registrati i potenziali fattori di rischio preoperatori di chilotorace specifici del paziente: età, genere, indice di massa corporea, insufficienza renale, malattie cardiovascolari o respiratorie, storia di chirurgia addominale e toracica, assunzione di terapie anticoagulanti, stadiazione della neoplasia, tipo istologico, terapia neoadiuvente, punteggio della American Society of Anesthesia, laparoscopia o laparotomia, toracoscopia o toracotomia, livello di anastomosi e tecnica (esofagectomia totale o subtotale, anastomosi cervicale o anastomosi esofago-gastrica intratoracica).

Durante l'intervento chirurgico saranno registrati i dati intraoperatori: tempo operativo, tempo di visualizzazione del dotto toracico dopo iniezione, presenza di drenaggio.

Durante il periodo di degenza postoperatorio e fino alla dimissione, i pazienti saranno esaminati quotidianamente dal chirurgo presente. Febbre (temperatura centrale $> 38^{\circ}\text{C}$), polso, segni addominali, movimenti intestinali, volume e aspetto del drenaggio (se presente) verranno registrati quotidianamente, eventuale presenza di chilotorace.

5.2 Variabili di studio

1. Fattori di rischio preoperatorio del chilotorace (età, sesso, indice di massa corporea, uso di cardioaspirina, diabete, malattie cardiovascolari, insufficienza renale, storia di chirurgia addominale e toracica, classe ASA I-II vs III, chemioradioterapia neoadiuvente)
2. Parametri operatori (approccio chirurgico, procedura per iniettare ICG, tecnica anastomotica, tempi operatori, stadio pTNM, stadio yTNM, tempo alla visualizzazione del dotto toracico)
3. Reazioni avverse, lesioni iatogene, complicanze o problemi nel sito di iniezione.
4. Chilotorace
5. Decesso
6. Durata della degenza post-operatoria

5.3 Dimensione campionaria

Nello studio saranno arruolati circa 197 pazienti (considerando una media di circa 20 pazienti per centro). Tale numerosità permetterà di valutare l'obiettivo primario dello studio, come di seguito descritto in dettaglio.

5.4 Analisi statistica

La numerosità campionaria è stata calcolata considerando come obiettivo principale il tasso di identificazione intraoperatoria del dotto toracico, espresso come percentuale sul totale dei pazienti arruolati.

Il calcolo della numerosità campionaria è stato effettuato come confronto di proporzioni, come ipotesi nulla è stato considerato che la proporzione di successi sia l'81% ($\pi = 0.81$) e come ipotesi

alternativa che la proporzione di successi sia superiore all'90%, un power di 0.95, un errore alfa di 0.05, si ottiene un campione di 197 pazienti (circa 20 pazienti per centro).

6. DURATA dello studio

Lo studio durerà complessivamente 14 mesi, comprensivi del periodo di arruolamento dei pazienti di 14 mesi.

7. CONSIDERAZIONI ETICHE/PRIVACY

Lo studio potrà cominciare ad arruolare pazienti solo dopo il parere dell'Autorità competente e del Comitato Etico.

Qualsiasi modifica al protocollo potrà essere implementata solo dopo formale autorizzazione dell'Autorità competente e del Comitato Etico.

La condotta dello studio seguirà le norme di buona pratica clinica e verranno predisposte tutte le azioni finalizzate a garantire la privacy dei soggetti coinvolti nello studio e la riservatezza dei loro dati personali secondo i principi della dichiarazione di Helsinki (World Medical Association 28 Ottobre 2013) e secondo le norme del d.lgs. 101/2018.

Allegato 1

Farmaco: Verde Indocianina 25 mg (VERDYDYE ®)

n. etichette disponibili _____

n. etichette utilizzate _____

Le etichette non utilizzate sono state distrutte SI NO n. etichette distrutte _____

Persona che eseguito la ri-etichettatura

Nome e cognome _____

Titolo _____

Data e firma _____

Persona che verificato la ri-etichettatura (Farmacista)

Nome e cognome _____

Titolo _____

Data e firma _____

Allegato 2

VERDE INDOCIANINA 25 MG (VERDYE®)										
RICEZIONE				DISPENSAZIONE			DISTRUZIONE		COMMENTI	SIGLA
DATA	LOTTO	SCAD.	QTA'	CODICE PAZ	DATA	QTA'	DATA	QTA'		

8.BIBLIOGRAFIA

1. Brinkmann S., Leers JM. (2016) Incidence and management of chylothorax after Ivor Lewis esophagectomy for cancer of the esophagus. *J Thoracic Cardiovascular Surg*, 151(5):1398-1404
2. Breaux J, Marks C. Chylothorax causing reversible T-cell depletion. *J Trauma*. 1988;28:705–707

3. Orange JS, Geha RS, Bonilla FA. Acute Chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr*. 2003 Aug; 143(2):243-9.
4. Shirotsuki R. (2018) Novel thoracoscopic navigation surgery for neonatal chylothorax using indocyanine-green fluorescent lymphography. *Journal of Pediatric Surgery* 53(2018) 1246-1249
5. Michele A. (2018) Use of direct near-infrared fluorescent lymphography for thoracoscopic thoracic duct identification in 15 dogs with chylothorax. *Veterinary Surgeon*. 2018;47:267-276
6. Reisenauer JS., Blackomn SH. (2017) Treatment of Postsurgical Chylothorax. *Ann Thorac Surg*, 105(1):254-262
7. Shair U. A, Manu S. S., Allan P. (2012). Thoracoscopic Thoracic duct ligation. . *Operative Techniques in Thoracic and cardiovascular Surgery*,, 292-301.
8. Shen Y, Feng M, Khan MA (2014). A simple method minimizes chylothorax after minimally invasive esophagectomy. *J Am Coll Surgeon*, 2018: 108-112.
9. Ashitate, Y, Tanaka E, Stockdale A. (2011). Near-infrared fluorescenze imaging of thoracic duct anatomy and function in open and video assisted thoracic surgery. *J Thorac and Cardiovasc Surg*, 142:31-38.
10. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finayson EV. (2002). Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*, 346:1128–1137.
11. Chakedis J, Shirley LA, Terando AM. (2018). Identification of the Thoracic Duct Using Indocyanine Green During Cervical Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*, 1-7.
12. Zehetner J, DeMeester SR, Alicuben ET. (2015). Intraoperative assessment of perfusion of gastric graft and correlation with the anastomotic leaks after esophagectomy. *Ann Surg*, 262:74-78.
13. Alander JT, Kaartinen I, Laaskso A. (2012). Review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*, 2012:1-26.

14. Kamiya, K, Unno N. Konno H. (2009). Intraoperative indocyanine green fluorescence lymphography, a novel imaging technique to detect a chyle fistula after an esophagectomy: report of a case. *Surg Today*, 39:421-424.
15. Koyanagi K, Ozawa S, Tachimori Y. (2016). Minimally invasive esophagectomy with patient in a prone position:a systematic review. *Surg Today*, 46:275-284.
16. Cagol M, Ruol A, Castoro C. (2009). Prophylactic thoracic duct mass ligation prevents chylothorax after transthoracic esophagectomy for cancer. *World J Surg*, 2009 Aug; 33(8):1684-6
17. Kaburagi T, Takeuchi H, Oyama T. (2013). Intraoperative fluorescence lymphography using indocyanine green in patient with chylothorax after esophagectomy: report of a case. *Surg Today*, 2013 Feb; 43(2):206-210.
18. Shair UA, Manu SS, Allan P. (2012). Thoracoscopic Thoracic duct ligation. *Operative Techniques in Thoracic and cardiovascular Surgery*, 292-301.
19. Lin Y, Li Z, Li G. (2017). Selective en masse ligation of the thoracic duct to prevent chyle leak after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2017 Jun;103(6):1802-1087
20. Feng Y, Jian Z, Fan Y.. (2018). Near-infrared fluorescence-guided thoracoscopic surgical intervention for post operative chylothorax. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, Volume 26, Issue 2, Pages 171-175.
21. Jian Z, Fan Y, Guanchao J. (2016). Application of indocyanine gренn based near-infrared fluorescence imaging in thoracic surgery. *J Thorac Dis*, 2016 Oct; 8 (Suppl 9):S738-S743.
22. Petri R, Zuccolo M, Brizzolari M. (2012). Minimally invasive esophagectomy: thoracoscopic esophageal mobilization for esophageal cancer with the patient in prone position. *Surg. Endosc.* 2012 Apr;26(4):1102-7.
23. Strange S., Sziklavri Z. (2019). Modern Treatment Options for Postoperative Chylothorax: a Systematic Review. *Zentralbl Chir*. 2019 Jun;144(3): 290-297.
24. Paul S., Altorki NK., Port JL., Stiles BM., Lee PC. (2009). Surgical management of chylothorax. *Thorac Cardiovascular Surg*. 2009 Jun;57(4):226-8.

25. Yiyan L., Yanfen F., Shuishen Z. (2018) Effect of prophylactic thoracic duct ligation in reducing the incidence of postoperative chylothorax during esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Thorac Cardiovasc Surg 2018; 66(05):370-375.

Data, 09/04/2020
Sede, Udine

Sperimentatore