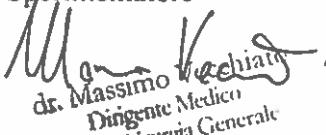


SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo dello studio	Identificazione del dotto toracico mediante l'utilizzo del verde d'indocianina nei pazienti sottoposti ad esofagectomia mininvasiva in posizione prona
Versione	n. 2 del 29/09/2019
Nazione	Italia
Numero di centri	1
Tipologia dello studio	Studio sperimentale con disegno a singolo braccio, no profit
Indicazione	Visualizzazione dell'anatomia del dotto toracico e dei suoi dotti aberranti.
Razionale	<p>Il chilitorace è una grave complicanza post-operatoria, che si verifica nel 2-12% dei pazienti sottoposti a esofagectomia. Ritarda l'assunzione orale, 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 e può causare la deplezione delle cellule T. Il chilitorace è anche associato a polmonite con conseguente difficoltà respiratoria, che determina anche un aumento del rischio di sepsi (24%). 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.</p> <p>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 dotto toracico 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-succavia sinistra. Sono stati proposti numerosi strumenti per identificare meglio il TD intraoperatoriamente. Una ricostruzione anatomica preoperatoria da linsangiografia e linsoscintigrafia 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.</p> <p>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 diffusa diffusione della chirurgia mininvasiva è stata supportata da un progresso tecnologico nelle tecniche di imaging intraoperatorio. Nella chirurgia esofagea mininvasiva, l'uso intraoperatorio di verde d'indocianina (IGC) con fluorescenza nel vicino infrarosso (NIR) è una tecnica emergente per la valutazione della perfusione del tubulo gastrico. 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 o dopo chirurgia polmonare. In questi casi il verde d'indocianina veniva iniettato bilateralmente per via sottocutanea nella regione inguinale o nel mesentere dell'intestino tenue. Asithate and Co., 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</p>

	animali, ha ottenuto la visualizzazione intraoperatoria dell'anatomia TD durante la toracotomia e la chirurgia toracoscopica video assistita, con luce fluorescente NIR, dimostrando un'alta sensibilità della tecnica. Questo studio intende dimostrare la fattibilità dell'utilizzo del verde d'indocianina in toracoscopia guidata dalla fluorescenza nel vicino infrarosso (NIR) per identificare l'anatomia del TD e verificare la presenza di lesioni intraoperatorie durante l'esofagectomia mininvasiva.
Obiettivi	Obiettivo primario dello studio è quello di valutare se l'uso di ICG in toracoscopia guidata dalla NIR durante l'esofagectomia permette l'identificazione intraoperatoria del dotto toracico. Obiettivi secondari: Valutare l'incidenza di reazioni avverse, dolore, lesioni iatrogeni e/o complicanze nel sito di iniezione di ICG.
Disegno dello studio	Studio sperimentale con disegno a singolo braccio: la popolazione dello studio sarà rappresentata da pazienti candidati ad intervento di esofagectomia mininvasiva elettiva per cancro dell'esofago.
Numero di pazienti	E' previsto l'arruolamento di 49 pazienti nell'arco temporale di 14 mesi, da Novembre 2019 a Gennaio 2021.
Criteri di Inclusione	1. Pazienti ≥ 18 anni con diagnosi di neoplasia dell'esofago o GEJ sottoposti a esofagectomia toracoscopica. 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 Capacità di esprimere il consenso informato alla partecipazione allo studio
Criteri di Esclusione	1. Classe IV-V dell'American Society of Anesthesiologists (ASA) 2. Allergia a mezzi di contrasto 3. I pazienti che non possono essere sottoposti a esofagectomia transtoracica 4. Gravidanza 5. Pazienti che rifiutano di dare il proprio consenso scritto alla partecipazione

Data, 18/10/2019
Sede, Udine

Sperimentatore

 dr. Massimo Vecchiali
 Dilegante Medico
 SOC. Chirurgia Generale

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

Protocollo Versione n. 1 del 29/09/2019

INTRODUZIONE

Il chilotorace 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 chilotorace 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-scuclavia 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 mini-invasiva è stata supportata da un progresso tecnologico nelle tecniche di imaging intraoperatorio. Nella chirurgia esofagea minimamente invasiva, l'uso intraoperatorio di 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 chilotorace 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 and Co., 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 guidata dalla fluorescenza nel vicino infrarosso (NIR) per identificare l'anatomia del TD e verificare la presenza di lesioni intraoperatorie durante l'esofagectomia mininvasiva.

OBIETTIVI

Obiettivo principale:

Valutare se l'uso di ICG in toracoscopia guidata dalla NIR durante l'esofagectomia mininvasiva 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.

METODI

Studio sperimentale con disegno a singolo braccio.

Tutti i pazienti sottoposti a esofagectomia mininvasiva elettiva che corrispondono ai criteri di inclusione dello studio, e saranno arruolati nello studio prospettico solo dopo aver fornito il proprio consenso informato scritto alla partecipazione.

Tecnica chirurgica

L'esofagectomia totale 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. 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 cadualmente allo iato diaframmatico e cranialmente alla cupola pleurica o all'arco azygos in caso di esofagectomia subtotale, usando un uncino coagulante. 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'incudine 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 in oggetto è una sperimentazione clinica di medicinale, ovvero mediante 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 diluito in 10 ml di soluzione fisiologica in ciascun paziente per via sottocutanea nei linfonodi inguinali superficiali bilaterali prima della toracoscopia nell'esofagectomia totale e dopo il tempo laparoscopico 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.

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 neoadiuvante, 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 ° C), polso, segni addominali, movimenti intestinali, volume e aspetto del drenaggio (se presente) verranno registrati quotidianamente, eventuale presenza di chilotorace.

L'outcome principale è:

- tasso di identificazione intraoperatoria del dotto toracico, espresso come percentuale sul totale dei pazienti arruolati.

Gli outcome secondari sono:

- tasso di incidenza di reazioni avverse, dolore, lesioni iatrogene e/o complicanze nel sito di iniezione, espresso come percentuale di eventi sul totale di pazienti arruolati
- durata media di degenza post-operatoria in giorni.
- tasso di mortalità, espresso come percentuale di decessi sul totale dei pazienti arruolati.

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.

Criteri di inclusione

1. Pazienti ≥ 18 anni con diagnosi di neoplasia dell'esofago o GEJ sottoposti a esofagectomia toracoscopica.
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. Allergia al mezzo di contrasto
3. Pazienti che non possono essere sottoposti a esofagectomia transtoracica
4. Gravidanza
5. Pazienti che rifiutano di dare il proprio consenso scritto alla partecipazione allo studio

Variabili di studio:

1. Fattori di rischio preoperatorio del chilitorace (età, sesso, incide di massa corporea, uso di cardioaspirina, diabete, malattie cardiovascolari, insufficienza renale, storia di chirurgia addominale e toracica, classe ASA I-II vs III, chemioradioterapia neoadiuvante)
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 iatrogene, complicanze o problemi nel sito di iniezione.
4. Chilitorace
5. Decesso
6. Durata della degenza post-operatoria

Dimensione campionaria

Nello studio saranno arruolati 49 pazienti. Tale numerosità permetterà di valutare l'obiettivo primari dello studio, come di seguito descritto in dettaglio.

Ci si attende che la procedura sperimentale consenta di individuare tutti i TD.

Una dimensione campionaria di 49 pazienti, quando il tasso di identificazione di TD è pari al 99%, permette di stimare un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) di ampiezza 9% (cioè, compreso tra 91% e 100%).

Analisi statistica

Saranno condotte analisi statistiche descrittive di tutte le variabili di studio, riportando frequenze assolute e relative e indici di tendenza centrale e di variabilità appropriati seconda del tipo di variabile (es. per variabili quantitative saranno media e deviazione standard e/o mediana e range interquartile).

L'associazione tra variabili sarà valutata utilizzando opportuni test statistici a seconda del tipo associazione da valutare e del tipo di variabili considerate (es. test Chi-quadrato, test t di Student, test di Mann-Whitney). Saranno considerati come statisticamente significativi valori del p-value dei test a 2 code <0.05.

I tassi di identificazione di TD, incidenza di chilotorace, mortalità o altre complicanze saranno calcolati come numero rispetto al totale di soggetti e saranno riportati con i rispettivi IC al 95%.

DURATA dello studio

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

CONSIDERAZIONI ETICHE/PRIVACY

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.

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, 18/10/2019
Sede, Udine

Sperimentatore
dr. Giacomo Vecchia
Dirigente Medico
SOC. Chirurgia Generale